



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Medizinische Fakultät Mannheim  
Dissertations-Kurzfassung**

**Identifizierung prädiktiver Biomarker für die Immuntherapie mit PD-1-Antikörpern beim metastasierten malignen Melanom**

Autor: Karin Désirée Evelyn Christina Schäfer  
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Doktorvater: Prof. Dr. J. Utikal

**Einführung**

Das maligne Melanom ist ein aggressiver Hauttumor, der sich durch frühe Metastasierung auszeichnet und im nicht-resektablen, metastasierten Stadium eine schlechte Prognose aufweist, auch aufgrund der über viele Jahre nur unzureichend wirksamen Therapieoptionen.

Erst durch den zunehmenden Einsatz von zielgerichteten Therapien und Immuncheckpoint-Inhibitoren können seit einigen Jahren bessere Prognosen und Ansprechraten erzielt werden. Mehr als die Hälfte der Patienten profitiert jedoch nicht von diesen Therapien, bei teils erheblichen Nebenwirkungen. Deshalb besteht ein dringender Bedarf nach validen Biomarkern, die Ansprechen und Prognose vorhersagen und individuellere Therapieentscheidungen ermöglichen können. Es existieren bereits einige gute Ansätze, solche Biomarker u.a. aus dem peripheren Blut oder dem Tumorgewebe zu identifizieren, welche jedoch vorrangig vor Therapiebeginn erhoben werden. In dieser Studie dagegen wurde der Ansatz verfolgt, die Dynamik von Markern des peripheren Blutes unter Anti-PD-1-Monotherapie zu analysieren und mit Ansprechen und Prognose zu korrelieren.

**Methode**

Hierzu wurde ein Kollektiv aus 58 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-resektablem malignem Melanom retrospektiv identifiziert, welches im Zeitraum von Mai 2013 bis Juli 2016 im Hauttumorzentrum der UMM mit den PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab bzw. Nivolumab behandelt wurde. Neben klinischen und histopathologischen Markern gehörte in den regelmäßig durchgeführten Blutentnahmen auch ein Differenzialblutbild. Zu den untersuchten Markern zählen die Gesamtleukozytenzahl, Lymphozyten, neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Monozyten, CRP, LDH, S100B sowie NLR. Mithilfe uni- und multivariater Analysemethoden wurden die Werte zu den einzelnen Zeitpunkten auf eine Korrelation mit dem Ansprechen nach 3 und 6 Monaten sowie dem Gesamt- und progressionsfreien Überleben untersucht. Dabei wurden die Marker in die Gruppen Baselinemarker (vor Therapiestart), Frühmarker (innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn) bzw. Spätmarker (später als 3 Monate nach Therapiebeginn) unterteilt.

**Ergebnisse**

Diese Arbeit zeigt, dass die Dynamik der einzelnen Marker in höchst unterschiedlicher Weise Ansprechen bzw. Prognose vorhersagen kann. Für die eosinophilen und basophilen Granulozyten korrelierte ein Anstieg mit besserem Ansprechen und besserer Prognose, wohingegen ein Anstieg von Leukozyten, neutrophilen Granulozyten, CRP, LDH sowie S100B mit einem ungünstigen Therapieverlauf assoziiert war.

Hinsichtlich des optimalen Messzeitpunkts unter Therapie für eine valide Einschätzung des Therapieverlaufs differierten die einzelnen Parameter erheblich. Leukozyten, neutrophile und basophile Granulozyten, LDH, CRP und S100B unterschieden bereits 3-6 Wochen nach Therapiebeginn zwischen (Früh-)Ansprechen und Nichtansprechen nach 3 Monaten, wohingegen nur Leukozyten, relative Neutrophile und relative Eosinophile hinsichtlich des Langzeitansprechens nach 6 Monaten unterscheiden konnten.

Für das Gesamtüberleben erwiesen sich als gute Frühmarker absolute Eosinophile, relative Neutrophile und Lymphozyten sowie die NLR. Mit dem progressionsfreien Überleben assoziiert waren die Leukozyten, absolute und relative Neutrophile, relative Lymphozyten, S100B und LDH als Frühmarker. In der multivariaten Analyse konnten für das Ansprechen nach 6 Monaten relative Basophile als unabhängiger Frühmarker identifiziert werden. Unabhängige Frühmarker für das Gesamtüberleben stellten die absoluten Eosinophilen sowie die relativen Lymphozyten dar, für das progressionsfreie

Überleben die relativen Neutrophilen. Zum Zeitpunkt 6 Wochen nach Therapiestart waren außerdem auch Alter und Geschlecht unabhängige Parameter.

Fazit

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Arbeit bereits etablierte prätherapeutische Marker, darüber hinaus scheint aber auch die Dynamik bestimmter Blutwerte unter Therapie von Relevanz für Ansprechen und Prognose zu sein. Insbesondere die Funktion der Eosinophilen beim Melanom ist zwischenzeitlich in den Focus weiterer Forschung gerückt, aber auch Basophile verdienen unseren Daten zufolge ein größeres Interesse, da auch sie offensichtlich ein wertvoller prädiktiver Marker beim Melanom werden können.

Für das frühe Erkennen eines Therapieversagens sollten die in dieser Arbeit identifizierten Frühmarker auf ihre Eigenschaft als prognostische und prädiktive Biomarker weiter untersucht werden, da dies flexiblere Entscheidungen über einen Therapiewechsel ermöglicht. Zusammenfassend zeigt sich anhand unserer Daten jedoch auch, dass aufgrund der sehr variablen Dynamik der Messparameter kein einzelner Marker als der ideale Biomarker herausgearbeitet werden konnte und auch der Zeitpunkt der besten Vorhersagequalität sich zwischen den einzelnen Marker sehr stark unterscheidet. Es wird sich zeigen, ob sich hierdurch eine bessere Selektion derjenigen Patienten auch bereits vor Therapiebeginn ergibt, die tatsächlich von der Therapie langfristig profitieren. Abzuwarten bleibt, inwiefern diese Marker über die Anti-PD-1-Monotherapie hinaus möglicherweise auch für Kombinationstherapien z.B. aus PD-1- mit CTLA-4-Inhibitoren als Prädiktoren genutzt werden können.