

Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Zillikens

# **Prätherapeutische Metastasenwachstumsrate als Prädiktor des Therapieerfolges von Immuntherapie und zielgerichteter Therapie des malignen Melanoms**



Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Chiara Ebel

aus Bonn

Lübeck 2022

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Patrick Terheyden

2. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Henning Frenzel

**Tag der mündlichen Prüfung:**

**30.11.2022**

**Zum Druck genehmigt. Lübeck, den**

**30.11.2022**

**– Promotionskommission der Sektion Medizin –**

## Prätherapeutische Metastasenwachstumsrate als Prädiktor des Therapieerfolges von Immuntherapie und zielgerichteter Therapie des metastasierten malignen Melanoms

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Wagner, N. B., Lenders, M. M., Kühl, K., Reinhardt, L., André, F., Dudda, M., Ring, N., Ebel, C., Stäger, R., Zellweger, C., Lang, R., Paar, M., Gussek, P., Richtig, G., Stürmer, S. H., Kimeswenger, S., Oellinger, A., Forschner, A., Leiter, U., ... Eigentler, T. K. (2021). Pretreatment metastatic growth rate determines clinical outcome of advanced melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies: A multicenter cohort study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 9(5), e002350. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002350>

## Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.3 Diagnostik.....	2
1.3.1 Stadieneinteilung.....	5
1.3.2 Molekulargenetische Untersuchung.....	6
1.4 Therapie metastasiertes Melanom.....	6
1.4.1 Zusammenfassung S3 Leitlinie.....	6
1.4.2 Systemtherapie bei Inoperabilität.....	7
1.4.2.1 Immuncheckpoint-Inhibition.....	7
1.4.2.2 Zielgerichtete Therapie.....	8
1.4.3 Resistenzbildung.....	9
1.5 Aktuelle Empfehlung.....	10
1.5.1 Studienlage.....	10
1.5.2 Limitationen der Therapien.....	12
1.5.3 Therapieadhärenz.....	13
1.5.4 Ausblick.....	14
1.6 Prädiktive Faktoren.....	14
1.7 Ziel der Arbeit.....	16
2. Methoden und Material.....	18
2.1 Patientenkollektiv.....	18
2.2 Erhobene Daten.....	19
2.2.1 Allgemeine Daten.....	19
2.2.2 Metastasenspezifische Daten.....	19
2.2.3 Therapiespezifische Daten.....	20
2.2.4 Laborwerte.....	20
2.3 Erfassung der Metastasenwachstumsrate.....	21
2.3.1 Bestimmung der Target Läsion nach RECIST 1.1 Kriterien.....	21
2.4 Statistische Auswertung.....	23
2.5 Behandlungsschemata.....	26
2.5.1 Therapieschema der Immuntherapie.....	26
2.5.2 Therapieschema der zielgerichteten Therapie.....	27
2.6 Nebenwirkungen.....	28

3.	Ergebnisse .....	29
3.1	Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs .....	29
3.1.1	Metastasen .....	30
3.1.1.1	Metastasenwachstumsrate .....	30
3.1.1.2	Viszerale Metastasen nach MGR .....	31
3.1.1.3	Anzahl metastasierter Organe nach MGR.....	31
3.1.1.4	M-Stadium nach MGR .....	32
3.1.1.5	Hirnmetastasen nach MGR .....	32
3.1.1.6	Größte Targetläsion nach MGR.....	32
3.1.1.7	Gesamtumorlast RECIST 1.1 nach MGR.....	32
3.1.2	Therapiespezifische Daten/Vortherapien.....	32
3.1.3	Laborwerte .....	33
3.1.4	Nebenwirkungen .....	33
3.2	Ansprechen, Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben .....	34
3.2.1	Progressionsfreies Überleben.....	35
3.2.2	Gesamtüberleben .....	36
3.3	Univariate Analyse .....	37
3.3.1	Ansprechen nach MGR.....	37
3.3.1.1	Gesamtkollektiv .....	37
3.3.1.2	Immun-Kohorte .....	38
3.3.1.3	Zielgerichtete-Kohorte .....	40
3.3.2	Progressionsfreies Überleben.....	41
3.3.2.1	Gesamtkollektiv nach MGR .....	41
3.3.2.2	Immuntherapie nach MGR.....	42
3.3.2.3	Zielgerichtete Therapie nach MGR.....	44
3.3.3	Gesamtüberleben .....	45
3.3.3.1	Gesamtkollektiv nach MGR .....	45
3.3.3.2	Immuntherapie nach MGR.....	46
3.3.3.3	Zielgerichtete Therapie nach MGR.....	48
3.3.4	Schweregrad der Nebenwirkungen.....	49
3.4	Multivariate Analysen .....	49
3.4.1	Ansprechen.....	49
3.4.1.1	Gesamtkollektiv .....	49
3.4.1.2	Immuntherapie.....	50
3.4.1.3	Zielgerichtete Therapie .....	50
3.4.2	Progressionsfreies Überleben.....	50
3.4.2.1	Gesamtkollektiv .....	50
3.4.2.2	Immuntherapie.....	51

3.4.2.3	Zielgerichtete Therapie .....	51
3.4.3	Gesamtüberleben .....	52
3.4.3.1	Gesamtkollektiv .....	52
3.4.3.2	Immuntherapie .....	53
3.4.3.3	Zielgerichtete Therapie .....	53
4.	Diskussion .....	54
4.1	Selbstkritische Aspekte .....	58
5.	Zusammenfassung .....	59
6.	Literatur .....	61
7.	Danksagung .....	68
8.	Anhang .....	69
9.	Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B
BRAF-I	BRAF-Inhibitor
CR	Complete Remission (Komplette Remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
DCR	Disease Control Rate (Erkrankungskontrollrate)
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
KI	Konfidenzintervall
MAPK	Mitogen-Aktivierte Proteinkinase
MEK	Mitogen-activated extracellular signal regulated Kinase
MEK-I	Hemmer der MAP-Kinasen MEK1 und MEK2
MGR	Metastatic Growth Rate (Metastasenwachstumsrate)
NR	Not reached (nicht erreicht)
ORR	Objektive Remissionsrate
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (Progressive Erkrankung)
PD-1	Programmed Death Receptor 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (Partielle Remission)
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
UICC	Union internationale contre le cancer

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1:	Blockade der Rezeptoren CTLA-4 und PD-1 zur Initiierung der Immunreaktion .....	8
Abb. 1-2:	MAPK-Kaskade mit BRAF-Inhibition.....	9
Abb. 2-1:	Bildgebung mit beispielhafter Messung des Durchmessers der größten TL mindestens zwei Wochen vor Therapiestart und zum Zeitpunkt des Therapiestarts und Berechnung der MGR.....	22
Abb. 2-2:	Therapieschema der kombinierten Immuncheckpointblockade.....	27
Abb. 2-3:	Beispiel Therapieschemata Immuncheckpointblockade und zielgerichtete Therapie in Monotherapie.....	28
Abb. 3-1:	Anzahl weiblicher und männlicher Patienten.....	29
Abb. 3-2:	Anzahl der verschiedenen Patienten in unterschiedlichen Altersgruppen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns.....	29
Abb. 3-3:	Prätherapeutische Metastasenwachstumsraten der jeweils größten TL der einzelnen Patienten beider Therapien absteigend sortiert.....	31
Abb. 3-4:	Anzahl metastasierter Organe nach Metastasenwachstumsrate.....	31
Abb. 3-5:	Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens des Gesamtkollektivs nach Therapiestart.....	36
Abb. 3-6:	Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs nach Therapiestart.....	37
Abb. 3-7:	Kaplan-Meier Kurve für das Progressionsfreie Überleben nach Metastasenwachstumsrate des Gesamtkollektivs.....	41
Abb. 3-8:	Kaplan-Meier Kurve für das Progressionsfreie Überleben nach Metastasenwachstumsrate unter Immuntherapie.....	43
Abb. 3-9:	Kaplan-Meier Kurve für das Progressionsfreie Überleben nach Metastasenwachstumsrate unter zielgerichteter Therapie.....	44
Abb. 3-10:	Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben nach Metastasenwachstumsrate des Gesamtkollektivs beider Therapien.....	45
Abb. 3-11:	Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben nach Metastasenwachstumsrate unter Immuntherapie.....	47
Abb. 3-12:	Gesamtüberleben nach Metastasenwachstumsrate unter zielgerichteter Therapie.....	48
Abb. 7-1:	Häufigkeitsverteilung des besten radiologischen Therapieansprechens (RECIST 1.1) des Gesamtkollektivs nach Metastasenwachstumsrate.....	75
Abb. 7-2:	Häufigkeitsverteilung des besten radiologischen Therapieansprechens (RECIST 1.1) unter Immuntherapie.....	76



Abb. 7-3:	Häufigkeitsverteilung des besten Therapieansprechens unter zielgerichteter Therapie nach Metastasenwachstumsrate.....	77
-----------	---	----

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1-1:	T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016, Version 8).....	3
Tab. 1-2:	T N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016). N = Lymphknoten.....	3
Tab. 1-3:	M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016).....	5
Tab. 1-4:	Stadieneinteilung des malignen Melanoms - pathologisch (AJCC 2016 / UICC 2016) .....	5
Tab. 3-1:	Immunvermittelte Nebenwirkungen unter Anti-PD-1-Antikörper Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie).....	33
Tab. 3-2:	Bestes Ansprechen unter verschiedenen Therapieregimen.....	34
Tab. 3-3:	Bestes objektives Ansprechen und letztes Ansprechen nach MGR im Gesamtkollektiv nach RECIST 1.1.....	38
Tab. 3-4:	Bestes objektives Ansprechen und letztes Ansprechen nach MGR unter Immuntherapie nach RECIST 1.1. ....	39
Tab. 3-5:	Bestes objektives Anasprechen nach RECIST 1.1 unter zielgerichteter Therapie. ....	40
Tab. 3-6:	Risikoverhältnis für progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs hinsichtlich der Metastasenwachstumsrate. ....	42
Tab. 3-7:	Patienten unter Risiko: Einfluss der Metastasenwachstumsrate auf das progressionsfreie Überleben.....	42
Tab. 3-8:	Risikoverhältnis für progressionsfreies Überleben unter Immuntherapie hinsichtlich der Metastasenwachstumsrate. ....	43
Tab. 3-9:	Risikoverhältnis für progressionsfreies Überleben unter zielgerichteter Therapie hinsichtlich der Metastasenwachstumsrate.....	44
Tab. 3-10:	Risikoverhältnis für Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs hinsichtlich der Metastasenwachstumsrate. ....	44
Tab. 3-11:	Patienten unter Risiko: Einfluss der Metastasenwachstumsrate auf das Gesamtüberleben. ....	46
Tab. 3-12:	Risikoverhältnis für Gesamtüberleben unter Immuntherapie hinsichtlich der Metastasenwachstumsrate. ....	47
Tab. 3-13:	Risikoverhältnis für Gesamtüberleben unter zielgerichteter Therapie hinsichtlich der Metastasenwachstumsrate. ....	48
Tab. 3-14:	Multivariate Analyse prädiktiver Faktoren bezüglich des Ansprechens des Gesamtkollektivs. ....	49
Tab. 3-15:	Multinomiale Regression des Therapieansprechens unter Immuntherapie....	50
Tab. 3-16:	Risikoraten der Variablen mit Einfluss auf das progressionsfreie Überleben im Gesamtkollektiv.....	51
Tab. 3-17:	Risikoraten der Variablen mit Einfluss auf das progressionsfreie Überleben unter zielgerichteter Therapie.....	52

Tab. 3-18:	Risikoraten der Variablen mit Einfluss auf das Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv.....	52
Tab. 7-1:	Deskriptive Statistik der Variablen nach Therapie-Kohorten.....	70
Tab. 7-2:	Univarianzanalyse des Therapieansprechens des Gesamtkollektivs unter Betrachtung bekannter prädiktiver Faktoren.....	75
Tab. 7-3:	Univarianzanalyse des Therapieansprechens unter Immuntherapie unter Betrachtung der bekannter prädiktiver Faktoren. ....	76
Tab. 7-4:	Univarianzanalyse des Therapieansprechens unter zielgerichteter Therapie unter Betrachtung bekannter prädiktiven Variablen.....	77
Tab. 7-5:	Korrigierte p-Werte nach Bonferroni-Holm. ....	77
Tab. 7-6:	signifikante Ergebnisse bereits bekannter prädiktiver Faktoren bezüglich des progressionsfreien Überlebens in der univariaten Analyse des Gesamtkollektivs.....	78
Tab. 7-7:	Univariate Analyse: nicht signifikante Ergebnisse bereits bekannter prädiktiver Faktoren bezüglich des progressionsfreien Überlebens des Gesamtkollektivs .....	78
Tab. 7-8:	Univariate Analyse bezüglich bekannter prädiktiver Faktoren mit Einfluss auf das progressionsfreie Überleben unter Immuntherapie: nicht signifikante Ergebnisse.....	79
Tab. 7-9:	Univariate Analyse bekannter prädiktiver Faktoren mit signifikantem Einfluss auf das progressionsfreie Überleben unter zielgerichteter Therapie. ....	79
Tab. 7-10:	Univariate Analyse bezüglich bekannter prädiktiver Faktoren für das progressionsfreie Überleben unter Zielgerichteter Therapie: nicht signifikante Ergebnisse. ....	80
Tab. 7-11:	signifikante Ergebnisse bereits bekannter prädiktiver Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens in der univariaten Analyse des Gesamtkollektivs.....	80
Tab. 7-12:	Faktoren für das Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs: nicht signifikante Ergebnisse.....	81
Tab. 7-13:	Univariate Analyse bekannter prädiktive Faktoren ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben unter Immuntherapie.....	81
Tab. 7-14:	signifikante Ergebnisse bereits bekannter prädiktiver Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens in der univariaten Analyse unter zielgerichteter Therapie.....	82
Tab. 7-15:	Univariate Analyse bekannter prädiktiver Faktoren für das Gesamtüberleben unter zielgerichteter Therapie: nicht signifikante Ergebnisse.....	82
Tab. 7-16:	Multivariate Analyse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens im Gesamtkollektiv: nicht signifikante Ergebnisse.....	83
Tab. 7-17:	Multivariate Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Gesamtkollektiv: nicht signifikante Ergebnisse. ....	83
Tab. 7-18:	Multivariate Analyse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens unter zielgerichteter Therapie: nicht signifikante Ergebnisse. ....	83
Tab. 7-19:	Multivariate Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter zielgerichteter Therapie: nicht signifikante Ergebnisse. ....	83

## **1. Einleitung und Fragestellung**

Das Melanom ist ein maligner, invasiv wachsender Tumor, der von den Melanozyten ausgeht. Es manifestiert sich überwiegend kutan, kann aber auch an Schleim-, Hirn- oder Aderhaut auftreten (Kibbi et al., 2016). Das kutane Melanom ist der aggressivste Hauttumor, der für die meisten absoluten Todesfälle verantwortlich ist (Yang et al., 2020). Jährlich sterben daran weltweit etwa 55.500 Menschen (Schadendorf et al., 2018).

Diese hohe Mortalität des Melanoms resultiert aus frühzeitiger lymphogener und hämatogener Metastasierung. Bei Fernmetastasierung beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch etwa 10% (Heistein & Acharya, 2021).

Seit einigen Jahren existieren vielversprechende, z.T. noch relativ neue Regime in der Therapie des metastasierten malignen Melanoms, wie zum Beispiel die Immuntherapien, die zu einem längeren Gesamtüberleben (engl. Overall Survival, OS) der Melanom-Patienten im Vergleich zur herkömmlichen Therapie geführt haben (Pulte et al., 2019).

Allerdings gibt es auch hierbei Patienten, die nicht auf die Therapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und/oder auf die sogenannten zielgerichteten Therapien mittels BRAF- und MEK-Inhibitoren ansprechen. Um Therapieerfolg, -versagen und -toxizität besser vorhersagen zu können und somit den Patienten die individuell optimale Therapie zukommen zu lassen, ist es von großem Interesse, weitere prädiktive Faktoren für oben genannte Therapien zu identifizieren. Als prädiktiver Faktor beeinflusst u.a. die Gesamtumorlast schon lange onkologische Therapieentscheidungen (Joseph et al., 2014). Da durch diesen stationären Parameter die Dynamik der Erkrankung allerdings nicht beurteilt werden kann, geriet in den letzten Jahren die Metastasenkinetik in das Zentrum der Forschung. Es konnte in mehreren Studien der Einfluss der Metastasenkinetik auf Überleben gezeigt werden (Ferté et al., 2014; Gaudy-Marqueste et al., 2014; Hartung et al., 2017). Gaudy-Marqueste et al. konnten 2014 sogar eine Überlegenheit der Metastasenkinetik gegenüber der o.g. Gesamtumorlast zeigen (Gaudy-Marqueste et al., 2014). Diese vielversprechenden Ergebnisse erfordern weitere Aufmerksamkeit und genauere Erforschung, vor allem im Hinblick auf oben genannte Systemtherapien in der Behandlung des metastasierten malignen Melanoms.

### **1.1 Epidemiologie**

Die Inzidenz des Melanoms ist weltweit seit Jahren zunehmend (Seth et al., 2020). Die globale Krebsstatistik schätzte 2018 die weltweiten Neuerkrankungen auf 187.723 (Bray et al., 2018). Die Amerikanische Krebsgesellschaft schätzt die Inzidenz des Melanoms für 2021 allein für die Vereinigten Staaten auf 106.110, davon etwa 62.260 bei Männern und 43.850 bei Frauen (Sung et al., 2021).

Yang et al. untersuchten 2020 die Mortalität des malignen Melanoms, indem sie die Mortalitätsdatenbank der WHO nutzten. Sie ermittelten mithilfe der WHO-Daten aus 31 Ländern eine mediane Sterblichkeit für Männer von 2,57 pro 100.000 und für Frauen von 1,55 pro 100.000 (Yang et al., 2020).

In Deutschland erkrankten 2019 11.300 Frauen und 13.900 Männer am malignen Melanom. Es starben 1.232 Frauen (Standardisierte Sterberate 1,4/100.000) und 1.789 Männer (Standardisierte Sterberate 2,6/100.000) (RKI, 2021). Die Prognose für 2020 lag bei 12.100 neuerkrankten Frauen und 13.000 neuerkrankten Männern. Die Sterblichkeit wurde mit 1.242 für Frauen und 1.593 für Männer vorhergesagt.

Wird das Melanom in einem frühen Stadium entdeckt, bspw. Stadium I, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei über 90% (Heistein & Acharya, 2021). In fortgeschrittenen Stadien sinkt das Überleben dramatisch: Stadium II 45-77%, Stadium III 27%-70%, Stadium IV <20%.

## **1.2 Ätiologie und Pathogenese**

Risikofaktoren für die Entstehung des malignen Melanoms sind UV-Strahlung, ein heller Hauttyp (Fitzpatrick 1-2), Immunsuppression, eine erhöhte Anzahl melanozytärer Naevi sowie eine positive Familienanamnese. Eine besondere Bedeutung kommt hier von den genannten Parametern der UV-Exposition zu, sowohl intermittierend als auch chronisch. UV-Strahlung löst Punktmutationen in der DNA aus, die von zunehmender bis hin zu unkontrollierter Zellteilung führen können.

Die Pathogenese des Melanoms ist multifaktoriell. Mutationen auf molekularer Ebene können die Aktivierung von (Proto-)Onkogenen oder die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen zur Folge haben (Lugović-Mihić et al., 2019). Das Resultat ist die unkontrollierte Zellteilung. Auf die wichtigsten Signaltransduktionswege in der Melanomentstehung wird im Teil ‚zielgerichtete Therapie‘ genauer eingegangen.

## **1.3 Diagnostik**

Die Primärdiagnostik erfolgt in der Regel durch Inspektion auffälliger Effloreszenzen nach der ABCDE-Regel. Dieses Schema zur Einordnung der Entität der Läsion beinhaltet die Untersuchung hinsichtlich Asymmetrie, Begrenzung, Inhomogenität der Farbe, Durchmesser und Erhabenheit der Effloreszenz. Mittels Dermatoskopie können Irregularitäten wie ein ungleichmäßiges Pigmentnetz festgestellt werden. Ergibt die Inspektion Hinweise auf Malignität, sollte die vollständige Exzision des suspekten Areals erfolgen. Goldstandard der Diagnosefindung stellt nach wie vor die Histopathologie dar (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft, AWMF 2020: 51).

Das sogenannte Staging erfolgt anschließend nach den Standards des American Joint Committee on Cancer (AJCC). Anhand dieser TNM-Klassifikation werden Primärtumor (T), befallene Lymphknoten oder Vorliegen regionaler Hautmetastasierung (N) und vorliegender Fernmetastasen (M) beurteilt.

Der Primarius wird anhand seiner Tumordicke und je nach Vorliegen einer Ulzeration eingeteilt (Siehe Tabelle 1-1).

<b>T-Klassifikation</b>	<b>Tumordicke</b>	<b>Ulzeration</b>
Tx (Primäre Tumordicke kann nicht bestimmt werden, z.B. bei kürettiertem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
T0 (Kein Anhalt für einen Primärtumor, z.B. bei okkultem Melanom oder komplett regressivem Primärtumor)	Keine Angabe	Keine Angabe
Tis (Melanoma In-situ)	Keine Angabe	Keine Angabe
T1	≤ 1,0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T1a	< 0.8mm	ohne Ulzeration
T1b	< 0.8mm 0.8 mm – 1.0 mm	mit Ulzeration mit/ohne Ulzeration
T2	>1.0–2.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T2a	>1.0–2.0 mm	ohne Ulzeration
T2b	>1.0–2.0 mm	mit Ulzeration
T3	>2.0-4.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T3a	>2.0-4.0 mm	ohne Ulzeration
T3b	>2.0-4.0 mm	mit Ulzeration
T4	>4.0 mm	Unbekannt oder nicht spezifiziert
T4a	>4.0 mm	ohne Ulzeration
T4b	>4.0 mm	mit Ulzeration

**Tabelle 1-1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016 Version 8)**

Quelle: AWMF, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020 (AWMF Online et al., 2020, S. 27)

Die N-Klassifikation erfolgt nach Anzahl befallener Lymphknoten und Vorhandensein von Intransit-, Satelliten- und/ oder Mikrosatelliten-Metastasen.

<b>N-Klassifikation</b>	<b>Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten</b>	<b>Vorhandensein von Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen</b>
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt (z.B. keine	Nein

	<p>Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits anderweitig entfernt).</p> <p>Für T1-klassifizierte Melanome ist die pathologische Klassifizierung (pN) nicht obligat; es soll die klinische Klassifizierung (cN) angewandt werden.</p>	
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	Nein
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen OHNE einen metastatisch befallenen Lymphknoten	
N1a	Ein klinisch "okkult" metastatisch befallener Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N1b	Ein klinisch metastatisch befallener Lymphknoten	Nein
N1c	Kein regionärer metastatisch befallener Lymphknoten	Ja
N2	Zwei oder drei metastatisch befallene Lymphknoten ODER Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit einem metastatisch befallenen Lymphknoten	
N2a	Zwei oder drei klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	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 Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten ODER „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat OHNE Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen	
N3a	Vier oder mehr klinisch "okkulte" metastatisch befallene Lymphknoten (z.B. diagnostiziert mittels Wächterlymphknotenbiopsie)	Nein
N3b	Vier oder mehr metastatisch befallene 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 1-2: T N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016). N = Lymphknoten**

Quelle: AWMF, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020

Die M-Klassifikation erfolgt nach dem Vorhandensein und der Lokalisation von Fernmetastasen und dem Wert der Laktatdehydrogenase.

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

**Tabelle 1-3: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016/UICC 2016). M = Fernmetastasierung, ZNS = Zentrales Nervensystem, LDH = Laktatdehydrogenase**

Quelle: AWMF, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020

### 1.3.1 Stadieneinteilung

Anhand der TNM-Klassifikation kann die Stadieneinteilung des Melanoms erfolgen, d.h. die Zuordnung zu den jeweiligen Tumorstadien, an welchen sich anschließend die Therapie orientiert. Die Stadien I und II stellen nicht metastasierte Stadien dar, welche sich durch die Dicke des Primarius unterscheiden. Ab Stadium III liegen Lymphknoten-, Satelliten- oder Intransit-Metastasen vor. Ein Stadium IV liegt bei einer Fernmetastasierung vor.

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

T0	N2b, N2c, N3b oder N3c	M0	IIIC
T1a/b–T2a	N1a oder N2a	M0	IIIA
T1a/b–T2a	N1b/c oder N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a–N2b	M0	
T1a–T3a	N2c oder N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Jedes N $\geq$ N1	M0	
T4b	N1a–N2c	M0	
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Jedes T	Jedes N	M1	IV

**Tabelle 1-4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms - pathologisch (AJCC 2016 / UICC 2016)**

Quelle: AWMF, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020

Ab Stadium III wird eine Ausbreitungsdiagnostik mittels CT, MRT und die Kontrolle der Tumormarker LDH und S100 empfohlen. Eine Lymphknoten-Sonographie soll erfolgen.

### 1.3.2 Molekulargenetische Untersuchung

Für eine spezifische Therapie besonders von Bedeutung ist die molekulargenetische Untersuchung hinsichtlich des Vorliegens bestimmter Mutationen, welche ab einem Stadium IIIB empfohlen wird (AWMF, 2020: 125). Etwa 50% aller Melanome weisen eine Mutation der BRAF-Kinase der Varianten V600-E oder -K auf (Cancer Genome Atlas Network, 2015).

Weitere Mutationen betreffen die Kinasen NRAS (Neuroblastoma rat sarcoma) und cKIT (Rezeptortyrosinkinase). Etwa 30% der kutanen Melanome weisen eine NRAS-Mutation auf. Die seltenere cKit-Mutation kommt bei kutanen Melanomen nur in 2%, bei mukosalen Melanomen in 10-30% vor (Cosgarea et al., 2017). Durch derartige Mutationen werden Signaltransduktionswege dahingehend beeinflusst, dass es zu einer ungehemmten Proliferation der jeweiligen Zellen kommt (siehe hierzu Kapitel 1.4.2.2 Zielgerichtete Therapie).

## 1.4 Therapie metastasiertes Melanom

### 1.4.1 Zusammenfassung S3 Leitlinie

Im Folgenden wird auf die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms der AWMF in der Version von Juli 2020 eingegangen.

#### Lokoregionäre Metastasierung

Ab einem Stadium III sollen Therapieempfehlungen durch eine Tumorkonferenz beschlossen werden. Ab Stadium III B soll bei Nachweis lokoregionärer lymphogener Metastasierung, wenn keine Fernmetastasierung vorliegt, eine Lymphadenektomie



erfolgen. Postoperative adjuvante Radiotherapie und oder medikamentöse Therapie können eingesetzt werden. Bei Inoperabilität soll die Behandlung im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

### **Fernmetastasierung**

Im Fall einer vorliegenden Fernmetastasierung wird nach radiologischer Ausbreitungsdiagnostik die Operabilität der Läsion geprüft. Kann durch Metastasektomie die vollständige Tumorfreiheit erreicht werden, sollte die operative Therapie erfolgen. Bei Inoperabilität erfolgt die palliative Therapie und die Planung der Systemtherapie.

### **1.4.2 Systemtherapie bei Inoperabilität**

Bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation soll eine Therapie mit BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor erfolgen. Alternativ wird eine Checkpoint-Inhibition in Monotherapie oder in Kombination mit einem CTLA-4-Antikörper empfohlen.

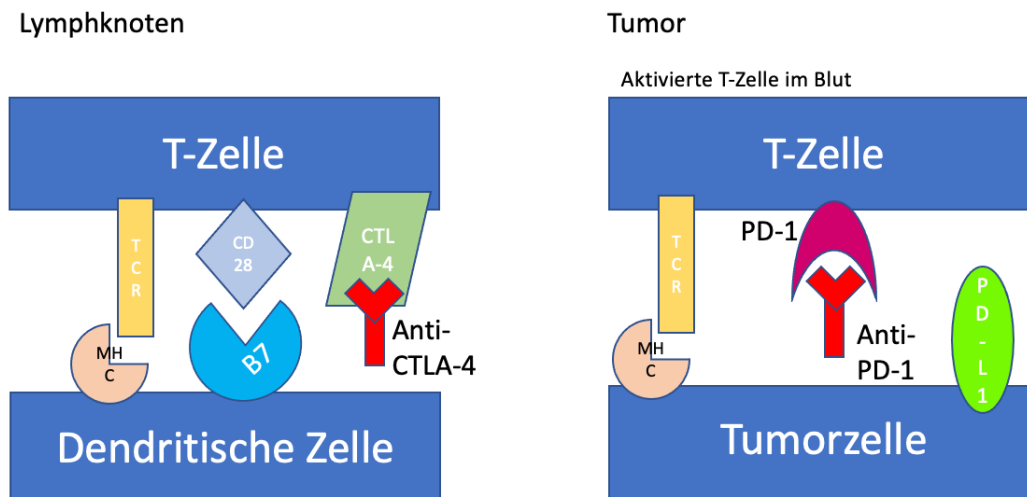
#### **1.4.2.1 Immuncheckpoint-Inhibition**

Bei den Checkpoint-Inhibitoren handelt es sich um humane oder humanisierte monoklonale Antikörper, die durch Eingriff in Zell-Zell-Interaktionen eine Immunantwort hervorrufen. Die Wirkung dieser Antikörper beruht auf der Aktivierung des körpereigenen Immunsystems und somit der Tumorabwehr (bzw. der Unterbindung der Inhibition der Immunabwehr durch die Tumorzellen selbst). Tumorzellen inhibieren u.a. die Interaktion von zytotoxischen T-Lymphozyten und Antigen-präsentierenden Zellen, sodass eine Immunreaktion ausbleibt. Wird ein Antigen vom Körper als fremd erkannt, induzieren zytotoxische T-Zellen den Zelltod der betroffenen Zellen.

Um diesem Abwehrmechanismus zu entgehen, nutzen Tumorzellen Rezeptoren und Liganden der T-Lymphozyten als Angriffspunkt aus. Im Normalfall sorgt die Bindung des Programmed Death-Receptor 1 (PD-1) und seines spezifischen Liganden Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) für die Beendigung der Immunantwort, im Sinne einer T-Zell-Proliferation und Zytokinausschüttung, und verhindert somit eine überschießende Immunreaktion. An diesen sogenannten Checkpoints greifen Tumorzellen z.B. durch Bindung an PD-1 an. Dadurch verhindern sie den induzierten Zelltod der betroffenen Zellen, was wiederum zu Überleben und Proliferation führt.

Antikörper bspw. gegen PD-1 verhindern die Interaktion von PD-1 und PD-L1 und dadurch die Inhibition der T-Zellen durch die Tumorzellen (Ribas & Wolchok, 2018). Vertreter der PD-1-Antikörper sind Nivolumab und Pembrolizumab.

Ein weiterer Ansatzpunkt der Immuntherapie ist neben dem PD-1-Rezeptor das Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen-4 (CTLA-4). CTLA-4 konkurriert mit CD28 um die Bindung von CD80/86 (B7-1/B7-2), sodass anschließend Mediatoren für die Inhibition der Immunantwort freigesetzt werden. Die Folge ist ebenfalls die Inhibition der Proliferation und Aktivierung der T-Zellen (Ribas & Wolchok, 2018). Antikörper gegen CTLA-4 blockieren die Bindung des Liganden B7 auf Antigen-Präsentierenden Zellen und ermöglichen so die Interaktion von B7 mit CD28, was zu einer Aktivierung der T-Lymphozyten führt (Melero et al., 2007). Vertreter der CTLA-4-Antikörper ist Ipilimumab.



