

Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie  
Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Zillikens

---

# Kombinierte Immuncheckpoint-Blockade in der Therapie aktiver Hirnmetastasen eines Melanoms



Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von  
Judith Allerheiligen  
aus Osterholz-Scharmbeck

Lübeck 2020

---

**1. Berichtstatter:**

**Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Terheyden**

**2. Berichtstatter:**

**Priv.-Doz. Dr. med. Florian Bär**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

**19.02.2021**

**zum Druck genehmigt. Lübeck, den**

**19.02.2021**

**– Promotionskommission der Sektion Medizin –**

---

---

---

---

## Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	X
<b>1 Einleitung und Fragestellung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Das Melanom .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Stadieneinteilung.....	2
1.1.3 Prognose bei inoperabler Metastasierung.....	6
1.1.4 Hirnmetastasen.....	7
1.1.5 Immuntherapie.....	8
1.1.6 Zielgerichtete Therapie .....	11
1.1.7 Aktuelle Studienlage zur Melanomtherapie .....	12
1.2 Ziel der Arbeit .....	15
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>16</b>
2.1 Patienten .....	16
2.1.1 Patientendisposition .....	16
2.2 Erhobene Daten .....	16
2.3 Statistische Auswertung.....	19
2.4 Durchführung der Immunkombinationstherapie .....	20
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs .....</b>	<b>22</b>
3.1.1 Patientencharakteristika .....	23
3.1.2 Laborparameter .....	23
3.1.3 BRAF-, NRAS-, c-KIT-Mutationsstatus und PD-L1- Expressionsrate.....	24
3.1.4 Zerebrale Metastasierung .....	25
3.1.5 Extrazerebrale Metastasierung .....	26
3.1.6 Systemische Vortherapien.....	27
3.1.7 Lokale Vortherapien .....	28
3.1.8 Nebenwirkungen unter kombinierter Immuntherapie .....	28
3.1.9 Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Ansprechraten ...	29
3.2 Univariate Analyse.....	32
3.2.1 Gesamtüberleben .....	32
3.2.1.1 Geschlecht und Alter.....	32
3.2.1.2 Body-Mass-Index.....	33

---

3.2.1.3	ECOG-PS.....	34
3.2.1.4	PD-L1-Status.....	35
3.2.1.5	BRAF-Mutation .....	35
3.2.1.6	Laborparameter .....	36
3.2.1.7	Vortherapien .....	36
3.2.1.8	Anzahl der Hirnmetastasen.....	37
3.2.1.9	Größe der Hirnmetastasen.....	38
3.2.1.10	Symptomatische Hirnmetastasen und Kortikosteroid- therapie.....	39
3.2.1.11	Nebenwirkungen .....	39
3.2.1.12	Ansprechen .....	40
3.2.2	Progressionsfreies Überleben.....	41
3.2.2.1	Alter .....	41
3.2.2.2	Body-Mass-Index.....	42
3.2.2.3	ECOG-PS.....	43
3.2.2.4	Laborparameter, Mutationen und PD-L1-Expressionsrate .....	43
3.2.2.5	Vortherapien .....	44
3.2.2.6	Anzahl und Größe der Hirnmetastasen.....	44
3.2.2.7	Symptomatische Metastasen und Kortikosteroidtherapie .....	45
3.2.2.8	Nebenwirkungen.....	46
3.2.3	Intrakranielles Ansprechen.....	47
3.2.3.1	Auftreten von Nebenwirkungen.....	47
3.2.3.2	Body-Mass-Index.....	48
3.2.3.3	Neutrophile Granulozyten .....	48
3.2.3.4	Symptomatische Hirnmetastasen .....	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Allgemeine Patientencharakteristika.....	49
4.2	Ansprechen und BRAF-Status.....	50
4.3	Body-Mass-Index .....	52
4.4	ECOG-PS.....	52
4.5	Neutrophile Granulozyten .....	53
4.6	PD-L1-Expression.....	53
4.7	Anzahl und Größe der Hirnmetastasen.....	54
4.8	Symptomatische zerebrale Metastasen und Kortikosteroidtherapie .....	55
4.9	Nebenwirkungen.....	56
4.10	Selbstkritische Aspekte .....	56
5	Zusammenfassung .....	57

---

<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>58</b>
<b>A</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>67</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>72</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>73</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BMI	Body-Mass-Index
BRAF	Protoonkogen, V-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B; bzw. Serin/Threonin-Kinase
c-KIT	Protoonkogen, v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog; bzw. Stammzellfaktor-Rezeptor, Rezeptortyrosinkinase
CR	Complete Remission (komplette Remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
DCR	Disease Control Rate (Erkrankungskontrollrate)
DTIC	Dacarbazin
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ERK	Extracellular-signal regulated kinases; Serin/Threonin-Kinase
GTP	Guanosintriphosphat
ICR	Intracranial Response (intrakranielles Ansprechen)
KI	Konfidenzintervall
MAP(K)	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; auch MAP2K
MHC	Major Histocompatibility Complex
NR	Not Reached (nicht erreicht)
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
pAKT	PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) & Akt (Protein Kinase B)
PD	Progressive Disease (progressive Erkrankung)
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1

PD-L2	Programmed Death Ligand 2
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
p.o.	per os (orale Gabe)
PR	Partial Remission (partielle Remission)
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Protoonkogen, Rat sarcoma
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
TCR	T-Zell-Rezeptor
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ZNS	zentrales Nervensystem

---

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1–1:	Blockade der CTLA-4- und PD-1-Signalwege .....	9
Abb. 1–2:	MAP-Kinase-Weg .....	11
Abb. 2–1:	Therapieablauf der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade .....	21
Abb. 3–1:	Geschlechterverteilung .....	22
Abb. 3–2:	Altersgruppen bei Therapieeinleitung.....	23
Abb. 3–3:	Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose.....	25
Abb. 3–4:	Anzahl der systemischen Vortherapien .....	27
Abb. 3–5:	Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten .....	29
Abb. 3–6:	Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überleben aller Patienten.....	30
Abb. 3–7:	Sterblichkeit nach Altersgruppe und Geschlecht .....	32
Abb. 3–8:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Body-Mass-Index auf das Gesamtüberleben .....	33
Abb. 3–9:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des ECOG-PS auf das Gesamt- überleben .....	34
Abb. 3–10:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des PD-L1-Status auf das Gesamt- überleben.....	35
Abb. 3–11:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss der Anzahl der Hirnmetastasen auf das Gesamtüberleben .....	37
Abb. 3–12:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss der Größe der Hirnmetastasen auf das Gesamtüberleben .....	38
Abb. 3–13:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss einer Kortikosteroidtherapie auf das Gesamtüberleben .....	39
Abb. 3–14:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Auftretens von Nebenwirkungen auf das Gesamtüberleben.....	40
Abb. 3–15:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Alters auf das progressionsfreie Überleben .....	41
Abb. 3–16:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Body-Mass-Index auf das progressionsfreie Überleben .....	42
Abb. 3–17:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des ECOG-PS auf das progressionsfreie Überleben .....	43
Abb. 3–18:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss einer zielgerichteten Vortherapie auf das progressionsfreie Überleben .....	44
Abb. 3–19:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss von symptomatischen Hirnmetastasen auf das progressionsfreie Überleben.....	45
Abb. 3–20:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss einer Kortikosteroidtherapie auf das progressionsfreie Überleben .....	46
Abb. 3–21:	Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss von Nebenwirkungen auf das progressionsfreie Überleben .....	47
Abb. A.1–1:	Genehmigung durch die Ethik-Kommission.....	68

**Tabellenverzeichnis**

Tab. 1-1:	T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016 / UICC 2016).....	3
Tab. 1-2:	N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016 / UICC 2016).....	4
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).....	6
Tab. 3-1:	Neurologische Symptome bei zerebraler Metastasierung des Melanoms..	26
Tab. 3-2:	Nebenwirkungen unter kombinierter Immuntherapie .....	28
Tab. 3-3:	p-Werte Laborparameter .....	36
Tab. A.2-1:	Zusammenfassung Patientendaten (Teil 1) .....	69
Tab. A.2-2:	Zusammenfassung Patientendaten (Teil 2) .....	70
Tab. A.2-3:	Zusammenfassung Patientendaten (Teil 3) .....	71

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Das Melanom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Melanom ist ein hochgradig maligner Tumor, der von den Melanozyten ausgeht.

Aufgrund der frühzeitigen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung ist das Melanom für mehr als 90 % der Sterbefälle bei Hautkrebs verantwortlich.

Am häufigsten manifestiert es sich an der Haut als kutanes Melanom. Von dem kutanen Melanom ist das deutlich seltenere extrakutane Melanom z.B. im Bereich der Augen, an den Hirnhäuten sowie an Schleimhäuten jeglicher Lokalisation abzugrenzen.

Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland 10.910 Männer sowie 10.310 Frauen an einem Melanom, was einer standardisierten Erkrankungsrate von 19,5 bei Männern und 18,6 bei Frauen je 100.000 Personen und Jahr entspricht. Das Robert-Koch-Institut prognostizierte für das Jahr 2018 in Deutschland 21.900 Melanome der Haut (11.400 Männer, 10.500 Frauen) (Robert-Koch-Institut, 2017).

Diese Anzahl hat sich in Deutschland seit 1970 mehr als verfünffacht, so dass es sich bei dem Melanom um einen Tumor mit einer rasch zunehmenden Inzidenz handelt (Robert-Koch-Institut, 2017). Die Ursache hierfür liegt national vermutlich zum einen an der höheren Detektionsrate durch das 2008 deutschlandweit eingeführte Hautkrebscreening, zum anderen wahrscheinlich an einem veränderten Urlaubs- und Freizeitverhalten (z.B. Solarienbesuche). Die UV-Strahlung, insbesondere die intermittierend intensive UV-Exposition, gilt als wichtigster exogener Risikofaktor, dem das Schönheitsideal der gebräunten Haut gegenüber steht. Daneben spielen eine genetische Disposition, das Vorliegen von multiplen Naevi und eine bestehende Immunsuppression eine Rolle bei der Prädisposition zur Melanomentstehung.

Trotz der steigenden Inzidenz hat sich die Mortalitätsrate kaum verändert. 2014 verstarben in Deutschland insgesamt 3.074 Patienten, was einer standardisierten Sterberate von 2,9 bei Männern und 1,7 bei Frauen entspricht. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten sind mit 91 % bei Männern und 94 % bei Frauen im Allgemeinen günstig (Robert-Koch-Institut, 2017). Das dürfte durch die verbesserte Frühdiagnose in einem prognostisch günstigen frühen Tumorstadium erklärt sein. Die relativen Überlebensraten spiegeln die krebsbedingte Sterblichkeit wider. Sie werden aus dem Quotienten aus dem absoluten Überleben der Krebspatienten und dem Überleben

in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts (= erwartetes Überleben) gebildet (Robert-Koch-Institut, 2017).

### **1.1.2 Stadieneinteilung**

Das Melanom lässt sich anhand des international anerkannten Schemas der AJCC (American Joint Committee on Cancer) in vier Stadien (TNM-Stadien) einteilen. Im Januar 2017 wurde die aktualisierte 8. Fassung der AJCC veröffentlicht, welche seit Januar 2018 verwendet wird.

Für die Aktualisierung des Melanom-Staging-Systems des AJCC wurde eine Datenbank aus weltweit zehn Zentren zusammengestellt, die über 46.000 Patienten in den Stadien I, II und III umfasst. Zudem wurden Daten von etwa 10.000 Patienten im Stadium IV verwendet (Gershenwald et al., 2017).

Das Staging erfolgt durch die Bestimmung der Tumordicke (T) sowie dem Vorliegen einer Lymphknoten- oder regionalen Hautmetastasierung (N) oder einer Fernmetastasierung (M).

Bei den Stadien I und II handelt es sich um invasive Melanome unterschiedlicher Tumordicke ohne Lymphknotenbeteiligung oder Fernmetastasierung. Im Stadium III finden sich bereits Lymphknoten-, In-transit- oder Satelliten-Metastasen. Bei dem Stadium IV handelt es sich um fortgeschrittene Melanome mit einer Fernmetastasierung, wichtige prognostische Risikofaktoren stellen der LDH-Wert sowie die anatomische Lage der Fernmetastasen dar, welche zur Risikostratifizierung und Subklassifikation hinzugezogen werden.

Die möglichen Therapieoptionen sowie das jeweilige Nachsorgeschema richten sich nach dieser Stadieneinteilung, die beispielweise in der nationalen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms festgehalten ist (AWMF, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2019).

<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	< 0,8 mm	ohne Ulzeration
T1b	< 0,8 mm 0,8 – 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

**Tab. 1-1: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016 / UICC 2016)**

Quelle: AWMF, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2019

N-Klassifikation	Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten	Vorhandensein von In-transit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
Nx	Regionale Lymphknoten wurden nicht beurteilt (z.B. keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, regionale Lymphknoten bereits andersweitig entfernt). Für T1-klassifizierte Melanome ist die pathologische Klassifizierung (pN) nicht obligat; es soll die klinische Klassifizierung (cN) angewandt werden.	Nein
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar	Nein
N1	Ein metastatisch befallener Lymphknoten <b>ODER</b> In-transit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen <b>OHNE</b> 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 <b>ODER</b> In-transit-, 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 mindestens ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N2c	Ein metastatisch befallener Lymphknoten ("okkult" oder klinisch diagnostiziert)	Ja
N3	Vier oder mehr metastatisch befallene Lymphknoten <b>ODER</b> In-transit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatelliten-Metastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten <b>ODER</b> „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat <b>OHNE</b> In-transit-, 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 mindestens ein Lymphknoten klinisch diagnostiziert wurde.	Nein
N3c	Zwei oder mehr "okkulte" oder klinisch metastatisch befallene Lymphknoten und/oder „verbackenes“ Lymphknotenkonglomerat	Ja

**Tab. 1-2: N-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016 / UICC 2016)**

Quelle: AWMF, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2019

<b>M-Klassifikation</b>	<b>Anatomische Lokalisation</b>	<b>LDH-Wert</b>
M0	Kein Hinweis auf Fernmetastasen	
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen	
M1a  M1a (0) M1a (1)	Fernmetastasen im Bereich der Haut, Weichteile inklusive Muskel und/oder nicht regionale Lymphknoten	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert  Normal Erhöht
M1b  M1b (0) M1b (1)	Fernmetastasen im Bereich der Lunge; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert  Normal Erhöht
M1c  M1c (0) M1c (1)	Fernmetastasen im Bereich 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 im Bereich des ZNS; mit oder ohne Beteiligung der unter M1a, M1b oder M1c codierten Lokalisationen	Nicht bestimmt oder nicht dokumentiert  Normal Erhöht

**Tab. 1-3: M-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2016 / UICC 2016)**

Quelle: AWMF, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2019

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

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

Quelle: AWMF, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2019

### 1.1.3 Prognose bei inoperabler Metastasierung

Durch die therapeutischen Fortschritte der letzten Jahre hat sich die Behandlung des Melanoms deutlich gewandelt. Die Prognose war im Stadium IV des kutanen Melanoms mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 5 % sowie einem Gesamtüberleben von sieben bis acht Monaten sehr schlecht. Insbesondere das Vorliegen von zerebralen Metastasen galt als infaust. Erst unter der im Jahr 2011 erfolgten Zulassung des gegen das CTLA-4-Molekül gerichteten Immuncheckpoint-Inhibitors Ipilimumab konnte eine Verlängerung der 5-Jahres-Überlebensrate auf 20 % erreicht werden (Schadendorf et al., 2017; Terheyden et al., 2019).

Durch verschiedene Analysen sind bereits multiple Prognosefaktoren bekannt, welche Hinweise auf das Überleben der Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom liefern können.

Der physische Zustand von Krebspatienten kann mit Hilfe des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) definiert werden. Hierbei zeigt ein niedriger Wert, dass der Patient keine oder wenige Einschränkungen in seiner Aktivität aufweist. Ein ECOG-PS Wert  $> 1$  zeigte sich in den Analysen als negativer prognostischer Parameter (Manola et al., 2000).

Daneben konnten bestimmte Laborparameter als Risikofaktoren herausgestellt werden. Hierzu zählen ein erhöhter Wert des Tumormarkers S100B, ein erhöhter LDH-Wert sowie außernormwertige Thrombozytenzahlen und erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase (Manola et al., 2000; Weide et al., 2013).

Zudem spielt die Metastasentopographie eine wichtige Rolle (Manola et al., 2000; Sandru et al., 2014). So ist die Sterbewahrscheinlichkeit eines Patienten mit zerebralen Metastasen doppelt so hoch wie die eines Patienten mit Metastasen im Gastrointestinaltrakt, etwa siebenmal höher als die eines Patienten mit Lungenmetastasen ( $p = 0,0004$ ) und zwölfmal höher als bei Patienten mit überregionalen Lymphknoten- oder subkutaner Metastasierung ( $p = 0,0000$ ) (Sandru et al., 2014).

Als günstiger Faktor zeigt sich neben einem guten physischen Zustand des Patienten (ECOG-PS Wert von 0) und normwertigem S100B Tumormarkerwert, das weibliche Geschlecht.

Auch eine vorangegangene Immuntherapie wirkte sich in den Analysen günstig auf das Überleben der Patienten aus (Manola et al., 2000).

#### **1.1.4 Hirnmetastasen**

Das Melanom hat die höchste Prävalenz für die Entwicklung von zerebralen Metastasen. Ein Viertel der Patienten mit Fernmetastasen weist bei der Erstdiagnose des Stadium IV bereits Hirnmetastasen auf. In Autopsiestudien wurden zum Zeitpunkt des Todes bei 75 % der Patienten zerebrale Absiedlungen gefunden (Nowak-Sadzikowska et al., 2016). Insgesamt ist eine Melanomerkrankung der dritthäufigste Grund für eine zerebrale Metastasierung nach dem Brust- und Lungenkarzinom.

Die Detektion von bereits sehr kleinen und asymptomatischen Hirnmetastasen ist durch die radiologische Schnittbildgebung mittels cMRT ab dem Stadium IV sowie als Screening für klinische Studien deutlich gestiegen (Müller-Horvat et al., 2006; Nowak-Sadzikowska et al., 2016).

Besonders gravierend für die Patienten ist, dass Hirnmetastasen sehr häufig neurologische Ausfälle, Krampfneigung, Blutungen, Schmerzen und Hirnödem mit sich bringen. Die Prognose ist mit einem medianen Gesamtüberleben von vier bis fünf Monaten schlecht (Davies et al., 2011).

In verschiedenen retrospektiven Analysen konnte gezeigt werden, dass das mediane Überleben eines Patienten mit Hirnmetastasen durch die Anzahl der intrakraniellen Metastasen, eine neurologische Symptomatik sowie das Ausmaß der extrazerebralen Beteiligung negativ beeinflusst wird. Daneben stellen ein erhöhter LDH-Wert und der Anstieg des Tumormarkers S100B sowie ein fortgeschrittenes Alter ungünstige prognostische Faktoren dar. Eine verbesserte Überlebensrate konnten ein Karnofsky-Index > 70, eine Lokalthherapie (stereotaktische Bestrahlung oder Operation) und ein langes Intervall zwischen Primärdiagnose und Zeitpunkt der Diagnose von Hirnmetastasen zeigen (Fife et al., 2004; Raizer et al., 2008; Staudt et al., 2010; Eigentler et al., 2011).

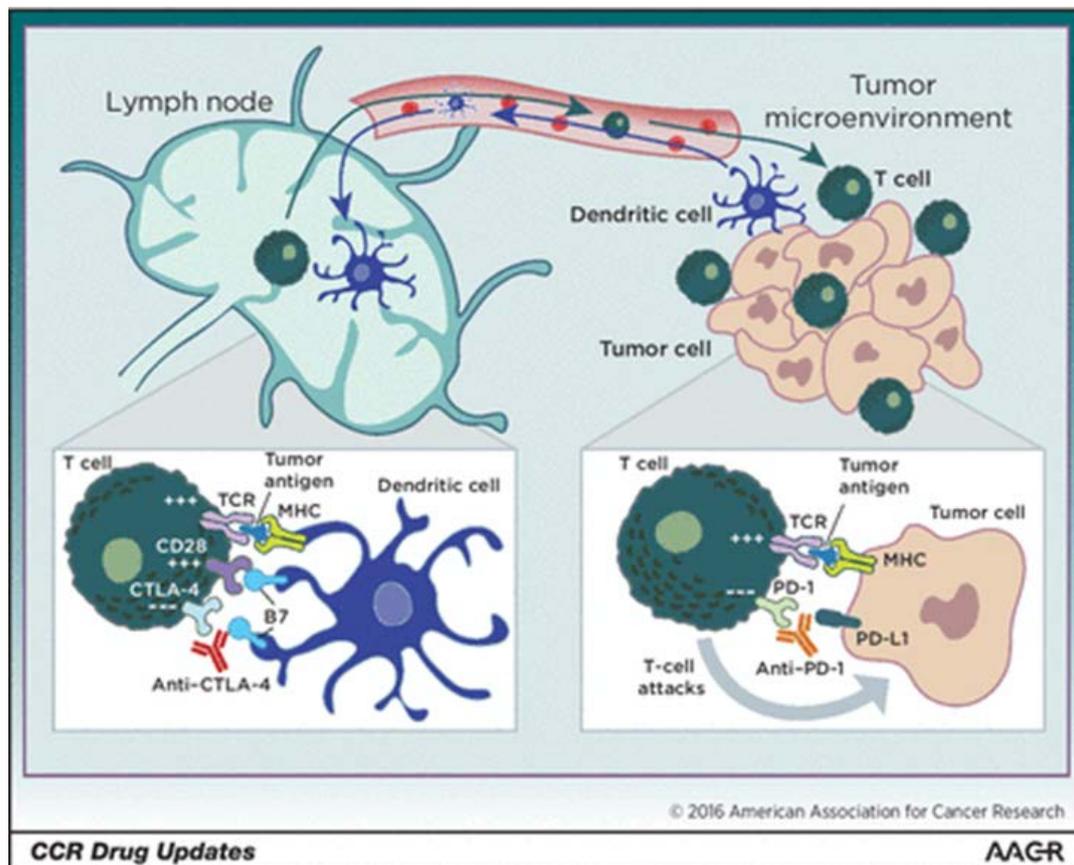
Die Behandlung von Hirnmetastasen stellt eine besondere Herausforderung dar und bedarf eines interdisziplinären Therapiekonzepts. Als lokale Behandlungsmethoden kommen aktuell neurochirurgische Eingriffe, stereotaktische Bestrahlungen oder Ganzhirnbestrahlungen zur Anwendung. Die Therapieentscheidung hängt hierbei hauptsächlich von der Größe und Anzahl der intrakraniellen Metastasen, der Symptomatik, der extrakraniellen Beteiligung sowie von dem Allgemeinzustands des Patienten ab.

