

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
der Universität zu Köln
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. E. R. von Stebut

Combining immune-related adverse events and inflammatory profiles enhances prognostic accuracy in metastatic melanoma under PD-1- based therapy

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der humanmedizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Dionysios Garmpis
aus Amarousio Attika, Griechenland

promoviert am 28. Mai 2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Professorin Dr. med. C. Franklin
2. Gutachter: Professor Dr. med. P. Borchmann

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Univ. Prof. Dr. med. Cindy Franklin
Herr Guillermo Hidalgo Gadea
Frau Univ. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Cornelia Mauch
Frau Prof. Dr. med. Julia Tietze

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität zu Köln im Rahmen der klinischen Versorgung erhoben, ohne dass ich selbst an der primären Patientendokumentation oder Durchführung der Anamnesegespräche beteiligt war. Die Strukturierung, Aufbereitung und Weiterverarbeitung der klinischen und laborchemischen Daten, einschließlich der Erstellung sämtlicher Auswertungstabellen, erfolgte durch mich eigenständig. Die statistische Analyse (u. a. Kaplan-Meier-Methoden, Regressionsmodelle, ROC-Kurven) wurde von mir mit IBM SPSS Statistics (Version 29) durchgeführt. Bei spezifischen statistischen Fragestellungen wurde ich von Herrn Guillermo Hidalgo Gadea (Scientific Consulting, Bonn) beraten. Alle Abbildungen wurden eigenständig von mir erstellt. Das Hauptmanuskript wurde vollständig von mir verfasst, mit Ausnahme einzelner stilistischer Anpassungen durch meine Betreuerin Prof. Dr. Cindy Franklin.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 04.02.2026

Unterschrift:

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Cindy Franklin für ihre außerordentliche fachliche Begleitung, ihre Geduld sowie ihre stets offene und konstruktive Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit. Ich danke meinen Eltern für ihre bedingungslose Unterstützung, ihren Glauben an mich und ihre unermüdliche Geduld über all die Jahre hinweg. Ebenso möchte ich meinen Freundinnen und Freunden danken, die mich auf diesem langen Weg begleitet, motiviert und immer wieder gestärkt haben. Vor allem danke ich meinem Lebenspartner Hendrik Potthoff, für seine Liebe und seine Zuversicht in jeder Phase dieser Arbeit.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1. Immuncheckpoint-Inhibition beim metastasierten Melanom	9
2.2. Immunbiologische Grundlagen von PD-1- und CTLA-4-Blockade	10
2.3. Immune-related adverse events (irAEs) als Ausdruck systemischer Immunaktivierung	10
2.4. Systemische Entzündung und Blutbiomarker in der Immunonkologie	11
2.5. Integration von irAEs und inflammatorischen Biomarkern	13
2.6. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	14
3. PUBLIKATION	14
4. DISKUSSION	42
4.1. Hauptbefunde im Überblick	42
4.2. Bedeutung von immunvermittelten Nebenwirkungen	42
4.3. Prognoseeffekte je nach Therapielinie	43
4.4. Prognoseeffekte je nach irAE-Subtyp	44
4.5. Prognoseeffekte je nach irAE-Schweregrad	45
4.6. Unspezifische Nebenwirkungen	45
4.7. Systemische Kortikosteroide	46
4.8. Zweitlinien-Immunsuppression	47
4.9. Systemische Entzündungsmarker und Blutparameter	47
4.10. Limitationen und Perspektiven	49

4.11.	Schlussfolgerung	50
5.	LITERATURVERZEICHNIS	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
ICI	Immune Checkpoint Inhibitor
irAE	Immune-Related Adverse Event
CRP	C-reaktives Protein
NLR	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
LMR	Lymphocyte-to-Monocyte Ratio
PLR	Platelet-to-Lymphocyte Ratio
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
LDH	Lactatdehydrogenase
SD	Stable Disease
PR	Partial Response
PD	Progressive Disease
CR	Complete Response
ULN	Upper Limit of Normal
HR	Hazard Ratio
OR	Odds Ratio
ROC	Receiver Operating Characteristic
AIC	Akaike Information Criterion
-2LL	Minus 2 Log-Likelihood
CI	Confidence Interval
SITC	Society for Immunotherapy of Cancer

1. Zusammenfassung

Die Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) hat die Prognose von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Melanom grundlegend verbessert¹. Dennoch profitieren nicht alle Betroffenen gleichermaßen von dieser Therapieform, und verlässliche prädiktive Biomarker zur individuellen Therapiestratifikation fehlen bislang weitgehend². Immune-related adverse events (irAEs) treten häufig im Rahmen der ICI-Therapie auf und spiegeln eine systemische Immunaktivierung wider^{3,4}. Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass das Auftreten von irAEs mit einem verbesserten Therapieansprechen und einem verlängerten Überleben assoziiert sein kann⁵⁻⁷. Parallel dazu wurden prätherapeutische inflammatorische Blutmarker wie das C-reaktive Protein (CRP) oder das neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) als prognostisch relevante Parameter identifiziert⁸, während die kombinierte Betrachtung klinischer Immuntoxizitäten und systemischer Entzündungsprofile bislang nur unzureichend untersucht wurde. Ziel dieser Arbeit war es daher, den prognostischen Einfluss immunvermittelter Nebenwirkungen unter PD-1-basierter Therapie beim metastasierten Melanom zu analysieren und diese klinischen Parameter mit prätherapeutischen inflammatorischen Blutmarkern zu verknüpfen, wobei besonderes Augenmerk auf der Untersuchung von Anzahl, Art und Schweregrad der irAEs sowie auf der prognostischen Bedeutung von CRP und lymphozytenbasierten Indizes in Abhängigkeit von der Therapielinie lag. In einer retrospektiven monozentrischen Kohortenstudie wurden hierzu 231 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom analysiert, die zwischen 2015 und 2021 eine PD-1-gerichtete Immuncheckpoint-Therapie erhielten; die Patienten wurden in Erstlinien- und höhere Therapielinien stratifiziert, und es wurden klinische Parameter, das Auftreten und die Charakteristika von irAEs sowie prätherapeutische hämatologische und serologische Entzündungsmarker erfasst. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) erfolgte mittels univariater und multivariater Cox-Regressionsmodelle. Dabei zeigte sich, dass das Auftreten organspezifischer irAEs in beiden Therapielinien signifikant mit einem verlängerten PFS und OS assoziiert war, wobei insbesondere eine höhere Anzahl von irAEs sowie milde bis moderate Toxizitäten (CTCAE Grad I–III) mit besonders günstigen Überlebensdaten einhergingen, während hochgradige irAEs ($\geq$ CTCAE Grad IV) mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens verbunden waren. Prätherapeutisch erhöhte CRP-Werte und erhöhte Neutrophilenzahlen erwiesen sich als unabhängige negative Prognosefaktoren, wohingegen höhere Lymphozytenwerte und ein erhöhtes Lymphozyten-Monozyten-Verhältnis (LMR) mit einem verbesserten Überleben assoziiert waren. Die Kombination von irAE-Parametern mit inflammatorischen Blutmarkern verbesserte insbesondere in der Erstlinientherapie die prognostische Aussagekraft der Modelle. Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass

die Integration klinischer Immuntoxizitäten und prätherapeutischer Entzündungsmarker eine verbesserte prognostische Stratifikation von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Melanom unter PD-1-basierter Immuntherapie ermöglicht, wobei irAEs als klinisches Korrelat effektiver Immunaktivierung interpretiert werden können, während systemische Entzündungsmarker wie CRP Hinweise auf eine ungünstige immunologische Ausgangslage liefern und diese kombinierte Betrachtung künftig zur weiteren Individualisierung immunonkologischer Therapiestrategien beitragen könnte.

2. Einleitung

2.1. Immuncheckpoint-Inhibition beim metastasierten Melanom

Das maligne Melanom zählt trotz vergleichsweise niedriger Inzidenz zu den aggressivsten Hauttumoren und ist für einen Großteil der hautkrebsbedingten Mortalität verantwortlich¹. Insbesondere im metastasierten Stadium war die Prognose über Jahrzehnte hinweg ungünstig, da konventionelle Chemotherapien und Zytokinterapien nur begrenzte Wirksamkeit zeigten¹. Erst mit der Einführung immunonkologischer Therapien, insbesondere der Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs), konnte ein paradigmatischer Wandel in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erreicht werden^{1,2}.

Immuncheckpoint-Inhibitoren entfalten ihre Wirkung durch die Blockade inhibitorischer Signalwege, welche physiologisch der Aufrechterhaltung der peripheren Immuntoleranz dienen². Zentrale Zielstrukturen sind dabei das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA-4) sowie der Programmed Death-1-Rezeptor (PD-1) und dessen Liganden PD-L1/PD-L2². Durch die Hemmung dieser Signalachsen wird eine Reaktivierung tumorspezifischer T-Zellen ermöglicht, was zu einer verstärkten antitumoralen Immunantwort führen kann^{2,3}.

Klinisch resultiert diese Immunaktivierung in signifikanten Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Melanom^{1,4}. PD-1-Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab stellen heute sowohl in der Erstlinientherapie als auch in späteren Therapielinien einen festen Bestandteil der Behandlungsalgorithmen dar, während Kombinationstherapien dieser mit CTLA-4-Inhibitoren insbesondere bei hoher Tumorlast oder aggressivem Krankheitsverlauf eingesetzt werden^{1,4}.

Trotz dieser therapeutischen Fortschritte spricht jedoch ein relevanter Anteil der Patienten nicht oder nur transient auf eine Immuncheckpoint-Blockade an². Die Identifikation verlässlicher prädiktiver und prognostischer Biomarker stellt daher weiterhin eine zentrale Herausforderung in der klinischen Immunonkologie dar^{2,3}.

2.2. Immunbiologische Grundlagen von PD-1- und CTLA-4-Blockade

Die antitumorale Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beruht auf der gezielten Modulation der adaptiven Immunantwort, insbesondere der T-Zell-vermittelten Immunität². CTLA-4 wirkt primär in frühen Phasen der T-Zell-Aktivierung in sekundären lymphatischen Organen, indem es die kostimulatorische CD28-Signalgebung kompetitiv hemmt^{2,9}. Eine Blockade von CTLA-4 führt daher zu einer verstärkten Expansion polyklonaler T-Zellpopulationen⁹.

Der PD-1-Signalweg hingegen reguliert überwiegend periphere Effektorantworten im Tumormikromilieu². Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 oder PD-L2 induziert inhibitorische Signale, die zu T-Zell-Erschöpfung, reduzierter Zytokinproduktion und eingeschränkter zytotoxischer Aktivität führen^{2,3}. Tumorzellen können diese Achse gezielt ausnutzen, um einer immunologischen Elimination zu entgehen³.

Die therapeutische Blockade von PD-1 hebt diese Hemmung auf und fördert eine funktionelle Reaktivierung tumorspezifischer T-Zellen². Allerdings ist die Effektivität dieser Reaktivierung stark abhängig vom immunologischen Ausgangszustand des Patienten, der Zusammensetzung des Tumormikromilieus sowie von systemischen Entzündungsprozessen³.

2.3. Immune-related adverse events (irAEs) als Ausdruck systemischer Immunaktivierung

Die Verstärkung der Immunantwort durch Immuncheckpoint-Inhibitoren geht zwangsläufig mit einer erhöhten Rate immunvermittelter Nebenwirkungen einher, den sogenannten immune-related adverse events (irAEs)^{3,4}. Diese entstehen durch den Verlust immunologischer Toleranz gegenüber körpereigenen Antigenen und können nahezu jedes Organsystem betreffen^{4,9}.

Zu den häufigsten irAEs zählen dermatologische, gastrointestinale und endokrine Manifestationen, während pulmonale, neurologische oder kardiovaskuläre Nebenwirkungen seltener auftreten, jedoch potenziell lebensbedrohlich sein können^{4,9}. Die Schweregrade reichen von milden, selbstlimitierenden Symptomen bis hin zu schweren oder tödlichen Verläufen, die eine intensive immunsuppressive Therapie erfordern^{9,10}.

Zunehmend mehren sich Hinweise darauf, dass das Auftreten von irAEs nicht ausschließlich als unerwünschter Therapieeffekt zu interpretieren ist, sondern vielmehr als Surrogatmarker einer effektiven systemischen Immunaktivierung⁵⁻⁷. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit irAEs unter PD-1-basierter Therapie ein signifikant verlängertes PFS und OS aufweisen^{5,7,11}.

Dabei scheint nicht allein das Auftreten eines irAE prognostisch relevant zu sein, sondern auch dessen Anzahl, Art und Schweregrad^{6,7}. Insbesondere milde bis moderate irAEs wurden wiederholt mit einem günstigen Therapieansprechen assoziiert, während hochgradige

Toxizitäten mit einer Verschlechterung des klinischen Outcomes einhergehen können^{6,12}. Diese Arbeiten fokussieren sich jedoch überwiegend auf das isolierte Auftreten und die Charakteristika von irAEs und berücksichtigen systemische inflammatorische Ausgangsparameter, wie prätherapeutische Blutwerte, nur unzureichend oder gar nicht. Insbesondere eine integrierte Betrachtung klinischer Immuntoxizitäten in Kombination mit serologischen und hämatologischen Entzündungsmarkern sowie eine differenzierte Analyse in Abhängigkeit von der Therapielinie fehlt bislang.

2.4. Systemische Entzündung und Blutbiomarker in der Immunonkologie

Neben klinisch manifesten immune-related adverse events (irAEs) rücken zunehmend systemische Entzündungsmarker als potenzielle prognostische und prädiktive Faktoren in den Fokus der immunonkologischen Forschung⁸. Serologische und hämatologische Parameter wie das C-reaktive Protein (CRP), absolute und relative Leukozytensubpopulationen sowie daraus abgeleitete Indizes wie das neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) oder das lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) sind in der klinischen Routine leicht verfügbar und erlauben eine indirekte Beurteilung des systemischen immunologischen Status eines Patienten vor Beginn einer Immuncheckpoint-Therapie^{8,13}.

CRP gilt als zentraler Marker einer tumorassoziierten systemischen Entzündung und wird primär in der Leber unter dem Einfluss proinflammatorischer Zytokine, insbesondere Interleukin-6, synthetisiert¹⁴. Erhöhte CRP-Werte reflektieren häufig eine chronische inflammatorische Aktivierung, die mit einer verstärkten Rekrutierung myeloider Zellpopulationen und einer relativen Suppression adaptiver Immunantworten einhergehen kann. In zahlreichen Tumorentitäten, einschließlich des malignen Melanoms, wurde ein erhöhter CRP-Wert konsistent mit einer ungünstigen Prognose und einem reduzierten Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren assoziiert^{8,14}. Es wird angenommen, dass ein inflammatorisches Milieu mit erhöhter Zytokinfreisetzung, unter anderem von Tumornekrosefaktor- α und IL-6, die Expansion myeloider Suppressorzellen sowie die Funktion regulatorischer T-Zellen fördert und damit eine effektive antitumorale T-Zell-Aktivierung behindert^{14–16}.

Neutrophile Granulozyten sind als Effektorzellen der angeborenen Immunität maßgeblich an inflammatorischen Prozessen beteiligt. Neben ihrer klassischen Rolle in der Pathogenabwehr können Neutrophile im Tumorkontext durch die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies, proteolytischer Enzyme und durch die Bildung neutrophiler extrazellulärer Fallen (NETs) tumorprogressionsfördernde und immunsuppressive Effekte entfalten. Ein erhöhtes Verhältnis von Neutrophilen zu Lymphozyten, ausgedrückt in der NLR, wurde in mehreren Studien mit einer schlechteren Prognose und einem reduzierten Therapieansprechen unter Immuncheckpoint-Inhibition in Verbindung gebracht^{13,17,18}. Die NLR wird daher als integrativer

Marker angesehen, der sowohl proinflammatorische als auch immunsuppressive Mechanismen widerspiegelt.

Im Gegensatz dazu gelten lymphozytenbasierte Parameter als Surrogatmarker der adaptiven immunologischen Kompetenz. Lymphozyten, insbesondere zytotoxische CD8⁺-T-Zellen, spielen eine zentrale Rolle in der antitumoralen Immunabwehr und stellen die primären Effektorzellen der PD-1-Blockade dar. Ein niedriger absoluter oder relativer Lymphozytenanteil kann auf eine tumor- oder therapiebedingte Immundysfunktion hinweisen und wurde wiederholt mit einem ungünstigen klinischen Verlauf unter Immuncheckpoint-Therapie assoziiert^{17,18}. Die lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) ergänzt diese Betrachtung, indem sie das Verhältnis zwischen antitumoralen Lymphozyten und Monozyten abbildet, die als Vorläufer tumorassoziierter Makrophagen eine zentrale Rolle in der lokalen Immunsuppression und Tumorprogression spielen können.

Eosinophile Granulozyten wurden ebenfalls als potenzielle Modulatoren der Immunantwort beschrieben. Sie können sowohl proinflammatorische als auch immunregulatorische Effekte entfalten, unter anderem durch die Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen und zytotoxischen Granulaproteinen. In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten Eosinophilenzahlen, dem Auftreten von irAEs und einem verbesserten Therapieansprechen unter PD-1-Inhibition beschrieben, wenngleich ihre unabhängige prognostische Bedeutung bislang uneinheitlich beurteilt wird¹⁹.

Neben entzündungsassoziierten Parametern spielen tumorspezifische Serummarker weiterhin eine wichtige Rolle in der klinischen Prognoseabschätzung beim malignen Melanom. Das S-100-Protein, ein saures kalziumbindendes Protein, das von Melanozyten exprimiert wird, kann im Serum gemessen werden und korreliert mit Tumorlast und Krankheitsprogression^{20,21}. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass erhöhte Serum-S-100B-Konzentrationen mit fortgeschrittenem klinischem Stadium und einer ungünstigen Prognose assoziiert sind, insbesondere in metastasierten Stadien^{22,23}. Darüber hinaus konnte in vergleichenden Analysen gezeigt werden, dass S-100B-Messungen helfen können, Patienten mit Fernmetastasen zu identifizieren²⁴. In systematischen Übersichten wird die prognostische Bedeutung von S-100B bestätigt und kontextualisiert im Rahmen anderer Serum-Biomarker²⁵. Im Gegensatz zu systemischen Entzündungsmarkern wie CRP liefert S-100 nur begrenzt Informationen über den immunologischen Funktionszustand, weshalb eine kombinierte Analyse einen differenzierteren prognostischen Eindruck vermitteln könnte²⁶.

Auch thrombozytenbasierte Marker werden in der immunonkologischen Biomarkerforschung näher betrachtet. Thrombozyten sind dabei nicht ausschließlich als Bestandteile der Hämostase zu verstehen, sondern besitzen vielfältige immunologische und inflammatorische Funktionen²⁷. Sie können über direkte Zell-Zell-Interaktionen mit Leukozyten und Endothelzellen sowie über die Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen und

Wachstumsfaktoren zur Ausbildung und Aufrechterhaltung eines tumorassoziierten inflammatorischen Milieus beitragen²⁸.

Darüber hinaus wurde in verschiedenen Tumorentitäten beschrieben, dass eine erhöhte Thrombozytenzahl bzw. eine paraneoplastische Thrombozytose mit fortgeschrittener Erkrankung und ungünstiger Prognose assoziiert sein kann. Pathophysiologisch wird unter anderem diskutiert, dass Thrombozyten Tumorzellen im Blutstrom vor immunologischer Elimination schützen, die extravasale Migration erleichtern und proangiogene Prozesse fördern können^{28,29}.

Zur besseren Einordnung thrombozytärer Veränderungen in der systemischen Immunlage werden in der klinischen Forschung zunehmend kombinierte Indizes verwendet, die proinflammatorische und immunologische Komponenten gemeinsam abbilden. Ein solcher Parameter ist das platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), welches das Verhältnis von Thrombozyten zu Lymphozyten beschreibt. Ein erhöhtes PLR kann dabei als Hinweis auf eine stärker myeloid dominierte systemische Inflammation bei gleichzeitig reduzierter lymphozytärer Immunkompetenz interpretiert werden. In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurde das PLR in verschiedenen soliden Tumoren als prognostisch relevanter Marker identifiziert, wobei höhere Werte häufig mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert waren³⁰.

Diese Betrachtung erscheint bei Checkpoint Inhibitoren besonders relevant, da das Therapieansprechen wesentlich von der Effektivität der T-zellvermittelten antitumoralen Immunantwort abhängt. Während lymphozytenbasierte Parameter (z.B. absolute Lymphozytenzahl, LMR) häufig als günstige Marker für eine vorhandene immunologische Reserve gelten, können erhöhte Thrombozytenwerte bzw. ein erhöhtes PLR eher ein indirektes Signal für ein inflammatorisch geprägtes, potenziell immunsuppressives Ausgangsmilieu darstellen. Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Arbeit neben absoluten Blutbildparametern auch Thrombozytenwerte erfasst und zusätzlich das PLR als abgeleiteter Index berechnet

2.5. Integration von irAEs und inflammatorischen Biomarkern

Obwohl sowohl irAEs als auch systemische Entzündungsmarker einzeln mit dem Therapieansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren assoziiert sind, wurden beide Dimensionen bislang nur selten gemeinsam analysiert⁶. Insbesondere ist unklar, in welchem Ausmaß prätherapeutische Entzündungsprofile die Entwicklung von irAEs beeinflussen und wie diese Interaktion das Überleben der Patienten moduliert.

Die gleichzeitige Betrachtung klinischer Immuntoxizitäten und laborchemischer Marker könnte ein differenzierteres Verständnis der immunologischen Balance zwischen effektiver Tumorabwehr und überschießender Autoimmunität ermöglichen. Ein solches integratives

Modell erscheint besonders relevant, da es potenziell zur besseren Risikostratifizierung und Individualisierung immunonkologischer Therapien beitragen könnte.

