

**Diplomarbeit**

**Besonderheiten in der Therapie des malignen  
Melanoms mit BRAF/MEK-Inhibitoren**

eingereicht von

**Lukas Buchacher**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Lukas Koch**

**Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Erika Richtig**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 23.05.2021*

*Lukas Buchacher eh.*

## **Danksagungen**

Ich möchte mich an dieser Stelle recht herzlich bei meinem Betreuer, Herrn Dr. med. univ. Lukas Koch und bei meiner Betreuerin, Frau Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Erika Richtig für ihre Zeit und die gute fachliche Betreuung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. univ. Lukas Koch, der mich bei der Umsetzung dieser Arbeit mit großem Engagement unterstützt und für sämtliche Fragen stets ein offenes Ohr gehabt hat.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meiner Familie, die mich durch das Studium hindurch begleitet und mir Unterstützung in jeglicher Hinsicht geboten hat.

Außerdem möchte ich noch meinen StudienkollegInnen danken, die meine Studienzeit in Graz zu einem unvergesslichen Erlebnis gemacht haben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b> .....	<b>iii</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungen und deren Erklärung</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>xi</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>xiv</b>
<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1    Das Maligne Melanom .....	1
1.1.1    Allgemeines .....	1
1.1.1.1    Epidemiologie.....	1
1.1.1.2    Ätiologie und Risikofaktoren.....	2
1.1.1.3    Klinische Einteilung und Prognose.....	2
1.1.1.4    Diagnostik .....	4
1.1.1.5    ECOG-Status .....	5
1.1.2    Mutationen .....	6
1.1.3    Therapieoptionen.....	7
1.1.3.1    Therapieoptionen bei Fernmetastasen.....	7
1.1.3.2    Immuntherapie .....	8
1.1.3.3    Zielgerichtete Therapie .....	9
1.1.4    Nachsorge .....	10
1.1.4.1    Untersuchungen während der Nachsorge.....	10
1.1.5    BRAF/MEK Inhibitoren.....	12
1.1.5.1    Historie.....	12
1.1.5.2    Wirkung und Ansprechen von BRAF/MEK Inhibitoren .....	13
<b>2    Material und Methoden</b> .....	<b>14</b>
2.1    Datenerhebung .....	14
2.2    Verwendete Daten und Datenschutz.....	14
2.3    PatientInnenkollektiv .....	15
2.4    Studienziele .....	15
<b>3    Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>
3.1    Allgemeine Datenauswertung .....	16
3.1.1    Beschreibung des PatientInnenkollektivs .....	16
3.1.2    BRAF/MEK Therapie .....	18
3.1.2.1    Ansprechen der Therapie.....	18
3.1.2.1.1    Bestes Gesamtansprechen.....	18
3.1.2.1.2    Therapiedauer.....	19
3.1.2.1.3    Einfluss von BRAF V600E/K auf den Therapieerfolg .....	19
3.1.2.1.4    Therapie-naive PatientInnen .....	20

3.1.2.2	Nebenwirkungen .....	21
3.1.2.3	Behandlungspausen und Dosisanpassungen .....	22
3.1.2.3.1	Therapieansprechen bei Dosismodifikation .....	23
3.1.2.4	Krankheitsprogression .....	23
3.1.2.4.1	Betroffene Organe .....	25
3.1.2.5	Beendigung der Therapie.....	26
3.2	Therapieansprechen über das Therapieende hinaus.....	27
3.2.1	Beschreibung des PatientInnenkollektivs .....	27
3.2.2	BRAF/MEK Therapie .....	29
3.2.2.1	Ansprechen der Therapie.....	29
3.2.2.1.1	Therapienaive PatientInnen .....	29
3.2.2.2	Nebenwirkungen .....	30
3.2.2.3	Dosisanpassung.....	31
3.2.2.4	Krankheitsprogression .....	33
3.2.2.4.1	Art der Progression .....	33
3.2.2.4.2	Progressionsfreie Zeit nach Absetzen der Therapie .....	34
3.2.2.5	Beendigung der Therapie.....	35
3.2.2.5.1	Therapiedauer.....	35
3.2.2.5.2	Ursachen für Therapiebeendigung.....	36
3.2.2.5.3	Therapieansprechen bei Therapieende .....	36
3.2.2.5.4	Vergleich LDH und S100 zu Therapieende.....	36
3.2.3	Zusammenfassung .....	37
3.3	PatientInnen mit zusätzlichen Mutationen.....	38
3.3.1	Beschreibung des PatientInnenkollektivs .....	38
3.3.2	Therapieerfolg.....	38
3.4	Therapieerfolg bei PatientInnen mit anderen Mutationen.....	40
3.4.1	Beschreibung des PatientInnenkollektivs .....	40
3.4.2	Therapieerfolg.....	41
3.4.2.1	Dauer bis zum Auftreten einer Progression.....	42
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>44</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>52</b>

## Abkürzungen und deren Erklärung

<b>LDH</b>	Lactatdehydrogenase (ein Marker für Zellzerfall und ein unspezifischer Tumormarker des malignen Melanoms)
<b>S100</b>	S-100-Protein (ein Tumormarker des malignen Melanoms)
<b>CK</b>	Kreatinkinase (Marker für Muskelzellzerfall - Erhöhungen können durch eine BRAF/MEK Therapie ausgelöst werden)
<b>CTLA4</b>	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4 (Oberflächenprotein, das an der Immunregulation beteiligt ist)
<b>PD-1</b>	Programmed cell death protein 1 (Oberflächenprotein, das bei der Regulation des Immunsystems eine bedeutende Rolle spielt)
<b>ECOG Status</b>	Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group
<b>T0</b>	Kein Primärtumor nachweisbar
<b>BRAFi/MEKi</b>	BRAF Inhibitor bzw. MEK Inhibitor
<b>RBT</b>	Response beyond treatment (Therapieansprechen über das Therapieende hinaus)
<b>BOR</b>	Best overall response (Bestes dokumentiertes Gesamtansprechen einer Therapie von Therapiebeginn bis zum Therapieende)
<b>REOT</b>	Response at the end of treatment (Therapieansprechen am Ende der Therapie)
<b>CR</b>	Complete Response (Vollremission - der Tumor hat sich vollständig zurückgebildet)
<b>PR</b>	Partial Response (Teilremission - der Tumor hat sich teilweise zurückgebildet)
<b>SD</b>	Stable disease (stabiler Zustand, bei dem es weder zu einer Verbesserung noch zu einer Verschlechterung des Zustandes kommt)

<b>PD</b>	Progressive disease (Progression - Tumor vergrößert sich)
<b>MR</b>	Mixed response (entspricht einem divergentem Ansprechen von 2 Tumormetastasen auf eine Therapie)
<b>Q1</b>	Erstes Quartil (25 % der Daten sind kleiner oder gleich diesem Wert)
<b>Q3</b>	Drittes Quartil (75 % der Daten sind kleiner oder gleich diesem Wert)
<b>STABW</b>	Standardabweichung
<b>Min</b>	Minimum
<b>Max</b>	Maximum
<b>n</b>	Anzahl

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Paradigmenwechsel in der Behandlung des metastasierten Melanoms.....	8
Abbildung 2: Blockade der CTLA-4 und PD-1 Signalwege (modifiziert nach (15)).	9
Abbildung 3: Der MAPK Signalweg (17).....	12

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nachsorgeempfehlungen für das maligne Melanom der Arbeitsgruppe Melanom und Dermatologische Onkologie (AMDO) (16) .....	11
Tabelle 2: Ansprechen von BRAF/MEK Inhibitoren (*) keine Daten verfügbar (21, 24, 25) .....	13
Tabelle 3: Anzahl von Organen mit Metastasierung zu Therapiebeginn .....	17
Tabelle 4: Metastasierungsorte zu Therapiebeginn.....	17
Tabelle 5: Bestes Gesamtansprechen der BRAF/MEK Therapie (Häufigkeit).....	18
Tabelle 6: Bestes Gesamtansprechen der BRAF/MEK Therapie in Abhängigkeit vom ECOG- Status (Häufigkeit) .....	19
Tabelle 7: Therapiedauer in Monaten/Tagen.....	19
Tabelle 8: Einfluss von BRAF V600E/K auf das beste Gesamtansprechen .....	20
Tabelle 9: Bestes Gesamtansprechen ohne/mit Vortherapie .....	20
Tabelle 10: Therapieansprechen zu Therapieende ohne/mit Vortherapie.....	20
Tabelle 11: Anzahl aufgetretener Nebenwirkungen pro Patient .....	21
Tabelle 12: Grade der aufgetretenen Nebenwirkungen.....	21
Tabelle 13: Häufigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen.....	22
Tabelle 14: Ursachen für Behandlungspausen.....	22
Tabelle 15: Bestes Gesamtansprechen bei Dosismodifikation .....	23
Tabelle 16: Ansprechen zu Therapieende bei Dosismodifikation .....	23
Tabelle 17: Zeit bis zum Auftreten einer Progression ab Therapiebeginn (in Monaten).....	24
Tabelle 18: Zeit bis zum Auftreten einer Progression nach Medikation (in Monaten) .....	24
Tabelle 19: Metastasierungsorte zu Therapiebeginn.....	27
Tabelle 20: PatientInnenkollektiv zu Therapiebeginn .....	28
Tabelle 21: Therapieansprechen.....	29
Tabelle 22: Therapieansprechen mit/ohne Vortherapie.....	30
Tabelle 23: Anzahl Nebenwirkungen.....	30
Tabelle 24: Grade der aufgetretenen Nebenwirkungen.....	30

Tabelle 25: Art der Nebenwirkungen .....	31
Tabelle 26: Therapieansprechen in Abhängigkeit von der Dosisreduzierung.....	32
Tabelle 27: Art der Progression.....	33
Tabelle 28: Von der Progression betroffene Organe .....	34
Tabelle 29: Progressionsfreie Zeit in Monaten; (*) bis Zeitpunkt 28.10.2020 (**) bis Zeitpunkt 16.09.2020 (***) bis Zeitpunkt 30.04.2021 .....	34
Tabelle 30: Progressionsfreie Zeit nach Therapieende bei PatientInnen ohne Progression (in Monaten, Zeitpunkt 31.01.2021).....	35
Tabelle 31: Progressionsfreie Zeit nach Therapieende bei PatientInnen mit Progression (in Monaten) .....	35
Tabelle 32: Vergleich Therapiedauer (in Monaten) .....	35
Tabelle 33: LDH bei Therapieende (U/l).....	36
Tabelle 34: S100 bei Therapieende (µg/l) .....	37
Tabelle 35: PatientInnen mit zusätzlicher Mutation .....	38
Tabelle 36: Therapieerfolg bei PatientInnen mit zusätzlicher Mutation .....	39
Tabelle 37: Vergleich der Behandlungsdauer (in Monaten) .....	39
Tabelle 38: Vergleich der Dauer bis zum Auftreten einer Progression (in Tagen)	39
Tabelle 39: Vergleich Therapieansprechen .....	39
Tabelle 40: Übersicht Mutationen und verabreichte Therapien .....	41
Tabelle 41: Therapieansprechen bei anderen Mutationen .....	41
Tabelle 42: Therapieansprechen bei NRAS Mutationen .....	42
Tabelle 43: Zeitdauer in Tagen bis zur Progression bei anderen Mutationen .....	42
Tabelle 44: Therapiedauer bei Personen mit anderen Mutationen (Tage) .....	42

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

BRAF/MEK-Inhibitoren stellen als zielgerichtete Therapie neben der Immuntherapie mit anti-PD1- und anti-CTLA4-Antikörpern die zweite Säule der modernen Melanomtherapie dar.

BRAF/MEK-Inhibitoren wirken im Vergleich zur Immuntherapie deutlich rascher, die beiden größten Nachteile dieser zielgerichteten Therapie liegen jedoch in einer im Therapieverlauf häufigen Resistenzentwicklung des Tumors mit konsekutivem Wirkverlust und darin, dass die Medikamente nur bei vorhandener BRAF V600 Mutation zugelassen sind. Aufgrund spärlicher Literatur bzgl. Therapiedauer wird momentan eine lebenslange Therapie mit BRAF/MEK Inhibitoren empfohlen (Stadium IV bzw. III inoperabel). Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll die Sinnhaftigkeit dieser Empfehlung betrachtet werden. Weitere Kernfragen, die unter anderem durch diese Diplomarbeit beantwortet werden sollen, sind: Haben PatientInnen mit Dosisreduktion ein schlechteres Outcome? Wirken die Medikamente off-label bei anderen Treibermutationen? Welchen Einfluss haben zusätzliche Mutationen auf das Therapieansprechen?

## **Material und Methoden**

Die retrospektive Datenanalyse umfasst die Daten all jener PatientInnen, die zwischen Juli 2011 und Mai 2020 eine BRAF/MEK Therapie am LKH-Universitätsklinikum Graz (Abteilung Dermatologie und Venerologie) erhalten haben. Es wurden sowohl allgemeine Patientendaten als auch spezifische Daten zu Erkrankungs- und Behandlungsverläufen erhoben. Insgesamt wurden die Daten von 116 PatientInnen analysiert.

## **Resultate**

### **Allgemeine Datenauswertung**

Insgesamt erreichten 19% der Patientinnen hinsichtlich des besten Gesamtansprechens eine komplette Krankheitsremission, bei 15% zeigte sich kein Therapieansprechen, 72% hatten im Verlauf eine Krankheitsprogression. Durchschnittlich dauerte es 7,9 Monate (STABW 8,7 Monate) ab Therapiebeginn, bis diese festgestellt wurde. Die Therapie wurde über eine durchschnittliche Dauer von 11 Monaten (STABW 13,8 Monate) eingenommen. Bei 21,4% der Personen wurde mindestens eine Grad III und/oder Grad IV Nebenwirkung festgestellt. Außerdem zeigte sich, dass bei Personen mit Dosisreduktion ein besseres Therapieansprechen erzielt werden konnte als bei Personen ohne bzw. mit nur kurzzeitiger Dosisreduktion.

### **Therapieansprechen über das Therapieende hinaus**

Bei 12 PatientInnen konnte ein fortlaufendes Therapieansprechen nach Therapieende evaluiert werden. 6 PatientInnen (50%) erlitten nach Absetzen der Therapie im Verlauf einen Progress. Durchschnittlich dauerte es 7 Monate (STABW 8,5 Monate), bis dieser auftrat. Die anderen 6 PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung seit durchschnittlich 35 Monaten tumorfrei.

### **PatientInnen mit zusätzlichen Mutationen**

7 PatientInnen wiesen zumindest eine zusätzliche Mutation (neben BRAF V600E bzw. K) auf. Es zeigte sich, dass Personen mit zusätzlicher Mutation oder zusätzlichen Mutationen ein deutlich schlechteres Therapieansprechen aufwiesen als Personen mit solitärer Mutation. Die Behandlungsdauer und die Zeit bis zum Auftreten einer Progression (ab Therapiebeginn) war bei diesen PatientInnen verkürzt. PatientInnen ohne zusätzliche Mutation erlebten eine Progression durchschnittlich 2,1 Monate später.

### **PatientInnen mit anderen Mutationen**

Es wurden 13 PatientInnen ohne BRAF V600E bzw. V600K Mutation off-label mit einer BRAF/MEK Therapie behandelt. Von diesen 13 Personen wiesen 10 (77%) eine Mutation des NRAS Gens auf, die anderen 3 PatientInnen (23%) zeigten andere Mutationsvarianten des BRAF Gens. Es zeigte sich ein deutlich schlechteres Therapieansprechen als bei PatientInnen mit BRAF V600E/K Mutation. Durchschnittlich dauerte es 3,5 Monate (STABW 1,9 Monate), bis eine Krankheitsprogression unter der Therapie nachgewiesen werden konnte.

### **Schlussfolgerung**

Grundsätzlich ist es eine sinnvolle Empfehlung, BRAF/MEK Inhibitoren „lebenslang“ zu verabreichen. Es gibt aber auch PatientInnen, die von einem vorzeitigen Absetzen der Therapie profitieren könnten. In dieser Auswertung erlitten 6 der 12 PatientInnen (50%), die die Therapie trotz Ansprechen abgesetzt haben, nach durchschnittlich 7 Monaten eine Progression (STABW 8,5 Monate).

Weiters zeigte sich, dass Personen mit dauerhafter Dosisreduktion eine bessere Prognose hatten als unter Standarddosis, Personen mit zusätzlichen Mutationen ein deutlich schlechteres Therapieansprechen hatten und Personen mit anderen Mutationen als BRAF V600E/K meist gar kein bzw. ein nur sehr kurzzeitiges Ansprechen aufwiesen.

# **Abstract**

## **Introduction**

The modern treatment of metastatic melanoma is currently based on two main pillars: targeted therapy addressing BRAF V600-mutant melanoma patients and immunotherapy applied irrespective of the driver mutation.

BRAF/MEK inhibitors provide rapid disease control and act very fast compared to immune therapy. However, the majority of patients develop resistance to treatment over time. Another disadvantage is that BRAF/MEK inhibitors are only approved in patients with advanced BRAF V600 mutated melanoma. Currently, lifelong therapy is recommended because of sparse literature concerning the duration of treatment (stage IV or stage III inoperable). This thesis aims to evaluate this recommendation.