### **1.1.5 Immuntherapie**

Der Durchbruch der Immuntherapie gelang beim metastasierten Melanom mit der klinischen Testung der Immuncheckpoint-Inhibitoren, die bei dieser Erkrankung erstmals Wirksamkeit gezeigt haben und seither bei einer Vielzahl maligner Erkrankungen erfolgreich angewendet werden konnten.

Seit Juni 2011 ist das Medikament Ipilimumab in der europäischen Union zugelassen. Hierbei handelt es sich um einen vollständig humanisierten monoklonalen Antikörper, der sich gegen das Protein CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) richtet. Dieses wird auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert und ist über die Bindung an den B7-Komplex der Antigen-präsentierenden Zellen für die Inhibierung der Aktivität der T-Zellen verantwortlich. Bei der Interaktion von Ipilimumab mit CTLA-4 kommt es über die Hemmung der Wechselwirkung mit seinen Liganden CD80/CD86 zu dessen Blockade. Hierdurch wird eine länger anhaltende Bindung von CD28 und dem B7-Komplex erreicht, wodurch indirekt eine Stimulation der T-Zell-vermittelten Immunantwort resultiert (Sansom, 2000; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2017).

Ein weiterer wichtiger Immuncheckpoint-Inhibitor ist Nivolumab, dessen Zulassung 2015 in der EU erfolgte. Nivolumab ist ebenfalls ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Er inhibiert den transmembranösen Rezeptor PD-1 (Programmed Death 1). Dieser befindet sich vorwiegend auf aktivierten T-Zellen und wird von seinen spezifischen Liganden PD-L1 und PD-L2 gebunden, die von Antigen-präsentierenden Zellen, Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden. Durch die Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden wird eine Hemmung der T-Zell-Proliferation und Zytokinausschüttung erreicht. Dieses hat eine Beeinträchtigung der immunologischen Aktivität zur Folge. Durch diesen Mechanismus sind die Tumorzellen vor dem Angriff der Immunzellen geschützt. Sobald Nivolumab diesen Regulationsweg hemmt, wird die Aktivität der T-Zellen potenziert. (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2017)



**Abb. 1–1: Blockade der CTLA-4- und PD-1-Signalwege**

TCR: T-Zell-Rezeptor, MHC: major histocompatibility complex

Quelle: American Association for Cancer Research, 2016

Die Zulassung der ersten Kombinationstherapie bestehend aus den beiden Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab und Nivolumab erfolgte im Juni 2016, obwohl in allen klinischen Studien zum damaligen Zeitpunkt das Kollektiv von Patienten mit aktiven Hirnmetastasen ausgeschlossen wurde. Aktive Hirnmetastasen werden dabei als solche definiert, die nicht durch Operation oder Strahlentherapie unter radiologischer Kontrolle sind.

Da das ZNS als "immunprivilegiertes" Organ galt, war die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Hirnmetastasen in Frage gestellt worden. Aufgrund der komplexen Blut-Hirn-Schranke wird ein unselektiver Austausch zwischen den zellulären und löslichen Faktoren des intravaskulären Raums mit dem ZNS unterbunden. Die Blut-Hirn-Schranke besteht aus dem vaskulären Endothel, das über Tight Junctions miteinander verzahnt ist. Spezielle interzelluläre und intrazelluläre Proteine (Occludin und Zonulin sowie Cadherin) verbinden die Endothelzellen untereinander. Die subendotheliale Basalmembran ist besonders dicht (Wilson et al., 2010).

Melanomzellen in Hirnmetastasen exprimieren Rezeptoren für Neurotrophine (z.B. nerve growth factor), die für die Etablierung der Metastasen von besonderer Bedeutung zu sein scheinen. In mehreren experimentellen Studien wurde gezeigt, dass der pAKT Signalweg in zerebralen Melanomzellen stärker aktiviert ist als in extrazerebralen Metastasen. Auch epigenetische Regulationsmechanismen unterscheiden sich in Hirnmetastasen. Diese Mechanismen dienen als Erklärung für die üblicherweise schlechtere Wirksamkeit von Medikamenten bei Hirnmetastasen im Vergleich mit extrazerebralen Metastasen (Tawbi et al. 2018b; Fischer et al., 2019).

Weitere Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass aktivierte T-Lymphozyten in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren (Prins et al., 2006; Wilson et al., 2010). Immuncheckpoint-Inhibitoren sind an zelluläre Effektoren wie die T-Lymphozyten gebunden, so dass dadurch ihre Wirkung im ZNS zu erklären ist.

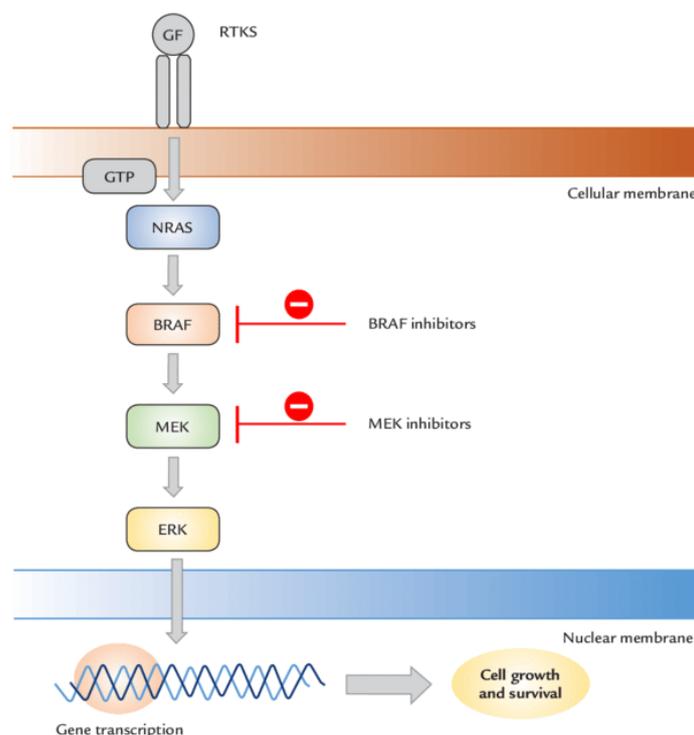
Unsere Arbeitsgruppe konnte schon relativ früh bei einem Patienten, der eine symptomatische zerebrale Metastasierung hatte, eine mehrere Jahre anhaltende komplette Remission unter dem PD-1-Blocker Pembrolizumab erzielen. Das Ansprechen war konkordant zu dem klinisch beobachteten extrazerebralen Ansprechen (Lüttmann et al., 2016).

### 1.1.6 Zielgerichtete Therapie

Die bisher zugelassenen zielgerichteten Therapien in der Behandlung des Melanoms beruhen auf der Entdeckung von Mutationen in den Treibermolekülen von Signaltransduktionskaskaden, welche unter anderem die Proliferation und Differenzierung der Tumorzellen steuern.

Ein relevanter Signalweg ist der RAS-RAF-MEK-ERK Signalweg, auch MAP-Kinase-Weg genannt. Dieser verläuft nach Aktivierung von NRAS-GTP über drei enzymatische Zwischenstufen (BRAF, MEK, ERK). Diese Kinasen werden mittels Phosphorylierung sukzessive aktiviert, wobei das nachgeordnete Enzym jeweils als Substrat für das vorgeschaltete Enzym dient.

Die durch NRAS-GTP aktivierte BRAF-Kinase phosphoryliert MEK über zwei regulatorische Serinreste. Das aktivierte MEK phosphoryliert seinerseits ERK über Threonin- und Serinreste, welches daraufhin dimerisiert und in den Nucleus transloziert. Hier ist es am Kerntransport, der DNA-Reparatur, der Nukleosomenassemblierung sowie der mRNA-Verarbeitung und -Translation beteiligt (Wan et al. 2004; Wellbrock et al., 2004).



**Abb. 1–2: MAP-Kinase-Weg**

GF: Growth factor, RTKS: Rezeptortyrosinkinase

Quelle: Hepner et al., 2017

Eine Überaktivierung dieses molekularen Signalwegs durch Mutationen in den Gensequenzen die für die Treibermoleküle an Schlüsselpositionen kodieren, führt in Folge zu unkontrolliertem Wachstum der Melanomzellen. Bei 40 % bis 60 % findet die Aktivierung durch ein mutiertes BRAF-Gen, bei 15 % bis 20 % durch ein mutiertes NRAS-Gen und bei zwei bis fünf Prozent durch ein mutiertes c-KIT-Gen statt. Es lässt sich in einem Tumor jeweils nur eine dieser Mutationen nachweisen (Gutzmer, 2014).

In dem RAS-RAF-MEK-ERK Signalweg haben die im Folgenden aufgeführten BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib und MEK-Inhibitoren Cobimetinib und Trametinib ihren Ansatzpunkt.

### **1.1.7 Aktuelle Studienlage zur Melanomtherapie**

Die Kombination von Ipilimumab mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab, führte in der randomisierten Phase-III-Studie (CheckMate-067) zu einer objektiven extrazerebralen Remissionsrate von 58 % (Larkin et al., 2015). Für diese Therapie wurde kürzlich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 52 % berichtet (Larkin et al., 2019).

Wie bei der CheckMate-067 wurden jedoch auch in vielen weiteren Arbeiten zur Wirksamkeit der Immuntherapie Melanompatienten mit einer aktiven zerebralen Metastasierung vom Kollektiv ausgeschlossen. Aktive Hirnmetastasen sind nicht einheitlich definiert. Üblicherweise versteht man darunter aber unbehandelte Hirnmetastasen oder behandelte, die nicht in Remission sind. Folglich ist das Ansprechen bestehender Hirnmetastasen beim Melanom unter den seit 2011 neu zugelassenen Therapien bisher nur wenig untersucht.

40 % der Patienten besitzen eine aktivierende Mutation im BRAF Gen, die therapeutisch genutzt werden kann. Bei extrazerebralen Metastasen wird durch eine kombinierte Inhibition des mutierten BRAF und MEK eine Ansprechrate von etwa 70 % erzielt (Terheyden et al., 2019). Dabei wird die Remission bereits innerhalb weniger Tage induziert, was besonders bei symptomatischen Hirnmetastasen ein wichtiger Ansatzpunkt ist.

Phase-II-Studien von Davies und Kollegen sowie McArthur und Kollegen beschäftigten sich 2017 mit dem Einfluss der zielgerichteten Kombinationstherapie auf zerebral metastasierte Melanompatienten mit positivem BRAF-Status. (Davies et al., 2017; McArthur et al., 2017)

Die Arbeitsgruppe um Davies konnte eine intrakranielle ORR von 58 % unter der Kombination des BRAF-Inhibitors Dabrafenib 150 mg zweimal täglich und dem MEK-Inhibitor Trametinib 2 mg einmal täglich bei asymptomatischen Patienten ohne vorangegangene Lokalthherapie zeigen. Patienten die zuvor eine lokale Behandlung

erhalten hatten, wiesen eine ORR von 56 % auf. Bei symptomatischen, zuvor behandelten Hirnmetastasen war die ORR 59 %. Unter Ausschluss einer zielgerichteten Therapie waren bis zu zwei Systemtherapien in der Vorgeschichte erlaubt (Davies et al., 2017). Als problematisch stellte sich heraus, dass die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Rezidivs mit 5,6 Monaten weniger als der Hälfte der medianen Zeit bei ausschließlicher extrazerebraler Metastasierung betrug (11,4 Monate) (Robert et al., 2015).

In der Monotherapie wurde der BRAF-Inhibitor Dabrafenib mit 150 mg zweimal täglich zuvor in der multizentrischen Phase-II-Studie von Long und Kollegen für Val600Glu und Val600Lys BRAF-mutierte Melanompatienten mit mindestens einer asymptomatischen zerebralen Fila evaluiert. Patienten ohne vorangegangene Lokalthherapie wiesen eine intrakranielle ORR von 39,2 % (Val600Glu BRAF-Mutation) und 6,7 % (Val600Lys BRAF-Mutation) auf. Patienten, die nach lokaler Vorbehandlung einen Progress hatten, zeigten eine intrakranielle ORR von 30,8 % (Val600Glu BRAF-Mutation) und 22,2 % (Val600Lys BRAF-Mutation) (Long et al., 2012).

Ähnliche Daten für den BRAF-Inhibitor Vemurafenib 960 mg zweimal täglich untersuchten McArthur und Kollegen an zwei Kohorten. Eine systemische Vortherapie war erlaubt. Eine intrakranielle ORR von 29 % konnte bei den lokaltherapienaiven Studienteilnehmern beobachtet werden. Lokal vorbehandelte Patienten zeigten eine ORR von 23 % (McArthur et al., 2017).

Bereits im Jahr 2012 untersuchte das Team um Margolin in einer Phase-II-Studie die Wirksamkeit von Ipilimumab auf Hirnmetastasen beim Melanom. Die Einteilung erfolgte an zwei Kohorten mit insgesamt 72 Patienten. Asymptomatische Patienten (Kohorte A) und symptomatische Patienten unter einer stabilen Kortikosteroiddosis (Kohorte B) erhielten Ipilimumab 10 mg/kg Körpergewicht viermal alle drei Wochen, dann alle 12 Wochen. Hierunter wurden intrazerebrale ORR von 16 % in Kohorte A und 5 % in Kohorte B beobachtet. Das mediane Gesamtüberleben lag in Kohorte A bei sieben Monaten. Patienten aus der Kohorte B überlebten im Median 3,7 Monate. Damit lag die intrakranielle Ansprechrate (ICR) in dem Bereich, der auch für extrazerebrale Metastasen erreicht wird (Margolin et al., 2012; Larkin et al., 2019).

Unsere Arbeitsgruppe stellte erstmals einen Patienten vor, der bei einer symptomatischen Hirnmetastase ohne Radiotherapie unter dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab eine mehrjährige komplette Remission intra- und extrazerebral erzielte (Lüttmann et al., 2016).

Eine Phase-II-Studie zum Einfluss der PD-1-Blockade auf zerebrale Metastasen beim Melanom sowie nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom wurde 2016 durch Goldberg und Kollegen veröffentlicht. Die insgesamt 36 Patienten erhielten den PD-1-Inhibitor

Pembrolizumab 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen bis zum Auftreten eines Progresses. Bei 22 % wurde eine komplette oder partielle Remission beobachtet (Goldberg et al., 2016).

Die Wirksamkeit einer kombinierten Immuntherapie wurde erstmalig durch das Team um Long 2018 in der randomisierten Phase-II-Studie ABC an 76 Patienten untersucht. Lokaltherapienaive asymptotische Patienten wurden eins zu eins randomisiert und erhielten entweder eine Nivolumab Monotherapie in der Dosis 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen (Kohorte A) oder die Kombination aus Nivolumab 1 mg/kg Körpergewicht und Ipilimumab 3 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen für insgesamt vier Gaben, gefolgt von Nivolumab in der Dosis 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen (Kohorte B). Die Kohorte mit symptomatischen Hirnmetastasen oder lokaler Vorbehandlung wurde mit Nivolumab in der Monotherapie-Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen behandelt (Kohorte C). Unter der kombinierten Checkpoint-Blockade in der Kohorte A konnte eine intrakranielle ORR von 56 % bei therapienaiven Patienten sowie 46 % in der Gesamtkohorte beobachtet werden. Diese war unter der Nivolumab Monotherapie mit 20 % in der Gesamtkohorte B und 6 % in der Gesamtkohorte C deutlich geringer. Wieder zeigte sich, dass die intrakranielle Ansprechrate der extrazerebralen ähnlich war (Long et al., 2018; Larkin et al., 2019).

Eine weitere, einarmige Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Immunkombination aus Ipilimumab und Nivolumab bei asymptotischen Hirnmetastasen erschien 2018 von Tawbi und Kollegen (Tawbi et al., 2018a). Die Studie wurde mit einer längeren medianen Nachbeobachtungszeit von 20,6 Monaten erneut berichtet und um eine Kohorte mit symptomatischen Patienten ergänzt. Die Therapie erfolgte analog der Zulassung der Immunkombinationstherapie im Juni 2016. Unter den asymptotischen Patienten betrug die intrakranielle ORR 54 % bei 26 % kompletten Remissionen mit einem erwarteten 6-Monats-PFS von 63 %. Das mediane OS ist noch nicht erreicht worden. Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen erreichten eine intrakranielle ORR von 22 %. Das mediane PFS betrug nur 1,2 Monate (Tawbi et al., 2019). Diese Patienten durften Kortikosteroide in einer Dosis von bis zu 4 mg Dexamethasonäquivalent einnehmen (Tawbi et al., 2018a).

## 1.2 Ziel der Arbeit

An der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des UKSH Campus Lübeck wurden seit Zulassung der Immuncheckpoint-Blockade mit Ipilimumab und Nivolumab bereits 20 Patienten mit aktiven Hirnmetastasen eines Melanoms behandelt. Zum Zeitpunkt der Analyse lagen keine kontrollierten klinischen Studien zu diesem speziellen Patientenkollektiv vor, da aktive Hirnmetastasen stets als Ausschlusskriterium definiert worden waren. Dieses Kollektiv soll hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit der Therapie analysiert werden. Mittels bekannter Prognosefaktoren bei Hirnmetastasen des Melanoms sowie allgemein prognostisch relevanter Faktoren beim Melanom und bekannter Prognosefaktoren für die Immuntherapie soll am vorliegenden Patientenkollektiv darüberhinausgehend geprüft werden, ob diese Faktoren den Erfolg der Immunkombinationstherapie und somit das Ansprechen und das Überleben auch bei Hirnmetastasen beeinflussen. Damit soll künftigen Patienten eine optimale Therapiewahl ermöglicht werden.

Folgende Fragestellungen sollen behandelt werden:

- Welche Faktoren beeinflussen das Gesamtüberleben, progressionsfreie Überleben und das Ansprechen der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade bei Hirnmetastasierung?
- Welchen Einfluss haben Vortherapien (Immuntherapie, zielgerichtete Therapie, Chemotherapie, Bestrahlung, Operation) auf das Überleben der Patienten mit Hirnmetastasen?
- Können Untergruppen von Patienten identifiziert werden, die ein unterschiedlich langes Überleben haben?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten

In diese monozentrische retrospektive Analyse wurden die Daten von insgesamt 20 Melanom-Patienten im Stadium IV mit einer zerebralen Metastasierung, die im Zeitraum von April 2016 bis zum Oktober 2018 an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des UKSH Campus Lübeck mit einer Immunkombinationstherapie behandelt worden sind, eingeschlossen. Die Immunkombinationstherapie wurde aufgrund der Hirnmetastasen angesetzt. Die Hirnmetastasen waren vor Beginn der Therapie diagnostiziert. Die Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektivs endete im September 2019.

#### 2.1.1 Patientendisposition

Von den 20 mit der kombinierten Immuntherapie behandelten Patienten verstarben zwei Patienten innerhalb von vier Wochen nach Erhalt der ersten Gabe. Ein Staging zur Beurteilung der Wirkung ist nicht erfolgt. Das Ansprechen wurde in diesen beiden Fällen als PD gewertet.

### 2.2 Erhobene Daten

Die gesammelten Patienteninformationen für diese Analyse stammen aus der im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck verwendeten elektronischen Patientendatenbank Agfa ORBIS. Nach Anonymisierung erfolgte die weitere Verwaltung in einer SPSS-Tabelle der Version IBM SPSS Statistics 25.

Die Kenntnisnahme des Vorhabens durch die Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck liegt vor (Aktenzeichen 19-050A, im Anhang A.1).

Einige Befunde zu dem BRAF-Status und dem PD-L1-Status der Patienten wurden im Rahmen des Forschungsprojektes der Dermatologie der Universitätsklinik Essen gewonnen. Hierbei handelt es sich um die klinische Register-Studie TRIM (Tissue Registry In Melanoma) beim fortgeschrittenen Melanom, welche in Zusammenarbeit des westdeutschen Tumorzentrums mit der Firma Bristol-Myers Squibb ins Leben gerufen wurde. In diesem Projekt werden Gewebeproben, Biomarker-Analysen sowie Patienten- und Behandlungsdaten erfasst und miteinander korreliert. Hierdurch sollen der Behandlungserfolg und das Nebenwirkungsprofil verschiedener Therapieansätze für Patienten mit einem metastasierten Melanom vorhersehbar werden.

Die Auswertung der Daten erfolgte nach folgenden allgemeinen demographischen und diagnostischen Variablen:

- **Geschlecht:**
  - männlich, weiblich
- **Alter:**
  - kontinuierlich; < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre
- **Body-Mass-Index**
  - kontinuierlich; Unter-/Normal-/Übergewicht
- **Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)**
  - 0 – 1 / ≥ 2
- **Vortherapien**
  - Systemische Vortherapien (PD-1-Checkpoint-Blockade oder zielgerichtete Therapie), stereotaktische Radiatio, Ganzhirnradiatio, Metastasektomie

Weiter wurden folgende Routine-Laborparameter vor Einleitung der Immunkombinations-therapie erfasst:

- **Tumormarker S100B**
  - Normwertig / erhöht (Norm < 0,11 µg/l)
- **Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert**
  - Normwertig / erhöht (Norm < 250 U/l)
- **CRP**
  - Normwertig / erhöht (Norm < 5 mg/l)
- **Thrombozyten**
  - Normwertig / erhöht (Norm 150 Tausend/µl – 370 Tausend/µl)
- **Lymphozyten**
  - Normwertig / erniedrigt (Norm 20 % – 44 %)
- **Eosinophile Granulozyten**
  - Normwertig / erniedrigt (Norm 0,5 % – 5,5 %)

- **Neutrophile Granulozyten**

- Normwertig / erhöht (Norm 42 % – 77 %)

Außerdem erfolgte eine Betrachtung der Melanom- und Hirnmetastasen-spezifischer diagnostischer Variablen:

- **Mutationen**

- BRAF-, NRAS und c-KIT- Mutationsstatus

Die Mutationsbestimmung erfolgte am vorliegenden Tumormaterial mittels PCR und Sanger Sequenzierung beziehungsweise Pyrosequenzierung. Die Analyse wurde bei einem Großteil der Patienten im Rahmen des Forschungsprojekts TRIM an der Dermatologie der Universitätsklinik Essen durchgeführt. Weitere Diagnostik erfolgte in der Pathologie des UKSH Campus Lübeck oder in Fremdlaboren. Als Tumormaterial wurde entweder der Primarius oder diverses Metastasengewebe verwendet.