2.6. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den prognostischen Einfluss immunvermittelter Nebenwirkungen unter PD-1-gerichteter Therapie beim metastasierten Melanom systematisch zu untersuchen und diese klinischen Parameter mit prätherapeutischen inflammatorischen Blutmarkern zu verknüpfen. Besonderes Augenmerk lag dabei auf der Analyse von Anzahl, Art und Schweregrad der irAEs sowie auf der Bedeutung dieser und von CRP und lymphozytenbasierten Indizes für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben.

Darüber hinaus sollte evaluiert werden, ob die Kombination klinischer Immuntoxizitäten mit laborchemischen Entzündungsparametern eine verbesserte prognostische Aussagekraft ermöglicht, insbesondere im Hinblick auf unterschiedliche Therapielinien. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, die komplexe Interaktion zwischen systemischer Entzündung, Immunaktivierung und Therapieansprechen besser zu verstehen und eine Grundlage für zukünftige biomarkerbasierte Therapieentscheidungen zu schaffen.

3. Publikation

Die zugrundeliegenden Analysen (Material, Methoden und Ergebnisse) wurden bereits im Rahmen der Publikation *„Combining immune-related adverse events and inflammatory profiles enhances prognostic accuracy in metastatic melanoma under PD-1-based therapy“* dargestellt.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Anne Zaremba,
Essen University Hospital, Germany

REVIEWED BY

Mustafa Murat Midik,
Ege University Medical School, Türkiye
Max Julve,
Royal Marsden Hospital, United Kingdom

*CORRESPONDENCE

Cindy Franklin
✉ Cindy.Franklin@uk-koeln.de

RECEIVED 11 August 2025

ACCEPTED 15 September 2025

PUBLISHED 01 October 2025

CITATION

Garmpis D, Hidalgo-Gadea G, Mauch C,
Tietze JK and Franklin C (2025) Combining
immune-related adverse events and
inflammatory profiles enhances prognostic
accuracy in metastatic melanoma under PD-
1-based therapy.
Front. Immunol. 16:1683533.
doi: 10.3389/fimmu.2025.1683533

COPYRIGHT

© 2025 Garmpis, Hidalgo-Gadea, Mauch,
Tietze and Franklin. This is an open-access
article distributed under the terms of the
[Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#).
The use, distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original publication in
this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

Combining immune-related adverse events and inflammatory profiles enhances prognostic accuracy in metastatic melanoma under PD-1-based therapy

Dionysios Garmpis¹, Guillermo Hidalgo-Gadea²,
Cornelia Mauch³, Julia K. Tietze⁴ and Cindy Franklin^{1*}

¹Department of Dermatology and Venereology, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany, ²Department of Biopsychology, Faculty of Psychology, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, ³Department of Dermatology and Venereology, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, ⁴Department of Dermatology and Venereology, University Hospital Rostock, Rostock, Germany

Background: Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have improved outcomes in advanced melanoma, yet predictive biomarkers for treatment response and survival remain limited. Immune-related adverse events (irAEs) are frequent during ICI therapy and have been associated with improved outcomes, while baseline inflammatory markers—such as C-Reactive protein (CRP) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)—often predict poor prognosis. However, no study to date has systematically integrated irAE characteristics and blood-based inflammation profiles to evaluate their combined prognostic value across different therapy lines.

Methods: We retrospectively analyzed 231 patients with unresectable stage IIIC–IV melanoma treated with PD-1-based ICIs at the University Hospital Cologne (2015–2021). Patients were stratified into first-line (n=149) and higher-line (n=82) groups. We assessed the occurrence, number, type, and severity of organ-specific and non-specific irAEs, and correlated these with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) alongside baseline hematological markers (CRP, neutrophils, lymphocytes, lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), NLR) using multivariate Cox regression.

Results: Across both therapy lines, the occurrence, higher number, and moderate severity (CTCAE I–III) of organ-specific irAEs independently predicted longer PFS and OS, whereas high-grade irAEs (≥IV) were associated with worse OS. In first-line therapy, ≥2 irAEs conferred markedly prolonged PFS (HR 0.49; $p=0.007$) and OS (HR 0.53; $p=0.040$). Elevated CRP and neutrophils predicted shorter survival, while higher lymphocyte counts and LMR were favorable; CRP emerged as the most consistent independent prognostic biomarker. Eosinophil counts predicted both irAE development and improved survival in univariate analyses only. Combining irAEs with CRP and lymphocyte-based markers improved PFS prediction, particularly in first-line therapy.

Conclusion: Integrating irAE characteristics with baseline inflammatory biomarkers enhances prognostic stratification in ICI-treated melanoma, especially in first-line settings. Moderate irAEs appear to reflect beneficial

immune activation, whereas high-grade events may compromise outcomes. CRP and lymphocyte-based indices provide additive value and should be considered in future biomarker-driven patient selection and monitoring strategies.

KEYWORDS

immune checkpoint inhibitors, melanoma, immune-related adverse events (irAEs), biomarkers, C-reactive protein (CRP), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), progression-free survival, overall survival

1 Introduction

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have markedly improved the prognosis of patients with advanced melanoma by restoring antitumor immune responses (1). Agents targeting CTLA-4 (e.g., ipilimumab) or PD-1 (e.g., nivolumab, pembrolizumab), alone or in combination, are now standard treatments across all disease stages (1). A PD-1/LAG-3-directed antibody combination has also been approved more recently, though it is not yet available in Germany. Despite these advances, a substantial proportion of patients derive limited benefit, and reliable predictive biomarkers remain scarce (2). ICIs frequently induce immune-related adverse events (irAEs), which affect up to 95% of patients and reflect systemic immune activation (3, 4). These toxicities can involve virtually any organ system and vary in frequency and severity depending on the therapeutic regimen (4–6). While irAEs pose clinical challenges, mounting evidence suggests they may also reflect effective immune activation and be associated with improved survival, particularly in melanoma (7–9). However, it remains unclear how specific irAE characteristics (e.g., type, number, and severity) influence outcomes such as progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), and whether these associations differ between first- and later-line therapies (8, 9). Baseline inflammatory blood markers, including CRP, neutrophil and lymphocyte counts, and derived indices like the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), have also been associated with outcomes in ICI-treated patients (10). Yet, the interplay between these parameters and irAE development, and how this interaction influences survival, has not been systematically investigated. This study addresses this gap by integrating irAE profiles and baseline blood-based inflammatory markers into multivariate prognostic models of metastatic melanoma patients, stratified by therapy line. To our knowledge, this is the first analysis to combine both domains in a unified framework, aiming to refine risk stratification and inform personalized immunotherapy strategies. While observational in design, our findings are of high clinical relevance and may serve as a foundation for future translational efforts to better understand the immune biology underlying ICI response and toxicity.

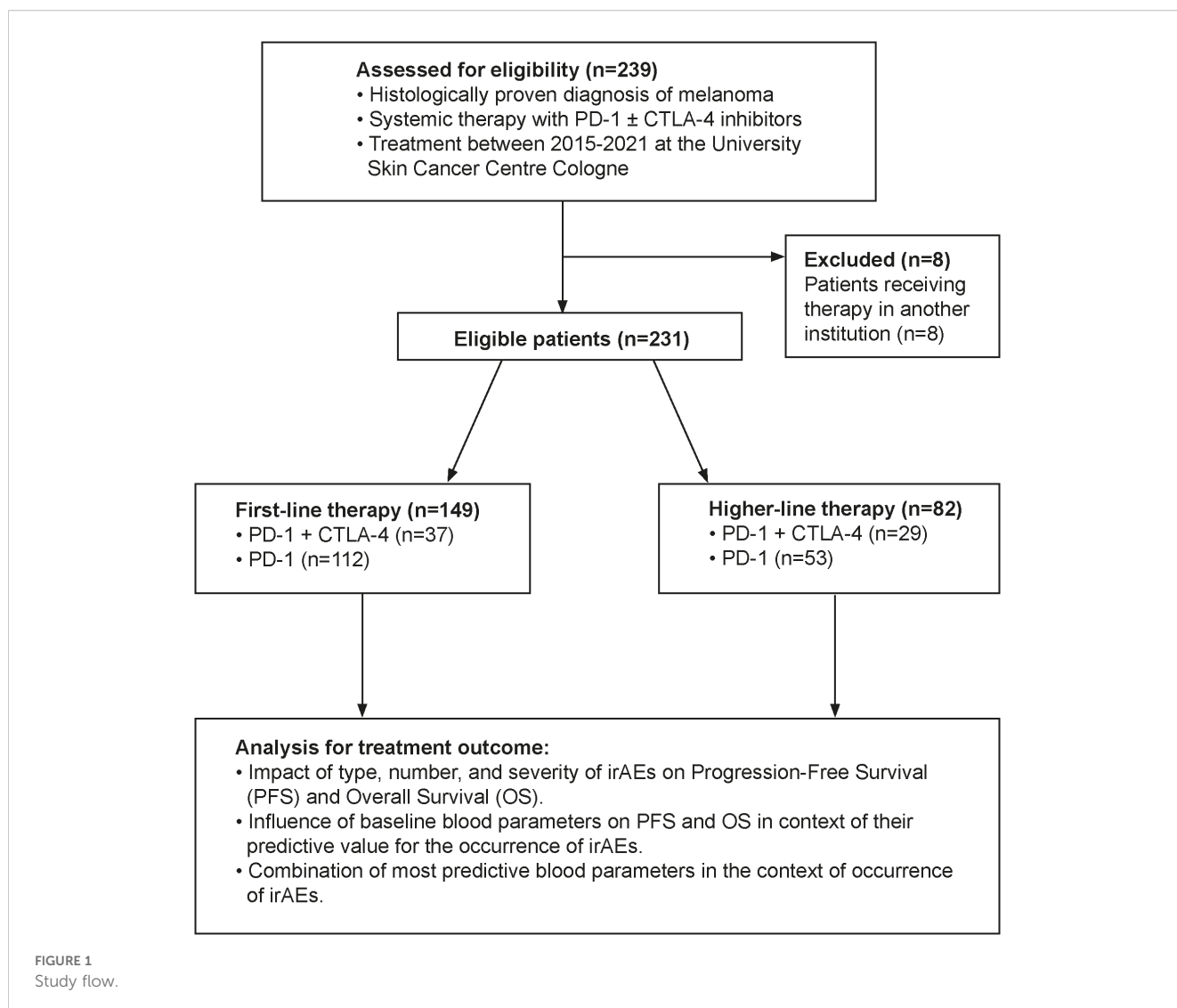
2 Materials and methods

2.1 Study design

This retrospective monocentric cohort study included 231 patients with histologically confirmed, unresectable or metastatic stage IIIC–IV melanoma (AJCC v8) treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs) at the University Hospital Cologne between 2015 and 2021. All patients received either PD-1 monotherapy (nivolumab/pembrolizumab) or a combination of nivolumab and ipilimumab. Baseline blood samples were obtained within one week prior to initiation of either first-line or higher-line ICI therapy. Data were collected and analyzed retrospectively. Exclusion criteria comprised initiation of systemic ICI treatment outside the University Hospital of Cologne, absence of baseline blood samples within one week prior to therapy start, incomplete clinical follow-up data, or transfer to another institution shortly after treatment initiation. Eight patients were excluded due to transfer to another institution, leaving 149 patients in the first-line and 82 in the higher-line therapy groups (Figure 1).

2.2 Patient and treatment characteristics

Baseline clinical and laboratory data were recorded prior to treatment initiation. Clinical parameters included age, sex, ECOG performance status, TNM classification (AJCC stage), presence of organ metastases, and BRAF mutation status. Information on prior or concomitant corticosteroid use was recorded, including both immunosuppressive treatment of immune-related adverse events (irAEs) and pre-treatment corticosteroids given for other indications (e.g., cerebral edema due to brain metastases). Blood-based biomarkers were obtained from samples taken within one week before the start of first-line or higher-line ICI treatment at the University Hospital Cologne. These included absolute and relative counts of leukocytes, lymphocytes, neutrophils, eosinophils, monocytes, and platelets, as well as serum levels of C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), and S100B. Derived



inflammatory indices such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were calculated. Adverse events were documented during follow-up visits and categorized as organ-specific irAEs (e.g., cutaneous, gastrointestinal, endocrine) or non-specific (e.g., fatigue, fever). IrAEs were graded according to CTCAE v6.0. For survival analyses immune-related adverse events (irAEs) were categorized into three groups: CTCAE grade 0, I–III and $\geq$ grade IV. Grades I–III were considered mild to moderate, typically manageable with supportive measures or temporary treatment interruption, whereas grade IV events were regarded as life-threatening and clinically distinct. This grouping was chosen to ensure sufficient statistical power and comparability. IrAEs were treated per institutional guidelines. Radiological response assessments were performed every 3 months. An ethics approval for the retrospective analysis of pseudonymized clinical data has been obtained from the Ethics Committee of the Medical Faculty, University of Cologne.

2.3 Statistical analysis

Progression-free survival (PFS) was defined as the time from initiation of systemic therapy to the date of documented disease progression or last patient contact (censored). Overall survival (OS) was defined as the time from therapy initiation to death from any cause or last patient contact (censored). For all survival plots in the main manuscript (Figures 2–4) and in the Supplementary Figures S2–S4, survival functions were estimated using Cox proportional hazards models (IBM SPSS Statistics, version 29). Each model was fitted separately for the variable of interest (e.g., occurrence, number, or type of immune-related adverse events), and in some analyses, additional covariates were included as specified in the Results section. Plotted curves represent model-based survival functions from the fitted Cox models. Unless otherwise stated, hazard ratios (HR) and p-values presented in the figures are derived from the Wald test of the Cox model coefficients. This approach was chosen instead of unadjusted Kaplan–Meier curves to provide smoother survival

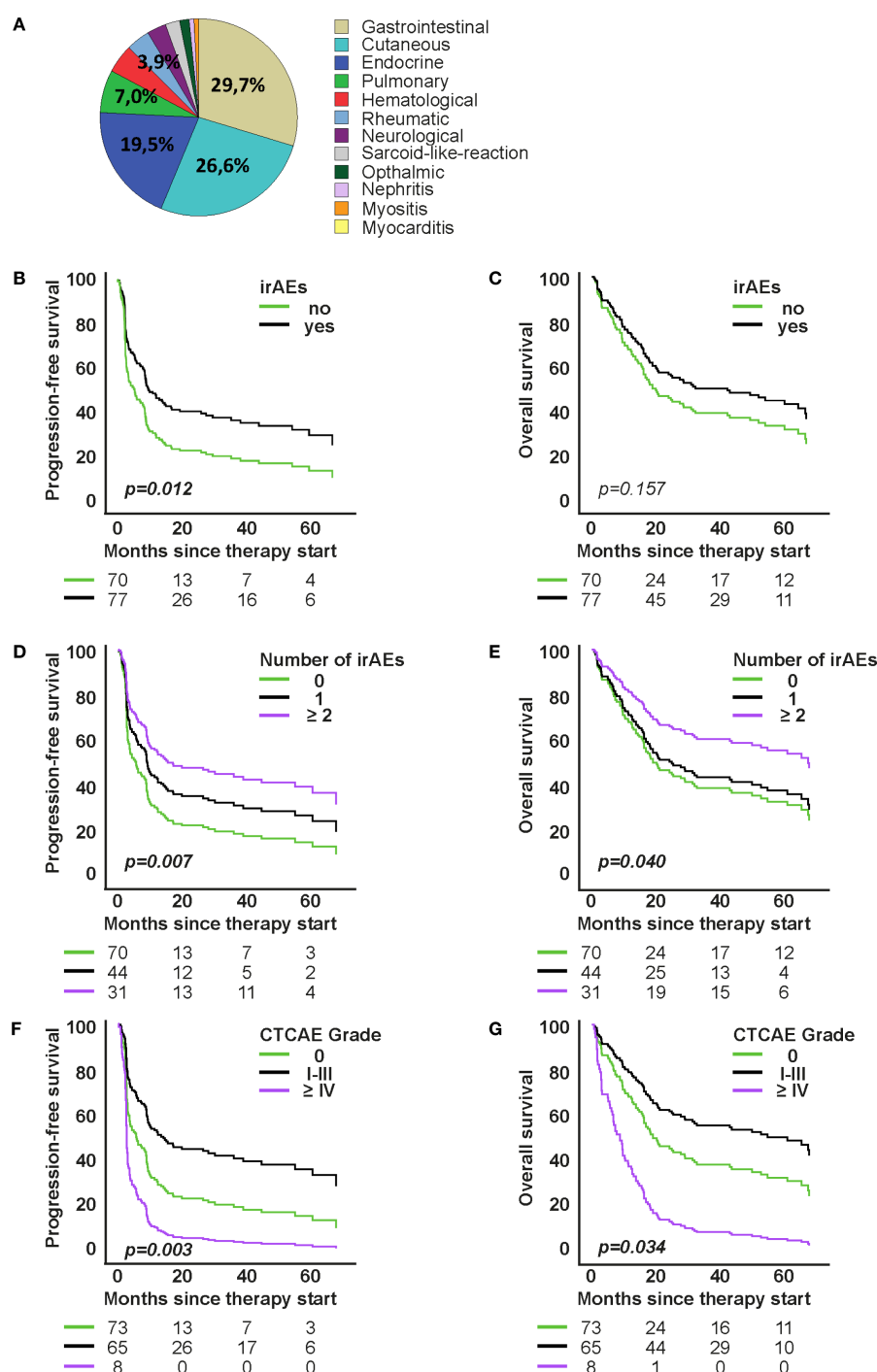


FIGURE 2

Association of organ-specific immune-related adverse events (irAEs) with survival under first-line immune checkpoint inhibitor therapy. (A) Distribution of organ-specific irAEs. (B, C) Model-based survival curves from Cox proportional hazards models for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) by irAE occurrence (D–G): Cox models for PFS and OS by number of organ-specific irAEs and by toxicity grade. Curves show model-based survival functions from the respective Cox models. Hazard ratios (HR) and p-values are from the Wald test of the model coefficients.

estimates, which is particularly advantageous in smaller subgroups and when adjusting for covariates. Kaplan–Meier curves with corresponding log-rank tests for selected key comparisons were generated for reference and can be found in the [Supplementary Material](#) to allow direct visualization of unadjusted survival differences ([Supplementary Figure S5–S7](#)). Receiver operating

characteristic (ROC) curve analysis was applied to evaluate the prognostic accuracy of baseline blood parameters and their ratios in predicting PFS and OS. To determine the association between blood parameters and the occurrence of irAEs, logistic regression models were employed. Additionally, univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analyses were conducted to assess the

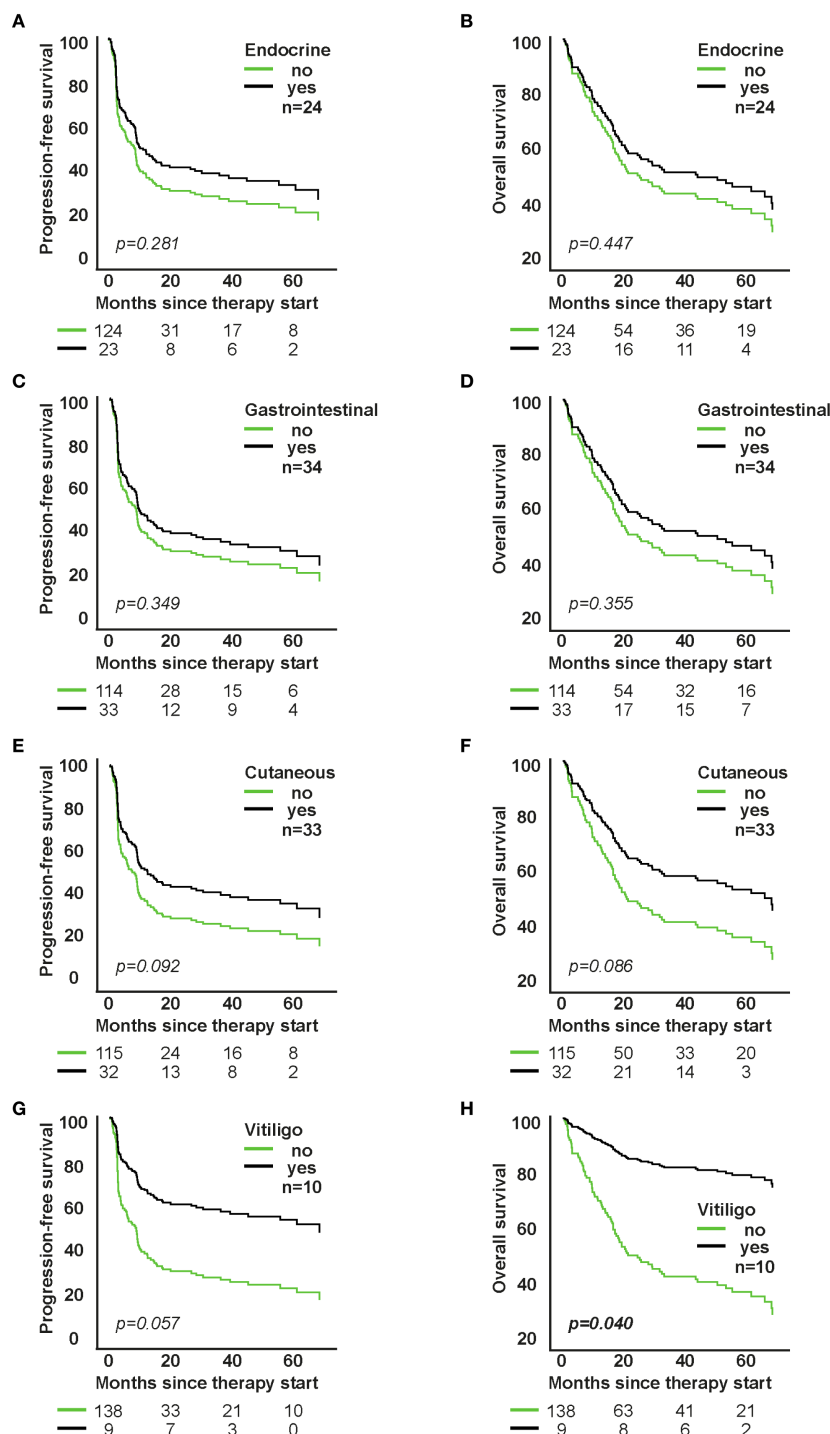


FIGURE 3

Impact of individual organ-specific irAE types on survival in patients receiving first-line immune checkpoint inhibitor therapy. A, C, E, G: PFS; B, D, F, H: OS. Each panel shows model-based survival curves from a separate Cox proportional hazards model fitted for the respective irAE type (e.g., cutaneous, gastrointestinal, endocrine, pulmonary). HRs (95% CI) and p-values are from the Wald test of the model coefficients.