**Abbildung 1-1: Blockade der Rezeptoren CTLA-4 und PD-1 zur Initiierung der Immunreaktion (modifiziert nach Ribas & Wolchok, 2018).**

Links: Antikörper, die gegen CTLA-4 gerichtet sind, blockieren die Interaktion von CTLA-4 mit dem Liganden B7 auf der dendritischen Zelle. Somit wird die Bindung von B7 und CD28 möglich, was wiederum zur Aktivierung der T-Zellen führt.

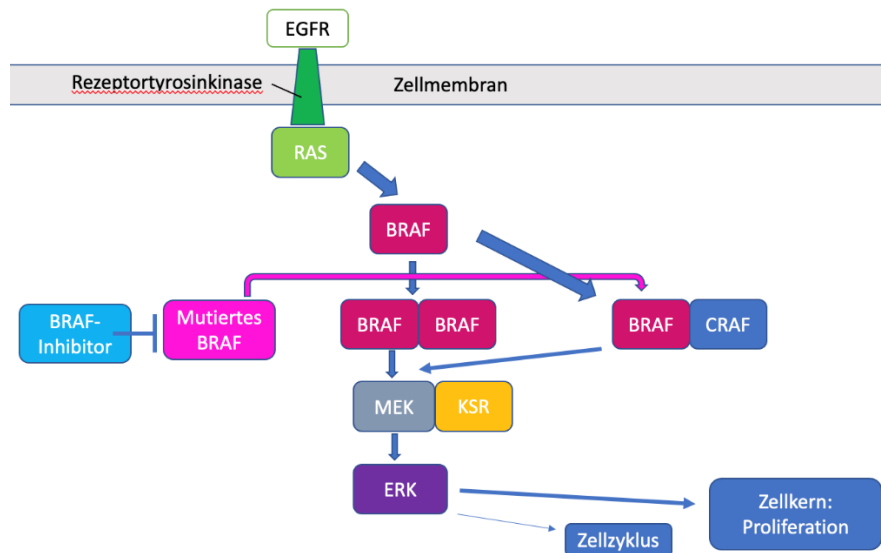
Rechts: Antikörper gegen PD-1 verhindern die Interaktion von PD-1 mit seinem Liganden PD-L1. Dadurch wird die Inhibition der T-Zellen durch die Tumorzelle verhindert.

MHC = Major Histocompatibility Complex, TCR = T Cell Receptor.

#### 1.4.2.2 Zielgerichtete Therapie

Sogenannte zielgerichtete Therapien finden im Falle einer vorliegenden BRAF-Mutation Anwendung. Hierbei ist das Gen für die Serin-Threonin-Kinase B-Raf (v-raf murine sarcoma viral oncogene homologe [RAF]-Kinase) betroffen, welches in Verbindung mit der Naevusbildung steht. Die Kinase BRAF ist am mitogen-activated protein kinase (MAPK) Signaltransduktionsweg beteiligt. Diese MAPK-Kaskade ist für essentielle Prozesse wie Apoptose oder Überleben von Zellen von großer Bedeutung. In BRAF-mutierten Melanozyten kommt es zur unvermittelten Aktivierung der mitogen-activated extracellular signal regulated kinase (MEK), die in einer Aktivierung der extracellular signal-regulated

kinase (ERK) mündet (Kempe & Stintzing, 2020; Terheyden, 2012). Es resultiert die Aktivierung nukleärer Transkriptionsfaktoren und die ungehinderte Proliferation der Zellen. BRAF-Inhibitoren greifen in den MAPK-Signaltransduktionsweg ein, indem sie die BRAF-Kinase hemmen und so die unkontrollierte Zellproliferation verhindern. Bei mehr als 80% der kutanen Melanome konnten genetische Mutationen nachgewiesen werden (Platz et al., 2008). Mit 50% kommt es am häufigsten zu einer Mutation im BRAF-Gen. Die häufigste Unterform ist die BRAF-V600E-Mutation (Davies et al., 2002).



**Abb. 1-2: MAPK-Kaskade mit BRAF-Inhibition (modifiziert nach Kempe & Stintzing, 2020)**

EGFR aktiviert über die Rezeptortyrosinkinase das G-Protein Ras. Es resultiert die Rekrutierung von BRAF und die BRAF-CRAF-Dimerisierung. Das dadurch aktivierte BRAF phosphoryliert MEK. MEK phosphoryliert und aktiviert wiederum ERK. ERK aktiviert bis zu 150 Zielmoleküle. Im Zellkern führt ERK zur Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren, welche Wachstum und Überleben regulieren (Kempe & Stintzing, 2020). Mutiertes BRAF kann ohne Aktivierung über RAS dimerisieren und MEK aktivieren. Die Zelle ist dauerhaft aktiv. BRAF-Inhibitoren hemmen ebendieses mutierte BRAF und verhindern somit die ungehinderte Proliferation. MAPK = mitogen-activated protein kinase, KSR = kinase suppressor of Ras, MEK = MAP-ERK kinase.

### 1.4.3 Resistenzbildung

Limitiert werden Immun- und zielgerichtete Therapien durch ausgeprägte Resistenzbildung, die bereits nach kurzer Zeit entstehen kann.

15 % der Melanompatienten sprechen aufgrund von primärer Resistenz nicht auf BRAF-Inhibitor-Therapie an. Bei 50% der Patienten mit initialem Therapieansprechen entwickeln sich innerhalb von im Median 6-8 Monaten sekundäre Resistenzen (Kempe & Stintzing, 2020).

Häufig ist die Ursache eine Reaktivierung der MAPK-Kaskade, die 80% der BRAF-I-resistenten Tumoren zugrunde liegt (Czarnecka et al., 2020).

Bisher wurden zahlreiche Resistenzmechanismen beschrieben, die u.a. auf sekundäre Mutation im BRAF-Gen, veränderte BRAF-Spleißvarianten oder BRAF-Amplifikation (Kempe & Stintzing, 2020; Poulikakos et al., 2011; Tanda et al., 2020) oder aktivierende Mutationen in N-RAS oder MEK zurückzuführen sind (Johnson et al., 2015; Nazarian et al., 2010; Rizos et al., 2014).

Ähnliches konnte für die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren gezeigt werden.

Durch verschiedene Mechanismen wie den Verlust der PD-L1 Expression, Mutationen in Genen des Interferon- $\gamma$  Signaltransduktionswegs, Verlust der Expression antigener Peptide durch den Major Histocompatibility Complex I oder II oder Verlust der T-Zell-Funktion können sekundäre Resistenzen entstehen (Bai et al., 2020; Gao et al., 2016; Pitt et al., 2016; Ribas & Wolchok, 2018; Syn et al., 2017). Eine primäre oder erworbene Resistenz tritt bei 50-60% der mit Immuncheckpoint-Blockade behandelten Patienten auf (Zou et al., 2016).

## **1.5 Aktuelle Empfehlung**

### **1.5.1 Studienlage**

Die Einführung von Immuncheckpoint-Inhibition und zielgerichteter Therapie in der letzten Dekade hat das Überleben und Therapieansprechen der Melanompatienten in metastasiertem Stadium nachweislich deutlich verbessert (Spain et al., 2020; Terheyden et al., 2019).

Eine Überlegenheit gegenüber den Monotherapien von Immun- und zielgerichteter Therapie zeigten bisher nur die jeweiligen Kombinationstherapien von Anti-PD-1 gerichteter Therapie in Kombination mit CTLA-4-Inhibition sowie der Kombination eines BRAF- und MEK-Inhibitors (Spain et al., 2020; Terheyden, 2012; Wolchok et al., 2017).

In der Monotherapie mit Nivolumab konnten laut Wolchok et al. Ansprechraten (engl. Objective response rate, ORR) von 36-44% erzielt werden (2017). In der Kombinationstherapie mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab erhöhte sich das Ansprechen auf 58-61% (Spain et al., 2020; Wolchok et al., 2017). Unter Nivolumab-Monotherapie konnten 5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) von 44% und unter Ipilimumab-Monotherapie von 26% erreicht werden. Im Gegensatz dazu erreichten Patienten unter Immunkombinationstherapie eine 5-JÜR von 52% (Spain et al., 2020).

Es konnte ferner eine Überlegenheit der PD-1-Antikörper sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der Monotherapie mit Ipilimumab hinsichtlich des

Ansprechens, des Gesamtüberlebens und des Progressionsfreien Überlebens (engl. Progression Free Survival, PFS) gezeigt werden (Robert, Schachter, et al., 2015; Spain et al., 2020).

Die Einführung der BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib führte im Vergleich zur herkömmlichen Therapie mit Dacarbazin zu einer Verbesserung von Ansprechen, Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben (Hauschild et al., 2012, 2020).

Unter Therapie mit Vemurafenib konnten Ansprechraten von bis zu 48% im Vergleich zu 5% unter Dacarbazin erzielt werden (Chapman et al., 2011). Es ergab sich ein medianes OS von 13,6 Monaten unter Vemurafenib-Therapie im Gegensatz zu 9,7 Monaten unter Dacarbazin-Therapie (Chapman et al., 2017).

Auch eine Therapie mit Dabrafenib zeigte sich gegenüber der zytostatischen Therapie mit Dacarbazin hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben überlegen (5-Jahres Überlebensrate, 5-JÜR: 24% vs. 22%; 5-Jahres PFS: 12% vs. 0%) (Hauschild et al., 2020).

Encorafenib, ein BRAF-Inhibitor zweiter Generation, zeigte sich hinsichtlich des PFS im Vergleich mit Vemurafenib in Monotherapie im Rahmen der Columbus Studie (Phase I/II) überlegen (Dummer et al., 2018).

Delord et al. konnten 2017 Ansprechraten von 60% bei zuvor BRAF-Inhibitortherapienaiven Patienten unter Encorafenib nachweisen, bei mit BRAF-Inhibitoren vorbehandelten Patienten lag die Ansprechrate bei 22,2% (Delord et al., 2017). Das mediane PFS von BRAF-Inhibitor-naiven Patienten war 12,4 Monate, bei vorbehandelten Patienten war das PFS 1,9 Monate.

Durch Kombinationstherapie von BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor konnte eine weitere Verbesserung hinsichtlich Ansprechrate, PFS und OS gegenüber der jeweiligen Monotherapie erreicht werden.

Die Kombination von Dabrafenib und Trametinib erzielte ein verbessertes 3-Jahres PFS von 22% gegenüber der Monotherapie mit Dabrafenib mit 12% und ein verbessertes 3-Jahres-Überleben von 44% versus 32% (Long et al., 2017). Eine Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Dabrafenib plus Trametinib konnte ebenfalls gegenüber der Monotherapie mit Vemurafenib gezeigt werden (Robert, Karaszewska, et al., 2015).

Die 5-JÜR unter Dabrafenib plus Trametinib betrug 34%, das PFS lag nach 5 Jahren bei 19% (Robert et al., 2019).

Die Kombinationstherapie von Vemurafenib plus Cobimetinib erzielte ein verbessertes medianes Gesamtüberleben von 22,3 Monaten gegenüber 17,4 Monaten unter Monotherapie mit Vemurafenib (Ascierto et al., 2016).

Die Kombinationstherapie von Encorafenib und Binimetinib erzielte ein medianes PFS von 14,9 Monaten gegenüber einem medianen PFS von 7,3 Monaten unter Vemurafenib-Monotherapie (Dummer et al., 2018).

Die Überlegenheit von Immuntherapie und zielgerichteter Kombinationstherapie betrifft abgesehen von verbessertem Ansprechen und Überleben auch die Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der jeweiligen Monotherapie und/oder Chemotherapie (Ascierto, 2013; Lacouture et al., 2014; Zimmer et al., 2015). Zur Ermittlung der Lebensqualität wurden vor allem Therapienebenwirkungen und verschiedene Funktionsbereiche betrachtet (sozial, physisch, emotional, kognitiv).

### **1.5.2 Limitationen der Therapien**

Bei der Auswahl der geeigneten Therapie sind neben Art der Therapie auch therapieassoziierte Nebenwirkungen zu bedenken. So haben die Kombination von PD-1-Inhibitoren und CTLA-4-Inhibitoren zwar ein verbessertes Überleben der Patienten gezeigt, jedoch stieg auch das Risiko für Nebenwirkungen (CTCAE, Version 4.0, Grad 3-4). 59% der Patienten unter Immunkombinationstherapie entwickelten schwere und lebensbedrohliche Nebenwirkungen unter Therapie (Wolchok et al., 2017). Besonders gefürchtet sind autoimmune Nebenwirkungen. Die häufigsten autoimmunen Nebenwirkungen betreffen Haut, Kolon, Leber und endokrine Organe (Heinzerling, de Toni, et al., 2019).

Laut Paul-Ehrlich-Institut verliefen 6% der gemeldeten Nebenwirkungen unter Immuncheckpoint-Inhibition im Zeitraum der Erstzulassung bis zum 30.09.2016 tödlich (Heinzerling, de Toni, et al., 2019; Heymans et al., 2016). Wang et al. berichteten 2018 über internationale Todesraten unter Immuncheckpoint-Inhibition von 0,4% unter PD-1-Blockade sowie 1,2% unter PD1-/PD-L1-Blockade plus CTLA4-Blockade (Wang et al., 2018).

Heinzerling, de Toni et al. empfehlen diesbezüglich eine Bestandsaufnahme der Laborwerte der verschiedenen Organsysteme vor Therapiebeginn und ein kontinuierliches Monitoring selbiger Werte unter andauernder Checkpoint-Inhibition. Dadurch können Nebenwirkungen zeitnah erkannt und behandelt werden.

Unter zielgerichteter Kombinationstherapie kam es in über 97% der Fälle zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Dabrafenib plus Trametinib, Vemurafenib plus Cobimetinib, Encorafenib plus Binimetinib) (Heinzerling, Eigentler, et al., 2019). Nebenwirkungen der Grade III bis IV kamen unter Dabrafenib plus Trametinib in 46-56%, in 69% unter Vemurafenib plus Cobimetinib und in 58% der Fälle unter Therapie mit Encorafenib plus Binimetinib vor.

Todesraten durch Therapienebenwirkung betragen unter den verschiedenen Therapien 0,5% bis 2,4% (Heinzerling, Eigentler, et al., 2019).

### **1.5.3 Therapieadhärenz**

Die Dauer der jeweiligen Therapie hängt von verschiedenen Faktoren ab, die im Folgenden kurz erörtert werden.

Da es nach Therapieende bei etwa 50% der Patienten zu einem Rezidiv kommt, wird einerseits die Fortführung der bisherigen Therapie über die Remission hinaus empfohlen (Terheyden et al., 2019).

Unter Fortführung der Systemtherapien kommt es andererseits häufig zur Entwicklung von Resistenzen und folglich zum Krankheitsprogress, hier kann daher vorbeugend über sogenannte „Drug Holidays“ nachgedacht werden. Drug Holidays werden bei Patienten angewandt, bei denen es bereits zu einer Resistenz gegenüber der Systemtherapie gekommen ist oder in manchen Fällen auch nach kompletter Remission, um eine Resistenzbildung durch Fortführung der Therapie zu vermeiden. Ziel ist die Wiedererlangung der Sensitivität gegenüber der Therapie, indem die Therapie für einen gewissen Zeitraum pausiert und anschließend wieder initiiert wird (Sun et al., 2014).

Im Fall der Re-Induktion der zielgerichteten Kombinationstherapie konnten Valpione et al. 2018 Vorteile bei ausgewählten Patienten zeigen. Es konnte eine objektive Ansprechrate von 43,4% und eine Krankheitskontrollrate (engl. disease control rate, DCR) von 68,1% festgestellt werden.

Eine generelle Therapieempfehlung lässt sich daraus allerdings nicht uneingeschränkt ableiten. Selbige Studie (Valpione et al., 2018) zeigte, dass die Re-Induktion häufig nur temporäres Ansprechen ermöglicht. Außerdem konnte kein Benefit für Patienten unter BRAF-Inhibitor-Monotherapie mit erhöhter LDH oder mit mehr als 3 metastasierten Organen gezeigt werden.

Algazi et al. zeigten 2020 die Überlegenheit einer kontinuierlichen Therapie mittels Dabrafenib und Trametinib gegenüber einer intermittierenden Therapie hinsichtlich des PFS (9 Monate vs. 5,5 Monate). Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des OS oder dem Auftreten von Toxizität gezeigt werden (Algazi et al., 2020).

Außerdem stellten Indini et al. 2021 in diesem Zusammenhang den Fall einer 78-jährigen Melanom-Patientin im Stadium IV vor, die nach initialer zielgerichteter Kombinationstherapie eine vollständige Remission (engl. Complete remission, CR) erzielte. Nach einer 14-tägigen Therapiepause zeigten sich neu aufgetretene

Hirnmetastasen, welche sich nach erneuter Therapieaufnahme zeitnah zurückbildeten (Indini et al., 2021).

#### **1.5.4 Ausblick**

Neue Studien untersuchen die Wirksamkeit einer kombinierten Therapie aus zielgerichteter Therapie plus Immuncheckpoint-Blockade (Yu et al., 2019).

In einer Phase Ib Studie untersuchten Sullivan et al. 2019 die Triple-Therapie aus Vemurafenib und Cobimetinib plus dem PD-L1-Blocker Atezolizumab. Die erreichten Ansprechraten von 71,8% korrelierten mit Ansprechraten von etwa 70% unter Kombinationstherapie von BRAF- und MEK-Inhibitoren (Sullivan et al., 2019). Überlegen zeigte sich die Triple-Therapie hinsichtlich der medianen Dauer des Ansprechens mit 17,4 Monaten gegenüber 10,6 Monaten unter dualer Therapie und der Rate an vollständiger Remission (20,5% gegenüber 17,6%).

In der folgenden Phase 3 Studie (IMspire150) von Gutzmer et al. zeigte sich das primäre Studienziel erfüllt; unter Atezolizumab plus Cobimetinib und Vemurafenib ergab sich ein verbessertes PFS (Gutzmer et al., 2020).

#### **1.6 Prädiktive Faktoren**

Um unter Betrachtung jedes Patienten die individuell optimale Therapie zu identifizieren, ist die Ermittlung prädiktiver Faktoren unerlässlich.

Bisherige Erkenntnisse legen nahe, dass eine hohe initiale Gesamtumorlast mit einem schlechten Ansprechen auf PD-1-Therapie einhergeht sowie einen starken unabhängigen prognostischen Faktor für das OS darstellt (Joseph et al., 2014; Ribas et al., 2016). Bereits bekannt ist außerdem, dass weitere metastasenspezifische Faktoren wie das vorliegende M-Stadium (Rastrelli et al., 2014), die Anzahl an Metastasen (Eigentler et al., 2011; Petersen et al., 2007; Rastrelli et al., 2014), die Anzahl metastasierter Organe (Panasiti et al., 2013; Rastrelli et al., 2014), das Vorhandensein von Hirnmetastasen (Weide et al., 2013) sowie das fernmetastasenfreie Intervall (engl. DMFS, Distant-metastasis-free-survival; Weide et al., 2013) mit einem Überlebensnachteil einhergehen.

Therapieentscheidungen werden häufig basierend auf der Klassifizierung in schnelles und langsames Tumorwachstum getroffen. Um dieses Tumorwachstum beurteilen zu können, wird zum einen die Gesamtumorlast herangezogen, um die Geschwindigkeit des Tumorwachstums näherungsweise einschätzen zu können. Zum anderen sind auch indirekte Marker für Tumorlast wie z.B. die Serumkonzentrationen von



Laktatdehydrogenase (LDH) und Protein S100B schon lange Bestandteil der Therapieplanung des metastasierten Melanoms (Balch et al., 2001; Diem et al., 2016; Frauchiger et al., 2016) und auch Teil der Stadieneinteilung nach AJCC (LDH). Allerdings weisen auch etablierte Prädiktoren Schwächen auf. Die LDH zeigte sich beispielsweise in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011 anfällig für falsch positive Ergebnisse (Palmer et al., 2011). Petrelli et al. kamen 2019 zu dem Schluss, dass erhöhte LDH-Serumspiegel nicht als Parameter zur Therapieentscheidung herangezogen werden sollten (Petrelli et al., 2019). Allerdings profitierten Patienten unter BRAF-I und Immuntherapie mit erhöhten LDH-Werten hinsichtlich PFS und OS im Vergleich zu Patienten unter herkömmlichen Therapien.

In den letzten Jahren rückte aufgrund dieser prognostischen Unzuverlässigkeit der indirekten Marker die Tumorwachstumsrate (TGR, engl. Tumor Growth Rate) immer mehr in das Zentrum der Forschung. Ferté et al. konnten 2014 einen signifikanten Zusammenhang zwischen TGR und PFS in ihrer Studie anhand von 253 Patienten im Stadium IV mit 11 verschiedenen histologischen Tumorentitäten, darunter 10 Patienten mit Melanom, zeigen. Ihre Studie legte außerdem therapiespezifische TGR-Profile nahe (Ferté et al., 2014).

Im selben Jahr untersuchten Gaudy-Marqueste et al. die sich an der Gesamtmetastasenlast orientierenden Metastasenkinetik gegenüber LDH und AJCC Stadium unter systemischer Therapie (Gaudy-Marqueste et al., 2014). Sie berechneten in ihrer retrospektiven Studie mit 126 Melanompatienten einen Kinetik-Index durch Änderung des Gesamttumolvolumens, welcher sich gegenüber LDH und Gesamttumorlast als bester prognostischer Indikator zeigte.

Grob et al. kamen 2015 zu dem Schluss, dass Metastasenkinetik mehr Informationen hinsichtlich Progress und Outcome liefern kann als herkömmliche Prädiktoren, die nur eine Momentaufnahme widerspiegeln und empfahlen diesbezügliche Studien (Grob et al., 2015).

Hartung et al. untersuchten 2017 die prätherapeutische Tumorwachstumsrate als Prädiktor für Überleben im Rahmen einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie bei 37 Melanompatienten (Hartung et al., 2017). In die Berechnung der prätherapeutischen Kinetik wurde jede einzelne Metastase jedes eingeschlossenen Patienten miteinbezogen. Die Untersuchung zeigte einen Überlebensvorteil bei Patienten mit langsam wachsenden Metastasen.

Wagner et al. stellten daher die Frage nach dem Einfluss der Metastasenkinetik des Melanoms auf das Überleben unter PD-1-Blockade und gleichzeitig nach einer Vereinfachung der Bestimmung der Metastasenkinetik. (Wagner et al., 2021). Die

Vorarbeiten der Arbeitsgruppe zeigten bei einem Cut-off der Metastasenwachstumsrate (engl. Metastatic growth rate, MGR) von 3,9 mm/Monat einen Zusammenhang mit OS und Therapieansprechen.

Allerdings sind Ergebnisse bezüglich des prognostischen und prädiktiven Einflusses der Metastasenkinetik bisher nicht eindeutig. Zum einen weisen einige Studien auf einen Zusammenhang zwischen zügigem Tumorwachstum und Therapieversagen hin (Hartung et al., 2017), zur gleichen Zeit existieren aber auch Studien, welche nahelegen, dass eine prätherapeutisch hohe Tumorwachstumsrate mit vermehrtem Ansprechen auf PD-1-Blockade einhergeht (Champiat et al., 2017). Champiat et al. untersuchten in Ihrer Studie 131 Patienten mit 21 verschiedenen metastasierten Tumorentitäten, darunter 34 Melanompatienten. Die Tumorkinetik wurde in die Gruppen hyperprogressives (engl. Hyperprogressive Disease, HPD) und nicht-hyperprogressives Wachstum eingeteilt. Wider Erwarten war eine HPD nicht mit einer höheren Tumorlast zu Studienbeginn assoziiert.

Außerdem existieren bisher keine Daten, die den Einfluss der MGR zwischen den verschiedenen Therapien vergleichen und den Einfluss der MGR auf die Toxizität der Therapien untersuchen.

## **1.7 Ziel der Arbeit**

Seit einigen Jahren nimmt die Anzahl an neuen Systemtherapien des metastasierten Melanoms stetig zu. In der Melanomtherapie zurzeit vorherrschende Therapien wie die Immuncheckpoint-Blockade und die zielgerichtete Therapie führen einerseits zur Verbesserung des Gesamtüberlebens, andererseits zu schwerwiegenden bis lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und/oder der Entwicklung von Resistenzen.

Um für jeden Patienten individuell optimale Therapieempfehlungen sicherzustellen, kommt der Identifikation prädiktiver Faktoren für die jeweiligen Therapien große Bedeutung zu.

Da einige Studien in der Vergangenheit einen Einfluss prätherapeutischer Metastasenkinetik auf das Ansprechen der Melanomtherapien andeuteten, lag der Fokus unserer Studie auf der Betrachtung der Metastasenwachstumsrate (engl. Metastatic Growth Rate, MGR) hinsichtlich des Therapieansprechens, OS und PFS, jeweils unter Anti-PD-1-Antikörper Therapie sowie unter zielgerichteter Therapie.

Im Unterschied zu anderen Studien, die in der Vergangenheit den Einfluss der Metastasenkinetik untersuchten, wurde versucht, die Ermittlung der Wachstumsrate zu

vereinfachen, indem nur der Durchmesser der jeweils größten Metastase in die Berechnung der Wachstumsrate miteinflusst.

Da die Ergebnisse bezüglich des prognostischen und prädiktiven Einflusses der Metastasenkinetik in bisherigen Studien nicht eindeutig sind, dient die vorliegende Arbeit zum einen der Ergebnisvalidierung. Zusätzlich wird der Einfluss der MGR unter zielgerichteter Therapie erstmals anhand der vereinfachten MGR-Bestimmung untersucht. Neu ist außerdem der Vergleich des Einflusses der MGR zwischen den unterschiedlichen Therapieregimen und die Betrachtung der prädiktiven Aussagekraft der MGR hinsichtlich Toxizitäten.

Hieraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Beeinflusst die MGR

das Ansprechen auf die Therapie /

das progressionsfreie Überleben (engl. PFS, progression free Survival) /

das Gesamtüberleben (engl. OS, Overall Survival)?

2. Nimmt die MGR unter den verschiedenen Therapieregimen unterschiedlich Einfluss?
3. Kann die MGR bekannte prädiktive und prognostische Faktoren ergänzen?
4. Ergeben sich Therapieempfehlungen in Abhängigkeit der Ausprägungen der MGR als Prädiktor?
5. Kann die MGR als Prädiktor für Therapie-Toxizität dienen?

## **2. Methoden und Material**

Die Patientendaten wurden aus archivierten Patientenakten und mittels der Patientendatenbank Orbis von Agfa erfasst. Einige Daten zum Mutationsstatus wurden dem Register der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADOREG) entnommen. Des Weiteren wurden Melderegister herangezogen, um den Status der Patienten, die nicht mehr zu den Nachsorgeterminen erschienen (Loss to Follow-Up), als lebend oder tot zu erfassen.

Anschließend wurden die Daten anonymisiert und in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel-Version 16.47.1) gesammelt. Die in Krankenakten bzw. radiologischen Befunden fehlende Messungen von Metastasendurchmessern bzw. die fehlende Festlegung von Target Läsionen (TL) wurden nach radiologischer Einweisung mittels radiologischer Software IMPAX EE R20 nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1 Kriterien) nachbestimmt.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Universität zu Lübeck liegt vor (siehe Anhang).

### **2.1 Patientenkollektiv**

Es wurden alle Patienten mit malignem Melanom im Stadium III und IV (in die Datenerhebung) miteinbezogen, die im Zeitraum von Januar 2012 bis März 2019 eine Immuntherapie oder eine zielgerichtete Therapie in der Dermatologie des UKSH, Campus Lübeck, begonnen haben. Außerdem war es Voraussetzung, dass bei diesen Patienten mindestens zwei Wochen vor Therapiestart (T-1) eine radiologische Schnittbildgebung vorlag. Berücksichtigt wurden Bildgebungen durch folgende Modalitäten: Computertomographie, MRT und PET-CT.

Von den untersuchten Melanompatienten mit Immun- oder zielgerichteter Therapie wurden zunächst Patienten, bei denen keine Bildgebung vor Therapiestart durchgeführt wurde, von der Studie ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten, bei denen in den letzten fünf Jahren vor Therapiebeginn ein anderes metastasiertes Tumorleiden vorlag, von der Auswertung ausgeschlossen.

Des Weiteren musste eine messbare Metastasierung vorliegen, welche zudem nach RECIST 1.1-Kriterien ausgewertet wurde. Hierbei handelt es sich um bestimmte Regeln zur Standardisierung der Messung und Auswertung des Therapieansprechens (Siehe Kapitel 2.3).

Bei Patienten mit messbarer Metastasierung, bei denen jedoch keine Auswertung nach RECIST 1.1 vorlag, erfolgte die Nachbefundung in Kooperation mit der Klinik für Radiologie des UKSH Lübeck (siehe hierzu Kapitel 2.3).

Lag keine messbare Metastasierung vor oder wurden die Metastasen im Verlauf bestrahlt oder entfernt, konnte kein Einschluss erfolgen.

Ausgeschlossen wurden zudem Patienten bei welchen keine Nachsorge-Daten (engl. Follow Up, FU) verfügbar waren. Hierzu zählen regelmäßige Bildgebungen und Labordaten.

Es konnten somit schließlich 45 Patienten identifiziert werden, auf die alle notwendigen Kriterien zutrafen. Diese konnten auf den Einfluss der Metastasenwachstumsrate auf den Therapieerfolg, sprich Therapie-Ansprechen, Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, hin untersucht werden. Die MGR wurde anschließend mit aus der Literatur bekannten metastasenspezifischen prädiktiven Faktoren verglichen.

Diese 45 Patienten wurden anhand des Therapieregimens und anschließend entsprechend ihrer Metastasenwachstumsrate in zwei Gruppen und diese jeweils zwei Untergruppen dichotomisiert: Patienten mit geringem und mit großem Metastasenwachstum. Zur Einteilung nach MGR wurde sich am Cut-off Wert der Forschungsgruppe der Arbeitsgemeinschaft der Universität Tübingen (3,9 mm/Monat) orientiert.

