

Aktuelle Melanomtherapie: Neues und Etabliertes

In den nächsten Jahren werden voraussichtlich etliche sehr teure, innovative Medikamente zur Behandlung metastasierter Melanome zugelassen. Es ist nun besonders wichtig, die bestmöglichen Bedingungen für den Einsatz dieser Medikamente und die prädiktiven Faktoren für das Ansprechen zu erarbeiten. Die Behandlung der etwa 250 metastasierten Melanome, die jährlich in der Schweiz auftreten, sollte in der Regel an international vernetzten und an Studien beteiligten Zentren erfolgen. Der vorliegende Beitrag informiert über den aktuellen Stand der Melanomtherapie.

ALFRED LIENHARD UND REINHARD DUMMER

Am häufigsten wird das maligne Melanom der Haut im Alter von 50 bis 60 Jahren diagnostiziert. Weltweit steigt die Melanominzidenz immer noch an. Das Lebenszeitrisko für eine Melanomerkkrankung beträgt hierzulande schätzungsweise 1:70 (bezogen auf das Geburtsjahr 2000). Derzeit werden häufiger als früher kleine Melanome mit einem Durchmesser unter 5 mm und solche mit einer Tumordicke von weniger als 0,7 mm diagnostiziert. Dies ist wahrscheinlich auf Fortschritte in der Sekundärprävention zurückzuführen.

Merksätze 1

- ❖ Molekularbiologische Untersuchungen haben ergeben, dass zwischen der üblichen klinischen Einteilung in vier Hautmelanomentypen und der molekulargenetischen Einteilung aufschlussreiche Überschneidungen bestehen.
- ❖ Da ein gut organisiertes Zusammenwirken von Dermatologen, plastischen Chirurgen, Nuklearmedizinern und speziell ausgebildeten Pathologen erforderlich ist, sollten Patienten für Sentinel-Lymphknotenbiopsien spezialisierten Zentren, insbesondere Universitätskliniken, zugewiesen werden.

Gibt es für die vier klinischen Melanomentypen einen genetischen Hintergrund?

Molekularbiologische Untersuchungen haben ergeben, dass zwischen der üblichen klinischen Einteilung in vier Hautmelanomentypen und der molekulargenetischen Einteilung aufschlussreiche Überschneidungen bestehen. Das superfiziell spreitende Melanom kommt meist auf intermittierend UV-exponierter Haut am Stamm vor. Dieser mit einem Anteil von 50 Prozent häufigste klinische Melanomentyp geht oft mit B-RAF-Mutationen einher, zum Beispiel der Mutation V600E, die B-RAF aktiviert. Das B-RAF-Molekül ist als Serin-Threonin-Proteinkinase für aktivierende Signale im Transduktionsweg RAS-RAF-MEK-ERK verantwortlich und spielt für die Proliferation von Melanomzellen eine wichtige Rolle. Orale B-RAF-Inhibitoren bewirken in Studien bei 70 bis 80 Prozent der behandelten Patienten einen sehr raschen Rückgang von Melanommetastasen und erreichen ein mittleres progressionsfreies Intervall von mehr als sechs Monaten. Derzeit laufen Phase-III-Studien, die sehr wahrscheinlich diese bahnbrechenden positiven Resultate bestätigen werden. Die Zulassung von Proteinkinaseinhibitoren für die Therapie B-RAF-mutierter Melanome ist in den nächsten Jahren zu erwarten.

Bei 30 Prozent der kutanen Melanome handelt es sich um den nodulären Melanomentyp. Die typischerweise bei älteren Patienten auf chronisch sonnenexponierter Haut entstandenen Lentigo-maligna-Melanome, die einen Anteil von 10 Prozent ausmachen, lassen gelegentlich c-Kit-Mutationen erkennen. Noch häufiger – in bis zu 15 Prozent der Fälle – sind aktivierende c-Kit-Mutationen beim nicht UV-assoziierten akrolentiginösen Melanom der Hand- und Fusshaut oder bei Melanomen, die von Schleimhäuten ausgehen. Die Hemmung des c-Kit-Moleküls durch orale Kinasehemmer wie Imatinib oder Nilotinib kann klinische Remissionen bei ausgezeichneter Verträglichkeit erreichen, wie in Fallberichten gezeigt wurde.

Wie steht es mit der Prognose?

