

## Therapieresistenz im Rahmen der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms

### Hypothese

Aktuelle Daten der Checkmate 238 Studie bei Patienten mit einem hohen Risiko für Rückfälle (Stadium IIIB-IV NED) zeigen zwar eine Verbesserung des Recurrence free survivals (RFS) von 44% auf 58% nach 3 Jahren und von 41% auf 52% nach 4 Jahren bei einem einjährigen Therapieintervall mit Nivolumab gegenüber Ipilimumab, dennoch bedeutet dies, dass weiterhin rund die Hälfte der Patienten auch unter Checkpoint-Inhibitor Therapie ein Rezidiv erleiden und als resistent gewertet werden müssen (1).

Bislang wurden mehrere Biomarker mit der Reaktion auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren in Verbindung gebracht, die sich grob in vier Kategorien einteilen lassen: (1) Antigenquellen, die eine T-Zell-Antwort auslösen, (2) Mechanismen der Immunumgehung, die die Resistenz vorantreiben, (3) Wirtsfaktoren und (4) Marker der Immuninfiltration (2). Da Checkpoint-Inhibitor Therapien das Immunsystem aktivieren und nicht auf Signalwege der Tumorzellen abzielen, gehen wir davon aus, dass eine systematische Analyse der Patienten mit adjuvanten Immuntherapien dazu beitragen könnte, die kritischen Merkmale der Therapieantwort aufzuklären und die Entdeckung geeigneter Biomarker zu ermöglichen.

### Ziele

In dem Projekt werden Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom die eine adjuvante Immuntherapie erhalten klinisch und molekularbiologisch umfassend charakterisiert. Ziel ist es klinische Parameter als auch Biomarker zu identifizieren, die dabei helfen, das Auftreten von Resistenz bzw. Therapieversagen im Rahmen der adjuvanten Immuntherapie zu verstehen. Dabei wollen wir sowohl Marker der primären als auch sekundären Resistenz identifizieren. Zusätzlich soll untersucht werden, ob sich die Liquid Biopsy zur dynamischen Überwachung des Therapieansprechens eignet.

### Quellen

1. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandala M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1465-77.
2. Litchfield K, Reading JL, Puttick C, Thakkar K, Abbosh C, Bentham R, et al. Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition. *Cell.* 2021;184(3):596-614 e14.