Further key questions that shall be examined throughout this diploma thesis are: Do patients with dose reduction have a worse outcome? Are BRAF/MEK inhibitors useful when used off-label with other driver mutations? What effect do additional mutations have concerning therapy response?

## **Methods**

In this retrospective study, data from all melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors between July 2011 and May 2020 at the LKH-Univ. Klinikum Graz were summarized and analysed. Both general patient data and specific data concerning the course of treatment and disease were collected. All in all, the data of 116 patients were analysed.

## **Results**

### **General data analysis**

Overall, 19% of the patients achieved a complete response in terms of the best overall response, 15% showed no response to therapy. Overall, 72% had disease progression. It took an average of 7.9 months (standard deviation 8.7 months) from the start of treatment for progression to occur. Medications were taken for an average of 11 months (standard deviation 13.8 months). At least one grade III and/or grade IV side effect was found in 21.4% of the persons. Besides, it was

shown that a better treatment response could be achieved in persons with dose reduction than in persons without or with short-term dose modification only.

### **Response beyond treatment**

A continuous response beyond treatment could be evaluated in 12 patients. A total of 6 patients (50%) had a progression after discontinuing therapy, and it took an average of 7 months (standard deviation 8.5 months) for this to occur. The other six patients had been tumour-free for an average of 35 months at the time of data collection.

### **Patients with additional mutations**

A total of 7 patients had at least one additional mutation (in addition to BRAF V600E or K). It was found that patients with additional mutations had a worse response to therapy than patients with solitary mutations. Duration of treatment and time until progression (from the start of therapy) were shorter in patients with additional mutations. Patients without an additional mutation experienced progression an average of 2.1 months later.

### **Patients with other mutations**

Thirteen patients without BRAF V600E or V600K mutation were treated off-label with BRAF / MEK inhibitors. Of these 13 persons, 10 (77%) had a mutation of the NRAS gene, the other three patients (23%) had other mutation variants of the BRAF gene. The response to treatment was significantly worse than in patients with BRAF V600E/K mutation. On average, disease progression was detected after 3,5 months (standard deviation 1,9 months).

## **Conclusion**

It is a reasonable recommendation to administer BRAF / MEK inhibitors “lifelong”, but some patients could benefit from early discontinuation of therapy. In this analysis, 6 of the 12 patients (50%) who discontinued the treatment despite responding suffered progression after an average of 7 months (standard deviation 8.5 months). Furthermore, patients with continuous dose reduction had a better prognosis than patients on the standard dose. Patients with additional mutations had a significantly worse response to therapy, and patients with other driver mutations mostly had no or only a short-term response.

# **Einleitung**

## **1.1 Das Maligne Melanom**

Das maligne Melanom ist ein maligner Tumor, der von Melanozyten (Pigmentzellen) ausgeht und frühzeitig lymphogen und hämatogen metastasieren kann. Melanome entwickeln sich aus einem einzigen neoplastischen Zellklon, aus dem der Primärtumor resultiert. Dieser wächst üblicherweise zunächst horizontal intraepidermal als Melanoma in situ und nach Durchbrechen der Basallamina vertikal als invasives Melanom (1).

### **1.1.1 Allgemeines**

#### **1.1.1.1 Epidemiologie**

Das maligne Melanom der Haut ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und ist für mehr als 90 % aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich (2). Noch vor wenigen Jahrzehnten galt das maligne Melanom als ein eher seltener Tumor. Im Jahr 2012 dagegen rangierte es auf Platz fünf der häufigsten soliden Tumorentitäten in Deutschland und insbesondere bei jungen Erwachsenen ist es eines der häufigsten malignen Tumore überhaupt (2). Bei jungen Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das maligne Melanom sogar die häufigste Krebserkrankung in Deutschland (3). Der vermutlich wichtigste Grund für die rasche Zunahme dieser Tumorentität in den letzten 5-6 Jahrzehnten ist die Umstellung der Freizeit- und Urlaubsgewohnheiten mit deutlich vermehrter UV-Exposition (2).

Die Inzidenz des malignen Melanoms bei der Bevölkerung mit hellem Hauttyp ist weltweit steigend. In Mitteleuropa beträgt sie etwa 10–12 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr (4). Bei Menschen mit stärkerer Pigmentierung ist das Melanom selten und kommt nahezu ausschließlich palmo-plantar und im Schleimhautbereich vor. In Zentralafrika beträgt die Inzidenzrate 0,1 pro 100 000 Einwohnern und Jahr (1).

Die meisten Melanome werden zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr diagnostiziert. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Bei Männern sind Melanome am häufigsten am Rücken, bei Frauen an den Unterschenkeln lokalisiert (1).

### 1.1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Etwa 30% der Melanome entstehen in bzw. aus seit Jahren bestehenden Nävuszellnävi, die anderen 70% entstehen auf klinisch unauffälliger Haut. Bei rund 10% aller Melanome besteht ein familiärer Zusammenhang (z.B. im Rahmen eines dysplastischen Nävussyndroms) (1).

Bestimmte Faktoren begünstigen die Entstehung eines Melanoms. Hierbei unterscheidet man dispositionelle und erworbene Faktoren.

Zu den **dispositionellen Risikofaktoren** gehören unter anderem: Heller Hauttyp, Albinismus, DNA-Reparaturstörungen (z.B. Xeroderma pigmentosum), positive Familienanamnese, oder das Vorhandensein zahlreicher Nävi (multiple, > 100 Nävi bzw. atypische (dysplastische) Nävi) (1, 4).

**Erworbene Faktoren** sind unter anderem: UV-Exposition bzw. schwere gehäufte Sonnenbrände (vor allem im Kindesalter) und Immundefizienz, z.B. durch medikamentöse Immunsuppression (1, 4).

### 1.1.1.3 Klinische Einteilung und Prognose

Klinisch und histologisch unterscheidet man vier klassische Melanomtypen:  
(1, 4, 5)

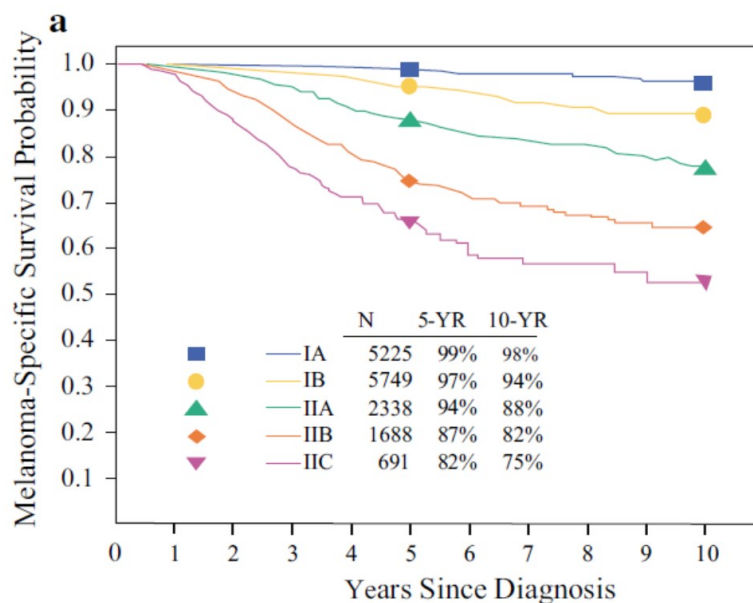
- superfiziell-spreitendes Melanom (ca. 60 %): Diese Form ist gekennzeichnet durch eine lange horizontale Wachstumsphase (von bis zu 5-7 Jahren). Dadurch ist es möglich, dass diese Melanomform als Melanoma in situ diagnostiziert werden kann, welches eine sehr gute Prognose aufweist. Klinisch zeigt sich in den ersten Jahren ein unregelmäßig pigmentierter, unscharf begrenzter Hautfleck, der wächst.
- Noduläres Melanom (ca. 20 %): Hierbei handelt es sich um die aggressivste Form des Melanoms mit einem schnellen, primär vertikalem Wachstum. Der Krankheitsverlauf ist daher oft ungünstig, da es früh zu einer Metastasierung kommen kann. Es entsteht ein knotiger, dunkelbraun-schwarzer Tumor, der häufig oberflächlich blutet.
- Lentigo maligna Melanom (ca. 10 %): Für diese Form typisch ist eine horizontale Wachstumsweise. Dieses Melanom verbleibt durch horizontales Wachstum meist über Jahre als Lentigo maligna „in situ“, weshalb die

Prognose in diesem Stadium gut ist. Der Übergang in ein invasives Stadium zeigt sich durch Knötchenbildung und die Prognose nimmt entsprechend der vertikalen Tumordicke ab.

- Akral-lentiginöses Melanom (ca. 4 %): Dieser Subtyp betrifft die Akren und das Nagelbett. Nach einem oft mehrjährigen horizontalen Wachstum, oft als Verletzung oder Fußpilz missinterpretiert, folgt eine vertikale Phase mit Knotenbildung. Aufgrund der Lokalisation und der häufig geringen Pigmentierung wird dieses Melanom oft erst in einem späten Stadium erkannt und hat daher eine ungünstige Prognose.

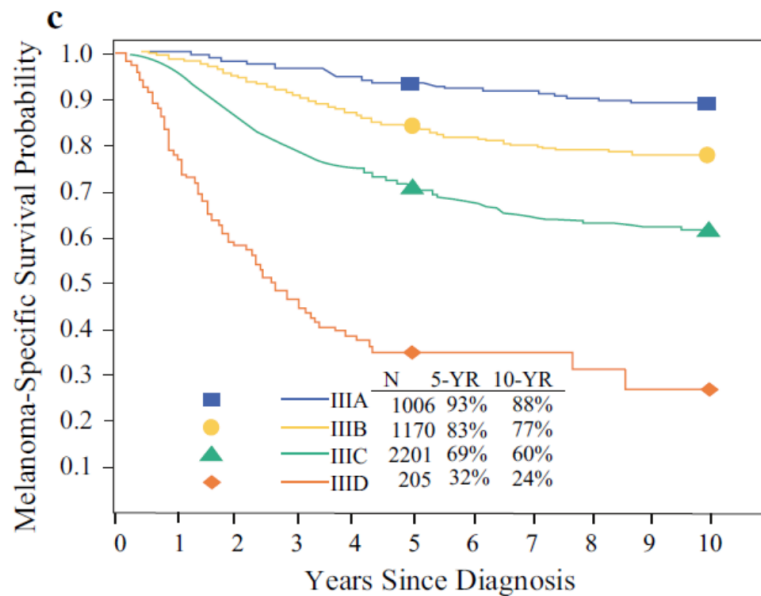
Neben diesen klassischen Formen bestehen noch weitere seltene Sonderformen, die etwa 5% aller Melanome ausmachen. Dazu gehört das amelanotische Melanom (welches aufgrund seiner fehlenden Pigmentierung oft erst spät diagnostiziert wird), das desmoplastische Melanom, das Aderhautmelanom, das Schleimhautmelanom und primäre Melanome in inneren Organen (4).

Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv beträgt 75–80 %. Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren des malignen Melanoms ohne Metastasen gehören die Tumordicke nach Breslow (< 1 mm ca. 90% 10-JÜR; > 4 mm ca. 50 % 10-JÜR) und das Vorhandensein von Ulzerationen (4).



**Abbildung 1: Überlebensrate Melanom Stadien IA – IIC (6)**

Die 5-Jahres-Überlebensrate von PatientInnen mit Lymphknotenmetastasierung beträgt je nach Stadium 32-93% (Abbildung 2) (6).



**Abbildung 2: Überlebensrate Melanom Stadien IIIA – IIID (6)**

Wenn eine Fernmetastasierung vorliegt, überleben PatientInnen ohne Behandlung im Schnitt nur etwa 6-9 Monate (4).

#### 1.1.1.4 Diagnostik

Generell verdächtig auf ein malignes Melanom sind Pigmentmale, die neu auftreten, schnell wachsen oder sich in Farbe oder Form verändern.

Hilfreich bei der klinischen Diagnostik von Melanomen ist die sogenannte ABCDE-Regel:

- A – Asymmetrie (sowohl Farbe und Form)
- B – Begrenzung (unscharf und/oder unregelmäßig)
- C – Colorit (mehrfarbig, inhomogen)
- D – Dynamik (früher: Durchmesser >5mm)
- E – Erhabenheit

Mittels Auflichtmikroskopie wird die klinische Diagnose zusätzlich verbessert. Suspekte Kriterien in der Auflichtmikroskopie sind (4):

- atypisches, scharf gezeichnetes irreguläres Pigmentnetz, in der Peripherie abrupt abreißend
- radiäre Pigmentzeichnung
- vermehrte Gefäßzeichnung, irreguläre Gefäßabbrüche, Haarnadelgefäße.
- weißes Netzwerk

Die endgültige Diagnose des malignen Melanoms wird histologisch gestellt (1, 4).

#### **1.1.1.5 ECOG-Status**

Der Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Dadurch kann der Progress einer Krankheit besser abgeschätzt, die geeignete Behandlung ermittelt und eine Prognose erstellt werden. Die Skala reicht von 0 (keine Einschränkungen) bis 5 (tot) (7).

- ECOG 0: Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
- ECOG 1: Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
- ECOG 2: Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
- ECOG 3: Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
- ECOG 4: Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
- ECOG 5: Tod

### 1.1.2 Mutationen

Die maligne Transformation von Zellen bzw. die Progression von Tumoren sind Folgen einer Anhäufung verschiedener genetischer Veränderungen (Mutationen). Mutationen können entweder unter dem Einfluss von Karzinogenen entstehen (z.B. UV Licht beim malignen Melanom) oder sie können im Rahmen von hereditären Formen vererbt werden (8).

Bei 40-50 % der kutanen Melanome werden mutierte Varianten des BRAF-Gens detektiert. BRAF kodiert für die Serin-Threonin-Proteinkinase BRAF. Das BRAF Gen ist für die Regulation von Wachstumsignalen in der Zelle verantwortlich. Es steuert zum Beispiel den MAP-Kinase-Signalweg, der Zellteilung und Zelldifferenzierung beeinflusst (9). Aktivierende Varianten des BRAF-Gens (z.B.: V600E/V600K – Austausch der Aminosäure Valin an Position V600 gegen Glutamin bzw. Lysin) führen zu einer dauerhaften Aktivierung dieser Kinasefunktion. Die Folge: Intrazellulär wird eine Signalkaskade daueraktiviert, die zu unkontrolliertem Zellwachstum führt.

Bei >20% aller kutanen Melanome finden sich mutierte bzw. aktivierende Varianten des NRAS-Gens. Sie sind in der Regel mit einem aggressiveren Verlauf und ungünstiger Prognose assoziiert.

Etwa 1-3% aller Melanome zeigen eine mutierte Variante des KIT-Gens. Häufiger wird diese Variante bei akralen und mukosalen Melanomen gefunden.

Die drei genannten Gen-Mutationen sind in der Regel exklusiv, das heißt, in einem Tumor findet sich entweder eine BRAF-, NRAS- oder KIT-Mutation.

Eine weitere häufige Variante betrifft das NF1 Gen, welches in 12-18% der Melanome mutiert ist. Tumore mit dieser Mutation sind auch mit einem erhöhten Sterberisiko und schlechterem Gesamtüberleben assoziiert (10, 11).

Zusätzlich finden sich seltener immer wieder verschiedenste andere Mutationen, wie z.B.: CDKN2A, HRAS, KRAS, MAP2K1 oder RAC1, deren Bedeutung beim Melanom teilweise noch nicht vollständig erforscht ist. Manche dieser Mutationen, wie z.B. CDKN2A, können auf ein familiäres Melanomrisiko hinweisen.

### **1.1.3 Therapieoptionen**

Die erste Maßnahme zur Therapie des malignen Melanoms ist die vollständige Entfernung (R0-Resektion) des Primärtumors. Wurde die Diagnose „Malignes Melanom“ mittels Exzisionsbiopsie gestellt, so ist eine Nachexzision mit notwendigem Sicherheitsabstand erforderlich. Der Sicherheitsabstand ist von der Tumordicke abhängig:

- Melanoma in situ: 0,5 cm (bzw. „komplette Exzision mit histopathologischer Kontrolle“)
- Tumordicke bis 2 mm: 1,0 cm
- Tumordicke > 2 mm: 2,0 cm

Bei einer Tumordicke ab 1 mm bzw. ab 0.8 mm und zusätzlichen Risikofaktoren (junges Alter, vermehrte Mitosen, Ulzeration) wird zusätzlich eine Wächterlymphknotenbiopsie empfohlen.

Eine adjuvante Strahlentherapie der betroffenen Lymphknotenregionen wird nach Resektion von >3 Metastasen, bei kapselüberschreitendem Wachstum, bei R1 Resektion (Schnittränder nicht tumorfrei) oder beim Nachweis von Tumorknoten >3 cm empfohlen (1, 2).