- **PD-L1-Expressionsrate**

- PD-L1 positiv (Expressionsrate 1 % – 5 %, > 5 %) / PD-L1 negativ

Auch die PD-L1-Expressionsrate wurde am entnommenen Tumormaterial im Rahmen des Forschungsprojekts TRIM an der Universitätsklinik Essen bestimmt. Die Diagnostik erfolgte anhand einer Immunhistochemie.

- **Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose**

- kontinuierlich; 1 / 2 – 4 / > 4

- **Größe der Hirnmetastasen vor Therapiestart**

- kontinuierlich; < 10 mm / 10 mm – 30 mm / > 30 mm

- **Auftreten neurologischer Symptome und ggf. durchgeführte Kortikosteroidtherapie**

- ja / nein

Als neurologische Symptome wurden Funktionsbeeinträchtigungen des ZNS durch zum Beispiel die Größe oder Lage der Metastasen gewertet.

- **Lokalisation von extrazerebralen Metastasen**

- Lunge, Leber, Knochen, periphere und viszerale Lymphknoten, weitere

- **Anzahl der durchgeführten Zyklen**
  - o 1; 2; 3; 4
- **Nebenwirkungen unter der Therapie**
  - o ja / nein
  - o Schweregradeinteilung nach CTCAE
- **Therapieabbruch oder Tod aufgrund von Nebenwirkungen**
  - o ja / nein
- **intra- und extrakranielles Ansprechen**
  - o CR / PR / SD / PD
- **Progress nach Therapiebeginn**
  - o ja / nein
- **Systemische oder lokale Therapie nach erfolgter kombinierter Immuncheck-point-Blockade**
  - o ja / nein

### **2.3 Statistische Auswertung**

Die Daten zum Patientenkollektiv wurden zunächst in Excel (Microsoft Excel 2013) erhoben. Die statistischen Berechnungen dieser Daten sowie die aufgeführten Grafiken wurden mit der Software IBM SPSS Statistics 25 durchgeführt. Hierzu erfolgte eine Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck.

Das gesamte Patientenkollektiv wurde mittels deskriptiver statistischer Auswertung und mit der Hilfe von Häufigkeitstabellen, Balken- sowie Kreisdiagrammen charakterisiert. Es erfolgte die Angabe von Mittelwerten, Median-Werten und Spannweiten für einzelne Variablen. Der Einfluss möglicher Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben sowie das Ansprechen wurde anhand von univariater Analysen untersucht. Für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben kam das Kaplan-Meier Verfahren mit der Hilfe von Log-Rank-Tests zur statistischen Signifikanzprüfung zur Anwendung. Es wurden alle p-Werte berechnet, wobei ein p-Wert < 0,05 als signifikantes Ergebnis festgelegt wurde. Außerdem wurde ein 95 %-Konfidenzintervall (KI) festgelegt.

Zudem erfolgte die Bestimmung der Abhängigkeit eines Therapieansprechens von insgesamt vier Variablen über Kreuztabellen und Signifikanzprüfungen mit der Hilfe des exakten Tests nach Fisher (exakter Chi<sup>2</sup>-Test). Durch eine zuvor durchgeführte Alpha-Adjustierung nach Bonferroni wurde ein p-Wert von 0,0125 (0,05 / Anzahl der Hypothesen) als signifikant festgelegt.

Mittels radiologischer Schnittbilddiagnostik wurde das Tumorgeschehen festgehalten. Die Einteilung erfolgte nach der Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST, Version 1.1). Als komplette Remission (CR) wird das Verschwinden aller Tumorläsionen sowie eine Normalisierung der Tumormarker definiert. Eine partielle Remission (PR) ist die Abnahme der Summe der längsten Tumordurchmesser um mehr als 30 % im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung (Baseline). Als progressive Erkrankung (PD) galt eine Größenzunahme der Summe der längsten Tumordurchmesser größer 20 % im Vergleich zum zuvor besten Ansprechen. Ist weder eine PR noch PD erreicht, wird der Status als stabile Erkrankung (SD) gewertet.

Anhand dieser Einteilung lassen sich die objektive Ansprechrates (ORR) und die Erkrankungskontrollrate (DCR) des Patientenkollektivs definieren. Die ORR beschreibt alle Patienten mit der besten Ansprechrates in Form eines kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR). Unter der DCR versteht man den Anteil der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen entweder vollständiges Ansprechen (CR), teilweises Ansprechen (PR) oder Krankheitsstabilisierung (SD) war.

Um die Wirksamkeit der Immunkombinationstherapie genauer herauszuarbeiten, wurden drei statistische Endpunkte betrachtet: das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überlebensintervall (PFS) sowie die intrakranielle Ansprechrates (ICR).

Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit zwischen der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung und dem Beobachtungsende (September 2019) bzw. dem Tod des Patienten.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) bezieht sich auf die Zeit vom Therapiestart der Immunkombinationstherapie bis zum Eintreten eines Progresses.

## **2.4 Durchführung der Immunkombinationstherapie**

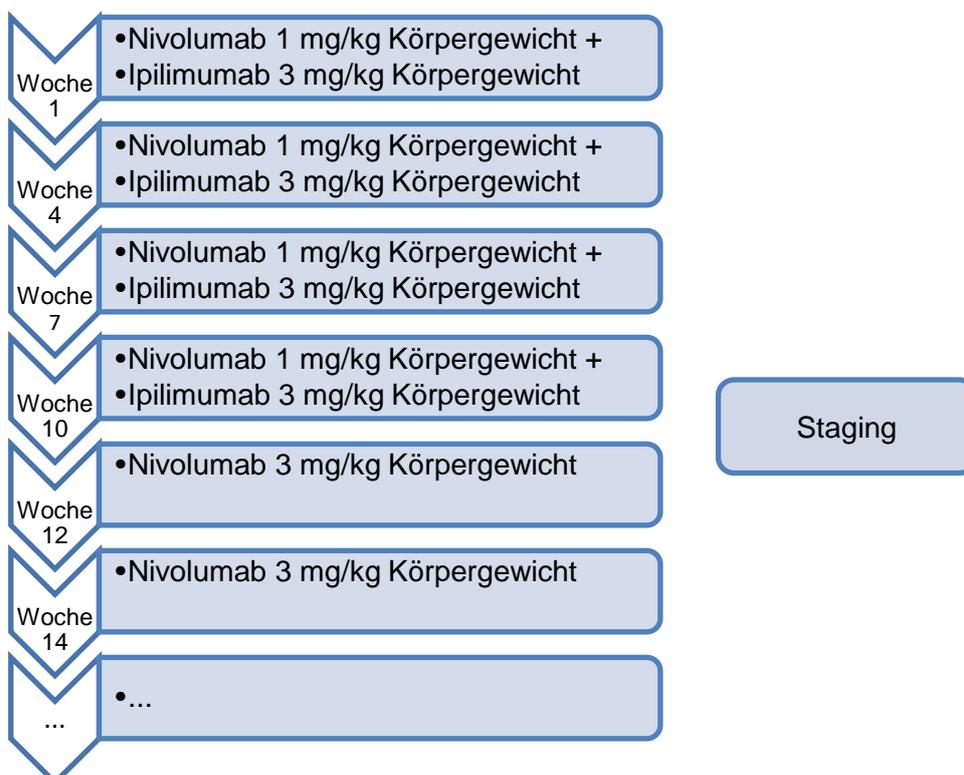
Patienten mit einem metastasierten Melanom im Stadium IV UICC 2017 erhielten alle drei Monate ein Staging, welches aus einer CT-Untersuchung des Thorax und Abdomens, einer MRT-Untersuchung des Kraniums sowie der Laborkontrollen des Tumormarkers

S100B und der LDH besteht. Die Ergebnisse werden wöchentlich in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen, um das weitere Therapieprozedere festzulegen.

Vor der Einleitung einer Immuntherapie werden die Patienten auf bereits bestehende nephrologische, kardiale, pulmonale, ophthalmologische sowie Autoimmunerkrankungen gescreent. Es erfolgt eine umfassende Laboranalyse zur Bestimmung der Ausgangswerte sowie zum Ausschluss von Infektionskrankheiten. Weiter werden das Gewicht und der ECOG-PS sowie die Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Temperatur) erhoben.

Die Therapie erfolgte analog der Zulassung der Immunkombinationstherapie im Juni 2016. Die Gabe der Kombination von Nivolumab in der Dosis 1 mg/kg Körpergewicht und Ipilimumab in der Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht erfolgte ambulant intravenös über vier Zyklen alle drei Wochen. Im Anschluss daran wurde Nivolumab in der Monotherapie-Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen bis zum Nachweis eines Progresses oder für maximal zwei Jahre bei dem Vorliegen einer kompletten Remission verabreicht.

Vor jeder erneuten Gabe wurden die Patienten nach aufgetretenen Toxizitäten befragt und einer umfangreichen Blutwertkontrolle unterzogen. Hierauf folgte die Gradierung nach CTCAE, auf welcher die allgemeinen Therapieempfehlungen basieren (Haanen et al., 2017). Nur im Falle einer sicheren Verträglichkeit der Therapie wurde die Behandlung fortgesetzt.

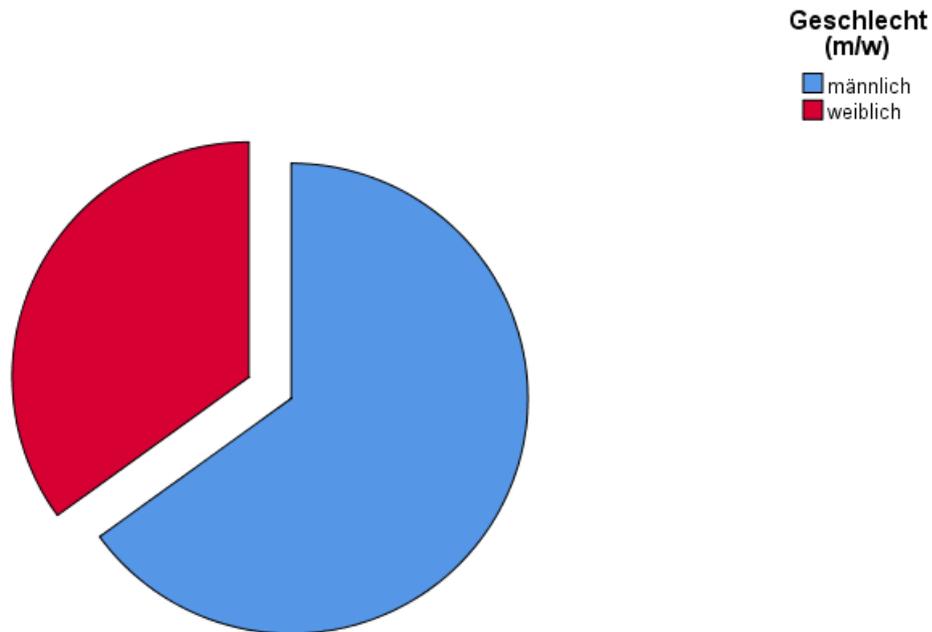


**Abb. 2–1: Therapieablauf der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade**

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

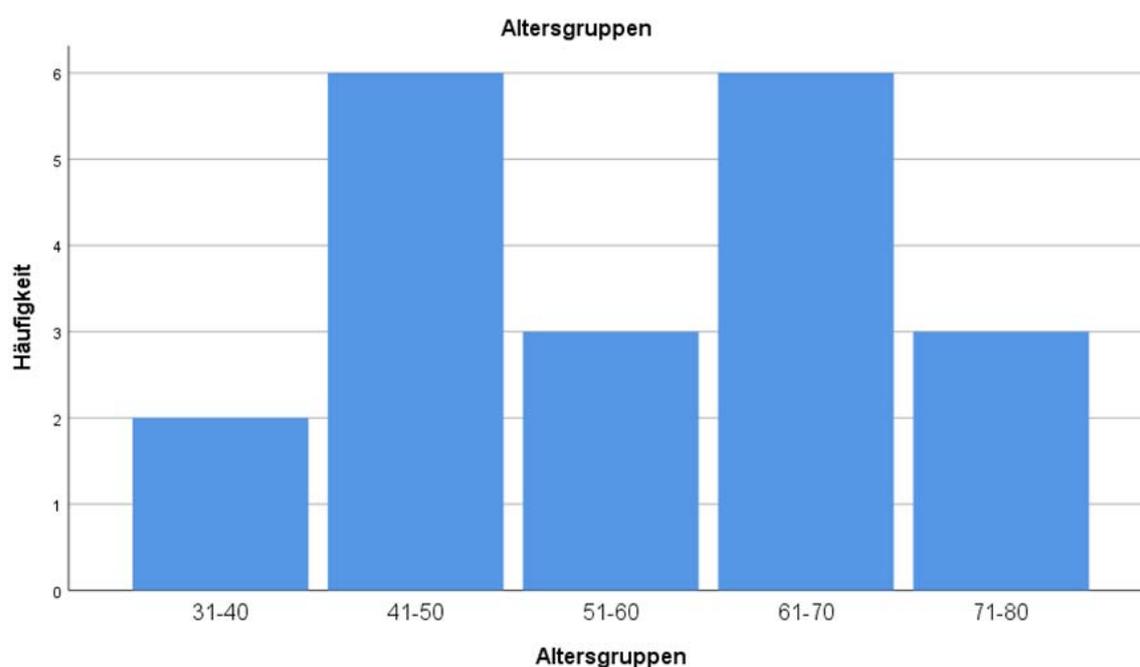
Das Patientenkollektiv umfasst 20 Patienten im Stadium IV nach UICC 2017, davon 13 Männer (65 %) und sieben Frauen (35 %) (s. Abb. 3–1).



**Abb. 3–1: Geschlechterverteilung**

Quelle: Datenauswertung SPSS

Zum Zeitpunkt der Einleitung der kombinierten Immuntherapie lag das Alter der Studienteilnehmer zwischen 33 Jahren (Altersminimum) und 79 Jahren (Altersmaximum) mit einem Medianwert von 59 Jahren. Abb. 3–2 zeigt die Altersverteilung.



**Abb. 3–2: Altersgruppen bei Therapieeinleitung**

Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.1.1 Patientencharakteristika

Der Großteil des Patientenkollektivs (90 %; n = 18) wies einen ECOG-PS Wert von 0 bis 1 auf.

Zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung waren mehr als die Hälfte der Patienten (60 %; n = 12) mit einem Body-Mass-Index größer als 25 kg/m<sup>2</sup> übergewichtig. Bei 35 % (n = 7) lag Normalgewicht vor und ein Patient wies Untergewicht auf. Das Minimum lag bei 18,2 kg/m<sup>2</sup> (5 %; n = 1) und das Maximum bei 32,2 kg/m<sup>2</sup> (5 %; n = 1), bei einem Median von 26,6 kg/m<sup>2</sup>.

### 3.1.2 Laborparameter

Vor Einleitung einer Immuncheckpoint-Blockade erfolgte bei unserem Patientenkollektiv eine umfassende Labordiagnostik. Für die Analyse wurden aus der Literatur bekannte, prognostische Laborwerte berücksichtigt.

Bei einem Patienten lagen die nachfolgenden Laborwerte nicht vor.

Der mediane Tumormarker S100B lag bei 0,21 µg/l und war bei 13 Patienten pathologisch erhöht mit einem Maximalwert von 2,24 µg/l. Sechs Patienten wiesen normale Werte auf (< 0,11 µg/l).

Die LDH zeigte sich bei neun Patienten pathologisch erhöht und bei 10 Patienten normwertig (< 250 U/l). Der Median betrug 249 U/l mit einer Spannweite von 187 U/l bis 486 U/l.

Der mediane Thrombozyten-Wert lag bei 252 Tausend/µl. Zwei Patienten hatten einen Wert über 370 Tausend/µl (Norm 150 Tausend/µl – 370 Tausend/µl).

Die Lymphozyten waren im Median mit 19,8 % der Leukozyten nachweisbar, mit einer Spannweite von 4 % bis 41,2 % und bei 10 Patienten erniedrigt (Norm 20 % – 44 %).

Die Anzahl der eosinophilen Granulozyten zeigte sich im Median bei 2,3 % der Leukozyten und war bei sechs Patienten unter 0,5 %. Bei 13 Patienten waren diese mit Werten von 0,5 % bis 5,5 % normwertig. Ein Medianwert von 66,8 % wurde bei den neutrophilen Granulozyten erreicht. Die Spannweite betrug 5,2 % bis 91 %. Drei Patienten hatten erhöhte Werte über 77 % und 16 Patienten waren im Normbereich (42 % – 77 %).

Das CRP war bei zwei Dritteln unserer Patienten bekannt. Der Median war hier 3,4 mg/l. Es zeigten sich bei acht Patienten normale Werte unter 5 mg/l und bei sieben Patienten pathologische Werte.

### **3.1.3 BRAF-, NRAS-, c-KIT-Mutationsstatus und PD-L1-Expressionsrate**

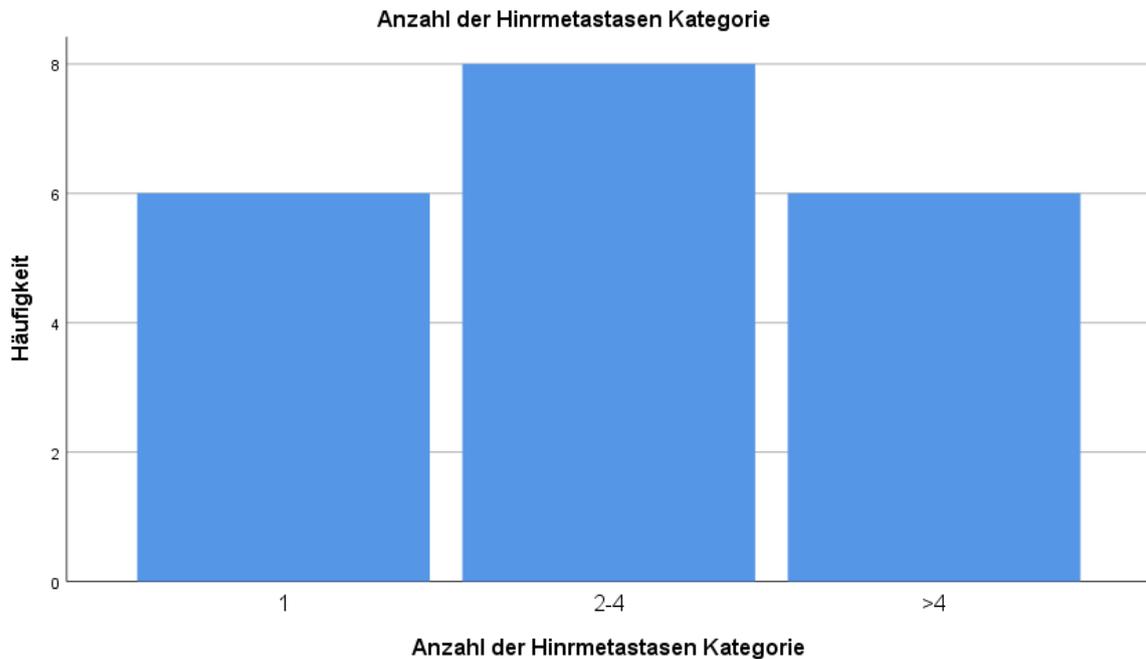
Vor Einleitung einer systemischen Therapie erfolgte die Bestimmung des Vorliegens einer BRAF-Mutation. Eine aktivierende Mutation des BRAF-Gens im Kodon V600 konnte bei 12 unserer Patienten (60 %) nachgewiesen werden. Acht Patienten wiesen keine Mutationen auf.

Bei 65 % der Patienten wurde zudem der NRAS- und cKIT-Status bestimmt. Hierbei zeigte sich bei drei Patienten (15 %) eine Mutation im NRAS-Gen und bei 10 Patienten (50 %) ein Wildtyp. Mutationen im cKIT-Gen traten bei zwei Patienten (10 %) auf.

Zum PD-L1-Status lagen bei insgesamt 45 % der Fälle (n = 9) Werte vor. Bei 77,8 % war dieser positiv (n = 7). Eine starke Expression größer 5 % der Tumorzellen wurde bei fünf Patienten gemessen. Zwei Patienten hatten eine moderate Expression von 1 % bis 5 % der Tumorzellen. Zwei Patienten hatte eine schwache oder negative PD-L1-Expression.

### 3.1.4 Zerebrale Metastasierung

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer zerebralen Metastasierung fand sich bei sechs Patienten (30 %) eine singuläre zerebrale Metastase. Bei acht Patienten (40 %) waren zwei bis vier Hirnmetastasen nachweisbar und über vier Metastasen konnten bei weiteren sechs Patienten (30 %) radiologisch detektiert werden (s. Abb. 3–3).



**Abb. 3–3: Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose**

Quelle: Datenauswertung SPSS

Bei 12 Patienten (60 %) wurde vor der Therapieeinleitung der maximale Metastasendurchmesser radiologisch bestimmt. Ein maximaler Durchmesser von kleiner 10 mm war bei fünf Patienten (25 %) zu finden. Vier Patienten (20 %) wiesen einen maximalen Durchmesser von 10 mm bis 30 mm auf. Mindestens eine über 30 mm durchmessende Metastase wurde bei drei Patienten (15 %) festgestellt.