## **2.2 Erhobene Daten**

### **2.2.1 Allgemeine Daten**

- **Geschlecht**  
männlich/weiblich
- **Alter bei Therapiebeginn**  
Kontinuierlich
- **Therapieregimen**  
Gesamtkollektiv, Immuntherapie, Zielgerichtete Therapie

### **2.2.2 Metastasenspezifische Daten**

- **MGR**  
kontinuierlich,  $\leq 3,9$ mm/Monat und  $>3,9$  mm/ Monat
- **Gesamtumorlast nach RECIST** (Summe der TL-Durchmesser zum Zeitpunkt des Stagings)

- kontinuierlich
- **Viszerale Metastasen**  
ja/nein
- **Anzahl der metastasierten Organe**  
kontinuierlich, kategorial:  $\leq$  /  $>$  3
- **Größte TL/Metastase**  
kontinuierlich
- **M-Stadium**  
kategorial
- **Vorhandensein und Anzahl von Hirnmetastasen vor Therapiebeginn**  
Ja/nein, kontinuierlich
- **Auftreten neuer zerebraler Metastasen unter Therapie**  
Ja/Nein
- **DMFS (Zeit bis Stadium IV)**  
Kontinuierlich
- **Zeit in Stadium IV**  
Kontinuierlich

### 2.2.3 Therapiespezifische Daten

- **Art und Anzahl Vortherapien**  
Anti-PD-1, BRAF-I, IFN, Chemo, Radiatio; kontinuierlich
- **Therapieansprechen**  
CR, PR, SD, PD; ORR, DCR
- **Auftreten, Anzahl, Art von Nebenwirkungen und Schweregrad der Toxizität nach CTCAE**  
Ja/nein; kontinuierlich; Hepatitis, Pneumonitis, Hautreaktion, Colitis, Nephritis, Hypophysitis, Thyreoiditis/Hypo-/Hyperthyreoidismus, Arthritis, Sonstige UAW

### 2.2.4 Laborwerte

- **LDH**  
</> 250 (U/L) und kontinuierlich (U/L)
- **S100B**  
</> 0,11 ( $\mu\text{g/L}$ ) und kontinuierlich
- **Leukozyten**  
 $\leq$  /  $>$  10000/ $\mu\text{l}$  und kontinuierlich,
- **Lymphozyten**

≤/ > 30%, kontinuierlich (%)

Die Daten wurden als kontinuierliche und oder kategoriale Variablen erfasst.

Für die Laborwerte LDH und S100 wurden als obere Grenze des Referenzbereiches (engl. ULN, Upper limit normal) 250 U/L (LDH) und 0,11 ng/ml (S100) festgelegt. Für die Lymphozyten wurde ≤ 30% als Normbereich festgelegt.

Jede Variable wurde sowohl hinsichtlich des Gesamtkollektivs der Therapien als auch jeweils unter Immuntherapie und zielgerichteter Therapie betrachtet.

## **2.3 Erfassung der Metastasenwachstumsrate**

Um die Metastasenwachstumsrate vor Therapiestart zu errechnen, mussten die Durchmesser der größten Metastasen, sogenannte Target-Läsionen (TL), bestimmt werden. Diese TL und die Größe der Durchmesser wurden entweder aus bereits existierenden radiologischen Befunden entnommen oder mittels radiologischer Software IMPAX EE R20 der Firma Agfa nachbestimmt.

### **2.3.1 Bestimmung der Target Läsion nach RECIST 1.1 Kriterien**

Um final das Therapieansprechen objektiv beurteilen zu können, wurden die TL nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) bestimmt:

Die zu messende Target Läsion muss in der Längsachse (größter Durchmesser) mindestens 10 mm groß sein. Handelt es sich bei der größten Läsion um einen Lymphknoten, beträgt die Mindestgröße 15 mm in der Kurzachse. Insgesamt werden maximal fünf Target Läsionen festgelegt, davon maximal zwei Läsionen pro Organ. Metastasen, auf die diese Kriterien nicht angewendet werden können, zählen zu den Non-Target Läsionen (Non-TL). Osteolytische Knochenläsionen mit Weichteilanteil werden als TL gewertet, osteoblastische Knochenläsionen werden als Non-TL gewertet. Die Läsion darf außerdem im Verlauf nicht bestrahlt oder reseziert worden sein.

Nicht sicher maligne Läsionen werden als Findings bezeichnet und im Verlauf kontrolliert und erneut beurteilt.

Der längste Durchmesser (D) der größten Target-Läsion (nach Recist 1.1) wurde zu zwei verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Einerseits zum Zeitpunkt des Baseline-Stagings (T0, zum Zeitpunkt der Bildgebung kurz vor Therapiestart) und andererseits mindestens zwei Wochen zuvor (T-1). Die Differenz der beiden Durchmesser wurde durch die Anzahl der Tage zwischen den beiden Bildgebungen (delta t) geteilt. Somit erhielt man die

Wachstumsrate pro Tag. Um die Wachstumsrate per Monat zu erhalten, wurde das Ergebnis mit 30,4375 multipliziert.

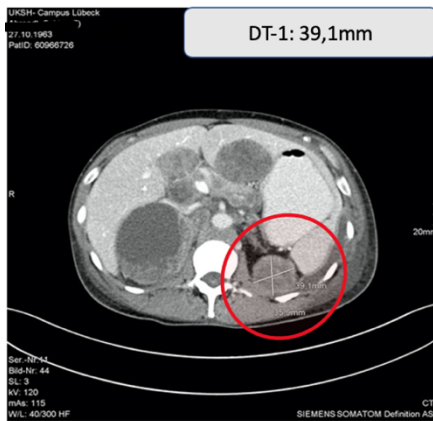
**Formel:**

$$\text{MGR1 (Tag): Wachstumsrate} \frac{\text{mm}}{\text{Tag}} = \frac{(DT0) - (DT - 1)}{\Delta t}$$

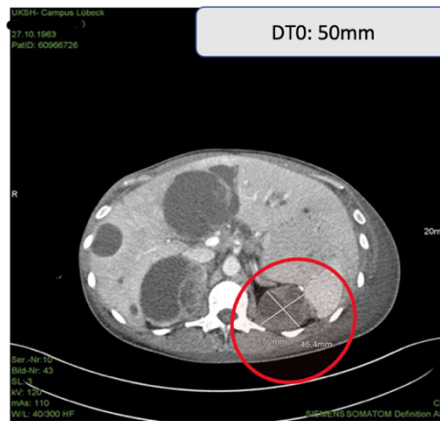
$$\text{MGR2 (Monat): Wachstumsrate} \frac{\text{mm}}{\text{Monat}} = \text{MGR1} * 30,4375$$

Anschließend wurde der Durchmesser aller Targetläsionen zum Zeitpunkt des Follow-Up-Stagings (T+1) bestimmt, um ein Ansprechen nach RECIST 1.1 zu ermitteln.

**Beispiel:**

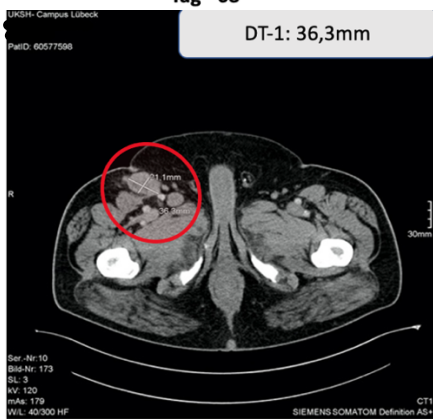


Tag - 68

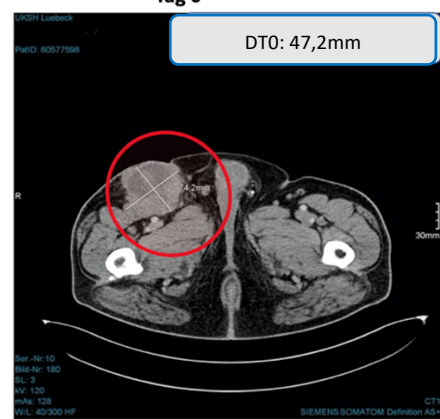


Tag 0

MGR = 4,88mm/Monat



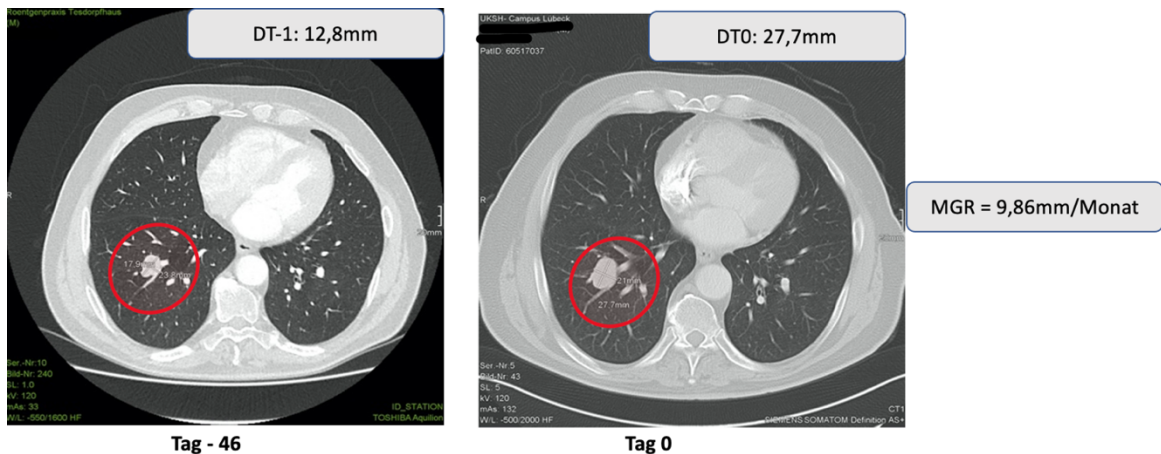
Tag -192



Tag 0

MGR = 1,73mm/Monat





**Abb. 2-1: Bildgebung mit beispielhafter Messung des Durchmessers der größten TL mindestens zwei Wochen vor Therapiestart und zum Zeitpunkt des Therapiestarts und Berechnung der MGR. DT-1 = Durchmesser zum Zeitpunkt T-1, DT0 = Durchmesser zum Zeitpunkt des Baseline Stagings.**

Das beste Therapieansprechen wurde nach RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1) ausgewertet. Eine Zunahme der Summe der Metastasendurchmesser im Vergleich zum Therapiestart um über 20% oder das Auftreten neuer Metastasen werden als Progress gewertet. Wenn also nach RECIST 1.1 ein Rückgang der Gesamttumorlast vorliegt, aber gleichzeitig neue Metastasen auftreten, wird das Ergebnis als Tumorprogress (engl. Progressive Disease, PD) gewertet.

Eine Zunahme um unter 20% bzw. ein Rückgang um bis zu 30%, wird als Stable Disease (SD) gewertet. Hier wird der Nadir, der Zeitpunkt mit der geringsten Tumorlast, als Referenz herangezogen.

Ein Rückgang der Summe der Targetläsionen um 30,1% bis 99,9% wird als teilweises Ansprechen (engl. partial response, PR) gewertet. Ein komplettes Verschwinden der Läsionen wird als vollständige Remission gewertet.

Somit ließen sich die radiologischen Ergebnisse bezüglich des ORR und der DCR untersuchen. Unter ORR werden alle Patienten mit bestem radiologischem Therapieansprechen, kompletter Remission oder teilweisem Ansprechen (CR und PR) zusammengefasst. Unter DCR versteht man die objektive Ansprechrate inklusive der Patienten mit stabiler Erkrankung. Als Therapieversagen wurden somit nach ORR Stagnation und Progress (SD und PD) zusammengefasst, nach DCR nur der Progress.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS®Statistics Version 26.0 analysiert. Es fand eine statistische Beratung zur Auswahl statistischer Tests durch das Institut für Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck statt. Außerdem wurden die

Bücher „Erweiterte Datenanalyse mit SPSS“ und „Einführung in die moderne Datenanalyse“ von A. Bühl herangezogen (Bühl, 2002/2018).

Die erhobenen Daten wurden initial deskriptiv analysiert. Es wurden relative und absolute Häufigkeiten, Mittelwerte, Median-Werte, Standardabweichungen, Varianz, Minima und Maxima bestimmt. Anschließend erfolgte die Darstellung der Daten in Balkendiagrammen und mittels Häufigkeitstabellen und Boxplots.

Um den Einfluss der Metastasenwachstumsrate als prädiktiven Faktor zu ermitteln, wurden drei Endpunkte betrachtet: Das objektiv beste Therapieansprechen, das Progressionsfreie Überleben (engl. Progression-free survival, PFS) und das Gesamtüberleben (engl. Overall Survival, OS).

Zur Vereinfachung wurden die Patienten unter Immun-Monotherapie und Immunkombinationstherapie zusammengefasst, da sich in den Untergruppen zu kleine Stichproben ergeben hätten. Zunächst wurde der Einfluss der MGR therapieübergreifend untersucht, dann jeweils unter Immun- oder zielgerichteter Therapie betrachtet.

Hinsichtlich des prädiktiven Einflusses der MGR auf progressionsfreies und Gesamtüberleben wurden univariate Analysen mittels Kaplan Meier-Kurven und Log-Rank Tests als Tests auf statistische Signifikanz durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte  $<0,05$  gewertet. Zudem wurde ein 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet.

Es wurden multivariate Analysen mittels Cox-Regression hinsichtlich PFS und OS berechnet, und der Einfluss der MGR hinsichtlich bereits bekannter prädiktiver und prognostischer Einflussfaktoren verglichen. Zum Vergleich wurden bekannte metastasenspezifische prädiktive Faktoren und Laborwerte herangezogen. Die multivariaten Analysen wurden anhand der Faktoren durchgeführt, die sich in der univariaten Analyse als statistisch signifikant erwiesen. Zeigten mehrere Variablen signifikanten Einfluss auf die jeweiligen Endpunkte, wurde die Qualität der verschiedenen Modelle durch die dazugehörigen AIC (engl. Akaike Information Criterion) miteinander verglichen. Zur Berechnung des AIC wurde folgende Formel angewandt:  $AIC = 2k - 2 \ln(L)$  ( $k$  = Freiheitsgrad,  $-2 \ln(L)$  = Loglikelihood).

Patienten, die zum Ende des Erhebungszeitraum noch lebten oder bei denen der Todeszeitpunkt unbekannt war, wurden sowohl in den Log-Rank-Tests auch in den Cox-Regressionsanalysen als zensiert gewertet. Es wurden außerdem Hazard Raten (HR) und

Überlebenswahrscheinlichkeiten (ÜLW) berechnet. Die Bezeichnung „Referenz“ dient der Kenntlichmachung des Vergleichswertes.

Das Progressionsfreie Überleben wurde berechnet vom Zeitpunkt der ersten Gabe der betreffenden Systemtherapie bis zum ersten Progress unter Therapie oder im Falle von ausbleibendem Progress bis zum letzten Follow-Up bzw. ärztlichen Kontakt unter bestehender Therapie (bzw. Therapieende, CR).

Das Gesamtüberleben wurde berechnet aus dem Datum der ersten Gabe der betreffenden Systemtherapie bis zum Todeszeitpunkt bzw. im Falle eines noch lebenden Patienten, bis zum letzten ärztlichen Kontakt.

Um den Einfluss der MGR auf das Therapieansprechen zu untersuchen, wurden binär logistische Regressionsanalysen durchgeführt, außerdem wurden Odds Ratios (OR) und 95%-Konfidenzintervalle bestimmt.

Mittels Chi-Quadrat-Test, der sich für mittelgroße Kohorten eignet, wurde überprüft, ob Unterschiede im Hinblick auf die Häufigkeiten statistisch signifikant sind. Ergaben sich bei speziellen Fragestellungen kleinere Untergruppen, wurde der exakte Fisher-Test für kleine Stichproben und Kreuztabellen verwendet.

Um mögliche Unterschiede zwischen den Wachstumsraten bei unterschiedlichem Therapieansprechen zu ermitteln, wurde der (Mann-Whitney-) U-Test herangezogen, wenn keine normalverteilten Daten vorlagen und der t-Test für unverbundene Stichproben, wenn eine Normalverteilung vorlag.

Um den Alphafehler durch multiples Testen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des Progressionsfreien Überlebens zu adjustieren, wurde die Korrektur nach Bonferroni-Holm angewandt (siehe Abb. X im Anhang). Als Korrekturfaktor wurde die Anzahl der Tests herangezogen, die für einen Endpunkt berechnet wurden. Für das Progressionsfreie Überleben wurden beispielweise 3 Tests für die verschiedenen Therapiegruppen berechnet. P-Werte, die sich auf Tests beim Therapieansprechen beziehen, wurden als explorativ gewertet und interpretiert, sodass diese nicht für multiples Testen korrigiert wurden.

Für alle Endpunkte wurde der 30.04.2020 als Ende der Datenerhebung festgesetzt, um eine einheitliche Auswertung der Daten und Erhebungszeiträume zu ermöglichen.

## **2.5 Behandlungsschemata**

Die Patienten erhielten entweder eine Immuntherapie mit PD-1-Inhibitoren, eine Immunkombinationstherapie aus PD-1-Inhibitoren und CTLA-4-Inhibitoren oder eine zielgerichtete Therapie mit BRAF-Inhibitoren in Monotherapie oder in Kombination mit MEK-Inhibitoren. Die Behandlung erfolgte wie folgt:

Alle Patienten unter Systemtherapie erhielten regelmäßige, i.d.R. dreimonatige, Stagings mittels CT oder MRT, Laborkontrollen (LDH, S100) und körperlicher Untersuchung (RR, Puls, Temperatur). Zudem wurden die Patienten vor jeder Infusion bezüglich aufgetretener Nebenwirkungen befragt. Nebenwirkungen unter Therapie wurden nach CTCAE-Kriterien Version 4.0 (engl. Common Terminology Criteria for adverse events) des National Cancer Institute erhoben und in Grade eingeteilt. Es erfolgten regelmäßige Besprechungen der Ergebnisse im interdisziplinären Tumorboard.

### **2.5.1 Therapieschema der Immuntherapie**

In der Immun-Monotherapie-Kohorte erhielten die Patienten eine Anti-PD-1-Antikörper Therapie mit entweder Nivolumab oder Pembrolizumab. Die Gabe erfolgte intravenös in einer Dosierung von 3 mg pro kg Körpergewicht alle zwei Wochen oder im Fall von Pembrolizumab in einer Dosierung von 2 mg pro kg Körpergewicht alle drei Wochen.

Die zweite Kohorte erhielt eine Kombinationstherapie aus Nivolumab oder Pembrolizumab und Ipilimumab. Die Gabe erfolgte ebenfalls intravenös in einer Dosierung von 1 mg pro kg Körpergewicht (Nivolumab), 2 mg pro kg Körpergewicht Pembrolizumab plus 3 mg pro kg Körpergewicht (Ipilimumab) alle drei Wochen für insgesamt vier Zyklen. Im Anschluss wurde Nivolumab in Monotherapie in einer Dosierung von 3 mg pro kg Körpergewicht alle zwei Wochen verabreicht. Dieses Schema wurde verfolgt bis zum nachweislichen Tumorprogress oder bis zwei Jahre nach einer kompletten Remission (siehe Abbildung 2-2).

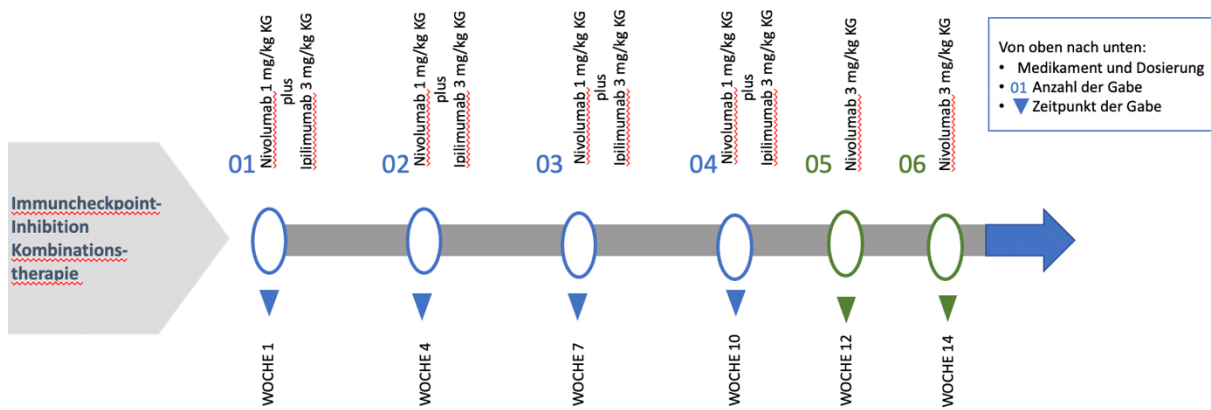


Abb. 2-2: Therapieschema der kombinierten Immuncheckpointblockade.

## 2.5.2 Therapieschema der zielgerichteten Therapie

Patienten der Kohorte unter zielgerichteter Therapie erhielten eine BRAF-Therapie entweder Vemurafenib, Dabrafenib oder Encorafenib oder in Kombination mit Cobimetinib, Binimetinib oder Trametinib.

Es wurden folgende Dosierungen angewandt:

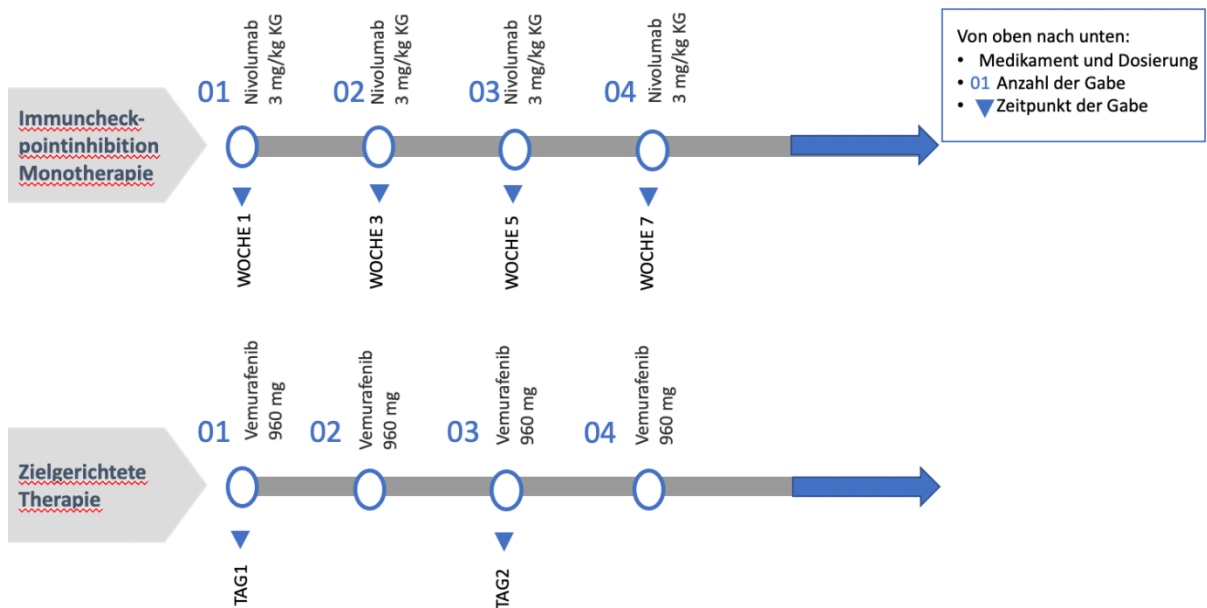
Monotherapie: Vemurafenib 960 mg 1-0-1

Encorafenib 300 mg/Tag;

Kombinationstherapie: Dabrafenib 150 mg 1-0-1 plus Trametinib 2 mg/Tag

Encorafenib 450 mg/d plus Binimetinib 45 mg 1-0-1

Bei der Dauertherapie (tägliche Gabe) wurde ein Monat als ein Zyklus gewertet.



**Abb. 2-3: Beispiel Therapieschemata Immuncheckpointblockade und zielgerichtete Therapie in Monotherapie.**

## 2.6 Nebenwirkungen

Die CTCAE-Kriterien erlauben eine Standardisierung der Schweregrade der Nebenwirkungen von Krebstherapien. Hierbei gibt es bis zu fünf Schweregradstufen, die von leichten bis schwerwiegenden Nebenwirkungen über eine durch Nebenwirkung notwendige medizinische Intervention, den Therapieabbruch bis hin zum Tod durch Nebenwirkungen reichen.

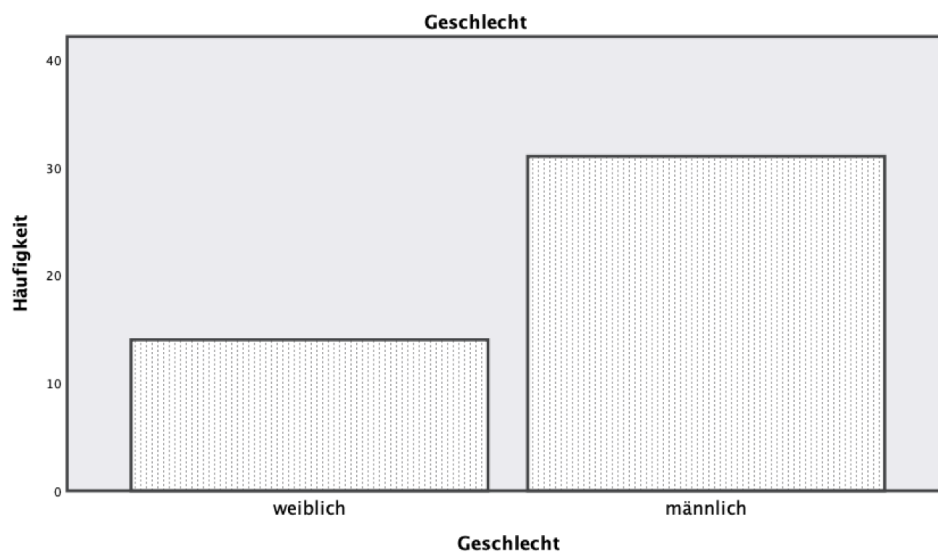
Außerdem wurden für die Patienten unter Immuntherapie die autoimmunvermittelten Nebenwirkungen gesondert erfasst.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

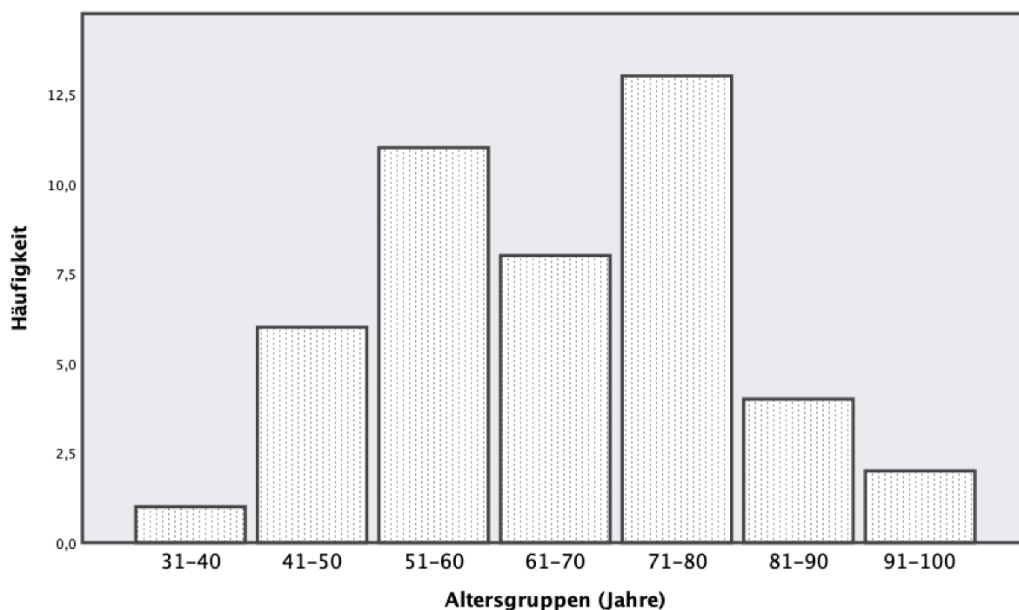
Es konnten aus allen Melanompatienten, die sich im Zeitraum von 2012 bis April 2020 in der Hautklinik der Uniklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, in Behandlung befanden, 45 Patienten identifiziert werden, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllen. Darunter 14 Frauen (31,1%) und 31 Männer (68,9%).

Tabelle 7-1 im Anhang zeigt die deskriptive Statistik der Patienten.



**Abb. 3-1: Anzahl weiblicher und männlicher Patienten; n = 45.**

Das durchschnittliche Alter zu Beginn der Systemtherapie betrug 65 Jahre, der Median 63 Jahre (Spannweite: 33 bis 94 Jahre). Die Altersverteilung ist Abbildung 3-2 zu entnehmen.



**Abb. 3-2: Anzahl der verschiedenen Patienten in unterschiedlichen Altersgruppen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns, n = 45.**

Zu Therapiebeginn befanden sich drei Patienten im Stadium IIIC (6,7%) und 42 Patienten im Stadium IV (93,3%).

### **3.1.1 Metastasen**

Das fernmetastasenfreie Überleben betrug im Median 14,1 Monate (Spannweite 0 bis 101,2 Monate). Ein DMFS von null Monaten ergab sich, wenn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen vorlagen. Bei 16 Patienten (35,6%) lag der Zeitraum bis zur Fernmetastasierung unter einem Jahr, bei 20 Patienten (44,4%) über einem Jahr (fehlende Werte: 9 Patienten, 20%).

33 Patienten (73,3%) wiesen viszerale Metastasen (außer Lunge) auf. Darunter 18 Patienten mit hepatischen Filiae und 12 Patienten (26,7%) mit Hirnmetastasen.

Von 42 Patienten in Stadium IV, wurden zwei (4,7%) dem Stadium M1a, sechs Patienten (14,3%) Stadium M1b, 22 Patienten (52,6%) Stadium M1c und 12 Patienten (28,7%) Stadium M1d nach AJCC Version 8 zugeteilt.

Der Median der Anzahl der metastasierten Organe lag bei drei. Es waren vor Therapiebeginn jeweils ein bis maximal fünf Organe befallen.

Der Durchmesser der größten TL vor Therapiebeginn betrug im Median 24 mm, das Minimum lag bei 9 mm, das Maximum bei 230 mm. Der Median der Gesamttumorlast nach RECIST 1.1 lag bei 45,5 mm bei einer Spannweite von 10,6 mm bis 310,3 mm. Tabelle 7-1 im Anhang beinhaltet die erhobenen Daten.

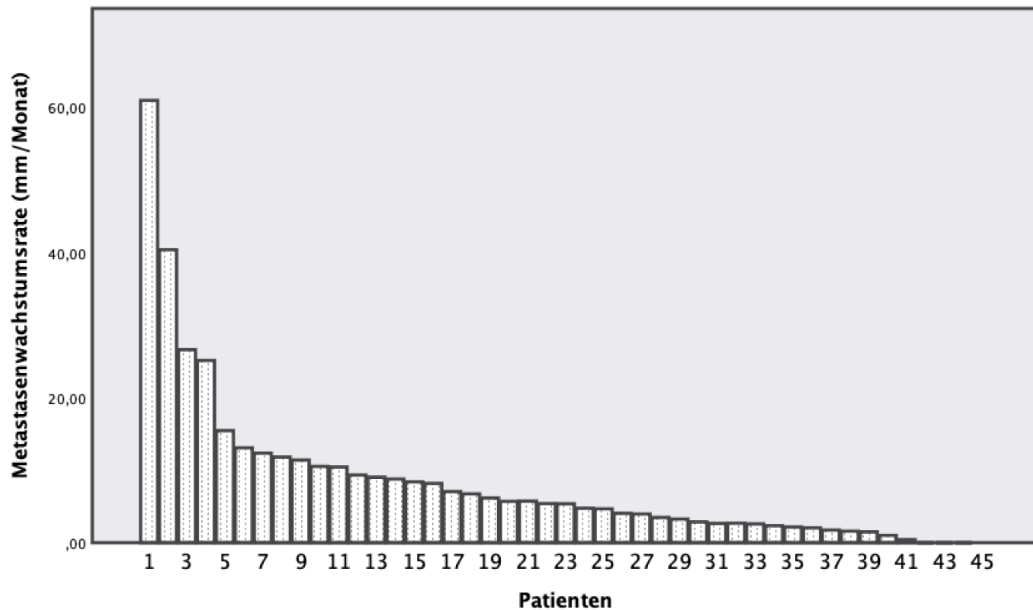
#### **3.1.1.1 Metastasenwachstumsrate**

Die Metastasenwachstumsrate wurde pro Monat aus der Differenz des pro Fall größten Durchmessers zum Therapiestart (T0) und mindestens zwei Wochen zuvor (T-1) berechnet.