#### **1.1.3.1 Therapieoptionen bei Fernmetastasen**

Bei Fernmetastasen kommen je nach Lokalisation, Anzahl und Operabilität verschiedene systemische Therapien mit palliativer Absicht zum Einsatz.

Über Jahrzehnte wurde Dacarbazin (DTIC) als Standardchemotherapie für das maligne Melanom im fortgeschrittenen Stadium verwendet. Diese Substanz hatte jedoch nur eine Ansprechrate von ca. 10% (1). Erst in den letzten Jahren hat sich ein Paradigmenwechsel in der Behandlung des Melanoms eingestellt: anstatt der ungezielten Chemotherapie mit schlechtem Ansprechen stellen nun moderne Immuntherapien und gezielte molekulare Therapien mit hohem Ansprechen die Therapie der ersten Wahl dar (12).

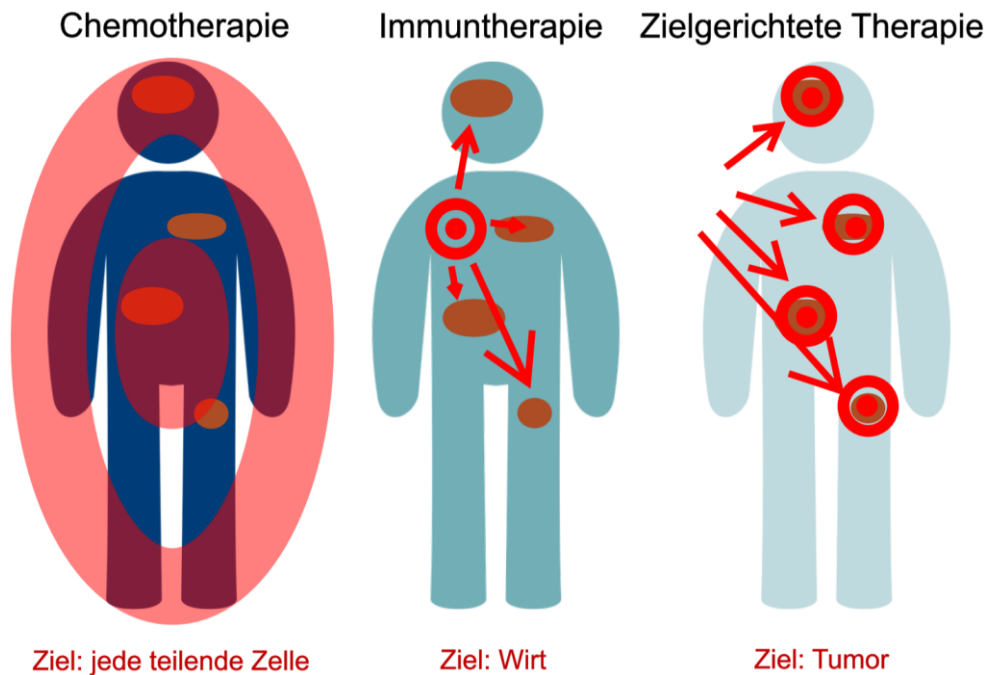


Abbildung 1: Paradigmenwechsel in der Behandlung des metastasierten Melanoms

### 1.1.3.2 Immuntherapie

Im Rahmen der Immuntherapie kommen heutzutage sogenannte Immuncheckpoint-Inhibitoren zum Einsatz. Man unterscheidet hierbei aktuell CTLA4-Antikörper und PD1-Antikörper.

CTLA-4 steht für "cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4". Das ist ein Oberflächenprotein auf T-Zellen, das an der Immunregulation beteiligt ist. CTLA-4 hat normalerweise inhibitorische Effekte auf das Immunsystem, um eine Überreaktion zu vermeiden (13). Bei CTLA4-Antikörpern handelt es sich um monoklonale Antikörper, die das CTLA4 Antigen und dessen hemmende Effekte blockieren. Dadurch bleiben Immunzellen aktiv und können Tumorzellen erkennen und angreifen. Es werden sowohl die Antitumor-Immunität als auch die Autoimmunität erhöht. So kann es durch die Therapie zu schweren immunvermittelten Nebenwirkungen kommen (z.B. Colitis, Hepatitis, Pneumonitis – prinzipiell kann fast jedes Organ betroffen sein). Die Leitsubstanz bei den CTLA4-Antikörpern ist Ipilimumab (1).

PD-1-Inhibitoren richten sich gegen das Transmembranprotein „Programmed cell death protein 1“ (PD-1). Normalerweise führt eine Aktivierung dieses Rezeptors zu einer Erhöhung der immunologischen Eigentoleranz indem die Aktivität zytotoxischer T-Zelle gedämpft wird. Durch Blockade des Rezeptors kommt es zu

einer erhöhten Aktivität des Immunsystems und damit auch gegen Tumore. Bei den PD1-Antikörpern stehen in der Indikation Melanom die Substanzen Pembrolizumab und Nivolumab als in Europa zugelassene Therapien zur Verfügung (1, 14).

Kurz zusammengefasst wirkt die Immuntherapie insofern, indem sie inhibitorische Mechanismen des körpereigenen Immunsystems aufhebt, wodurch dieses stärker aktiv ist, in der Hoffnung dass es Tumorzellen erkennt und abtötet.

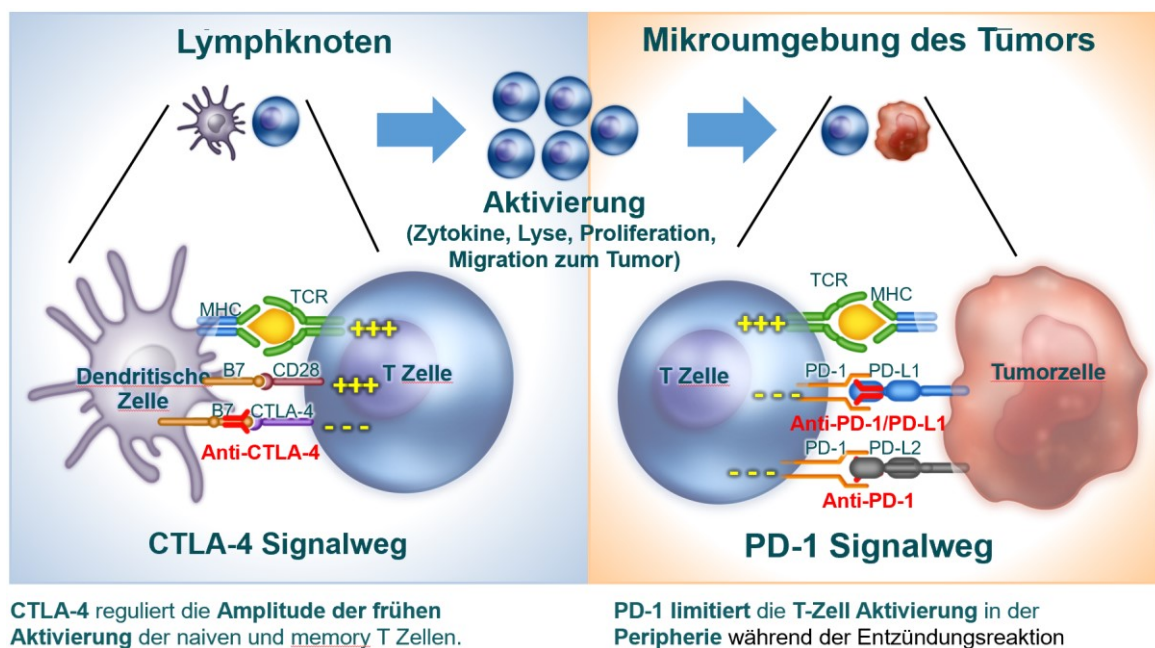


Abbildung 2: Blockade der CTLA-4 und PD-1 Signalwege (modifiziert nach (15))

### 1.1.3.3 Zielgerichtete Therapie

Im Rahmen der zielgerichteten Therapie wurden anfänglich bei nachgewiesener BRAF-V600-Mutation BRAF-Inhibitoren eingesetzt. Mittlerweile wird beinahe immer die Kombination von BRAF- und MEK Inhibitoren verwendet (siehe unter 1.1.5). Die Kombination mit MEK-Inhibitoren erhöht die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit der Therapie. BRAF/MEK-Inhibitoren wirken zwar im Vergleich zur Immuntherapie deutlich rascher, der große Nachteil dieser Therapieform ist jedoch die häufige Resistenzentwicklung des Tumors, die bei einem großen Teil der Patienten im Verlauf zu einem Wirkverlust der Therapie führt.

Bei c-KIT-Mutationen, die nicht auf eine zuvor durchgeführte Immuntherapie mit einem Checkpoint-Blocker ansprechen, kann eine zielgerichtete „off-label“

Therapie mit dem c-KIT-Kinasehemmer Imatinib in Erwägung gezogen werden (1). Insbesondere c-KIT-Mutationen an Exon 11 und 13 sprechen gut auf diese Therapie an. Kurz zusammengefasst wirken zielgerichtete Therapien insofern, indem sie die durch Mutationen verstärkten wachstumsfördernden Signalwege blockieren, wodurch diese Signalwege inaktiv werden und die Tumorzellen absterben.

#### **1.1.4 Nachsorge**

Die meisten Krankheitsrückfälle (8 von 10 Fällen) treten innerhalb der ersten drei Jahre nach der Diagnosestellung auf, danach nimmt das Rezidivrisiko kontinuierlich ab. Nach etwa acht bis zehn Jahren besteht nur noch ein sehr geringes Risiko, dass ein Melanom rezidiert. Weiters richtet sich das Rezidivrisiko danach, wie weit fortgeschritten das Melanom bei der Diagnose war bzw. in welchem Stadium es sich befand. Dünne Melanome ohne Metastasen (Stadium I) haben ein geringes Rezidivrisiko, während weiter fortgeschrittene Melanome (Stadium II und III) ein deutlich höheres Risiko aufweisen.

Die Nachsorge beim malignen Melanom ist risikoadaptiert und sollte generell über einen Zeitraum von 10 Jahren erfolgen. Nach diesem Zeitraum sollten sich die Maßnahmen auf eine regelmäßige Selbstuntersuchung sowie die jährliche Ganzkörperuntersuchung auf Zweitmelanome beschränken (5).

##### **1.1.4.1 Untersuchungen während der Nachsorge**

Die Selbstuntersuchung durch den Patienten stellt generell einen essenziellen Bestandteil der Nachsorge dar. Nach Anleitung zur Selbstuntersuchung können Rezidive bzw. Zweitmelanome früher erkannt werden, jedoch gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine Evidenz dafür, dass das Überleben dadurch verlängert wird (5).

Zu den weiteren, in der Nachsorge empfohlenen Untersuchungen gehören (2, 5):

- Körperliche Untersuchung durch den Arzt: Dazu gehört die Inspektion des gesamten Integuments des Patienten sowie die Palpation von Lymphknoten.

- Lymphknoten-sonographie: Ab Stadium IB sollte eine Ultraschalluntersuchung der Operationsnarbe, der Lymphabflusswege und der lokoregionären Lymphknoten erfolgen. Dadurch können eventuell vorhandene Metastasen noch besser beurteilt werden.
- Ab Stadium IB: Kontrolle des Tumormarkers S100. Eine Erhöhung dieses Tumormarkers kann auf einen Krankheitsrückfall hindeuten.
- Ab Stadium IIC: Durchführung einer Schnittbildgebung (CT, MRT, ev. PET-CT). Hirnmetastasen sind am besten mittels MRT, Metastasen im übrigen Körper mittels (PET-)CT nachweisbar.

In folgender Tabelle ist die genaue, stadienadaptierte Anwendung dieser Untersuchungsverfahren ersichtlich:

Stadium	Körperliche Untersuchung				Lymphknoten-Sonographie			Labor S100B, LDH			Bildgebung: CT Stamm, MRT Schädel, ev. PET-CT		
	1.-3. Jahr	4.-5. Jahr	6.-10. Jahr	>10. Jahr	1.-3. Jahr	4.-5. Jahr	6.-10. Jahr	1.-3. Jahr	4.-5. Jahr	6.-10. Jahr	1.-3. Jahr	4.-5. Jahr	6.-10. Jahr
<b>Initiales Staging</b> (nicht bei MM in situ)	X				X			X					
<b>0 (Tis)</b> (MM in situ)	12 mtl	12 mtl	12 mtl	12 mtl	--	--	--	--	--	--	--	--	--
<b>IA</b>	6 mtl	12 mtl	12 mtl	12 mtl	--			--	--	--	--	--	--
<b>IB – IIB</b>	3 mtl	6 mtl	6-12 mtl	12 mtl	6 mtl	--	--	6 mtl	--	--	--	--	--
<b>IIC – IIIC</b>	3 mtl	3 mtl	6 mtl	12 mtl	3 mtl	6 mtl	--	3 mtl	6 mtl	--	6 mtl	Opt.	--
<b>IIID</b>	3 mtl	3 mtl	6 mtl	12 mtl	3 mtl	6 mtl	--	3 mtl	6 mtl	--	1. und 2. Jahr 3 mtl	3. – 5. Jahr 6 mtl	--
<b>IV</b> (R0-reseziert, CR unter Therapie)	3 mtl	3 mtl	6 mtl	12 mtl	3 mtl	6 mtl	--	3 mtl	6 mtl	--	1. und 2. Jahr 3 mtl	3. – 5. Jahr mtl	--
<b>IV (M1a – M1d)</b>	12-wöchentliches Staging als Standard bzw. individuell je nach Befunden und Progredienz (CT Stamm, MRT Schädel, ev. PET-CT)												

**Tabelle 1: Nachsorgeempfehlungen für das maligne Melanom der Arbeitsgruppe Melanom und Dermatologische Onkologie (AMDO) (16)**

### 1.1.5 BRAF/MEK Inhibitoren

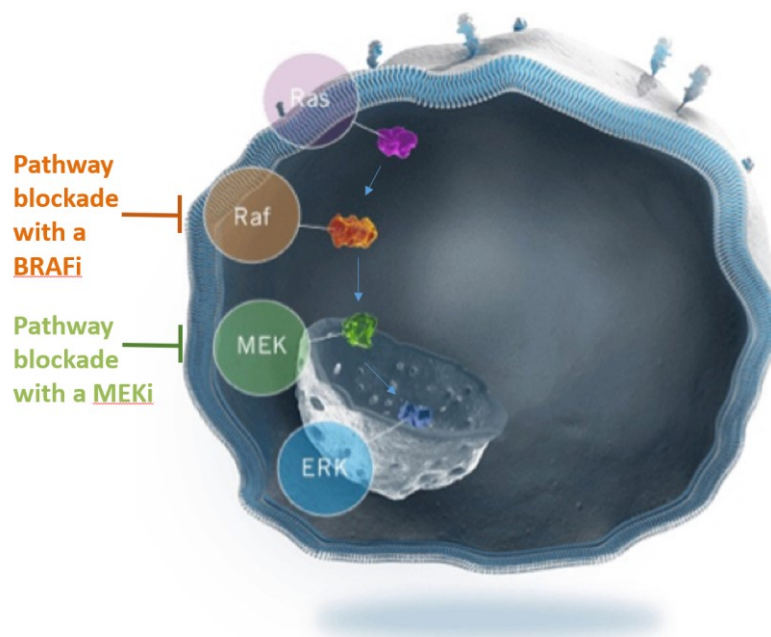


Abbildung 3: Der MAPK Signalweg (17)

#### 1.1.5.1 Historie

Grundlage für die zielgerichtete Therapie des Melanoms durch BRAF-Inhibitoren war die im Jahr 2002 publizierte Erkenntnis, dass etwa 50% der Melanome eine aktivierende Mutation im BRAF-Gen aufweisen. Durch diese Mutation wird der sogenannte RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signaltransduktionsweg konstitutiv aktiviert, was zu einem unkontrollierten Zellwachstum führt (18).

Als erste zielgerichtete Medikamente wurden daher Inhibitoren der mutierten BRAF-Kinase entwickelt. Im Jahr 2012 bzw. 2013 wurden die beiden Medikamente Vemurafenib und Dabrafenib für die Behandlung des BRAF V600E bzw. V600K mutierten, nicht resezierbaren oder metastasierten malignen Melanom zugelassen. Die Wirksamkeit der Medikamente war äußerst vielversprechend, aufgrund einer relativ rasch einsetzenden Resistenzentwicklung mit neuerlicher Aktivierung der MAPK-Signalkaskade war das Ansprechen dieser Substanzen aber meist nicht von Dauer.

Daraufhin kombinierte man im Rahmen von drei großen klinischen Studien (COMBI-d, COMBI-v, coBRIM) BRAF Inhibitoren mit einem zusätzlichen MEK-

Inhibitor (Vemurafenib und Cobimetinib bzw. Dabrafenib plus Trametinib). Es konnte gezeigt werden, dass diese Kombinationen den bisherigen Therapien hinsichtlich Ansprechraten, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben signifikant überlegen sind, was zu einer Zulassung im Jahr 2015 führte. Zusätzlich zeigte sich in der Kombination eine deutlich bessere Verträglichkeit bzw. geringere Nebenwirkungen im Vergleich zur Monotherapie.