Symptomatische Hirnmetastasen traten bei 40 % der Patienten (n = 8) auf, wobei in sechs Fällen eine Kortikosteroidtherapie in der Dosis von 0,5 mg bis 16 mg Dexamethason p.o. täglich erfolgte. Tab. 3-1 führt die Art und Häufigkeiten der beobachteten neurologischen Symptome auf.

<b>Neurologische Symptome</b>	<b>Anzahl</b> (* Auftreten mehrerer Symptome)
Sprachstörungen	2*
Schwindel	2*
Übelkeit	2*
Erbrechen	1*
Gehstörungen	1*
Kopfschmerzen	1*
Krampfanfälle	3*
Vigilanzminderung	1
Sehstörungen	1
Armparese	1*
Taubheitsgefühl	1*

**Tab. 3-1: Neurologische Symptome bei zerebraler Metastasierung des Melanoms**

Quelle: Elektronische Patientendatenbank

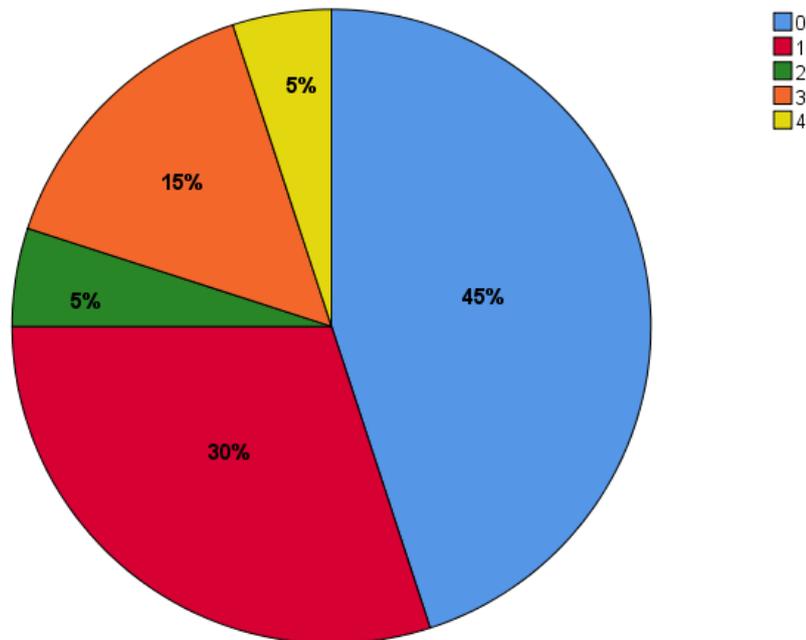
### 3.1.5 Extrazerebrale Metastasierung

Extrazerebrale Metastasen traten bei insgesamt 17 Patienten auf. Dabei wurde neben der zerebralen Metastasierung eine Absiedlung in die Lunge und in Lymphknoten mit einem Auftreten von je 60 % beobachtet. Weitere Metastasen fanden sich bei 40 % der Fälle in Knochen und bei 35 % in der Leber.

Seltener waren Haut (n = 6), Nebenniere (n = 4), Niere (n = 1), Milz (n = 1), Pankreas (n = 1), Pleura und Peritoneum (n = 1) betroffen.

### 3.1.6 Systemische Vortherapien

Insgesamt 55 % unserer Patienten erhielten eine oder mehrere systemische Vortherapien (s. Abb. 3–4).



**Abb. 3–4: Anzahl der systemischen Vortherapien**

Quelle: Datenauswertung SPSS

Eine zielgerichtete Therapie wurde zuvor bei 35 % der Patienten eingeleitet. Ebenfalls 35 % der Patienten erhielten eine Checkpoint-Blockade als Monotherapie. Zur zielgerichteten Melanombehandlung kamen BRAF-Inhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren, BRAF-Inhibitoren als Monotherapie und sonstige Proteinkinaseinhibitoren zur Anwendung. Eine Immuntherapie erfolgte jeweils als Monotherapie mittels PD-1-Blockade, CTLA-4-Blockade oder im Rahmen einer Studie mit einem PD-L1-Inhibitor.

Einer zytostatischen Therapie wurden zwei Patienten unterzogen. Hierbei handelte es sich um die Wirkstoffe DTIC und Paclitaxel.

### 3.1.7 Lokale Vortherapien

Bei drei Patienten erfolgte zuvor eine neurochirurgische Metastasektomie.

Eine Bestrahlung kam bei insgesamt sechs Patienten zum Einsatz. Hierbei wurden vier Patienten mittels einer stereotaktischen Radiatio und zwei Patienten mit einer Ganzhirnradiatio behandelt.

### 3.1.8 Nebenwirkungen unter kombinierter Immuntherapie

Es wurden alle aufgetretenen Nebenwirkungen unter der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade festgehalten. In unserem Kollektiv traten bei 70 % der Patienten eine oder mehrere Nebenwirkungen unterschiedlichen Grades auf (s Tab. 3-2). Bei acht Patienten führten diese zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie. Die systematische Einteilung der Nebenwirkungen erfolgte nach den Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE), Version 4.0.

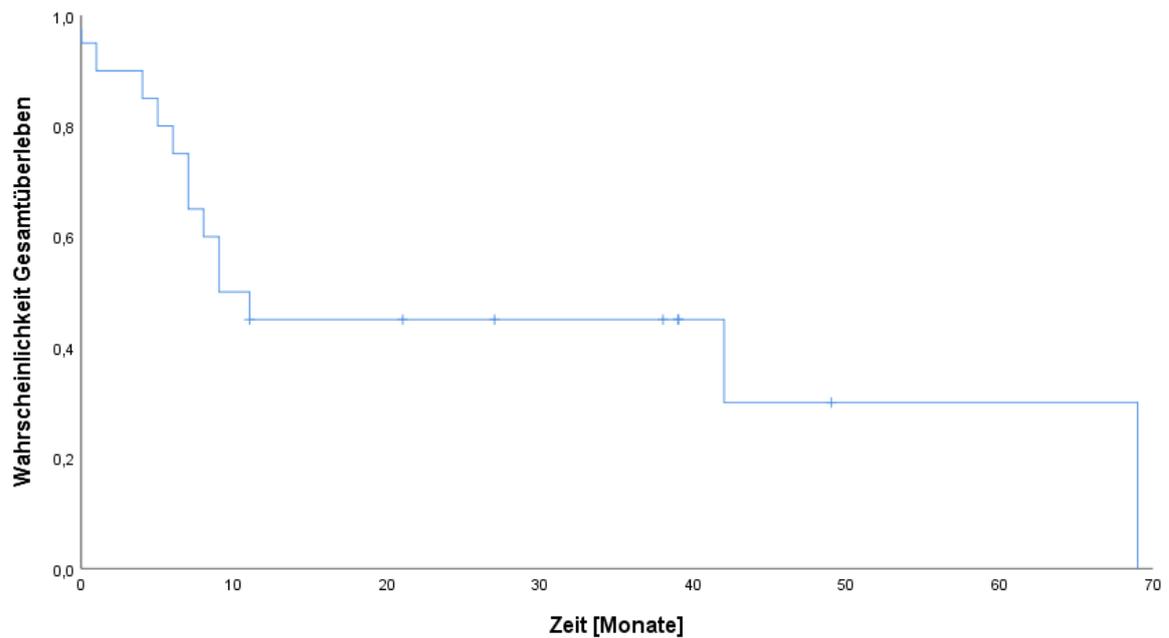
Adverse event	Grad 1-2 (Anzahl Patienten)	Grad 3 (Anzahl Patienten)	Grad 4 (Anzahl Patienten)
Vitiligo	2	0	0
Haarausfall	1	0	0
Generalisierte Morphea	0	1	0
Thyreopathie	2	1	0
Colitis	2	4	0
Hepatitis	2	3	1
Nephritis	0	1	1
Arthralgien	1	0	0
Pneumonitis	1	0	0
Kachexie	0	0	1
Fatigue	2	0	0
Schwindel	1	0	0

**Tab. 3-2: Nebenwirkungen unter kombinierter Immuntherapie**

Quelle: Elektronische Patientendatenbank

### 3.1.9 Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Ansprechraten

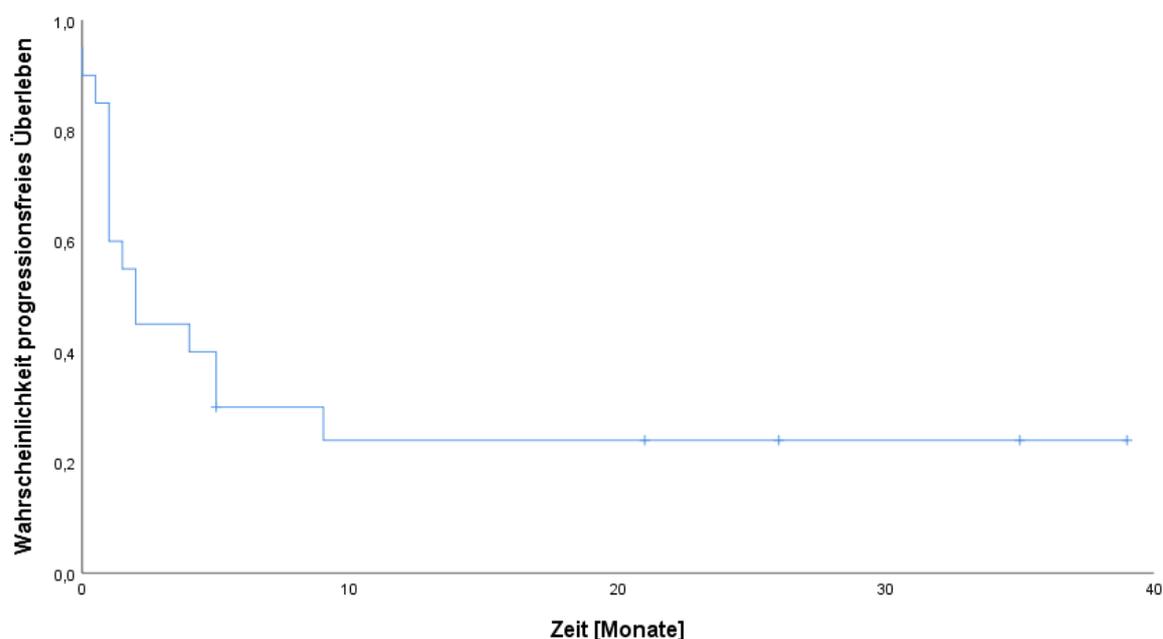
Das Gesamtüberleben betrug im Median neun Monate (KI 4,6 – 13,4), mit einer Spannweite von null bis 69 Monaten. Die 1-Jahres- und 2-Jahresüberlebensrate betrug jeweils 45 %.



**Abb. 3–5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten**

Quelle: Datenauswertung SPSS

Der Medianwert des progressionsfreien Überlebens lag bei zwei Monaten.



**Abb. 3–6: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überleben aller Patienten**

Quelle: Datenauswertung SPSS

Die intrakranielle Ansprechrate (ICR) konnte bei 19 Patienten unseres Kollektivs bewertet werden. Eine komplette Remission fand sich bei 21,1 % der Patienten. 36,8 % wiesen eine partielle Remission auf. Die objektive Remissionsrate (ORR) belief sich auf 57,9 % und die Disease Control Rate (DCR) auf 63,2 %. Bei 36,8 % der Patienten kam es unter der Therapie zu einem Progress. Zur Beurteilung der extrazerebralen Ansprechrate lagen radiologische Befunde bei 12 Patienten vor. Hier wurden eine ORR von 58,3 % und eine DCR von 75 % erreicht. Eine progressive Erkrankung wurde bei 25 % der Fälle beobachtet.

Bei neun Patienten wurde auf eine systemische Vortherapie verzichtet. Das Ansprechen konnte hierbei in acht Fällen beurteilt werden. Es zeigte sich eine intrakranielle ORR von 62,5 %, wovon 25 % der Patienten eine komplette Remission und 37,5 % eine partielle Remission erreichten. Bei 25 % der Patienten kam es zu einem Progress. Die extrazerebrale ORR in dieser Kohorte belief sich auf 85,7 %. Es wiesen 14,3 % der Patienten eine CR, 71,4 % eine PR und 14,3 % eine PD auf.

Patienten die zuvor eine Checkpoint-Blockade als Monotherapie erhalten hatten (n = 7), zeigten ein medianes Überleben von 11 Monaten und ein progressionsfreies Überleben

von zwei Monaten. Die ORR lag bei 71,4 %, davon waren 14,3 % eine komplette Remission. 28,6 % der Patienten hatten einen Progress. Das extrazerebrale Ansprechen konnte bei drei Patienten beurteilt werden. Eine komplette Remission wurde nicht erreicht. Die ORR belief sich auf 66,7 %. Ein Progress wurde bei einem Patienten (33,3 %) festgestellt.

Eine zielgerichtete Therapie vor Einleitung der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade (n = 7) hatte ein medianes Überleben von sieben Monaten und ein progressionsfreies Überleben von einem Monat zur Folge. Das intrazerebrale Ansprechen zeigte eine ORR von 28,6 % (n = 2) mit einer kompletten Remission von 14,3 %. Bei einem der beiden Patienten wurde die Therapie im Rahmen der Sequenztherapie auf die kombinierte Immuntherapie umgestellt. Der andere Patient hatte zuvor aufgrund von Nebenwirkungen unter der zielgerichteten Therapie mehrere Dosisreduktionen erhalten. Nach hierunter aufgetretenem Progress, erfolgte der Wechsel auf die Immuntherapie. Extrazerebral ließ sich das Ansprechen bei zwei Patienten beurteilen, wovon einer eine stabile Erkrankung und der andere einen Progress aufwies.

Wurde zuvor eine stereotaktische Bestrahlung durchgeführt (n = 4), zeigte sich eine Zunahme der intrakraniellen ORR auf 75 %.

## 3.2 Univariate Analyse

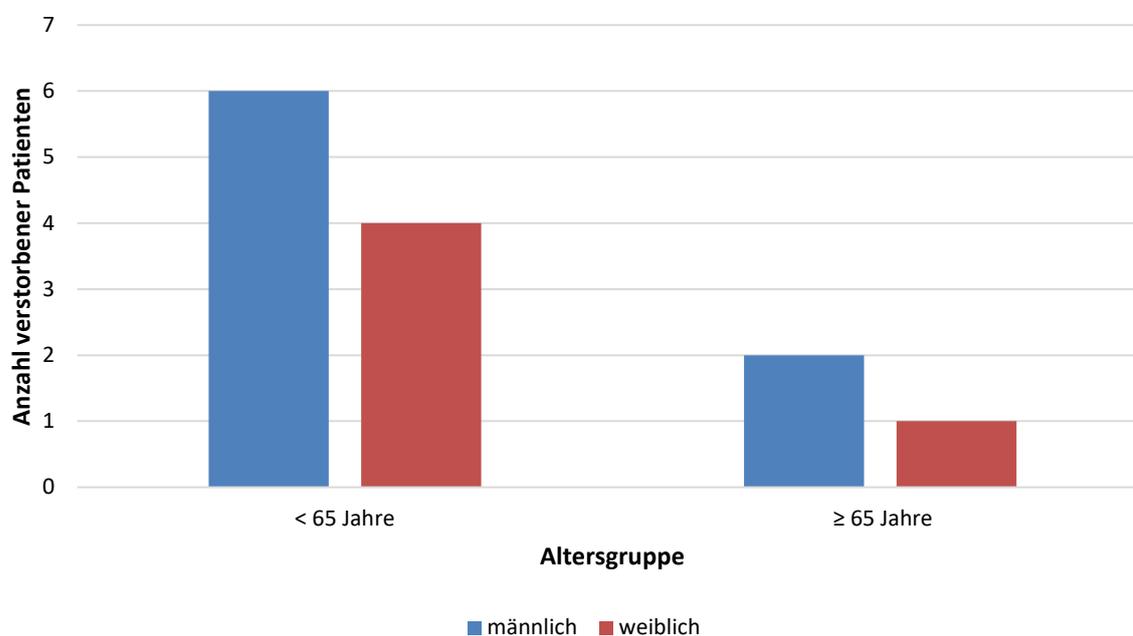
Zur Beurteilung des Einflusses der erhobenen Variablen auf das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das intrakranielle Ansprechen (ICR) erfolgten univariate Analysen.

### 3.2.1 Gesamtüberleben

#### 3.2.1.1 Geschlecht und Alter

Das zu analysierende Kollektiv umfasste 13 Männer und sieben Frauen. Es verstarben insgesamt acht männliche Patienten. Von den Frauen waren am Ende des Beobachtungszeitraums noch zwei Patientinnen am Leben. Die Ergebnisse waren mit einem p-Wert von 0,75 nicht signifikant.

In der Alterskategorie jünger 65 Jahre ( $n = 13$ ) verstarben zehn Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums. In der Kategorie 65 Jahre und älter ( $n = 7$ ) waren es drei Patienten. Hier konnte bei einem p-Wert von 0,6 ebenfalls keine Signifikanz nachgewiesen werden.



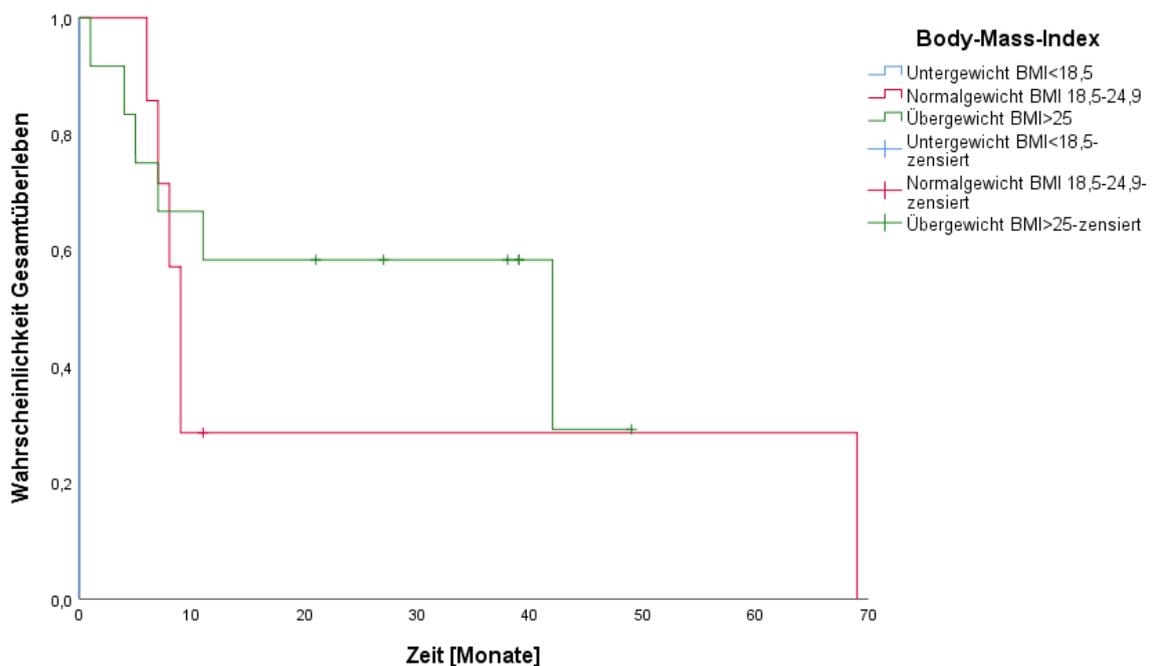
**Abb. 3–7: Sterblichkeit nach Altersgruppe und Geschlecht**

Quelle: Elektronische Patientendatenbank

### 3.2.1.2 Body-Mass-Index

Es zeigte sich in der Analyse ein mit einem p-Wert kleiner 0,001 signifikanter Einfluss des BMI auf das Gesamtüberleben. Das mediane OS bei Untergewicht ( $n = 1$ ) lag bei null Monaten. Patienten mit Normalgewicht ( $n = 7$ ) wiesen ein medianes OS von neun Monaten (KI 7,8 – 10,2) auf. In dieser Gruppe verstarben sechs Patienten. Übergewicht ( $n = 12$ ) war mit einer Verlängerung des medianen OS auf 42 Monate (KI 0 – 87,4) vergesellschaftet. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren in dieser Kategorie noch 50 % der Patienten am Leben.

Im Geschlechtervergleich konnte für die männlichen Probanden mit einem BMI größer  $25 \text{ kg/m}^2$  ( $n = 9$ ) ein deutlich längeres medianes OS von 42 Monaten (KI 0 – 93,1) beobachtet werden als bei den Frauen mit Übergewicht ( $n = 3$ ). Dieses lag bei 11 Monaten (KI 0 – 27).

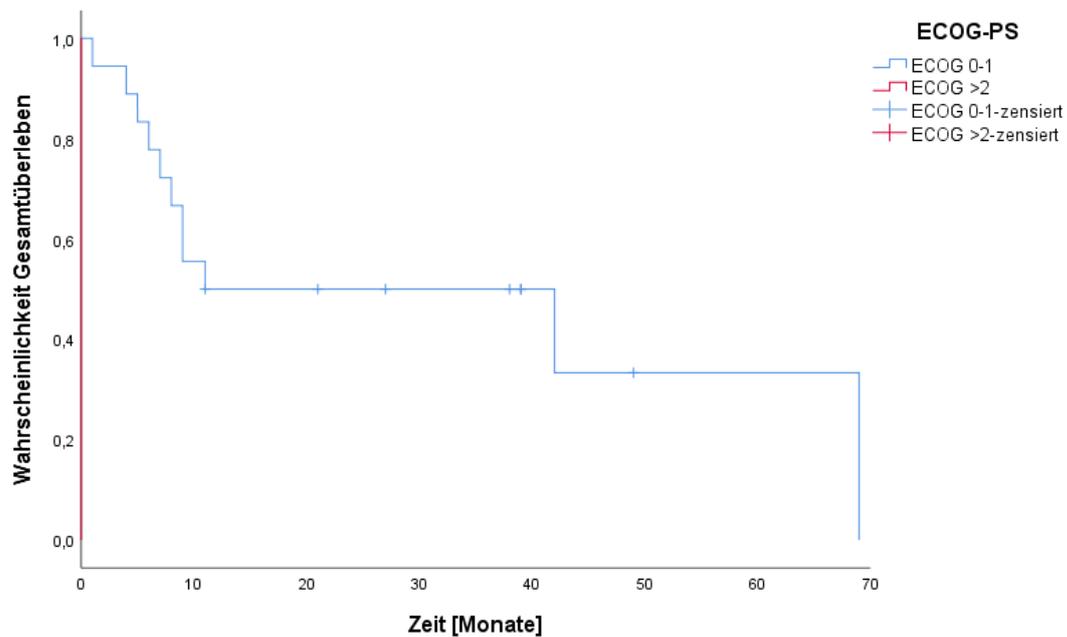


**Abb. 3–8: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Body-Mass-Index auf das Gesamtüberleben**

Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.2.1.3 ECOG-PS

Die Einstufung des Patientenkollektivs nach ECOG-PS konnte einen signifikanten Unterschied darstellen ( $p < 0,001$ ). Patienten mit einem ECOG-PS Wert von 0 bis 1 ( $n = 18$ ) hatten ein medianes OS von 11 Monaten (KI 0 – 45,3). Bei einem Wert größer 1 ( $n = 1$ ) lag das mediane OS bei null Monaten.