Anhand des Cut-off von 3,9 mm/Monat wurde die MGR in zwei Gruppen, kleine und große MGR, kategorisiert. Bei 18 Patienten konnte eine kleine und bei 27 Patienten eine große MGR festgestellt werden.

Kontinuierlich betrachtet betrug die Wachstumsraten im Durchschnitt 8,26 mm pro Monat, der Median lag bei 5,37 mm pro Monat, bei einer Spannweite von 0 mm pro Monat bis 61 mm pro Monat (Std. Fehler 1,66 mm; Standardabweichung 11,14 mm). Die verschiedenen Wachstumsraten der jeweils größten TL pro Patienten sind der Abbildung 3-3 zu entnehmen.





**Abb. 3-3: Prätherapeutische Metastasenwachstumsraten der jeweils größten TL der einzelnen Patienten beider Therapien absteigend sortiert, n = 45.**

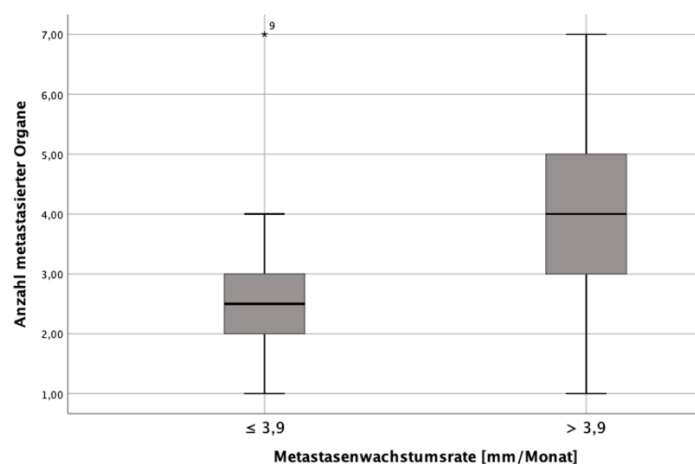
### 3.1.1.2 Viszerale Metastasen nach MGR

Etwa 67% der Patienten mit kleiner MGR wiesen viszerale Metastasen auf. Bei Patienten mit großer MGR kam es in etwa 78% zu viszeralen Metastasen.

Besonders auffällig war der Unterschied im Hinblick auf Lebermetastasen. Hier kam es bei Patienten mit kleinem Metastasenwachstum in einem Viertel der Fälle zu Lebermetastasen, bei großer MGR in über der Hälfte der Fälle (52%).

### 3.1.1.3 Anzahl metastasierter Organe nach MGR

Bei Patienten mit kleinem Metastasenwachstum waren im Median 2,5 Organe von Metastasen befallen, bei großem Wachstum im Median vier Organe (Spannweite 1-7).



**Abb. 3-4: Anzahl metastasierter Organe nach Metastasenwachstumsrate.**

#### **3.1.1.4 M-Stadium nach MGR**

Unabhängig von der MGR lag bei den Patienten am häufigsten ein M1c-Stadium nach AJCC vor (kleine MGR 46,7%, große MGR 55,6%).

#### **3.1.1.5 Hirnmetastasen nach MGR**

Nur bei 6,7% der Patienten mit kleiner MGR traten neue Hirnmetastasen unter Therapie auf. Unter den Patienten mit großer MGR hingegen kam es bei knapp einem Viertel zu neu aufgetretener zerebraler Metastasierung.

#### **3.1.1.6 Größte Targetläsion nach MGR**

Die größte Targetläsion betrug in der Gruppe der Patienten mit kleiner MGR im Median 21 mm (9-56 mm), in der Gruppe mit großer MGR 31 mm (12-230 mm).

#### **3.1.1.7 Gesamttumorlast RECIST 1.1 nach MGR**

Ähnliches zeigte sich bei der Gesamttumorlast nach RECIST 1.1. Diese betrug im Median 36mm (11-310 mm) bei kleiner MGR und 57 mm (15-265 mm) bei großer MGR.

### **3.1.2 Therapiespezifische Daten/Vortherapien**

Aus dem Gesamtkollektiv erhielten 19 Patienten (42,2%) in der Vergangenheit schon Vortherapien wie Bestrahlung, Chemotherapie, gegen PD-1 oder CTLA-4 gerichtete Therapien, BRAF-I und/oder Interferontherapie. Demgegenüber waren 22 Patienten (48,9%) therapienaiv, erhielten also zuvor keine Systemtherapie. Von vier Patienten (8,9%) fehlten die Daten über Vortherapien.

Die durchschnittliche Therapiedauer lag bei etwa 17 Zyklen (Median 8), wobei ein Zyklus im Rahmen der Immuntherapie als eine Infusion und im Rahmen der zielgerichteten Therapie, die täglich eingenommen wurde, als ein Monat gewertet wurde. Das Minimum der Therapiedauer lag bei einem Zyklus, das Maximum bei 93 Zyklen.

Die Therapieuntergruppen setzten sich wie folgt zusammen: 25 Patienten bekamen eine Immuntherapie, darunter 17 Patienten (68%) mit gegen PD-1-gerichteter Monotherapie und 8 Patienten (32%) mit Kombinationstherapie. Demgegenüber erhielten 20 Patienten eine zielgerichtete Therapie. Darunter 15 Patienten (75%) unter BRAF-Inhibitor-Therapie in Kombination mit MEK-Inhibitoren und 5 Patienten (25%) unter alleiniger BRAF-Inhibition.

### **3.1.3 Laborwerte**

Es wurden bekannte prädiktive Laborwerte vor Einleitung der Systemtherapien untersucht. In die Datenerhebung wurden Laktatdehydrogenase (LDH), Protein S100-B, Anzahl von Thrombozyten, Leukozyten und die Differenzierung von Letzteren, sprich Lymphozyten-, Neutrophilen-, Monozyten-, Eosinophilen- und Basophilenanzahl miteinbezogen. In dieser Studie genauer untersucht wurden LDH und S100, um diese hinsichtlich ihrer prädiktiven Aussagekraft mit der MGR zu vergleichen.

Der Median der LDH des Gesamtkollektivs lag bei 217,5 U/L (Spannweite: 142-1608). Bei 61,4% (n = 27) war die LDH vor Therapiebeginn normwertig (Referenzwert von 250 U/L), bei 38,6% (n = 17) erhöht, bei einem Patienten fehlte der LDH-Wert.

Unter den Patienten mit kleiner MGR hatten 3 Patienten eine erhöhte LDH (17%), bei Patienten mit großer MGR war die LDH bei 14 Patienten erhöht (54%).

Das Protein S100-B lag prätherapeutisch im Median bei 0,10 µg/L (Spannweite 0,02-24,49). Bei 46,7% (n = 21) der Patienten war der S100-Wert erhöht (Referenz 0,11 µg/L). Es fehlten in zwei Fällen die S100-Werte.

Unter den Patienten mit kleiner MGR lag bei 4 Patienten ein erhöhter S-100-Wert vor (24%), von den Patienten mit großer MGR war der S-100-Wert bei 17 Patienten erhöht (65%).

Die Unterschiede im Hinblick auf die verschiedenen Therapien sind der Tabelle 7-1 im Anhang zu entnehmen.

### **3.1.4 Nebenwirkungen**

Insgesamt kam es im Gesamtkollektiv in 28 Fällen (62%) zu Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie.

Unter zielgerichteter Therapie traten bei sieben Patienten (35%) Nebenwirkungen auf, bei einem Patienten (5%) führten die Nebenwirkungen zum Therapieabbruch.

Unter Immuntherapie traten bei 21 Patienten (84%) sogenannte immunvermittelte Nebenwirkungen auf, bei drei Patienten (12%) kam es nicht zu Nebenwirkungen und bei einem Patienten (4%) fehlen Angaben zu therapiebedingten Nebenwirkungen. Am häufigsten klagten Patienten unter Immuntherapie über Dermatitis (36%) und Autoimmuncolitis (20%). Bei 20% der Patienten wurde der Einsatz von Kortikosteroiden notwendig. In drei Fällen musste die Therapie durch die Schwere der immunvermittelten Nebenwirkungen abgebrochen werden.

**Kohorte unter Immuncheckpointblockade (n=25):**

Immunvermittelte Nebenwirkung	Anzahl Patienten
Anzahl betroffener Organe	
0	12% (n = 3)
1	52% (n = 13)
2	4% (n = 1)
3	8% (n = 2)
4	0
5	8% (n = 2)
Therapieabbruch durch Nebenwirkung	12% (n = 3)
Einsatz von Kortison notwendig	20% (n = 5)
Hepatitis	8% (n = 2)
Pankreatitis	16% (n = 4)
Pneumonitis	4% (n = 1)
Colitis	20% (n = 5)
Nephritis	4% (n = 1)
Hypophysitis	4% (n = 1)
Thyroiditis	4% (n = 1)
Hypothyreoidismus	8% (n = 2)
Hyperthyreoidismus	4% (n = 1)
Arthritis	8% (n = 2)
Haut	36% (n = 9)
Sonstige (z.B. Fieber, Encephalitis, usw.)	40% (n = 10)

**Tab. 3-1: Immunvermittelte Nebenwirkungen unter Anti-PD-1-Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie, n = 25).**

Bei Patienten mit großer MGR kam es im Gesamtkollektiv häufiger (72%) zu Nebenwirkungen der Therapie als bei Patienten mit kleiner MGR (55,6%).

Unter Immuntherapie konnte dieses Verhältnis nicht bestätigt werden. Hier war der Unterschied zwischen der Anzahl an Patienten mit Nebenwirkungen mit kleiner MGR (77,8%) und mit großer MGR (86,7%) geringer.

Unter zielgerichteter Therapie kam es mit kleiner MGR in einem Drittel (33,3%) der Fälle zu Therapienebenwirkungen, mit großer MGR in knapp der Hälfte der Fälle (45,5%).

### **3.2 Ansprechen, Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben**

Es wurde das beste radiologische Ansprechen (nach RECIST 1.1) ausgewertet. Im Gesamtkollektiv erreichten zehn Patienten (22,2%) als bestes radiologisches Zwischenergebnis eine komplette Remission (CR), 16 Patienten (35,6%) ein teilweises Ansprechen (PR) und acht Patienten (17,8%) eine stabile Erkrankung (SD). Die ORR betrug somit 57,8% und die DCR 75,6%.

Dem gegenüber zeigten zehn Patienten (22,2%) einen Progress (PD). Von einem Patienten fehlten die für die Auswertung nötigen Follow-Up-Daten.

Unabhängig von der Art der Systemtherapie zeigten die meisten Patienten ein teilweises Ansprechen. Eine komplette Remission erreichten mehr Patienten in der Kohorte unter Zielgerichteter Therapie, nämlich 30%, im Gegensatz zu 16% unter Immuntherapie. Es kam unter zielgerichteter Therapie auch seltener zu einem Progress (15%) als unter Immuntherapie (28%). Der Tabelle 3-2 ist das beste Ansprechen unter den verschiedenen Therapieregimen zu entnehmen.

<b>Bestes radiologisches Ansprechen</b>	<b>Gesamtkollektiv N = 45</b>	<b>Immuntherapie N = 25</b>	<b>Zielgerichtete Therapie N = 20</b>
CR	22,2% (n = 10)	16% (n = 4)	30% (n = 6)
PR	35,6% (n = 16)	32% (n = 8)	40% (n = 8)
SD	17,8% (n = 8)	20% (n = 5)	15% (n = 3)
PD	22,2% (n = 10)	28% (n = 7)	15% (n = 3)
Fehlend	2,2% (n = 1)	4% (n = 1)	0
ORR	57,8% (n = 17)	48% (n = 12)	70% (n = 24)
DCR	75,6% (n = 34)	68% (n = 17)	85% (n = 17)

**Tab. 3-2: Bestes Ansprechen unter verschiedenen Therapieregimen.** CR = Komplette Remission, PR = teilweises Ansprechen, SD = stabile Erkrankung, PD = Progress, ORR = Objektive Ansprechen, DCR = Krankheitskontrollrate.

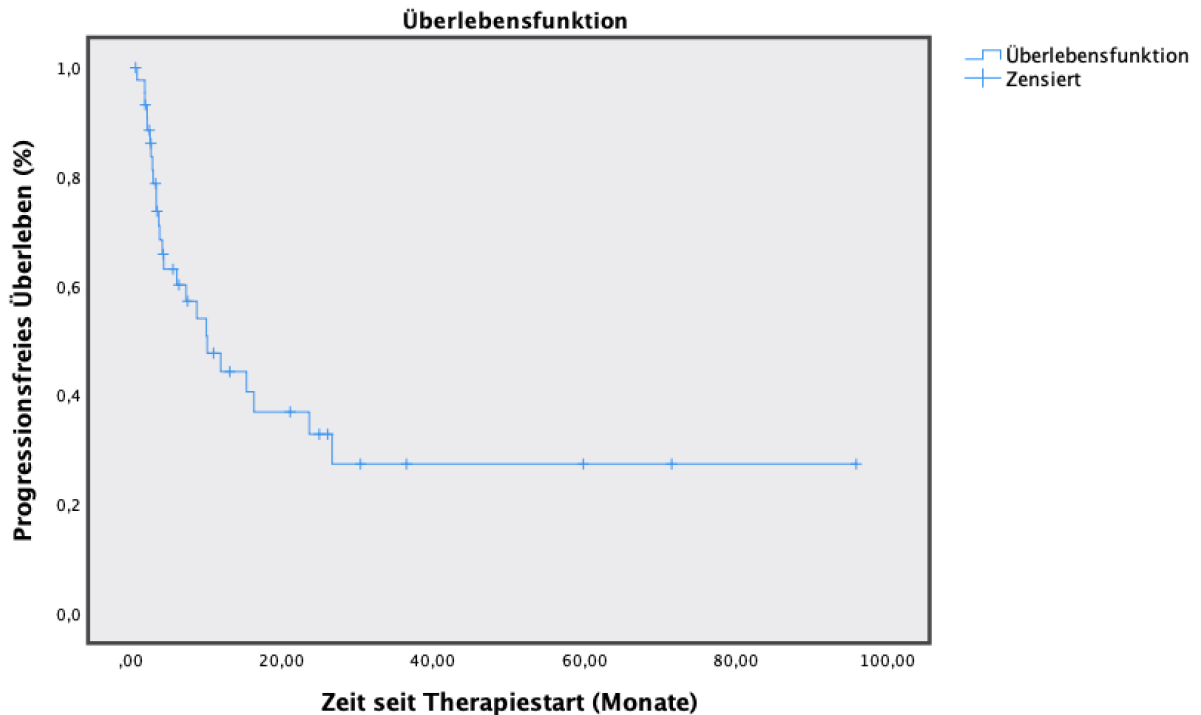
Zum Abschluss der Datenerhebung (30.04.2020) war es bei 22 Patienten (48,9%) zu einem Progress des Tumorleidens gekommen (Last Response). Davon entwickelten sieben Patienten (31%) neue Hirnmetastasen unter Therapie. 23 Patienten (51,1%) blieben progressfrei.

### 3.2.1 Progressionsfreies Überleben

Abbildung 3-5 stellt die Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens des Gesamtkollektivs beider Therapien dar. Das PFS des Gesamtkollektivs betrug im Median 10,2 Monate (KI:4,413-15,957).

Nach sechs Monaten kam es bei 49%, nach einem Jahr bei 29% und nach zwei Jahren bei 18% zu einem Progress. Nach sechs Monaten waren noch 60,2% der Patienten progressionsfrei, nach einem Jahr 44,2% und nach zwei Jahren noch knapp ¼ der Patienten (22,8%). Das maximale progressionsfreie Überleben betrug knapp 96 Monate (95,87).

	P	E	Ze
	45	25	20



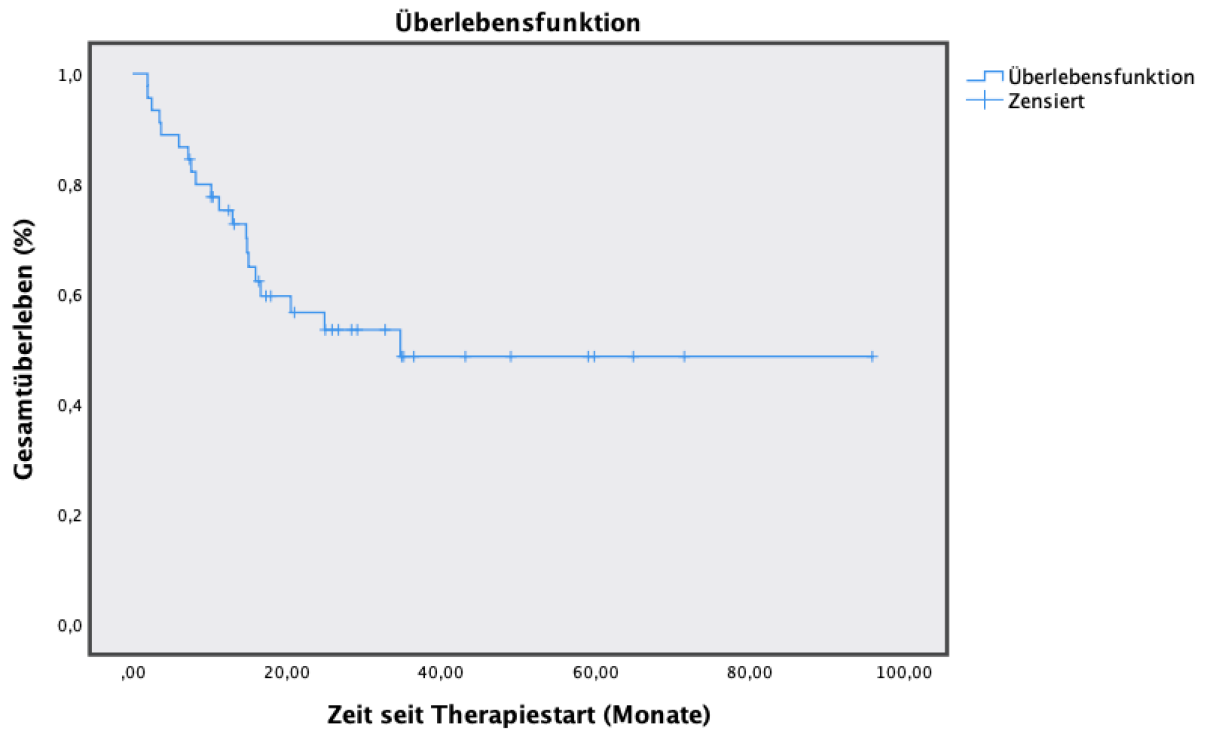
**Abb. 3-5: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens des Gesamtkollektivs nach Therapiestart. P = Gesamtzahl der Patienten, E = Ereignisse, ZE = Zensierungen.**

### 3.2.2 Gesamtüberleben

Abbildung 3-6 stellt die Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens des Gesamtkollektivs beider Therapien dar. Das mediane Überleben betrug 34,694 Monate (KI kann nicht berechnet werden).

Die 6-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit (ÜLW) nach Kaplan-Meier lag bei 87%, die 1-Jahres-ÜLW bei 75,2% und die 2-Jahres-ÜLW bei 53,5%. Das maximale Gesamtüberleben betrug 95,87 Monate, also knapp acht Jahre.

	P	E	Ze
	45	20	25



**Abb. 3-6: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs nach Therapiestart. P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, ZE = Zensierte Fälle.**

Zum Abschluss der Datenerhebung (30.04.2020) waren 20 Patienten (44,4%) verstorben, 25 Patienten (55,6%) noch am Leben.

### 3.3 Univariate Analyse

In der univariaten Analyse wurden die im Teil deskriptive Statistik genannten Faktoren auf deren Einfluss auf bestes Ansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben untersucht. Im Fokus stand der Einfluss der Metastasenwachstumsrate auf die drei genannten Endpunkte.

#### 3.3.1 Ansprechen nach MGR

##### 3.3.1.1 Gesamtkollektiv

42,6 % (n=11) des Gesamtkollektivs zeigten als bestes radiologisches Therapieergebnis ein objektives Ansprechen, wenn die MGR größer als 3,9 mm/Monat war. Mit kleiner MGR lag der Anteil an Patienten mit objektivem Ansprechen mit 83,4% (n=15) fast doppelt so hoch. Eine Krankheitskontrolle (DCR) erreichten 62,8% (n=16) der Patienten mit großer

MGR als bestes Ansprechen unter Therapie. 100% der Patienten mit kleiner MGR erreichten eine Krankheitskontrolle als bestes radiologisches Zwischenergebnis unter Therapie. Zu einem Progress als beste Therapieantwort kam es nur bei Patienten mit großer MGR. Der Anteil an Patienten mit großer MGR mit Progress betrug 38,5% (n=10).

Im Gesamtkollektiv war die Chance eines objektiven Therapieansprechens (CR, PR) als bestes Therapieergebnis bei kleiner MGR ( $\leq 3,9\text{mm/Monat}$ ) etwa siebenmal so hoch wie bei großer MGR (Odds Ratio [OR]: 7,273 [95%-KI: 1,69-31,25],  $p = 0,008$ ).

Bestes Ansprechen	PD	SD	PR	CR	ORR
<b>MGR <math>\leq 3,9\text{mm/Monat}</math> (n = 18)</b>	0 (0%)	3 (16,7%)	10 (55,6%)	5 (27,8%)	15 (83,4%)
<b>MGR <math>&gt;3,9\text{ mm/Monat}</math> (n = 26)</b>	10 (38,5%)	5 (19,2%)	6 (23,1%)	5 (19,2%)	11 (42,6%)
Fehlend (1)	OR 7,273 [1,69-31,25], $p = 0,008$ Die Berechnung erfolgte mittels binär logistischer Regression.				

**Tab. 3-3: Bestes objektives Ansprechen und letztes Ansprechen nach MGR im Gesamtkollektiv nach RECIST 1.1.** n = Patientenzahl, MGR = Metastasenwachstumsrate, CR = Komplette Remission, PR = teilweises Ansprechen, SD = Stabile Erkrankung, PD = Progressive Erkrankung, OR = Odds Ratio, ORR = Objektive Ansprechrare.

### 3.3.1.2 Immun-Kohorte

Es wurden Kreuztabellen, der Exakte-Test nach Fischer und der U-Test herangezogen, da binär logistische Regressions-Analysen aufgrund der kleinen Fallzahl in den Untergruppen (n = 8 vs. n = 8) und des ausbleibenden Progresses in einer Untergruppe nicht berechenbar waren. Aus demselben Grund wurde das Therapieansprechen hier einmal als objektives Ansprechen sowie als Krankheitskontrolle definiert und miteinander verglichen.

In der Immuntherapiekohorte erreichten 66,7% der Patienten mit kleinem Metastasenwachstum als bestes Ansprechen nach RECIST 1.1 unter Therapie ein objektives Therapieansprechen (ORR), also entweder ein teilweises oder komplettes Ansprechen. 100% der Patienten erreichten eine Krankheitskontrolle (DCR) als beste Therapieantwort (CR/PR/ SD).

In der Gruppe mit großer MGR lag die ORR hingegen nur bei 37,5%, die DCR bei 50%. In dieser Gruppe kam es außerdem in 50% der Fälle zu einer Progressive Disease als beste Therapieantwort (Exakter Fisher-Test  $p = 0,012$ ).



Unter den Patienten, die kein objektives Ansprechen zeigten (SD, PD), gab es eine numerische, aber nicht signifikante Mehrheit an Patienten mit großer MGR über 3,9 mm/Monat ( $p = 0,226$  Fisher, siehe Tabelle 3-4).

Unter selbigen Patienten, also Patienten mit SD oder PD, gab es keinen Unterschied in den mittleren Rängen der MGR ( $p = 0,123$ ).

Unter alleiniger Betrachtung der Patienten mit progressiver Erkrankung fiel eine signifikante Mehrheit an Patienten mit großer MGR auf (Exakter Fisher-Test  $p = 0,022$ ).

Unter selbigen Patienten mit progressiver Erkrankung lagen die mittleren Ränge der MGR mit 17,5mm/Monat höher als bei Patienten mit Krankheitskontrolle (CR, PR, SD) mit 10,88mm/Monat (Mann Whitney-U-Test  $p = 0,037$ ).

Es konnten keine Chancenverhältnisse bezüglich des besten Therapieansprechens berechnet werden, da es in der Untergruppe mit kleiner MGR keinen Progress zu verzeichnen gab und der Algorithmus nicht konvergierte. Daher wurde hier als einziges Mittel zur Vergleichbarkeit des Einflusses der MGR unter verschiedenen Therapien das letzte Therapieansprechen betrachtet. Bei Patienten mit großer MGR war die Chance auf einen Progress mehr als zehnmal größer als bei Patienten mit kleiner MGR (OR 10,5[1,51-72,82],  $p = 0,017$ ).

Bestes Ansprechen	PD	SD	PR	CR	ORR
MGR $\leq 3,9$ mm/Monat (n=9)	0 (0)	3 (33,33%)	5 (55,55%)	1 (11,11%)	6 (66,66%)
MGR $> 3,9$ mm/Monat (n=16)	8 (50%)	2 (12,5%)	3 (18,75%)	3 (18,75%)	6 (37,5%)
Letztes Ansprechen	PD	SD	PR	CR	ORR
MGR $\leq 3,9$ mm/Monat (n=9)	2(22,2%)	2 (22,2%)	4 (44,4%)	1 (11,15%)	5 (55,56%)
MGR $> 3,9$ mm/Monat (n=16)	10 (62,5%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	2(12,5%)	4 (25%)
	OR 10,5 [1,51-72,81], $p = 0,017$ Die Odds Ratio und der p-Wert wurden mit dem zweiseitigen exakten Test nach Fisher berechnet, indem PD mit CR/PR/SD verglichen wurde.				

**Tab. 3-4: Bestes objektives Ansprechen und letztes Ansprechen nach MGR unter Immuntherapie nach RECIST 1.1.** n= Patientenzahl, MGR = Metastasenwachstumsrate, CR = Komplette Remission, PR = teilweises Ansprechen, SD = Stabile Erkrankung, PD = Progressive Erkrankung, ORR = Objektive Ansprechrate.

### 3.3.1.3 Zielgerichtete-Kohorte

In der Kohorte unter zielgerichteter Therapie erreichten 100% (9 Pat) der Patienten mit kleiner MGR als bestes Therapieergebnis ein objektives (komplettes oder teilweises) Ansprechen (ORR). In der Gruppe mit großer MGR hingegen erzielten nur 45,5% ein objektives Ansprechen. Bei 54,6% der Patienten mit großem Metastasenwachstum kam es folglich zum Therapieversagen (SD+PD).

Unter allen Patienten mit ausbleibendem objektivem Therapieerfolg, zeigte sich eine Mehrheit mit großer Wachstumsrate (exakter Fisher-Test:  $p = 0,014$ ).

Ebenfalls lagen die mittleren Ränge der MGR in der Kohorte mit Therapieversagen höher als in der Kohorte mit objektivem Ansprechen, nämlich 16,67 mm/Monat im Gegensatz zu 7,86 mm/Monat ( $p = 0,001$ ).

Unter alleiniger Betrachtung der Patienten mit progressiver Erkrankung ergab sich keine Mehrheit an Patienten mit großer MGR ( $p = 0,218$ ).

Die mittleren Ränge lagen unter den Patienten mit PD mit 16,33 mm höher als in der Gruppe mit Therapieansprechen mit 9,47 mm, der Unterschied zeigt bei einem p-Wert von 0,064 lediglich eine Tendenz auf Signifikanz.

Die Chance auf ein Therapieansprechen war bei Patienten mit kleiner MGR mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten mit großer MGR (OR 2,2 [1,15-4,20],  $p = 0,014$ ).

Bestes Ansprechen	PD	SD	PR	CR	ORR
<b>MGR ≤ 3,9mm/Monat (n=9)</b>	0 (0%)	0 (0%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)	9 (100%)
<b>MGR &gt;3,9 mm/Monat (n = 11)</b>	3 (27,3%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	5 (45,5%)
	OR 2,2 [1,15-4,20], P=0,014 Die Odds Ratio und der p-Wert wurden mit dem zweiseitigen exakten Test nach Fischer berechnet.				

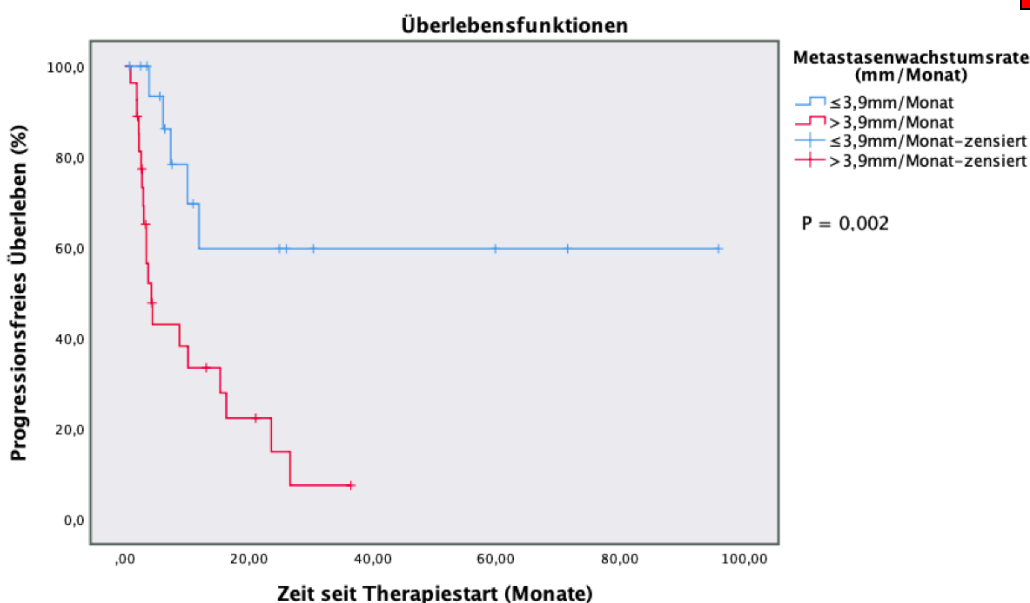
**Tab. 3-5: Bestes objektives Anasprechen nach RECIST 1.1 unter zielgerichteter Therapie.** N = Patientenanzahl, MGR = Metastasenwachstumsrate, CR = Komplette Remission, PR = teilweises Ansprechen, SD = Stabile Erkrankung, PD = Progressive Erkrankung, ORR = Objektive Ansprechrates.