Im Jahr 2018 wurde noch eine weitere Wirkstoff-Kombination (Encorafenib und Binimetinib) zur Behandlung des malignen Melanoms zugelassen. In der durchgeführten Zulassungsstudie (COLOMBUS) konnte diese Therapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens sogar etwas besser abschneiden als die vorher genannten Medikamente, wobei sich direkte Vergleiche aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen jedenfalls verbieten (10, 19-23).

### 1.1.5.2 Wirkung und Ansprechen von BRAF/MEK Inhibitoren

	Ansprechrare	Medianes PFS	Medianes OS	1-Jahres ÜR	2-Jahres ÜR
<b>Dabrafenib+Trametinib (COMBI-d)</b>	69%	11,0 Monate	25,1 Monate	74%	51%
<b>Vemurafenib+Cobimetinib (coBRIM)</b>	70%	12,3 Monate	22,3 Monate	75%	48%
<b>Encorafenib+Binimetinib (COLOMBUS)</b>	63-75%	14,9 Monate	33,6 Monate	(*)	(*)

**Tabelle 2: Ansprechen von BRAF/MEK Inhibitoren (\*) keine Daten verfügbar (21, 24, 25)**

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Datenerhebung**

Die retrospektive Datenerhebung, durchgeführt an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz bzw. des Universitätsklinikum Graz, erfolgte elektronisch mittels dem Krankenhausinformationssystem der KAGes (openMEDOCS). Für die Datenbeschaffung wurde Einsicht in elektronische Krankenakten, Ambulanzkarten, Histologien und Labordaten genommen.

### **2.2 Verwendete Daten und Datenschutz**

Zur Beantwortung der Forschungsfragen wurden retrospektiv die Daten aller PatientInnen erhoben, die zwischen Juli 2011 und Mai 2020 (Ende der Datenerhebung) eine BRAF/MEK Therapie am LKH-Universitätsklinikum Graz (Univ. klinik für Dermatologie und Venerologie) erhalten haben. Zu den erhobenen Daten zählten sowohl allgemeine Patientendaten (Name, Geschlecht, Alter usw.) als auch spezifische Daten zu Erkrankungs- und Behandlungsverläufen.

Insgesamt konnten 153 PatientInnen ermittelt werden. Hier wurden alle PatientInnen inkludiert, die bis Mai 2020 eine Behandlung beendet hatten oder sich noch in einer laufenden Behandlung befanden. Statistisch ausgewertet wurden aber nur die Daten von 116 PatientInnen, da z.B. PatientInnen mit adjuvanter Therapie und Personen in Placebo-kontrollierten Studien nicht in die Analyse mitaufgenommen wurden.

Alle Patienten wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert bzw. pseudonymisiert. Gespeichert wurden die auszuwertenden Daten mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle auf einem Netzlaufwerk der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie. Auf dieses Laufwerk kann nur mittels eines autorisierten Benutzers zugegriffen werden. Die Excel-Tabelle wurde außerdem Passwort-gesichert. Nur der Verfasser der Diplomarbeit und seine Betreuer haben Zugriff zur Pseudonymisierungsliste.

## **2.3 PatientInnenkollektiv**

Das PatientInnenkollektiv umfasste PatientInnen aller Altersklassen (1-85 Jahre, bei Behandlungsbeginn), wobei Kinder und Jugendliche eher die Ausnahme darstellten. Der Altersdurchschnitt bei Behandlungsbeginn lag bei Männern bei 62 Jahren (STABW 16,7 Jahre) und bei Frauen bei 59 Jahren (STABW 15,6 Jahre). Unter den PatientInnen waren etwas mehr Männer als Frauen (M:F = 56:47).

## **2.4 Studienziele**

Im Rahmen der Diplomarbeit wurden mehrere Fragestellungen untersucht. Zu den Kernfragen der Arbeit zählten:

- Nach welcher Zeit kann eine BRAF/MEK Therapie beendet werden?
- Verändern Dosisreduktionen das Outcome?
- Wirken die Medikamente off-label bei anderen Treibermutationen?
- Welchen Einfluss haben zusätzliche Mutationen auf das Therapieansprechen?

Aufgrund der Ergebnisse der Arbeit könnten weitere Hypothesen für anschließende Forschung generiert werden. Hintergrund für die Fragestellung der Therapiedauer ist die derzeitige Empfehlung, dass BRAF/MEK Inhibitoren beim Malignen Melanom (Stadium IV bzw. III inoperabel) lebenslang zu verabreichen sind. Im Rahmen der Arbeit sollte die Sinnhaftigkeit dieser Empfehlung betrachtet werden, da es zum jetzigen Zeitpunkt noch wenig Literatur diesbezüglich gibt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Allgemeine Datenauswertung**

#### **3.1.1 Beschreibung des PatientInnenkollektivs**

Bei der allgemeinen Datenauswertung wurden die Daten all jener PatientInnen ausgewertet, die eine BRAF/MEK Therapie abgeschlossen haben oder sich noch unter laufender Therapie befanden. Alle PatientInnen wiesen zumindest eine BRAF V600E oder K Mutation auf. Personen, die keine dieser beiden Mutationen aufwiesen oder eine adjuvante Therapie erhielten, sind in dieser Auswertung nicht inkludiert. Insgesamt konnten 103 PatientInnen ermittelt werden (22 Personen mit laufender Therapie bzw. 81 Personen mit abgeschlossener Therapie).

Die Personengruppe mit abgeschlossener Therapie ließ sich weiters in drei Subgruppen unterteilen:

1. Gruppe: PatientInnen, bei denen ein Therapieansprechen über das Therapieende hinaus evaluiert werden konnte (12 PatientInnen)
2. Gruppe: PatientInnen, die während der Therapie eine Progression erlitten und diese deshalb abgebrochen haben (54 PatientInnen)
3. Gruppe: PatientInnen, die eine BRAF/MEK Therapie weniger als drei Monate lang erhalten haben (15 PatientInnen). Hierfür gibt es unterschiedliche Gründe (Nebenwirkungen, Krankheitsprogression, Tod)

Unter den 103 ermittelten PatientInnen befanden sich 56 Männer (54%) und 47 Frauen (46%). Das mittlere Alter bei Behandlungsbeginn betrug bei Männern 62,3 Jahre (22 – 83 Jahre, STABW 14,6 Jahre), Frauen waren bei Behandlungsbeginn durchschnittlich 60,3 Jahre alt (13 – 87 Jahre, STABW 15,7 Jahre).

Das erste aufgetretene Melanom wurde bei Männern durchschnittlich im Alter von 57,3 Jahren (18 – 81 Jahre, STABW 16,8 Jahre) und bei Frauen im Alter von 55,9 Jahren (10 – 83 Jahre, STABW 16,5 Jahre) diagnostiziert. Bei 12 Männern und 11 Frauen (n=23 bzw. 22,3%) konnte kein Primärtumor nachgewiesen werden (T0).

Der Median für die Tumordicke des initialen Melanoms betrug bei Männern 2,6 mm (Q1=1,5 mm, Q3=4 mm), bei Frauen 3 mm (Q1=1,4 mm, Q3=9,5 mm).

Von den 103 PatientInnen erhielten 62 (60%) keine systemische Vortherapie, die übrigen 41 PatientInnen (40%) hatten entweder 1, 2, 3 oder 4 Vorbehandlungen (22 (21%), 12 (12%), 3 (3%), 4 (4%).

Bei fast allen PatientInnen (98 bzw. 95%) befand sich das Melanom zu Beginn der Therapie im Stadium IV. Nur 5 Personen (5%) begannen die Therapie in Stadium IIIC inoperabel. Beim Großteil der PatientInnen in Stadium IV war zu Therapiestart mehr als ein Organ von Metastasen befallen (siehe Tab. 3). Am häufigsten bildeten sich Metastasen in Lunge, Hirn, Leber und nicht-lokoregionären Lymphknoten (siehe Tab. 4).

Anzahl Organe	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Häufigkeit (n=103)</b>	29 / 28%	31 / 30%	22 / 21%	11 / 11%	3 / 3%	4 / 4%	2 / 2%	1 / 1%

**Tabelle 3: Anzahl von Organen mit Metastasierung zu Therapiebeginn**

Betroffene Organe	Lunge	Hirn	LK	Leber	Haut	Knochen	Weichteile	Niere
<b>Häufigkeit (n=245)</b>	57 / 23%	42 / 17%	33 / 13%	26 / 11%	21 / 9%	17 / 7%	12 / 5%	9 / 4%
Betroffene Organe	NN	Milz	PK	Mamma	Pankreas	Muskel	Colon	Harnblase
<b>Häufigkeit (n=245)</b>	6 / 3%	6 / 3%	4 / 2%	4 / 2%	3 / 1%	3 / 1%	1 / 0,4%	1 / 0,4%

**Tabelle 4: Metastasierungsorte zu Therapiebeginn**

Zu Beginn der Therapie wurden die Tumormarker LDH und S100 bestimmt. Der Mittelwert beim LDH betrug 302,91 U/l (STABW 343,44 U/l). Zwischen den einzelnen Subgruppen zeigten sich deutliche Unterschiede: Gruppe 1: 286,5 U/l (STABW 152,58 U/l), Gruppe 2: 318,3 U/l (STABW 163,31 U/l), Gruppe 3: 781,20 U/l (STABW 663,92 U/l). Der durchschnittliche S100 Wert betrug 1,71 µg/l (STABW 5,08 µg/l). Auch hier unterschieden sich die einzelnen Subgruppen: Gruppe 1: 0,93 µg/l (STABW 2,55 µg/l), Gruppe 2: 1,35 µg/l (STABW 3,50 µg/l), Gruppe 3: 5,62 µg/l (STABW 10,84 µg/l).

Bei den meisten PatientInnen (71 bzw. 69%) konnte zu Therapiebeginn keine körperliche Einschränkung festgestellt werden (=ECOG 0). 26 PatientInnen (25%) befanden sich im Stadium ECOG 1 und 6 PatientInnen (6%) in Stadium ECOG 2.

Bei der Melanombehandlung kam am häufigsten die Kombination Dabrafenib und Trametinib als erste BRAF/MEK Therapie zum Einsatz (bei 74 PatientInnen bzw. 72%). Weiters wurden die Medikamente Vemurafenib und Cobimetinib (15 mal bzw. 15%), Encorafenib und Binimetinib (9 mal bzw. 9%) und Vemurafenib als Monotherapie (5 mal bzw. 5%) verwendet.

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren von den 103 PatientInnen noch 50 (49%) am Leben. Bei 48 PatientInnen (47%) führte das Melanom zum Tod. Bei den restlichen 4% konnte die Todesursache nicht ermittelt werden.

Von der Diagnose des initialen Melanoms bis zum Tod vergingen im Durchschnitt 66,1 Monate bzw. 5,5 Jahre (STABW 70,2 Monate bzw. 5,8 Jahre, n=39). Die Zeitspanne vom Therapiebeginn mit einem BRAF/MEK Inhibitor bis zum Tod betrug durchschnittlich 11 Monate (STABW 10,9 Monate, n=53).

### 3.1.2 BRAF/MEK Therapie

#### 3.1.2.1 Ansprechen der Therapie

##### 3.1.2.1.1 *Bestes Gesamtansprechen*

Das beste Gesamtansprechen (best overall response) beschreibt das beste Ansprechen der Therapie im Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Beendigung der Therapie. Die meisten PatientInnen (44%) konnten eine partielle Krankheitsremission (PR) erreichen, bei 15% der Personen konnte kein Therapieansprechen (PD) erzielt werden.

	CR	PR	SD	PD	Mixed Response
Alle PatientInnen (n=103)	20 = 19%	44 = 43%	18 = 17%	15 = 15%	6 = 6%
PatientInnen mit RBT (Gruppe 1; n=12)	8 = 67%	2 = 16%	2 = 16%	0	0
PatientInnen mit PD (Gruppe 2; n=54)	4 = 7%	29 = 54%	9 = 17%	6 = 11%	6 = 11%
PatientInnen mit Therapie <3 Monaten (Gruppe 3; n=15)	0	3 = 20%	3 = 20%	9 = 60%	0

**Tabelle 5: Bestes Gesamtansprechen der BRAF/MEK Therapie (Häufigkeit)**

In Abhängigkeit vom ECOG-Status (zu Therapiebeginn) zeigten sich hinsichtlich des besten Gesamtansprechens folgende Unterschiede:

	CR	PR	SD	PD	Mixed Response
ECOG 0 (n=71)	14 = 20%	33 = 46%	8 = 11%	11 = 15%	5 = 7%
ECOG 1 (n=26)	5 = 19%	10 = 38%	8 = 31%	2 = 8%	1 = 4%
ECOG 2 (n=6)	1 = 17%	1 = 17%	2 = 33%	2 = 33%	0

**Tabelle 6: Bestes Gesamtansprechen der BRAF/MEK Therapie in Abhängigkeit vom ECOG-Status (Häufigkeit)**

### 3.1.2.1.2 *Therapiedauer*

Im Durchschnitt nahmen PatientInnen die Therapie über eine Dauer von 11 Monaten (STABW 13,8 Monate) ein. PatientInnen, bei denen ein Ansprechen über das Therapieende hinaus evaluiert werden konnte, erhielten die Therapie durchschnittlich über eine Dauer von 15,6 Monate (STABW 12,5 Monate). Personen, die eine Progression unter der Therapie erlitten haben, erhielten die diese nur durchschnittlich 8,1 Monate (STABW 7,4 Monate).

	Mittelwert	Median	SD	Q1	Q2	Min	Max	
Alle PatientInnen (n=103)	11	7	13,8	4	12	0	85	Monate
PatientInnen mit RBT (Gruppe 1; n=12)	15,6	11,5	12,5	7,3	19,3	4	46	Monate
PatientInnen mit PD (Gruppe 2; n=54)	8,1	6	7,4	4	10	2	51	Monate
PatientInnen mit Therapie <3 Monaten (Gruppe 3; n=15)	1,4	2	0,8	1	2	0	2	Monate

**Tabelle 7: Therapiedauer in Monaten/Tagen**

### 3.1.2.1.3 *Einfluss von BRAF V600E/K auf den Therapieerfolg*

Von den insgesamt 103 PatientInnen wiesen 88 (85%) eine BRAF V600E und 15 (15%) eine BRAF V600K Mutation auf. Diese beiden Gruppen wurden hinsichtlich des besten Gesamtansprechens miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass Personen mit BRAF V600E Mutation ein etwas besseres Gesamtansprechen aufwiesen.

	CR	PR	SD	PD	Mixed Response	death
V600E (n=88)	19 / 21,6%	37 / 42,0%	14 / 15,9%	12 / 13,6%	6 / 6,8%	0
V600K (n=15)	1 / 6,7%	7 / 46,7%	4 / 26,7%	3 / 20,0%	0	0

**Tabelle 8: Einfluss von BRAF V600E/K auf das beste Gesamtansprechen**

Die mediane Dauer bis zum Auftreten einer Progression (ab Therapiebeginn) betrug 6 Monate (Q1 2 Monate, Q3 10 Monate) bei PatientInnen mit V600E Mutation und 5,5 Monate (Q1 3,25 Monate, 8,75 Monate) bei Personen mit V600K Mutation.

### 3.1.2.1.4 Therapienaive PatientInnen

#### Bestes Gesamtansprechen

Bei PatientInnen, die zuvor noch nicht hinsichtlich des Melanoms behandelt wurden (therapienaiv), konnte ein ähnliches bestes Gesamtansprechen festgestellt werden wie bei Personen, die schon eine Vortherapie erhielten.

	CR	PR	SD	PD	Mixed Response
Therapienaive Pat. (n=62)	12 / 19,4%	28 / 45,2%	9 / 14,5%	10 / 16,1%	3 / 4,8%
Pat. mit Vortherapie (n=41)	8 / 19,5%	16 / 39%	9 / 22%	5 / 12,2%	3 / 7,3%

**Tabelle 9: Bestes Gesamtansprechen ohne/mit Vortherapie**

#### Therapieansprechen zu Therapieende

Es zeigte sich, dass therapienaive PatientInnen zu Therapieende ein etwas besseres Ansprechen aufwiesen als Personen, die schon eine Vortherapie erhalten hatten.

	CR	PR	SD	PD	Mixed Response	death
Therapienaive Pat. (n=50)	5 / 10%	2 / 4%	2 / 4%	35 / 70%	3 / 6%	3 / 6%
Pat. mit Vortherapie (n=31)	2 / 6,5%	1 / 3,2%	4 / 12,9%	21 / 67,7%	0	3 / 9,7%

**Tabelle 10: Therapieansprechen zu Therapieende ohne/mit Vortherapie**

### 3.1.2.2 Nebenwirkungen

Bei fast allen PatientInnen traten unter der Therapie Nebenwirkungen auf. Nur 9 Personen (8,7%) blieben von unerwünschten Wirkungen verschont, 22 PatientInnen (21,4%) erlitten mindestens eine Grad III und/oder Grad IV Nebenwirkung. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Müdigkeit, Übelkeit und Fieber (meist Grad I und II).