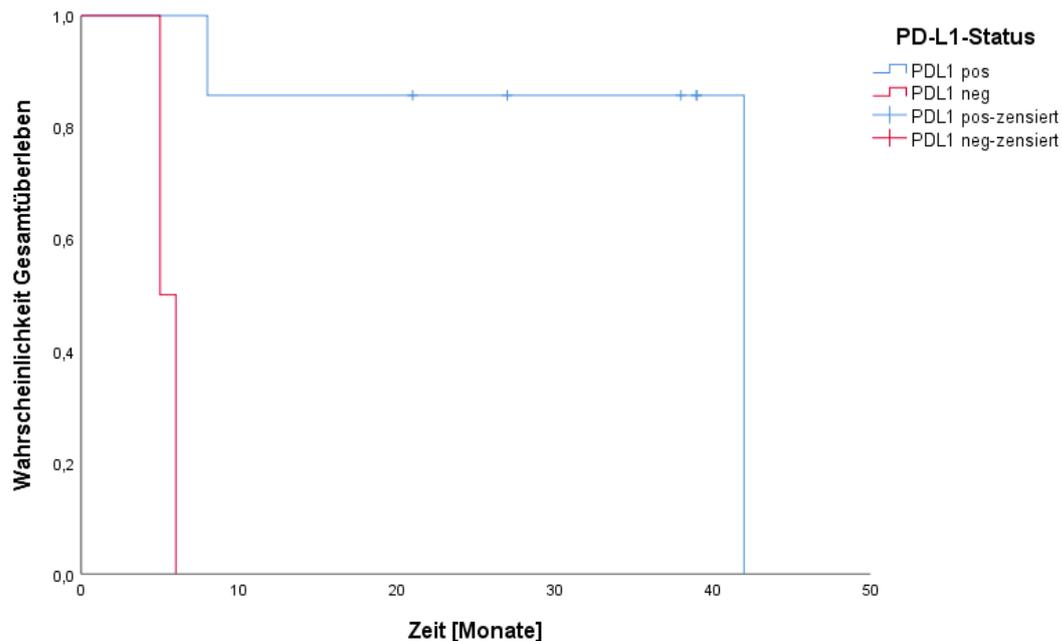


**Abb. 3–9: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des ECOG-PS auf das Gesamtüberleben**

Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.2.1.4 PD-L1-Status

Die PD-L1-Expression im Tumorgewebe ging mit einem signifikant längeren medianen OS von 42 Monaten einher. Bei fehlender Expression lag dieses bei fünf Monaten. Der p-Wert betrug hier 0,002.



**Abb. 3–10: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des PD-L1-Status auf das Gesamtüberleben**

Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.2.1.5 BRAF-Mutation

Bei 12 der 20 Patienten konnte eine BRAF-Mutation nachgewiesen werden. BRAF-mutierte Patienten erreichten in 25 % der Fälle das Ende des Beobachtungszeitraums. Das mediane OS war mit sieben Monaten (KI 4,7 – 9,3) geringer als das bei nicht vorliegender Mutation von 42 Monaten (KI 0 – 86,7;  $p = 0,067$ ).

### 3.2.1.6 Laborparameter

Es konnte kein Einfluss von S100B, LDH, CRP, Thrombozyten, Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten auf das Gesamtüberleben beobachtet werden.

Laborwert	Gesamtüberleben Median, Monate (95 % KI)	p-Wert
S100B erhöht	9 (5,5 – 12,5)	0,27
LDH erhöht	9 (6,1 – 11,9)	0,29
CRP erhöht	11 (3,3 – 18,7)	0,61
Thrombozyten erhöht	4 (NR)	0,89
Lymphozyten erniedrigt	7 (3,9 – 7,1)	0,24
Eosinophile Granulozyten erniedrigt	4 (0 – 10)	0,3
Eosinophile Granulozyten erhöht	9 (NR)	0,3

**Tab. 3-3: p-Werte Laborparameter**

95 % KI = 95 % Konfidenzintervall, NR = not reached

Quelle: Elektronische Patientendatenbank

Bei normwertigen neutrophilen Granulozytenzahlen ( $n = 16$ ) war ein medianes OS von 42 Monaten (KI 0 – 98,4) zu beobachten. Dieses war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant gegenüber dem medianen OS bei pathologischen Werten, welches bei vier Monaten (KI 0 – 8,8) lag.

### 3.2.1.7 Vortherapien

Eine zielgerichtete Therapie vor Einleitung der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade erhielten sieben Patienten. Das mediane OS betrug sieben Monate (KI 4,7 – 9,3). Wurde auf diese Therapie trotz Vorliegens einer aktivierenden BRAF-Mutation verzichtet, lag das mediane OS bei neun Monaten (KI 6,9 – 11,1). Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,205 nicht signifikant.

War zuvor eine Checkpoint-Blockade als Monotherapie verabreicht worden, hatte dieses mit einem p-Wert von 0,99 keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Gleiches galt für die zuvor durchgeführte stereotaktische Radiatio ( $p = 0,265$ ), Ganzhirnradiatio ( $p = 0,095$ ) oder neurochirurgische Metastasektomie ( $p = 0,779$ ).

### 3.2.1.8 Anzahl der Hirnmetastasen

Die Anzahl der Hirnmetastasen (1 versus 2 bis 4 versus > 4) zeigte einen Einfluss auf das Gesamtüberleben, welcher sich mit einem p-Wert von 0,001 als signifikant darstellt. Bei dem Vorhandensein einer singulären zerebralen Metastase (n = 6) verstarben vier Patienten. Das mediane OS lag bei 42 Monaten (KI 0 – 88,4). Dieses reduzierte sich bei mehr als vier Metastasen (n = 6) auf vier Monate (KI 0 – 10). Hier waren alle Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben. Bei zwei bis vier Metastasen (n = 8) waren am Ende des Beobachtungszeitpunkt noch 62,5 % der Patienten am Leben, so dass die mediane Überlebenszeit nicht bestimmt werden konnte.

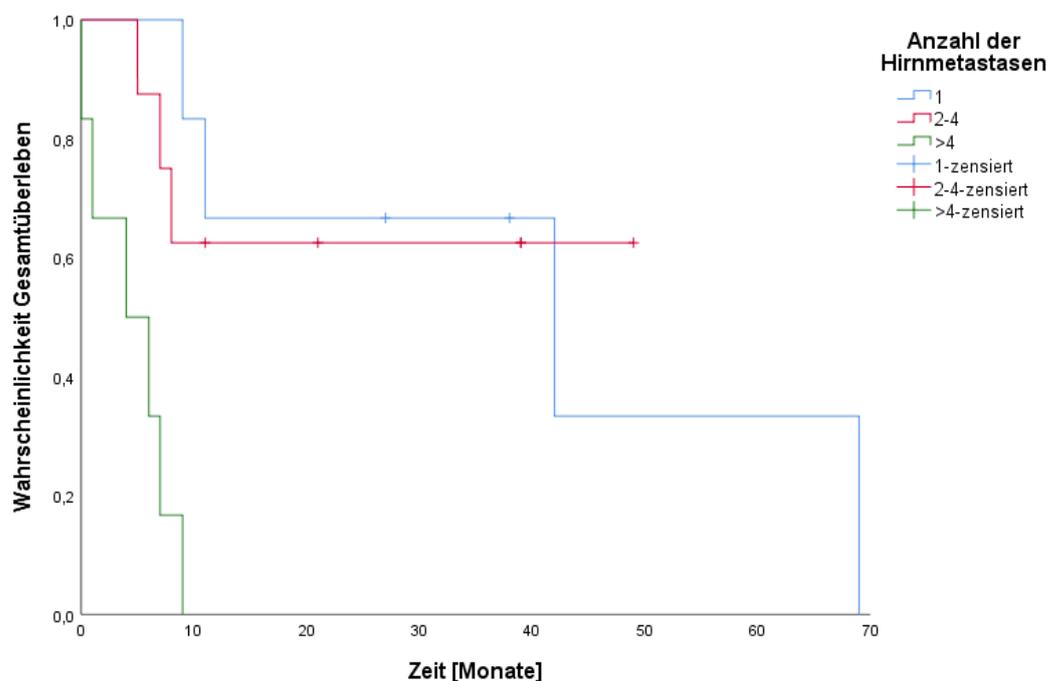
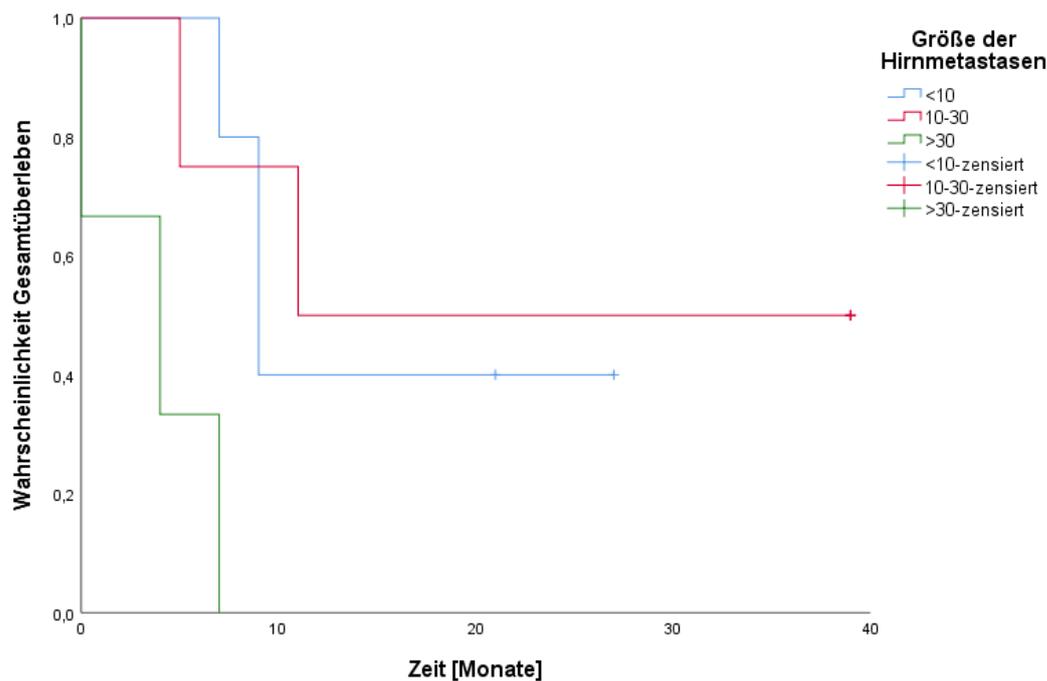


Abb. 3–11: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss der Anzahl der Hirnmetastasen auf das Gesamtüberleben

Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.2.1.9 Größe der Hirnmetastasen

Neben der Anzahl der Hirnmetastasen konnte in der Analyse auch durch die Metastasengröße ein signifikanter Unterschied bei dem Gesamtüberleben nachgewiesen werden ( $p = 0,015$ ). In der Kategorie kleiner als 10 mm wurde ein medianes OS von neun Monaten (KI 6,7 – 11,1) beobachtet. Befand sich der größte Durchmesser zwischen 10 mm und 30 mm lag das mediane OS bei 11 Monaten. Bei großen Metastasen mit einem Durchmesser größer 30 mm reduzierte sich das mediane OS auf vier Monate (KI 0 – 10,4).



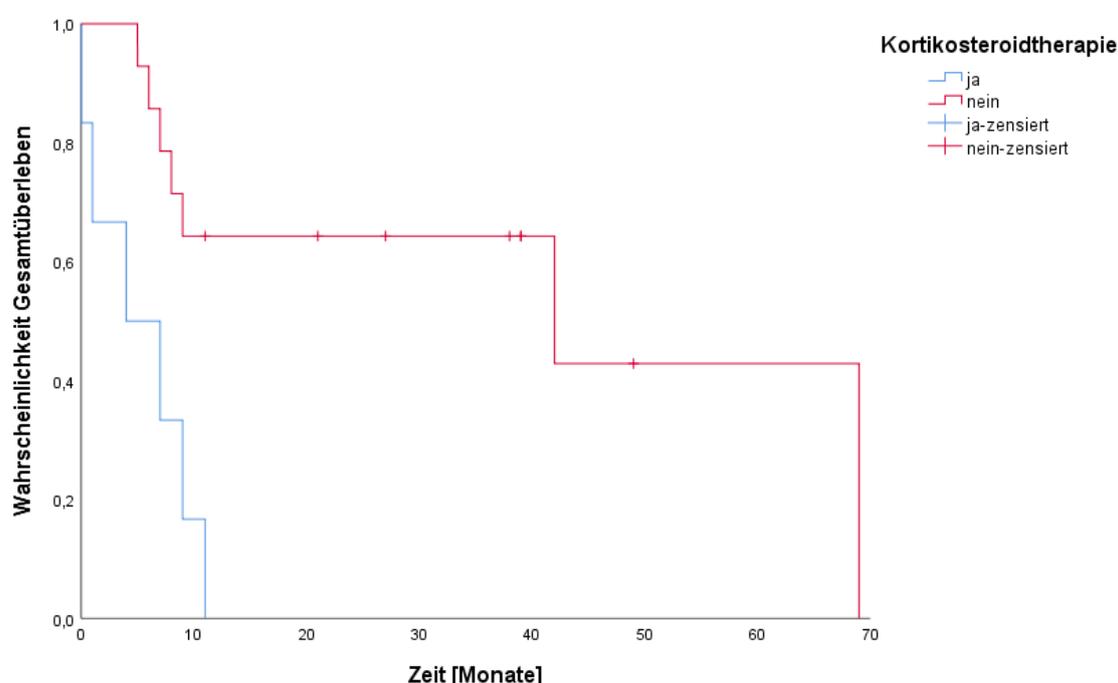
**Abb. 3–12: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss der Größe der Hirnmetastasen auf das Gesamtüberleben**

Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.2.1.10 Symptomatische Hirnmetastasen und Kortikosteroidtherapie

Das Vorhandensein von symptomatischen Metastasen hatte in unserem Kollektiv mit einem p-Wert von 0,126 keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Erfolgte bei symptomatischen Metastasen eine Kortikosteroidtherapie, hatte dieses einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Es wurde ein medianes OS von vier Monaten beobachtet. Alle sechs behandelten Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Patienten die keine Steroidtherapie erhalten hatten, wiesen ein medianes OS von 42 Monaten (KI 0 – 100,8) auf. Der Unterschied zeigte sich mit einem p-Wert von 0,003 signifikant.



**Abb. 3–13: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss einer Kortikosteroidtherapie auf das Gesamtüberleben**

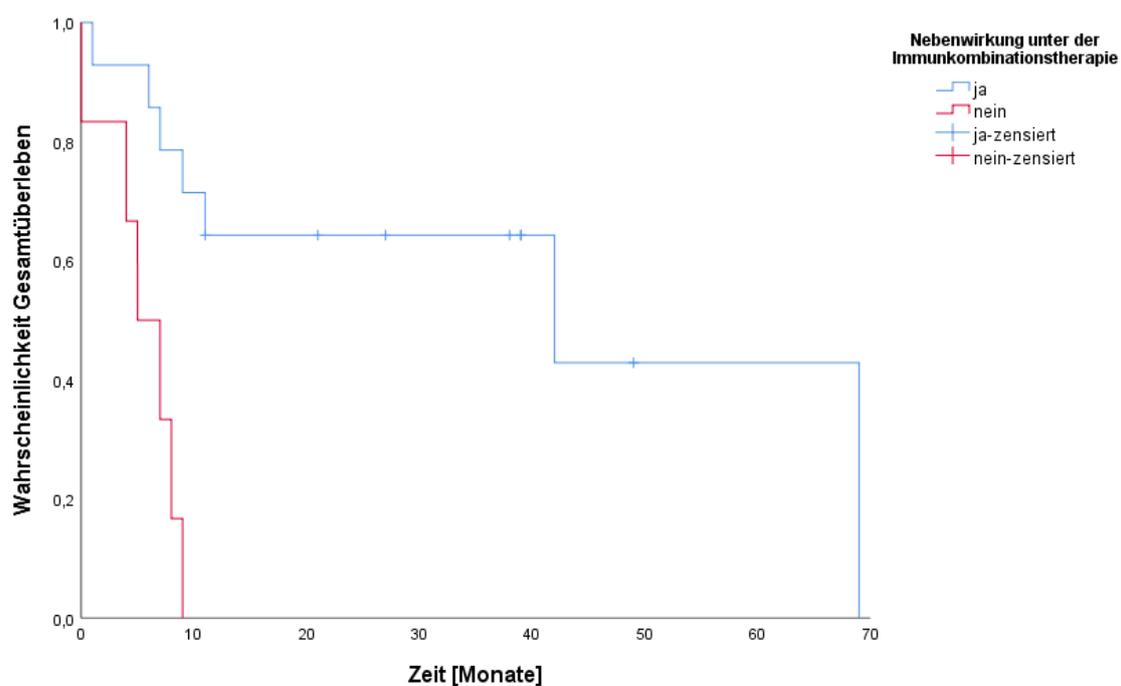
Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.2.1.11 Nebenwirkungen

Unter der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade wurden in 70 % der Fälle Nebenwirkungen beobachtet. Von diesen Patienten waren am Ende der Beobachtung noch 50 % am Leben. Das mediane OS betrug 42 Monate (KI 0 – 97,2). Alle Patienten die keine Nebenwirkungserscheinungen unter der Therapie aufwiesen, waren zum Studienende

verstorben. Das mediane OS lag hier bei fünf Monaten (KI 1,4 – 8,6). Die Unterschiede zeigten sich mit einem p-Wert von 0,001 signifikant.

Wurde die Therapie aufgrund der Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt, konnte in unserer Analyse kein Überlebensvorteil dargestellt werden.



**Abb. 3–14: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Auftretens von Nebenwirkungen auf das Gesamtüberleben**

Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.2.1.12 Ansprechen

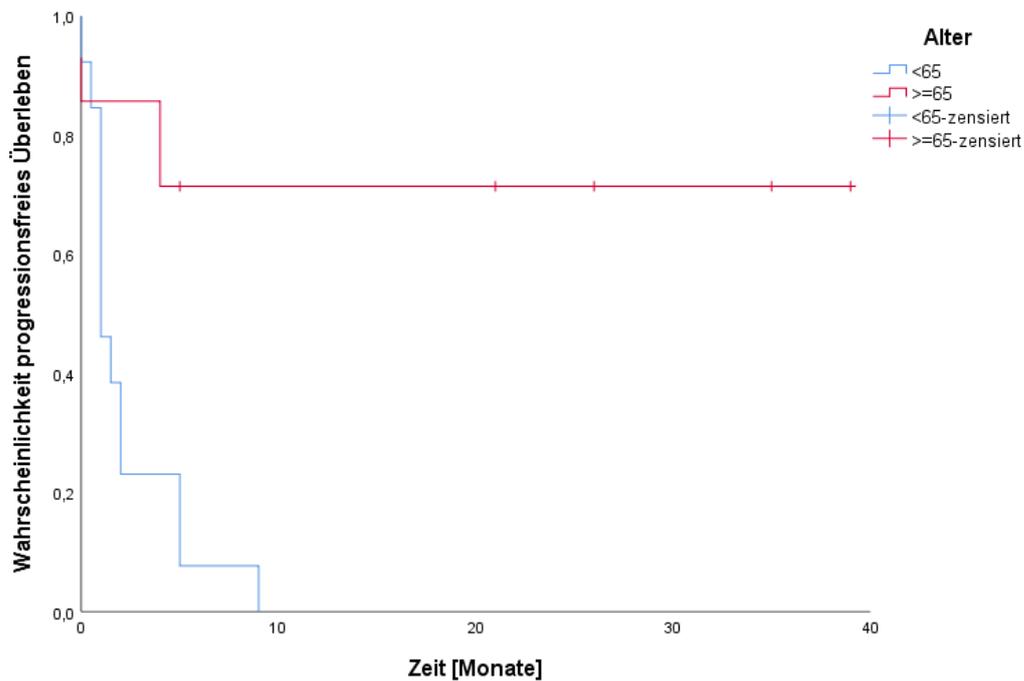
Führte die kombinierte Immuncheckpoint-Blockade zu einem intrakraniellen Ansprechen, überlebten die Patienten mit einer intrakraniellen OR im Median 42 Monate (KI 8 – 76). Wer eine intrakranielle Krankheitskontrolle erzielte, überlebte im Median 69 Monate. Bei einer progressiven Erkrankung war das mediane Überleben auf sechs Monate (KI 3,4 – 8,6) begrenzt. Die Unterschiede zeigten sich mit p-Werten  $< 0,001$  signifikant.