impact of baseline characteristics, treatment-related factors, irAEs, and blood-based markers on PFS and OS. Covariates in the multivariate Cox regression models included: age, gender, type of ICI therapy, BRAF mutation status, ECOG performance status,

serum LDH, AJCCv8 stage (IIIC/D, M1a–M1d), and immunological factors, specifically the number and CTCAE toxicity grade of organ-specific irAEs. All statistical tests were two-sided, and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

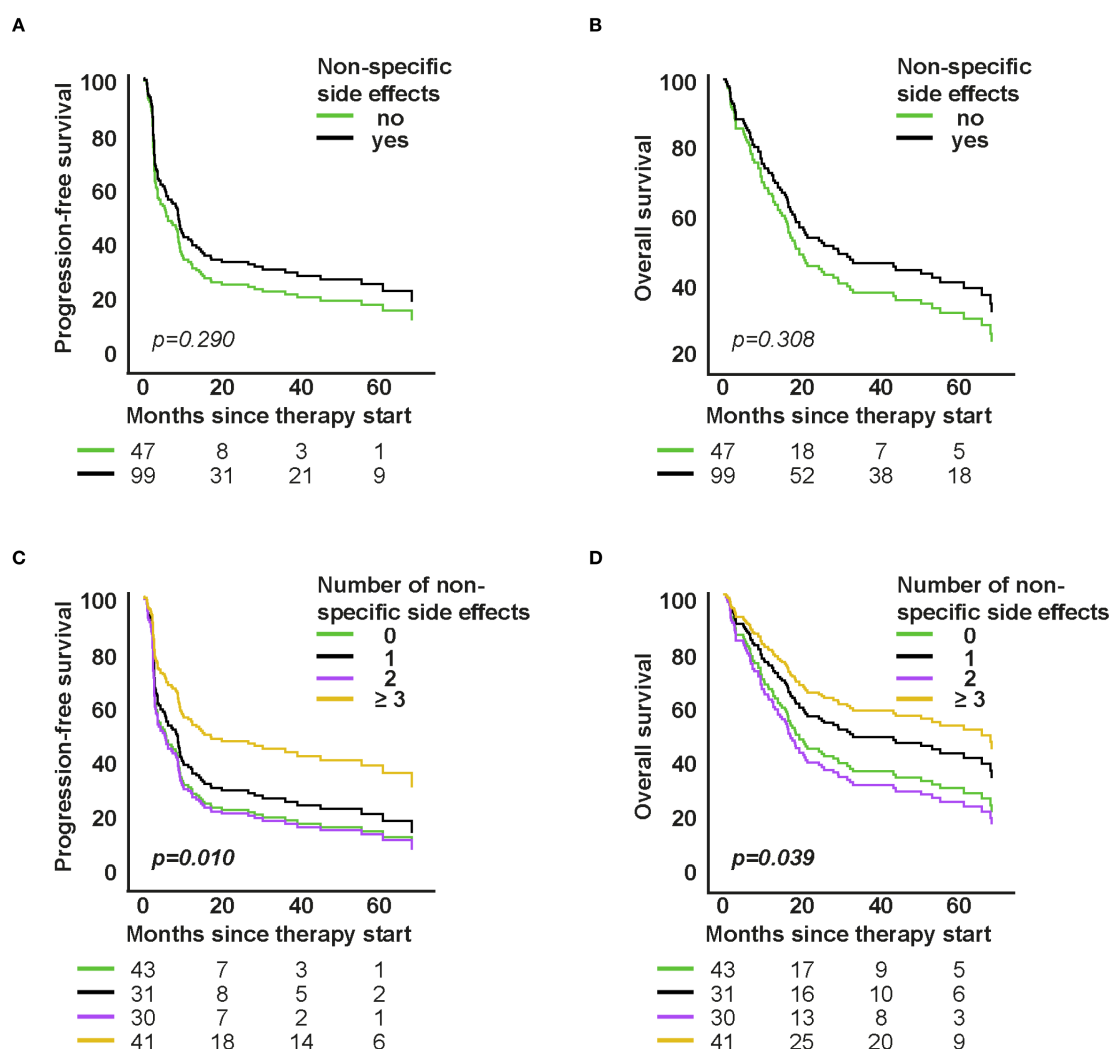


FIGURE 4

Association of non-specific symptoms with survival in first-line therapy. A–D: Cox proportional hazards models for PFS/OS by presence and number of non-specific symptoms. Curves show model-based survival functions; HRs (95% CI) and p-values are from the Wald test of the model coefficients.

3 Results

3.1 Patient and disease characteristics

Detailed baseline characteristics are summarized in Table 1. Among the 149 patients who received first-line immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy, disease stages were distributed as follows (AJCC v8): 14.8% (n=22) were classified as unresectable stage IIIC/D, 10.1% (n=15) as stage IV M1a, 25.5% (n=38) as stage IV M1b, 26.8% (n=40) as stage IV M1c, and 22.8% (n=34) as stage IV M1d. Combination therapy with ipilimumab and nivolumab was administered in 24.8% (n=37) of patients, while 75.2% (n=112) received PD-1 inhibitor monotherapy. In the higher-line therapy cohort (n=82), 35.4% (n=29) were treated with combination therapy and 64.6% (n=53) with PD-1 monotherapy. Prior treatments in this group included BRAF- and MEK- inhibitors (68%), ipilimumab monotherapy (34%), dacarbazine (6.1%),

nivolumab monotherapy (3.7%), pembrolizumab monotherapy (3.7%), T-VEC (1.2%), and prior ipilimumab plus nivolumab combination therapy (1.2%). Sex distribution was comparable between groups: 55.0% males versus 45.0% females in the first-line group, and 53.7% males and 46.3% females in the higher-line group. Median progression-free survival (PFS) was 8.5 months (95% CI: 6.19–10.83) in the first-line group and 12.5 months (95% CI: 1.73–23.37) in the higher-line group. Median overall survival (OS) was 27.3 months (95% CI: 10.07–44.47) and 26.3 months (95% CI: 2.18–50.52), respectively.

3.2 Immune-related adverse events

3.2.1 Descriptive overview

Organ-specific and non-specific irAEs occurred frequently across the study cohort during ICI therapy. Gastrointestinal and

TABLE 1 Baseline characteristics according to therapy line.

Characteristics	First-line n=149 (100%)	Higher-line n=82 (100%)
Age		
≤65 years	60 (40.3)	61 (74.4)
>65 years	89 (59.7)	21 (25.6)
Sex		
Male	82 (55.0)	44 (53.7)
Female	67 (45.0)	38 (46.3)
Site of primary		
Cutaneous	110 (73.8)	65 (79.3)
Mucosal	18 (12.1)	5 (6.1)
Unknown primary	21 (14.1)	12 (14.6)
BRAF status		
V600 wildtype	108 (72.5)	26 (31.7)
V600 mutation	41 (27.5)	56 (68.3)
ECOG performance status		
0	83 (55.7)	52 (63.4)
1	53 (35.6)	24 (29.3)
≥2	13 (8.7)	6 (7.3)
Serum LDH		
Normal (≤ULN)	88 (59.1)	45 (54.9)
Elevated (>ULN)	71 (40.9)	37 (45.1)
Stage (AJCCv8)		
IIIC/D	22 (14.8)	2 (2.4)
IV M1a	15 (10.1)	6 (7.3)
IV M1b	38 (25.5)	20 (24.4)
IV M1c	40 (26.8)	23 (28.0)
IV M1d	34 (22.8)	31 (37.8)
First non-adjuvant therapy regimen		
CTLA-4+PD-1	37 (24.8)	29 (35.4)
PD-1	112 (75.2)	53 (64.6)
Best overall response		
CR	11 (7.4)	6 (7.3)
PR	40 (26.8)	32 (39.0)
SD	26 (17.4)	9 (11.0)
PD	60 (40.3)	17 (20.7)
Mixed response	6 (4.0)	9 (11.0)
Unknown	6 (4.0)	9 (11.0)
Therapy end reason		

(Continued)

TABLE 1 Continued

Characteristics	First-line n=149 (100%)	Higher-line n=82 (100%)
Therapy end reason		
Planned stop	21 (14.1)	15 (18.3)
Toxicity	23 (15.4)	18 (22.0)
Disease progression	77 (51.7)	40 (48.8)
Patient wish	12 (8.1)	2 (2.4)
Other	10 (6.7)	1 (1.2)
Ongoing	5 (3.4)	6 (7.3)
Lost to follow-up	1 (0.7)	
Progression		
No	42 (28.2)	29 (35.4)
Yes	107 (71.8)	53 (64.6)
Second-line therapy		
No	95 (63.8)	
Yes	54 (36.2)	
Death		
No	64 (43.0)	37 (45.1)
Yes	85 (57.0)	45 (54.9)
Progression-free survival		
Median in months (95% CI)	8.509 (6.191-10.827)	12.550 (1.734 – 23.367)
Overall survival		
Median in months (95% CI)	27.269 (10.072-44.466)	26.349 (2.179 – 50.519)

cutaneous toxicities were the most frequent organ-specific events (Figure 2A). We analyzed vitiligo separately from other cutaneous irAEs because of its specific clinical relevance in melanoma, where vitiligo is often considered a surrogate marker of response. This separation allowed us to better capture its distinct prognostic significance. Gastrointestinal adverse events were coded according to CTCAE as colitis. Clinically, patients usually presented with diarrhea as the leading symptom. When colonoscopy confirmed colonic inflammation, the event was coded and graded as colitis; thus, diarrhea was not documented separately in order to avoid double counting, but consistently captured within the CTCAE category colitis. GI toxicities accounted for 29.7% of irAEs in first-line and 29.1% in higher-line therapy; cutaneous irAEs followed (26.6% and 21.8%, respectively). Among the thyroid cases, 3 presented with primary hyperthyroidism and 17 with hypothyroidism; in several patients, hyperthyroidism initially occurred and subsequently evolved into hypothyroidism. In the higher-line cohort, 16.4% had endocrine irAEs, with 22% hypophysitis (n=2) and 78% thyroiditis (n=7). Within these thyroid events, 1 patient developed primary hyperthyroidism,

while 6 patients initially presented with hyperthyroidism that later evolved into hypothyroidism. Pulmonary irAEs accounted for 7.0% in first-line and 12.7% in the higher-line cohort, while rheumatologic irAEs were 4.7% and 7.3% respectively. Other irAEs (hematologic, neurologic, nephrologic, cardiovascular) each represented <5%. Non-specific symptoms were reported in 67% of patients during first-line and 72% during higher-line therapy (Supplementary Figure S1). In the first-line cohort, the most frequent of these symptoms were fatigue (23.0%), itch (14.8%), nausea (9.9%), loss of appetite (18.9%), and dry mouth (5.35%). In the higher-line cohort, fatigue (19.0%), itch (18.25%), and nausea (12.7%) were again most common, followed by loss of appetite (9.5%) and dry mouth (7.95%). Symptoms with an individual incidence below 5% were grouped into the category “Other,” which included dizziness, shortness of breath, hearing loss, hair loss, taste and smell disturbances, mucus production, vomiting, headache, fever, chills, flushing, numbness, abdominal pain, and constipation.

3.2.2 Occurrence of organ-specific irAEs

In both therapy cohorts, the occurrence of organ-specific irAEs was significantly associated with improved PFS and OS (Figures 2B, C and Supplementary Figures S2B, S2C). In the first-line group, patients with irAEs (52.3%) had significantly longer PFS (median 9.96 vs. 5.09 months; $p=0.012$) and numerically longer OS (42.88 vs. 17.12 months; $p=0.157$) (Figures 2B, C). In the higher-line group, patients with irAEs (47.6%) showed also significantly longer PFS and OS (both $p < 0.001$) (Supplementary Figures S2B, S2C). Median OS could not be calculated due to censoring (64.1%), but mean OS was substantially longer (63.94 vs. 11.50 months).

3.2.3 Number and severity of organ-specific irAEs

In the first-line therapy group, Cox proportional hazards analyses revealed a significant association between the number of organ-specific irAEs and improved outcomes. Patients with ≥ 2 irAEs had significantly longer progression-free survival (PFS) compared to those without irAEs ($HR=0.494$, 95% CI: 0.295–0.827; $p=0.007$), and also showed a reduced risk of death (OS: $HR=0.531$, 95% CI: 0.290–0.972; $p=0.040$) (Figures 2D, E). The severity of irAEs also impacted prognosis. Patients with mild to moderate irAEs (CTCAE grades I–III) showed longer PFS ($HR=0.546$, 95% CI: 0.365–0.817; $p=0.003$) and OS ($HR=0.612$, 95% CI: 0.389–0.964; $p=0.034$) compared to patients without organ-specific irAEs (Figures 2F, G). In contrast, high-grade irAEs (grades IV–V) were associated with significantly shorter OS ($HR=2.552$, 95% CI: 1.195–5.447; $p=0.015$), with a total of 9 patients experiencing CTCAE grade IV irAEs, and 2 patients experiencing fatal events (CTCAE grade V).

Similar patterns were observed in the higher-line therapy group. Patients with one irAE had a significantly reduced risk of progression (PFS: $HR=0.296$, 95% CI: 0.152–0.577; $p < 0.001$) and death (OS: $HR=0.256$, 95% CI: 0.117–0.560; $p < 0.001$) compared to patients with no irAEs. For patients with ≥ 2 irAEs, the trend was similar but did not reach statistical significance (PFS: $HR=0.552$, $p=0.132$; OS: $HR=0.486$, $p=0.107$). Regarding severity, 6 patients in

the higher-line group experienced CTCAE grade IV irAEs and no patient died due to treatment-related toxicity (grade V), whereas mild to moderate irAEs (grades I–III) were again associated with better outcomes than higher ones (PFS: $HR=0.375$, 95% CI: 0.208–0.678; $p=0.001$; OS: $HR=0.333$, 95% CI: 0.171–0.651; $p=0.001$) (Supplementary Figures S2F, S2G).

3.2.4 Impact of type of organ-specific irAEs on survival

Cutaneous irAEs were associated with a favorable trend toward improved PFS and OS ($p=0.065$), especially in the higher-line group. Vitiligo ($n=10$) significantly correlated with improved OS ($HR=0.230$; 95% CI: 0.057–0.936; $p=0.040$) and showed a trend for better PFS ($HR=0.417$; 95% CI: 0.169–1.026; $p=0.057$). Endocrine irAEs showed a trend for improved OS in higher-line therapy ($p=0.043$), whereas gastrointestinal irAEs showed no significant survival association (Figure 3; Supplementary Figure S3).

3.2.5 Non-specific side effects

The occurrence of non-specific symptoms was not associated with survival in the first-line group (PFS: $HR=0.801$, 95% CI: 0.532–1.208; $p=0.290$; OS: $HR=0.790$, 95% CI: 0.501–1.243; $p=0.308$, Figures 4A, B), but was significantly associated with better outcomes in higher-line therapy (PFS: $HR=0.451$, 95% CI: 0.249–0.818; $p=0.009$; OS: $HR=0.471$, 95% CI: 0.249–0.891; $p=0.021$, Supplementary Figures S4A, S4B).

Further analyses revealed that patients experiencing ≥ 3 non-specific symptoms lived significantly longer. In the first-line group, this was associated with improved PFS ($HR=0.505$, 95% CI: 0.300–0.850; $p=0.010$) and OS ($HR=0.538$, 95% CI: 0.299–0.970; $p=0.039$; Figures 4C, D). Similar findings were observed in the higher-line group (PFS: $HR=0.368$, $p=0.005$; OS: $HR=0.371$, $p=0.011$; Supplementary Figures S4C, S4D), both findings suggesting that heightened systemic immune activity is associated with a better anti-tumoral response.

3.3 Systemic steroids and immunosuppressants

Corticosteroids were administered to 32.2% (first-line) and 29.3% (higher-line) of patients for irAE management. Seventeen first-line patients (11.4%) received corticosteroids before therapy for brain metastases. Of these, five patients later required additional corticosteroids for the management of treatment-related irAEs.

Among patients who received steroids during therapy for irAE management ($n=56$), prednisolone was the most commonly used agent. Clinical outcomes in this subgroup included partial response (PR) in 32 patients, stable disease (SD) in 7, and progressive disease (PD) in 14, indicating a favorable overall disease control rate despite concurrent immunosuppression. While corticosteroid use during therapy was not connected with poorer outcomes (PFS: $p=0.221$; OS: $p=0.293$), pre-treatment corticosteroids correlated with worse outcomes, likely reflecting disease severity. In this subgroup, 7 of 13 patients (53.8%) experienced progressive disease, 3 (23.1%) had

TABLE 2 Exploratory univariate analysis of blood values (1st line).

Blood Values	PFS HR (95%CI) p-value	OS HR (95%CI) p-value	irAEs OR (95%CI) p-value
Relative neutrophil count	1.394 (1.141 – 1.703) 0.001	1.350 (1.086 – 1.679) 0.007	0.711 (0.505 – 1.000) 0.050
Relative eosinophil count	0.852 (0.689 – 1.053) 0.138	0.779 (0.614 – 0.988) 0.040	1.698 (1.175 – 2.453) 0.005
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	1.306 (1.120 – 1.523) 0.001	1.263 (1.053 – 1.515) 0.012	0.650 (0.440 – 0.960) 0.030
C-reactive protein (CRP)	1.494 (1.260 – 1.772) <0.001	1.310 (1.135 – 1.513) <0.001	0.860 (0.601 – 1.230) 0.409
S100	1.249 (1.065 – 1.464) 0.006	1.342 (1.119 – 1.609) 0.001	0.829 (0.577 – 1.192) 0.313
Lactate Dehydrogenase (LDH)	1.284 (1.107 – 1.489) 0.001	1.361 (1.165 – 1.589) <0.001	0.953 (0.690 – 1.316) 0.769
Absolute leukocyte count	1.237 (1.095 – 1.398) 0.001	1.068 (0.934 – 1.221) 0.336	0.625 (0.375 – 1.040) 0.070
Absolute platelet count	1.322 (1.112 – 1.571) 0.002	1.388 (1.148 – 1.679) 0.001	0.925 (0.669 – 1.279) 0.636
Relative lymphocyte count	0.698 (0.564 – 0.863) 0.001	0.736 (0.582 – 0.931) 0.010	1.281 (0.915 – 1.792) 0.149
Relative monocyte count	0.938 (0.758 – 1.161) 0.558	0.888 (0.717 – 1.100) 0.276	1.385 (0.984 – 1.949) 0.062
Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR)	0.769 (0.619 – 0.955) 0.017	0.804 (0.635 – 1.018) 0.070	1.069 (0.768 – 1.487) 0.693
Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR)	1.316 (1.118 – 1.548) 0.001	1.191 (1.000 – 1.419) 0.051	0.850 (0.607 – 1.189) 0.343

Sample size for first line therapy patients oscillates between n=149 and 136, with missing data for a small number of blood values (range 2–13 across variables). Hazard ratios in the first two columns were computed with univariate Cox regression analysis for progression-free survival and overall survival, respectively, while the odds ratios in the last column were computed using univariate logistic regression analysis to predict the probability of occurrence of irAEs during treatment. Continuous predictors were standardized. Bold values indicate statistically significant results ($p < 0.05$).

partial response, 1 (7.7%) achieved a complete response, 1 (7.7%) had a mixed response, and 1 (7.7%) was not evaluable due to incomplete follow-up.

Four patients required second-line immunosuppression (e.g., infliximab (n=3) and mycophenolate mofetil (n=1)). Among infliximab-treated patients, clinical responses varied: one experienced PD, one achieved PR, and one had SD. The patient receiving mycophenolate mofetil achieved a PR, but no definitive survival patterns emerged due to small sample size.

3.4 Blood values

Baseline hematologic and serological parameters, including neutrophils, lymphocytes, eosinophils, monocytes, platelets, CRP, LDH, S100, and derived indices such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), were assessed prior to treatment initiation. In the first-line cohort, univariate analyses (Table 2) demonstrated that elevated neutrophil counts (HR 1.394; $p=0.001$), CRP levels (HR 1.494; $p < 0.001$) and NLR (HR 1.306; $p=0.001$) were significantly associated with shorter progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), while higher relative lymphocyte counts (HR 0.698; $p=0.001$) and LMR values (HR 0.769; $p=0.017$) correlated with better survival. A higher eosinophil count was positively associated with both the occurrence of irAEs (OR 1.698; $p=0.005$) and improved overall survival (HR 0.779; $p=0.040$). In contrast, lower neutrophil counts (OR 0.711; $p=0.050$) and a lower NLR (OR 0.650; $p=0.030$) were also associated with an increased likelihood of developing irAEs, but unlike eosinophils, these markers were negatively associated with systemic inflammation and linked to better survival. Please note that a small number of baseline blood values were missing (range 2–

13 across variables), which explains minor differences in sample size across biomarkers in Table 2.