### 3.3.2 Progressionsfreies Überleben

#### 3.3.2.1 Gesamtkollektiv nach MGR

Abbildung 3-7 zeigt die Kaplan-Meier Kurve hinsichtlich des Einflusses der MGR auf das progressionsfreie Überleben. Das PFS unterschied sich im Gesamtkollektiv zwischen Patienten mit großer und kleiner MGR signifikant ( $p = 0,002$ ). Patienten mit großer MGR lebten im Median vier Monate ohne Progress (4,3 Monate, KI 2,81-5,73); Patienten mit kleiner MGR lebten etwa doppelt so lange, nämlich 8 Monate (KI 8,84-not reached). Im Mittel betrug das PFS 61 Monate (KI 6,20-15,38) mit kleiner MGR und nur etwa 1/6 davon, nämlich knapp elf Monate, mit großer MGR (10,79 Monate, KI 36,02-85,09). Das Risiko, einen Progress zu erleiden, war mit großer MGR viermal höher als mit kleiner MGR (HR 4,237, KI 1,58-11,37,  $p = 0,004$ ).

	P	E	Ze
	18	5	13
	27	20	7



**Abb. 3-7: Kaplan-Meier Kurve für das Progressionsfreie Überleben nach Metastasenwachstumsrate des Gesamtkollektivs.** P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierte Fälle, blau = geringe Metastasenwachstumsrate pro Monat, rot = große Metastasenwachstumsrate pro Monat, p = p-Wert.

Faktor	Hazard Ratio (KI)	p-Wert
MGR ≤3,9mm/Monat	Referenz	
MGR > 3,9mm/Monat	4,237(1,58-11,37)	0,004

**Tab. 3-6: Risikoverhältnis für Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs hinsichtlich der Metastasenwachstumsrate.** MGR = Metastasenwachstumsrate,, KI = Konfidenzintervall.

Nach 6 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit für ein progressionsfreies Überleben bei Patienten mit großer Wachstumsrate bei 43%, nach einem Jahr bei 33%. Bei Patienten mit kleiner MGR lag die Wahrscheinlichkeit nach einem halben Jahr noch bei 86%, nach einem Jahr noch bei 70%.

Tabelle 3-7 „Patienten unter Risiko“ zeigt, wie viele Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten noch progressionsfrei waren und somit noch in die Berechnungen miteinbezogen werden konnten.

Monat	2	4	6	9	11	15	20	24	36	60	96
<b>Endpunkte MGR groß</b>	3	12	14	15	16	17	18	19	20	20	20
<b>Verbliebene Fälle Große MGR N = 27</b>	24	12	9	8	7	5	4	2	0	0	0
<b>Schätzer</b>	0,89	0,52	0,43	0,38	0,33	0,28	0,22	0,15	0,07		
<b>Endpunkte MGR klein</b>	0	1	1	3	4	5	5	5	5	5	5
<b>Verbliebene Fälle Kleine MGR N=18</b>	17	14	13	9	7	6	6	5	3	2	0
<b>Schätzer</b>		0,93	0,86	0,78	0,7	0,6					

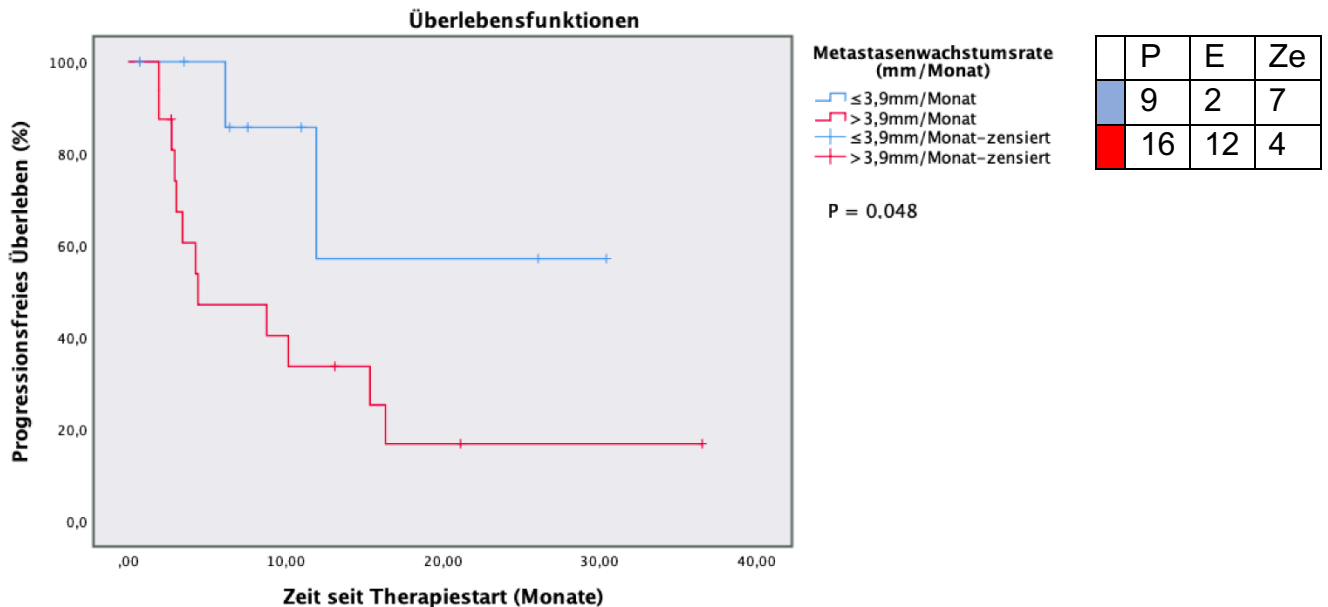
**Tab. 3-7: Patienten unter Risiko: Einfluss der Metastasenwachstumsrate auf das Progressionsfreie Überleben.** Endpunkt = Tod, MGR = Metastasenwachstumsrate, N = Patientenanzahl, Schätzer = kumulierter Anteil Überlebender zum genannten Zeitpunkt.

Bekannte prädiktive Faktoren mit und ohne signifikanten Einfluss auf das PFS sind in den Tabellen 7-6 und 7-7 im Anhang zusammengefasst.

### 3.3.2.2 Immuntherapie nach MGR

Abbildung 3-8 zeigt die Kaplan-Meier Kurve hinsichtlich des Einflusses der MGR auf das progressionsfreie Überleben unter Immuntherapie. Es konnte ein signifikant unterschiedliches PFS zwischen Patienten mit großer und kleiner MGR mittels Log-Rank-Test festgestellt werden ( $p = 0,048$ ). Patienten mit großer MGR zeigten ein PFS von im

Median 4 Monaten (4,44 Monate, KI: 0,00-11,14). Das mediane PFS von Patienten mit kleiner Wachstumsrate konnte nicht berechnet werden, da zu wenige Ereignisse eintraten. Im Mittel lag das PFS bei Patienten mit großer MGR bei etwa 12 Monaten (11,74 Monate, KI 5,42-18,06), mit kleiner MGR fast doppelt so hoch, bei 22 Monaten (21,68 Monat, KI 12,03-31,34). Die Risikoverhältnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 3-8).



**Abb. 3-8: Kaplan-Meier Kurve für das Progressionsfreie Überleben nach Metastasenwachstumsrate unter Immuntherapie.** P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierte Fälle, blau = geringe Metastasenwachstumsrate pro Monat, rot = große Metastasenwachstumsrate pro Monat, p = p-Wert.

Faktor	Hazard Ratio (KI)	p-Wert
MGR ≤ 3,9mm/Monat	Referenz	
MGR > 3,9mm/Monat	4,05 (0,90-18,15)	0,068

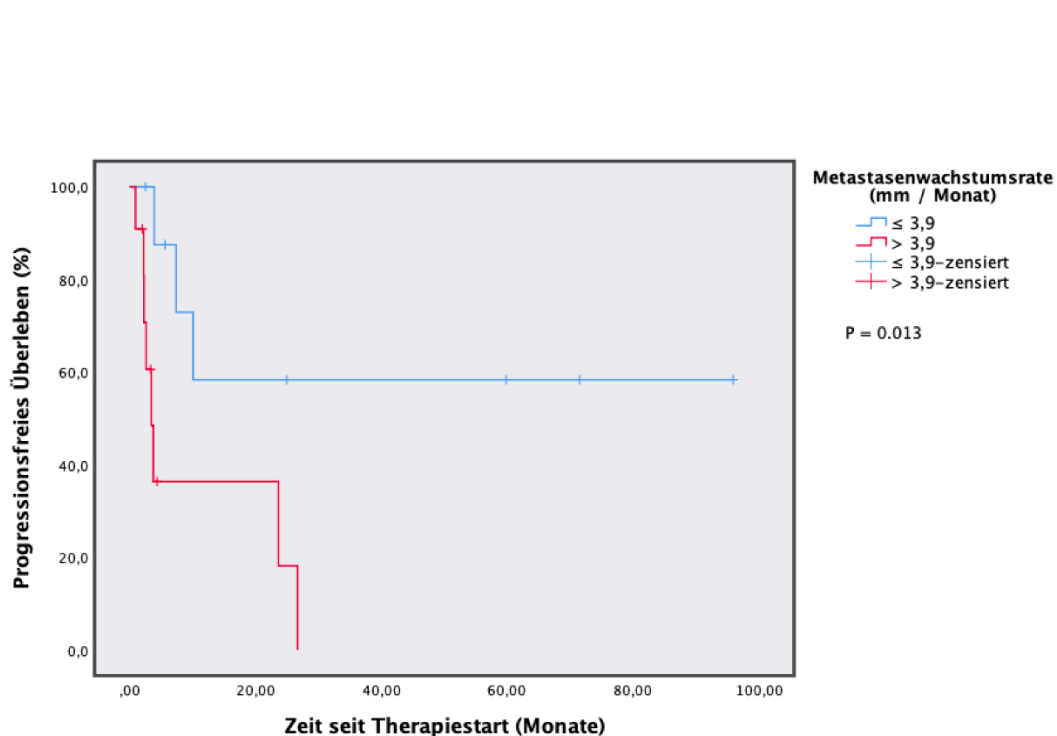
**Tab. 3-8: Risikoverhältnis für Progressionsfreies Überleben unter Immuntherapie hinsichtlich der Metastasenwachstumsrate.**

Nach 6 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit für ein PFS für Patienten mit kleiner MGR bei 86%, bei Patienten mit großer MGR bei 47%. Nach 12 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit für Progressionsfreiheit unter Patienten mit kleiner MGR bei 57%, mit großer MGR bei 34%.

### 3.3.2.3 Zielgerichtete Therapie nach MGR

Abbildung 3-9 zeigt die Kaplan-Meier Kurve hinsichtlich des Einflusses der MGR auf das progressionsfreie Überleben unter zielgerichteter Therapie. Das PFS unter zielgerichteter Therapie nach MGR unterschied sich im Log-Rank Test signifikant ( $p = 0,013$ , siehe Abb. 3-9). Patienten mit großer MGR zeigten ein PFS von im Median 3,5 Monaten (3,45 Monate, KI 1,92-4,98). Das mediane PFS mit kleiner MGR konnte nicht berechnet werden, da zu wenige Ereignisse eintraten, lediglich drei Patienten erlitten hier einen Progress.

Im Mittel überlebten die Patienten mit großer MGR etwa 11 Monate ohne Progress (10,83 Monate, KI 3,18-18,49), mit kleiner MGR mit 59 Monaten fast dreimal so lang (59,96 Monate, KI 26,79-91,14). Das Risiko einen Progress zu erleiden war mit großer MGR fast fünfmal höher als mit kleiner MGR (siehe Tabelle 3-9, HR: 4,82,  $p = 0,023$ ).



**Abb. 3-9: Kaplan-Meier Kurve für das Progressionsfreie Überleben nach Metastasenwachstumsrate unter zielgerichteter Therapie.**

P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierte Fälle, blau = geringe Metastasenwachstumsrate pro Monat, rot = große Metastasenwachstumsrate pro Monat, p = p-Wert.

Faktor	Hazard Ratio (95%KI)	p-Wert
MGR ≤3,9mm/Monat	Referenz	
MGR > 3,9mm/Monat	4,82 (1,25-18,6)	0,023

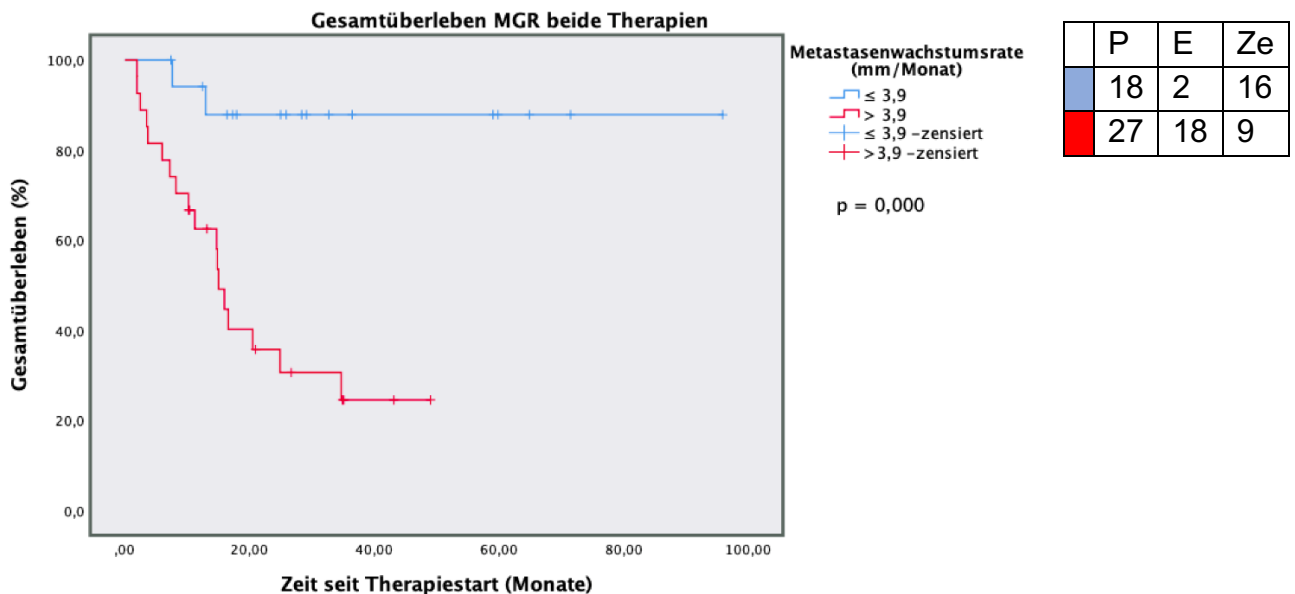
**Tab. 3-9: Risikoverhältnis für Progressionsfreies Überleben unter zielgerichteter Therapie hinsichtlich der Metastasenwachstumsrate.**

Nach 4 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit für ein PFS unter Patienten mit großer MGR bei 36%, mit kleiner MGR bei 88%.

### 3.3.3 Gesamtüberleben

#### 3.3.3.1 Gesamtkollektiv nach MGR

Das OS zwischen Patienten mit großer und kleiner MGR unterschied sich im Gesamtkollektiv signifikant voneinander ( $p \leq 0,001$ , siehe Abbildung 3-10). Patienten mit großer MGR überlebten im Mittel etwa 22 Monate (KI 3,56-14,92), im Median 15 Monate (KI 13,22-16,80). Patienten mit kleiner Wachstumsrate überlebten hingegen etwa viermal so lang, nämlich im Mittel 85 Monate (KI 71,96-98,99, Medianes OS kann nicht berechnet werden). Das Risiko für den Endpunkt Tod ist in der Gruppe mit großer MGR etwa neunmal höher als in der Gruppe mit kleiner MGR (HR 8,763, KI 2,03-37,919,  $p = 0,004$ ).



**Abb. 3-10: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben nach Metastasenwachstumsrate des Gesamtkollektivs beider Therapien. P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierte Fälle, blau = geringe Metastasenwachstumsrate pro Monat, rot = große Metastasenwachstumsrate pro Monat.**

Faktor	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>MGR</b> ≤3,9mm/Monat > 3,9mm/Monat	Referenz 8,763(2,03-37,91)	0,004

**Tab. 3-10: Risikoverhältnis für Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs hinsichtlich der Metastasenwachstumsrate.** KI = Konfidenzintervall, MGR = Metastasenwachstumsrate.

Nach 6 Monaten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit (ÜLW) der Patienten mit großer Wachstumsrate bei 78%, nach einem Jahr bei 63%. Bei Patienten mit kleiner MGR waren nach einem halben Jahr noch alle Patienten am Leben, nach einem Jahr lag die ÜLW bei 88%.

Tabelle 3-11 „Patienten unter Risiko“ zeigt, wie viele Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten noch leben und somit noch in die Berechnungen miteinbezogen werden konnten.

Monat	2	4	6	8	13	15	21	25	35	49	96
<b>Endpunkte MGR groß</b>	2	5	6	7	10	12	16	17	18	18	18
<b>Verbliebene Fälle Große MGR N = 27</b>	25	22	21	20	15	12	8	6	4	0	0
<b>Schätzer</b>	0,93	0,82	0,78	0,70	0,63	0,54	0,36	0,31	0,25		
<b>Endpunkte MGR klein</b>	0	0	0	1	2	2	2	2	2	2	2
<b>Verbliebene Fälle Kleine MGR</b>	17	17	17	16	14	14	11	10	6	5	0
<b>Schätzer</b>				0,94	0,88						

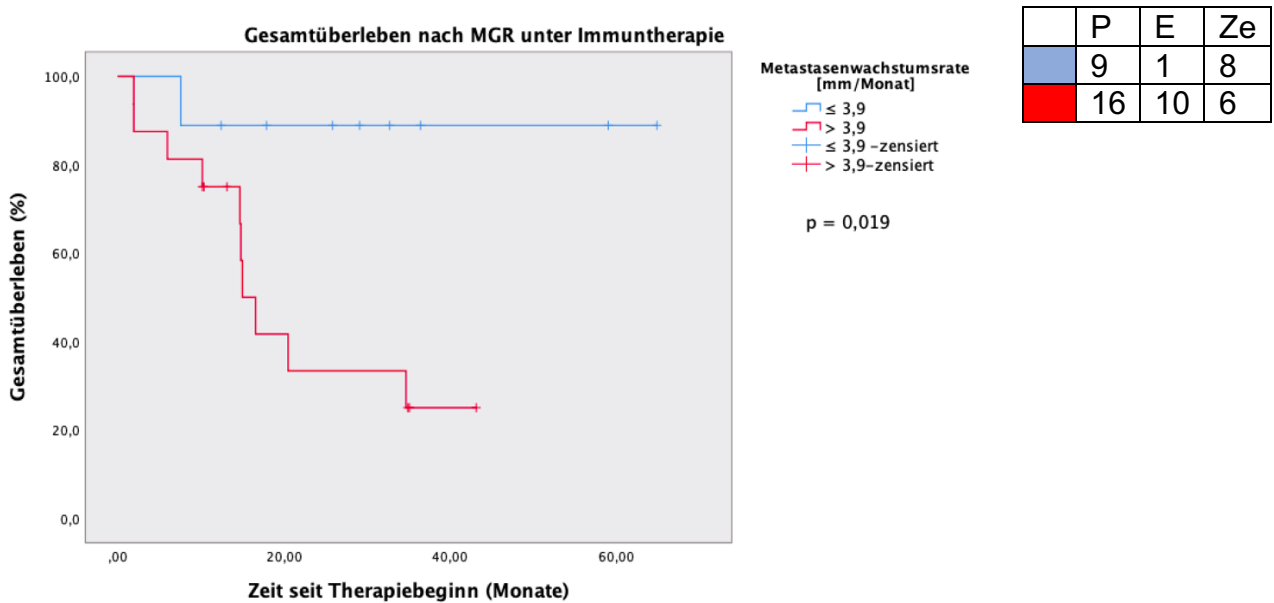
**Tab. 3-11: Patienten unter Risiko: Einfluss der Metastasenwachstumsrate auf das Gesamtüberleben.** Endpunkt = Tod, MGR = Metastasenwachstumsrate, N = Patientenzahl, Schätzer = kumulierter Anteil Überlebender zum genannten Zeitpunkt (Endpunkte kumulativ).

### 3.3.3.2 Immuntherapie nach MGR

Das OS unterschied sich unter Immuntherapie zwischen Patienten mit großer und kleiner MGR signifikant voneinander ( $p = 0,019$ , siehe Abb. 3-11). Patienten mit großer MGR überlebten im Median 15 Monate (12,13-17,90). Da in der Gruppe mit kleiner MGR nur ein Ereignis eintrat, konnte hier kein medianes OS berechnet werden. Im Mittel lebten Patienten mit kleiner MGR knapp dreimal so lang (58 Monate, KI 46,76-70,29) wie Patienten mit großer MGR (21 Monate, KI 13,9-29,56). Das Risiko für den Endpunkt Tod war in der



Kohorte mit großer MGR achtmal höher als mit kleiner MGR (HR 8,02, KI 1,02-63,05, p = 0,048).



**Abb. 3-11: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben nach Metastasenwachstumsrate unter Immuntherapie. P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierte Fälle, blau = geringe Metastasenwachstumsrate ( $\leq 3,9$  mm/Monat) pro Monat, rot = große Metastasenwachstumsrate ( $> 3,9$  mm/Monat) pro Monat.**

Faktor	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>MGR</b>		
$\leq 3,9$ mm/Monat	Referenz	
$> 3,9$ mm/Monat	8,02 [1,02-63,05]	0,048

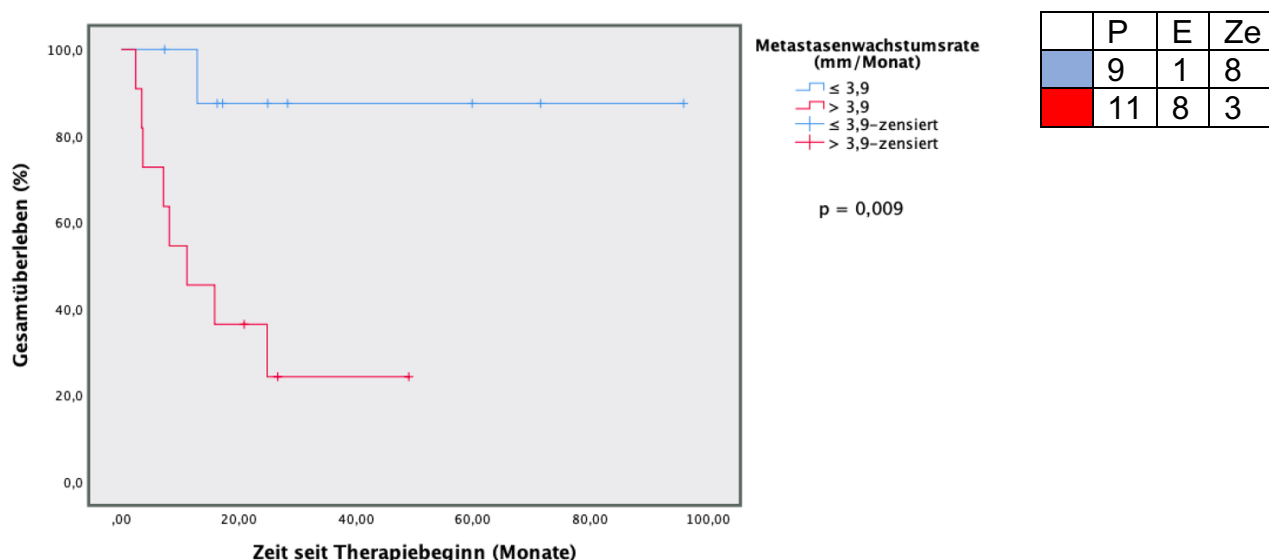
**Tab. 3-12: Risikoverhältnis für Gesamtüberleben unter Immuntherapie hinsichtlich der Metastasenwachstumsrate. KI = Konfidenzintervall, MGR = Metastasenwachstumsrate.**

Nach 7 Monaten lag die ÜLW für Patienten mit kleiner MGR bei 88,9%, bei Patienten mit großer MGR bei 81,3%. Bei den Patienten mit kleiner MGR trat anschließend im Beobachtungszeitraum kein Ereignis mehr ein. Nach 1 ½ Jahren lag die ÜLW der Patienten mit großer MGR noch bei 33,3%, nach knapp 3 Jahren bei 25%.

### 3.3.3.3 Zielgerichtete Therapie nach MGR

Das OS unterschied sich unter zielgerichteter Therapie zwischen Patienten mit kleinem und großem Metastasenwachstum signifikant voneinander ( $p = 0,009$ , siehe Abbildung 3-12). Patienten mit großem Metastasenwachstum überlebten im Median nur elf Monate (11,2 Monate, KI 1,77-20,63). Da bei den Patienten mit kleinem Metastasenwachstum nur ein Patient unter Therapie verstarb, konnte hier kein medianes Überleben berechnet werden. Vergleicht man das Mittel, so überlebten Patienten mit großer MGR 19,6 Monate (KI 8,8-30,5) und Patienten mit kleiner MGR über viermal so lang, nämlich 85,5 Monate (KI 66,5-104,5).

Das Risiko zu sterben bzw. für den Endpunkt Tod lag mit großer MGR etwa zehnmal höher als mit kleiner MGR (HR 9,71, KI 1,32-78,04,  $p = 0,033$ ).



**Abbildung 3-12: Gesamtüberleben nach Metastasenwachstumsrate unter zielgerichteter Therapie.** P = Gesamtanzahl der Patienten, E = Ereignisse, Ze = Zensierte Fälle, blau = geringe Metastasenwachstumsrate pro Monat, rot = große Metastasenwachstumsrate pro Monat.

Faktor	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>MGR</b>		
≤ 3,9mm/Monat	Referenz	
> 3,9mm/Monat	9,71 [1,32-78,04]	0,0033

**Tab. 3-13: Risikoverhältnis für Gesamtüberleben unter zielgerichteter Therapie hinsichtlich der Metastasenwachstumsrate.** KI = Konfidenzintervall, MGR = Metastasenwachstumsrate.

Die einjährige Überlebenschance lag unter den Patienten mit kleiner MGR bei 88%, mit großer MGR bei 46%. Nach zwei Jahren lag die ÜLW unter Patienten mit großer

MGR nur noch bei 24%. Da in der Kohorte mit kleiner MGR nur ein Endpunkt eingetreten ist, kann die 2-Jahres-ÜLW nicht berechnet werden.

### 3.3.4 Schweregrad der Nebenwirkungen

In der binär logistischen Regression des Gesamtkollektivs bezüglich des Einflusses der MGR auf den Schweregrad an Nebenwirkungen (CTCAE 0-4) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen kleiner und großer MGR ( $p = 0,281$ ).

Unter Immun- und zielgerichteter Therapie konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der MGR festgestellt werden ( $p$  Immuntherapie =  $0,575$ ,  $p$  zielgerichtete Therapie =  $0,583$ ).

## 3.4 Multivariate Analysen

Analysiert wurden Faktoren, die sich in der Univarianzanalyse als signifikant herausgestellt haben.

### 3.4.1 Ansprechen

#### 3.4.1.1 Gesamtkollektiv

In der univariaten Analyse zeigten sich neben der MGR von den bekannten prädiktiven Faktoren die Gesamttumorlast (Cut-off: 45 mm) und der Grad der unerwünschten Wirkungen (0-1 vs.  $\geq 2$ ) mit signifikantem Einfluss auf das Therapieansprechen (Siehe Tabelle 7-2 im Anhang).

Es ergab sich in der multinomialen Regression ein Chancenverhältnis von 8,08 (1,04-62,46,  $p = 0,045$ ) für ein Ansprechen bei Patienten mit kleiner MGR. Eine Gesamttumorlast von 45 mm oder weniger erhöhte die Chance auf ein Ansprechen um das 6,8-fache (1,12-41,74,  $p = 0,038$ ). Fehlende Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen 1. Grades gingen mit einer um 88% verminderten Chance auf Ansprechen einher (0,12 [0,20-0,85],  $p = 0,033$ ).

Tabelle 3-14 zeigt die Ergebnisse der multivariaten Analyse des besten Ansprechens des Gesamtkollektivs.

Variable	Patientenanzahl (45)	OR (95%-KI)	p-Wert
<b>MGR</b>			
≤3,9mm/Monat	18	8,075(1,04-62,46)	0,045
> 3,9mm/Monat	27	Referenz	
<b>Gesamttumorlast</b>			
≤ 45mm	20	6,825(1,12-41,74)	0,038
>45mm	20	Referenz	
fehlend	5		

<b>Grad der UAW</b> (CTCAE)			
Grad 0-1	27	0,123(0,20-0,85)	0,033
Ab Grad 2	16	Referenz	
fehlend	2		

**Tab. 3-14: Multivariate Analyse prädiktiver Faktoren bezüglich des Ansprechens des Gesamtkollektivs.** OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung.

### 3.4.1.2 Immuntherapie

In der Univarianzanalyse zeigte sich neben der MGR die Gesamttumorlast ( $\leq$ / $>$ 45mm) mit Einfluss auf das Therapieansprechen (Siehe Tabelle 7-3 im Anhang). In der multinomialen Regressionsanalyse zeigte sich keine der beiden Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Therapieansprechen.

Faktor	Patientenanzahl (25)	OR (95%-KI)	p-Wert
<b>MGR</b>			
$\leq$ 3,9 mm	9	6,274(0,73-53,91)	0,094
$>$ 3,9mm	16	Referenz	
<b>Gesamttumorlast</b>			
$\leq$ 45mm	13	7,347(,93-58,33)	0,059
$>$ 45mm	11	Referenz	
<b>fehlend</b>	1		

**Tab. 3-15: Multinomiale Regression des Therapieansprechens unter Immuntherapie (n = 25).** OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, MGR = Metastasenwachstumsrate

### 3.4.1.3 Zielgerichtete Therapie

In der Univarianzanalyse zeigte neben der MGR keine der bekannten prädiktiven Faktoren signifikanten Einfluss auf das Therapieansprechen (Siehe Tabelle 7-4 im Anhang). Somit konnte keine multivariate Analyse berechnet werden.

## 3.4.2 Progressionsfreies Überleben

### 3.4.2.1 Gesamtkollektiv

In der Univarianzanalyse stellten sich die MGR, die Gesamttumorlast ( $\leq$ / $>$ 45mm), das Protein-S100-B und die LDH mit signifikantem Unterschied auf das PFS heraus (siehe Tabelle 7-6 im Anhang). In der multivariaten Analyse zeigten die MGR und die Gesamttumorlast eine signifikante Risikoerhöhung. Das Risiko für einen Progress war mit

großer MGR fast zweimal höher als mit kleiner MGR (HR 2,832, KI 1,03-7,82, p = 0,045). Bei einer Gesamttumorlast nach RECIST 1.1 von über 45 mm stieg das Risiko für einen Progress ebenfalls signifikant an (HR 2,921, KI 1,17-7,31, p = 0,022).

Faktor	Hazard Ratio (95% -KI)	p-Wert	Anzahl Patienten (45)	Anzahl Ereignisse
<b>MGR</b>				25
≤3,9mm/Monat	Referenz		18	5
> 3,9mm/Monat	2,832(1,03-7,82)	0,045	27	20
<b>Gesamttumorlast</b>				
≤45mm	Referenz		20	23
>45mm	2,921(1,17-7,31)	0,022	20	7
fehlend			5	16

**Tab. 3-16: Risikoraten der Variablen mit Einfluss auf das PFS im Gesamtkollektiv (n = 45).** MGR = Metastasenwachstumsrate, KI = Konfidenzintervall.