Bei dem extrazerebralen Ansprechen lag hinsichtlich der ORR keine Signifikanz vor ( $p = 0,075$ ). Patienten die eine extrakranielle Krankheitskontrolle erreicht hatten, wiesen ein medianes Überleben von 69 Monaten auf. Ein Progress ging mit einer Reduktion des medianen OS auf sechs Monate (KI 0 – 20,8) einher ( $p = 0,033$ ).

## 3.2.2 Progressionsfreies Überleben

### 3.2.2.1 Alter

In der Alterskategorie jünger 65 Jahre ( $n = 13$ ) trat bei allen Patienten ein Progress auf. Das mediane PFS lag bei einem Monat (KI 0,4 – 1,6). In der Kategorie 65 Jahre und älter ( $n = 7$ ) hatten 28,6 % der Patienten eine progressive Erkrankung. Eine Signifikanz der Ergebnisse konnte mit einem p-Wert von 0,003 nachgewiesen werden.

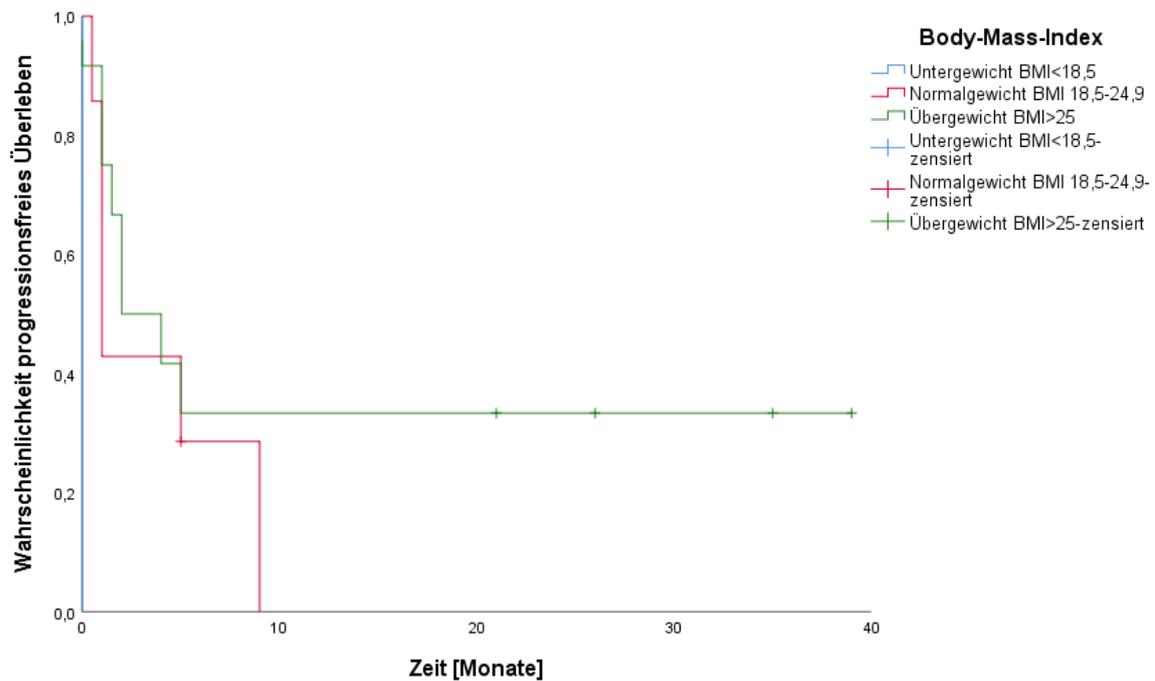


**Abb. 3–15: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Alters auf das progressionsfreie Überleben**

Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.2.2.2 Body-Mass-Index

Es zeigte sich in der Analyse ein mit einem p-Wert von 0,008 signifikanter Einfluss des BMI auf das progressionsfreie Überleben. Das mediane PFS bei Untergewicht ( $n = 1$ ) lag bei null Monaten. Patienten mit Normalgewicht ( $n = 7$ ) wiesen ein medianes PFS von einem Monat (KI 0,6 – 1,2) auf. Bei Übergewicht ( $n = 12$ ) wurde ein medianes PFS von zwei Monaten (KI 0 – 4,8) erreicht.

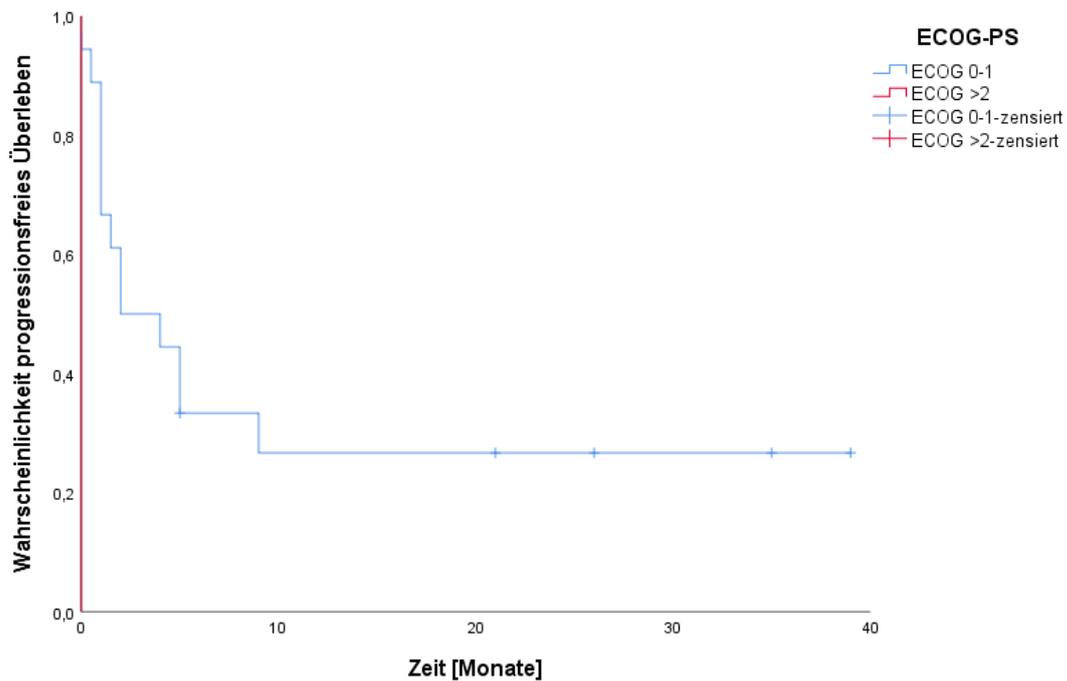


**Abb. 3–16: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des Body-Mass-Index auf das progressionsfreie Überleben**

Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.2.2.3 ECOG-PS

In unserem Kollektiv ging das Vorliegen eines niedrigen ECOG-PS Wertes mit einem verminderten Progressionsrisiko einher. Die Unterschiede waren mit einem p-Wert von 0,004 signifikant. Patienten mit einem ECOG-PS Wert von 0 bis 1 (n = 18) hatten ein medianes PFS von zwei Monaten (KI 0 – 5,5). Bei einem Wert größer 1 (n = 1) lag das mediane PFS bei null Monaten.



**Abb. 3–17: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss des ECOG-PS auf das progressionsfreie Überleben**

Quelle: Datenauswertung SPSS

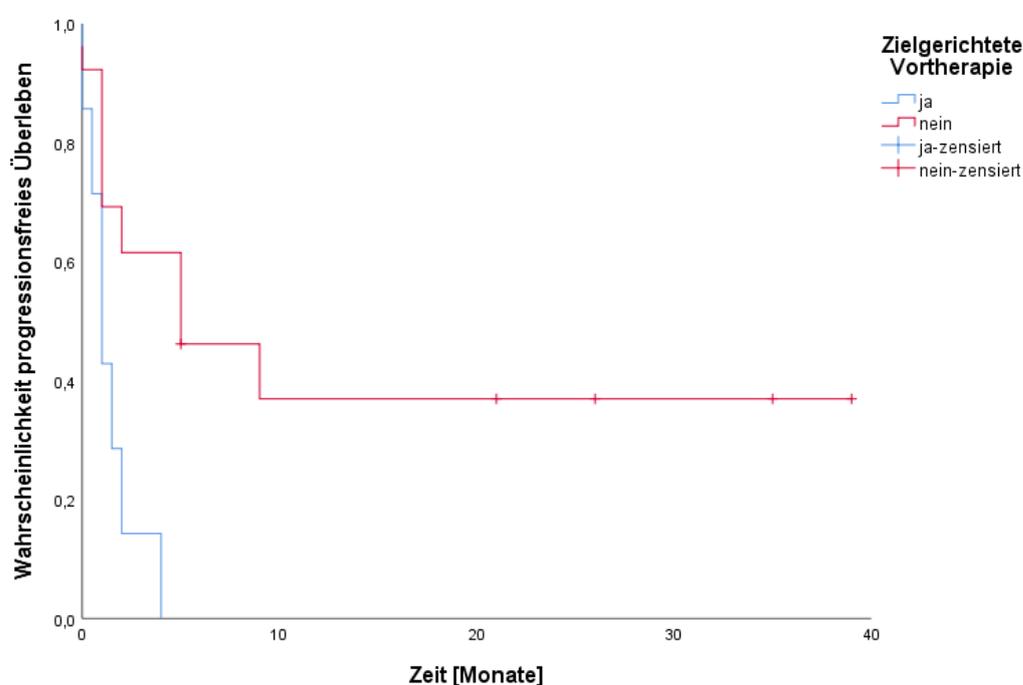
### 3.2.2.4 Laborparameter, Mutationen und PD-L1-Expressionsrate

Bei der Betrachtung der erhobenen Laborparameter BRAF-, NRAS- und cKIT-Mutationen sowie der PD-L1-Expressionsrate ergab sich kein signifikanter Unterschied im PFS.

### 3.2.2.5 Vortherapien

Das mediane PFS bei Patienten die eine zielgerichtete Therapie vor Einleitung der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade erhalten hatten, betrug einen Monat (KI 0,3 – 3,66) und wirkte sich signifikant negativ auf das PFS aus ( $p = 0,009$ ). Ohne zielgerichtete Therapie lag das mediane PFS bei fünf Monaten (KI 0,7 – 9,3).

Keinen Einfluss auf das PFS hatten eine zuvor durchgeführte Checkpoint-Blockade als Monotherapie ( $p = 0,62$ ), eine stereotaktische Radiatio ( $p = 0,646$ ), eine Ganzhirnradiatio ( $p = 0,627$ ) sowie eine neurochirurgische Intervention ( $p = 0,841$ ).



**Abb. 3–18: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss einer zielgerichteten Vortherapie auf das progressionsfreie Überleben**

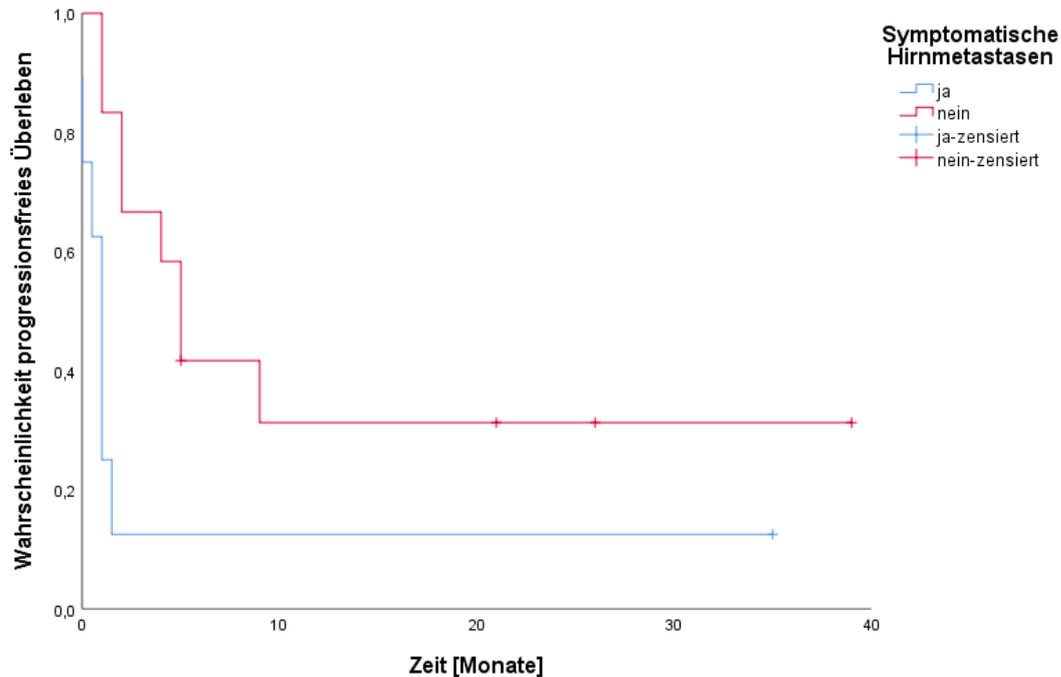
Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.2.2.6 Anzahl und Größe der Hirnmetastasen

Unter der Berücksichtigung der Anzahl und Größe der Metastasen konnte kein signifikanter Einfluss auf das PFS nachgewiesen werden ( $p = 0,512$ ;  $p = 0,125$ ).

### 3.2.2.7 Symptomatische Metastasen und Kortikosteroidtherapie

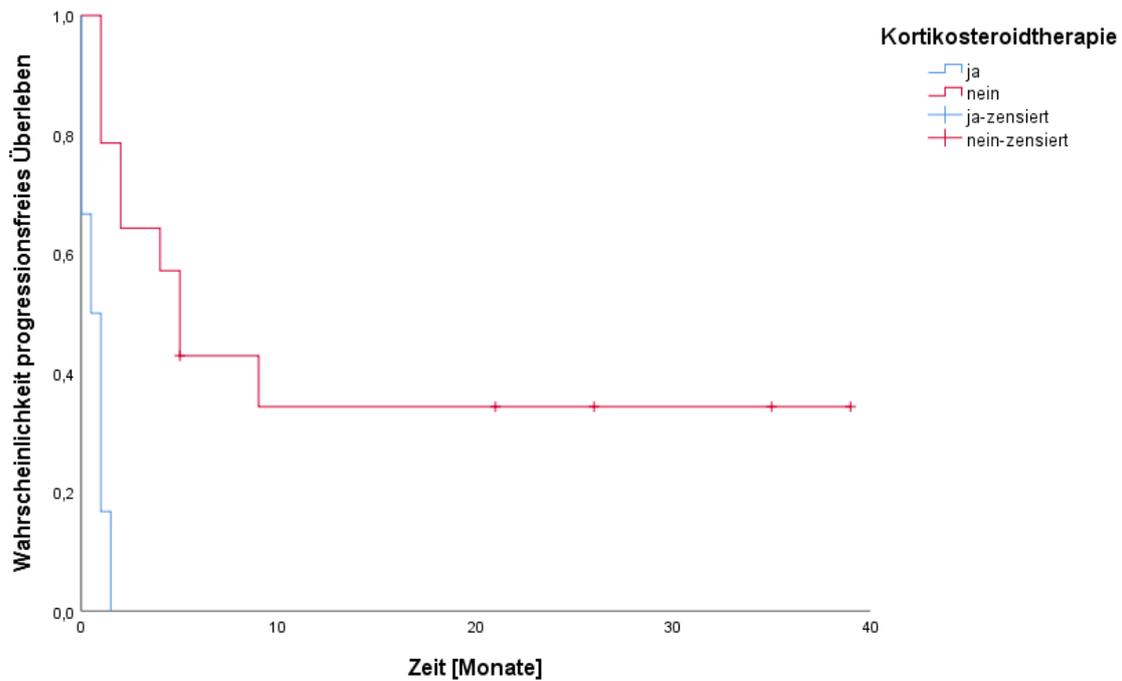
Waren zerebrale Metastasen symptomatisch ging dieses mit einem erhöhten Progressionsrisiko einher ( $p = 0,018$ ). Das mediane PFS lag bei einem Monat (KI 0,6 – 1,4) im Gegensatz zum medianen PFS von fünf Monaten (KI 3,3 – 5,7) bei asymptomatischen Patienten.



**Abb. 3–19: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss von symptomatischen Hirnmetastasen auf das progressionsfreie Überleben**

Quelle: Datenauswertung SPSS

Auch eine Kortikosteroidtherapie wirkte sich mit einem medianen PFS von 0,5 Monaten (KI 0 – 1,3) negativ aus. War eine Kortikosteroidtherapie nicht indiziert, verlängerte sich das mediane PFS auf fünf Monate (KI 3,2 – 6,8). Der p-Wert kleiner 0,001 konnte eine Signifikanz aufzeigen.



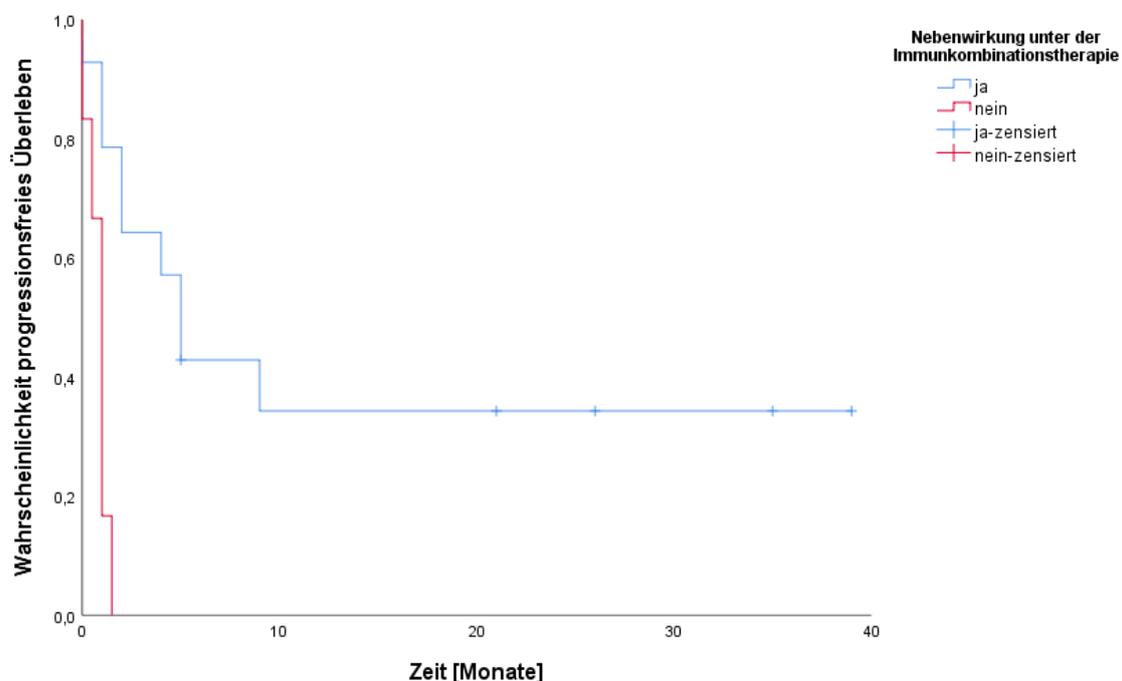
**Abb. 3–20: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss einer Kortikosteroidtherapie auf das progressionsfreie Überleben**

Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.2.2.8 Nebenwirkungen

Patienten mit Nebenwirkungen unter der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade hatten ein medianes PFS von fünf Monaten (KI 3,2 – 6,8). Ohne Nebenwirkungen lag das mediane PFS bei einem Monat (KI 0,7 – 1,3;  $p = 0,001$ ).

Ein Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen war ohne signifikanten Einfluss auf das PFS ( $p = 0,808$ ).



**Abb. 3–21: Kaplan-Meier-Kurve zum Einfluss von Nebenwirkungen auf das progressionsfreie Überleben**

Quelle: Datenauswertung SPSS

### 3.2.3 Intrakranielles Ansprechen

Das intrakranielle Ansprechen wurde gesondert unter den folgenden vier Faktoren betrachtet. Die Auswahl fiel auf die klinisch relevantesten in der Literatur beschriebenen prognostischen Faktoren, welche sich auch in unserem Kollektiv als signifikant im OS und/oder PFS zeigten.

#### 3.2.3.1 Auftreten von Nebenwirkungen

Traten bei den Patienten Nebenwirkungen unter der Therapie auf, hatte dieses einen signifikanten Einfluss auf das intrakranielle Ansprechen. Der exakte Chi<sup>2</sup>-Test (exakter Test nach Fisher) lag mit 0,001 im zuvor festgelegten Signifikanzbereich. Die intrakranielle ORR betrug 76,9 %.

### **3.2.3.2 Body-Mass-Index**

Patienten mit einem BMI größer 25 kg/m<sup>2</sup> wiesen eine intrakranielle ORR von 72,7 % auf. Dieses Ergebnis zeigte sich jedoch nicht signifikant (exakter Chi<sup>2</sup>-Test = 0,106).

### **3.2.3.3 Neutrophile Granulozyten**

Normwertige neutrophile Granulozytenzahlen lagen bei 16 der Patienten vor. Die intrakranielle ORR von 62,5 % war mit einem exakten Chi<sup>2</sup>-Test von 0,248 nicht signifikant.

### **3.2.3.4 Symptomatische Hirnmetastasen**

Insgesamt sieben Patienten wiesen vor der Einleitung der kombinierten Immuncheckpointblockade symptomatische Hirnmetastasen auf. Hiervon entwickelten 71,4 % eine progressive Erkrankung. Das Ergebnis lag mit einem exakten Chi<sup>2</sup>-Test von 0,217 außerhalb des festgelegten Signifikanzbereiches.

## 4 Diskussion

Durch die im Jahre 2016 erfolgte Zulassung der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade haben sich die Therapie und die Prognose des fortgeschrittenen Melanoms deutlich gewandelt. Die Wirksamkeit und Sicherheit der kombinierten Immuntherapie bei Patienten mit zerebralen Metastasen des Melanoms wurden erstmals 2018 in den Phase-II-Studien um Long und Tawbi untersucht. Die intrakranielle ORR betrug in der Analyse von Tawbi und Kollegen unter den asymptomatischen Patienten 55 %. Patienten mit symptomatischen Hirnfiliae erreichten hier eine intrakranielle ORR von 22 %. Durch das Team um Long wurden intrakranielle ORR von 56 % bei therapienaiven Patienten sowie 46 % in der Gesamtkohorte beobachtet (Long et al., 2018; Tawbi et al., 2018a).