In the higher-line therapy cohort, the pattern was broadly similar but associations with irAEs were weaker (Supplementary Table S1). High baseline CRP (HR 1.697; $p < 0.001$), NLR (HR 1.402; $p=0.020$) and thrombocyte-to-lymphocyte ratio (HR 1.332; $p=0.049$) predicted shorter PFS and OS, while higher eosinophil counts remained associated with improved PFS and OS (HR 0.641 and 0.606; $p=0.024$ and 0.029 , respectively). However, none of the blood parameters in the higher-line group showed a statistically significant association with irAE incidence.

To determine whether these associations were independent of clinical variables, all blood-based parameters were then included in multivariate Cox regression models, which adjusted for age, gender, ECOG status, BRAF mutation, LDH level, tumor stage, and irAE number and toxicity grade. In first-line therapy, CRP, neutrophil count, lymphocyte count, and LMR emerged as independent predictors of both PFS and OS (Supplementary Table S2). Supplementary Table S3 reports results for the higher-line cohort.

Combining CRP with lymphocyte-based markers provided additional prognostic value. CRP plus lymphocyte count significantly improved PFS prediction ($\chi^2=7.52$, $p=0.006$ vs. $\chi^2=4.67$, $p=0.031$ for lymphocytes alone). Similar additive effects were observed when combining CRP with either neutrophils or LMR (Supplementary Tables S4–S6).

In the PFS models (Table 3), age >65 years and number of irAEs were associated with longer PFS, while severe irAEs predicted shorter PFS. Similarly, in the OS models (Table 3), BRAF mutation status and number of irAEs were linked to improved outcomes, whereas high-grade toxicity (compared to low to moderate toxicity) predicted reduced OS. Among all biomarkers, in addition to the number and toxicity grade of irAEs, CRP consistently demonstrated the strongest prognostic value, with

TABLE 3 Multivariate Cox-Regression model of blood values and side effects (1st line).

Parameters (reference)	Model 1 HR (95%CI) p-value	Model 2 HR (95%CI) p-value	Model 3 HR (95%CI) p-value
Progression-free survival			
Gender (male)	1.311 (0.847 – 2.029) 0.225	1.296 (0.836 – 2.010) 0.247	1.360 (0.876 – 2.112) 0.171
Age (≤ 65 years)	0.567 (0.344 – 0.934) 0.026	0.581 (0.352 – 0.958) 0.033	0.590 (0.360 – 0.968) 0.037
BRAF (wildtype)	0.980 (0.598 – 1.605) 0.980	0.997 (0.609 – 1.632) 0.990	0.991 (0.602 – 1.633) 0.973
Tumor stage (IV M1d)			
III C/D	0.744 (0.369 – 1.502) 0.409	0.807 (0.393 – 1.656) 0.558	0.650 (0.323 – 1.307) 0.227
IV M1a	0.981 (0.448 – 2.144) 0.961	0.966 (0.441 – 2.119) 0.932	0.899 (0.415 – 1.947) 0.787
IV M1b	1.061 (0.581 – 1.937) 0.848	1.100 (0.595 – 2.031) 0.761	0.934 (0.513 – 1.702) 0.824
IV M1c	1.628 (0.884 – 2.999) 0.118	1.699 (0.914 – 3.158) 0.094	1.484 (0.813 – 2.708) 0.199
ECOG (0)			
0 vs. I	0.937 (0.598 – 1.470) 0.778	0.899 (0.573 – 1.409) 0.642	0.931 (0.594 – 1.460) 0.757
0 vs. ≥ II	0.597 (0.246 – 1.452) 0.255	0.604 (0.248 – 1.473) 0.268	0.547 (0.223 – 1.343) 0.188
LDH (normal)	1.405 (0.905 – 2.183) 0.130	1.441 (0.929 – 2.233) 0.102	1.481 (0.958 – 2.290) 0.077
Blood parameters			
CRP	1.306 (1.059 – 1.610) 0.013	1.306 (1.055 – 1.617) 0.014	1.352 (1.108 – 1.650) 0.003
Relative lymphocytes	0.735 (0.586 – 0.922) 0.008	–	–
Relative neutrophils	–	1.288 (1.029 – 1.612) 0.027	–
Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR)	–	–	0.794 (0.637 – 0.989) 0.040
Number of side effects	0.549 (0.392 – 0.770) 0.001	0.553 (0.394 – 0.776) 0.001	0.525 (0.369 – 0.746) <0.001
Toxicity Grade			
1 vs 0	0.781 (0.419 – 1.455) 0.436	0.778 (0.419 – 1.445) 0.426	0.728 (0.384 – 1.382) 0.332
1 vs 2	4.445 (1.834 – 10.772) 0.001	4.451 (1.832 – 10.816) 0.001	3.790 (1.580 – 9.088) 0.003
Overall survival			
Gender (male)	1.147 (0.702 – 1.873) 0.584	1.153 (0.704 – 1.887) 0.571	1.205 (0.739 – 1.966) 0.454
Age (≤ 65 years)	1.033 (0.559 – 1.906) 0.918	1.081 (0.590 – 1.981) 0.800	1.047 (0.568 – 1.927) 0.884
BRAF (wildtype)	0.362 (0.182 – 0.724) 0.004	0.368 (0.185 – 0.732) 0.004	0.376 (0.189 – 0.748) 0.005
Tumor stage (IV M1d)			
III C/D	0.583 (0.257 – 1.326) 0.198	0.651 (0.279 – 1.520) 0.322	0.507 (0.224 – 1.148) 0.103
IV M1a	0.411 (0.151 – 1.122) 0.083	0.424 (0.155 – 1.163) 0.095	0.381 (0.141 – 1.035) 0.058
IV M1b	0.686 (0.359 – 1.314) 0.256	0.720 (0.371 – 1.398) 0.332	0.614 (0.322 – 1.168) 0.137
IV M1c	1.221 (0.635 – 2.350) 0.550	1.294 (0.665 – 2.518) 0.447	1.116 (0.584 – 2.135) 0.740
ECOG (0)			
0 vs. I	0.875 (0.523 – 1.466) 0.613	0.846 (0.504 – 1.419) 0.527	0.886 (0.529 – 1.484) 0.645
0 vs. ≥ II	1.145 (0.479 – 2.734) 0.761	1.159 (0.485 – 2.767) 0.740	1.128 (0.472 – 2.694) 0.787
LDH (normal)	1.329 (0.820 – 2.154) 0.248	1.324 (0.816 – 2.147) 0.256	1.395 (0.867 – 2.246) 0.170
Blood parameters			
CRP	1.264 (1.061 – 1.506) 0.009	1.263 (1.053 – 1.508) 0.010	1.286 (1.084 – 1.526) 0.004
Relative lymphocyte	0.776 (0.598 – 1.008) 0.057	–	–

(Continued)

TABLE 3 Continued

Parameters (reference)	Model 1 HR (95%CI) p-value	Model 2 HR (95%CI) p-value	Model 3 HR (95%CI) p-value
Blood parameters			
Relative neutrophils	-	1.256 (0.975 – 1.617) 0.078	-
Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR)	-	-	0.817 (0.631 – 1.058) 0.126
Number of side effects	0.601 (0.417 – 0.868) 0.007	0.512 (0.423 – 0.884) 0.009	0.572 (0.391 – 0.838) 0.004
Toxicity Grade			
1 vs 0	0.713 (0.356 – 1.429) 0.341	0.729 (0.364 – 1.456) 0.370	0.657 (0.323 – 1.337) 0.246
1 vs 2	5.868 (2.261 – 15.227) <0.001	6.031 (2.292 – 15.866) <0.001	4.770 (1.885 – 12.070) 0.001

All models computed with the same sample of $n=142$ patients and the same parameters except for the respective blood value added individually to each model. Continuous values such as blood parameters are standardized. PFS: Model 1 showed the best overall fit with the lowest -2 Log-Likelihood ($-2LL=831.007$) and Akaike Information Criterion ($AIC=861.007$), and the highest model chi-square ($X^2(15)=64.900$, $p < 0.001$), compared to Model 2 ($-2LL=833.552$, $AIC=863.552$, $X^2(15)=62.565$, $p < 0.001$) and Model 3 ($-2LL=833.906$, $AIC=863.906$, $X^2(15)=62.634$, $p < 0.001$). OS: Model 1 demonstrated the best overall fit ($-2LL=658.702$, $AIC=688.702$, $X^2(15)=56.688$, $p < 0.001$). Model 2 ($-2LL=659.322$, $AIC=689.322$, $X^2(15)=56.142$, $p < 0.001$) and Model 3 ($-2LL=659.956$, $AIC=689.956$, $X^2(15)=56.281$, $p < 0.001$) yielded comparable results, with only negligible differences in model fit ($\Delta AIC < 2$). Bold values indicate statistically significant results ($p < 0.05$).

elevated levels correlating with shorter PFS and OS. Additionally, a high lymphocyte count (Model 1) and LMR (Model 3) were predictive of longer progression-free survival (PFS), while a high neutrophil count (Model 2) was associated with unfavorable prognosis. Although the second biomarker in each OS model did not significantly improve model fit, the direction and magnitude of effects were consistent with findings in the PFS models in Table 3.

For progression-free survival (PFS), Model 1 provided the best overall fit, as indicated by the lowest -2 log-likelihood ($-2LL=831.007$) and the most favorable Akaike Information Criterion ($AIC=861.007$), compared to Models 2 and 3 (see Table 3). The same pattern held for OS (Model 1 $AIC=688.702$), although AIC differences between models were minimal (<3 points), indicating comparable model performance. Altogether, protective associations were seen for high lymphocyte count (Model 1) and LMR (Model 3), whereas increased neutrophil count (Model 2) consistently predicted poorer outcomes.

4 Discussion

Multiple studies have demonstrated a positive correlation between the occurrence of irAEs and improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients receiving immune checkpoint inhibitors (ICIs) (11–15). While this relationship is well established, key questions remain concerning the prognostic significance of irAE characteristics and the influence of pre-treatment inflammatory markers in context of irAEs, and whether these associations are consistent across different therapy lines.

Our study builds upon existing evidence by offering a therapy-line-specific analysis of irAEs and integrating both clinical and immunological variables into multivariate models. To our knowledge, this is the first study to systematically evaluate the combined prognostic relevance of irAE characteristics and baseline blood-based inflammatory markers in melanoma patients treated with PD-1-based immunotherapy. By simultaneously accounting

for the number and CTCAE toxicity grade of organ-specific irAEs, as well as for systemic inflammatory profiles such as CRP, neutrophil and lymphocyte counts, we provide a more nuanced and clinically relevant understanding of how immune activation, systemic inflammation, and treatment outcomes interact in both first- and higher-line settings.

A central finding of our analysis is that the occurrence, number, and severity of irAEs are independently and also significantly associated with PFS and OS, regardless of therapy line. This reinforces the concept that irAEs may serve as surrogate markers for effective immune activation. However, we observed distinct differences between treatment lines: the prognostic impact of multiple irAEs was stronger in the first-line setting, potentially reflecting preserved immune competence and a more responsive tumor microenvironment. In contrast, patients undergoing higher-line therapy—often characterized by greater tumor burden, immune exhaustion from prior treatments, and more frequent corticosteroid or combination ICI use—exhibited attenuated immune responses and altered irAE profiles.

Our analysis also adds to existing literature by showing that patients who experienced multiple irAEs or endured moderate toxicities (CTCAE grade I–III) had particularly favorable outcomes, while high-grade irAEs ($\geq$ CTCAE grade IV) were significantly associated with reduced overall survival in both therapy lines. This may result from intensified immunosuppressive interventions, such as infliximab or mycophenolate mofetil, or prolonged high-dose corticosteroid therapy, which, while effective in mitigating toxicity, could impair antitumor immunity (16, 17). These findings support the clinical relevance of not only capturing the presence of irAEs but also systematically quantifying their number and severity. This is in line with current management recommendations emphasizing timely recognition and graded intervention based on toxicity level (18).

Our analysis further underscores the prognostic value of pre-treatment inflammatory and hematological markers. Elevated CRP and neutrophil counts were associated with inferior outcomes, while higher lymphocyte-based markers, including relative lymphocyte count and LMR, were linked to longer PFS and OS.

Among these, CRP emerged as the most robust and consistent independent predictor in multivariate models. These results highlight the importance of differentiating between general indicators of tumor-associated inflammation (e.g., CRP) and immune competence markers (e.g., lymphocyte count), which more directly reflect the patient's capacity to mount an effective immune response.

Notably, while eosinophil counts were associated with survival and irAE development in univariate analyses, they did not retain independent prognostic significance in multivariate models, which included irAEs, suggesting that they correlate stronger with the occurrence of irAEs than with survival directly and therefore may play a secondary role in outcome prediction (19). In contrast, a low neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was associated with favorable survival outcomes, consistent with prior findings that link lower NLR to a more immunostimulatory environment (20–22).

Incorporating combinations of CRP and lymphocyte-derived parameters into multivariate models enhanced prognostic accuracy, especially for PFS in first-line therapy. Among the three evaluated models, the combination of CRP with relative lymphocyte count (Model 1) provided the best statistical fit. Although the differences between models were modest, the direction and effect sizes of the blood markers were consistent: higher lymphocyte and LMR values conferred benefit, whereas increased neutrophils predicted worse prognosis. These data suggest that integrating CRP with immune cell-based indices may be particularly useful in early-line treatment planning.

From a translational standpoint, the integration of clinical immune-related adverse events and baseline inflammatory biomarkers offers insight into the dynamic interplay between the innate and adaptive immune systems during immune checkpoint blockade. Immune-related toxicities such as dermatitis, colitis, or endocrinopathies likely reflect enhanced T-cell activation and systemic immune engagement (23). In contrast, elevated neutrophil counts and CRP levels may indicate tumor-associated inflammation, myeloid-derived suppressor cell (MDSC) expansion, or IL-6-driven immunosuppressive pathways (24–26). These opposing immune signatures may help explain why certain combinations of irAE profiles and blood-based markers confer distinct prognostic implications.

Furthermore, lymphocyte-based markers, such as LMR and absolute lymphocyte count, may serve as surrogate indicators of preserved immune competence, a prerequisite for effective tumor-specific responses. Our findings suggest that combining markers of immune toxicity (as indirect evidence of immune activation) with parameters reflecting inflammatory load and immune capacity could refine current response prediction models and inform personalized ICI strategies.

Future translational research should include immune profiling (e.g., cytokine signatures, T-cell repertoire analysis, and myeloid cell phenotyping) to mechanistically validate these associations and better define the immunological context of response and resistance in melanoma.

Nevertheless, this study has several limitations. First, it is a retrospective, single-center analysis, which may limit generalizability.

Validation in independent, multicenter datasets is needed to strengthen external validity. The retrospective design may introduce selection bias, especially in patients who discontinued treatment early due to toxicity or progression. Second, a small number of baseline blood values were missing (range 2–13 across variables), resulting in a slightly reduced sample size in Table 2 and potentially limiting statistical power for selected analyses. Also, the smaller sample size in the higher-line group restricts the interpretability of subgroup comparisons. In addition, treatment regimens were not stratified in detail, which may confound the observed associations between ICI type, irAE incidence, and outcomes. Finally, mechanistic explanations for the relationships between biomarkers, irAEs, and survival remain speculative. Future prospective studies incorporating longitudinal immune profiling and functional assays are essential to validate and mechanistically contextualize these findings.

In conclusion, this study highlights the prognostic value of the combination of immune-related adverse events and baseline inflammatory biomarkers in patients with metastatic melanoma treated with ICIs. The number and severity of irAEs emerged as independent predictors of survival, with moderate toxicity levels associated with the most favorable outcomes. CRP and lymphocyte-based markers provided additive prognostic information, particularly in first-line therapy and therefore should be applied in combination with irAEs. These findings underscore the complex but clinically relevant interplay between immune activation, systemic inflammation, and therapeutic response, and support a move toward more personalized approaches in immuno-oncology.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by the Ethics Committee of the University Hospital Cologne. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. Written informed consent for participation was not required from the participants or the participants' legal guardians/next of kin in accordance with the national legislation and institutional requirements due to the retrospective nature of the study.

Author contributions

DG: Methodology, Data curation, Investigation, Writing – review & editing, Visualization, Formal Analysis, Writing – original draft. GH-G: Formal Analysis, Methodology, Writing – review & editing, Writing – original draft. CM: Writing – review & editing. JT: Writing – review & editing. CF: Validation, Supervision, Conceptualization, Project administration, Investigation, Writing –

review & editing, Data curation, Methodology, Writing – original draft, Visualization, Formal Analysis, Resources.

Funding

The author(s) declare that no financial support was received for the research and/or publication of this article.

Conflict of interest

CF has received travel support from BMS and Pierre Fabre and has been on the advisory board for BMS, MSD, Novartis and Immunocore.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Generative AI statement

The author(s) declare that no Generative AI was used in the creation of this manuscript.

References

- Chang C, Park H, Malone DC, Wang CY, Wilson DL, Yeh YM. Immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse events in patients with advanced melanoma. *JAMA Netw Open*. (2020) 3:e201611. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.1611
- Spitzer MH, Carmi Y, Reticker-Flynn NE, Kwek SS, Madhiredy D, Martins MM. Systemic immunity is required for effective cancer immunotherapy. *Cell*. (2017) 168:487–502.e15. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.022
- Bastacky ML, Wang H, Fortman D, Rahman Z, Mascara GP, Brenner TK. Immune-related adverse events in PD-1 treated melanoma and impact upon anti-tumor efficacy: A real world analysis. *Front Oncol*. (2021) 11. doi: 10.3389/fonc.2021.749064
- Higuera LMS, Amaral T, Forschner A, Leiter U, Flatz L, Seeber O. Association between immune-related adverse events and survival in 319 stage IV melanoma patients treated with PD-1-based immunotherapy: an approach based on clinical chemistry. *Cancers*. (2021) 13:6141. doi: 10.3390/cancers13236141
- Ye W, Olsson-Brown A, Watson R, Cheung V, Morgan RD, Nassiri I. Checkpoint-blocker-induced autoimmunity is associated with favourable outcome in metastatic melanoma and distinct T-cell expression profiles. *Br J Cancer*. (2021) 124:1661–9. doi: 10.1038/s41416-021-01310-3
- König D, Läubli H. Mechanisms of immune-related complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Pharmacology*. (2020) 106:123–36. doi: 10.1159/000509081
- Suo A, Chan Y, Beaulieu C, Kong S, Cheung WY, Monzon JG. Anti-pd1-induced immune-related adverse events and survival outcomes in advanced melanoma. *Oncologist*. (2020) 25:438–46. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0674
- Euvrard R. Association between immune-related adverse events and prognosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors in melanoma: A surrogacy analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. (2023) 38:369–79. doi: 10.1111/fcp.12966
- Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney GT, Weber JS. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Cancer Res*. (2016) 22:886–94. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1136
- Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, Vitonis AF, Welch WR, Goodman A. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. (2014) 132:542–50. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.026
- Holstead R, Kartolo BA, Hopman WM, Baetz T. Impact of the development of immune related adverse events in metastatic melanoma treated with PD-1 inhibitors. *Melanoma Res*. (2021) 31:258–63. doi: 10.1097/CMR.0000000000000736
- Eggermont AM, Kiciński M, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson V. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo. *JAMA Oncol*. (2020) 6:519. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5570
- Liang Y, Xu H, Liu F, Li L, Lin C, Zhang YZ. Immune-related adverse events and their effects on survival outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. (2024) 14. doi: 10.3389/fonc.2024.1281645
- Sun Q, Sun H, Wu N, Hu Y, Zhang F, Cong X. Patients with melanoma treated with immune checkpoint inhibitors who had non-thyroid endocrine and skin immune-related adverse events have better prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. (2022) 12. doi: 10.3389/fonc.2022.976224
- Fukushima T, Morimoto M, Kobayashi S, Ueno M, Uojima H, Hidaka H. Association between immune-related adverse events and survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab. *Oncologist*. (2023) 28:e526–33. doi: 10.1093/oncolo/oyad090
- Moriyama S, Fukata M, Tatsumoto R, Kono M. Refractory constrictive pericarditis caused by an immune checkpoint inhibitor properly managed with infliximab: A case report. *Eur Heart J - Case Rep*. (2021) 5:1–6. doi: 10.1093/ehjcr/ytab002
- Kawakado K, Nakashima K, Tobita H, Nagase M, Yoshihara K, Horie M. Immune-related adverse events in hepatitis treated with thiopurine-based immunosuppressants: A case report. *Thorac Cancer*. (2023) 14:1208–11. doi: 10.1111/1759-7714.14859
- Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB. Society for immunotherapy of cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. (2021) 9:e002435. doi: 10.1136/jitc-2021-002435
- Blomberg O, Spagnuolo L, Garner H, Voorwerk L, Isaeva OI, van Dyk E. IL-5-producing CD4+ T cells and eosinophils cooperate to enhance response to immune checkpoint blockade in breast cancer. *Cancer Cell*. (2023) 41:106–123.e10. doi: 10.1016/j.ccell.2022.11.014
- Huang L, Jiang S, Shi Y. Prognostic significance of baseline neutrophil-lymphocyte ratio in patients with non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of open phase III clinical trial data. *Future Oncol*. (2022) 18:1679–89. doi: 10.2217/fon-2021-1304
- Liu Q, Wang L, Lin H, Wang Z, Wu J, Guo J. Tumor-specific CD4+ T cells restrain established metastatic melanoma by developing into cytotoxic CD4+ T cells. *Front Immunol*. (2022) 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.875718
- Kim DH, Baek JH, Chae YS, Kim YK, Kim HJ, Park YH. Absolute lymphocyte counts predicts response to chemotherapy and survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. (2007) 21:2227–30. doi: 10.1038/sj.leu.2404780