Anzahl Nebenwirkungen	0	1	2	3	4	>4
Anzahl PatientInnen (n=103)	9 / 8,7%	21 / 20,4%	26 / 25,2%	18 / 17,5%	11 / 10,7%	18 / 17,5%

**Tabelle 11: Anzahl aufgetretener Nebenwirkungen pro Patient**

Grad	I	II	III	IV
Anzahl Nebenwirkungen (n=258)	135 / 52,3%	93 / 36,0%	27 / 10,5%	3 / 1,2%

**Tabelle 12: Grade der aufgetretenen Nebenwirkungen**

<u>Nebenwirkung</u>	Häufigkeit	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Fatigue	37 = 35,9%	20 = 54,1%	15 = 40,5%	2 = 5,4%	0
Übelkeit	36 = 35%	19 = 52,8%	7 = 19,4%	0	0
Fieber	26 = 25,2%	15 = 57,7%	11 = 42,3%	0	0
CK-Erhöhung	22 = 21,4%	5 = 22,7%	12 = 54,5%	4 = 18,2%	1 = 4,5%
Durchfall	15 = 14,6%	10 = 66,7%	4 = 26,7%	1 = 6,7%	0
Schwindel	14 = 13,6%	12 = 85,7%	1 = 7,1%	1 = 7,1%	0
Erbrechen	11 = 10,7%	5 = 45,5%	4 = 36,4%	2 = 18,2%	0
Exanthem	11 = 10,7%	7 = 63,6%	4 = 36,4%	0	0
Leukopenie	11 = 10,7%	5 = 45,5%	3 = 27,3%	3 = 27,3%	0
Schüttelfrost	10 = 9,7%	8 = 80%	2 = 20%	0	0
Erhöhte Leberwerte	9 = 8,7%	2 = 22,2%	4 = 44,4%	2 = 22,2%	1 = 11,1%
Gelenkschmerzen	8 = 7,8%	4 = 50%	3 = 37,5%	1 = 12,5%	0
Kopfschmerzen	8 = 7,8%	6 = 75%	2 = 25%	0	0
Ödeme	8 = 7,8%	6 = 75%	2 = 25%	0	0
Erhöhte Pankreasenzyme	7 = 6,8%	1 = 14,3%	5 = 71,4%	1 = 14,3%	0
Muskelschmerzen	5 = 4,9%	3 = 60%	1 = 20%	1 = 20%	0
Hypertonie	5 = 4,9%	0	2 = 40%	2 = 40%	1 = 20%
QT-Zeit Verlängerung	4 = 3,9%	1 = 25%	1 = 25%	2 = 50%	0
Kreatinin Erhöhung	4 = 3,9%	2 = 50%	2 = 50%	0	0
Verschwommenes Sehen	2 = 1,9%	2 = 100%	0	0	0

Sehstörungen	2 = 1,9%	1 = 50%	1 = 50%	0	0
Reduzierte kardiale Ejektionsfraktion	2 = 1,9%	0	0	2 = 100%	0
Geschmacksverlust	1 = 1%	1 = 100%	0	0	0
Hyponatriämie	1 = 1%	0	0	1 = 100%	0
Retinale Vaskulitis+ Papillenödem	1 = 1%	0	0	1 = 100%	0
Akutes Nierenversagen	1 = 1%	0	0	1 = 100%	0

**Tabelle 13: Häufigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen**

### 3.1.2.3 Behandlungspausen und Dosisanpassungen

Durch die aufgetretenen Nebenwirkungen kam es bei 57 der 103 PatientInnen (55%) zu einer Behandlungspause mit Dosismodifikation. Bei 11 PatientInnen (11%) wurde zwar eine Behandlungspause eingelegt, die Dosis blieb jedoch unverändert. Die Dosismodifikation war in den meisten Fällen (53 Patienten bzw. 93%) andauernd, nur bei 4 Personen (7%) wurde die Dosis kurzzeitig modifiziert. Am häufigsten wurde die Behandlung wegen Fieber oder erhöhter Creatinkinase (CK) pausiert. Weitere Gründe, weswegen die Therapie (unter anderem) pausiert wurde, waren:

<u>Nebenwirkung</u>	<u>Häufigkeit</u>
CK-Erhöhung	22
Fieber	19
Erhöhte Leberwerte	9
Leukopenie	8
Durchfall, Übelkeit/Erbrechen	5
Hypertonie, Fatigue, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Ödeme	4
QT-Zeit Verlängerung	3

**Tabelle 14: Ursachen für Behandlungspausen**

Bei der dauerhaften Dosisreduktion des BRAF-Inhibitors wurde 17-mal die erste, 16-mal die zweite und 12-mal die dritte Dosisreduktionsstufe gewählt. Der MEK-Inhibitor hingegen wurde 16-mal auf die erste, 20-mal auf die zweite und bei 4 Personen auf die dritte Stufe reduziert. In einem Fall wurde der MEK-Inhibitor gänzlich abgesetzt.

### 3.1.2.3.1 Therapieansprechen bei Dosismodifikation

Es wurde untersucht, ob Personen mit andauernder Dosismodifikation ein anderes Therapieansprechen hatten als PatientInnen, bei denen keine bzw. eine kurzzeitige Dosisanpassung vorgenommen wurde.

Es zeigte sich, dass bei Personen mit Dosismodifikation sowohl hinsichtlich des besten Gesamtansprechen als auch beim Ansprechen zu Therapieende ein besseres Ergebnis erzielt werden konnte als bei PatientInnen ohne bzw. mit kurzzeitiger Dosismodifikation. 33 der 53 Personen mit andauernder Dosisreduktion (62%) und 41 der 50 Personen ohne andauernder Dosisreduktion (82%) erlitten im weiteren Verlauf eine Krankheitsprogression.

	CR	PR	SD	PD	Mixed Response
Personen mit andauernder Dosismodifikation (n=53)	14 / 26,4%	20 / 37,7%	11 / 20,8%	4 / 7,6%	4 / 7,6%
Personen ohne/mit kurzzeitiger Dosismodifikation (n=50)	6 / 12%	24 / 48%	7 / 14%	11 / 22%	2 / 4%

**Tabelle 15: Bestes Gesamtansprechen bei Dosismodifikation**

	CR	PR	SD	PD	Mixed Response	Death
Personen mit andauernder Dosismodifikation (n=39)	5 / 12,8%	3 / 7,7%	3 / 7,7%	24 / 61,5%	1 / 2,6%	3 / 7,7%
Personen ohne/mit kurzzeitiger Dosismodifikation (n=42)	2 / 4,8%	0	3 / 7,1%	32 / 76,2%	2 / 4,8%	3 / 7,1%

**Tabelle 16: Ansprechen zu Therapieende bei Dosismodifikation**

PatientInnen mit andauernder Dosismodifikation nahmen die Therapie durchschnittlich über einen Zeitraum von 14,4 Monate (STABW 16,9 Monate) ein. Bei Personen ohne bzw. mit kurzzeitiger Dosismodifikation betrug die durchschnittliche Therapiedauer nur 7,4 Monate (STABW 8,3 Monate).

### 3.1.2.4 Krankheitsprogression

Insgesamt erlitten 74 von den 103 PatientInnen (72%) eine Krankheitsprogression. Durchschnittlich dauerte es 7,9 Monate (STABW 8,7 Monate) ab Therapiebeginn, bis eine Progression festgestellt wurde. Es konnte bei 67 PatientInnen ein exaktes Progressionsdatum erhoben werden, bei 7 PatientInnen war dieses nicht verfügbar.

	Mittelwert	Median	SD	Q1	Q3	Min	Max
Alle PatientInnen (n=67)	7,9	6	8,7	2,5	10	0	51
PatientInnen mit RBT (Gruppe 1; n=6)	18,7	13,5	13,6	10	21,5	8	44
PatientInnen mit PD (Gruppe 2; n=51)	7,9	6	7,7	4	9,5	2	51
PatientInnen mit Therapie <3 Monaten (Gruppe 3; n=10)	1,4	1	1,2	1	2	0	4

**Tabelle 17: Zeit bis zum Auftreten einer Progression ab Therapiebeginn (in Monaten)**

Die meisten PatientInnen wurden mit der Medikamentenkombination Dabrafenib+ Trametinib behandelt. Bei diesen Personen dauerte es durchschnittlich 7,7 Monate (STABW 9,4 Monate, n=50), bis eine Progression auftrat. Bei der Gruppe die die Kombination Vemurafenib+Cobimetinib erhielt, konnte eine Progression im Durchschnitt nach 10 Monaten (STABW 7,1 Monate, n=12) nachgewiesen werden. Bei den PatientInnen, die Encorafenib+Binimetinib einnahmen, dauerte es nur durchschnittlich 5 Monate (STABW 5,7 Monate, n=2). Ebenso erlitten die Personen mit Vemurafenib-Monotherapie durchschnittlich nach 5 Monaten (STABW 3,6 Monate, n=3) eine Progression. Direkte Vergleiche verbieten sich hier jedoch, da Vortherapien und Erkrankung der Patienten unterschiedlich sein könnten und die beiden letzten Zahlen sehr niedrig sind.

	Mittelwert	Median	SD	Q1	Q3	Min	Max
Zelboraf+Cotellic (n=12)	10	9	7,1	5,8	13,3	2	27
Tafinlar+Mekinist (n=50)	7,7	5,5	9,4	2,3	9	0	51
Bravtovi+Mektovi (n=2)	5	5	5,7	3	7	1	9
Zelboraf-Monotherapie (n=3)	5	4	3,6	3	6,5	2	9

**Tabelle 18: Zeit bis zum Auftreten einer Progression nach Medikation (in Monaten)**

Die Tumormarker LDH und S100 wurden zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression erneut erhoben. Der Mittelwert beim LDH betrug unter allen Personen 313,48 U/l (STABW 175,81 U/l).

Wieder konnten zwischen den einzelnen Subgruppen deutliche Unterschiede festgestellt werden: Gruppe 1: 215,50 U/l (STABW 36,87 U/l), Gruppe 2: 306,37 U/l (STABW 154,37 U/l), Gruppe 3: 417,56 U/l (STABW 282,63 U/l).

Der durchschnittliche S100 Wert betrug zum Zeitpunkt der Progression 0,37 µg/l (STABW 0,86 µg/l). Auch hier unterschieden sich die einzelnen Subgruppen: Gruppe 1: 0,07 µg/l (STABW 0,03), Gruppe 2: 0,44 µg/l (STABW 0,97 µg/l), Gruppe 3: 0,13 µg/l (STABW 0,07 µg/l).

Der ECOG-Status konnte bei 60 PatientInnen zum Progressionszeitpunkt erhoben werden. 37 PatientInnen (62%) waren körperlich nicht eingeschränkt (=ECOG 0), 17 PatientInnen (28%) befanden sich im Stadium ECOG 1, 5 PatientInnen (8%) im Stadium ECOG 2 und eine Person (2%) im Stadium ECOG 4.

#### **3.1.2.4.1 Betroffene Organe**

Bei 67 der 74 Personen konnte im Rahmen der Datenrecherche erhoben werden, welche Organe von der Krankheitsprogression betroffen waren. Bei 43 PatientInnen (64%) zeigte sich ein progredientes Krankheitsbild von bereits bekannten Metastasierungen (d.h. diese Metastasen waren schon bei Therapiebeginn vorhanden). 10 PatientInnen (15%) erlitten eine Metastasierung in einem neuen Organ, das bei Therapiebeginn noch nicht betroffen war. Bei den übrigen 14 Personen (21%) konnte sowohl eine Progression einer bekannten als auch einer neu aufgetretenen Metastase festgestellt werden.

Am häufigsten waren Hirn, Lymphknoten, Lunge und Haut von einer Progression betroffen.

### 3.1.2.5 Beendigung der Therapie

Bei den meisten der 103 PatientInnen wurde die BRAF-MEK Therapie wegen fortschreitender Krankheit beendet. Konkret führte eine Progression in 54 Fällen (52%) zur Beendigung der Therapie. Andere Gründe für einen Therapieabbruch waren:

- Wunsch des Patienten: 8 Personen (8%)
- Nebenwirkungen: 5 Personen (5%)
- Entscheidung der behandelnden Ärzte: 4 Personen (4%)
- Tod des Patienten: 8 Personen (8%)
- Andere Gründe: 2 Personen (2%)

Am Ende der Therapie wurden wieder die Tumormarker LDH und S100 erhoben. Der Mittelwert von LDH betrug 339,01 U/l (STABW 242,59 U/l). Bei den einzelnen Subgruppen konnten folgende Werte festgestellt werden: Gruppe 1: 232,75 U/l (42,95 U/l), Gruppe 2: 332,94 U/l (167,58 U/l), Gruppe 3: 483,64 (STABW 503,47 U/l).

Der durchschnittliche S100 Wert betrug am Ende der Therapie 0,47 µg/l (STABW 0,95 µg/l). Auch hier unterschieden sich die einzelnen Subgruppen: Gruppe 1: 0,07 µg/l (STABW 0,03 µg/l), Gruppe 2: 0,54 µg/l (STABW 0,93 µg/l), Gruppe 3: 0,64 µg/l (STABW 1,44 µg/l).

## 3.2 Therapieansprechen über das Therapieende hinaus

### 3.2.1 Beschreibung des PatientInnenkollektivs

In dieser Auswertung wurden die Daten jener 12 PatientInnen analysiert, bei denen ein fortlaufendes Ansprechen der BRAF/MEK Therapie nach Therapieende evaluiert werden konnte. Alle PatientInnen wiesen entweder eine BRAF V600E oder V600K Mutation auf. Zusätzliche Mutationen konnten bei keiner Person nachgewiesen werden.

Unter den 12 Personen befanden sich 5 Männer (42%) und 7 Frauen (58%). Das durchschnittliche Alter bei Behandlungsbeginn betrug 61,4 Jahre (STABW 12,4 Jahre). Männer waren im Schnitt 58,6 Jahre alt (STABW 15,4 Jahre) und Frauen 63,4 Jahre (STABW 10,7 Jahre). Das initiale Melanom wurde bei den männlichen Patienten durchschnittlich im Alter von 52 Jahren diagnostiziert (STABW 16,3 Jahre), bei den Frauen mit 57,8 Jahren (STABW 12,1 Jahre). Bei jeweils einem Mann und einer Frau konnte kein Primärtumor festgestellt werden (=T0).

Von den 12 PatientInnen erhielten 5 (42%) eine vorherige Melanomtherapie (2 PatientInnen erhielten eine, 3 PatientInnen erhielten jeweils vier verschiedene Vortherapien). Die übrigen 7 PatientInnen (58%) wurden zuvor noch nicht hinsichtlich des Melanoms behandelt.

11 von den 12 PatientInnen (92%) befanden sich zu Therapiebeginn im Tumorstadium IV, nur eine Patientin (8%) befand sich in Stadium IIIC inoperabel. Bei den Personen in Stadium IV konnte in 7 Fällen mehr als ein metastasiertes Organ zu Therapiebeginn identifiziert werden. Am häufigsten waren nichtregionäre Lymphknoten, Haut und Lunge von Metastasen befallen (Tabelle 21).

Organ	Häufigkeit
Nichtregionäre Lymphknoten	7
Haut	4
Lunge	4
Dünndarm	3
Hirn	3
Leber, Pankreas, Knochen, Milz, Peritonealkarzinose, Weichteile, Nebenniere	1

**Tabelle 19: Metastasierungsorte zu Therapiebeginn**

Die meisten PatientInnen (9 bzw. 75%) waren zu Therapiebeginn körperlich uneingeschränkt (ECOG 0). Bei 2 PatientInnen (17%) konnte eine leichte Einschränkung verzeichnet werden (ECOG 1) und eine Patientin (8%) befand sich in Stadium ECOG 2.

Am häufigsten (6 Fälle bzw. 50%) wurde die Kombinationstherapie Dabrafenib+Trametinib verabreicht. 4 PatientInnen (33%) erhielten die Präparate Vemurafenib+Cobimetinib und jeweils eine Person (8%) wurde mit Encorafenib+Binimetinib bzw. einer Vemurafenib-Monotherapie behandelt.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren noch 9 Personen (75%) am Leben, 3 (25%) waren an den Folgen des malignen Melanoms verstorben. Die durchschnittliche Dauer vom Erstauftreten eines Melanoms bis zum Tod betrug 8,5 Jahre (STABW 6,4 Jahre; n=2). Die 3 Personen verstarben nach 24, 27 und 34 Monaten ab Therapiebeginn.