Da in der multivariaten Analyse mehrere Modelle eine Risikoerhöhung für ein PFS vorhersagen, wurde die Modellgüte der einzelnen Modelle qualitativ miteinander verglichen. Die Einschätzung der Anpassung eines Modells an die Daten wird anhand der jeweiligen AIC (engl. Akaike Information Criterion) vorgenommen.

Es ergaben sich folgende AIC: Gesamt-Tumorlast (RECIST; ≤/>45mm): 139.559

MGR (≤/>3,9mm/Monat): 157.701.

Das Modell der Gesamt-Tumorlast ist somit besser an die vorliegenden Daten angepasst.

### 3.4.2.2 Immuntherapie

In der Univarianzanalyse konnten außer bei erhöhter MGR bei keiner anderen Variablen signifikante Unterschiede im Hinblick auf das PFS gezeigt werden (siehe Tabelle 7-8 im Anhang). Somit konnte keine multivariate Analyse berechnet werden.

### 3.4.2.3 Zielgerichtete Therapie

In der univariaten Analyse zeigten sich die MGR, die Größe der größten Targetläsion (Cut-off: 27,1 mm), die Gesamttumorlast, die Anzahl metastasierter Organe (≤/>3), die LDH und das Protein S100B mit signifikantem Einfluss auf das PFS (siehe Tabelle 7-9 im Anhang). Die MGR zeigte in der Multivarianz-Analyse als einzige Variable eine signifikante Risikorate. Die Risikoerhöhung bei großer MGR lag bei über 400% (HR 5,137, KI 1,22-21,59, p = 0,025).

Faktor	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert	Anzahl Patienten (20)	Anzahl Ereignisse
<b>MGR</b>			20	11
≤3,9mm/Monat	Referenz		9	3
> 3,9mm/Monat	5,137(1,22-21,59)	0,025	11	8

**Tab. 3-17: Risikoraten der Variablen mit Einfluss auf das PFS unter zielgerichteter Therapie (n = 20).** MGR = Metastasenwachstumsrate, KI = Konfidenzintervall.

### 3.4.3 Gesamtüberleben

#### 3.4.3.1 Gesamtkollektiv

Analysiert wurden Faktoren, die sich in der Univarianzanalyse mit signifikantem Einfluss auf das OS herausgestellt haben (Siehe Tabelle 7-11 im Anhang). Dies waren die prätherapeutische MGR (kategorial und kontinuierlich), die Gesamttumorlast, das Vorhandensein viszeraler Metastasen, das Auftreten neuer Hirnmetastasen und ein über die Norm erhöhtes Protein-S-100-B sowie eine erhöhte LDH.

Als Variablen mit signifikanter Risikoerhöhung bzgl. des OS konnten in der multivariaten Analyse die prätherapeutische MGR (kategorial) und die LDH identifiziert werden. Das Risiko bei erhöhter MGR zu versterben lag um 480% höher als bei kleiner MGR (HR 5,82, KI 1,29-26,16, p = 0,022). Eine über die Norm erhöhte LDH erhöhte das Risiko zu versterben um 283% (HR 3,83, KI 1,43-10,29, p = 0,008).

Faktor	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert	Anzahl Patienten (45)	Anzahl Ereignisse
<b>MGR (G) gesamt</b>			45	19
≤ 3,9mm/Monat	Referenz		18	2
> 3,9mm/Monat	5,82(1,29-26,16)	0,022	27	18
<b>LDH</b>			44	19
≤ULN	Referenz		27	7
>ULN	3,83(1,43-10,29)	0,008	17	12

**Tab. 3-18: Risikoraten der Variablen mit Einfluss auf das OS im Gesamtkollektiv (n = 45).** KI = Konfidenzintervall, MGR = Metastasenwachstumsrate, LDH = Laktatdehydrogenase.

Im Vergleich der Güte der einzelnen Modelle ergaben sich folgende AIC:

MGR (≤/>>3,9mm/Monat): 122.469

LDH (≤/>>ULN): 115.899

Die kategoriale LDH stellt demnach das besser an die Daten angepasste Modell dar.

### **3.4.3.2 Immuntherapie**

Unter Immuntherapie hatte nur die MGR (kategorial) signifikanten Unterschied im Hinblick auf das OS (siehe Tabelle 7-13 im Anhang). Somit konnte keine multivariate Analyse berechnet werden.

### **3.4.3.3 Zielgerichtete Therapie**

Unter zielgerichteter Therapie zeigten die MGR (kategorial), die Gesamttumorlast (Cut Off: 45mm), die Anzahl metastasierter Organe ( $\leq 3$ /  $>3$ ), das Protein-S100 und die LDH signifikanten Einfluss auf das OS (Siehe Tabelle 7-14 im Anhang).

In der Cox-Regressions-Analyse ergaben nur die MGR, die Anzahl an metastasierten Organen und die Gesamttumorlast eine signifikante Risikoerhöhung bezüglich des OS. In der multivariaten Analyse zeigte keine der genannten Variablen eine signifikante Risikoerhöhung an.

Im Vergleich der Güte der einzelnen univariaten Modelle ergaben sich folgende AIC:

MGR ( $\leq$ / $>$ 3,9mm/Monat):	40.736
Anzahl metastasierter Organe ( $\leq$ / $>$ 3):	42.994
Gesamt-Tumorlast (RECIST; $\leq$ / $>$ 45mm):	43.179

Die kategoriale MGR stellt demnach das besser an die Daten angepasste Modell dar.

## 4. Diskussion

Neuartige Therapien der letzten Dekade wie die Immuncheckpoint-Inhibition und die zielgerichtete Therapie haben das Überleben der Melanom-Patienten in metastasiertem Stadium nachweislich verbessert (Hauschild et al., 2012; Terheyden et al., 2019; Wolchok et al., 2017). Mittels Immunkombinationstherapie konnten 5-Jahres-Überlebensraten von 52% und unter zielgerichteter Therapie mittels Dabrafenib und Trametinib von 34% erreicht werden (Long et al., 2017; Spain et al., 2020; Wolchok et al., 2017).

Trotz der erfreulichen Verbesserung hinsichtlich des Überlebens gehen Immun- und zielgerichtete Therapie mit drastischen Nebenwirkungen einher: Unter Immuntherapie kommt es bei 86–96 % der Patienten zu autoimmunen Nebenwirkungen, am häufigsten sind Haut, Kolon und Leber betroffen (Heinzerling, de Toni, et al., 2019). In 17–59 % sind die Nebenwirkungen schwer oder sogar lebensbedrohlich. Unter zielgerichteter BRAF- und MEK-Inhibition kommt es in fast 97% der Fälle zu Nebenwirkungen. In 46-69% kommt es zu Nebenwirkungen der Grade III bis IV nach CTCAE (ibd.).

Abgesehen von den Nebenwirkungen ist auch die Resistenzbildung unter Therapie zu beachten. Dabei kommt es durch Resistenzentwicklung zum Wirkverlust und somit zum Therapieabbruch (Bai et al., 2020). Unter Immuncheckpoint-Inhibition ist das bei 50-60% der Patienten der Fall (Zou et al., 2016).

Um Therapieansprechen, PFS sowie OS aus genannten Gründen schon vor Therapiestart vorhersagen zu können, werden zuverlässige prädiktive Faktoren benötigt, denen große Bedeutung bei der Therapieentscheidung zukommt.

Da in diesem Zusammenhang die Bestimmung der Tumorkinetik eine genauere Aussage über die Dynamik der Erkrankung liefert als etablierte stationäre Parameter, die lediglich eine Momentaufnahme widerspiegeln, geriet sie in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus von wissenschaftlichen Studien.

Allerdings sind Ergebnisse bezüglich des prädiktiven Einflusses der Metastasenkinetik bisher nicht eindeutig. Zum einen weisen einige Studien auf einen Zusammenhang zwischen zügigem Tumorwachstum und Therapieversagen hin (Hartung et al., 2017), zur gleichen Zeit existieren aber auch Studien, welche nahelegen, dass eine prätherapeutisch hohe Tumorwachstumsrate mit vermehrtem Ansprechen auf PD-1-Blockade einhergeht (Champiat et al., 2017).

Die vorliegende Studie hatte daher zum Ziel, die Metastasenwachstumsrate als prädiktiven Faktor unter Immuncheckpoint-Inhibition zu validieren sowie den Einfluss der MGR unter zielgerichteter Therapie zu untersuchen und einen Vergleich zwischen den genannten



Therapien anzustellen. Des Weiteren sollte die Aussagekraft hinsichtlich therapieassoziierter Toxizität explorativ untersucht werden.

Ferté et al. untersuchten 2014 den Einfluss der Entwicklung der Tumorstadiumsrate verschiedener solider Tumoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens. In einem prospektiven Studiendesign wurden 201 Patienten eingeschlossen und im Gegensatz zu unserer Studie das Volumen aller TL berechnet und im Verlauf beurteilt. Die TGR präsentierte sich als einziger unabhängiger Prädiktor im Hinblick auf das PFS (Ferté et al., 2014). Allerdings blieb die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Therapie des Melanoms ungeklärt. Ferté et al. wiesen in derselben Arbeit außerdem auf mögliche therapiespezifische Tumorkinetik-Profile hin, deren genauere Untersuchung jedoch ebenfalls offenblieb. Anhand unseres Kollektivs konnten wir zeigen, dass die MGR unter Immun- und zielgerichteter Therapie unterschiedlich Einfluss nimmt (siehe nachfolgendes Unterkapitel ‚Vergleich der Therapieregime‘).

2014 konnten Gaudy-Marqueste et al. die Überlegenheit von Metastasenkinetik des Melanoms gegenüber LDH und Gesamtumorlast hinsichtlich des OS zeigen. In ihrer retrospektiven Studie inkludierten sie 129 Melanom-Patienten im Stadium IV, die sich im Zeitraum 2007 bis 2011 in der Aix-Marseille Universität in Behandlung befanden. Weitere Einschlusskriterien waren das Vorhandensein von mindestens 2 Ganzkörper-CT-Scans in einem Zeitraum von maximal 4 Monaten seit Diagnose der Fernmetastasierung. In diesem Zeitraum durften die Patienten entweder keine Therapie oder lediglich eine Mono-Chemotherapie mit Dacarbazin oder Fotemustin erhalten. Zur Berechnung der Kinetik zogen sie, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, das Metastasenvolumen von allen Metastasen eines Patienten heran. Offen blieb die Frage wie sich Ansprechen, OS und PFS von Patienten mit schneller Kinetik und langsamer Kinetik in Bezug auf die neuen Therapieregimen verändert. Im Gegensatz zu diesen Daten konnten wir an unserem Kollektiv zeigen, dass sich eine große MGR unter PD-1 Blockade und zielgerichteter Therapie negativ auf Ansprechen, PFS und OS auswirkt. Auf der anderen Seite konnten wir zeigen, dass eine kleine MGR mit verlängertem OS, PFS und Therapieansprechen einhergeht.

Hartung et al. untersuchten 2017 erstmals retrospektiv die Metastasenkinetik des Melanoms an 37 Patienten vor und während BRAF-Inhibition. Im Gegensatz zur hier vorliegenden Arbeit wurde zur Bestimmung der Metastasenkinetik jede einzelne Metastase der Patienten gemessen und die jeweils zugehörige Wachstumsrate bestimmt. Es ergaben sich mehrere unterschiedliche Wachstumsraten je Patient, aus welchen jeweils eine

mittlere Wachstumsrate ermittelt wurde. Zur Bestimmung des Wachstums wurden, ebenfalls anders als in der hier vorliegenden Arbeit, Metastasenvolumina berechnet. Zugehörige Wachstumsraten wurden exponentiell berechnet ( $\log(V_2) - \log(V_1) / \Delta t$ ). Die Erhebung erfolgte nicht nach RECIST 1.1, es wurden alle Metastasen größer als 1 cm in die Berechnung miteinbezogen. Ein weiterer Unterschied ist außerdem, dass nur Patienten unter BRAF-Inhibitor-Monotherapie in die Erhebung eingeschlossen wurden. Der untersuchte Endpunkt war lediglich das Gesamtüberleben.

Hartung et al. kamen zu dem Ergebnis, dass größere Heterogenität der Wachstumsraten mit einem kürzeren Überleben einhergeht. Da diese Messungen sehr aufwendig und im klinischen Alltag schlecht umzusetzen sind, ergab sich die Frage nach einer praktikableren Methode zur Messung von Metastasendynamik.

Wagner et al. beschäftigten sich 2021 mit der Frage nach einer vereinfachten Methode die Metastasenkinetik zu bestimmen. In ihrer Entdeckungs-Kohorte von 53 Patienten, bestimmten sie die MGR anhand einer einzelnen Targetläsion je Patient, die im Verlauf beobachtet wurde.

Im Zuge der hier vorliegenden Studie konnten wir Daten von 17 Patienten des in der vorliegenden Arbeit generierten Patientenkollektivs zur Studie von Wagner et al. beitragen. Die multizentrische Untersuchung umfasste insgesamt 158 Patienten und zeigte, dass eine große Metastasenwachstumsrate mit kürzerem OS sowie PFS unter PD-1-Blockade einhergeht.

Die Frage, ob die MGR ein genereller, therapieübergreifender Prädiktor für das Überleben oder nur spezifisch für die Anti-PD1-Antikörper Therapie ist, blieb allerdings offen. Ebenso blieb unklar, ob und inwiefern die MGR unter verschiedenen Therapieregimen unterschiedlich Einfluss auf OS, PFS und Therapieansprechen nimmt.

Die vorliegende Arbeit konnte den Zusammenhang zwischen prätherapeutischer MGR und OS sowie PFS unter Immuncheckpoint-Inhibition bestätigen. Des Weiteren konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen MGR und OS, PFS sowie Therapieansprechen unter zielgerichteter Therapie nachgewiesen werden.

Die MGR zeigte sich im Kollektiv dieser Arbeit als einziger Faktor mit relevantem, signifikantem Einfluss und Risikoerhöhung im Hinblick auf alle hier untersuchten Endpunkte. Es konnte sowohl unter Immun- als auch unter zielgerichteter Therapie eine Überlegenheit der MGR gegenüber herkömmlichen metastasenspezifischen Prädiktoren und Laborwerten gezeigt werden. Für den Vergleich der prädiktiven Aussagekraft der MGR gegenüber herkömmlichen Faktoren wurden die Tumorverdopplungszeit, die Gesamtumorlast nach RECIST, der Durchmesser der größten Targetläsion, das

Vorhandensein viszeraler Metastasen, Vorhandensein von Hirnmetastasen, die Anzahl der Metastasen im M-Stadium-bestimmenden Organ, die Anzahl metastasierter Organe, der Grad der Nebenwirkungen (CTCAE), die LDH und das Protein S100B herangezogen. Im Gesamtkollektiv zeigten sich neben der MGR nur die Gesamtumorlast bezüglich des PFS und die LDH bezüglich des OS ebenfalls mit signifikantem Einfluss.

### **Vergleich der Therapieregime**

Bisher existieren keine Studien, die den Einfluss der MGR unter verschiedenen Therapien miteinander vergleichen. Unter Immuntherapie lebten die Patienten mit kleiner MGR fast doppelt so lange progressfrei wie mit großer MGR. Das Gesamtüberleben war mit kleiner MGR dreimal länger als mit großer MGR.

Unter zielgerichteter Therapie war das PFS bei Patienten mit kleiner MGR fast sechsmal länger, das Gesamtüberleben war viermal länger als bei Patienten mit großer MGR.

Im Vergleich der Therapien lebten Patienten mit großer MGR unter Immuntherapie etwas länger progressfrei (Median: 4 Monate) als unter zielgerichteter Therapie (Median: 3,5 Monate). Patienten unter Immuntherapie lebten mit (im Median) 15 Monaten länger als unter zielgerichteter Therapie mit (im Median) 11 Monaten.

Die Risikoerhöhung für einen Progress zeigte sich bei Patienten mit großer MGR unter zielgerichteter Therapie mit einer Erhöhung um fast 400% höher als unter Immuntherapie mit 300%. Ebenso zeigte die Hazard-Rate hinsichtlich des OS bei Patienten mit großer MGR unter zielgerichteter Therapie eine Risikoerhöhung um fast 900%, im Gegensatz zu 700% unter Immuntherapie.

Hieraus ergibt sich die Überlegung im Falle einer MGR über 3,9mm/Monat eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zu erwägen, da diese mit einem längerem PFS und OS, sowie einer geringeren Risikoerhöhung für Progress und den Endpunkt Tod einhergeht. Weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv sollten hierzu folgen.

### **Verträglichkeit der Therapie**

Bisher existieren keine Studien, die den Einfluss der Metastasenkinetik auf Therapietoxizität untersuchen.

Im Gesamtkollektiv fiel in der Patientenkohorte mit prätherapeutisch erhöhter MGR eine Häufung an Nebenwirkungen im Gegensatz zur Kohorte mit kleiner MGR auf (72% vs. 55,6%).

Dieser Unterschied im Auftreten von unerwünschten Wirkungen ist abhängig von der Größe der MGR und fiel auch unter zielgerichteter Therapie auf (45,5% vs. 33,3%). Unter Immuntherapie zeigte sich eine erhöhte MGR mit geringerer Auswirkung auf die Anzahl an Nebenwirkungen (86,7% vs. 77,8%). Dieser Unterschied war allerdings aufgrund der

teilweise kleinen Fallzahl in den untersuchten Untergruppen nicht signifikant. Unter Betrachtung der MGR hinsichtlich des Einflusses auf den Schweregrad der Nebenwirkungen zeigte sich in keinem Kollektiv ein Unterschied.

### **Universelle Gültigkeit/Übertragbarkeit der Ergebnisse?**

Offen bleibt die Frage, ob die Ergebnisse auch im Hinblick auf andere Tumorentitäten übertragbar sind. Da das Verständnis über Tumorgenese und -pathologie immer weiter zunimmt, entwickeln sich auch die onkologischen Therapien immer weiter aufeinander zu. Die Therapien gehen weg von der entitäts-spezifischen Therapie, hin zur gesamtheitlichen Tumorthherapie. So gehört die Immuncheckpoint-Inhibition mittlerweile nicht nur beim malignen Melanom, sondern in vielen Fachbereichen zum Repertoire der onkologischen Therapie. Sie findet u.a. beim nicht-kleinzelligen Bronchiakarzinom oder beim Nierenzellkarzinom Anwendung (Deleuze et al., 2020; Rolfo et al., 2017). Die zielgerichtete Therapie mittels BRAF-Inhibition ist auch für die Therapie von Darmkrebs oder ebenfalls dem Non Small Cell Lung Cancer zugelassen (Kopetz et al., 2019). Möglicherweise sind die hier generierten Ergebnisse somit auch auf andere Tumorentitäten übertragbar. Entsprechende Studien sollten folgen.

## **4.1 Selbstkritische Aspekte**

Das dieser Arbeit zugrundeliegende retrospektive Studiendesign ist anfällig sowohl für Verzerrung bezüglich der Patientenauswahl als auch in Bezug auf fehlende Daten.

Hinzu kommt die teilweise geringe Fallzahl in verschiedenen untersuchten Untergruppen des Patientenkollektivs wie z.B. die weitere Unterteilung der verschiedenen Therapieregimen nach MGR, die zu einer Ergebnisverzerrung geführt haben könnte.

Die wohlmöglich größte Schwäche der Studie liegt in der Schwierigkeit der Generierung bzw. dem Vorhandensein der prätherapeutischen Bildgebung. Gründe für vorhandene Bildgebung waren in den hier untersuchten Fällen die Komplettierung des prätherapeutischen Stagings bspw. mittels PET-CT oder Vortherapien der Patienten mit bereits existierenden Stagings.

Bei den meisten Patienten lagen aus o.g. Gründen prätherapeutische Bildgebungen vor, die jedoch in einigen Fällen nicht regelhaft nach RECIST ausgewertet worden waren, was die Auswertung verzögerte.

Um eine genaue Messung der MGR zu gewährleisten, wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, welche mindestens ein Intervall von 14 Tagen Abstand zwischen den einzelnen Bildgebungen nachweisen konnten. Eine Therapieverzögerung um zwei Wochen bei einer durchschnittlichen MGR (in unserem Kollektiv) von 8,26mm/Monat muss ethisch diskutiert und abgewogen werden. Gaudy-Marqueste et al. zeigten in Ihrer Studie von 2014,

dass das Konzept der Beobachtungs-Periode einen klaren Benefit liefert. Die generierten Informationen ermöglichen eine gezieltere Therapie und überwiegen somit Nachteile durch Therapieverzögerung.

Eine klare Empfehlung der Betrachtung der MGR im Hinblick auf die Therapieplanung kann bisher dennoch nur für die Zweitlinientherapie bzw. bei aus anderen Gründen vorliegender Bildgebung ausgesprochen werden.

Eine weitere Verzerrung wird durch die Auswertungskriterien des Therapieansprechens begünstigt. Im Rahmen der Immuntherapien kommt es häufig zur sogenannten Pseudoprogression. Das bedeutet, dass Metastasen zunächst transient in Größe und Anzahl zunehmen können, sich aber nach kurzer Zeit eine Remission einstellt. Nach den herkömmlichen RECIST 1.1 Kriterien, werden derartige Fälle – Zunahme der Läsionen  $\geq 20\%$  und um mehr als 5 mm – als Progress gewertet.

Seit ein paar Jahren werden für die Auswertung des Therapieansprechens neue RECIST Kriterien, die sogenannten immune modified RECIST Kriterien (imRECIST), herangezogen (Leiner, 2018). Vorteil im Gegensatz zu den herkömmlichen Kriterien ist die adäquate Beurteilung der Pseudoprogression in der Bildgebung. Die neueren imRECIST Kriterien betrachten neue Läsionen oder eine Größenzunahme der Läsionen zunächst als „unconfirmed Progression“ (iUPD). Zeigt sich im darauffolgenden Staging eine Remission, wird dies insgesamt als Ansprechen gewertet. Diese neue Beurteilung des Ansprechens verändert die Definition des Progresses und somit des progressionsfreien Überlebens.

## **5. Zusammenfassung**

In dieser Studie wurden Daten von 45 Patienten mit metastasiertem malignem Melanom untersucht, die sich in der Zeit von Januar 2012 bis März 2019 in der Klinik für Dermatologie des UKSH, Campus Lübeck, in Behandlung befanden. Es wurde die prätherapeutische Metastasenwachstumsrate anhand von radiologisch ermittelten Metastasendurchmessern berechnet. Anschließend wurde die Metastasenwachstumsrate ebendieser Patienten hinsichtlich des Einflusses auf Therapieansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben untersucht. Diese Untersuchung beinhaltete drei Therapiegruppen: Immuntherapie, zielgerichtete Therapie und das Gesamtkollektiv.

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen prätherapeutischer Metastasenwachstumsrate und Überleben sowie Therapieansprechen unter Immuntherapie und zielgerichteter Therapie gezeigt werden. Eine hohe MGR vor Therapiebeginn ist mit verkürztem OS sowie PFS assoziiert und somit mit vorzeitigem

Therapieversagen. Auf der anderen Seite geht eine kleine MGR mit verlängertem OS, PFS und Therapieansprechen einher.

Die Ermittlung der MGR anhand einer einzelnen Targetläsion stellt eine neue Methode dar, frühzeitig die individuelle Tumorkinetik zu bestimmen und kann als unabhängiger Prädiktor für Überleben angesehen werden. Es zeigte sich darüber hinaus eine Überlegenheit der MGR gegenüber bekannten prädiktiven Faktoren wie der Tumorverdopplungszeit, der Gesamtumorlast, größter Targetläsion, Laborwerten wie LDH und S100B und anderen. Die MGR zeigte sich in unserem Kollektiv als einziger Faktor mit relevantem, signifikantem Einfluss und Risikoerhöhung im Hinblick auf alle hier untersuchten Endpunkte.

Es ergaben sich außerdem Hinweise darauf, dass das Metastasenwachstum unter Immun- und zielgerichteter Therapie unterschiedlich Einfluss nimmt. Hieraus ergibt sich die Empfehlung im Falle einer MGR über 3,9mm/Monat eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zu erwägen, da diese im Vergleich zur zielgerichteten Therapie mit einem längerem PFS und OS sowie einer geringeren Risikoerhöhung für Progress und den Endpunkt Tod einhergeht. Ebenso konnten in unserem Kollektiv Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen erhöhter MGR und dem Auftreten von Therapie Nebenwirkungen festgestellt werden. Unter zielgerichteter Therapie kam es bei Patienten mit großer MGR häufiger zu Nebenwirkungen als bei Patienten mit kleiner MGR. Dieser Unterschied fiel unter Immuntherapie geringer aus.

Folglich ergibt sich insgesamt die klare Empfehlung die Bestimmung der prätherapeutischen Metastasenwachstumsrate zur klinischen Routine hinzuzufügen und die MGR im klinischen Alltag in die Therapieplanung der Melanompatienten miteinzubeziehen.

Da sich onkologische Therapien verschiedener Entitäten immer weiter annähern bzw. aufeinander zubewegen (bspw. ist die Immuntherapie sowohl für Melanom als auch für Non Small Cell Lung Cancer anwendbar), können die hier generierten Daten ggf. auch Anwendung in anderen Fachgebieten finden. Diesbezügliche Studien stehen noch aus.

## 6. Literatur

- Algazi, A. P., Othus, M., Daud, A. I., Lo, R. S., Mehnert, J. M., Truong, T.-G., Conry, R., Kendra, K., Doolittle, G. C., Clark, J. I., Messino, M. J., Moore, D. F., Jr, Lao, C., Faller, B. A., Govindarajan, R., Harker-Murray, A., Dreisbach, L., Moon, J., Grossmann, K. F., & Ribas, A. (2020). Continuous versus intermittent BRAF and MEK inhibition in patients with BRAF-mutated melanoma: A randomized phase 2 trial. *Nature Medicine*, *26*(10), 1564–1568. PubMed. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1060-8>
- Ascierto, P. A. (2013). Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: A summary of recent studies. *Tumori*, *99*(6), 302e–305e. <https://doi.org/10.1700/1390.15474>
- Ascierto, P. A., McArthur, G. A., Dréno, B., Atkinson, V., Liskay, G., Giacomo, A. M. D., Mandalà, M., Demidov, L., Stroyakovskiy, D., Thomas, L., Cruz-Merino, L. de la, Dutriaux, C., Garbe, C., Yan, Y., Wongchenko, M., Chang, I., Hsu, J. J., Koralek, D. O., Rooney, I., ... Larkin, J. (2016). Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): Updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *17*(9), 1248–1260. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X)
- AWMF Online, Deutsche Krebshilfe, & DKG (Hrsg.). (2020). S3 – Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, *18*(10), 27–35. [https://doi.org/10.1111/ddg.14307\\_g](https://doi.org/10.1111/ddg.14307_g)
- Bai, R., Chen, N., Li, L., Du, N., Bai, L., Lv, Z., Tian, H., & Cui, J. (2020). Mechanisms of Cancer Resistance to Immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, *10*, 1290–1290. PubMed. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01290>
- Balch, C. M., Buzaid, A. C., Soong, S. J., Atkins, M. B., Cascinelli, N., Coit, D. G., Fleming, I. D., Gershenwald, J. E., Houghton, A., Kirkwood, J. M., McMasters, K. M., Mihm, M. F., Morton, D. L., Reintgen, D. S., Ross, M. I., Sober, A., Thompson, J. A., & Thompson, J. F. (2001). Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *19*(16), 3635–3648. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.16.3635>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Cancer Genome Atlas Network. (2015). Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*, *161*(7), 1681–1696. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044>
- Champiat, S., Dercle, L., Ammari, S., Massard, C., Hollebecque, A., Postel-Vinay, S., Chaput, N., Eggermont, A., Marabelle, A., Soria, J.-C., & Féré, C. (2017). Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clinical Cancer Research*, *23*(8), 1920. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1741>
- Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J. B., Ascierto, P., Larkin, J., Dummer, R., Garbe, C., Testori, A., Maio, M., Hogg, D., Lorigan, P., Lebbe, C., Jouary, T., Schadendorf, D., Ribas, A., O'Day, S. J., Sosman, J. A., Kirkwood, J. M., ... BRIM-3 Study Group. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England Journal of Medicine*, *364*(26), 2507–2516. PubMed. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782>
- Chapman, P. B., Robert, C., Larkin, J., Haanen, J. B., Ribas, A., Hogg, D., Hamid, O., Ascierto, P. A., Testori, A., Lorigan, P. C., Dummer, R., Sosman, J. A., Flaherty, K. T., Chang, I., Coleman, S., Caro, I., Hauschild, A., & McArthur, G. A. (2017). Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: Final overall survival

results of the randomized BRIM-3 study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(10), 2581–2587. PubMed. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx339>

Cosgarea, I., Ritter, C., Becker, J. C., Schadendorf, D., & Ugurel, S. (2017). Update zum klinischen Einsatz von Inhibitoren mutierter Phosphokinasen beim Melanom. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 15(9), 887–894. [https://doi.org/10.1111/ddg.13321\\_g](https://doi.org/10.1111/ddg.13321_g)

Czarnecka, A. M., Bartnik, E., Fiedorowicz, M., & Rutkowski, P. (2020). Targeted Therapy in Melanoma and Mechanisms of Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4576. PubMed. <https://doi.org/10.3390/ijms21134576>

Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., Teague, J., Woffendin, H., Garnett, M. J., Bottomley, W., Davis, N., Dicks, E., Ewing, R., Floyd, Y., Gray, K., Hall, S., Hawes, R., Hughes, J., Kosmidou, V., ... Futreal, P. A. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417(6892), 949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>

Deleuze, A., Saout, J., Dugay, F., Peyronnet, B., Mathieu, R., Verhoest, G., Bensalah, K., Crouzet, L., Laguerre, B., Belaud-Rotureau, M.-A., Rioux-Leclercq, N., & Kammerer-Jacquet, S.-F. (2020). Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2532. PubMed. <https://doi.org/10.3390/ijms21072532>

Delord, J.-P., Robert, C., Nyakas, M., McArthur, G. A., Kudchakar, R., Mahipal, A., Yamada, Y., Sullivan, R., Arance, A., Kefford, R. F., Carlino, M. S., Hidalgo, M., Gomez-Roca, C., Michel, D., Seroutou, A., Aslanis, V., Caponigro, G., Stuart, D. D., Moutouh-de Parseval, L., ... Dummer, R. (2017). Phase I Dose-Escalation and -Expansion Study of the BRAF Inhibitor Encorafenib (LGX818) in Metastatic BRAF-Mutant Melanoma. *Clinical Cancer Research*, 23(18), 5339. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2923>

Diem, S., Kasenda, B., Spain, L., Martin-Liberal, J., Marconcini, R., Gore, M., & Larkin, J. (2016). Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *British Journal of Cancer*, 114(3), 256–261. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.467>

Dummer, R., Ascierto, P. A., Gogas, H. J., Arance, A., Mandala, M., Liskay, G., Garbe, C., Schadendorf, D., Krajsova, I., Gutzmer, R., Chiarion-Sileni, V., Dutriaux, C., de Groot, J. W. B., Yamazaki, N., Loquai, C., Moutouh-de Parseval, L. A., Pickard, M. D., Sandor, V., Robert, C., & Flaherty, K. T. (2018). Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 19(5), 603–615. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30142-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6)