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2025.1683533/full#supplementary-material>

23. Siwicki M, Gort-Freitas NA, Messemaker M, Bill R, Gungabeesoon J, Engblom C. Resident Kupffer cells and neutrophils drive liver toxicity in cancer immunotherapy. *Sci Immunol.* (2021) 6:1–12. doi: 10.1126/sciimmunol.abi7083
24. Wu G, Liu J, Liu H, Jin L, Huang X, Mo X. An applicable inflammation-joined and nutrition-related prognostic indicator in patients with colorectal cancer. *Front Oncol.* (2021) 11:644670. doi: 10.3389/fonc.2021.644670
25. Chang P, Pan Y, Fan C, Tseng W, Huang J, Wu T. Pretreatment serum interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α levels predict the progression of colorectal cancer. *Cancer Med.* (2016) 5:426–33. doi: 10.1002/cam4.602
26. Zhi-gang Y, Han-dong W. A causal link between circulating leukocytes and three major urologic cancers: a mendelian randomization investigation. *Front Genet.* (2024) 15:1424119. doi: 10.3389/fgene.2024.1424119

Glossary

AJCC	American Joint Committee on Cancer provides staging guidelines for cancer	OR	Odds Ratio a statistic that quantifies the strength of the association between two events
CR	Complete Response disappearance of all signs of cancer in response to treatment	OS	Overall Survival time from treatment initiation until death from any cause
CRP	C-reactive Protein a marker of systemic inflammation in the blood	PD	Progressive Disease cancer that is growing or spreading
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events a standard classification and severity grading scale for adverse effects	PD-1	Programmed Cell Death Protein 1 a receptor targeted by ICIs
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status scale to assess patient functional status	PD-L1	Programmed Death-Ligand 1 a ligand that binds PD-1 and downregulates immune responses
ICI	Immune Checkpoint Inhibitor drugs that block checkpoint proteins to enhance immune response against cancer	PFS	Progression-Free Survival time during and after treatment that a patient lives with the disease without it worsening
irAE	Immune-related Adverse Event side effects resulting from immune activation caused by ICIs	PLR	Platelet-to-Lymphocyte Ratio a prognostic marker derived from blood tests
LDH	Lactate Dehydrogenase an enzyme that can indicate tissue damage or disease progression	PR	Partial Response a significant reduction in the size of tumors but not complete disappearance
LMR	Lymphocyte-to-Monocyte Ratio a derived index from blood counts used to reflect immune status	ROC	Receiver Operating Characteristic a graphical plot used to show diagnostic ability of a binary classifier
MDSC	Myeloid-Derived Suppressor Cells immune cells that suppress the anti-tumor immune response	SD	Stable Disease cancer that is neither decreasing nor increasing in extent or severity
NLR	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a systemic inflammation marker associated with cancer prognosis		

Supplementary Material

Figure S1. Reported non-specific side effects during first-line therapy (A) and higher-line therapy (B). Side effects with an incidence of less than 5% were grouped into the category *Other*. This category included dizziness, shortness of breath, hearing impairment, hair loss, taste and smell disturbances, mucus production, vomiting, headache, fever, chills, flushing, numbness, abdominal pain, and constipation.

Figure S2. The occurrence of organ-specific immune-related adverse events (irAEs) and survival in melanoma patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy as a higher therapy line. A: Distribution of organ-specific irAEs. B–C: Model-based survival curves from Cox proportional hazards models for PFS and OS by irAE occurrence. D–G: Cox models for PFS and OS by irAE number and toxicity grade. Curves show model-based survival functions from the respective Cox models. HRs and p-values are from the Wald test of the model coefficients.

Figure S3. Impact of individual types of irAEs on survival in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy as a higher-line treatment. A, C, E, and G: PFS; B, D, F, and H: OS. Each panel shows model-based survival functions from a separate Cox proportional hazards model for the respective irAE type. HRs (95% CI) and p-values are from the Wald test of the model coefficients.

Figure S4. Association of non-specific irAEs with survival in melanoma patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy as a higher-line treatment. A–D: Cox proportional hazards models for PFS and OS by presence and number of non-specific irAEs. Curves show model-based survival functions; HRs (95% CI) and p-values are from the Wald test of the model coefficients.

Figure S5. Association of organ-specific immune-related adverse events (irAEs) with survival under first-line immune checkpoint inhibitor therapy. A–B: Kaplan-Meier curves for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) by irAE occurrence. C–F: Kaplan-Meier curves for PFS and OS by number of organ-specific irAEs and by toxicity grade. Log-rank *p*-values are reported; $p < 0.05$ was considered statistically significant. This figure serves as the unadjusted counterpart to the Cox model-based curves in Figure 2.

Figure S6. Impact of individual organ-specific irAE types on survival in patients receiving first-line immune checkpoint inhibitor therapy. A, C, E, G: PFS; B, D, F, H: OS. Log-rank *p*-values are reported; $p < 0.05$ was considered statistically significant. This figure serves as the unadjusted counterpart to the Cox model-based curves in Figure 3.

Figure S7. Association of non-specific symptoms with survival in first-line therapy. A–D: Kaplan-Meier survival curves with log-rank tests for occurrence and number of non-specific side effects on PFS and OS. Log-rank *p*-values are reported; $p < 0.05$ was considered statistically significant. This figure serves as the unadjusted counterpart to the Cox model-based curves in Figure 4.

Table S1**Exploratory univariate analysis of blood values for higher-line therapy patients**

	PFS HR (95%CI) p-value	OS HR (95%CI) p-value	irAEs OR (95%CI) p-value
Relative neutrophil count	1.322 (0.955 – 1.830) 0.092	1.345 (0.947 – 1.911) 0.098	1.117 (0.704 – 1.773) 0.637
Relative eosinophil count	0.641 (0.435 – 0.944) 0.024	0.606 (0.386 – 0.951) 0.029	0.836 (0.522 – 1.340) 0.457
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	1.402 (1.054 – 1.865) 0.020	1.464 (1.087 – 1.973) 0.012	1.056 (0.667 – 1.673) 0.816
C-reactive protein (CRP)	1.697 (1.340 – 2.148) <0.001	1.701 (1.350 – 2.143) <0.001	0.910 (0.580 – 1.429) 0.683
S100	0.888 (0.630 – 1.252) 0.498	0.934 (0.678 – 1.287) 0.675	1.951 (0.491 – 7.754) 0.343
Lactate Dehydrogenase (LDH)	1.294 (0.950 – 1.762) 0.102	1.455 (1.068 – 1.982) 0.017	0.842 (0.507 – 1.397) 0.506
Absolute leukocyte count	1.233 (0.928 – 1.639) 0.149	1.225 (0.919 – 1.633) 0.167	1.104 (0.713 – 1.709) 0.658
Absolute thrombocyte count	1.240 (0.941 – 1.634) 0.127	1.243 (0.948 – 1.628) 0.115	0.749 (0.467 – 1.200) 0.230
Relative lymphocyte count	0.809 (0.597 – 1.098) 0.174	0.780 (0.559 – 1.088) 0.144	0.953 (0.602 – 1.509) 0.838
Relative monocyte count	1.015 (0.752 – 1.369) 0.924	1.052 (0.764 – 1.449) 0.757	0.958 (0.614 – 1.496) 0.851
Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR)	0.787 (0.591 – 1.046) 0.099	0.738 (0.535 – 1.018) 0.065	0.947 (0.598 – 1.499) 0.815
Thrombocyte-to-Lymphocyte Ratio (TLR)	1.332 (1.001 – 1.772) 0.049	1.397 (1.030 – 1.895) 0.032	0.780 (0.473 – 1.284) 0.328

Note. Sample size for higher line therapy patients oscillates between n=74 and 82, with a small number of missing blood values (range 0–8 across variables). Hazard ratios in the first two columns were computed with univariate Cox regressions for progression-free survival and overall survival, respectively, while the odds ratios in the last column were computed using univariate logistic regression analysis to predict the probability of occurrence of irAEs during treatment. Continuous predictors were standardized.

Table S2**Exploratory Multivariate Analyses of all blood parameters for first-line therapy patients**

	PFS HR (95%CI) p-value	OS HR (95%CI) p-value
Relative neutrophil count	1.399 (1.132 – 1.729) 0.002	1.359 (1.067 – 1.731) 0.013
Relative lymphocyte count	0.961 (0.940 – 0.984) 0.001	0.966 (0.941 – 0.992) 0.011
Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR)	0.753 (0.607 – 0.932) 0.009	0.770 (0.598 – 0.990) 0.042
C-reactive protein (CRP)	1.432 (1.188 – 1.727) <0.001	1.332 (1.134 – 1.566) <0.001
S100	1.175 (0.958 – 1.442) 0.122	1.230 (0.967 – 1.564) 0.092
Absolute leukocyte count	1.167 (0.993 – 1.373) 0.061	1.104 (0.911 – 1.338) 0.311
Absolute platelet count	1.182 (0.962 – 1.452) 0.113	1.339 (1.064 – 1.685) 0.013
Relative monocyte count	0.955 (0.771 – 1.184) 0.676	0.929 (0.745 – 1.159) 0.515
Relative eosinophil count	1.016 (0.812 – 1.272) 0.890	0.884 (0.672 – 1.164) 0.380
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	1.292 (1.074 – 1.553) 0.007	1.235 (0.999 – 1.527) 0.051
Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR)	1.214 (1.014 – 1.454) 0.034	1.153 (0.938 – 1.416) 0.175

Note. Sample size for first line therapy patients oscillates between n=149 and 136, with a small number of missing blood values (range 2–13 across variables). Hazard ratios in the first two columns were computed with multivariate Cox regression analysis for progression-free survival and overall survival, respectively, with a standard set of covariates and reference groups. Continuous predictors were standardized. The full multivariate cox regression contained the following covariates and references: Gender (male) + Age (≤ 65 years) + BRAF (wildtype) + Tumor stage (IV M1d) + ECOG (0) + LDH ($\leq$ ULN).

Table S3**Multivariate Cox-Regression models of all other blood values on PFS and OS for higher-line therapy patients**

Parameters (reference)	PFS HR (95%CI) p-value	OS HR (95%CI) p-value
S100B	0.993 (0.848 – 1.163). p=0.930	0.084 (0.961-1.876). p=0.084
C-reactive protein (CRP)	1.007 (0.999-1.015). p=0.080	1.007 (0.999-1.016). p=0.080
Absolute leukocyte count	1.140 (1.007-1.290). p=0.038	1.177 (1.037-1.337). p=0.012
Absolute thrombocyte count	1.002 (0.998-1.006). p=0.336	1.002 (0.998-1.006). p=0.276
Relative lymphocyte count	0.974 (0.938-1.012). p=0.180	0.970 (0.931-1.010). p=0.138
Relative monocyte count	0.931 (0.833-1.039). p=0.202	0.920 (0.811-1.044). p=0.196
Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR)	0.819 (0.603-1.112). p=0.201	0.778 (0.542-1.115). p=0.171
Thrombocyte-to-Lymphocyte Ratio (TLR)	1.197 (0.917-1.563). p=0.187	1.210 (0.907-1.616). p=0.195

Table S4**Crosstable for Multivariate Combinations on PFS for first-line therapy patients**

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
(1) C-reactive protein (CRP)	-	0.006	0.026	0.079	0.032	0.156
(2) Relative lymphocyte count	0.031	-	0.794	0.936	0.701	0.916
(3) Relative neutrophil count	0.034	0.118	-	0.893	0.396	0.555
(4) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	0.015	0.018	0.071	-	0.087	0.617
(5) Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR)	0.011	0.029	0.085	0.165	-	0.381
(6) Thrombocyte-to-Lymphocyte Ratio (TLR)	0.007	0.004	0.013	0.093	0.037	-

Note. The combination is tested in a multivariate cox regression with a standard set of covariates and adding a combination of blood values. The p-value in each cell indicates the improvement in model performance from a Chi-square test by adding the blood value of the column to a model which already contains the blood value of the row. The values between the diagonals vary based on the order of parameters when testing the models. Blood parameters without multivariate significance were not tested in combination with other blood parameters.

Table S5**Crosstable for Multivariate Combinations on OS for first-line therapy patients**

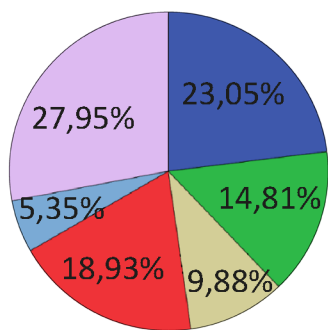
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
(1) C-reactive protein (CRP)	-	0.061	0.053	0.077	0.114
(2) Absolute thrombocyte count	0.013	-	0.023-	0.036-	0.045-
(3) Relative lymphocyte count	0.022	0.056	-	0.759	0.914
(4) Relative neutrophil count	0.024	0.066	0.440	-	0.406
(5) Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR)	0.013	0.030	0.135	0.121	-

Note. The combination is tested in a multivariate cox regression with a standard set of covariates and adding a combination of blood values. The p-value in each cell indicates the improvement in model performance from a Chi-square test by adding the blood value of the column to a model which already contains the blood value of the row. The values between the diagonals vary based on the order of parameters when testing the models. Blood parameters without multivariate significance were not tested in combination with other blood parameters.

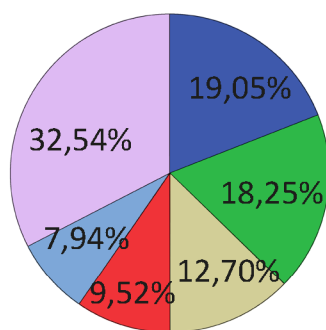
Table S6**Combination of Blood parameters for Multivariate Cox regression for first-line therapy patients**

Parameters A, B	A+B model HRs HR (95%CI) p-value	Improvement over A	Improvement over B
PFS			
A: C-reactive protein (CRP) B: Relative lymphocyte count	A: 1.306 (1.059 – 1.610) 0.013 B: 0.735 (0.586 – 0.922) 0.008	X ² = 7.519 p=0.006	X ² = 4.670 p=0.031
A: C-reactive protein (CRP) B: Relative neutrophil count	A: 1.306 (1.055 – 1.617) 0.014 B: 1.288 (1.029 – 1.612) 0.027	X ² = 4.974 p=0.026	X ² = 4.504 p=0.034
A: C-reactive protein (CRP) B: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	A: 1.346 (1.096 – 1.652) 0.005 B: 1.201 (0.986 – 1.461) 0.068	X ² = 3.086 p=0.079	X ² = 5.861 p=0.015
A: C-reactive protein (CRP) B: Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR)	A: 1.352 (1.108 – 1.650) 0.003 B: 0.794 (0.637 – 0.989) 0.040	X ² = 4.620 p=0.032	X ² = 6.397 p=0.011
A: C-reactive protein (CRP) B: Thrombocyte-to-Lymphocyte Ratio (TLR)	A: 1.379 (1.133 – 1.678) 0.001 B: 1.154 (0.953 – 1.398) 0.141	X ² = 2.017 p=0.156	X ² = 7.370 p=0.007
OS			
A: C-reactive protein (CRP) B: Relative lymphocyte count	A: 1.264 (1.061 – 1.506) 0.009 B: 0.776 (0.598 – 1.008) 0.057	X ² = 3.757 p=0.053	X ² = 5.208 p=0.022
A: C-reactive protein (CRP) B: Relative neutrophil count	A: 1.263 (1.058 – 1.508) 0.010 B: 1.256 (0.975 – 1.617) 0.078	X ² = 3.136 p=0.077	X ² = 5.091 p=0.024
A: C-reactive protein (CRP) B: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	A: 1.297 (1.095 – 1.536) 0.003 B: 1.177 (0.942 – 1.470) 0.150	X ² = 1.922 p=0.166	X ² = 6.647 p=0.010
A: C-reactive protein (CRP) B: Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR)	A: 1.286 (1.084 – 1.526) 0.004 B: 0.817 (0.631 – 1.058) 0.126	X ² = 2.503 p=0.114	X ² = 6.171 p=0.013
A: C-reactive protein (CRP) B: Thrombocyte-to-Lymphocyte Ratio (TLR)	A: 1.314 (1.112 – 1.552) 0.001 B: 1.109 (0.895 – 1.375) 0.342	X ² = 0.863 p=0.353	X ² = 7.362 p=0.007