Als wichtigster prognostischer Indikator dient beim Primärtumor die Tumordicke, die nach Breslow als vertikale Distanz zwischen der Obergrenze des Stratum granulosum und der tiefsten Tumorausdehnung im histologischen Präparat angegeben wird. Bei einer Tumordicke ≤ 1 mm (T1) beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate mehr als 80 Prozent, bei einer Tumordicke über 4 mm (T4) weniger als 60 Prozent. Wenn Lymphknotenmetastasen nachweisbar sind, wird die Prognose deutlich schlechter. Lokoregionäre Lymphknoten-

Merksätze 2

- ❖ Verdächtige pigmentierte Hautläsionen sollten zur histologischen Diagnostik mittels Exzisionsbiopsie in voller Dicke mit schmalen seitlichen Rand entfernt werden.
- ❖ Nach der Exzisionsbiopsie sollte innerhalb von vier bis sechs Wochen eine Nachexzision des Primärtumors mit Sicherheitsabstand erfolgen.
- ❖ Die Wahl des Sicherheitsabstandes beeinflusst weder das Risiko einer Fernmetastasierung noch die Gesamtüberlebensrate in erheblichem Ausmass.
- ❖ Wenn Patienten mit reseziertem Stadium-III-Melanom (mit regionalen Lymphknotenmetastasen) pegyliertes Interferon alpha als Langzeittherapie erhalten, kann das rezidivfreie Überleben verbessert werden.
- ❖ Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit mehreren Fernmetastasen wird gemäss internationalen Richtlinien die Überweisung an ein Referenzzentrum empfohlen, wo sie im Rahmen klinischer Studien behandelt werden können.
- ❖ Auf dem Gebiet der Immuntherapie stellen Antikörper, die sich gegen CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4) richten, einen vielversprechenden Behandlungsansatz dar.

metastasen bedeuten eine 10-Jahres-Überlebensrate von 30 Prozent. Makroskopische Metastasen (klinisch manifeste Lymphknotenmetastasen, die nach therapeutischer Lymphadenektomie bestätigt wurden) beeinträchtigen die Prognose stärker als bei Sentinel-Lymphknotenuntersuchungen nachgewiesene mikroskopische Metastasen. Bei einer Tumordicke nach Breslow ≥ 1 mm wird eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie empfohlen, um Mikrometastasen zu entdecken. Da ein gut organisiertes Zusammenwirken von Dermatologen, plastischen Chirurgen, Nuklearmedizinern und speziell ausgebildeten Pathologen erforderlich ist, sollten Patienten für Sentinel-Lymphknotenbiopsien spezialisierten Zentren, ins-

besondere Universitätskliniken, zugewiesen werden. Die international anerkannte Melanomklassifikation – die aktuelle, überarbeitete Version der pTNM-Klassifikation der AJCC – berücksichtigt auch Mikrometastasen in Sentinel-Lymphknoten. Wenn im Sentinel-Lymphknoten Metastasen auffindbar sind, wird die Lymphadenektomie der befallenen Lymphknotenregion empfohlen. Damit kann allerdings keine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden, sondern lediglich eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls. Bei Fernmetastasen (M1a bis M1c) sinkt die 10-Jahres-Überlebensrate unter die 5-Prozent-Marke.

Welche Sicherheitsabstände sind bei Nachexzisionen adäquat?

Verdächtige pigmentierte Hautläsionen sollten zur histologischen Diagnostik mittels Exzisionsbiopsie in voller Dicke mit schmalen seitlichen Rand entfernt werden. Ausnahmsweise sind Inzisionsbiopsien erlaubt bei grossflächigen, auf Malignität suspekten Pigmentläsionen an funktionell exponierten Lokalisationen, besonders im Gesicht und an den Akren. Eine Verschlechterung der Prognose ist nicht zu befürchten, aber wichtige Kriterien wie die Begrenzung und die Symmetrie können vom Histopathologen am Inzisionsbiopsiematerial nicht beurteilt werden.

Nach der Exzisionsbiopsie sollte innerhalb von vier bis sechs Wochen eine Nachexzision des Primärtumors mit Sicherheitsabstand erfolgen. Die Wahl des Sicherheitsabstandes beeinflusst weder das Risiko einer Fernmetastasierung noch die Gesamtüberlebensrate in erheblichem Ausmass. Höchstens bei der Lokalrezidivrate kann sich ein Einfluss bemerkbar machen. Folgende Sicherheitsabstände werden derzeit empfohlen:

- ❖ 0,5 cm beim Melanoma in situ (pTisN0M0), bei dem die Tumordicke nicht angegeben wird
- ❖ 1 cm beim Melanom mit der Dicke < 2 mm (pT12N0M0)
- ❖ 2 cm beim Melanom mit der Dicke ≥ 2 mm (pT34N0M0)
- ❖ Wenn die genannten Sicherheitsabstände im Gesicht oder an den Akren nicht eingehalten werden können, kommt eine schnittrandkontrollierte Exzision in Betracht, wobei sichergestellt wird, dass das Melanom vollständig entfernt wurde.

Sind adjuvante Therapien nützlich?