Insgesamt ist die Evidenzlage der Immunkombinationstherapie mit diesen zwei Phase-II-Studien für die hirnmetastasierten Patienten noch unzureichend. Zahlreiche Ein- und Ausschlusskriterien schließen viele Patienten von der Studienteilnahme aus. Beispiele sind die oben genannten Symptome oder bestimmte Größen von Hirnmetastasen, die in Studien immer zum Therapieausschluss führten.

Die an unserem Zentrum durchgeführte Analyse zur Wirkung der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade bei Hirnmetastasen des Melanoms erfolgte, da bisher keine Daten aus dem Behandlungsalltag vorlagen. Welchen Einfluss haben bestimmte wichtige prognostische Faktoren oder Vortherapien? Um die Indikationslage für die Immunkombinationstherapie weiter zu verbessern und künftigen Patienten die optimale Therapiewahl zu ermöglichen, wurde in der vorliegenden retrospektiven Arbeit die therapeutische Effektivität und Verträglichkeit sowie die prognostischen Faktoren bei Hirnmetastasen des Melanoms unter dieser Therapie dokumentiert.

### 4.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Die epidemiologischen Analysedaten unseres Patientenkollektivs waren ähnlich zu denen in der Vergleichsliteratur. Das mediane Alter lag zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung bei 59 Jahren (Altersspanne 33 bis 79 Jahre). Entsprechende Daten finden sich bei den Immuntherapiearbeiten von Tawbi mit 59 Jahre (22 – 81 Jahre) (Tawbi et al., 2018a) und Long (Kohorte A = 59 Jahre / Kohorte B = 63 Jahre / Kohorte C = 51 Jahre) (Long et al., 2018).

Die zielgerichteten Therapiekollektive in den Studien von McArthur und Davies waren tendenziell jünger: 53,5 Jahre (McArthur et al., 2017) sowie 52 Jahre = Kohorte A, 54 Jahre = Kohorte B, 63 Jahre = Kohorte C und 46 Jahre = Kohorte D (Davies et al., 2017).

Die Alterskategorisierung jünger 65 Jahre oder älter erfolgte analog der Aufteilung von Davies (Davies et al., 2017).

Ebenso zeigte sich die Geschlechterverteilung in der Kohorte dieser Arbeit in vergleichbaren Untersuchungen ähnlich. Eine signifikante Relevanz für das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben konnte mittels einer univariaten Analyse nicht bestätigt werden. Die Mehrheit der Patienten war mit einem Prozentsatz von 65 % männlich (n = 13). In der Analyse von Long mit insgesamt 76 Patienten waren 77,6 % Männer und 22,4 % Frauen (Long et al., 2018). Auch bei Tawbi waren mit 69 % etwas mehr Männer eingeschlossen worden (Tawbi et al., 2018a). Eine Mehrheit an männlichen Patienten wurde ebenfalls in den bereits genannten Studien mit zielgerichteten Therapiekollektiven betrachtet (McArthur et al., 2017; Davies et al., 2017). Insgesamt gehen wir daher in unserer Kohorte von einem repräsentativen Patientenkollektiv aus.

## **4.2 Ansprechen und BRAF-Status**

Unsere analysierte Kohorte der 20 mit einer kombinierten Immuncheckpoint-Blockade behandelten Patienten entspricht im Gegensatz zu den bisher durchgeführten Studien einer Real-World-Situation. Das bedeutet, dass ein Großteil der Patienten bereits unterschiedliche Therapiemodalitäten auch in Kombination oder als Sequenztherapien erhalten hat. Ebenso erfolgte kein Ausschluss bei neurologischen Symptomen unter der zerebralen Metastasierung oder bei einem schlechten Allgemeinzustand. Die Ergebnisse dieser Arbeit enthalten somit Informationen zu Patientenprofilen, Behandlungsmustern und Ergebnissen von Patienten, die im Klinikalltag einer Dermatookologie zu finden sind.

Aus dem vorliegenden Kollektiv sind zwei Patienten innerhalb von vier Wochen nach der Erstgabe der kombinierten Immuntherapie verstorben. Das erste Staging zur Beurteilung des Ansprechens unter der Therapie konnte nicht stattfinden. Um eine Wirkung der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade beurteilen zu können, ist dieser Zeitraum zu kurz. Daher kann bei diesen Patienten keine valide Aussage zum Gesamtüberleben getroffen werden. Da unsere Analyse die reale alltägliche Situation widerspiegeln sollte, entschieden wir uns, die erhobenen Daten dennoch in die Berechnungen aufzunehmen. Das Ansprechen wurde in diesen beiden Fällen als PD gewertet.

Trotz dieser Situation zeigt sich das intrakranielle Ansprechen mit 57,9 % im Gesamtkollektiv sowie mit 62,5 % bei den systemtherapienaiven Patienten nahezu konkordant zu den Ergebnissen anderer Studien mit einer ICR allgemein = 46 % /

ICR ohne Vortherapie = 56 % (Long et al., 2018) und einer ICR asymptomatische Hirnmetastasen = 55 % / ICR symptomatische Hirnmetastasen = 22 % (Tawbi et al., 2018a).

Wurde zuvor eine Checkpointblockade in der Monotherapie verabreicht, verbesserte sich die intrakranielle ORR bei unseren Patienten auf 71,4 %, wovon 14,3 % eine CR und 57,1 % eine PR erreichten. Vergleicht man diese Ergebnisse mit dem Ansprechen der systemtherapienaiven Patienten, bei denen 25 % eine CR und 37,5 % eine PR erreichten, fällt bei den vorbehandelten Patienten eine geringere Ansprechtiefe auf. Dies zeigt, dass sobald Patienten für eine Immuntherapie sensibel sind, die Immunkombination in der Erstlinien-Therapie ein tieferes Ansprechen zur Folge hat. Bei unseren Patienten mit einer Checkpointmonotherapie in der Vorbehandlung wurde häufig aufgrund eines unzureichenden Ansprechens oder aber im Rahmen einer Sequenzgabe auf die Immunkombination umgestellt. Bei der Mehrzahl dieser Patienten konnte bereits unter der Monotherapie eine Aktivierung der Immunantwort erzielt werden. Die Gabe der kombinierten Checkpointblockade erbrachte in diesen Fällen zwar ein erneutes, jedoch häufig nicht so tiefes Ansprechen.

Das Überleben nach sechs Monaten wird von Long et al. mit 78 % angegeben und entspricht dem Ergebnis des Lübecker Kollektivs mit 75 % (Long et al., 2018).

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde in 60 % der Fälle eine BRAF-Mutation nachgewiesen. Dieser Nachweis zeigte in dieser Arbeit keinen signifikant prognostischen Einfluss auf das Überleben. Andere Autoren konnten den BRAF-Status als prognostischen Faktor für das Überleben der Patienten mit Hirnmetastasen ebenfalls ausschließen (Choong et al., 2017; Parakh et al., 2017; Tio et al., 2017; Sloot et al., 2018).

Erhielten BRAF-mutierte Patienten vor der Immunkombinationstherapie eine zielgerichtete Therapie musste ein deutlich reduziertes Ansprechen mit einer ORR von 28,6 % (n = 2) verzeichnet werden. Von den zwei profitierenden Patienten war eine komplette Remission und eine partielle Remission erreicht worden. Da bei dem Patienten mit einer CR ein Wechsel des Therapieregimes im Rahmen der Sequenzgabe erfolgte, ist hier davon auszugehen, dass es zu diesem Zeitpunkt noch nicht zu einer Resistenzentwicklung gekommen ist. Das ist vermutlich auch bei dem Patienten mit der PR der Fall. Hier war es aufgrund der Nebenwirkungen unter der zielgerichteten Therapie zu einer Dosisreduktion gekommen. Möglicherweise war der Erkrankungsprogress im Gehirn durch eine unzureichende Medikamentendosis eingetreten. Alle anderen Patienten waren vor der Immuntherapie unter der zielgerichteten Therapie progredient. Long et al. beobachteten einen ähnlichen Effekt; die ICR betrug lediglich 16 % für die BRAF-/MEK-Inhibitor

vorbehandelten Patienten (Long et al., 2018). Vermutlich wirkt sich die Entwicklung einer BRAF-Resistenz negativ auf das Ansprechen auf die folgende Immuntherapie aus.

Das ist bemerkenswert, denn BRAF-mutierte Patienten in der CheckMate-067 zeigten bei der ausschließlich extrazerebralen Metastasierung unter der Immunkombinationstherapie ein höheres 5-Jahres OS von 60 % gegenüber 48 % bei fehlender Mutation. In der Nivolumab Monotherapie Kohorte war der Effekt geringer und das 5-Jahres OS betrug 46 % beziehungsweise 43 % (Larkin et al., 2019).

Aufgrund dieser und unserer Daten befürworten wir eine kombinierte Immuntherapie in der Erstlinientherapie für die BRAF-mutierten Patienten, es sei denn, neurologische oder andere Symptome der Metastasierung erfordern eine schnelle Remissionseinleitung.

### **4.3 Body-Mass-Index**

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Body-Mass-Index auf das Gesamtüberleben. Bei 60 % der Patienten wurde ein BMI größer 25 kg/m<sup>2</sup> beobachtet. In einer Arbeit zum komplexen Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index und dem Ansprechen unter einer Immuncheckpoint-Inhibierung bei Melanompatienten betrug der Anteil übergewichtiger Studienteilnehmer 67 % (Donnelly et al., 2019). In unserer Analyse konnte in dieser Gruppe ein signifikanter Überlebensvorteil beobachtet werden. Dieses wird auch durch weitere Autoren bestätigt (Richtig et al., 2018; Donnelly et al., 2019). Unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und BMI entsteht ein schlüssiges Bild, nach dem ältere übergewichtige Männer nicht nur bei extrazerebralen Metastasen wie 2018 von McQuade et al. beobachtet, sondern nach unseren Daten nun auch bei zerebralen Metastasen des Melanoms ein günstigeres Ansprechen erzielen (McQuade et al., 2018). Da auch das enterale Mikrobiom Einfluss auf das Ansprechen unter Immuncheckpoint-Inhibitoren hat, wurde eine Assoziation zwischen den demographischen Parametern und dem Mikrobiom postuliert (Langan et al., 2018). Ob dieses bisher weitgehend ungeklärte Phänomen sich auf andere Entitäten übertragen lässt, ist noch offen.

### **4.4 ECOG-PS**

Der Einfluss des ECOG-PS in der Therapie beim Melanom wurde bereits in unterschiedlichen Studien untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass ein schlechter ECOG-PS Wert  $\geq 2$  mit einer ungünstigeren Prognose einhergeht (Nakamura et al. 2016; Schadendorf et al. 2019). Schadendorf und Kollegen beobachteten 2019 in der CheckMate-172 ein medianes OS von 2,4 Monaten bei einem ECOG-PS Wert 2. Auch in unserem Kollektiv war

ein hochsignifikanter Überlebensvorteil ( $p < 0,001$ ) bei Patienten mit einem ECOG-PS Wert von 0 bis 1 gegenüber einem ECOG-PS Wert größer 1 zu beobachten.

Da in der Gruppe ECOG-PS Wert größer 1 jedoch nur Daten eines Patienten vorlagen, sind diese Ergebnisse kritisch zu bewerten. Trotzdem ist davon auszugehen, dass ein höherer ECOG-PS Wert hinweisend auf eine bereits fortgeschrittene Erkrankung ist. Somit sollte die Erfassung des ECOG-PS einen Bestandteil bei der Anamneseerhebung darstellen, um das interdisziplinäre Therapieregime bestmöglich zu planen.

#### **4.5 Neutrophile Granulozyten**

In der Literatur werden die neutrophilen Granulozyten in der Immuntherapie als ein prädiktiver Faktor beschrieben. In mehreren Arbeiten gingen über die Norm erhöhte Neutrophilen-Spiegel mit einer ungünstigeren Prognose unter der Gabe von Ipilimumab einher (Valpione et al., 2015; Ferrucci et al., 2016; Nakamura et al., 2016). Dieses wurde ebenso unter der Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab beobachtet (Weide et al., 2016). Auch im Lübecker Kollektiv konnten diese Beobachtungen bestätigt werden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit einem medianen Überleben von 42 Monaten bei Normwerten im Gegensatz zu vier Monaten bei pathologisch erhöhten Werten.

#### **4.6 PD-L1-Expression**

Ein weiterer Faktor, der in umfassenden Analysen untersucht wurde, ist der PD-L1-Status vor Einleitung einer Immuncheckpoint-Blockade. Bei hoher prätherapeutische PD-L1-Expression größer 5 % auf den Tumorzellen bei extrazerebraler Metastasierung wurde ein PFS von 14 Monaten unter der Immunkombinationstherapie sowie der Nivolumab Monotherapie beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigten PD-L1 negative Patienten ein längeres PFS unter der Immunkombination im Gegensatz zu der Nivolumab Monotherapie (11,2 Monate versus 5,3 Monate) (Larkin et al., 2015).

In der Arbeit von Long und Kollegen konnte gezeigt werden, dass eine PD-L1-Expression größer 1 % mit einer besseren Prognose vergesellschaftet ist. Insbesondere in der Kohorte A, welche die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab erhielt, wurde bei Patienten mit einer Expression größer 1 % ein längeres intrakranielle PFS gegenüber Patienten ohne PD-L1-Expression gemessen (Long et al., 2018).

In unserer Analyse lagen in 45 % der Fälle Werte zum PD-L1-Status vor. Es zeigte sich bei einem positivem Status ein signifikant längeres medianes OS von 42 Monaten im Gegensatz zu fünf Monaten bei fehlender Expression ( $p = 0,002$ ). In Betrachtung des PFS konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Im Gegensatz dazu konnten andere Autoren zeigen, dass der PD-L1-Status zur Vorhersage des Überlebens von Melanompatienten weniger bedeutsam ist als die Infiltration des Primärtumors mit Immunzellen (Kümpers et al., 2019).

Insgesamt ist die Aussagefähigkeit der prätherapeutischen PD-L1-Expression auf Tumorzellen nicht prädiktiv.

#### **4.7 Anzahl und Größe der Hirnmetastasen**

Viele Studien beschäftigen sich mit der Anzahl der Hirnfiliae als prognostischem Faktor auf das Überleben der Melanompatienten.

Im Hinblick auf die Anzahl der Hirnmetastasen konnte bei unseren Patienten ein signifikanter Einfluss auf das Überleben, mit deutlich ungünstiger Prognose für mehr als vier Metastasen beobachtet werden. Dieses wurde auch in einer multizentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie aus Tübingen bestätigt (Amaral et al., 2020).

In einer weiteren Analyse wurde bestätigt, dass Patienten mit multiplen zerebralen Filiae oder leptomeningealer Beteiligung eine schlechtere Prognose aufweisen, als Patienten mit einer einzelnen Hirnmetastase (Eigentler et al., 2011).

Singuläre Metastasen werden, wenn anatomisch möglich, einer neurochirurgischen Exzision unterzogen. Bei bis zu vier Metastasen kann in der Regel eine stereotaktische Radiatio in Betracht gezogen werden. Wurde diese vor Einleitung der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade bei unseren Patienten durchgeführt, zeigte sich eine intrakranielle ORR von 75 %. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant in Betrachtung des Gesamtüberlebens oder des progressionsfreien Überlebens.

Neben der Anzahl der Hirnmetastasen wurde in dieser Analyse auch die Metastasengröße berücksichtigt. Hierzu lagen uns Daten von 12 Patienten vor. Metastasen größer 30 mm gingen mit einer signifikant schlechteren Prognose einher.

Aufgrund des guten Ansprechens von kleinen Metastasen ist zu diskutieren, ob in diesen Fällen künftig auf eine Stereotaxie verzichtet werden kann.

---

## 4.8 Symptomatische zerebrale Metastasen und Kortikosteroidtherapie

Zerebrale Metastasen können je nach Lage und Größe neurologische Symptome auslösen. In dem vorliegenden Patientenkollektiv aus Lübeck lagen bei 40 % der Fälle symptomatische Hirnmetastasen vor, die hohe Rate an symptomatischen Metastasen spiegelt die Versorgungsrealität wider. In den bereits zitierten Phase-II-Studien zur Immun-kombinationstherapie wurden bisher nur Daten zu Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen publiziert. Ein Grund für diese Patientenauswahl ist, dass aus der Phase-II-Studie mit Ipilimumab bekannt war, dass Symptomatik das Ansprechen auf Ipilimumab drastisch verschlechtert hat (Margolin et al., 2012). Diese Verteilung mit 40 % symptomatischen Patienten ähnelt den Angaben in der Arbeit von Parakh und Kollegen, in welcher bei 30 % der Patienten eine symptomatische zerebrale Metastasierung beschrieben wurde. Der Nachweis einer neurologischen Symptomatik ging hier mit einem schlechteren Überleben im Vergleich zu den Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen einher. Die Werte erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau (Parakh et al., 2017). Es wurden bisher nur auf einem Kongress Daten zu symptomatischen Patienten unter der Immunkombinationstherapie veröffentlicht. Darin bestätigte sich die Aussage, dass Symptomatik und resultierende Glukokortikoid-Therapie zu einem schlechteren Ansprechen führt. Die Remissionsrate sank auf 22 % (bei asymptomatischen Patienten 55 %) und das intrakranielle progressionsfreie Überleben nach sechs Monaten betrug nur 19 % (für asymptomatische Patienten 63 %) (Tawbi et al., 2019).

In unserer Analyse konnte das Auftreten von neurologischen Symptomen als ein signifikanter negativer prognostischer Faktor für das progressionsfreie Überleben bestätigt werden. Auf das Gesamtüberleben unterliegen die Ergebnisse keinem signifikanten Einfluss, aber einem klaren Trend. Interessant ist dabei, dass in unserem Kollektiv sich eine Steroidtherapie bei vorhandener Symptomatik signifikant negativ sowohl auf das mediane OS als auch auf das PFS auswirkte. In der o.g. Kongresspublikation von Tawbi waren nur Glukokortikoiddosen bis 4 mg Dexamethason pro Tag gestattet. Diesen Wert haben wir deutlich überschritten. Wenn auch die kumulativen Glukokortikoiddosen in unserer Arbeit nicht detailliert analysiert sind, folgen wir in der Krankenversorgung allgemeinen Regeln der Therapie von Hirnmetastasen und erreichen zu Beginn einer Therapie Anfangsdosen von 16 mg Dexamethason täglich, die sukzessive reduziert werden. Grundsätzlich bestätigen unsere Daten, dass der Einsatz von Glukokortikoiden für die Immuntherapie von Hirnmetastasen nachteilig ist.

## 4.9 Nebenwirkungen

Das Spektrum an Nebenwirkungen unter der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade ist aus umfangreichen Studien bekannt und spiegelt sich auch in unserem Kollektiv wider. Bei 70 % unserer Patienten kam es innerhalb des Beobachtungszeitraums zum Auftreten von unerwünschten Begleiterscheinungen. Ähnliche Angaben finden sich in der Phase-II-Studie CheckMate-172, in der behandlungsassoziierte Nebenwirkungen in 67,6 % der Fälle beobachtet wurden (Schadendorf et al., 2019). Weitere Analysen beschreiben Nebenwirkungen unter der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade in 95,5 % (Larkin et al., 2015), beziehungsweise 97 % der Fälle (Long et al., 2018).

Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen war in unserer Analyse mit einem signifikant längerem OS sowie PFS vergesellschaftet. Auch das intrakranielle Ansprechen zeigte sich in dieser Patientengruppe mit einer intrakraniellen ORR von 76,9 % signifikant höher. Diese Ergebnisse werden durch andere Arbeiten bestätigt (Dick et al., 2016; Freeman-Keller et al., 2016; Weber et al., 2017).

## 4.10 Selbstkritische Aspekte

Wie alle Beobachtungsstudien ist auch diese retrospektive Analyse anfällig für Ungenauigkeiten und fehlende Daten. Aufgrund der kleinen Kohorte von 20 Patienten sind durch die Unterteilung in einzelne Subgruppen wie zum Beispiel die Aufteilung nach BRAF-Status, nur geringe Fallzahlen erreicht worden. Hierdurch und auch aufgrund der unregelmäßigen Verteilung der fehlenden Werte pro Variable ist von einer Ergebnisverzerrung auszugehen. Insbesondere bei den lückenhaft vorliegenden Daten zum PD-L1-Status weisen die Ergebnisse nur eine begrenzte Aussagefähigkeit auf. Ebenso lagen uns nicht in allen Fällen die Werte zur Hirnmetastasengröße vor. Daher empfiehlt es sich eine weiterführende Studie mit derselben Fragestellung prospektiv anzulegen.

Von unserem Kollektiv verstarben zwei Patienten innerhalb von vier Wochen nach der Erstgabe der Immunkombination. Zu diesen Patienten lagen uns keine Stagingbefunde zur Verlaufsbeurteilung vor. In fünf weiteren Fällen wurde zwar eine zerebrale Kontrolluntersuchung durchgeführt, jedoch erfolgte aufgrund des meist präfinalen Zustandes aus ethischen Gründen keine erneute extrazerebrale Bildgebung. Somit ist hier nur eine begrenzte Beurteilung der Medikamentenwirksamkeit möglich.

## 5 Zusammenfassung

Zerebrale Filiae beim Melanom sind mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Durch die Zulassung der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade hat sich die Systemtherapie des fortgeschrittenen Melanoms jedoch deutlich verbessert. Mit den zwei Phase-II-Studien von Long et al. und Tawbi et al. aus dem Jahre 2018 zur Wirksamkeit und Sicherheit der Immunkombinationstherapie für diese hirnmetastasierten Patienten ist die Evidenzlage nur unzureichend.