Pat. Nr.	Sex	Alter beim Auftreten des initialen Melanoms	Alter bei Behandlungsbeginn	Breslow Index initiales Melanom (mm)	Anzahl Vortherapien	Stadium	Anzahl Metastasen	ECOG	Therapie	PatientIn am Leben?	LDH (U/l)	S100 (µg/l)	Progrssion aufgetreten
1	W	73	74	8	0	IIIC	0	1	Vemurafenib/ Cobimetinib	Ja	187	0,084	ja
2	W	69	77	1,3	0	IV	1	0	Dabrafenib/ Trametinib	Ja	199	0,111	nein
3	M	34	35	1,3	1	IV	1	0	Dabrafenib/ Trametinib	Ja	188	0,103	ja
4	W	T0	57	T0	0	IV	3	2	Dabrafenib/ Trametinib	Ja	na	Na	nein
5	M	45	55	1,6	4	IV	4	0	Dabrafenib/ Trametinib	Ja	150	0,107	nein
6	M	57	64	0,63	0	IV	2	0	Vemurafenib/ Cobimetinib	Ja	237	0,038	ja
7	W	41	50	0,87	0	IV	2	0	Vemurafenib/ Cobimetinib	Ja	342	0,267	nein
8	M	72	77	1,5	4	IV	1	0	Encorafenib/ Binimetinib	Ja	280	0,588	nein
9	W	53	62	1,75	4	IV	4	0	Vemurafenib- Mono	Ja	221	0,043	nein
10	W	50	53	9	0	IV	1	0	Vemurafenib/ Cobimetinib	Nein	196	0,112	ja
11	M	T0	62	T0	0	IV	3	1	Dabrafenib/ Trametinib	Nein	601	8,620	ja
12	W	61	71	3	1	IV	6	0	Dabrafenib/ Trametinib	Nein	551	0,137	ja

**Tabelle 20: PatientInnenkollektiv zu Therapiebeginn**

## 3.2.2 BRAF/MEK Therapie

### 3.2.2.1 Ansprechen der Therapie

Um das Ansprechen der Therapie beurteilen zu können, wurde bei allen PatientInnen das beste Gesamtansprechen und das Therapieansprechen am Ende der Therapie erhoben. Bei allen 12 PatientInnen entsprach das beste Gesamtansprechen dem Ansprechen zu Therapieende.

	CR	PR	SD
Bestes Gesamtansprechen (n=12)	8	3	1
Therapieansprechen am Ende der Therapie (n=12)	8	3	1

**Tabelle 21: Therapieansprechen**

Untersucht wurde auch ein eventueller Einfluss der BRAF-Mutationen (E und K) auf den Therapieerfolg. Unter den 12 PatientInnen befanden sich nur zwei (17%) mit einer BRAF-V600K Mutation. Die übrigen 10 PatientInnen (83%) wiesen alle eine BRAF-V600E Mutation auf. Ein Unterschied hinsichtlich des Therapieansprechens konnte nicht festgestellt werden.

#### 3.2.2.1.1 *Therapienaive PatientInnen*

Von den 7 PatientInnen, die zuvor noch nicht hinsichtlich des Melanoms behandelt wurden, konnten 4 Personen (57%) eine vollständige Remission erzielen. Die übrigen 3 (43%) erreichten eine teilweise Remission.

Insgesamt konnte bei den therapienaiven PatientInnen ein ähnliches Ansprechen erreicht werden wie bei Personen mit Vortherapie. Von den 5 Personen, die eine vorherige Melanomtherapie erhielten, erreichten 3 (60%) eine vollständige Remission. Bei jeweils einer Person führte die Therapie zu einer teilweisen Remission (20%) bzw. zu einem stabilen Krankheitsbild (20%).

Pat. Nr.	Therapie	Anzahl Vortherapien	Bestes Gesamtansprechen	Ansprechen am Ende der Therapie	Progression aufgetreten
1	Vemurafenib/ Cobimetinib	0	CR	CR	ja
2	Dabrafenib/ Trametinib	0	CR	CR	nein
3	Dabrafenib/ Trametinib	1	SD	SD	ja
4	Dabrafenib/ Trametinib	0	CR	CR	nein
5	Dabrafenib/ Trametinib	4	CR	CR	nein
6	Vemurafenib/ Cobimetinib	0	CR	CR	ja
7	Vemurafenib/ Cobimetinib	0	PR	PR	nein
8	Encorafenib/ Binimetinib	4	PR	PR	nein
9	Vemurafenib- Mono	4	CR	CR	nein
10	Vemurafenib/ Cobimetinib	0	PR	PR	ja
11	Dabrafenib/ Trametinib	0	CR	CR	ja
12	Dabrafenib/ Trametinib	1	CR	CR	ja

**Tabelle 22: Therapieansprechen mit/ohne Vortherapie**

### 3.2.2.2 Nebenwirkungen

Bei allen PatientInnen trat unter der BRAF/MEK-Therapie mindestens eine Nebenwirkung auf. Drei von den 12 Personen erlitten eine Nebenwirkung Grad III, bei einer Person wurde eine Grad IV Nebenwirkung verzeichnet. Zu den häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen zählten: Müdigkeit, Übelkeit, Fieber und Durchfall.

Anzahl Nebenwirkungen	0	1	2	3	4	>4
Anzahl PatientInnen (n=12)	0	1 / 8,3%	3 / 25%	1 / 8,3%	4 / 33,3%	4 / 33,3%

**Tabelle 23: Anzahl Nebenwirkungen**

Grad	I	II	III	IV
Anzahl Nebenwirkungen (n=46)	23 / 52,3%	18 / 39,1%	4 / 9,1%	1 / 2,3%

**Tabelle 24: Grade der aufgetretenen Nebenwirkungen**

<u>Nebenwirkung</u>	<u>Häufigkeit</u>
Müdigkeit	6
Übelkeit	5
Fieber	4
Durchfall	4
Erhöhte Leberwerte	3
CK-Erhöhung, Gelenksschmerzen, Anstieg der Pankreas-Enzyme, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Leukopenie	2
Ödeme, Kreatinin Anstieg, verschwommenes Sehen, Erbrechen, Schüttelfrost, Ausschlag, Akutes Nierenversagen, Juckreiz, trockene Haut, Papillenödem+retinale Vaskulitis	1

**Tabelle 25: Art der Nebenwirkungen**

Insgesamt sind bei den 12 Personen 46 Nebenwirkungen aufgetreten – das entsprach durchschnittlich 3,8 Nebenwirkungen pro PatientIn. Es sind also häufiger Nebenwirkungen aufgetreten als bei der Personengruppe, die die Therapie aufgrund einer Progression abbrechen mussten (Gruppe 2, n=54). Bei diesen PatientInnen traten durchschnittlich 2,7 Nebenwirkungen pro Person auf.

### **3.2.2.3 Dosisanpassung**

Bei 9 von den 12 PatientInnen (75%) musste die Medikamentendosierung aufgrund von Nebenwirkungen reduziert werden. Alle Dosisreduktionen wurden dauerhaft durchgeführt. Der BRAF-Inhibitor wurde in 2 Fällen auf die erste Reduktionsstufe, in 3 Fällen auf die zweite Reduktionsstufe und in 4 Fällen auf die dritte Reduktionsstufe herabgesetzt. Der MEK-Inhibitor wurde in 3 Fällen auf die erste, in 3 Fällen auf die zweite und in 2 Fällen auf die dritte Stufe reduziert.

Die übrigen 3 PatientInnen (25%) konnten die Therapie mit standardmäßiger (maximaler) Dosierung beenden (sowohl BRAF- als auch MEK-Inhibitor).

Im Rahmen der Datenauswertung wurde weiters untersucht, ob PatientInnen ohne Dosisreduktion ein besseres Therapieansprechen hatten. Dazu wurde das beste Gesamtansprechen bzw. das Therapieansprechen am Ende der Therapie von PatientInnen mit und ohne Dosisreduktion miteinander verglichen:

**Bestes Gesamtansprechen bzw. Therapieansprechen am Ende der Therapie:**

Das beste Gesamtansprechen entsprach bei allen 12 PatientInnen auch dem Therapieansprechen zu Therapieende. 8 der 12 PatientInnen (67%) erreichten durch die Therapie eine Vollremission (CR).

Von den 3 Personen, bei denen keine Dosisreduktion notwendig war, konnten 2 (67%) eine Vollremission erreichen. Von den 9 Personen mit Dosisreduktion erreichten 6 (67%) eine Vollremission. Somit konnte bezüglich des Therapieansprechens kein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden.

Pat. Nr.	Therapie	BRAFi	MEKi	Bestes Gesamtansprechen	Ansprechen am Ende der Therapie	Progression aufgetreten
1	Vemurafenib/ Cobimetinib	2nd	1st	CR	CR	ja
2	Dabrafenib/ Trametinib	STD	STD	CR	CR	nein
3	Dabrafenib/ Trametinib	STD	STD	SD	SD	ja
4	Dabrafenib/ Trametinib	3rd	3rd	CR	CR	nein
5	Dabrafenib/ Trametinib	3rd	2nd	CR	CR	nein
6	Vemurafenib/ Cobimetinib	2nd	2nd	CR	CR	ja
7	Vemurafenib/ Cobimetinib	1st	1st	PR	PR	nein
8	Encorafenib/ Binimetinib	1st	1st	PR	PR	nein
9	Vemurafenib- Mono	2nd	/	CR	CR	nein
10	Vemurafenib/ Cobimetinib	3rd	2nd	PR	PR	ja
11	Dabrafenib/ Trametinib	STD	STD	CR	CR	ja
12	Dabrafenib/ Trametinib	3rd	3rd	CR	CR	ja

**Tabelle 26: Therapieansprechen in Abhängigkeit von der Dosisreduzierung**

### 3.2.2.4 Krankheitsprogression

Bei 6 von den 12 PatientInnen (50%) kam es nach Absetzen der Therapie zu einem Progress. 4 PatientInnen (33%) waren bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung tumorfrei (CR), 2 PatientInnen (17%) befanden sich in einem stabilen Zustand (SD - Tumor hat sich nicht verändert bzw. vergrößert).

Von den 6 PatientInnen, die von einer Progression betroffen waren, erhielten 5 eine erste Folgetherapie (nur 3 erhielten eine erneute BRAF/MEK-Therapie). Alle 5 Personen entwickelten unter der Folgetherapie eine erneute Progression und mussten diese deshalb abbrechen.

Von den 5 Personen erhielten nur noch 3 eine weitere, zweite Folgetherapie (2 davon erhielten eine BRAF/MEK Therapie). 2 der 3 PatientInnen (66%) erlitten bereits eine weitere Krankheitsprogression. Bei einem Patienten konnte bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung kein neuerlicher Progress verzeichnet werden.

#### 3.2.2.4.1 Art der Progression

Es wurde untersucht, ob sich bei den 6 Personen, die eine Progression zeigten, neue Metastasen gebildet hatten oder ob sich bereits bekannte Metastasen vergrößert hatten. Bei der ersten und zweiten Krankheitsprogression vergrößerten sich am häufigsten bereits bekannte Metastasen. Am häufigsten waren die Organe Hirn und Haut betroffen.

	1.Progression (n=6)	2.Progression (n=5)	3.Progression (n=3)
Bekannte Metastase vergrößert	4	4	1
Neue Metastase aufgetreten	1		2
Neue Metastase + Vergrößerung bekannter Metastase	1	1	

Tabelle 27: Art der Progression

Pat. Nr.	1.Progression (n=6)		2.Progression (n=5)		3.Progression (n=2)	
	Bekannt	Neu	Bekannt	Neu	Bekannt	Neu
1	Haut (in-transit)		Haut (in-transit), LK (locregionär)		Haut (in-transit)	
3	Haut (in-transit)					
6	Hirn		Hirn			
10	Haut	Lunge	Haut, Lunge			Leber
11		Hirn	Hirn			
12	Lunge		Lunge, Weichteile	Nebenniere, Haut		

**Tabelle 28: Von der Progression betroffene Organe**

### 3.2.2.4.2 Progressionsfreie Zeit nach Absetzen der Therapie

Bei den 6 progredienten Personen dauerte es ab Absetzen der Therapie durchschnittlich 7 Monate (STABW 8,5 Monate), bis eine Krankheitsprogression auftrat. Auffällig ist, dass diese Progression bei 5 Personen (83,3%) in den ersten 5 Monaten nach Therapieende auftrat. Die anderen 6 Personen ohne Progression befanden sich seit durchschnittlich 35 Monaten (Zeitpunkt – 31.01.2021) in einem tumorfreien Zustand.

Pat. Nr.	Therapie	Therapieende	Progression	Zeit bis zur Progression ab Therapieende	Progressionsfreie Zeit bis zum 31.01.2021
1	Vemurafenib/Cobimetinib	30.08.2016	10.02.2017	5	
2	Dabrafenib/Trametinib	21.04.2017			45
3	Dabrafenib/Trametinib	22.12.2017	02.01.2020	24	
4	Dabrafenib/Trametinib	17.05.2018			32
5	Dabrafenib/Trametinib	25.09.2018			25 (*)
6	Vemurafenib/Cobimetinib	11.09.2018	14.01.2019	4	
7	Vemurafenib/Cobimetinib	23.10.2018			22 (**)
8	Encorafenib/Binimetinib	10.04.2020			12 (***)
9	Vemurafenib-Mono	04.11.2014			74
10	Vemurafenib/Cobimetinib	09.03.2017	17.08.2017	5	
11	Dabrafenib/Trametinib	20.08.2015	05.10.2015	1	
12	Dabrafenib/Trametinib	28.12.2016	11.04.2017	3	

**Tabelle 29: Progressionsfreie Zeit in Monaten; (\*) bis Zeitpunkt 28.10.2020 (\*\*) bis Zeitpunkt 16.09.2020 (\*\*\*) bis Zeitpunkt 30.04.2021**

	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
Progressionsfreie Zeit (n=6)	35	22	28,5	22,8	41,8	12	74

**Tabelle 30: Progressionsfreie Zeit nach Therapieende bei PatientInnen ohne Progression (in Monaten, Zeitpunkt 31.01.2021)**

	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
Progressionsfreie Zeit (n=6)	7	8,5	4,5	3,3	5	1	24

**Tabelle 31: Progressionsfreie Zeit nach Therapieende bei PatientInnen mit Progression (in Monaten)**

### 3.2.2.5 Beendigung der Therapie

#### 3.2.2.5.1 *Therapiedauer*

Durchschnittlich wurde die BRAF-MEK Therapie über eine Dauer von 15,6 Monaten (STABW 12,5 Monate) verabreicht. Die erste BRAF-MEK Folgetherapie wurde durchschnittlich nur mehr 5,7 Monate (STABW 4 Monate) eingenommen.

Auffällig ist, dass PatientInnen mit anhaltendem Therapieansprechen die Medikamente über einen viel längeren Zeitraum eingenommen hatten als Personen, die nach Absetzen der Medikation einen Progress erlitten hatten. Im Schnitt nahmen PatientInnen ohne aufgetretene Progression die Medikamente 8,8 Monate länger ein.

	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3
Therapiedauer progressive PatientInnen(n=6)	11,2	6,9	9,5	5,8	17
Therapiedauer progressionsfreie PatientInnen (n=6)	20	15,7	15	9	27,8

**Tabelle 32: Vergleich Therapiedauer (in Monaten)**

### **3.2.2.5.2 Ursachen für Therapiebeendigung**

Am häufigsten wurde die BRAF/MEK Therapie auf PatientInnenwunsch beendet (6 von 12 PatientInnen bzw. 50%). Weitere Gründe für einen Therapieabbruch waren: Entscheidung der behandelnden Ärzte (4 Fälle bzw. 33%) und aufgetretene Nebenwirkungen (2 Fälle bzw. 17%).

Die erste Folgetherapie wurde in 2 Fällen (67%) wegen einer aufgetretenen Progression und bei einer Person (33%) wegen Nebenwirkungen beendet. Die zweite Folgetherapie wurde von einer Person wegen Krankheitsprogression beendet.

### **3.2.2.5.3 Therapieansprechen bei Therapieende**

Zu Therapieende befanden sich 8 von den 12 PatientInnen (67%) in einem tumorfreien Zustand (CR). Bei 3 Personen (25%) hatte sich der Tumor teilweise zurückgebildet (PR) und 1 Person (8%) befand sich in einem stabilen Krankheitszustand (SD).

Es konnte aufgrund der geringen Fallzahl kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Therapieansprechen bei Therapieende und dem Auftreten einer Progression festgestellt werden. Von den 8 PatientInnen, die zu Therapieende eine komplette Remission (CR) erreicht hatten, blieben 4 (50%) nach Absetzen der Therapie von einem Progress verschont. Von den 3 PatientInnen mit teilweiser Remission (PR) blieben 2 (66%) weiterhin progressionsfrei. Der Patient, der sich in einem stabilen Krankheitszustand (SD) befand, erlitt im weiteren Verlauf eine Progression.

### **3.2.2.5.4 Vergleich LDH und S100 zu Therapieende**

Von allen 12 PatientInnen wurden die Tumormarker LDH und S100 zu Therapieende erhoben. Zwischen Personen, die eine Progression erlitten hatten und den Personen mit anhaltendem Therapieansprechen konnte hinsichtlich dieser Parameter kein deutlicher Unterschied festgestellt werden.