Dummer, R., Lebbé, C., Atkinson, V., Mandalà, M., Nathan, P. D., Arance, A., Richtig, E., Yamazaki, N., Robert, C., Schadendorf, D., Tawbi, H. A., Ascierto, P. A., Ribas, A., Flaherty, K. T., Pakhle, N., Campbell, C. D., Gusenleitner, D., Masood, A., Brase, J. C., ... Long, G. V. (2020). Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in advanced BRAF-mutant melanoma: Safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i. *Nature Medicine*, 26(10), 1557–1563. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1082-2>

Eigentler, T. K., Figl, A., Krex, D., Mohr, P., Mauch, C., Rass, K., Bostroem, A., Heese, O., Koelbl, O., Garbe, C., & Schadendorf, D. (2011). Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer*, 117(8), 1697–1703. <https://doi.org/10.1002/cncr.25631>

Ferté, C., Fernandez, M., Hollebecque, A., Koscielny, S., Levy, A., Massard, C., Balheda, R., Bot, B., Gomez-Roca, C., Dromain, C., Ammari, S., & Soria, J.-C. (2014). Tumor



Growth Rate Is an Early Indicator of Antitumor Drug Activity in Phase I Clinical Trials. *Clinical Cancer Research*, 20(1), 246. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2098>

Frauchiger, A. L., Mangana, J., Rechsteiner, M., Moch, H., Seifert, B., Braun, R. P., Dummer, R., & Goldinger, S. M. (2016). Prognostic relevance of lactate dehydrogenase and serum S100 levels in stage IV melanoma with known BRAF mutation status. *British Journal of Dermatology*, 174(4), 823–830. <https://doi.org/10.1111/bjd.14347>

Gao, J., Shi, L. Z., Zhao, H., Chen, J., Xiong, L., He, Q., Chen, T., Roszik, J., Bernatchez, C., Woodman, S. E., Chen, P.-L., Hwu, P., Allison, J. P., Futreal, A., Wargo, J. A., & Sharma, P. (2016). Loss of IFN- $\gamma$  Pathway Genes in Tumor Cells as a Mechanism of Resistance to Anti-CTLA-4 Therapy. *Cell*, 167(2), 397-404.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.069>

Gaudy-Marqueste, C., Archier, E., Grob, A., Durieux, O., Loundou, A., Richard, M.-A., & Grob, J.-J. (2014). Initial metastatic kinetics is the best prognostic indicator in stage IV metastatic melanoma. *European Journal of Cancer*, 50(6), 1120–1124. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.12.015>

Grob, J. J., Long, G. V., Schadendorf, D., & Flaherty, K. (2015). Disease kinetics for decision-making in advanced melanoma: A call for scenario-driven strategy trials. *The Lancet Oncology*, 16(13), e522–e526. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00003-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00003-0)

Gutzmer, R., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Robert, C., Lewis, K., Protsenko, S., Pereira, R. P., Eigentler, T., Rutkowski, P., Demidov, L., Manikhas, G. M., Yan, Y., Huang, K.-C., Uyei, A., McNally, V., McArthur, G. A., & Ascierto, P. A. (2020). Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): Primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 395(10240), 1835–1844. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30934-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30934-X)

Hartung, N., Huynh, C. T.-K., Gaudy-Marqueste, C., Flavian, A., Malissen, N., Richard-Lallemant, M.-A., Hubert, F., & Grob, J.-J. (2017). Study of metastatic kinetics in metastatic melanoma treated with B-RAF inhibitors: Introducing mathematical modelling of kinetics into the therapeutic decision. *PLOS ONE*, 12(5), e0176080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176080>

Hauschild, A., Ascierto, P. A., Schadendorf, D., Grob, J. J., Ribas, A., Kiecker, F., Dutriaux, C., Demidov, L. V., Lebbé, C., Rutkowski, P., Blank, C. U., Gutzmer, R., Millward, M., Kefford, R., Haas, T., D'Amelio, A., Gasal, E., Mookerjee, B., & Chapman, P. B. (2020). Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials. *European Journal of Cancer*, 125, 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.033>

Hauschild, A., Grob, J.-J., Demidov, L. V., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M., Rutkowski, P., Blank, C. U., Miller, W. H., Kaempgen, E., Martín-Algarra, S., Karaszewska, B., Mauch, C., Chiarion-Sileni, V., Martin, A.-M., Swann, S., Haney, P., Mirakhur, B., Guckert, M. E., ... Chapman, P. B. (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 380(9839), 358–365. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60868-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60868-X)

Heinzerling, L., de Toni, E. N., Schett, G., Hundorfean, G., & Zimmer, L. (2019). Checkpoint Inhibitors. *Deutsches Arzteblatt International*, 116(8), 119–126. PubMed. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0119>

Heinzerling, L., Eigentler, T. K., Fluck, M., Hassel, J. C., Heller-Schenck, D., Leipe, J., Pauschinger, M., Vogel, A., Zimmer, L., & Gutzmer, R. (2019). Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: Adverse event evaluation and management. *ESMO Open*, 4(3), e000491–e000491. PubMed. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000491>

Heistein, J. B., & Acharya, U. (2021). Malignant Melanoma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/>

Heymans, L., Mentzer, D., & Keller-Stanislawski, B. (2016). Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach Checkpoint-Inhibitoren aus Deutschland. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)*, 4, 11–18.

Indini, A., Rijavec, E., Mandalà, M., Castiglioni, S., Beltramo, G., & Grossi, F. (2021). A case of sudden brain metastases progression after temporary targeted therapy discontinuation: When to regret a drug holiday. *Melanoma Research*, 31(2), 190–193. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000725>

Johnson, D. B., Menzies, A. M., Zimmer, L., Eroglu, Z., Ye, F., Zhao, S., Rizos, H., Sucker, A., Scolyer, R. A., Gutzmer, R., Gogas, H., Kefford, R. F., Thompson, J. F., Becker, J. C., Berking, C., Egberts, F., Loquai, C., Goldinger, S. M., Pupo, G. M., ... Schadendorf, D. (2015). Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 51(18), 2792–2799. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.022>

Joseph, R. W., elassais-schaap, J., Wolchok, J. D., Joshua, A. M., Ribas, A., Hodi, F. S., Robert, C., Daud, A., Hwu, W.-J., Kefford, R., & Hersey, P. (2014, Mai 20). Baseline tumor size as an independent prognostic factor for overall survival in patients with metastatic melanoma treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. | *Journal of Clinical Oncology*. Journal of Clinical Oncology. [https://sslgate.uni-luebeck.de/doi/abs/10.1200/Jco.2014.32.15\\_suppl.3015](https://sslgate.uni-luebeck.de/doi/abs/10.1200/Jco.2014.32.15_suppl.3015)

Kempe, S., & Stintzing, S. (2020). BRAF-Inhibitoren regulieren tumortreibenden Signalweg herunter. *Im Fokus Onkologie*, 23(6), 26–29. <https://doi.org/10.1007/s15015-020-2645-2>

Kibbi, N., Kluger, H., & Choi, J. N. (2016). Melanoma: Clinical Presentations. In H. L. Kaufman & J. M. Mehnert (Hrsg.), *Melanoma* (Bd. 167, S. 107–129). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22539-5\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22539-5_4)

Kopetz, S., Grothey, A., Yaeger, R., Van Cutsem, E., Desai, J., Yoshino, T., Wasan, H., Ciardiello, F., Loupakis, F., Hong, Y. S., Steeghs, N., Guren, T. K., Arkenau, H.-T., Garcia-Alfonso, P., Pfeiffer, P., Orlov, S., Lonardi, S., Elez, E., Kim, T.-W., ... Tabernero, J. (2019). Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(17), 1632–1643. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075>

Lacouture, M. E., Wolchok, J. D., Yosipovitch, G., Kähler, K. C., Busam, K. J., & Hauschild, A. (2014). Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(1), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.035>

Leiner, P. (2018). imRECIST: Kriterien für das Ansprechen solider Tumoren unter Immuntherapie. *Im Focus Onkologie*, 21(11), 27–27. <https://doi.org/10.1007/s15015-018-4269-3>

Long, G. V., Flaherty, K. T., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., Braud, F. de, Larkin, J., Garbe, C., Jouary, T., Hauschild, A., Chiarion-Sileni, V., Lebbe, C., Mandalà, M., Millward, M., Arance, A., Bondarenko, I., Haanen, J. B. A. G., Hansson, J., Utikal, J., ... Grob, J.-J. (2017). Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: Long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of Oncology*, 28(7), 1631–1639. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176>

Lugović-Mihić, L., Česić, D., Vuković, P., Novak Bilić, G., Šitum, M., & Špoljar, S. (2019). Melanoma Development: Current Knowledge on Melanoma Pathogenesis. *Acta Dermatovenerologica Croatica: ADC*, 27(3), 163–168.

Melero, I., Hervas-Stubbs, S., Glennie, M., Pardoll, D. M., & Chen, L. (2007). Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*,

7(2), 95–106. <https://doi.org/10.1038/nrc2051>

Nazarian, R., Shi, H., Wang, Q., Kong, X., Koya, R. C., Lee, H., Chen, Z., Lee, M.-K., Attar, N., Sazegar, H., Chodon, T., Nelson, S. F., McArthur, G., Sosman, J. A., Ribas, A., & Lo, R. S. (2010). Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*, *468*(7326), 973–977. <https://doi.org/10.1038/nature09626>

Palmer, S. R., Erickson, L. A., Ichetovkin, I., Knauer, D. J., & Markovic, S. N. (2011). Circulating Serologic and Molecular Biomarkers in Malignant Melanoma. *Mayo Clinic Proceedings*, *86*(10), 981–990. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0287>

Panasiti, V., Curzio, M., Roberti, V., Lieto, P., Devirgiliis, V., Gobbi, S., Naspi, A., Coppola, R., Lopez, T., Meo, N. di, Gatti, A., Trevisan, G., Londei, P., & Calvieri, S. (2013). Metastatic Volume: An Old Oncologic Concept and a New Prognostic Factor for Stage IV Melanoma Patients. *Dermatology*, *227*(1), 55–61. <https://doi.org/10.1159/000351713>

Petersen, R. P., Hanish, S. I., Haney, J. C., Miller, C. C., Burfeind, W. R., Tyler, D. S., Seigler, H. F., Wolfe, W., D'Amico, T. A., & Harpole, D. H. (2007). Improved survival with pulmonary metastasectomy: An analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *133*(1), 104–110.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.065>

Petrelli, F., Ardito, R., Merelli, B., Lonati, V., Cabiddu, M., Seghezzi, S., Barni, S., & Ghidini, A. (2019). Prognostic and predictive role of elevated lactate dehydrogenase in patients with melanoma treated with immunotherapy and BRAF inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Melanoma Research*, *29*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000520>

Pitt, J. M., Vétizou, M., Daillère, R., Roberti, M. P., Yamazaki, T., Routy, B., Lepage, P., Boneca, I. G., Chamaillard, M., Kroemer, G., & Zitvogel, L. (2016). Resistance Mechanisms to Immune-Checkpoint Blockade in Cancer: Tumor-Intrinsic and -Extrinsic Factors. *Immunity*, *44*(6), 1255–1269. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.06.001>

Platz, A., Egyhazi, S., Ringborg, U., & Hansson, J. (2008). Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Molecular Oncology*, *1*(4), 395–405. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2007.12.003>

Poulikakos, P. I., Persaud, Y., Janakiraman, M., Kong, X., Ng, C., Moriceau, G., Shi, H., Atefi, M., Titz, B., Gabay, M. T., Salton, M., Dahlman, K. B., Tadi, M., Wargo, J. A., Flaherty, K. T., Kelley, M. C., Misteli, T., Chapman, P. B., Sosman, J. A., ... Solit, D. B. (2011). RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature*, *480*(7377), 387–390. PubMed. <https://doi.org/10.1038/nature10662>

Pulte, D., Weberpals, J., Jansen, L., & Brenner, H. (2019). Changes in population-level survival for advanced solid malignancies with new treatment options in the second decade of the 21st century. *Cancer*, *125*(15), 2656–2665. <https://doi.org/10.1002/cncr.32160>

Rastrelli, M., Tropea, S., Pigozzo, J., Bezzon, E., Campana, L. G., Stramare, R., Alaibac, M., & Rossi, C. R. (2014). Melanoma m1: Diagnosis and Therapy. *In Vivo*, *28*(3), 273–285.

Ribas, A., Hamid, O., Daud, A., Hodi, F. S., Wolchok, J. D., Kefford, R., Joshua, A. M., Patnaik, A., Hwu, W.-J., Weber, J. S., Gangadhar, T. C., Hersey, P., Dronca, R., Joseph, R. W., Zarour, H., Chmielowski, B., Lawrence, D. P., Algazi, A., Rizvi, N. A., ... Robert, C. (2016). Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA*, *315*(15), 1600–1609. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4059>

Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science (New York, N.Y.)*, *359*(6382), 1350–1355. PubMed.

<https://doi.org/10.1126/science.aar4060>

Rizos, H., Menzies, A. M., Pupo, G. M., Carlino, M. S., Fung, C., Hyman, J., Haydu, L. E., Mijatov, B., Becker, T. M., Boyd, S. C., Howle, J., Saw, R., Thompson, J. F., Kefford, R. F., Scolyer, R. A., & Long, G. V. (2014). BRAF Inhibitor Resistance Mechanisms in Metastatic Melanoma: Spectrum and Clinical Impact. *Clinical Cancer Research*, 20(7), 1965. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3122>

RKI. (2021). *Krebs—Malignes Melanom der Haut—Malignes Melanom der Haut*. Zentrum für Krebsregisterdaten.

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_inhalt.html)

Robert, C., Grob, J. J., Stroyakovskiy, D., Karaszewska, B., Hauschild, A., Levchenko, E., Chiarion Sileni, V., Schachter, J., Garbe, C., Bondarenko, I., Gogas, H., Mandalá, M., Haanen, J. B. A. G., Lebbé, C., Mackiewicz, A., Rutkowski, P., Nathan, P. D., Ribas, A., Davies, M. A., ... Long, G. V. (2019). Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 381(7), 626–636. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>

Robert, C., Karaszewska, B., Schachter, J., Rutkowski, P., Mackiewicz, A., Stroiakovski, D., Lichinitser, M., Dummer, R., Grange, F., Mortier, L., Chiarion-Sileni, V., Drucis, K., Krajsova, I., Hauschild, A., Lorigan, P., Wolter, P., Long, G. V., Flaherty, K., Nathan, P., ... Schadendorf, D. (2015). Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *New England Journal of Medicine*, 372(1), 30–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690>

Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M. S., McNeil, C., Lotem, M., Larkin, J., Lorigan, P., Neyns, B., Blank, C. U., Hamid, O., Mateus, C., Shapira-Frommer, R., Kosh, M., Zhou, H., ... Ribas, A. (2015). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2521–2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>

Rolfo, C., Caglevic, C., Santarpia, M., Araujo, A., Giovannetti, E., Gallardo, C. D., Pauwels, P., & Mahave, M. (2017). Immunotherapy in NSCLC: A Promising and Revolutionary Weapon. *Immunotherapy*, 97–125. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-53156-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-53156-4_5)

Schadendorf, D., Akkooi, A. C. J. van, Berking, C., Griewank, K. G., Gutzmer, R., Hauschild, A., Stang, A., Roesch, A., & Ugurel, S. (2018). Melanoma. *The Lancet*, 392(10151), 971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31559-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31559-9)

Seth, R., Messersmith, H., Kaur, V., Kirkwood, J. M., Kudchadkar, R., McQuade, J. L., Provenzano, A., Swami, U., Weber, J., Alluri, K. C., Agarwala, S., Ascierto, P. A., Atkins, M. B., Davis, N., Ernstoff, M. S., Faries, M. B., Gold, J. S., Guild, S., Gyorki, D. E., ... Funchain, P. (2020). Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 38(33), 3947–3970. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00198>

Spain, L., Larkin, J., & Turajlic, S. (2020). New survival standards for advanced melanoma. *British Journal of Cancer*, 122(9), 1275–1276. PubMed. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0738-5>

Sullivan, R. J., Hamid, O., Gonzalez, R., Infante, J. R., Patel, M. R., Hodi, F. S., Lewis, K. D., Tawbi, H. A., Hernandez, G., Wongchenko, M. J., Chang, Y., Roberts, L., Ballinger, M., Yan, Y., Cha, E., & Hwu, P. (2019). Atezolizumab plus cobimetinib and vemurafenib in BRAF-mutated melanoma patients. *Nature Medicine*, 25(6), 929–935. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0474-7>

Sun, C., Wang, L., Huang, S., Heynen, G. J. J. E., Prahallad, A., Robert, C., Haanen, J., Blank, C., Wesseling, J., Willems, S. M., Zecchin, D., Hobor, S., Bajpe, P. K., Lieftink, C., Mateus, C., Vagner, S., Grenrum, W., Hofland, I., Schlicker, A., ... Bernards, R. (2014). Reversible and adaptive resistance to BRAF(V600E) inhibition in melanoma. *Nature*, 508(7494), 118–122. <https://doi.org/10.1038/nature13121>

- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Syn, N. L., Teng, M. W. L., Mok, T. S. K., & Soo, R. A. (2017). De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *The Lancet Oncology*, 18(12), e731–e741. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30607-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30607-1)
- Tanda, E. T., Vanni, I., Boutros, A., Andreotti, V., Bruno, W., Ghiorzo, P., & Spagnolo, F. (2020). Current State of Target Treatment in BRAF Mutated Melanoma. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7, 154–154. PubMed. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00154>
- Terheyden, P. (2012). Neue Therapiemöglichkeiten des metastasierten Melanoms. *Aktuelle Dermatologie*, 38(07), 243–247. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1309838>
- Terheyden, P., Krackhardt, A., & Eigentler, T. (2019). The Systemic Treatment of Melanoma. *Deutsches Arzteblatt International*, 116(29–30), 497–504. PubMed. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0497>
- Valpione, S., Carlino, M. S., Mangana, J., Mooradian, M. J., McArthur, G., Schadendorf, D., Hauschild, A., Menzies, A. M., Arance, A., Ascierto, P. A., Giacomo, A. D., Rosa, F. de, Larkin, J., Park, J. J., Goldinger, S. M., Sullivan, R. J., Xu, W., Livingstone, E., Weichenthal, M., ... Lorigan, P. (2018). Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *European Journal of Cancer*, 91, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.007>
- Wagner, N. B., Lenders, M. M., Kühl, K., Reinhardt, L., André, F., Dudda, M., Ring, N., Ebel, C., Stäger, R., Zellweger, C., Lang, R., Paar, M., Gussek, P., Richtig, G., Stürmer, S. H., Kimeswenger, S., Oellinger, A., Forschner, A., Leiter, U., ... Eigentler, T. K. (2021). Pretreatment metastatic growth rate determines clinical outcome of advanced melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies: A multicenter cohort study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 9(5), e002350. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002350>
- Wang, D. Y., Salem, J.-E., Cohen, J. V., Chandra, S., Menzer, C., Ye, F., Zhao, S., Das, S., Beckermann, K. E., Ha, L., Rathmell, W. K., Ancell, K. K., Balko, J. M., Bowman, C., Davis, E. J., Chism, D. D., Horn, L., Long, G. V., Carlino, M. S., ... Johnson, D. B. (2018). Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*, 4(12), 1721–1728. PubMed. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
- Weide, B., Richter, S., Büttner, P., Leiter, U., Forschner, A., Bauer, J., Held, L., Eigentler, T. K., Meier, F., & Garbe, C. (2013). Serum S100B, lactate dehydrogenase and brain metastasis are prognostic factors in patients with distant melanoma metastasis and systemic therapy. *PloS One*, 8(11), e81624–e81624. PubMed. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081624>
- Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., Grob, J.-J., Cowey, C. L., Lao, C. D., Wagstaff, J., Schadendorf, D., Ferrucci, P. F., Smylie, M., Dummer, R., Hill, A., Hogg, D., Haanen, J., Carlino, M. S., Bechter, O., Maio, M., Marquez-Rodas, I., ... Larkin, J. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 377(14), 1345–1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>
- Yang, D. D., Saliccioli, J. D., Marshall, D. C., Sheri, A., & Shalhoub, J. (2020). Trends in malignant melanoma mortality in 31 countries from 1985 to 2015\*. *British Journal of Dermatology*, 183(6), 1056–1064. <https://doi.org/10.1111/bjd.19010>
- Yu, C., Liu, X., Yang, J., Zhang, M., Jin, H., Ma, X., & Shi, H. (2019). Combination of Immunotherapy With Targeted Therapy: Theory and Practice in Metastatic Melanoma. *Frontiers in Immunology*, 10, 990–990. PubMed. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00990>

Zimmer, L., Vaubel, J., Mohr, P., Hauschild, A., Utikal, J., Simon, J., Garbe, C., Herbst, R., Enk, A., Kämpgen, E., Livingstone, E., Bluhm, L., Rompel, R., Griewank, K. G., Fluck, M., Schilling, B., & Schadendorf, D. (2015). Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PloS One*, *10*(3), e0118564–e0118564. PubMed. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118564>

Zou, W., Wolchok, J. D., & Chen, L. (2016). PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Science Translational Medicine*, *8*(328), 328rv4-328rv4. PubMed. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad71118>

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung der Doktorarbeit unterstützt haben.

Zuallererst gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Patrick Terheyden, für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung innerhalb der letzten 2,5 Jahre.

Außerdem möchte ich einen besonderen Dank an Frau Dr. med. Katharina May aus der Radiologie für die – nicht selbstverständliche – Kooperation und Ihre Zeit für meine Einarbeitung in die Grundkenntnisse von CT- und MRT-Beurteilung und Ausmessung der Metastasen aussprechen.

Des Weiteren möchte ich gerne Herrn Dominik Thiele aus dem statistischen Institut für die hervorragende statistische Beratung danken.

Auch möchte ich Frau Susanne Magritz und Frau Jenny Koop meinen Dank für die anfängliche Unterstützung im Umgang mit Orbis und die Aktenakquirierung ausrichten.

Nicht zuletzt danke ich meinem Ehemann, Nicolas Heger, für seine unermüdliche Geduld und seine Ermutigung während der Arbeit an dieser Dissertation.

## 8. Anhang

### ETHIKVOTUM



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Herrn  
PD Dr. med. Patrick Terheyden  
Klinik für Dermatologie und Venerologie

im Hause

nachrichtlich:  
Herrn Dr. Langan und Frau Ebel, per E-Mail

#### Ethik-Kommission

Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Stellv. Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann  
Tel.: +49 451 3101 1008  
Fax: +49 451 3101 1024  
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 19-346  
Datum: 08. Oktober 2019

**Anzeige retrospektive Datenanalyse im Rahmen einer Doktorarbeit**  
**Antragsteller: Herr PD Dr. Terheyden**  
**Metastasenwachstumsrate als prädiktiver Faktor bei Patienten mit metastasiertem Melanom**

Sehr geehrter Herr Dr. Terheyden,

mit Schreiben vom 28.09.2019 informierte uns Ihre Doktorandin Frau Ebel über das o.g. Vorhaben. Vorgelegt wurde das Studienprotokoll mit Synopse Version 1 vom 28.09.2019. Die Kommission äußert keine Bedenken gegenüber der skizzierten retrospektiven Datenanalyse.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'A. Katalinic', written over a horizontal line.

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender

## Deskriptive Statistik

Deskriptive Statistik der Variablen			
	<b>Beide Therapien</b>	<b>Immuntherapie</b>	<b>Zielgerichtet</b>
<b>Geschlecht</b>			
Weiblich	14 (31,1%)	28% (n = 7)	35% (n = 7)
Männlich	31 (68,9%).	72% (n = 18)	65% (n = 13)
<b>Alter in Jahren</b>			
Spannweite	33 - 94	41-93	32-94
Median	63	71	54
Mittelwert	65	68,36	59,1
≤ 63	51,1% (n = 23)	36% (n = 9)	75% (n = 15)
> 63	48,9% (n = 22)	64% (n = 16)	25% (n = 5)
<b>Therapie</b>			
<b>Immuntherapie gesamt</b>	55,6% (n = 25)		
➤ Immunkombinationstherapie	➤ 17,7 % (n = 8)		
➤ Immuntherapie mono	➤ 37,8 % (n = 17)		
<b>Zielgerichtete Therapie</b>	44,4 % (n = 20)		
<b>Vorthherapie</b>			
Ja	42,2% (n = 19)	56% (n = 14)	25% (n = 5)
Nein	48,9% (n = 22)	32% (n = 8)	75% (n = 15)
Fehlende Werte	8,9% (n = 4)	12% (n = 3)	0% (n = 0)
<b>Tumorstadium nach TNM AJCC 2017</b>			
III C	6,7% (n = 3)	0% (n = 0)	15% (n = 3)
IV	93,3 % (n = 42)	100% (n = 25)	85% (n = 17)
<b>Primärlokalisation</b>			
Kopf und Hals	13,3 % (n = 6)		
Rumpf	46,7% (n = 21). 22		
Extremität	26,7% (n = 12)		
MUP (Melanom mit unbekanntem Primarius)	8,9% (n = 4)		
fehlend	4,4% (n = 2) 1		
<b>Klinischer/ Subtyp</b>	<b>Histologischer</b>		
SSM	35,6% (n = 16)		
NM	24,4% (n = 11)		
UM Uveal	4,4 % (n = 2)		
DM Desmoplastisch	4,4 % (n = 2)		



ALM	4,4 % (n = 2)		
Sonstige (amelanotisch)	2,2 % (n = 1)		
Okkult/ MUP	8,9% (n = 4)		
Fehlend	15,6% (n = 7)		
<b>Tumordicke [mm] / Breslow Level</b>			
Median (Spannweite)	3,840 (0,7-8,5)		
Mittelwert	3,576		
Fehlende Werte	20,5% (n = 8)		
<b>Clark Level</b>			
II	2,2 % (n = 1)		
III	4,4 % (n = 2)		
IV	46,7% (n = 21)		
V	11,1% (n = 5)		
Fehlende Werte	35,6% (n = 16)		
<b>Ulzeration</b>			
Ja	37,8% (n = 17)		
Nein	35,6% (n = 16)		
Fehlende Werte	26,7% (n= 12)		
<b>Regression</b>			
Ja	4,4 % (n = 2)		
Nein	53,3% (n = 24)		
Fehlende Werte	42,2% (n = 19)		
<b>BRAF-Mutation</b>			
Ja (V600)	60% (n = 27)		
Nein	40% (n = 18)		
Fehlende Werte	0		
<b>cKIT-Mutation</b>			
Ja	4,4 % (n = 2)		
Nein	68,9% (n = 31)		
Fehlende Werte	26,7% (n= 12)		
<b>NRAS-Mutation</b>			
Ja	11,1% (n = 5)		
Nein	80% (n = 36)		
Fehlende Werte	8,9% (n = 4)		
<b>M-Stadium</b>	<b>Beide Therapien</b>	<b>Immuntherapie</b>	<b>Zielgerichtet</b>
M1a	4,4 % (n = 2)	4% (n = 1)	5% (n = 1)
M1b	13,3 % (n = 6)	16% (n = 4)	10% (n = 2)
M1c	48,9% (n = 22)	40% (n = 10)	60% (n = 12)
M1d	26,7% (n= 12)	40% (n = 10)	10% (n = 2)
M0 (Stadium IIIc)	6,7% (n = 3)	0	15% (n = 3)
Fehlende Werte	0	0	0
<b>Metastasenwachstumsrate [mm/ Monat]</b>	<b>Beide Therapien</b>	<b>Immuntherapie</b>	<b>Zielgerichtet</b>
Median (Spannweite)	5,368 (0-61)	4,758(0-26,63)	5,55(0-61)
Mittelwert	8,264	6,265	10,761
≤3,9 mm/ Monat	40% (n = 18)	36% (n= 9)	45% (n = 9)

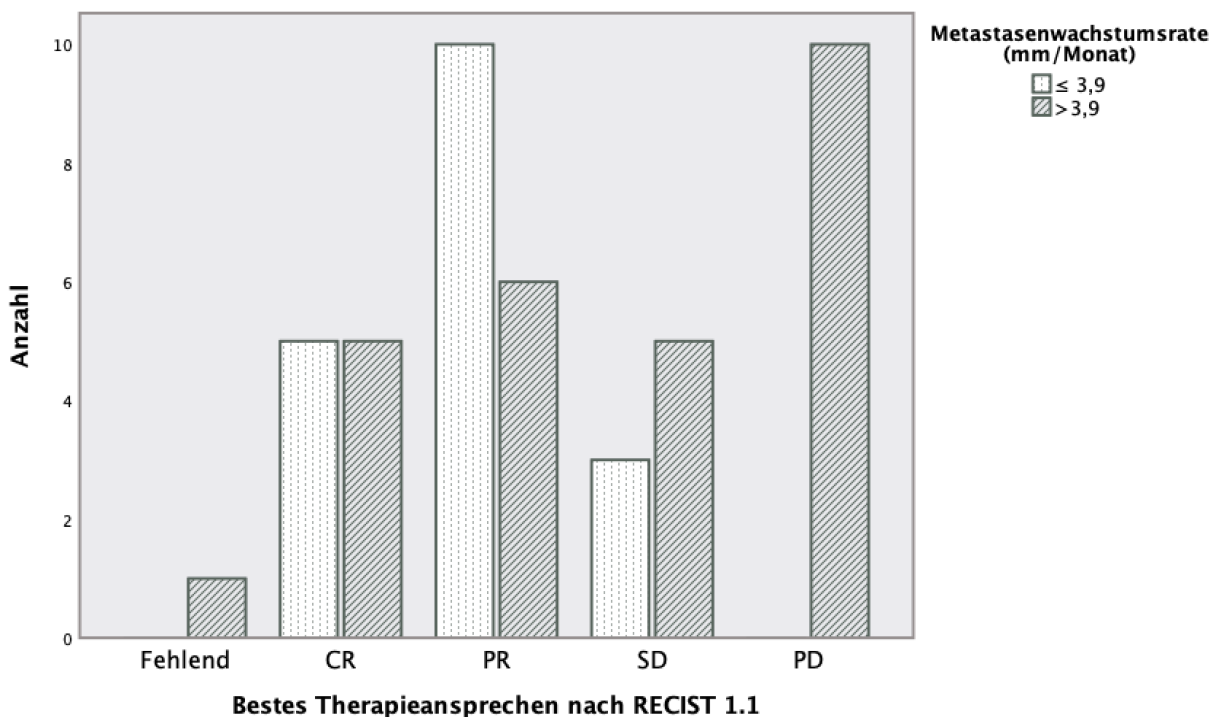
> 3,9 mm/ Monat	60% (n = 27)	64% (n = 16)	55% (n = 11)
Fehlende Werte	0	0	0
<b>Fernmetastasenfreies Intervall in Monaten (DMFS)</b>			
Median (Spannweite)	14,095(0-101,190)	13,897 (0-101,19)	10,58(0-82)
Mittelwert	19,730	20,98	16,93
≤ 1 Jahr	35,6% (n = 16)	32% (n = 8)	40% (n = 8)
> 1 Jahr	44,4% (n = 20)	48% (n = 12)	40% (n = 8)
Fehlende Werte	20% (n = 9)	20% (n = 5)	20% (n = 4)
<b>Vorhandensein Viszeraler Metastasen (außer Lunge)</b>			
Ja	73,3% (n = 33)	72 (n = 18)	75% (n = 15)
Nein	26,7% (n = 12)	28% (n = 7)	25% (n = 5)
Fehlende Werte	0	0	0
<b>Vorhandensein von Hirnmetastasen Vor Therapiebeginn</b>			
Ja	26,7% (n = 12)	36% (n = 9)	15% (n = 3)
Nein	73,3% (n = 33)	64% (n = 16)	85% (n = 17)
Fehlende Werte	0	0	0
<b>Auftreten neuer Hirnmetastasen unter Therapie</b>			
Ja	15,6% (n = 7)	8% (n = 2)	25% (n = 5)
Nein	73,3% (n = 33)	72% (n = 18)	75% (n = 15)
Fehlende Werte	11,1% (n = 5)	20% (n = 5)	0
<b>Anzahl befallener Organe</b>			
Median (Spannweite)	3,0 (1-7)	3	3
Mittelwert	3,429	3,318	3,55
1	8,9% (n = 4)	8% (n = 2)	10% (n = 2)
2	20% (n = 9)	20% (n = 5)	20% (n = 4)
3	26,7% (n = 12)	24% (n = 6)	30% (n = 6)
4	17,8% (n = 8)	20% (n = 5)	15% (n = 3)
5	6,7% (n = 3)	8% (n = 2)	5% (n = 1)
6	6,7% (n = 3)	4% (n = 1)	10% (n = 2)
7	6,7% (n = 3)	4% (n = 1)	10% (n = 2)
≤3	55,6% (n = 25)	52% (n = 13)	60% (n = 12)
>3	37,8% (n = 17)	36% (n = 9)	40% (n = 8)
Fehlende Werte	6,7% (n = 3)	12% (n = 3)	0
<b>Größte TL [mm]</b>	<b>Beide Therapien</b>	<b>Immuntherapie</b>	<b>Zielgerichtete Therapie</b>
Median (Spannweite)	24,1(9-230)	28(9-55)	24,05(10,6-230)
Mittelwert	32,842	28,36	38,45
Fehlende Werte	0	0	0
<b>Gesamtumorlast RECIST 1.1 [mm] vor Therapiebeginn</b>			
Median (Spannweite)	45,5 (10,6-310,3)	41,75(17-125)	57(10,6-310,3)
Mittelwert	69,715	49,642	89,54
≤ 45,5	44,4% (n = 20)	52% (n=13)	50% (n=10)

