



Neues in der Hautkrebstherapie

Nach einem Vortrag von Prof. Dummer an den «Zürcher Dermatologischen Fortbildungstagen», 15. bis 18. Juni 2011

Anlässlich der «Zürcher Dermatologischen Fortbildungstage», die vom 15. bis 18. Juni 2011 durchgeführt wurden, berichtete Prof. Dr. med. Reinhard Dummer über neue Studien, die am 47. Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago am 6. Juni 2011 vorgestellt wurden und als grosser Erfolg in der Dermatoonkologie gelten.

Zwei der am diesjährigen Krebskongress von der American Society of Clinical Oncology präsentierten Plenarvorträge zu Fortschritten in der Therapie des malignen Melanoms, die gleichentags im Internet publiziert wurden, erweckten bei den Teilnehmern besonderes Interesse. Bis jetzt hatten Patienten mit metastasierendem Melanom im Allgemeinen eine schlechte Prognose. Mit dem neuen humanen monoklonalen Antikörper Ipilimumab, der die Wirkung von CTLA-4 blockiert, konnte in Kombination mit Dacarbazin das Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen deutlich verlängert werden. Die zweite Studie betraf den BRAF-Kinase-Inhibitor Vemurafenib. Das personalisierte Medikament verlängert im Vergleich zu Dacarbazin das Überleben bei Patienten, die von einem metastasierenden Melanom mit BRAF-V600E-Mutation betroffen sind.

Interessant war auch eine weitere Phase-I-Studie zur Kombinationsbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor.

Ipilimumab (Yervoy®) erhielt im Februar 2011 die Zulassung durch die FDA, im Juli 2011 folgte die EU-Zulassung durch die EMA.
Am 17. August 2011 erteilte die FDA die Zulassung von Vemurafenib (Zelboraf®).

Wie wirkt Ipilimumab?

T-Lymphozyten gehören zu den wichtigsten Abwehrzellen unseres Immunsystems und erkennen Antigene erst, wenn diese durch antigenpräsentierende Zellen, in der Haut zum Beispiel Langerhans-Zellen, präsentiert werden. Das erste notwendige Signal zur T-Zell-Aktivierung geht über die Interaktion von Haupthistokompatibilitätskomplex MHC mit dem T-Zell-Rezeptor (TCR). Um die volle T-Zell-Aktivierung zu erreichen, ist aber ein zweites, kostimulatorisches Signal erforderlich. Zusätzlich interagiert der kostimulatorische Rezeptor CD28 mit spezifischen Liganden B7 auf der antigenpräsentierenden Zelle. Die Intensität einer T-Zellen-Immunantwort benötigt aber eine strenge Kontrolle, das heisst, unser Immunsystem achtet darauf, dass Lymphozyten nur in ganz ausgewählten Situationen aktiviert werden können. Dies wird durch Hochregulation eines weiteren Moleküls an der Oberfläche der T-Zellen erreicht, nämlich durch das CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4). Der

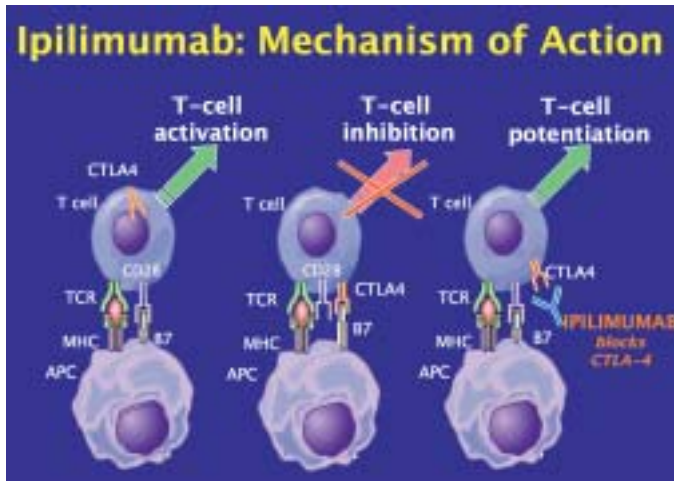


Abbildung: Ipilimumab ist ein humaner Antikörper, der die Aktivität des CTLA-4-Moleküls blockiert, welches zentral für die Regulierung der Immunantwort ist.