A

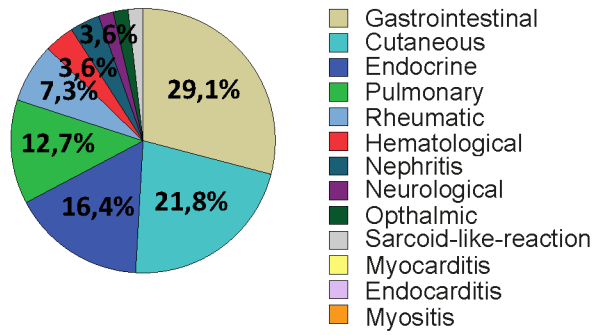


B

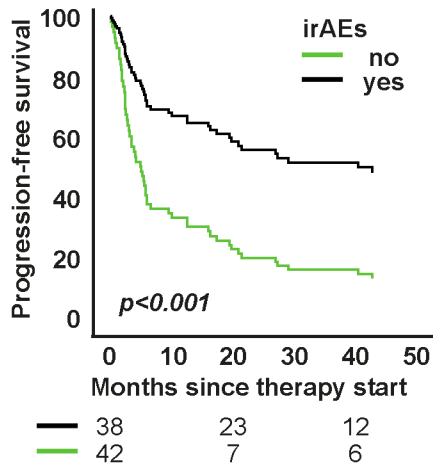


- Fatigue
- Pruritus
- Nausea
- Loss of appetite
- Dry mouth
- Other

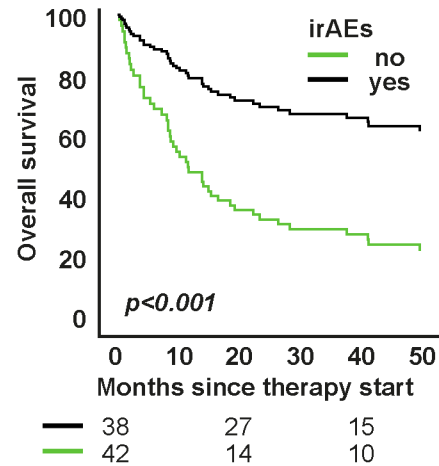
A



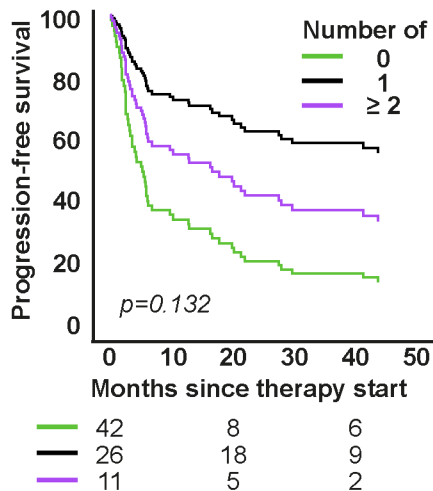
B



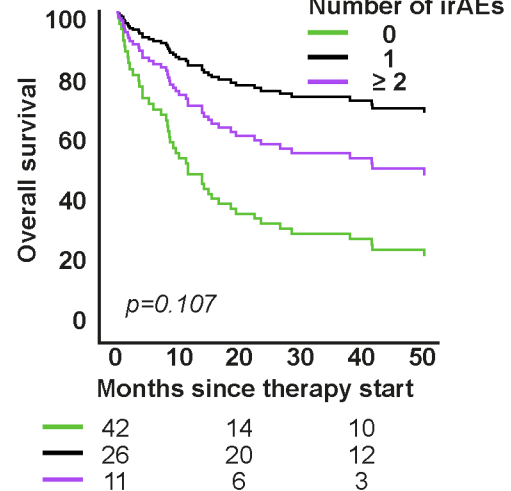
C



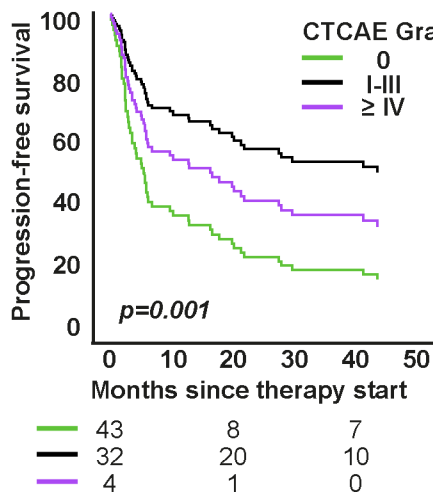
D



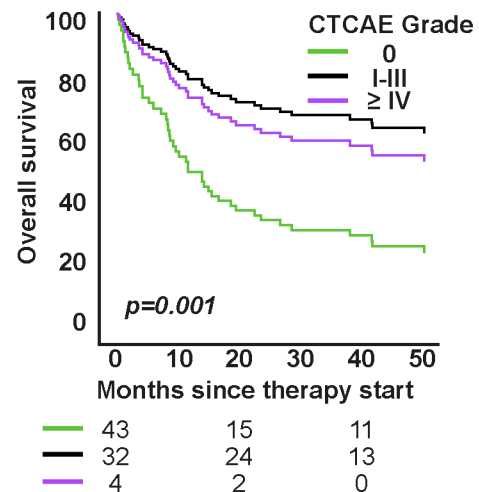
E

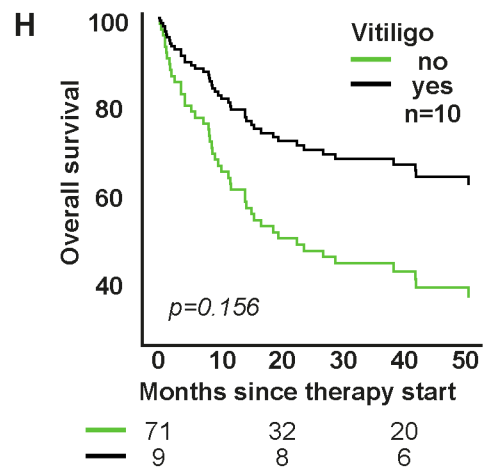
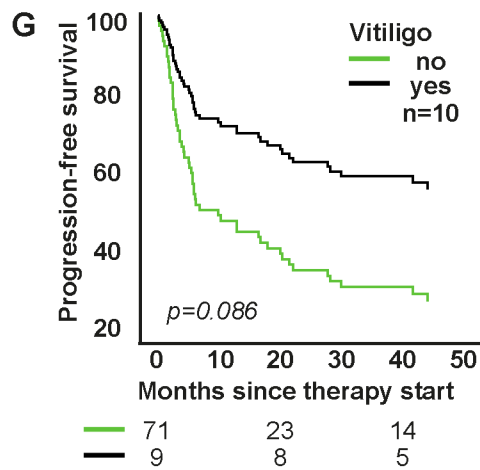
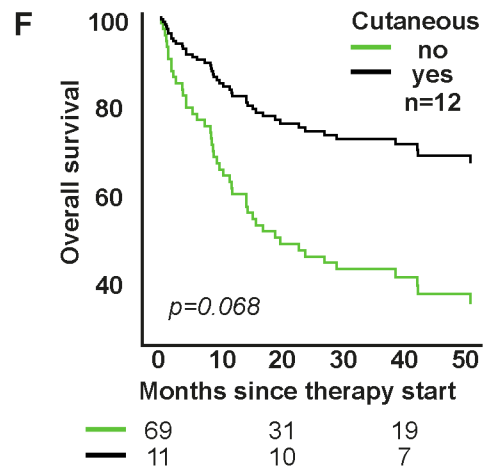
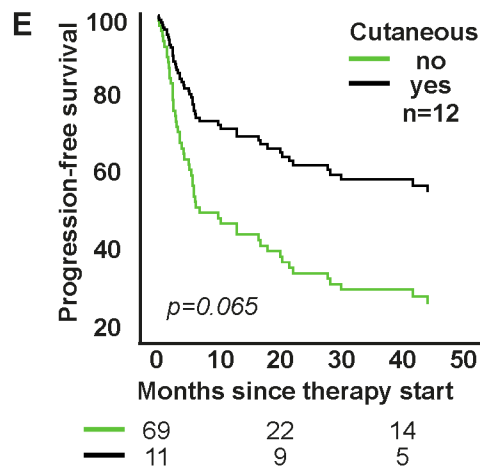
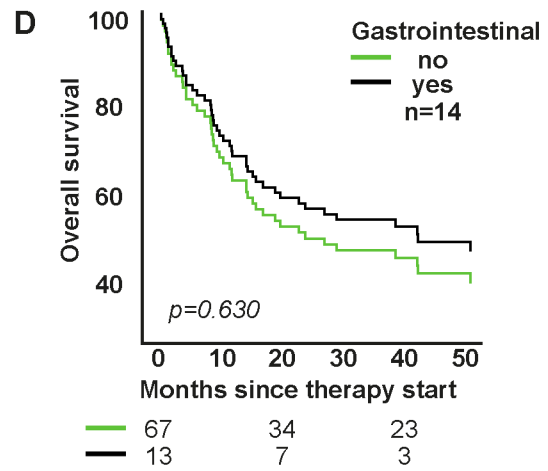
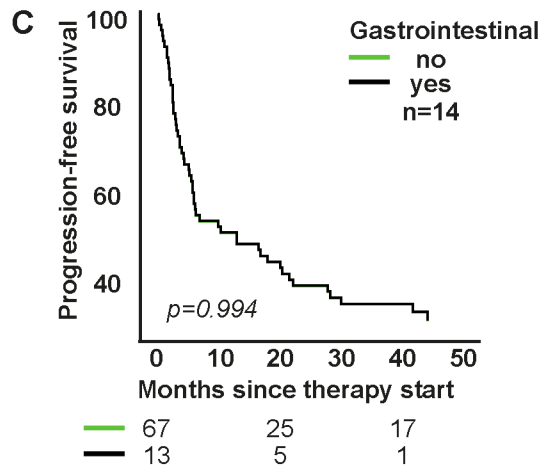
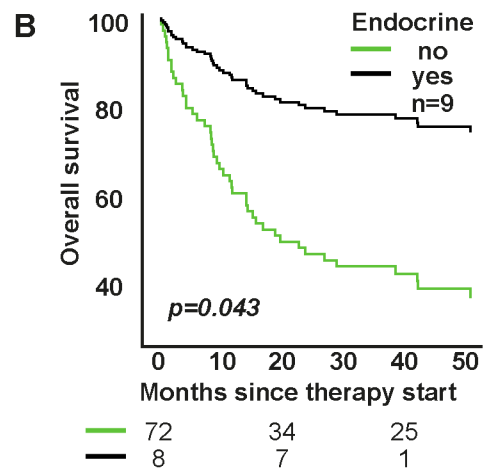
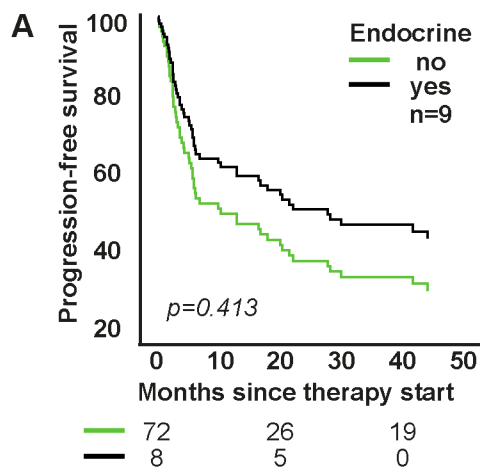


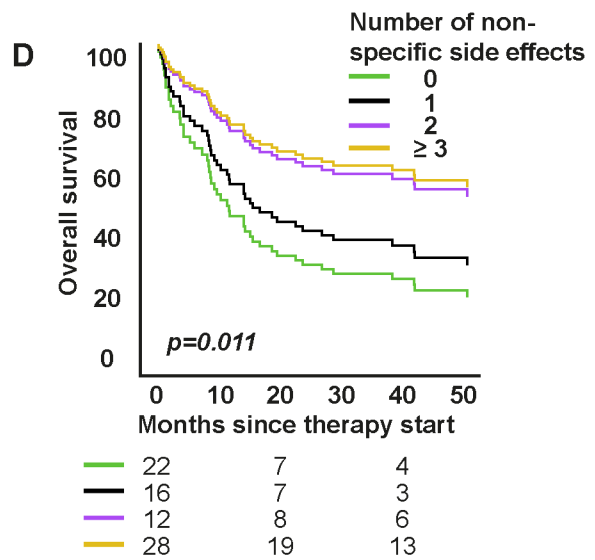
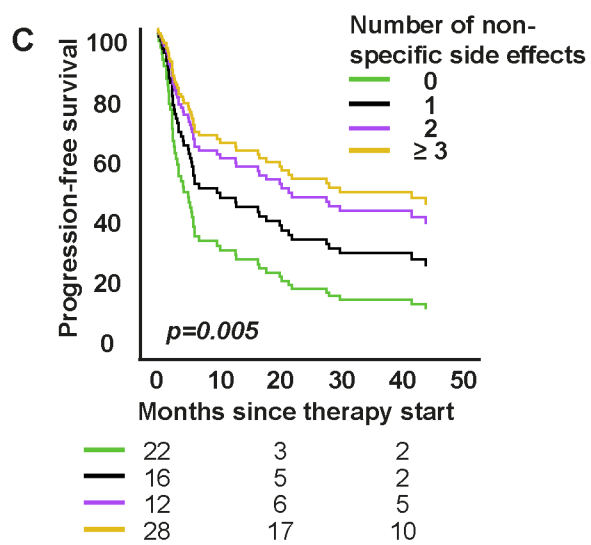
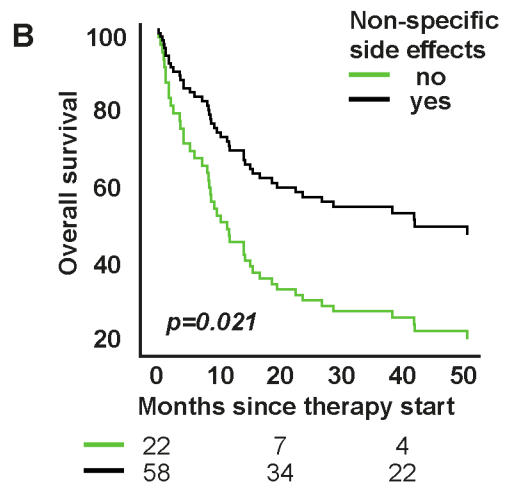
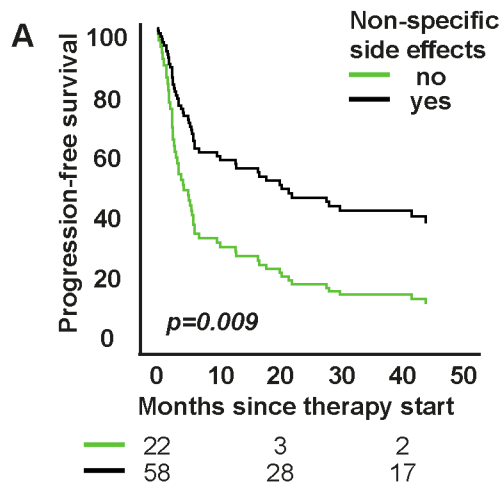
F

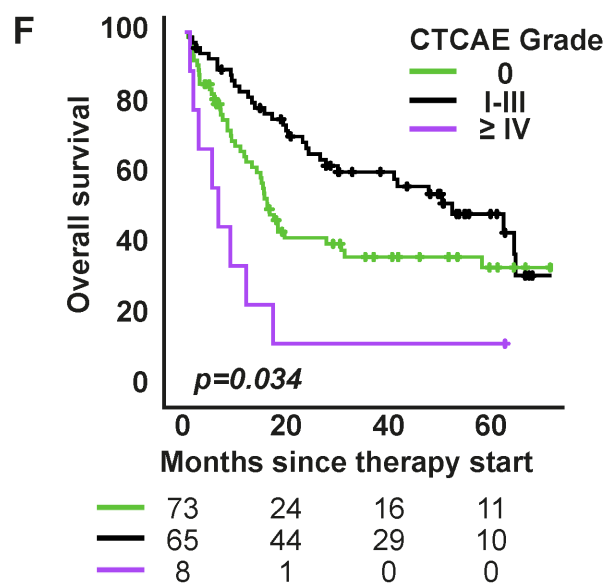
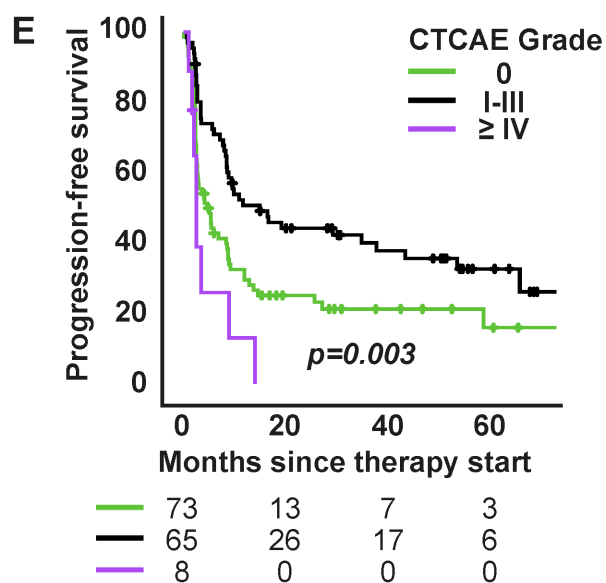
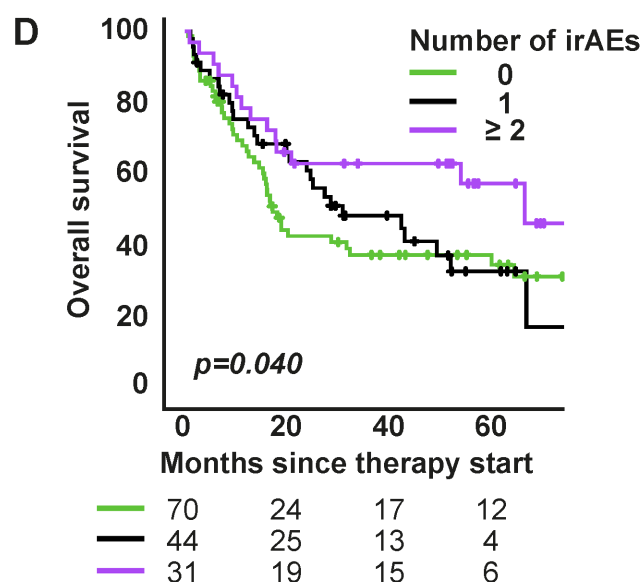
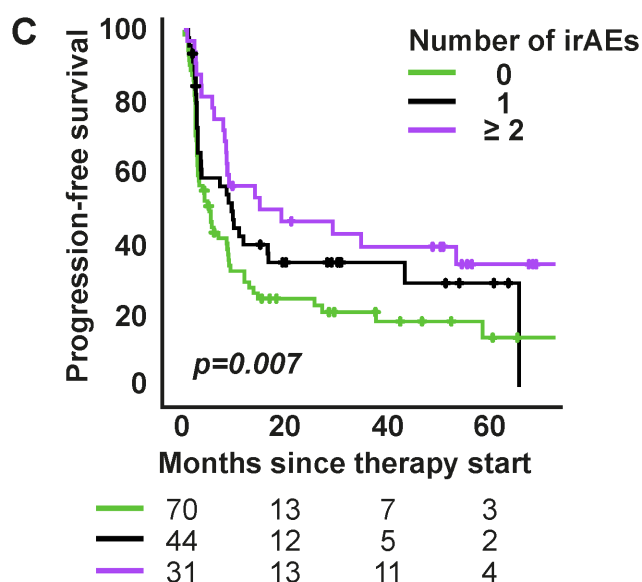
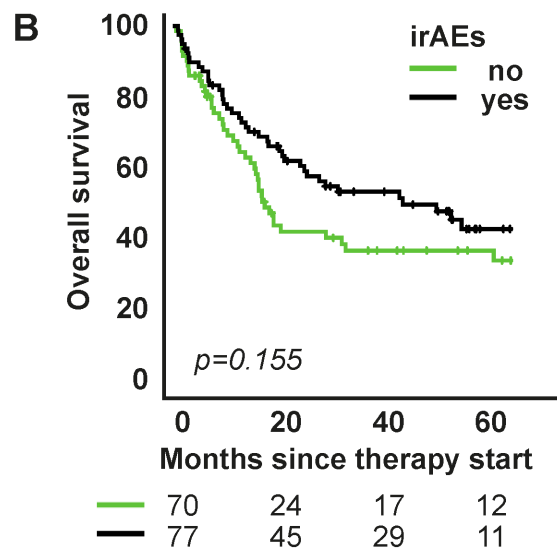
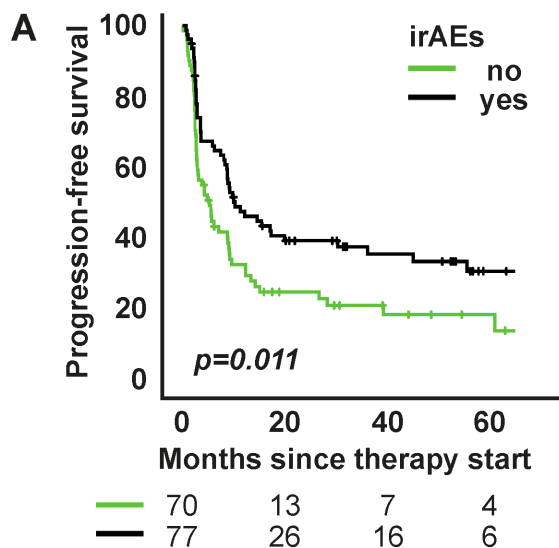


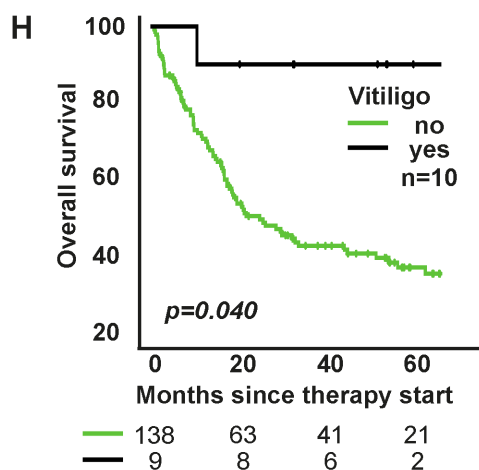
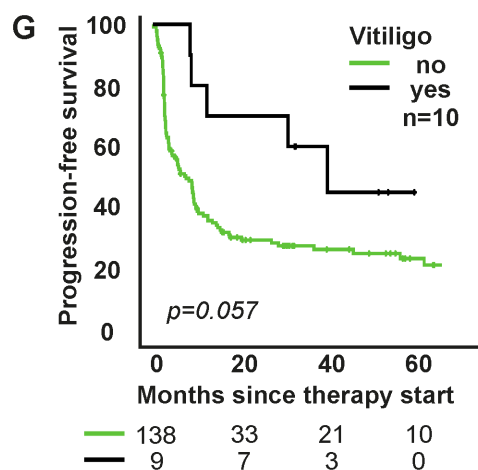
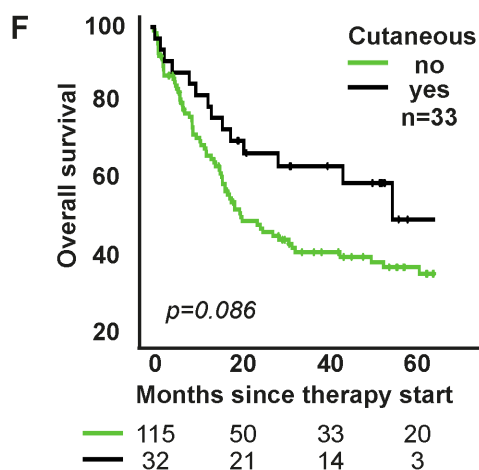
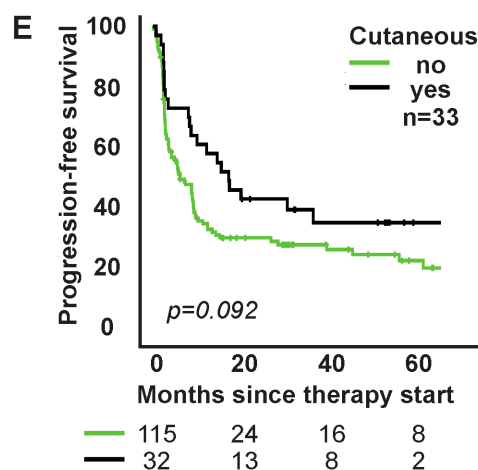
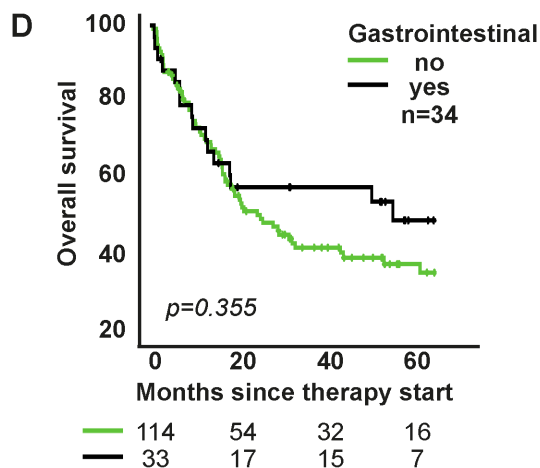
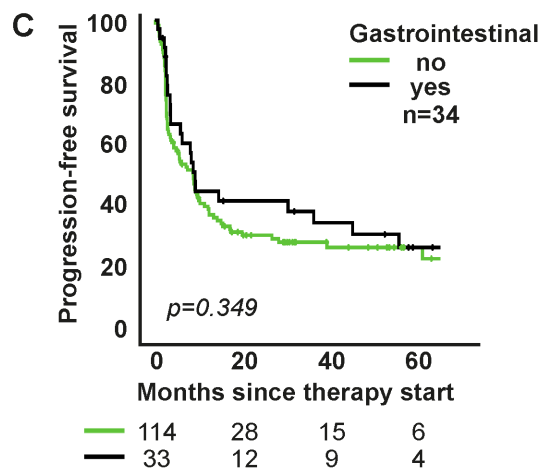
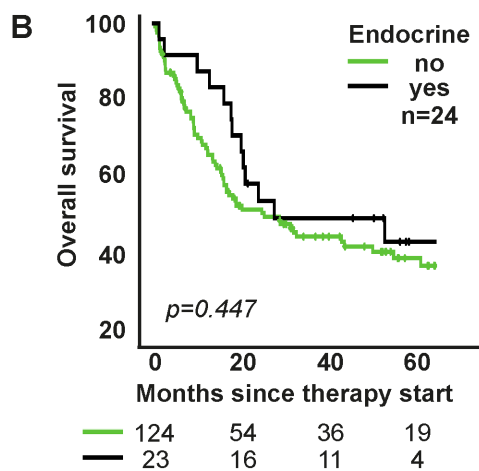
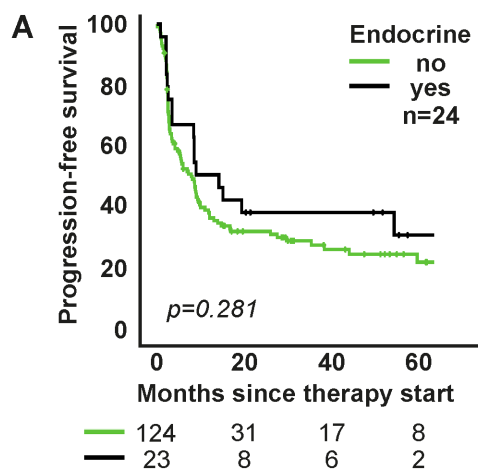
G

