



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

**Dynamik humoraler und zellulärer Immunparameter als prädiktive Biomarker in der Immuntherapie des metastasierten Melanoms**

Autor: Mirko Gries  
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Doktorvater: Prof. Dr. J. Utikal

Die Immuncheckpoint-Inhibition mit Anti-PD1-Antikörpern ist ein revolutionärer Ansatz in der Therapie des metastasierten Melanoms und verbessert das Gesamtüberleben der Patienten erheblich. Bisher sprechen weniger als 50% der Patienten auf die Therapie an, die zudem eine hohe Rate an schweren Nebenwirkungen aufweist.

Der Schwerpunkt bisheriger Forschungsprojekte liegt überwiegend darin, das Ansprechverhalten auf die Therapie durch Biomarker vor Therapiebeginn vorherzusagen. In unserer Studie untersuchen wir wie sich die Aussagekraft ausgewählter Biomarker im Verlauf der Therapie nach den einzelnen Antikörpergaben entwickelt und ob es einen optimalen Zeitpunkt für ihre Bestimmung gibt, um die Ansprechrate der Therapie zu verbessern.

Diese Studie wurde in einem multizentrischen Biobank-Ansatz mit zwei unabhängigen Kohorten von 45 und 53 Melanompatienten durchgeführt, die an den Universitätskliniken Mannheim und Tübingen behandelt wurden. Zu den Einschlusskriterien zählten eine bestätigte Diagnose eines metastasierten Melanoms im Stadium IV oder ein inoperable Melanom im Stadium III, eine Behandlung mit mindestens zwei Gaben Pembrolizumab und verfügbare Serumproben vor Therapiebeginn und nach jeder Pembrolizumab-Gabe. Das periphere Blut der Patienten wurde mittels routinemäßiger Differentialblutbild-Analysen sowie protein-spezifischer ELISA-Tests untersucht. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde in der 12. Woche nach der ersten Antikörpergabe mittels kontrastmittelverstärktem CT/MRT im Vergleich zum Baseline-Staging vor Therapiebeginn beurteilt. Anschließend wurden die Patienten, basierend auf immunbezogenen Ansprechkriterien (irRC), in Therapieansprecher und Therapieversager eingeteilt.

Als immunologische Parameter wurden relative Eosinophile und Neutrophile, S100A8/A9 und HMGB1 auf ihre Biomarker-Qualität untersucht. Der dynamische Verlauf der relativen Eosinophile und Neutrophile bestätigte sich in beiden Kohorten als Biomarker für das metastasierte Melanom. Für die Proteine S100A8/A9 und HMGB1 zeigte sich bei den von uns gewählten Grenzwerten keine Korrelation zum Therapieansprechen oder Gesamtüberleben. Im Vergleich zu den Therapieversagern zeigten die Therapieansprecher vor Therapiebeginn und nach den Antikörpergaben höhere Werte der relativen Eosinophile. Nach der ersten und zweiten Pembrolizumab-Gabe korrelierten relative Eosinophile  $\geq 1\%$  mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben. In einer Untergruppenanalyse zeigte sich das höchste Sterberisiko für Therapieversager mit relativen Eosinophilen  $< 1\%$ . Die relativen Neutrophile zeigten ein inverses Verhalten. Hier hatten die Therapieansprecher niedrigere Werte als die Therapieversager und relative Neutrophile  $< 73\%$  korrelierten nach der ersten und zweiten Antikörpergabe mit einem verlängerten Gesamtüberleben. In der Untergruppenanalyse hatten die Therapieversager mit relativen Neutrophilen  $\geq 73\%$  das höchste Sterberisiko.

In der klinischen Routine wird das Ansprechverhalten auf die Immuncheckpoint-Therapie nur mittels radiologischen Parametern bestimmt und darauf basierend die Patienten in Therapieansprecher und -versager unterteilt. Unsere Daten zeigen jedoch, dass die dynamischen Veränderungen der Eosinophile und Neutrophile nach der ersten und zweiten Pembrolizumab-Gabe zusätzlich mit in die Beurteilung einbezogen werden sollten. Normalerweise bekommen Therapieversager keine weiteren Antikörpergaben, aber unsere Ergebnisse zeigen, dass es Unterschiede bei den Therapieversagern gibt, die bisher noch nicht berücksichtigt werden. Diejenigen mit erhöhten relativen Eosinophilen und verminderten relativen Neutrophilen nach der ersten und zweiten Pembrolizumab-Gabe hatten ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben im Gegensatz zu den Therapieversagern mit verminderten relativen Eosinophilen und erhöhten relativen Neutrophilen. Damit haben wir bei den Therapieversagern

eine Untergruppe identifiziert, die einen deutlichen Überlebensvorteil hat und von einer Fortführung der Antikörpertherapie profitieren könnte.