	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
LDH von Personen mit Progression (n=6)	219,8	29,9	219,5	194	245	186	255
LDH von Personen mit anhaltendem Therapieansprechen (n=6)	245,7	52,5	237,5	205,3	260,8	199	337

**Tabelle 33: LDH bei Therapieende (U/l)**

	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
S100 von Personen mit Progression (n=6)	0,055	0,01	0,051	0,048	0,064	0,047	0,068
S100 von Personen mit anhaltendem Therapieansprechen (n=6)	0,075	0,037	0,085	0,045	0,102	0,025	0,115

**Tabelle 34: S100 bei Therapieende ( $\mu\text{g/l}$ )**

### 3.2.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der Großteil (67%) der 12 PatientInnen mit fortlaufendem Therapieansprechen zu Therapieende eine vollständige Krankheitsremission aufwies.

Im Durchschnitt dauerte es 7 Monate (STABW 8,5 Monate) ab Therapieende, bis eine Progression festgestellt werden konnte. 6 Personen (50%) blieben von einer Progression verschont.

Von den 8 PatientInnen, die zu Therapieende eine komplette Remission (CR) erreicht hatten, blieben 4 (50%) nach Absetzen progressionsfrei. Von den 3 PatientInnen mit teilweiser Remission blieben 2 (66%) weiterhin progressionsfrei.

Zwischen Personen, die eine Progression erlitten hatten und den Personen mit anhaltendem Therapieansprechen konnte hinsichtlich der Tumormarker LDH und S100 (zu Therapieende) kein deutlicher Unterschied festgestellt werden.

Durchschnittlich wurde die BRAF-MEK Therapie bei den 12 PatientInnen über eine Dauer von 15,6 Monaten (STABW 12,5 Monate) verabreicht. PatientInnen mit anhaltendem Therapieansprechen (n=6) nahmen die Therapie durchschnittlich 8,8 Monate länger ein als Personen, bei denen es nach Absetzen zur Progression kam.

3 Personen erhielten nach der Krankheitsprogression eine weitere BRAF/MEK Folgetherapie. Bei einer Person (33%) konnte ein teilweise Krankheitsremission (PR) erreicht werden, bei den anderen 2 PatientInnen (66%) konnte kein Therapieansprechen erzielt werden (PD). Zu Therapieende befanden sich alle 3 Personen erneut in einem progressiven Krankheitszustand.

### 3.3 PatientInnen mit zusätzlichen Mutationen

#### 3.3.1 Beschreibung des PatientInnenkollektivs

Unter den 103 Personen, die eine BRAF/MEK Therapie erhielten, befanden sich 7 PatientInnen (7%) die eine zusätzlichen Mutation (neben BRAF V600E bzw. K) aufwiesen. Bei 2 von den 7 Personen (29%) konnte eine zusätzliche Mutation im BRAF-Gen identifiziert werden (siehe Tabelle 35). 6 von den 7 Personen (86%) wiesen eine zusätzliche Mutation abseits des BRAF-Gens auf (siehe Tabelle 35).

3 Personen (43%) erhielten bereits eine andere Vortherapie. Alle Personen befanden sich zu Therapiebeginn in Tumorstadium IV und wiesen durchschnittlich 3 Metastasen pro Person auf.

Pat. Nr.	BRAF Mutation	Zusätzliche BRAF Mutation	Andere Mutationen (Gen)
1	V600E		RAC1
2	V600E	R603	MAP2K1
3	V600E		CDKN2A
4	V600E	S602P	
5	V600E		CDKN2A
6	V600K		RAC1
7	V600E		CDKN2A

**Tabelle 35: PatientInnen mit zusätzlicher Mutation**

#### 3.3.2 Therapieerfolg

Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurden das beste Gesamtansprechen und das Ansprechen am Ende der Therapie ermittelt. Verglichen wurden diese Parameter dann mit jenen des GesamtpatientInnenkollektivs (n=96). Es zeigte sich, dass Personen mit zusätzlichen Mutationen durchschnittlich deutlich schlechter ansprachen. Auch Behandlungsdauer und die Zeit bis zum Auftreten einer Progression (ab Therapiebeginn) war bei PatientInnen mit zusätzlichen Mutationen verkürzt. PatientInnen ohne zusätzliche Mutation erlebten eine Progression durchschnittlich 64 Tage später.

Beendet wurde die Therapie bei diesen Personen wegen Krankheitsprogression (4 Fälle bzw. 57%), wegen Nebenwirkungen (1 Fall bzw. 14%) und einmal (14%) auf Wunsch eines Patienten. Ein Patient (Nr. 7) befand sich noch unter laufender Therapie. 72% mit solitärer und 71% mit zusätzlicher Mutation hatten im Verlauf unter der Therapie einen Progress.

Pat. Nr.	Bestes Gesamtansprechen	Ansprechen am Ende der Therapie	Zeit bis Progression ab Therapiebeginn (Tage)	Zeit Auftreten initiales Melanom – Tod (Monate)	Behandlungsdauer (Monate)	Grund für Beendigung der Therapie
1	PD	PD	77	20	4	PD
2	MR	PD	186	15	6	PD
3	PR	MR	545	am Leben	18	PD
4	PR	SD	Pat. kam nicht mehr zur Nachkontrolle	am Leben	1	Auf Wunsch des Patienten
5	PD	PD	50	92	1	PD
6	SD	SD	142	273	2	Nebenwirkungen
7	PR	/	/	am Leben	20	Laufende Therapie

**Tabelle 36: Therapieerfolg bei PatientInnen mit zusätzlicher Mutation**

	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
PatientInnen mit zusätzlicher Mutation (n=7)	7,4	8,1	4	1,5	12	1	20
GesamtpatientInnenkollektiv (n=96)	11,4	14,2	7	4	12	0	85

**Tabelle 37: Vergleich der Behandlungsdauer (in Monaten)**

	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
PatientInnen mit zusätzlicher Mutation (n=5)	200	200,1	142	77	186	50	545
GesamtpatientInnenkollektiv (n=62)	264	269	201	103	314	16	1562

**Tabelle 38: Vergleich der Dauer bis zum Auftreten einer Progression (in Tagen)**

	CR	PR	SD	PD	MR	death
Bestes Gesamtansprechen von PatientInnen mit zusätzlicher Mutation (n=7)		3 / 42,9%	1 / 14,3%	1 / 14,3%	2 / 28,6%	
Bestes Gesamtansprechen GesamtpatientInnenkollektiv (n=96)	20 / 20,8%	41 / 45,8%	17 / 18,8%	13 / 15,6%	5 / 6,3%	

**Tabelle 39: Vergleich Therapieansprechen**

### **3.4 Therapieerfolg bei PatientInnen mit anderen Mutationen**

#### **3.4.1 Beschreibung des PatientInnenkollektivs**

Es konnten 14 Personen ermittelt werden, die mit einer BRAF/MEK- oder MEK-Inhibitor-Therapie behandelt wurden, aber keine BRAF V600E oder K Mutation aufwiesen. Von diesen 14 PatientInnen wurden 13 in die Auswertung aufgenommen (ein Patient musste die Medikamente nach 6 Tagen wegen starker Nebenwirkungen absetzen).

Von den 13 Personen wiesen 10 (77%) eine Mutation des NRAS Gens auf, die anderen 3 PatientInnen (23%) zeigten andere Mutationsvarianten des BRAF Gens. Bei einer Person konnte zusätzlich zur NRAS Mutation eine veränderte Variante des KRAS-Gens festgestellt werden.

Unter den 13 Personen befanden sich 7 Männer (54%) und 6 Frauen (46%) mit einem durchschnittlichen Alter von 63,7 Jahren bei Therapiebeginn (STABW 11,8 Jahre). Eine oder mehrere Vortherapien erhielten 5 der 13 Personen (38%). Eine Person befand sich zu Therapiebeginn in Tumorstadium IIIC inoperabel, alle anderen in Tumorstadium IV. Durchschnittlich waren zu Therapiebeginn 2,7 Metastasenlokalisationen pro Person vorhanden (STABW 1,3 Metastasen). Der Median für den Tumormarker LDH zu Therapiebeginn betrug 529 U/l (Q1 224 U/l, Q3 661 U/l), der Median für S100 1,54 µg/l (Q1 0,44 µg/l, Q3 3,87 µg/l). 8 Personen waren zu Therapiebeginn körperlich uneingeschränkt (ECOG 0), zwei Personen befanden sich in Stadium ECOG 1 und eine Person in Stadium ECOG 3. Bei 2 PatientInnen konnte der ECOG-Status nicht erhoben werden.

Pat. Nr.	Geschlecht	Mutation	Therapie	Bemerkung
1	M	K601E	Mekinist Monotherapie	
2	M	V600R	Zelboraf/Cotellic	
3	W	V600R	Tafinlar/Mekinist	
4	M	NRAS Q61R	Mektovi Monotherapie	
5	W	NRAS Q61R	Mektovi Monotherapie	
6	W	NRAS Q61R	Mektovi Monotherapie	
7	W	NRAS Q61K	Mekinist Monotherapie	
8	M	NRAS Q61 L	Mektovi Monotherapie	
9	M	NRAS Q61 L	Mektovi Monotherapie	
10	W	NRAS Q61K	Mektovi Monotherapie	
11	W	NRAS Q61K	Mektovi Monotherapie	
12	M	NRAS Q61R	Mektovi Monotherapie	
13	M	NRAS Q61K	Mekinist Monotherapie	Laufende Therapie

**Tabelle 40: Übersicht Mutationen und verabreichte Therapien**

### 3.4.2 Therapieerfolg

Zur Bestimmung des Therapieerfolges wurde das Beste Gesamtansprechen und das Ansprechen am Ende der Therapie ermittelt. Es zeigte sich ein deutlich schlechteres Therapieansprechen als bei PatientInnen mit BRAF V600E/K Mutation. Das Ansprechen auf die Therapien ist in Tabelle 42 zusammengefasst.

	CR	PR	SD	PD	MR
Bestes Gesamtansprechen (n=13)	0	2 / 15%	3 / 23%	7 / 54%	1 / 8%
Ansprechen am Ende der Therapie (n=12)	0	0	0	10 / 83%	2 / 17%
Bestes Gesamtansprechen bei seltenen BRAF Mutationen (n=3)	0	1 / 33%	1 / 33%	1 / 33%	0
Ansprechen am Ende der Therapie bei seltenen BRAF Mutationen (n=3)	0	0	0	3 / 100%	0

**Tabelle 41: Therapieansprechen bei anderen Mutationen**

	CR	PR	SD	PD	MR
Bestes Gesamtansprechen bei NRAS Mutationen (n=10)	0	1 / 10%	2 / 20%	6 / 60%	1 / 10%
Ansprechen am Ende der Therapie bei NRAS Mutationen (n=9)	0	0	0	7 / 78%	2 / 22%

**Tabelle 42: Therapieansprechen bei NRAS Mutationen**

### 3.4.2.1 Dauer bis zum Auftreten einer Progression

Durchschnittlich dauerte es 106 Tage (STABW 58 Tage), bis eine Krankheitsprogression unter der BRAF/MEK-Therapie oder MEK Monotherapie nachgewiesen werden konnte. Bei den PatientInnen mit NRAS-Mutation trat die Progression schon nach durchschnittlich 94 Tagen (STABW 61 Tage) auf. Bei 2 Personen konnte kein Progressionsdatum erhoben werden.

	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
Alle PatientInnen (n=10)	106	58	107	71	145	20	188
PatientInnen mit NRAS-Mutation (n=7)	94	61	77	50	141	20	178
PatientInnen mit seltener BRAF-Mutation (n=3)	134	47	112	107	150	102	188

**Tabelle 43: Zeitdauer in Tagen bis zur Progression bei anderen Mutationen**

Durchschnittlich wurde die Therapie über eine Dauer von 130 Tagen (STABW 112 Tage) verabreicht. Personen mit NRAS-Mutation erhielten die Therapie nur durchschnittlich 126 Tage lang (STABW 126 Tage).

	Mittelwert	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
Alle PatientInnen (n=13)	130	112	106	68	163	20	443
PatientInnen mit NRAS-Mutation (n=10)	126	126	79	55	151	20	443
PatientInnen mit seltener BRAF-Mutation (n=3)	144	56	118	112	164	106	209

**Tabelle 44: Therapiedauer bei Personen mit anderen Mutationen (Tage)**

Der häufigste Grund für die Beendigung der Therapie war eine aufgetretene Krankheitsprogression (11-mal bzw. 92%). Nur bei einer Person mit NRAS-Mutation (8%) wurde die Therapie aufgrund starker Nebenwirkungen beendet.

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren noch 3 von den 13 PatientInnen am Leben (23%). Bei 8 Personen (67%) konnte das Melanom als Todesursache festgestellt werden, bei den anderen 2 verstorbenen PatientInnen war keine Todesursache erhebbbar.

## 4 Diskussion

### **PatientInnen mit unbekanntem Primärtumor (T0)**

Im Vergleich zu anderen Studien erscheint der Anteil an PatientInnen mit Melanometastasen bei unbekanntem Primärtumor (T0) mit 22,3% (23 der 103 PatientInnen) auffallend hoch. Da die Diagnosekriterien und Definitionen für T0-Tumore in Studien variieren, sind auch die Inzidenzzahlen sehr unterschiedlich. In einer Metaanalyse konnte eine Gesamtinzidenz von 2-3% aller MelanompatientInnen mit unauffindbarem Primärtumor erhoben werden. In neun weiteren publizierten Studien variieren die Inzidenzen deutlich (1,2% bis 8,1% aller MelanompatientInnen) (26). Bei unseren PatientInnen könnte auch der lange Beobachtungszeitraum eine Rolle spielen, da die Melanome vielleicht im vorigen Jahrhundert waren und damals in den ländlichen Gebieten nicht immer Histologien durchgeführt wurden. Auch könnte sich die Diagnostik von Melanomen in diesem Zeitraum durch Immunhistochemie und genetischer Analyse verbessert haben.

### **Nebenwirkungen**

Bei fast allen PatientInnen (91,3%) traten unter der BRAF/MEK Therapie Nebenwirkungen auf. Im Durchschnitt erlitt jede Person 2,7 verschiedene unerwünschte Wirkungen. Die Mehrheit der Nebenwirkungen war jedoch nur mild (52.3% der Nebenwirkungen waren Grad I). 22 PatientInnen (21,4%) erlitten eine Grad III und/oder Grad IV Nebenwirkung. Die häufigsten 5 Nebenwirkungen waren Fatigue (35.9%), Übelkeit (35%), Fieber (25.2%), CK-Erhöhung (21.4%) und Diarrhoe (14.6%). Diese Zahlen stimmen auch mit den Daten der großen Studien (COMBI-d, COMBI-v) betreffend die Nebenwirkungen Müdigkeit und Übelkeit größtenteils überein (27).

### **Therapieansprechen in Abhängigkeit vom ECOG-Status**

Hinsichtlich des besten Gesamtansprechens konnte bei Personen aller ECOG-Klassen (zu Therapiebeginn) eine ähnliche Rate an vollständigen Remissionen (CR) erzielt werden. 71 Personen befanden sich zu Therapiebeginn in Stadium ECOG 0, davon erreichten 14 (20%) eine Vollremission. Bei den Personen in Stadium ECOG 1 (n=26) und ECOG 2 (n=6) erreichten jeweils 5 (19%) bzw. 1 Person (17%) eine komplette Krankheitsremission.

Folglich hat ein normaler bzw. leicht eingeschränkter ECOG-Status laut den erhobenen Daten keinen relevanten Einfluss auf das Erreichen einer kompletten Krankheitsremission im Rahmen einer BRAF/MEK-Inhibitor-Therapie. Es muss aber beachtet werden, dass die Anzahl der PatientInnen in Stadium ECOG 2 sehr gering ist und nur eine einzelne Person eine Vollremission erreicht hat. Der Großteil der PatientInnen in Stadium ECOG 2 (4 bzw. 66%) erreichte hinsichtlich den besten Gesamtansprechen lediglich einen stabilen Krankheitszustand (SD, 2 Personen bzw. 33%) oder gar kein Therapieansprechen (PD, 2 Personen bzw. 33%).

Grundsätzlich zeigte sich in anderen klinischen Studien, dass ein besserer ECOG-Status mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert ist (28). Es konnte aber keine Vergleichsstudie gefunden werden, die das beste Gesamtansprechen der BRAF/MEK Therapie in Abhängigkeit vom ECOG-Status untersucht hat.

### **Einfluss von BRAF V600E/K auf den Therapieerfolg**

Unter den 103 PatientInnen befanden sich 88 Personen (85%) mit einer BRAF V600E Mutation und 15 (15%) mit einer BRAF V600K Mutation. Es konnte festgestellt werden, dass Personen mit V600E Mutation ein viel besseres Gesamtansprechen aufwiesen als jene mit V600K Mutation. 19 der V600E mutierten PatientInnen (21,6%) erreichten im Laufe der Therapie eine vollständige Krankheitsremission. Nur bei 1 Person mit V600K Mutation (6,7%) konnte eine Vollremission verzeichnet werden. Folglich ist feststellbar, dass Personen mit V600E Mutation eine höhere Chance für eine komplette Remission haben als Personen mit V600K Mutation.