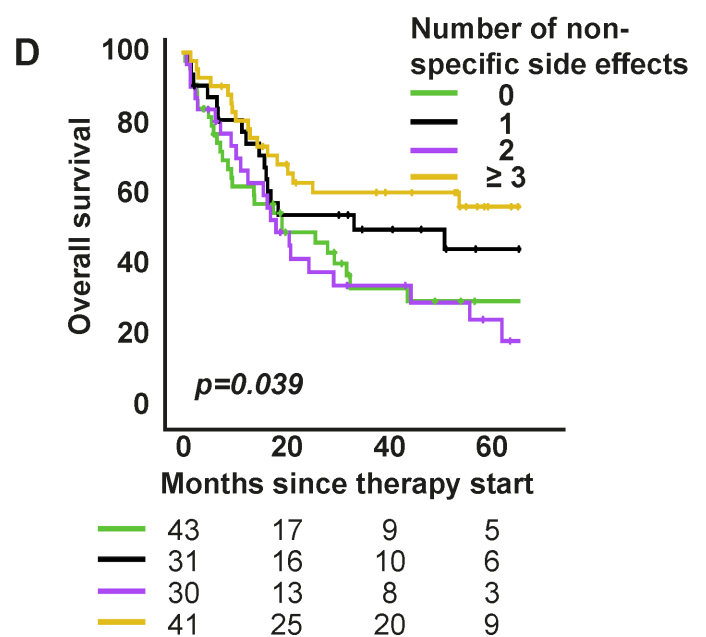
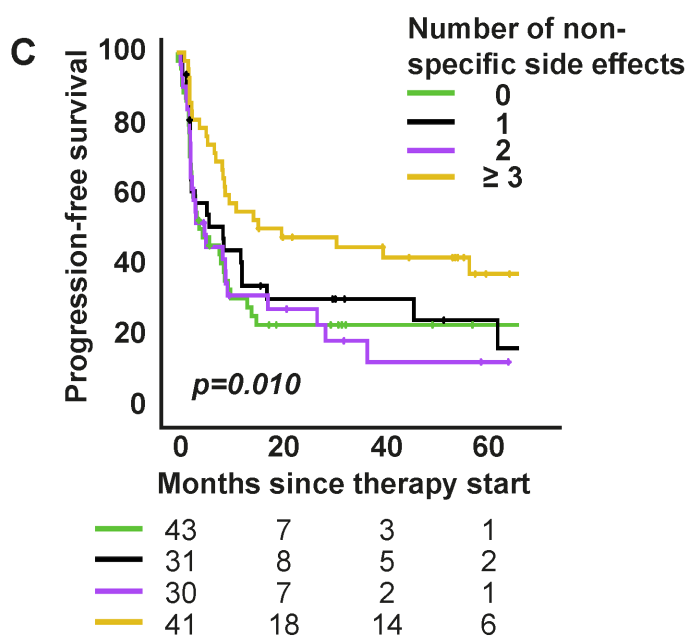
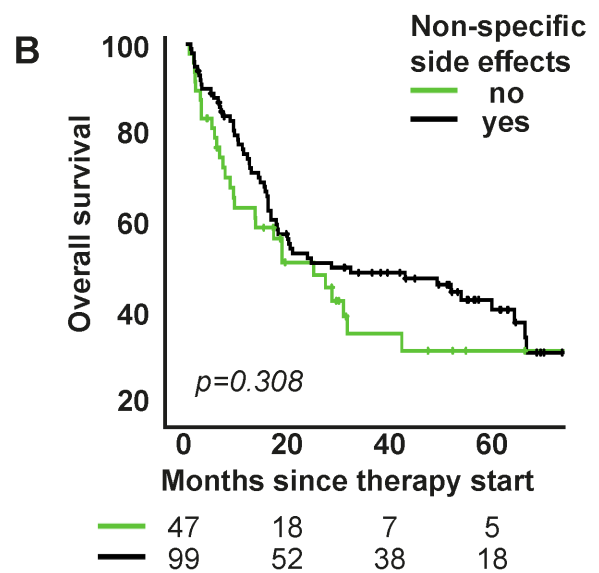
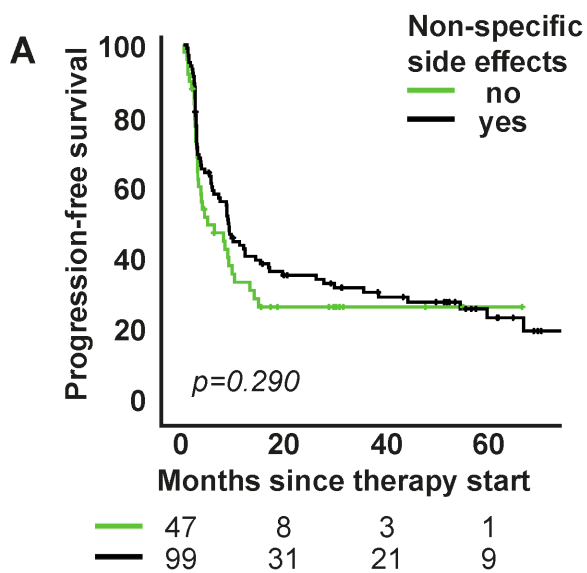












4. Diskussion

4.1. Hauptbefunde im Überblick

Die vorliegende Arbeit untersuchte retrospektiv den Zusammenhang zwischen immunvermittelten Nebenwirkungen (irAEs) sowie ausgewählten Entzündungsmarkern im Blut und dem klinischen Verlauf von Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom unter PD-1-basierter Immuntherapie. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass sowohl das Auftreten von irAEs als auch bestimmte hämatologische Parameter eine unabhängige prognostische Bedeutung besitzen. Insbesondere das Auftreten von mindestens zwei immunvermittelten Nebenwirkungen war mit einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) assoziiert. Dieser Zusammenhang war besonders ausgeprägt bei Patienten, die eine Immuntherapie als Erstlinientherapie erhielten. Zudem zeigte sich, dass der Schweregrad der irAEs eine differenzierende Wirkung auf die Prognose hatte: Während Nebenwirkungen vom Grad I bis III mit einem Überlebensvorteil assoziiert waren, korrelierten schwere Toxizitäten (Grad IV oder V) mit einer signifikant schlechteren Prognose.

Parallel dazu wurden mehrere entzündliche Blutmarker identifiziert, die unabhängig mit dem Therapieerfolg assoziiert waren. Hervorzuheben ist dabei das C-reaktive Protein (CRP), das sich als besonders robuster Marker für ein schlechtes Überleben erwies, gefolgt von einer erniedrigten Lymphozytenzahl und einem niedrigen Lymphozyten-Monozyten-Verhältnis (LMR). Die kombinierte Analyse von irAEs und Entzündungsparametern ermöglichte eine präzisere Risikostratifikation als jeder dieser Faktoren für sich allein. So zeigte sich beispielsweise, dass Patienten mit ≥ 2 irAEs und gleichzeitig niedrigem CRP-Wert die günstigste Prognose aufwiesen, während Patienten ohne irAEs und mit erhöhtem CRP das höchste Risiko für Progression und Mortalität hatten. Diese Beobachtungen stehen in Einklang mit vorherigen Studien, die ebenfalls auf eine prognostische Bedeutung von irAEs und systemischen Inflammationsmarkern hingewiesen haben³¹. Die hier vorgelegte Arbeit geht über bisherige Studien hinaus, indem sie erstmals systematisch die Interaktion zwischen immunologischer Toxizität und systemischer Entzündung in therapielinien-spezifischen Subgruppen analysiert und damit eine potenzielle Grundlage für eine patientennahe, prädiktive Klassifikation schafft.

4.2. Bedeutung von immunvermittelten Nebenwirkungen

Das Auftreten immunvermittelter Nebenwirkungen unter PD-1-basierter Therapie ist nicht nur ein therapeutisches Managementproblem, sondern zunehmend auch von prognostischem Interesse. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass insbesondere Patienten mit multiplen irAEs, also ≥ 2 Nebenwirkungen, ein signifikant verbessertes Überleben aufwiesen. Diese Beobachtung legt nahe, dass irAEs möglicherweise nicht nur ein Begleiteffekt der Immunaktivierung sind, sondern auch ein indirekter Marker für eine systemische

Immunreaktivität darstellen, die sich nicht immer unmittelbar in messbarer Tumorregression niederschlägt.

4.3. Prognoseeffekte je nach Therapielinie

Die Stratifizierung der Patienten in eine First-Line- und eine Higher-Line-Kohorte erlaubte eine gezieltere Analyse, wie sich Entzündungsmarker und immunvermittelte Nebenwirkungen (irAEs) in unterschiedlichen klinischen Kontexten auswirken. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede im prognostischen Wert einzelner Marker und deren Kombinationen, was auf die Dynamik immunologischer Systeme unter dem Einfluss früherer Therapien, Tumorprogression und systemischer Erschöpfung hinweist. In der First-Line-Kohorte war die prognostische Relevanz immunvermittelter Nebenwirkungen besonders ausgeprägt: Das Auftreten von ≥ 2 irAEs war in dieser Gruppe mit einem signifikant verlängerten progressionsfreien und Gesamtüberleben assoziiert (OS: HR=0.531, 95% CI :0.290–0.972; p=0.040). Auch moderate Nebenwirkungen (CTCAE Grad I–III) zeigten hier eine positive Wirkung auf die Prognose (OS: HR=0.612, 95% CI:0.389–0.964; p=0.034). Diese Beobachtung lässt sich immunologisch dahingehend interpretieren, dass Patienten in der Erstlinientherapie ein intakteres, weniger erschöpftes Immunsystem aufweisen, das besser auf PD-1-Blockade reagiert. Immunvermittelte Nebenwirkungen können in diesem Zusammenhang als Surrogatmarker für eine effektive T-Zell-Aktivierung dienen, die sowohl gegen Tumorzellen als auch gegen gesundes Gewebe gerichtet ist. In der Higher-Line-Kohorte war dieser Zusammenhang abgeschwächt. Hier zeigte sich für irAEs zwar ein Trend zur prognostischen Relevanz, dieser erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (OS: HR=0.486, p=0.107). Dies könnte mehrere Ursachen haben: Zum einen weisen Patienten in späteren Therapielinien meist eine höhere Tumorlast und schlechtere systemische Immunfitness auf. Zum anderen könnten Vorbehandlungen, etwa mit Chemotherapie oder zielgerichteten Substanzen, die Immunzellreserven und deren Funktionalität beeinträchtigt haben. Auch die Tumorimmunogenität könnte im Verlauf der Erkrankung abnehmen, was zu einer abgeschwächten Immunreaktivität und einer geringeren Bedeutung von irAEs führt. Auch die Entzündungsmarker zeigten in der Higher-Line-Kohorte eine andere prognostische Gewichtung. Während in der First-Line CRP, LMR und NLR konsistent mit dem Überleben assoziiert waren, traten in der Higher-Line univariat vor allem die neutrophilen Parameter stärker hervor. Das Neutrophil-zu-Lymphozyten-Verhältnis (NLR) zeigte hier eine signifikante Assoziation mit dem NLR (OS HR=1.464, 95%CI:1.087 – 1.973; p=0.012). Diese Verschiebung könnte auf eine zunehmende Dominanz immunsuppressiver neutrophiler Granulozyten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium hinweisen. Chronisch aktivierte Neutrophile sind in diesem Kontext mit der Produktion von VEGF, IL-8 und reaktiven Sauerstoffspezies assoziiert, die sowohl Tumorprogression als auch Immunevasion fördern können. Zudem fiel auf, dass die kombinatorischen Modelle, insbesondere jene mit CRP und

LMR, in der Erstlinientherapie die höchste prognostische Trennschärfe aufwiesen, während ihr Effekt in den höheren Therapielinien geringer war. Dies legt nahe, dass einfache Blutmarker vor allem im unbehandelten, immunologisch „reagiblen“ Milieu der Erstlinientherapie eine starke Aussagekraft entfalten können, während sie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien durch komplexe immunologische Modulationen überlagert werden.

4.4. Prognoseeffekte je nach irAE-Subtyp

In der differenzierten Betrachtung der irAE-Subtypen zeigten sich insbesondere endokrine und kutane Nebenwirkungen mit einem günstigen klinischen Verlauf assoziiert, während gastrointestinale oder pulmonale irAEs in mehreren Studien eine weniger stark konsistente positive Assoziation mit dem Überleben aufwiesen^{7,32}. Diese Subtypen-spezifischen Unterschiede lassen sich vermutlich immunologisch dadurch erklären, dass bestimmte Organsysteme bevorzugt durch Mechanismen betroffen sind, die zugleich Ausdruck einer effektiven antitumoralen Immunaktivierung sein können, etwa über gemeinsame antigen-spezifische T-Zell-Populationen³³. Darüber hinaus könnte die günstigere Assoziation kutaner und endokriner irAEs auch dadurch mitbedingt sein, dass diese Nebenwirkungen im klinischen Alltag häufig ohne hochdosierte systemische Kortikosteroide behandelbar sind und somit die antitumorale Immunantwort weniger wahrscheinlich abgeschwächt wird. Entsprechend wurde wiederholt gezeigt, dass das Auftreten von irAEs insgesamt mit einer nachhaltig aktivierten Immunantwort und einem besseren Langzeiterfolg unter Checkpoint-Inhibition korreliert, insbesondere bei klinischen Respondern^{7,34}.

Unter den kutanen irAEs nimmt Vitiligo eine besondere Stellung ein, da sie in der Melanomtherapie seit Langem als klinisches Korrelat einer melanomspezifischen Immunreaktion verstanden wird³⁵. Pathophysiologisch ist diese Assoziation plausibel, da Melanomzellen und normale Melanozyten überlappende Differenzierungsantigene wie Melan-A, gp100 oder Tyrosinase exprimieren, sodass eine verstärkte zytotoxische T-Zell-Antwort gegen Tumorantigene gleichzeitig eine Autoimmunreaktion gegen gesunde Melanozyten auslösen kann^{33,36}. Vor diesem Hintergrund wurde Vitiligo in der vorliegenden Kohorte bewusst separat von anderen kutanen irAEs analysiert, um dieser biologischen und klinischen Spezifität Rechnung zu tragen.

Trotz der geringen Fallzahl (n = 10) zeigte das Auftreten von Vitiligo eine signifikante Assoziation mit einem verbesserten Gesamtüberleben sowie eine deutliche Tendenz zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben. Diese Beobachtung steht im Einklang mit klinischen Serien, in denen Vitiligo bevorzugt bei Patientinnen und Patienten mit stabiler Tumorkontrolle oder tiefem Therapieansprechen auftrat und mit langlebigen Immunantworten assoziiert war³⁵.

Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass Vitiligo häufig erst im späteren Therapieverlauf auftritt und damit prinzipiell einem sogenannten guarantee-time bias unterliegen kann, da

Patientinnen und Patienten mit frühem Progress oder frühem Tod weniger Zeit haben, ein solches Ereignis zu entwickeln³⁷. Obwohl die vorliegenden Analysen auf Cox-Regressionsmodellen basieren, bleibt dieses Bias-Prinzip bei retrospektiven Studiendesigns relevant und sollte in zukünftigen prospektiven Untersuchungen durch zeitabhängige Kovariaten oder Landmark-Analysen adressiert werden.

Unabhängig davon gilt Vitiligo klinisch als ein vergleichsweise „sauberer“ irAE-Phänotyp, da diese Erkrankung in der Regel gut handhabbar ist, selten eine hochdosierte systemische Immunsuppression erfordert und damit die antitumorale Immunität typischerweise nicht kompromittiert¹⁰. Vor diesem Hintergrund stellt Vitiligo einen besonders geeigneten Kandidaten für biomarkernahe klinische Endpunkte dar, die zur frühen Risikostratifizierung unter PD-1-basierter Immuntherapie beitragen könnten.

Neben kutanen irAEs stellten auch endokrine immunvermittelte Nebenwirkungen in der vorliegenden Kohorte eine interessante irAE-Gruppe dar. In der Subtypenanalyse zeigte sich für endokrine irAEs eine konsistente Tendenz zu einem verlängerten Gesamtüberleben, ohne dass dieser Effekt in den multivariaten Cox-Regressionen eine unabhängige statistische Signifikanz erreichte. Der beobachtete Trend war insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit moderatem Schweregrad der Nebenwirkungen (CTCAE Grad I–III) ausgeprägt, während hochgradige endokrine Toxizitäten erwartungsgemäß mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert waren. Die vorliegenden Daten stehen in guter Übereinstimmung mit der prospektiven Studie von Kobayashi et al., die zeigte, dass eine durch Immuncheckpoint-Inhibitoren induzierte Hypophysenfunktionsstörung bei Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom signifikant mit einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert war, selbst wenn eine lebenslange Hormonsubstitution erforderlich wurde³⁸.

4.5. Prognoseeffekte je nach irAE-Schweregrad

Ein weiterer zentraler Aspekt ist der Einfluss des Schweregrads der Nebenwirkungen. Während leichte bis moderate irAEs (CTCAE Grad I–III) mit einem Überlebensvorteil assoziiert waren, ging ein CTCAE-Grad von IV oder höher mit einer deutlich schlechteren Prognose einher. Hier ist zu bedenken, dass hochgradige irAEs meist mit intensiver immunsuppressiver Therapie behandelt werden, häufig unter Einsatz von Kortikosteroiden oder sogar weiterer steroidsparender Immunsuppressiva wie Anti-TNF-Strategien.

4.6. Unspezifische Nebenwirkungen

Unspezifische Nebenwirkungen wie Fatigue, Pruritus oder Appetitverlust werden in der Routine häufig als unspezifisch bewertet, könnten jedoch immunologisch eine systemische Aktivierungsdimension abbilden. In meiner Arbeit war das bloße Vorhandensein nicht-spezifischer Symptome in der Erstlinie nicht signifikant prognostisch, jedoch war eine Häufung von ≥ 3 Symptomen mit günstigeren Outcomes assoziiert.

Diese Beobachtung lässt sich als Hinweis interpretieren, dass nicht-spezifische Symptome dann prognostisch informativ werden, wenn sie ein kumulatives Aktivierungsmuster anzeigen und damit eher eine systemische Immunreaktion als ein einzelnes, unspezifisches Ereignis widerspiegeln. Gleichzeitig ist die klinische Spezifität solcher Symptome gering, weshalb sie allein für die Risikoabschätzung wahrscheinlich weniger geeignet sind als organ-spezifische irAEs oder robuste Laborparameter.

4.7. Systemische Kortikosteroide

In der klinischen Praxis sind systemische Kortikosteroide die zentrale Erstlinientherapie bei moderaten bis schweren irAEs und in Leitlinien fest verankert¹⁰.

Gleichzeitig besteht seit Jahren die Sorge, dass Steroide durch ihre immunsuppressiven Effekte die Wirksamkeit von ICIs reduzieren könnten, insbesondere wenn sie früh, hochdosiert oder bereits vor Therapiebeginn gegeben werden^{39,40}.

Tatsächlich zeigen mehrere retrospektive Analysen, dass eine prätherapeutische bzw. baseline Steroidexposition (häufig definiert als ≥ 10 mg Prednisonäquivalent) mit schlechterem PFS und OS unter PD-(L)1-Blockade assoziiert ist, wobei ein erheblicher Anteil dieser Assoziation durch die zugrunde liegende Krankheitslast und Indikation (z. B. Hirnmetastasen, schlechter ECOG, paraneoplastische Symptome) erklärt sein dürfte^{39,41}.

Für Steroide, die als Behandlung von irAEs nach Therapiebeginn eingesetzt werden, ist die Evidenz heterogener, und neuere Arbeiten legen nahe, dass insbesondere hohe Spitzendosen ungünstig sein könnten, während die kumulative Dosis weniger klar mit Outcomes verknüpft ist^{42,43}. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der vorliegenden Kohorte differenziert zu interpretieren. In meiner Kohorte erhielten 32,2 % (Erstlinie) bzw. 29,3 % (höhere Linie) systemische Steroide zur irAE-Behandlung, ohne dass sich ein signifikanter Zusammenhang mit schlechteren Überlebensparametern zeigte (PFS $p=0,221$; OS $p=0,293$). Dies steht nicht zwingend im Widerspruch zur Literatur, sondern unterstreicht, dass Steroide im irAE-Kontext häufig „confounding by indication“ unterliegen und ihre Wirkung stark vom Timing, der Dosis, der Dauer sowie vom klinischen Kontext abhängt^{40,43}. Ein plausibles Erklärungsmodell ist, dass das Auftreten eines irAE zunächst einen prognostisch günstigen Immunzustand markiert und der notwendige Steroideinsatz diesen Nutzen in vielen Fällen nicht vollständig aufhebt, sofern die Immunsuppression zeitlich begrenzt und leitliniengerecht erfolgt¹⁰.