Adjuvante systemische Chemotherapien nach kompletter chirurgischer Entfernung sämtlicher klinisch nachweisbarer Tumormanifestationen haben in prospektiven, randomisierten Studien nicht die erwünschten positiven Effekte erbracht. Hingegen gelang es in mehreren grossen, internationalen Studien, das rezidivfreie Intervall durch adjuvante Immuntherapie mit niedrig dosiertem, konventionellen Interferon alpha (3-mal 3 bis 6 Mio. IE pro Woche) zu verlängern. Eine amerikanische Studie der Eastern Cooperative Oncology Group (Trial EST 1684) wies zudem nach, dass die Behandlung mit Interferon alpha in hoher Dosierung während eines Jahres die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängern kann. Die Aussagekraft der Studie wird aber aufgrund der relativ geringen Patientenzahl angezweifelt.

Wenn Patienten mit rezidiertem Stadium-III-Melanom (mit regionalen Lymphknotenmetastasen) pegyliertes Interferon alpha als Langzeittherapie (bis 5 Jahre) erhalten, kann das rezidivfreie Überleben verbessert werden. Zu diesem Ergebnis kam eine grosse prospektive, randomisierte Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC 18991). Vor allem Patienten mit mikroskopischen Metastasen im Sentinel-Lymphknoten (Stadium III-N1a) profitierten von der Langzeittherapie mit pegyliertem Interferon. Im Vergleich zur Gruppe mit alleiniger Beobachtung resultierten signifikante Vorteile bezüglich des rezidivfreien als auch des fernmetastasenfreien Überlebens. Es bestand auch ein deutlicher Trend zur Verbesserung des Gesamtüberlebens. Weitere Analysen deuten darauf hin, dass Patienten mit ulzeriertem Primärtumor besonders von der adjuvanten Interferontherapie profitieren.

Gibt es Fortschritte in der Systemtherapie metastasierter Melanome?

Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit mehreren Fernmetastasen wird gemäss internationalen Richtlinien die Überweisung an ein Referenzzentrum empfohlen, wo sie im Rahmen klinischer Studien behandelt werden können. Auch einige Schweizer Zentren sind an internationalen Netzwerken und Studien beteiligt, sodass sie neue Therapien anbieten können. Wenn überwiesene Patienten nicht den Einschlusskriterien der Studien entsprechen, wird in der Regel eine intravenöse Monochemotherapie mit Dacarbazin (während 21 bis 28 Tagen) empfohlen. Auch andere Chemotherapeutika kommen in Betracht, sind aber nicht effizienter. Die

Kombination eines Chemotherapeutikums (z.B. Temozolomid) mit einem Zytokin (z.B. Interferon alpha) verlängert das Gesamtüberleben nicht, kann aber die Ansprechrate erhöhen. Auf dem Gebiet der Immuntherapie stellen Antikörper, die sich gegen CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4) richten, einen vielversprechenden Behandlungsansatz dar. Das Molekül CTLA-4 wirkt bremsend auf die Immunaktivierung, indem es die Stimulierung von T-Lymphozyten unterbricht. Antikörper wie Ipilimumab (humaner monoklonaler Antikörper mit blockierender Wirkung gegenüber CTLA-4) bewirken eine anhaltende unspezifische Immunstimulation und stärken damit die Antitumor-Immunreaktion. Ipilimumab wurde im Rahmen einer grossen Phase-III-Multizenterstudie mit Schweizer Beteiligung getestet. Die dreiarmlige Studie (Antikörper plus Vakzinierung mit einem GP100-Peptid; nur Antikörper; nur Vakzinierung) umfasste insgesamt 676 Patienten mit nicht resezierbarem Melanom des Stadiums III oder mit Fernmetastasen (Stadium IV). Ipilimumab verlängerte das Gesamtüberleben signifikant. Das mediane Überleben betrug bei Patienten, die Ipilimumab erhielten, 10 Monate im Vergleich zu 6,4 Monaten bei Patienten, welche nur die Krebsvakzine erhielten. Mit einer Zulassung von Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Melanoms ist zu rechnen. Noch wirksamer könnte der Antikörper in früheren Tumorstadien sein. Deshalb wird er jetzt im Rahmen einer randomisierten EORTC-Studie bei Hochrisikopatienten mit Stadium-III-Melanomen untersucht. ❖

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Reinhard Dummer
Dermatologische Klinik
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich
Tel. 044-255 25 07
E-Mail: Reinhard.dummer@usz.ch

Interessenkonflikte: keine

Referenzen:

1. Dummer R et al.: Aktuelle Therapie des Melanoms der Haut. *Therapeutische Umschau* 2010; 67: 447–452.
2. Dummer R et al.: Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5): v194–v197.
3. Dummer R et al.: Zielgerichtete Therapie bei Hautmalignomen – endlich messbare Erfolge! *Schweiz Med Forum* 2010; 10: 901–903.