In der Literatur konnte diese These bestätigt werden. So zeigte sich z.B. in einer Studie mit 93 PatientInnen (V600E n = 78, V600K n = 15), dass keine der

Personen mit V600K-Mutationen eine komplette Remission erreichen konnte, wohingegen bei 10% der PatientInnen mit V600E eine Vollremission festgestellt werden konnte (29).

Bei einer weiteren Studie mit 92 PatientInnen (V600E n = 76, V600K n = 16) zeigte sich ein ähnliches Bild. 5 Personen (7%) mit V600E Mutation und 0 Personen mit V600K Mutation erzielten unter der Therapie eine Vollremission (30).

### **Behandlungspause mit Dosisreduktion**

Durch verschiedene Nebenwirkungen musste bei 57 der 103 PatientInnen (55%) die Therapie pausiert und die Dosis verringert werden. Die Dosismodifikation war in den meisten Fällen (53 Patienten bzw. 93%) andauernd, nur bei 4 Personen (7%) wurde die Dosis kurzzeitig modifiziert. Am häufigsten wurde die Behandlung wegen Fieber oder erhöhten CK-Parametern pausiert.

Diese Zahlen stimmen auch mit jenen von verschiedenen klinischen Studien überein. Dort kam es bei 11%–58% bzw. 46%–67% der PatientInnen zu einer Dosisreduktion aufgrund aufgetretener Nebenwirkungen (31).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es etwa bei jeder zweiten behandelten Person durch Nebenwirkungen zu einer Therapieunterbrechung mit Dosisreduktion kam. Diese wesentliche Erkenntnis sollte auch zukünftigen PatientInnen im Rahmen der Therapieaufklärung mitgeteilt werden.

### **Therapieansprechen bei Dosisreduktion**

Eine weitere Fragestellung, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde, war der mögliche Effekt einer Dosisreduktion auf das Therapieansprechen. Es zeigte sich überraschenderweise, dass Patienten mit Dosisreduktion zu Therapieende ein besseres Ansprechen aufwiesen als Personen, die die Therapie in standardmäßiger Dosierung beendet hatten. Erklären lässt sich dieser Umstand eventuell dadurch, dass PatientInnen mit andauernder Dosismodifikation die Therapie über einen viel längeren Zeitraum einnahmen (durchschnittlich 14,4 Monate, STABW 16,9 Monate) als Personen ohne bzw. mit kurzzeitiger Dosismodifikation (durchschnittlich 7,4 Monate, STABW 8,3 Monate). Durch unsere Daten lässt sich zumindest schließen, dass eine Dosismodifikation keine negativen Effekte auf das Gesamttherapieansprechen hat bzw. dieses sogar positiv beeinflussen kann.

### **Krankheitsprogression**

Insgesamt erlitten im Verlauf 74 von 103 PatientInnen (72%) eine Krankheitsprogression. Dieser Anteil entspricht auch ziemlich genau jenem der COMBI-d bzw. COMBI-v Studie (Dabrafenib+Trametinib). Am Ende einer 5-jährigen Beobachtungszeit erlitten insgesamt 74% der Patienten eine Progression oder waren verstorben (28).

### **Progressionsfreie Zeit nach Absetzen der Therapie**

Von den 12 PatientInnen, bei denen ein Therapieansprechen über das Therapieende hinaus evaluiert werden konnte, erlitten 6 (50%) im weiteren Verlauf eine Krankheitsprogression. Diese Progression trat bei 5 von den 6 Personen (83,3%) innerhalb der ersten 6 Monate auf. Nur bei einer Person dauerte es 24 Monate bis zum erneuten Fortschreiten der Krankheit (Median 4,5 Monate, Q1 3,3 Monate, Q3 5 Monate).

Die übrigen 6 PatientInnen, bei denen keine Progression aufgetreten ist, befanden sich seit durchschnittlich 35 Monaten (STABW 22 Monate) in einem tumorfreien Zustand.

Diese Daten stimmen auch größtenteils mit jenen von anderen Publikationen überein:

- So konnten beispielsweise 88 Personen ermittelt werden, die die BRAF/MEK Therapie im Rahmen der COMBI-d bzw. COMBI-v Studie in Zustand einer partiellen oder vollständigen Remission beendet haben. Alle Personen dieser Studie wurden mittels Dabrafenib+Trametinib therapiert. Da viele Personen nicht zur Nachkontrolle erschienen, ist nicht feststellbar ob bzw. wie viele Personen im weiteren Verlauf progressionsfrei blieben. Nur bei 15 Personen lagen Daten vor, die eine aufgetretene Progression bestätigen. Es dauerte im Median 3,7 Monate, bis diese auftrat (28).
- Eine weitere Fallserie mit 12 PatientInnen zeigte ebenfalls sehr ähnliche Resultate. Alle Personen beendeten die Therapie (BRAF/MEK oder BRAF-Monotherapie) bei vollständiger Krankheitsremission. 6 von diesen 12 Personen (50%) erlitten eine Progression nach einer medianen Dauer von

6,6 Monaten (Q1 2,6 Monate, Q3 13,5 Monate). Bei 3 von den 6 Personen trat die Progression in den ersten 6 Monaten nach Absetzen der Therapie auf. Die anderen 6 Personen waren am Ende der Nachverfolgung seit durchschnittlich 25,4 Monaten (STABW 22,4 Monate) tumorfrei (32).

- In einer anderen Arbeit mit wiederum 12 PatientInnen wurde ebenfalls die gleiche Thematik untersucht. Alle 12 Personen setzten die Therapie bei vollständiger Remission der Krankheit ab (aufgrund von Nebenwirkungen bzw. auf PatientInnenwunsch). Nach einer medianen Dauer von 17 Monaten (2-26 Monate) befanden sich immer noch 6 Personen (50%) im Zustand der Vollremission. Die übrigen 6 Personen (50%) entwickelten nach einer medianen Dauer von 3 Monaten (2-17 Monate) ein Rezidiv (33).
- Ein wesentlich schlechteres Ergebnis erzielten 11 PatientInnen in einer weiteren Untersuchung. Alle Personen beendeten die Therapie in teilweiser oder vollständiger Remission. Bei allen 11 Personen (100%) wurde ein Wiederauftreten der Krankheit nach einer medianen Dauer von 2,7 Monaten (0,9-10,6 Monate) verzeichnet (34).

Aus diesen Daten geht hervor, dass etwa 50% aller PatientInnen, die die BRAF/MEK Therapie in teilweiser oder vollständiger Krankheitsremission beenden, innerhalb des ersten Jahres nach Absetzen der Therapie eine Krankheitsprogression entwickeln. Nur bei einer veröffentlichten klinischen Studie (34) erlitten alle Personen (100%) eine erneute Progression.

Grob lässt sich feststellen, dass eine eventuelle Krankheitsprogression meistens innerhalb der ersten 6 Monate nach Absetzen der Therapie auftritt, danach sinkt das Rezidivrisiko deutlich ab. Daraus lässt sich ableiten, dass nach Absetzen der Therapie aus welchen Gründen auch immer insbesondere in den ersten 6-12 Monaten besonders auf Progressionszeichen geachtet werden sollte.

### **Therapiedauer bei Personen mit anhaltendem Therapieansprechen**

Durchschnittlich wurde die BRAF-MEK Therapie bei Personen mit anhaltendem Therapieansprechen über eine Dauer von 15,6 Monaten (STABW 12,5 Monate) verabreicht. Es zeigte sich, dass PatientInnen mit anhaltendem Therapieansprechen die Medikamente über einen deutlich längeren Zeitraum (Median 15 Monate, Q1 9 Monat, Q3 27,8 Monate) eingenommen haben als Personen, die nach Absetzen der Medikation einen Progress erlitten haben (Median 9,5 Monate, Q1 5,8 Monate, Q3 17 Monate).

Bei der oben genannten Fallserie mit den 12 Personen (32) wurde ebenfalls die Einnahmedauer der Medikation erhoben. Es zeigte sich bei dieser Personengruppe ein umgekehrtes Bild: PatientInnen, die nach Absetzen der Therapie eine Progression erlitten haben, nahmen die Medikamente über einen längeren Zeitraum ein (Median 17,4 Monate, Q1 9,9 Monate, Q3 26,7 Monate) als diejenigen Personen, bei denen ein anhaltendes Therapieansprechen verzeichnet wurde (Median 13,9 Monate, Q1 7,5 Monate, Q3 15,6 Monate).

Aufgrund dieser Divergenz kann ein Zusammenhang zwischen Einnahmedauer vor Therapiebeendigung und Therapieansprechen nicht abgeleitet werden. Weitere Datenerhebungen in diesem Zusammenhang erscheinen sinnvoll, da die Literatur hinsichtlich dieser Thematik sehr begrenzt ist.

### **Krankheitsprogression bei Personen mit anhaltendem Therapieansprechen**

Zu Therapieende befanden sich 8 von den 12 PatientInnen (67%) mit anhaltendem Therapieansprechen in einem tumorfreien Zustand (CR). Bei 3 Personen (25%) hatte sich der Tumor teilweise zurückgebildet (PR) und 1 Person (8%) befand sich in einem stabilen Krankheitszustand (SD).

Es stellt sich nun die Frage, ob PatientInnen mit besserem Therapieansprechen im weiteren Verlauf häufiger progressionsfrei bleiben. Von den 8 PatientInnen, die zu Therapieende eine komplette Remission (CR) erreicht haben, blieben 4 (50%) nach Absetzen der Therapie von einem Progress verschont. Von den 3 PatientInnen mit teilweiser Remission (PR) blieben 2 (66%) weiterhin progressionsfrei. Der Patient, der sich in einem stabilen Krankheitszustand (SD) befand, erlitt im weiteren Verlauf eine Progression.

Daraus lässt sich also schließen, dass PatientInnen mit kompletter oder teilweiser Remission eine wesentlich bessere Chance haben, im weiteren Verlauf

progressionsfrei zu bleiben, als Personen, die sich zu Therapieende in einem stabilen Krankheitszustand (SD) befinden. Es ist aber zu berücksichtigen, dass in dieser Analyse nur ein einziger Patient enthalten ist, der sich zu Therapieende in einem stabilen Krankheitszustand befand.

Eine veröffentlichte Fallserie mit 12 Personen (32) zeigte ebenfalls ein gleiches Ergebnis. Dort beendeten alle 12 Personen die Therapie im Zustand einer Vollremission. 6 der 12 PatientInnen (50%) erlitten im weiteren Verlauf eine Krankheitsprogression. Die Kombination dieser Daten lässt vermuten, dass jede zweite Person, die eine BRAF/MEK Therapie im tumorfreien Zustand beendet auch weiterhin tumorfrei bleibt.

### **Krankheitsprogression bei zusätzlichen Mutationen**

Es konnte bei einem ähnlichen Anteil von Personen mit solitärer und zusätzlicher Mutation im weiteren Verlauf eine Krankheitsprogression festgestellt werden (71% bzw. 72%). Aus den erhobenen Daten lässt sich schließen, dass Personen mit zusätzlicher Mutation zwar ein schlechteres initiales Therapieansprechen aufweisen und auch (im Schnitt 2 Monate) früher eine Progression erleiden, aber es schlussendlich gleich häufig zum Auftreten einer Krankheitsprogression kommt wie bei Personen mit solitärer Mutation.

Es ist hier jedoch anzumerken, dass nur bei 7 Personen neben der BRAF Mutation eine zusätzliche Mutation nachgewiesen werden konnte. Davon erlitten insgesamt 5 Personen eine nachgewiesene Progression. Eine Person kam nicht mehr zur Nachkontrolle, demnach ist eine eventuelle Krankheitsprogression nicht auszuschließen. Eine weitere Person befand sich zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch unter laufender Therapie.

### **Therapieansprechen bei NRAS Mutationen mit MEK Inhibitor Monotherapie**

Personen mit NRAS Mutation wiesen ein deutlich schlechteres Therapieansprechen auf MEK-Inhibitoren auf als PatientInnen mit BRAF V600E/K Mutation auf die Kombinationstherapie. Zu Therapieende wurde bei 78% (n=7) eine erneute Krankheitsprogression verzeichnet werden, 22% (n=2) zeigten ein divergentes Ansprechen (MR). Die mediane Dauer bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression unter der Therapie betrug 2,5 Monate (Q1 1,6 Monate, Q3 4,6 Monate).

Diese Daten stimmen auch mit jenen der NEMO-Studie überein. Bei dieser Studie erhielten 269 Personen mit NRAS-mutiertem Melanom eine Binimetinib Therapie. Im Median dauerte es 2,8 Monate, bis eine Krankheitsprogression festgestellt werden konnte (35).

Diese Daten zeigen, dass das Therapieansprechen von MEK Inhibitoren bei NRAS-mutierten Melanomen meist nur von sehr kurzer Dauer ist. Das progressionsfreie Überleben dieser PatientInnen wird durch die Therapie nur minimal verlängert.

## Literaturverzeichnis

1. Terhorst-Molawi D. BASICS Dermatologie. 5. Auflage ed: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2019. 158 p.
2. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms2020. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom\\_Version\\_3/LL\\_Melanom\\_Kurzversion\\_3.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Kurzversion_3.3.pdf).
3. Heußner PT, Eva; Hiddemann, Wolfgang. Junge Erwachsene mit Krebserkrankungen: Voll im Leben und schon ausgebremst2016. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/174862/Junge-Erwachsene-mit-Krebserkrankungen-Voll-im-Leben-und-schon-ausgebremst#:~:text=In%20Deutschland%20erkrankten%20in%202012,www.geki.d.de>).
4. Ingrid Moll MA, Ernst G. Jung. Duale Reihe Dermatologie. 8. Auflage ed: Thieme Verlag; 2016.
5. Patientenleitlinie Melanom - Eine Leitlinie zur Untersuchung, Behandlung und Nachsorge des schwarzen Hautkrebses2019. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie\\_Melanom\\_v09-2020.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Melanom_v09-2020.pdf).
6. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(6):472-92.
7. DocCheck Flexikon, Performance Status [Available from: [https://flexikon.doccheck.com/de/Performance\\_Status](https://flexikon.doccheck.com/de/Performance_Status)].
8. Weiß J, editor Tumorgenetik des malignen Melanoms1998; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
9. DocCheck Flexikon, BRAF [Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/BRAF>].
10. Davis EJ, Johnson DB, Sosman JA, Chandra S. Melanoma: What do all the mutations mean? Cancer. 2018;124(17):3490-9.

11. Wilson MA, Zhao F, Letrero R, D'Andrea K, Rimm DL, Kirkwood JM, et al. Correlation of somatic mutations and clinical outcome in melanoma patients treated with Carboplatin, Paclitaxel, and sorafenib. *Clin Cancer Res.* 2014;20(12):3328-37.
12. Bauer J. Molekulare Diagnostik bei melanozytären Tumoren. *Der Hautarzt.* 2016;67(1):59-63.
13. DocCheck Flexikon, CTLA-4 [Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/CTLA-4>].
14. PD-1-Inhibitor [Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/PD-1-Inhibitor>].
15. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, Bähr O, Eigentler TK, Grimm MO, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev.* 2017;57:36-49.
16. Weinlich R, Kofler, Wolf I, Öllinger, Lang, Weihsengruber, Haidn, Höller Nachsorgeempfehlungen für das maligne Melanom der Arbeitsgruppe Dermatologische Onkologie der ÖGDV 2018 [Available from: <https://dermatologie.tirol-kliniken.at/data.cfm?vpath=dokumente/amdo-nachsorgeempfehlungen-melanom>].
17. Explore MAPK. Available from: <https://www.genentechoncology.com/pathways/cancer-tumor-targets/mapk.html>.
18. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-54.
19. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9839):358-65.
20. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):323-32.
21. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248-60.

22. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):444-51.
23. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9.
24. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1631-9.
25. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020;126:33-44.
26. Song Y, Karakousis GC. Melanoma of unknown primary. *J Surg Oncol*. 2019;119(2):232-41.
27. Dhillon S. Dabrafenib plus Trametinib: a Review in Advanced Melanoma with a BRAF (V600) Mutation. *Target Oncol*. 2016;11(3):417-28.
28. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626-36.
29. Pires da Silva I, Wang KYX, Wilmott JS, Holst J, Carlino MS, Park JJ, et al. Distinct Molecular Profiles and Immunotherapy Treatment Outcomes of V600E and V600K BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(4):1272-9.
30. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3205-11.
31. Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *Oncologist*. 2017;22(7):823-33.

32. Carlino MS, Vanella V, Girgis C, Giannarelli D, Guminski A, Festino L, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer*. 2016;115(11):1280-4.
33. Tolk H, Satzger I, Mohr P, Zimmer L, Weide B, Schäd S, et al. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment - what happens after discontinuation? *Melanoma Res*. 2015;25(4):362-6.
34. Desvignes C, Abi Rached H, Templier C, Drumez E, Lepasant P, Desmedt E, et al. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. *Melanoma Res*. 2017;27(3):281-7.
35. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):435-45.