>45,5	44,5% (n = 20)	44% (n=11)	50% (n=10)
Fehlende Werte	11,1% (5)	4% (n = 1)	0
<b>Tumorverdopplung in Tagen</b>			
Median (Spannweite)	104,312 (2,2-823,21)	108,686(4,36-823,21)	33,45(0-494,8)
Mittelwert	154,774	176,940	119,467
Fehlende Werte	31,1% (n = 14)	36% (n = 9)	10% (n = 2)
<b>Radiologisches Ansprechen Best Response</b>	<b>Beide Therapien</b>	<b>Immuntherapie</b>	<b>Zielgerichtete Therapie</b>
CR	22,2% (n = 10)	16% (n = 4)	30% (n = 6)
PR	35,6% (n = 16)	32% (n = 8)	40% (n = 8)
SD	17,8% (n = 8)	20% (n = 5)	15% (n = 3)
PD	22,2% (n = 10)	28% (n = 7)	15% (n = 3)
Fehlende Werte	2,2% (n = 1)	4% (n = 1)	0
<b>Radiologisches Ansprechen Last Response</b>	<b>Beide Therapien</b>	<b>Immuntherapie</b>	<b>Zielgerichtete Therapie</b>
CR	17,8% (n = 8)	16% (n = 4)	20% (n = 4)
PR	20% (n = 9)	20% (n = 5)	20% (n = 4)
SD	13,3% (n = 6)	16% (n = 4)	10% (n = 2)
PD	48,9% (n = 22)	48% (n = 12)	50% (n = 10)
Fehlende Werte	0	0	0
<b>Objektive Ansprechrate (ORR)</b>	<b>Beide Therapien</b>	<b>Immuntherapie</b>	<b>Zielgerichtete Therapie</b>
CR plus PR	37,8% (n = 17)	36% (n = 9)	40% (n = 8)
<b>Krankheitskontrolle (DCR)</b>			
ORR + SD	51,1% (n = 23)	52% (n = 13)	50% (n = 10)
<b>Nebenwirkungen nach CTCAE</b>	<b>Beide Therapien</b>	<b>Immuntherapie</b>	<b>Zielgerichtete Therapie</b>
Ja	60% (n = 27)	80% (n = 20)	35% (n = 7)
Nein	33% (n = 15)	16% (n = 4)	55% (n = 11)
Fehlende Werte	6,7% (n = 3)	4% (n = 1)	10% (n=2)
Grad 1	➤ 40,7% (n = 11)	➤ 50% (n = 10)	➤ 5% (n=1)
Grad 2	➤ 25,9% (n = 7)	➤ 20% (n = 4)	➤ 15% (n=3)
Grad 3	➤ 29,6% (n = 8)	➤ 25% (n = 5)	➤ 15% (n=3)
Grad 4	➤ 3,7% (n = 1)	➤ 5% (n = 1)	0
<b>Laktatdehydrogenase in U/l</b>	<b>Beide Therapien</b>	<b>Immuntherapie</b>	<b>Zielgerichtete Therapie</b>
Median (Spannweite)	217,5 (142-1608)	201,0(142-1608)	221,5 (153-1364)
Mittelwert	330,091	294,635	372,65
≤ULN (250)	61,4% (n = 27)	64% (n = 16)	55% (n = 11)
>ULN	38,6% (n = 17)	32% (n = 8)	45% (n = 9)
Fehlende Werte	2,2% (n = 1)	4% (n = 1)	0
<b>S100 in µg/l</b>			
Median (Spannweite)	0,100 (0,02-24,49)	0,085 (0,02-24,49)	0,27 (0,03-4,21)
Mittelwert	1,044	1,302	0,7184

≤ULN (0,1)	51,2% (n = 22)	64% (n = 16)	30% (n = 6)
>ULN	46,7% (n = 21)	32% (n = 8)	65% (n = 13)
Fehlende Werte	4,4 % (n = 2)	4% (n = 1)	5% (n = 1)
<b>Leukozyten /<math>\mu</math>l</b>			
Median (Spannweite)	6,940 (3,42-12,66)	6,57(3,42-10,94)	7,03(4,75-12,66)
Mittelwert	7,394	6,934	7,976
≤10.000	83,7% (n = 36)	88% (n = 22)	60% (n = 14)
>10.000	11,9% (n = 7)	8% (n = 2)	25% (n = 5)
Fehlende Werte	4,4 % (n = 2)	4% (n = 1)	5% (1)
<b>Lymphozyten in %</b>			
Median (Spannweite)	21,90 (0,81-39,7)	21,90(0,81-39,7)	22,65(0,9-33,6)
Mittelwert	21,363	22,071	20,51
≤ULN (30%)	81,8% (n = 35)	76% (n = 19)	80% (n = 16)
>ULN	16 % (n = 9)	20% (n = 5)	20% (n = 4)
Fehlende Werte	2,2% (n = 1)	4% (n = 1)	0

**Tab. 7-1: Deskriptive Statistik der Variablen nach Therapie-Kohorten. AJCC = American Joint Committee on Cancer. MUP = Melanom mit unbekanntem Primarius; SSM = Superfiziell Spreitendes Melanom; NM = Noduläres Melanom; UM = Uveales Melanom; DM = Desmoplastisches Melanom; ALM = Akral-lentiginöses Melanom; CR = vollständiges Therapieansprechen; PR = Teilweises Ansprechen; SD = Stabile Erkrankung; PD = Progressive Erkrankung; ULN = Upper Limit Normal (Referenzwert); CTCAE = Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse.**

**Therapieansprechen  
Gesamtkollektiv**

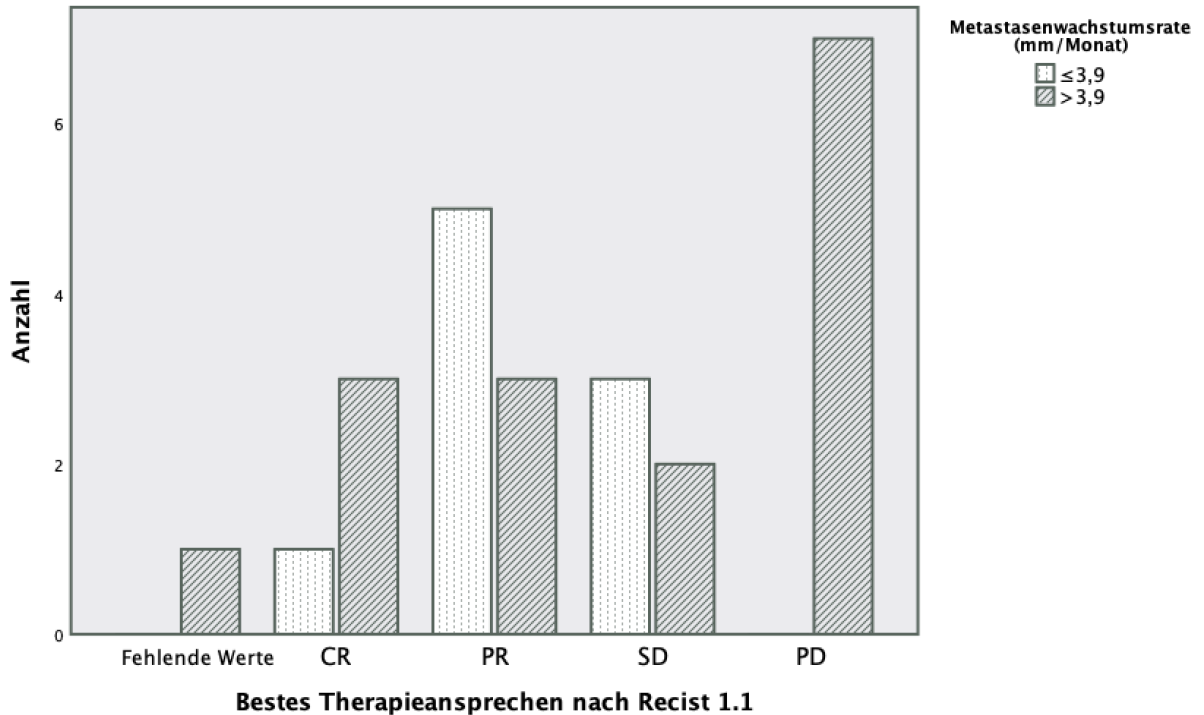


**Abb. 7-1: Häufigkeitsverteilung des besten radiologischen Therapieansprechens (RECIST 1.1) des Gesamtkollektivs nach Metastasenwachstumsrate. CR = komplettes Therapieansprechen, PR= teilweises Ansprechen, SD=stabile Erkrankung, PD= progressive Erkrankung.**

Faktor	OR (95%-KI)	p-Wert
<b>Gesamtumorlast</b>		
≤ 45mm	Referenz	
>45mm	10,524(2,27-48,75)	0,003
<b>Grad der UAW (CTCAE)</b>		
Grad 0-1	Referenz	
Ab Grad 2	4,667(1,08-20,19)	0,039

**Tab. 7-2: Univarianzanalyse des Therapieansprechens des Gesamtkollektivs unter Betrachtung bekannter prädiktiver Faktoren. OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall.**

## Ansprechen Immuntherapie



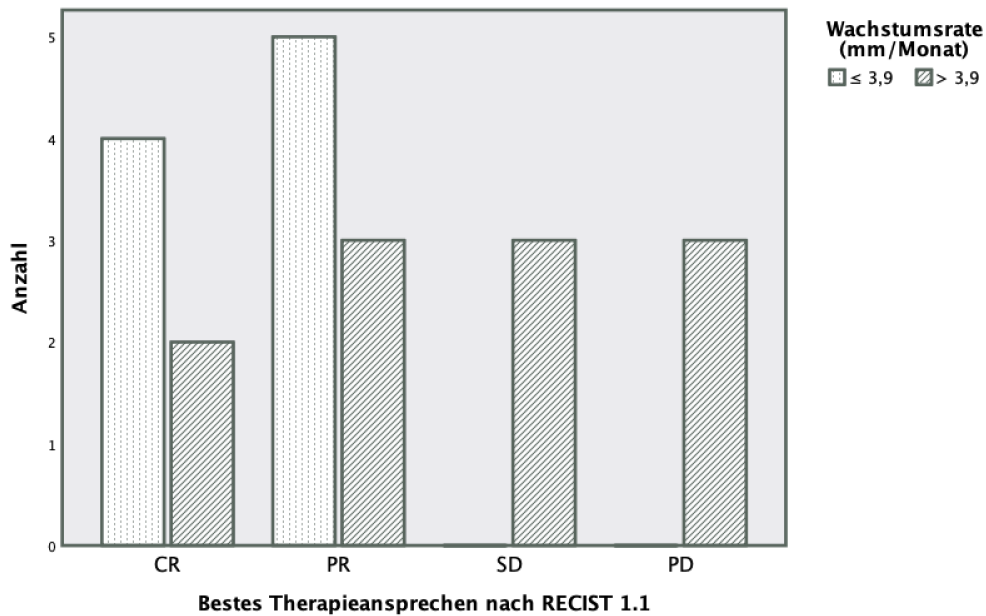
**Abb. 7-2: Häufigkeitsverteilung des besten radiologischen Therapieansprechens (RECIST 1.1) unter Immuntherapie.** CR = komplettes Therapieansprechen, PR= teilweises Ansprechen, SD=stabile Erkrankung, PD= progressive Erkrankung.

### Kreuztabelle und exakter Fischer-Test - bekannte prädiktive Faktoren:

Faktor	OR (95%-KI)	p-Wert
<b>LDH</b> ≤ ULN > ULN	1,094(0,21-5,76) Referenz	1,000
<b>Gesamtumorlast</b> ≤ 45mm > 45mm	10,00(1,44-6,93) Referenz	0,036
<b>TDT</b> ≤ 37 d > 37 d	Referenz 1,75(1,1-2,76)	0,500
<b>Grad UAW</b> 0-1 ≥ 2	0,37(0,07-1,97) Referenz	0,408
<b>Anzahl met Organe</b> ≤ 3 > 3	2,571(0,37-17,83) Referenz	0,400

**Tab. 7-3: Univarianzanalyse des Therapieansprechens unter Immuntherapie unter Betrachtung der bekannter prädiktiver Faktoren.** OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, LDH = Laktatdehydrogenase met = metastasiert.

## Ansprechen zielgerichtete Therapie



**Abb. 7-3: Häufigkeitsverteilung des besten Therapieansprechens unter zielgerichteter Therapie nach Metastasenwachstumsrate.** CR = komplettes Therapieansprechen, PR= teilweises Ansprechen, SD=stabile Erkrankung, PD= progressive Erkrankung.

Faktor	OR (95%-KI)	p-Wert
<b>LDH</b> ≤ ULN > ULN	Kann nicht berechnet werden	0,999
<b>Gesamtumorlast</b> ≤ 41mm > 41mm	Referenz 0,111(0,01-12)	0,074
<b>TDT</b> ≤ 37 d > 37 d	Referenz 1,750(0,22-14,22)	0,601
<b>Grad UAW</b> 0-1 ≥ 2	Referenz 2,794(0,62-12,55)	0,180
<b>Anzahl met. Organe</b> ≤ 3 > 3	Referenz 0,200(0,03-1,56)	0,125

**Tabelle 7-4: Univarianzanalyse des Therapieansprechens unter zielgerichteter Therapie unter Betrachtung bekannter prädiktiven Variablen.** OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, LDH = Laktatdehydrogenase, met. = metastasiert.

### Korrigierte p-Werte nach Bonferroni-Holm:

	Alle p-Werte	p-Werte PFS	p-Werte OS
1.	$0,000 \times 6 = < 0,001$	$0,002 \times 3 = 0,006$	$0,000 \times 3 \leq 0,001$
2.	$0,002 \times 5 = 0,01$	$0,013 \times 2 = 0,026$	$0,009 \times 2 = 0,018$
3.	$0,009 \times 4 = 0,036$	$0,048 \times 1 = 0,048$	$0,019 \times 1 = 0,019$

4.	0,013 x 3 = 0,039		
5.	0,019 x 2 = 0,038		
6.	0,048 x 1 = 0,048		

**Tab. 7-5: Korrigierte p-Werte nach Bonferroni-Holm. OS = Overall Survival, PFS = Progressionsfreies Überleben.**

## Univarianz

### PFS

Faktor (Subgruppe)	Medianes Progressionsfreies Überleben, KI	p-Wert	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Gesamtumorlast nach RECIST 1.1</b> ≤ 45mm > 45mm	26,68 (0-58,07) 3,91 (0,30-7,25)	p = 0,004	Referenz 0,291 (0,12-0,71)	p = 0,007
<b>S100</b> ≤ ULN > ULN	16,36 (0,00-33,06) 3,91 (2,63-5,19)	p = 0,009	Referenz 2,831 (1,26-6,38)	p = 0,012
<b>LDH</b> ≤ ULN > ULN	16,36 (1,51-31,22) 4,44 (1,33-7,54)	p = 0,009	Referenz 3,005 (1,27-7,10)	p = 0,012

**Tab. 7-6: signifikante Ergebnisse bereits bekannter prädiktiver Faktoren bezüglich des progressionsfreien Überlebens in der univariaten Analyse des Gesamtkollektivs.**

ULN = Referenzwert, S100 = Protein-S100-B, KI = Konfidenzintervall, Recist 1.1 = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, LDH = Laktatdehydrogenase.

Faktor (Subgruppe)	Medianes PFS, KI	p-Wert	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Größe Targetläsion</b> ≤24,1mm >24,1mm	11,96 (0,00-29,49) 4,44(0,00-11,25)	p =0,127	Referenz 1,918(0,82-4,49)	0,134
<b>Anzahl metast. Organe</b> ≤3 >3	16,36(5,53-27,20) 3,91(0,66-7,16)	p =0,078	Referenz 2,031(0,91-4,55)	0,085
<b>Vorhandensein vis Met</b> Nein Ja	26,68(0,00-56,16) 7,39(1,83-12,95)	p =0,092	Referenz 2,439(0,83-7,13)	0,104
<b>M-Stadium</b> 1a-c 1d	8,81(2,52-15,09) NR	p =0,508	Referenz 0,718(0,27-1,92)	0,510
<b>TDT</b> ≤37 Tage	11,96(0,00-24,91)		Referenz	



>37 Tage	10,19(8,00-12,37)	p = 0,28	0,582(0,22-1,57)	0,285
----------	-------------------	----------	------------------	-------

**Tab. 7-7: Univariate Analyse: nicht signifikante Ergebnisse bereits bekannter prädiktiver Faktoren bezüglich des progressionsfreien Überlebens des Gesamtkollektivs.** KI = Konfidenzintervall, vis = viszeral, TDT = Tumorverdopplungszeit.

Faktor (Subgruppe)	Medianes PFS, KI	p-Wert	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Größte Targetläsion</b> ≤24,1mm >24,1mm	11,96(NR) 8,81(2,51-15,10)	p = 0,458	Referenz 1,511(0,50-4,53)	0,461
<b>Gesamttumorlast nach RECIST 1.1</b> ≤45mm >45mm	NR 6,18(0,00-15,70)	p = 0,144	Referenz 2,324(0,73-7,45)	0,156
<b>Anzahl metastasierter Organe</b> ≤3 >3	11,96(4,51-19,40) 6,18(0,00-15,51)	p = 0,791	Referenz 1,160(0,39-3,48)	0,0791
<b>Vorhandensein viszer. Met</b> Nein Ja	11,96(NR) 6,18(0,36-12,00)	p = 0,173	Referenz 2,731(0,61-12,29)	0,190
<b>M-Stadium</b> 1a-c 1d	11,96(NR) 8,81(1,11-16,50)	p = 0,290	Referenz 2,873(0,37-22,28)	0,312
<b>S100</b> ≤ ULN >ULN	11,96(3,73-20,19) 4,44(0,00-14,32)	p = 0,829	Referenz 1,129(0,38-3,38)	0,829
<b>LDH</b> ≤ ULN >ULN	11,96(0,00-25,87) 10,19(5,06-15,31)	p = 0,0,763	Referenz 0,841(0,27-2,59)	0,763

**Tab. 7-8: Univariate Analyse bezüglich bekannter prädiktiver Faktoren mit Einfluss auf das progressionsfreie Überleben unter Immuntherapie: nicht signifikante Ergebnisse.** KI = Konfidenzintervall, Metast = Metastasiert, Viszer = Viszeral, M-Stadium = Metastasiertes Stadium, ULN = Upper Limit Normal, LDH = Laktatdehydrogenase.

Faktor(Subgruppe)	Medianes PFS, KI	p-Wert	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Gesamttumorlast nach RECIST 1.1</b> ≤45mm >45mm	26,68(0-60,09) 3,78(1,00-6,56)	0,039	Referenz 3,45(0,99-11,99)	0,051
<b>Größte TL</b> ≤24,1mm >24,1mm	NR 3,91 (0-9,48)	0,041	Referenz 7,046(0,85-58,6)	0,071
<b>Anzahl metastasierter Organe</b> ≤3 >3	26,68(0-65,94) 3,78(0,83-6,73)	0,022	Referenz 4,159(1,12-15,44)	0,033

<b>S100</b> ≤ ULN >ULN	NR 3,78(2,86-4,71)	<0,001	Referenz 103,67(0,55-19613)	0,083
<b>LDH</b> ≤ ULN >ULN	26,68(19,41-33,95) 2,63(1,54-3,72)	<0,001	Referenz 419,26(0,10-177036)	0,156

**Tab. 7-9: Univariate Analyse bekannter prädiktiver Faktoren mit signifikantem Einfluss auf das progressionsfreie Überleben unter zielgerichteter Therapie.** TL= Target Läsion, KI = 95%-Konfidenzintervall, Recist 1.1 = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, LDH = Laktatdehydrogenase, S100 = Protein S100-B, ULN= Referenzwert.

Faktor (Subgruppe)	Medianes PFS, KI	p-Wert	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Vorhandensein vis Met</b>				
Nein	26,68(0,00-61,46)	p =0,391	Referenz 1,945(0,41-9,34)	0,399
Ja	7,39(0,00-16,62)			
<b>M-Stadium</b>				
1a-c	3,45(0,00-7,50)	p =0,267	Referenz 0,466(0,12-0,278)	0,278
1d	7,39(0,00-32,46)			
<b>TDT</b>				
≤37 Tage	23,66(0,00-63,99)	p =0,880	Referenz 1,107(0,30-4,14)	0,880
>37 Tage	10,00(0,00-28,52)			

**Tab. 7-10: Univariate Analyse bezüglich bekannter prädiktiver Faktoren für das progressionsfreie Überleben unter Zielgerichteter Therapie: nicht signifikante Ergebnisse.** KI = 95%-Konfidenzintervall, vis = viszeral, TDT = Tumorverdopplungszeit.

## Gesamtüberleben

Faktor(Subgruppe)	Medianes Gesamtüberleben, KI	p-Wert	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Gesamtumorlast nach RECIST 1.1</b>				
≤45mm	NR	0,036	Referenz 0,361 (0,13-0,97)	0,044
>45mm	16,59 (13,63-19,65)			
<b>Viszerale Metastasen</b>				
Nein	NR	0,045	Referenz 3,99 (0,93-17,12)	0,063
Ja	20,50 (6,19-34,82)			
<b>Neue Hirnmetastasen</b>				
Nein	NR	0,013	Referenz 3,345 (1,22-9,17)	0,019
Ja	14,82 (0,00-31,85)			
<b>S100</b>				
≤ ULN	NR	0,006	Referenz 3,452 (1,36-8,79)	0,009
>ULN	12,95 (4,76-21,13)			
<b>LDH</b>				
≤ ULN	NR	0,001	Referenz 4,553(1,77-11,74)	0,002
>ULN	12,95 (8,08-17,81)			

**Tab. 7-11: signifikante Ergebnisse bereits bekannter prädiktiver Faktoren bezüglich des Gesamtüberleben in der univariaten Analyse des Gesamtkollektivs.** LDH=

Laktatdehydrogenase, ULN = Upper Limit Normal (Referenzbereich), KI= 95%-Konfidenzintervall, NR= Not reached.

Faktor (Subgruppe)	Medianes Gesamtüberleben, KI	p-Wert	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Größe Targetläsion</b> ≤24,1mm >24,1mm	NR 16,59(14,69-18,49)	0,843	Referenz 1,108(0,40-3,07)	0,843
<b>Anzahl metast. Organe</b> ≤3 >3	NR 15,01(0,00-31,45)	0,125	Referenz 1,999(0,81-4,93)	0,132
<b>M-Stadium</b> 1-3 4	NR 15,01(0,00-42,14)	0,398	Referenz 1,493(0,59-3,80)	0,401
<b>TDT</b> ≤37 Tage >37 Tage	24,871(0,33-49,41) NR	0,16	0,328(0,11-0,99) Referenz	0,047

Tab. 7-12: Faktoren für das Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs: nicht signifikante Ergebnisse. TDT = Tumorverdopplungszeit, KI = 95%-Konfidenzintervall, NR = Not reached.

Faktor (Subgruppe)	Medianes Gesamtüberleben, p-Wert	p-Wert	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Größe Targetläsion</b> ≤24,1mm >24,1mm	34,69(0,0072,42) NR	0,455	Referenz 0,638 (0,19-2,10)	0,459
<b>Viszerale Metastasen</b> Nein Ja	NR NR	0,018	Referenz 39,418(0,21-7450,05)	0,169
<b>Gesamtumorlast nach RECIST 1.1</b> ≤45mm >45mm	34,69(NR) 16,51(9,02-24,16)	0,294	Referenz 1,399(0,43-4,60)	0,580
<b>Anzahl metast. Organe</b> ≤3 >3	20,50(NR) 34,69(12,62-56,77)	0,856	Referenz 1,124(0,32-4,00)	0,856
<b>Neue Hirnmetastasen</b> Nein Ja	NR 14,8176,18(NR)	0,137	Referenz 3,174(0,63-15,85)	0,159
<b>M-Stadium</b> 1-3 4	NR NR	0,054	Referenz 31,959(0,1-10671,87)	0,243
<b>TDT</b> ≤37 Tage >37 Tage	5,98(NR) NR	0,324	Referenz 0,335(0,03-3,28)	0,348

<b>S100</b> ≤ ULN >ULN	NR 34,69(0,00-71,12)	0,305	Referenz 1,907(0,55-6,68)	0,312
<b>LDH</b> ≤ ULN >ULN	NR 34,69(4,14-65,25)	0,481	Referenz 1,578(0,44-5,66)	0,484

**Tab. 7-13: Univariate Analyse bekannter prädiktive Faktoren ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben unter Immuntherapie.** TDT = Tumoverdopplungszeit, KI = 95%-Konfidenzintervall, NR = Not reached.

Faktor(Subgruppe)	Medianes Gesamtüberleben, KI	p-Wert	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Gesamtumorlast nach RECIST 1.1</b> ≤45mm >45mm	NR 11,2(0,00-24,73)	0,025	Referenz 5,159(1,06-25,29)	0,043
<b>Anzahl met. Organe</b> ≤3 >3	NR 7,2(0,00-17,62)	0,015	Referenz 4,835(1,20-19,52)	0,027

**Tab. 7-14: signifikante Ergebnisse bereits bekannter prädiktiver Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens in der univariaten Analyse unter zielgerichteter Therapie.** Met = metastasiert, ULN = Upper Limit Normal (Referenzbereich), KI = 95%-Konfidenzintervall.

Faktor (Subgruppe)	Medianes Gesamtüberleben, KI	p-Wert	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Größe Targetläsion</b> ≤24,1mm >24,1mm	NR 24,87(3,48-46,26)	p = 0,179	Referenz 0,3,779(0,47-30,35)	0,211
<b>Vorhandensein viszeraler Met</b> Nein Ja	NR 24,87(NR)	p = 0,703	Referenz 1,356(0,28-6,55)	0,704
<b>M-Stadium</b> 1a-c 1d	15,93(3,53-28,22) NR	p = 0,706	Referenz 0,735(0,15-3,66)	0,707
<b>TDT</b> ≤37 Tage >37 Tage	24,87(0,00-65,60) NR	p = 0,316	Referenz 0,487(0,12-2,05)	0,326
<b>LDH</b> ≤ ULN >ULN	NR 8,18(5,3-11,0)	p = 0,000	Referenz 204,127(NR)	0,111
<b>S100</b> ≤ ULN >ULN	NR NR	p = 0,005	Referenz 63,493(NR)	0,139

**Tab. 7-15: Univariate Analyse bekannter prädiktiver Faktoren für das Gesamtüberleben unter zielgerichteter Therapie: nicht signifikante Ergebnisse.** KI = 95%-Konfidenzintervall, Met = Metastasen, TDT = Tumoverdopplungszeit, NR = Not reached.

**Multivarianz:**

Faktor (Subgruppe)	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
<b>S100</b> ≤ULN >ULN	Referenz 0,655(0,24-1,76)	0,402
<b>LDH</b> <ULN >ULN	Referenz 1,474(0,55-3,95)	0,440

**Tab. 7-16: Multivariate Analyse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens im Gesamtkollektiv: nicht signifikante Ergebnisse.** KI = 95%-Konfidenzintervall, LDH = Laktatdehydrogenase.

Faktor (Subgruppe)	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
<b>Gesamttumorlast</b> ≤45mm >45mm	0,772(0,23-2,62) Referenz	0,678
<b>Vorhandensein viszeraler Metastasen</b> Nein Ja	0,367(0,07-1,92) Referenz	0,235
<b>Neue Hirnmetastasen</b> Nein Ja	0,554(0,18-1,75) Referenz	0,314
<b>S100</b> ≤ULN >ULN	0,443(0,16-1,21) Referenz	0,112

**Tab. 7-17: Multivariate Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Gesamtkollektiv: nicht signifikante Ergebnisse.** KI = 95%-Konfidenzintervall.

Faktor (Subgruppe)	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
<b>Gesamttumorlast</b> ≤45mm >45mm	Referenz 1,06(0,10-7,89)	0,963
<b>Anzahl metastasierter Organe</b> ≤3 >3	0,975(0,09-10,39) Referenz	0,983
<b>S100</b> ≤ULN >ULN	Referenz NR	0,928
<b>LDH</b> <ULN >ULN	Referenz NR	0,946

**Tab. 7-18: Multivariate Analyse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens unter zielgerichteter Therapie: nicht signifikante Ergebnisse.** KI = 95%-Konfidenzintervall, LDH = Laktatdehydrogenase, ULN = Upper Limit Normal.

Faktor (Subgruppe)	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
<b>MGR</b> ≤3,9mm/Monat	0,185(0,21-1,64)	

> 3,9mm/Monat	Referenz	0,130
<b>Gesamtumorlast</b>		
≤45mm	0,402(0,08-2,12)	
>45mm	Referenz	0,283
<b>Anzahl metastasierter Organe</b>		
≤3	Referenz	
>3	0,491(0,11-2,18)	0,350

**Tab. 7-19: Multivariate Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter zielgerichteter Therapie: nicht signifikante Ergebnisse. KI = 95%-Konfidenzintervall.**