Demgegenüber fand sich in meiner Arbeit ein negativer Zusammenhang zwischen prätherapeutischer Steroidgabe und dem Outcome. In der Erstlinie hatten 11,4 % der Patienten bereits vor Therapiebeginn Steroide erhalten, typischerweise bei zerebralem Ödem im Kontext von Hirnmetastasen, und diese Subgruppe zeigte ungünstigere klinische Verläufe. Studien zur prognostischen Wirkung systemischer Immunsuppression zeigen, dass die Gabe von Baseline-Steroidtherapie vor Beginn einer Checkpoint-Inhibitor-Behandlung mit

verkürztem Gesamtüberleben assoziiert ist, was eine immunsuppressive Abschwächung der Therapieeffektivität nahelegt⁴⁴.

Damit entspricht die Kohorte der bekannten Literatur, die Baseline-Steroidgaben als Marker eines ungünstigen klinischen Ausgangszustands und potenziell auch als biologischen Hemmfaktor der frühen Immunpriming-Phase beschreibt^{39,44}.

Insgesamt unterstützen die Daten eine klinisch pragmatische Haltung: Steroide bleiben bei irAEs unverzichtbar, sollten jedoch, wo möglich, mit dem geringsten wirksamen Dosisschema und einer klaren Deeskalationsstrategie eingesetzt werden, während baseline Steroide vor ICI-Start kritisch zu hinterfragen sind.

4.8. Zweitlinien-Immunsuppression

Ein kleiner Anteil der Patienten benötigte eine Zweitlinien-Immunsuppression (z. B. Infliximab oder Mycophenolatmofetil). Aufgrund der geringen Fallzahlen lassen sich daraus keine belastbaren Schlussfolgerungen ableiten, dennoch ist dieser Punkt klinisch relevant, da gerade bei refraktären irAEs die Frage nach dem Balancepunkt zwischen Toxizitätskontrolle und Erhalt antitumoraler Immunität besonders dringlich ist¹⁰.

Neuere multizentrische Analysen deuten darauf hin, dass sowohl hohe Steroid-Spitzendosen als auch Zweitlinien-Immunsuppressiva mit ungünstigeren Outcomes assoziiert sein können, wobei auch hier Indikations- und Schweregradbias eine wesentliche Rolle spielt⁴³. Die vorliegenden Daten können diese Frage nicht entscheiden, liefern jedoch einen real-world Kontext, in dem Zweitlinien-Immunsuppression selten war und die klinischen Verläufe heterogen ausfielen.

4.9. Systemische Entzündungsmarker und Blutparameter

Erfasst wurden in diese Arbeit prätherapeutisch absolute und relative Leukozytensubpopulationen, darunter Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile und Thrombozyten, sowie serologische Marker wie das C-reaktive Protein (CRP). Zusätzlich wurden aus diesen Parametern etablierte inflammatorische Indizes berechnet, insbesondere das neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), das lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) sowie das platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), die in der immunonkologischen Literatur als potenzielle prognostische Marker beschrieben sind.

Das PLR wurde dabei als kombinierter Index analysiert, der thrombozytäre und lymphozytäre Komponenten der systemischen Entzündungsreaktion integriert. In der univariaten Analyse zeigte sich für das PLR sowie andere Parameter weder im progressionsfreien noch im Gesamtüberleben eine konsistente statistisch signifikante Assoziation. Auch nach Adjustierung für klinische Kovariaten und immunvermittelte Nebenwirkungen ergab sich kein unabhängiger prognostischer Effekt. Da lymphozytenbasierte Parameter, insbesondere die absolute Lymphozytenzahl und das LMR, sowie das CRP eine deutlich stärkere und robustere

prognostische Relevanz aufwiesen, wurde auf eine weiterführende Berücksichtigung des PLR in den finalen Modellen verzichtet.

C-reaktives Protein (CRP) war in meiner Arbeit der stärkste Einzelmarker für eine ungünstige Prognose unter PD-1-basierter Immuntherapie. CRP wird als Akutphasenprotein primär in der Leber unter dem Einfluss von IL-6 produziert und reflektiert eine systemische Inflammationsantwort, die durch Tumor- und Wirtsfaktoren vermittelt wird. Seine Rolle als prognostischer Marker ist gut belegt: In einer umfassenden Metaanalyse von Shrotriya et al. (2015) über 40 Studien zu soliden Tumoren war CRP in über 90 % der Analysen mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert – und dies unabhängig vom Tumortyp²⁶. Auch in der vorliegenden Arbeit war ein erhöhter CRP-Wert in der multivariaten Analyse unabhängig mit einem signifikant schlechteren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben verknüpft. Diese Daten sprechen dafür, dass CRP nicht nur als Marker für Tumorlast dient, sondern auch auf einen Zustand chronischer, immunsuppressiver Inflammation hinweist, der die Effektivität einer Checkpoint-Inhibition beeinträchtigen kann.

In einem weiteren Schritt lieferte die kombinierte Analyse von CRP mit weiteren immunologischen Blutparametern zusätzliche Erkenntnisse. Insbesondere die Kombination aus CRP und dem Lymphozyten-Monozyten-Verhältnis (LMR) erwies sich in meiner Studie als leistungsfähiger prognostischer Prädiktor: Patienten mit hohem CRP und gleichzeitig niedrigem LMR wiesen ein deutlich erhöhtes Risiko für Progression und Tod auf. Im Vergleich der verschiedenen Modellkombinationen zeigte sich, dass das CRP+LMR-Modell (Modell 3) für das Gesamtüberleben eine nahezu gleichwertige Vorhersagekraft wie CRP+Lymphozyten (Modell 1) hatte (AIC OS Modell 3: 690.046 vs. Modell 1: 688.702; $\Delta AIC < 2$). Dieses Ergebnis unterstreicht, dass das Verhältnis zwischen immunsuppressiven Monozyten und antitumoralen Lymphozyten, verstärkt durch einen erhöhten inflammatorischen Status, eine besonders prognoserelevante Konstellation darstellt. Monozyten können über die Differenzierung zu Tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs) eine lokale Immunsuppression und Tumorprogression fördern, insbesondere über IL-10, TGF- β und Arginase-Signalkaskaden, wodurch ein niedriges LMR funktionell einer immunsuppressiven Mikroumgebung gleichkommt.

Auch das Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnis (NLR) zeigte eine konsistente Assoziation mit schlechterem progressionsfreien Überleben PFS: HR:1.292, $p=0.007$). Eine erhöhte NLR spiegelt eine pro-inflammatorische Konstellation wider, die typischerweise mit einem relativen Lymphozytenmangel und erhöhter myeloider Zellaktivität einhergeht. Neutrophile wirken dabei nicht nur entzündungsfördernd, sondern können durch NETosis und Matrixabbau immuninhibitorische Mikromilieus erzeugen. Dieser Mechanismus wurde insbesondere im Zusammenhang mit einem primären Therapieversagen unter Checkpoint-Inhibition diskutiert^{45,46}.

Ein höherer relativer Lymphozytenanteil war in meiner Kohorte hingegen multivariat ein unabhängiger protektiver Faktor (OS: HR: 0,966; $p = 0,011$), was funktionell gut zur zentralen Rolle zytotoxischer T-Zellen unter PD-1-Blockade passt. Lymphopenie kann auf einen durch Tumor- oder therapiebedingte Immundysregulation ausgelösten Verlust zirkulierender Effektor-T-Zellen hinweisen und wurde auch in anderen Studien als negativer Prädiktor beschrieben³¹. Die LMR spiegelte diese Balance zwischen Lymphozyten und immunsuppressiven Monozyten eindrücklich wider und zeigte in der multivariaten Analyse signifikante Zusammenhänge mit PFS (HR: 0,753; $p = 0,009$) und OS (HR: 0,770; $p = 0,042$). Auch andere Marker wie absolute Neutrophilenanzahl und LDH zeigten sich als relevante Prädiktoren. Eine erhöhte Neutrophilenzahl war ebenfalls mit einem schlechteren PFS (HR: 1,399; $p = 0,002$) und OS (HR: 1,359; $p = 0,013$) assoziiert. Kombinatorische Modelle mit CRP und immunologischen Zellmarkern schnitten prognostisch besser ab als LDH-basierte Modelle.

Ein weiterer Aspekt, der in dieser Arbeit analysiert wurde, betrifft die Eosinophilen. Ihre Bedeutung für die Prognose war in der vorliegenden Kohorte limitiert, denn es zeigte sich multivariat kein signifikanter Zusammenhang mit PFS oder OS. Allerdings war ein erhöhter Eosinophilenanteil univariabel signifikant mit dem Auftreten von irAEs assoziiert (OR: 1,698; $p = 0,005$). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Studie von Moreira et al. (2017), in der ein Anstieg eosinophiler Granulozyten unter ICI-Therapie mit einer erhöhten Immunaktivität und verlängertem Überleben assoziiert war⁴⁷. Eosinophile können immunmodulatorisch wirken, unter anderem durch Freisetzung von IL-5, GM-CSF, CCL5 sowie Zytotoxinen wie Major Basic Protein und Eosinophil-Derived Neurotoxin. Sie fördern möglicherweise sowohl Gewebeinfiltration als auch antitumorale Immunreaktionen, stehen jedoch ebenso im Verdacht, autoimmunassoziierte Organschäden zu verstärken. In unserer Studie scheint ihre Rolle daher eher im Rahmen einer „pro-reaktiven Immunumgebung“ zu liegen als Marker eines sensibilisierten Immunsystems, nicht aber als eigenständiger Überlebensprädiktor.

4.10. Limitationen und Perspektiven

Gleichzeitig müssen die Ergebnisse im Lichte mehrerer Limitationen interpretiert werden. Neben dem retrospektiven und monozentrischen Studiendesign stellt die Therapieheterogenität einen relevanten potenziellen Störfaktor dar, da Kombinationstherapien aus PD-1- und CTLA-4-Inhibition sowohl ein erhöhtes irAE-Risiko als auch unterschiedliche Wirksamkeitsprofile aufweisen können. Obwohl in den multivariaten Modellen für Therapieform adjustiert wurde, lassen sich Residualkonfounder, etwa im Zusammenhang mit Tumorlast, Hirnmetastasen oder klinischem Performance-Status, nicht vollständig ausschließen. Zudem unterliegen Blutmarker wie CRP oder Differenzialblutbild potenziellen Schwankungen durch Infekte, Begleitmedikation oder Komorbiditäten, was die Definition universeller Cut-offs erschwert.

Zeitabhängige Bias-Effekte, insbesondere der sogenannte guarantee-time bias, sind bei der Analyse von irAEs grundsätzlich relevant, da Patientinnen und Patienten mit kurzer Überlebenszeit weniger Gelegenheit haben, immunvermittelte Nebenwirkungen zu entwickeln³⁷. Die geringe Fallzahl hochgradiger irAEs und seltener Phänotypen wie Vitiligo limitiert darüber hinaus die Aussagekraft von Subgruppenanalysen, auch wenn die beobachteten Effektgrößen biologisch plausibel.

Trotz dieser Einschränkungen eröffnen die vorliegenden Ergebnisse wichtige Perspektiven für zukünftige Forschungsansätze. Prospektive Studien sollten klinische irAE-Phänotypen systematisch mit longitudinalen immunologischen Analysen verknüpfen, einschließlich Zytokinprofilen, T-Zell-Rezeptorrepertoire-Analysen und myeloider Phänotypisierung, um die mechanistischen Grundlagen der beobachteten Zusammenhänge besser zu verstehen. Besonders relevant erscheint die Entwicklung dynamischer Risikomodelle, die frühe Veränderungen von CRP und lymphozytenbasierten Indizes in Kombination mit moderaten irAEs berücksichtigen und so adaptive Therapieentscheidungen im Verlauf unterstützen könnten.

4.11. Schlussfolgerung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass sich klinische Parameter immunvermittelter Nebenwirkungen und prätherapeutische Entzündungsmarker nicht nur ergänzen, sondern gemeinsam eine präzisere prognostische Einschätzung ermöglichen. Insbesondere in der Erstlinientherapie metastasierter Melanompatienten scheint die kombinierte Betrachtung von CRP und lymphozytenbasierten Parametern einen zusätzlichen Informationsgewinn für die Risikostratifizierung zu liefern. Die multivariaten Blutwertanalysen zeigten, dass Kombinationen aus CRP und lymphozytenbasierten Parametern, insbesondere LMR oder relative Lymphozytenzahl, die Modellgüte vor allem für das progressionsfreie Überleben in der Erstlinientherapie verbesserten. Auch wenn die Unterschiede in statistischen Gütemaßen wie dem Akaike-Informationskriterium (AIC) numerisch moderat ausfielen, ist eine konsistente Verbesserung in einem heterogenen Real-World-Kollektiv als klinisch relevant zu werten. Diese Markerkombination spiegelt komplementäre immunologische Aspekte wider und erhöht dadurch die prognostische Robustheit für das progressionsfreie Überleben in der Erstlinientherapie. Für die klinische Praxis ist dabei weniger der exakte numerische Modellfit entscheidend als die Frage, ob sich aus solchen Kombinationen belastbare Risikoklassen ableiten lassen, die therapeutische Entscheidungen sinnvoll unterstützen können. Ein pragmatisches Anwendungsszenario wäre die Einteilung von Patientinnen und Patienten anhand einer niedrigen versus hohen inflammatorischen Last, beispielsweise definiert durch einen klinisch etablierten CRP-Cut-off, kombiniert mit der Bewertung der adaptiven Immunreserve über Lymphozytenparameter sowie der frühen Beobachtung moderater irAEs. Solche Ansätze könnten die Intensität des Monitorings, supportive Maßnahmen oder die Wahl

therapeutischer Sequenzen beeinflussen, ohne zusätzliche invasive oder kostenintensive Diagnostik zu erfordern.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Chang C, Park H, Malone DC, *et al.* Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events in Patients With Advanced Melanoma. *Jama Netw Open* 2020; **3**: e201611.
- 2 Spitzer MH, Carmi Y, Reticker-Flynn NE, *et al.* Systemic Immunity Is Required for Effective Cancer Immunotherapy. *Cell* 2017; **168**: 487-502.e15.
- 3 Bastacky ML, Wang H, Fortman D, *et al.* Immune-Related Adverse Events in PD-1 Treated Melanoma and Impact Upon Anti-Tumor Efficacy: A Real World Analysis. *Front Oncol* 2021; **11**. DOI:10.3389/fonc.2021.749064.
- 4 Higuera LMS, Amaral T, Forschner A, *et al.* Association Between Immune-Related Adverse Events and Survival in 319 Stage IV Melanoma Patients Treated With PD-1-Based Immunotherapy: An Approach Based on Clinical Chemistry. *Cancers* 2021; **13**: 6141.
- 5 Suo A, Chan Y, Beaulieu C, *et al.* Anti-Pd1-Induced Immune-Related Adverse Events and Survival Outcomes in Advanced Melanoma. *The Oncologist* 2020; **25**: 438–46.
- 6 Euvrard R. Association Between Immune-related Adverse Events and Prognosis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma: A Surrogacy Analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 2023; **38**: 369–79.
- 7 Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney GT, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association With Outcomes. *Clin Cancer Res* 2016; **22**: 886–94.
- 8 Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, *et al.* Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; **132**: 542–50.
- 9 König D, Läubli H. Mechanisms of Immune-Related Complications in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Pharmacology* 2020; **106**: 123–36.
- 10 Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, *et al.* Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Clinical Practice Guideline on Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. *J Immunother Cancer* 2021; **9**: e002435.
- 11 Holstead R, Kartolo BA, Hopman WM, Baetz T. Impact of the Development of Immune Related Adverse Events in Metastatic Melanoma Treated With PD -1 Inhibitors. *Melanoma Res* 2021; **31**: 258–63.
- 12 Moriyama S, Fukata M, Tatsumoto R, Kono M. Refractory Constrictive Pericarditis Caused by an Immune Checkpoint Inhibitor Properly Managed With Infliximab: A Case Report. *Eur Heart J - Case Rep* 2021; **5**. DOI:10.1093/ehjcr/ytab002.

- 13 Huang L, Jiang S, Shi Y. Prognostic significance of baseline neutrophil–lymphocyte ratio in patients with non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of open phase III clinical trial data. *Future Oncol* 2022; **18**: 1679–89.
- 14 Wu G, Liu J, Liu H, *et al.* An Applicable Inflammation-Joined and Nutrition-Related Prognostic Indicator in Patients With Colorectal Cancer. *Front Oncol* 2021; **11**: 644670.
- 15 Chang P, Pan Y, Fan C, *et al.* Pretreatment serum interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α levels predict the progression of colorectal cancer. *Cancer Med* 2016; **5**: 426–33.
- 16 Zhi-gang Y, Han-dong W. A causal link between circulating leukocytes and three major urologic cancers: a mendelian randomization investigation. *Front Genet* 2024; **15**: 1424119.
- 17 Liu Q, Wang L, Lin H, *et al.* Tumor-Specific CD4+ T Cells Restrain Established Metastatic Melanoma by Developing Into Cytotoxic CD4– T Cells. *Front Immunol* 2022; **13**. DOI:10.3389/fimmu.2022.875718.
- 18 Kim DH, Baek JH, Chae YS, *et al.* Absolute lymphocyte counts predicts response to chemotherapy and survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2007; **21**: 2227–30.
- 19 Blomberg O, Spagnuolo L, Garner H, *et al.* IL-5-producing CD4+ T cells and Eosinophils Cooperate to Enhance Response to Immune Checkpoint Blockade in Breast Cancer. *Cancer Cell* 2023; **41**: 106-123.e10.
- 20 Abraha HD, Fuller LC, Du Vivier AW, Higgins EM, Sherwood RA. Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1997; **137**: 381–5.
- 21 Mårtenson ED, Hansson LO, Nilsson B, *et al.* Serum S-100b protein as a prognostic marker in malignant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001; **19**: 824–31.
- 22 Schultz ES, Diepgen TL, Von Den Driesch P. Clinical and prognostic relevance of serum S-100 beta protein in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998; **138**: 426–30.
- 23 Kaskel P, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Peter RU, Krähn G. S-100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases: a prospective 2-center study of 570 patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1999; **41**: 962–9.
- 24 Reinhardt MJ, Kensy J, Frohmann JP, *et al.* Value of tumour marker S-100B in melanoma patients: a comparison to 18F-FDG PET and clinical data. *Nukl Nucl Med* 2002; **41**: 143–7.
- 25 Weinstein D, Leininger J, Hamby C, Safai B. Diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2014; **7**: 13–24.
- 26 Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, Thomas S, Lorton C. C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review. *PLOS ONE* 2015; **10**: e0143080.

- 27 Nicolai L, Pekayvaz K, Massberg S. Platelets: Orchestrators of immunity in host defense and beyond. *Immunity* 2024; **57**: 957–72.
- 28 Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011; **11**: 123–34.
- 29 Stone RL, Nick AM, McNeish IA, *et al*. Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012; **366**: 610–8.
- 30 Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, *et al*. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; **23**: 1204–12.
- 31 Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, *et al*. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Ann Oncol* 2016; **27**: 732–8.
- 32 Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, *et al*. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; **54**: 139–48.
- 33 Rosenberg SA, White DE. Vitiligo in patients with melanoma: normal tissue antigens can be targets for cancer immunotherapy. *J Immunother Emphas Tumor Immunol Off J Soc Biol Ther* 1996; **19**: 81–4.
- 34 Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2019; **7**: 306.
- 35 Guida M, Strippoli S, Maule M, *et al*. Immune checkpoint inhibitor associated vitiligo and its impact on survival in patients with metastatic melanoma: an Italian Melanoma Intergroup study. *ESMO Open* 2021; **6**: 100064.
- 36 Cui J, Bystryn JC. Melanoma and vitiligo are associated with antibody responses to similar antigens on pigment cells. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 314–8.
- 37 Cheung KM, Tsui TYM, Chow JCH. Guarantee-time bias in studies on the relationship between immune-related adverse events and antitumor activity. *Cancer* 2022; **128**: 2549–50.
- 38 Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, *et al*. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *J Immunother Cancer* 2020; **8**: e000779.
- 39 Arbour KC, Mezquita L, Long N, *et al*. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 2872–8.
- 40 Jove M, Vilariño N, Nadal E. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2019; **8**: S364–8.
- 41 Drakaki A, Dhillon PK, Wakelee H, *et al*. Association of baseline systemic corticosteroid use with overall survival and time to next treatment in patients receiving immune checkpoint

inhibitor therapy in real-world US oncology practice for advanced non-small cell lung cancer, melanoma, or urothelial carcinoma. *OncolImmunology* 2020; **9**: 1824645.

42 Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, *et al.* High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer* 2018; **124**: 3706–14.

43 Verheijden RJ, Burgers FH, Janssen JC, *et al.* Corticosteroids and other immunosuppressants for immune-related adverse events and checkpoint inhibitor effectiveness in melanoma. *Eur J Cancer* 2024; **207**: 114172.

44 Cortellini A, Tucci M, Adamo V, *et al.* Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice. *J Immunother Cancer* 2020; **8**: e001361.

45 Faget J, Peters S, Quantin X, Meylan E, Bonnefoy N. Neutrophils in the era of immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer* 2021; **9**: e002242.

46 Liu S, Zhou Y, Li G, *et al.* PLAUR+ Neutrophils Drive Anti-PD-1 Therapy Resistance in Patients with Hepatocellular Carcinoma by Shaping an Immunosuppressive Microenvironment. *Adv Sci Weinh Baden-Wurt Ger* 2025; **12**: e07167.

47 Moreira A, Leisgang W, Schuler G, Heinzerling L. Eosinophilic Count as a Biomarker for Prognosis of Melanoma Patients and Its Importance in The Response to Immunotherapy. *Immunotherapy* 2017; **9**: 115–21.