CTLA-4-Rezeptor bindet an die gleichen B7-Liganden, aber mit einer höheren Affinität als der kostimulatorische Rezeptor CD28. Durch die kompetitive Interaktion mit den B7-Molekülen verdrängt CTLA-4 das CD28 und reguliert die Aktivierung von T-Lymphozyten wieder herunter, das heisst, es bremst eine zu starke T-Zell-vermittelte Immunantwort (Abbildung).

Als Ursache für die Entstehung von Tumoren gilt eine ungenügende Immunantwort. Die unspezifische Immunaktivierung wird nun in der Krebstherapie genutzt, indem der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab die bremsende Wirkung auf die T-Zell-vermittelte Immunantwort aufhebt, sodass es zu einer kontinuierlichen Stimulierung der T-Zellen kommt. Nach jahrelanger erfolgloser Suche nach einer effizienten Immunabwehr des Melanoms konnte gezeigt werden, dass Ipilimumab bei Patienten mit malignem Melanom im fortgeschrittenen Stadium therapeutisch wirksam ist.

Phase-III-Studie: Ipilimumab plus Dacarbazin

Wie in der 2010 auf dem Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) gezeigten Studie konnte in einer neuen Studie 2011 ein Überlebensvorteil von Patienten mit Melanom im Stadium III/IV unter Ipilimumab gezeigt werden. In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurde die Wirkung des CTLA-4-Antikörpers an 502 Patienten mit unbehandeltem metastasierendem Melanom First-line und in Kombination mit Dacarbazin untersucht. Die eine Hälfte der Teilnehmer erhielt alle 3 Wochen den Antikörper Ipilimumab plus Dacarbazin, die andere eine Monotherapie mit

Dacarbazin plus Placebo (Infusionen mit Kochsalzlösung). Patienten, die unter der Therapie eine Krankheitsstabilisierung oder ein Ansprechen zeigten, erhielten anschliessend eine Ipilimumab-Erhaltungstherapie beziehungsweise Placebo. Nach 12 Wochen erfolgte die erste Kontrolle, Endpunkt war das Gesamtüberleben. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Verumgruppe 11,2 Monate und in der Placebogruppe 9,1 Monate. Schon nach einigen Monaten war ein kleiner Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen sichtbar. Nach 1 Jahr betrug die Überlebensrate bei der Kombination Ipilimumab/Dacarbazin 47,3 Prozent und unter Dacarbazin allein 36,3 Prozent, nach 2 Jahren 28,5 versus 17,9 Prozent und nach 3 Jahren 20,8 versus 12,2 Prozent.

Der Unterschied ist anfangs nicht so gross. Ermutigend ist aber, dass nach 1 Jahr von den Patienten unter Ipilimumab/Dacarbazin-Therapie 10 Prozent mehr leben, nach 2 Jahren etwas mehr als 10 Prozent und nach 3 Jahren immer noch 10 Prozent mehr. Selbst nach 3 Jahren ist der Überlebensvorteil also signifikant nachweisbar, was auf ein langes Ansprechen hinweist. Das progressionsfreie Überleben war mit 2,8 versus 2,6 Monaten praktisch gleich. Die durchschnittliche Dauer des Ansprechens, bei welchem es zu einer kompletten oder partiellen Remission kam, betrug 19,3 Monate unter Ipilimumab/Dacarbazin und 8,1 Monate unter Dacarbazin.

Durch die Aktivierung des Immunsystems mit dem Antikörper wurden Nebenwirkungen vor allem an der Haut (Pruritus, Rash) und am Darm (Diarrhö, Kolitis usw.) festgestellt. Bei der Kombinationstherapie Ipilimumab/Dacarbazin war das Auftreten von Nebenwirkungen wie Hepatitis gegenüber der Monotherapie mit Ipilimumab erhöht.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Dacarbazin das Gesamtüberleben langfristig verbessert. Wichtig ist, dass die Therapie mit dem CTLA-4-Antikörper von erfahrenen Ärzten durchgeführt wird.

Vemurafenib beim Melanom mit BRAF-Mutation

Die zweite Studie, die auf dem Jahreskongress der ASCO 2011 auf ebenso grosses Interesse stiess, betraf das Hautkrebsmedikament Vemurafenib, das gemeinsam von Plexikon und Genentech/Roche entwickelt wurde. Bei Vemurafenib handelt es sich um einen spezifischen Inhibitor, der die Aktivität des Onkogens BRAF hemmt. Bei etwa der Hälfte der

Melanompatienten tritt die Mutation V600E in BRAF auf.