In der vorliegenden Analyse wurden die Daten von 20 Melanompatienten mit einer zerebralen Metastasierung, die im Zeitraum von April 2016 bis zum Oktober 2018 an der Dermatologie des UKSH Campus Lübeck mit einer Immunkombinationstherapie behandelt worden sind, erhoben. Die Nachbeobachtung des Patientenkollektivs endete im September 2019. Dabei wurde statistisch untersucht, welche Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die drei Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und intrakranielles Ansprechen aufweisen. Hier kamen Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (Log-Rank-Tests) sowie der exakte Test nach Fisher (exakter Chi<sup>2</sup>-Test) zur Anwendung.

Eine prognostische Signifikanz für das OS und PFS in der Real-World-Situation konnte bei dem Body-Mass-Index, dem ECOG PS, dem Vorliegen von symptomatischen Hirnfiliae mit Kortikosteroidtherapie sowie dem Auftreten von Nebenwirkungen unter der Immunkombinationstherapie bestätigt werden. Zusätzlich zeigten die Anzahl und Größe der Hirnmetastasen sowie die neutrophilen Granulozytenzahlen einen signifikanten Einfluss auf das OS. Eine zuvor durchgeführte zielgerichtete Therapie konnte als negativer prädiktiver Faktor für das PFS im Klinikalltag herausgearbeitet werden. Das intrakranielle Ansprechen war in unserem Kollektiv durch das Auftreten von Nebenwirkungen unter der Therapie positiv beeinflusst.

Das mediane Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs betrug neun Monate (KI 4,6 – 13,4). Bei 21,1 % der Patienten wurde unter der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade eine komplette Remission der zerebralen Filiae erreicht. Die intrakranielle objektive Ansprechrates (ORR) belief sich auf 57,9 %. Bei 36,8 % der Patienten kam es unter der Therapie zu einem intrazerebralen Progress. Extrazerebral wurden eine ORR von 58,3 % erreicht. Eine progressive Erkrankung wurde bei 25 % der Fälle beobachtet.

Die vorliegende Arbeit spiegelt den Klinikalltag wider und liefert mit vorangegangenen Studien vergleichbare Ergebnisse. Auch nach einer selbstkritischen Betrachtung unserer Real-World-Daten kann abschließend durch diese Analyse bestätigt werden, dass Patienten mit einer zerebralen Metastasierung von der kombinierten Immuncheckpoint-Blockade in der Erstlinien-Therapie profitieren.

## 6 Literatur

Amaral T, Kiecker F, Schaefer S, Stege H, Kaehler K, Terheyden P, Gesierich A, Gutzmer R, Haferkamp S, Uttikal J, Berking C, Rafei-Shamsabadi D, Reinhardt L, Meier F, Karoglan A, Posch C, Gambichler T, Pfoehler C, Thoms K, Tietze J, Debus D, Herbst R, Emmert S, Loquai C, Hassel JC, Meiss F, Tueting T, Heinrich V, Eigentler T, Garbe C, Zimmer L; \*German Dermatological Cooperative Oncology Group: Combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab with and without local therapy in patients with melanoma brain metastasis: a DeCOG\* study in 380 patients. *J Immunother Cancer* 8(1) (2020)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms Version 3.2 – Oktober 2019 AWMF-Register-Nummer: 032/024OL

Choong ES, Lo S, Drummond M, Fogarty GB, Menzies AM, Guminski A, Shivalingam B, Clarke K, Long GV, Hong AM: Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies. *Eur J Cancer* 75, 169-178 (2017)

Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ, Hwu P, Bedikian A: Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 117, 1687-1696 (2011)

Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, Chiarion-Sileni V, Thomas L, Lesimple T, Mortier L, Moschos SJ, Hogg D, Márquez-Rodas I, Del Vecchio M, Lebbé C, Meyer N, Zhang Y, Huang Y, Mookerjee B, Long GV: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multi-cohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 18(7), 863-873 (2017)

Dick J, Lang N, Slynko A, Kopp-Schneider A, Schulz C, Dimitrakopoulou- Strauss A, Enk AH, Hassel JC: Use of LDH and autoimmune side effects to predict response to ipilimumab treatment. *Immunotherapy* 8(9), 1033-44 (2016)

Donnelly D, Bajaj S, Yu J, Hsu M, Balar A, Pavlick A, Weber J, Osman I, Zhong J: The complex relationship between body mass index and response to immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma patients. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* Volume 7, Article number 222 (2019)

Eigentler TK, Figl A, Krex D, Mohr P, Mauch C, Rass K, Bostroem A, Hesse O, Koelbl O, Garbe C, Schadendorf D, Dermatologic Cooperative Oncology Group and the National Interdisciplinary Working Group on Melanoma: 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), 1697-703 (2011)

Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, Del Vecchio M, Maio M, Antonini Cappellini GC, Guidoboni M, Queirolo P, Savoia P, Mandalà M, Simeone E, Valpione S, Altomonte M, Spagnolo F, Cocorocchio E, Gandini S, Giannarelli D, Martinoli C: Baseline Neutrophils and Derived Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: Prognostic Relevance in Metastatic Melanoma Patients Receiving Ipilimumab. *Ann Oncol.* 27(4), 732-8 (2016)

Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zacest AC, Besser M, Milton GW, McCarthy WH, Thompson JF: Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol.*, 22(7), 1293-300 (2004)

Fischer GM, Jalali A, Kircher DA, Lee WC, McQuade JL, Haydu LE, Joon AY, Reuben A, de Macedo MP, Carapeto FCL, Yang C, Srivastava A, Ambati CR, Sreekumar A, Hudgens CW, Knighton B, Deng W, Ferguson SD, Tawbi HA, Glitza IC, Gershenwald JE, Vashisht Gopal YN, Hwu P, Huse JT, Wargo JA, Futreal PA, Putluri N, Lazar AJ, DeBerardinis RJ, Marszalek JR, Zhang J, Holmen SL, Tetzlaff MT, Davies MA: Molecular Profiling Reveals Unique Immune and Metabolic Features of Melanoma Brain Metastases. *Cancer Discov.* 9(5), 628-645 (2019)

Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS: Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Cancer Res* 22(4), 886-94 (2016)

Gemeinsamer Bundesausschuss, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Nivolumab (Opdivo®), Modul 2 E, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete, 2017

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF: Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 67(6), 472-492 (2017)

Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, Tsiouris AJ, Cohen J, Vortmeyer A, Jilaveanu L, Yu J, Hegde U, Speaker S, Madura M, Ralabate A, Rivera A, Rowen E, Gerrish H, Yao X, Chiang V, Kluger HM: Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17(7), 976-983 (2016)

Gutzmer R: Malignes Melanom: Durchbruch in der Therapie. *Dtsch Arztebl* 111(45), 24-25 (2014)

Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28, 119-142 (2017)

Hepner A, Salgue A, Dos Anjos CA, Sahade M, Camargo VP, Garicochea B, Shoushtari AN, Postow MA, Fernandes GS, Munhoz RR: Treatment of advanced melanoma - A changing landscape. *Rev Assoc Med Bras* 63(9), 814-823 (2017)

Kümpers C, Jokic M, Haase O, Offermann A, Vogel W, Grätz V, Langan EA, Perner S, Terheyden P: Immune Cell Infiltration of the Primary Tumor, Not PD-L1 Status, Is Associated With Improved Response to Checkpoint Inhibition in Metastatic Melanoma. *Frontiers in Medicine* Volume 6, Article 27 (2019)

Langan EA, Grätz V, Billmann F, Zillikens D, Terheyden P: Does the gastrointestinal microbiome contribute to the 'obesity paradox' in melanoma survival?. *British Journal of Dermatology* 179, 225-226 (2018)

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, F. Hodi FS, Wolchok JD: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 373, 23-34 (2015)

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD: Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 381(16), 1535-1546 (2019)

Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, Puzanov I, Hauschild A, Robert C, Algazi A, Mortier L, Tawbi H, Wilhelm T, Zimmer L, Swartzky J, Swann S, Martin AM, Guckert M, Goodman V, Streit M, Kirkwood JM, Schadendorf D.: Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 13(11), 1087-95 (2012)

Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, Wilmott JS, Edwards J, Gonzalez M, Scolyer RA, Menzies AM, McArthur GA: Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 19(5), 672-681 (2018)

Lüttmann N, Grätz V, Haase O, Eckey T, Langan EA, Zillikens D, Terheyden P: Rapid remission of symptomatic brain metastases in melanoma by programmed-death-receptor-1 inhibition. *Melanoma Res.* 26(5), 528-31 (2016)

---

Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J: Prognostic Factors in Metastatic Melanoma: A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trials. *J Clin Oncol* 22, 3782-3793 (2000)

Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, Wolchok JD, Clark JI, Sznol M, Logan TF, Richards J, Michener T, Balogh A, Heller KN, Hodi FS: Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13(5), 459-65 (2012)

Matteo S, Long C, Long GV: Ipilimumab Combined with Nivolumab: A Standard of Care for the Treatment of Advanced Melanoma?. *CCR Drug Updates*, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2944 (2016)

McArthur GA, Maio M, Arance A, Nathan P, Blank C, Avril MF, Garbe C, Hauschild A, Schandendorf D, Hamid O, Fluck M, Thebeau M, Schachter J, Kefford R, Chamberlain M, Makrutzki M, Robson S, Gonzalez R, Margolin K: Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol*. 28(3), 634-641 (2017)

McQuade JL, Daniel CR, Hess KR, Mak C, Wang DY, Rai RR, Park JJ, Haydu LE, Spencer C, Wongchenko M, Lane S, Lee DY, Kaper M, McKean M, Beckermann KE, Rubinstein SM, Rooney I, Musib L, Budha N, Hsu J, Nowicki TS, Avila A, Haas T, Puligandla M, Lee S, Fang S, Wargo JA, Gershenwald JE, Lee JE, Hwu P, Chapman PB, Sosman JA, Schandendorf D, Grob JJ, Flaherty KT, Walker D, Yan Y, McKenna E, Legos JJ, Carlino MS, Ribas A, Kirkwood JM, Long GV, Johnson DB, Menzies AM, Davies MA: Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol*. 19(3), 310-322 (2018)

Müller-Horvat C, Radny P, Eigentler TK, Schäfer J, Pfannenberger C, Horger M, Khorchidi S, Nägele T, Garbe C, Claussen CD, Schlemmer HP: Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 42(3), 342-50 (2006)

Nakamura Y, Kitano S, Takahashi A, Tsutsumida A, Namikawa K, Tanese K, Abe T, Funakoshi T, Yamamoto N, Amagai M, Yamazaki N: Nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy. *Oncotarget* 7(47), 77404–77415 (2016)

Nowak-Sadzikowska J, Walasek T, Jakubowicz J, Blecharz P, Reinfuss M: Current treatment options of brain metastases and outcomes in patients with malignant melanoma. *Rep Pract Oncol Radiother* 21(3), 271-7 (2016)

Parakh S, Park JJ, Mendis S, Rai R, Xu W, Lo S, Drummond M, Rowe C, Wong A, McArthur G, Haydon A, Andrews MC, Cebon J, Guminski A, Kefford RF, Long GV, Menzies AM, Klein O, Carlino MS: Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer*, 116(12), 1558-1563 (2017)

Prins RM, Vo DD, Khan-Farooqi H, Yang MY, Soto H, Economou JS, Liau LM, Ribas A: NK and CD4 cells, collaborate to protect against melanoma tumor formation in the brain. *J Immunol.* 177(12), 8448-55 (2006)

Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, von Althann C, Lamb LA, Alvarado G, Bilsky MH, Gutin PH: Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol.* 10(2), 199-207 (2008)

Richtig G, Hoeller C, Wolf M, Wolf I, Rainer BM, Schulter G, Richtig M, Grübler MR, Gappmayer A, Haidn T, Kofler J, Huegel R, Lange-Asschenfeldt B, Pichler M, Pilz S, Heinemann A, Richtig E: Body mass index may predict the response to ipilimumab in metastatic melanoma: An observational multi-centre study. *PLoS One* 13(10):e0204729 (2018)

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 GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* ;372(1), 30-9 (2015)

Robert-Koch-Institut in: Zentrum für Krebsregisterdaten GdeK, editor. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe (2017)

Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A: Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life* 7(4), 572–576 (2014)

Sansom DM: CD28, CTLA-4 and their ligands: who does what and to whom?. *Immunology* 101(2), 169-77 (2000)

Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Chesney J, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Walker D, Bhone R, Larkin J, Postow MA: Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol.* 35(34), 3807-3814 (2017)

Schadendorf D, Ascierto PA, Haanen J, Espinosa E, Demidov L, Garbe C, Guida M, Lorigan P, Chiarion-Sileni V, Gogas H, Maio M, Fierro MT, Hoeller C, Terheyden P, Gutzmer R, Guren TK, Bafaloukos D, Rutkowski P, Plummer R, Waterston A, Kaatz M, Mandala M, Marquez-Rodas I, Muñoz-Couselo E, Dummer R, Grigoryeva E, Young TC, Nathan P: Safety and efficacy of nivolumab in challenging subgroups with advanced melanoma who progressed on or after ipilimumab treatment: A single-arm, open-label, phase II study (Check-Mate 172). *European Journal of Cancer* 121, 144-153 (2019)

Sloot S, Chen YA, Zhao X, Weber JL, Benedict JJ, Mulé JJ, Smalley KS, Weber JS, Zager JS, Forsyth PA, Sondak VK, Gibney GT: Improved survival of patients with melanoma brain metastases in the era of targeted BRAF and immune checkpoint therapies. *Cancer* 124(2), 297-305 (2018)

Staudt M, Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Bamberg M, Tatagiba M, Brossart P, Garbe C: Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 102(8), 1213-8 (2010)

Tawbi HA, Chung C, Margolin K: Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 379(22) 2178 (2018a)

Tawbi HA, Boutros C, Kok D, Robert C, McArthur G: New Era in the Management of Melanoma Brain Metastases. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 38, 741-750 (2018b)

Tawbi HA, Forsyth P, Hodi FS, Lao C, Moschos S, Hamid O, Atkins MB, Lewis K, Thomas RP, Glaspy JA, Jang S, Algazi A, Khushalani NI, Postow MA, Pavlick AC, Ernstoff M, Reardon DA, Balogh A, Rizzo J, Margolin K: Efficacy and Safety of the Combination of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Melanoma and Asymptomatic or Symptomatic Brain Metastases (CheckMate 204). *ASCO, Abstract #9501, Oral Presentation* (2019)

Terheyden P, Krackhardt A, Eigentler T: Systemtherapie des Melanoms. *Deutsches Ärzteblatt* 116, 497-503 (2019)

Tio M, Wang X, Carlino MS, Shivalingam B, Fogarty GB, Guminski AD, Lo S, Hong AM, Menzies AM, Long GV: Survival and prognostic factors for patients with melanoma brain metastases in the era of modern systemic therapy. *Pigment Cell Melanoma Res* 31(4), 509-515 (2017)

Valpione S, Martinoli C, Fava P, Mocellin S, Campana LG, Quaglino P, Ferrucci PF, Pigozzo J, Astrua C, Testori A, Chiarion-Sileni V: Personalised medicine: Development and external validation of a prognostic model for metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Eur. J. Cancer* 51(14), 2086-94 (2015)

Wan PTC, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, Cancer Genome Project, Jones CM, Marshall CJ, Springer CJ, Barford D, Marais R: Mechanism of Activation of the RAF-ERK Signaling Pathway by Oncogenic Mutations of B-RAF. *Cell* Vol 116(6), 855-867 (2004)

Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, Sznol M, Long GV, Li H, Waxman IM, Jiang J, Robert C: Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 35(7), 785-792 (2017)

Weide B, Richter S, Büttner P, Leiter U, Forschner A, Bauer J, Held L, Eigentler TK, Meier F, Garbe C: Serum S100B, Lactate Dehydrogenase and Brain Metastasis Are Prognostic Factors in Patients with Distant Melanoma Metastasis and Systemic Therapy. *PLoS one* 8(11), e81624 (2013)

Weide B, Martens A, Hassel JC, Berking C, Postow MA, Bisschop K, Simeone E, Mangana J, Schilling B, Di Giacomo AM, Brenner N, Kähler K, Heinzerling L, Gutzmer R, Bender A, Gebhardt C, Romano E, Meier F, Martus P, Maio M, Blank C, Schadendorf D, Dummer R, Ascierto PA, Hossers G, Garbe C, Wolchok JD: Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res* 22(22), 5487-5496 (2016)

Wellbrock C, Karasarides M, Marais R: The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5(11), 875-85 (2004)

Wilson EH, Weninger W, Hunter CA: Trafficking of immune cells in the central nervous system. *J Clin Invest* 120, 1368–79 (2010)

## A Anhang

### Anlagenverzeichnis

A.1	Ethikanzeige.....	68
A.2	Zusammenfassung Patientendaten.....	69

## A.1 Ethikanzeige



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

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

im Hause

Frau Allerheiligen, per E-Mail: [Judith.Allerheiligen@uksh.de](mailto:Judith.Allerheiligen@uksh.de)

### 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](mailto:ethikkommission@uni-luebeck.de)

**Aktenzeichen: 19-050A**

Datum: 11. Februar 2019

### **Kombinierte Immuncheckpoint-Blockade in der Therapie aktiver Hirnmetastasen eines Melanoms Ihr Schreiben vom 29. Januar 2019**

Sehr geehrter Herr Dr. Terheyden,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.

Es werden ausschließlich anonymisierte Daten verarbeitet.

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zur Kenntnis. Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird nicht für notwendig erachtet.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'A. Katalinic'.

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender

**Abb. A.1–1: Genehmigung durch die Ethik-Kommission**

## A.2 Zusammenfassung Patientendaten

Merkmal	Anzahl der Patienten (n)	Gültiger Anteil in %	Fehlende Werte
<b>Geschlecht</b>			
männlich	13	65	
weiblich	7	35	
<b>Alter bei Einleitung kombinierter Immuntherapie</b>			
< 65 Jahre	13	65	
≥ 65 Jahre	7	35	
<b>ECOG-PS Wert</b>			1
0 – 1	18	94,7	
≥ 2	1	5,3	
<b>BMI</b>			
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	12	60	
18,5 kg/m <sup>2</sup> – 24,9 kg/m <sup>2</sup>	7	35	
< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	1	5	
<b>Laborparameter</b>			
S100B			1
normwertig	6	31,6	
pathologisch	13	68,4	
LDH			1
normwertig	10	52,6	
pathologisch	9	47,4	
Thrombozyten			1
normwertig	17	89,5	
pathologisch	2	10,5	
Lymphozyten			1
normwertig	9	47,4	
pathologisch	10	52,6	
Eosinophile Granulozyten			1
normwertig	13	68,4	
pathologisch	6	31,6	
Neutrophile Granulozyten			1
normwertig	16	84,2	
pathologisch	3	15,8	
CRP			5
normwertig	8	53,5	
pathologisch	7	46,7	

**Tab. A.2-1: Zusammenfassung Patientendaten (Teil 1)**

Quelle: Elektronische Patientendatenbank

Merkmal	Anzahl der Patienten (n)	Gültiger Anteil in %	Fehlende Werte
<b>Mutationsstatus</b>			
BRAF			
positiv	12	60	
Wildtyp	8	40	
NRAS			7
positiv	3	23,1	
Wildtyp	10	76,9	
c-KIT			7
positiv	2	15,4	
Wildtyp	11	84,6	
<b>PD-L1-Expressionsrate</b>			11
positiv	7	77,8	
negativ	2	22,2	
<b>Hirnmetastasenanzahl</b>			
1	6	30	
2 – 4	8	40	
> 4	6	30	
<b>Hirnmetastasengröße</b>			8
< 10 mm	5	41,7	
10 mm – 30 mm	4	33,3	
> 30 mm	3	25	
<b>Kortikosteroidtherapie</b>			
ja	6	30	
nein	14	70	
<b>Neurologische Symptome</b>			
ja	8	40	
nein	12	60	
<b>Extrazerebrale Metastasen</b>			
ja	17	85	
nein	3	15	
<b>Systemische Vortherapie</b>			
ja	11	55	
nein	9	45	
<b>Stereotaktische Radiatio</b>			
ja	4	20	
nein	16	80	
<b>Ganzhirnradiatio</b>			
ja	2	10	
nein	18	90	

Tab. A.2-2: Zusammenfassung Patientendaten (Teil 2)

Quelle: Elektronische Patientendatenbank

---

<b>Merkmal</b>	<b>Anzahl der Patienten (n)</b>	<b>Gültiger Anteil in %</b>	<b>Fehlende Werte</b>
<b>Operation</b>			
ja	3	15	
nein	17	85	
<b>Nebenwirkungen unter kombinierter Immuntherapie</b>			
ja	14	70	
nein	6	30	

**Tab. A.2-3: Zusammenfassung Patientendaten (Teil 3)**

Quelle: Elektronische Patientendatenbank

## Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Patrick Terheyden für die Überlassung des Themas und seine sehr gute Betreuung über den gesamten Zeitraum der Erstellung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Detlef Zillikens, Direktor der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des UKSH Campus Lübeck, für den Ansporn sowie die Möglichkeit der Durchführung meiner Arbeit und der Bereitstellung der Patientenakten bedanken.

Auch dem Team um Frau Prof. Dr. med. rer. biol. hum. Inke König, insbesondere Herrn Björn-Hergen Laabs, aus dem Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck möchte ich für die Beratung bei statistischen Fragestellungen und Auswertungen meinen Dank aussprechen.

Ebenfalls bedanke ich mich bei meinen lieben Kollegen Ewan Langan, Victoria Hagelstein und dem gesamten Studienzentrum für die Unterstützung und stets offenen Ohren.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Mann Steffen sowie meinen Eltern für die liebevolle und unablässige Hilfe.

---

## Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name: Judith Allerheiligen  
Geburtsdatum: 08. Dezember 1983  
Geburtsort: Osterholz-Scharmbeck



### Akademische Ausbildung

09/2018 – 06/2020      Dissertation in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck  
Doktorvater: PD Dr. med. Patrick Terheyden

10/2008 – 05/2015      Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

19.05.2015                Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10.04.2014                Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

16.03.2011                Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Beruflicher Werdegang

Seit 08/2015              Assistenzärztin in der Dermatologie, Allergologie und Venerologie UKSH Campus Lübeck

10/2006 – 09/2008      Gesundheits- und Krankenpflegerin im DIAKO Ev. Diakonie-Krankenhaus gGmbH, Bremen