Vemurafenib verbesserte in einer randomisierten Phase-III-Studie (BRIM3) im Vergleich zu Dacarbazin deutlich die Gesamtüberlebensrate und das progressionsfreie Überleben bei unbehandelten Patienten mit metastasierendem Melanom, die hinsichtlich der BRAF-Mutation gescreent wurden. Diese Studie konnte nicht plazebokontrolliert durchgeführt werden, da Vemurafenib 2-mal täglich oral eingenommen und Dacarbazin alle 3 Wochen als Infusion appliziert werden muss. Die beiden primären Endpunkte von BRIM3 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Weiter wurden auch das Ansprechen, die Ansprechdauer und Sicherheit untersucht.

Da sich bereits nach 3 Monaten eine hohe Wirksamkeit abzeichnete – das Sterberisiko war um 67 Prozent und das Risiko der Tumorprogression um 71 Prozent verringert –, empfahlen die Studienautoren in Rücksprache mit der FDA (US Food and Drug Administration) und den europäischen Behörden, einen Crossover der Patienten unter Dacarbazin-Therapie zur Vemurafenib-Behandlung zu erlauben und somit die Studie zu beenden. Nach 6 Monaten lebten in der Vemurafenib-Gruppe noch 84 Prozent der Patienten, unter Dacarbazin jedoch nur noch 64 Prozent, wobei zu diesem Zeitpunkt das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht war.

Vierversprechend waren auch die Daten bezüglich Progression der Erkrankung. Bereits nach 6 Wochen konnte bei über 60 Prozent der Dacarbazin-Teilnehmer ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt werden, während unter Vemurafenib praktisch kein Patient progredient geworden war. Nach 6 Monaten hielt die Remission bei etwa der Hälfte der Patienten an (1% mit vollständigem Ansprechen und 47,4% mit teilweisem Ansprechen). Hingegen zeigten unter Chemotherapie nur 5,5 Prozent ein teilweises Ansprechen. Bei der momentanen Datelage kann noch nichts über Langzeiteffekte ausgesagt werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Gelenkschmerzen, insbesondere Sehnenscheidenentzündungen, eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht, die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Haut und Keratoakanthomen sowie Hautausschlag und Leberfunktionsstörungen. Die Entwicklung anderer Hautkrebsarten scheint von einer paradoxen Aktivierung anderer Mutationen in aktinisch geschädigter Haut herzuführen. Dies muss sorgfältig überwacht werden und erfordert Präventionsmassnahmen.

Kombinationstherapien – ein vielversprechender Ansatz

Eine weitere interessante Phase-I-Studie wurde am Jahrestreffen der ASCO ebenfalls vorgestellt. In dieser Studie wurde ein weiterer BRAF-Inhibitor (GSK 2118436) mit einem MEK-Inhibitor (GSK212) kombiniert. Letzterer hemmt die RAS/RAF/MEK/ERK-Signalkaskade, welche das Wachstum und Überleben von Zellen steuert. Bei Melanomen mit BRAF-Mutation triggert MEK die Erkrankung. Durch die Kombinationstherapie mit den beiden Inhibitoren konnte die Ansprechrate von 40 Prozent bei Anwendung des MEK-Inhibitors allein auf 50 bis 77 Prozent erhöht werden. Auf weitere Studienresultate kann man gespannt sein.

Wie geht es weiter?

Die neuen Medikamente sind Meilensteine in der Behandlung metastasierender Melanome. Nur bei wenigen metastasierenden Krebserkrankungen konnten bis anhin solche Verbesserungen erzielt werden. Trotz dieser vielversprechenden Möglichkeiten, gezielt und effizient in Melanomkrebszellen einzugreifen, stehen wir damit erst am Anfang. Die nachweisbaren Effekte sind noch limitiert und lassen sich verbessern. Der nächste Schritt wird sein, Kombinationstherapien zu untersuchen. Betreffend Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitor werden weitere Studien folgen. Ebenso sind Studien geplant, welche die Kombination von Ipilimumab und Vemurafenib untersuchen werden. Die Dermatologische Klinik des Universitätsspitals Zürich wird weiterhin an den neuen Hautkrebsstudien beteiligt sein. ●

Gisela Stauber-Reichmuth

Interessenkonflikte: keine

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

Literatur:

1. Robert C. et al.: Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma, NEJM 2011; 364: 2517–2526.
2. Chapman P.B. et al.: Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation, NEJM 2011; 364: 2507–2516.