

# Update Malignes Hautmelanom

Aktuelles zur Abklärung und zu neuen Behandlungsmöglichkeiten

*Patienten mit metastasiertem Melanom sollten nach Möglichkeit an ein Zentrum überwiesen werden, wo alle aktuellen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (Immuntherapien, Chemotherapien, Behandlung mit Inhibitoren der Signalübertragung) und wo auch klinische Studien laufen. Die moderne Immuntherapie werde nicht nur beim fortgeschrittenen Melanom, sondern in der gesamten Onkologie die Therapie revolutionieren, prophezeite Prof. Dr. Reinhard Dummer, Dermatologische Klinik des Universitätsspitals Zürich, an den 3. Zürcher Dermatologischen Fortbildungstagen.*

Hautmelanome können in mehrere biologische Subtypen mit jeweils unterschiedlichem ätiologischem Hintergrund unterteilt werden (1). Aufgrund klinischer Kriterien wird das superfiziell spreitende Melanom (SSM) vom nodulären Melanom (NM) unterschieden. Molekularbiologisch sind diese beiden Melanomformen aber nicht unterschiedlich, und sie können als Melanome mit intermittierender Sonnenexposition zusammengefasst werden. Als typisches Fallbeispiel nannte der Referent einen jungen Mann mit malignem Melanom am Rücken, wo meistens keine Sonne auf die Haut gelangt, ausser wenn das T-Shirt im Sommer regelmässig ausgezogen wird und die Haut kurzfristig hohe UV-Dosen abbekommt. Meistens ist beim SSM eine BRAF-Mutation zu finden. Wenn dies nicht der Fall ist, wird nach einer RAS-Mutation gesucht, weil bei positivem Befund mit einem MEK-Inhibitor behandelt werden kann. In der Regel kommen nicht beide Mutationsformen gemeinsam vor, sondern nur entweder BRAF- oder RAS-Mutationen.

### **Desmoplastisches Melanom oder Keloid?**

Vom SSM und vom NM unterscheidet sich molekularbiologisch das Lentigo-maligna-Melanom (LMM), das sich bei älteren Personen auf kumulativ sonnengeschädigter Haut gebildet hat und bei dem in 30 bis 40 Pro-

### **Aktuelle Schlüsselartikel zum Malignen Melanom im Internet**

Das European Journal of Cancer (EJC) bietet im Internet ein «Advances in Melanoma Resource Centre» an, das von Prof. Dr. Reinhard Dummer betreut wird:

<http://ejcancer-melanoma.com>

Ausgewählte aktuelle Forschungs- und Übersichtsartikel zum Melanom stehen hier zur Verfügung. Jeden Monat wird zudem ein «Paper of the Month» präsentiert, begleitet von einem von Prof. Dummer verfassten Kommentar.

zent KIT- oder NRAS-Mutationen zu finden sind (1). Eine seltenere Melanomform, die oft mit einer Lentigo maligna assoziiert vorkommt, ist das desmoplastische Melanom. Es ist häufig amelanotisch, und es weist eine starke Bindegewebsreaktion mit Neubildung von Kollagen auf. Es besteht die Gefahr, dass das knötchenförmige desmoplastische Melanom fälschlicherweise klinisch als Keloid interpretiert wird. Weil auch der histologische Eindruck von Narbengewebe trügerisch ist, muss eine immunhistologische Färbung vorgenommen werden.

### **In der Praxis oder im Zentrum abklären und behandeln?**

Exzidierte pigmentierte Läsionen mit Melanomverdacht sollten unbedingt in ein dermatopathologisches Speziallabor eingesandt werden, betonte der Referent. Niedrigrisiko-Melanome, also dünne Melanome bis 0,75 mm Tumordicke, können und sollen von niedergelassenen Dermatologen in der Praxis behandelt und nachkontrolliert werden, wobei nach Bedarf die Zusammenarbeit mit plastischen Chirurgen zweckmässig ist.

Ab einer Tumordicke von 0,75 mm kann bei Vorliegen besonderer Risikosituationen (z.B. erhöhter Mitoseindex, Ulzeration) die Indikation zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie gestellt werden. Dabei handelt es sich um eine sehr komplexe Untersuchung, die in einem spezialisierten Zentrum mit entsprechender Qualitätskontrolle (Universitätsspitaler) durchgeführt werden sollte.

### 3 Testfragen zum Malignen Melanom

Die korrekten Antworten sind am Schluss des Berichtes zu finden.

#### 1. Welche Aussage zum desmoplastischen Melanom trifft am besten zu?

- 1.A. Es handelt sich um eine häufige und klinisch leicht erkennbare Melanomform.
- 1.B. Histologisch sind oft epitheloidzellige (spitzoide) Tumorzellen zu finden.
- 1.C. Bei der Exzision sollte immer ein Sicherheitsabstand von 3 cm eingehalten werden.
- 1.D. Die Assoziation mit einer Lentigo maligna ist häufig.
- 1.E. Metastasierung kommt selten vor.

#### 2. Eine der folgenden 3 Aussagen zur Molekularbiologie des Melanoms ist falsch – welche?

- 2.A. Molekularbiologisch sind das noduläre und das superfiziell spreitende Melanom unterschiedlich.
- 2.B. Die BRAF-Mutation ist in der Regel nicht mit einer NRAS-Mutation assoziiert.
- 2.C. Die BRAF-Mutation kommt bei rund 40 Prozent aller Melanome vor.

#### 3. Eine der folgenden Aussagen zur Therapie des metastasierenden Melanoms ist richtig – welche?

- 3.A. Bei einer BRAF-Mutation muss immer eine BRAF-Inhibitor-Therapie gestartet werden.
- 3.B. Ipilimumab ist wichtig für die Andockung von Lymphozyten an Tumorzellen.
- 3.C. PD-1 ist auf Tumorzellen zu finden.
- 3.D. Die Kombinationsbehandlung eines BRAF-Inhibitors mit einem MEK-Inhibitor verbessert sowohl das Ansprechen als auch das progressionsfreie Intervall.

Da die Sentinel-Node-Biopsie eine sehr wichtige Abklärung ist, die bei positivem Befund einschneidende Konsequenzen nach sich zieht, muss sie unbedingt qualitativ einwandfrei durchgeführt werden. Patienten mit ulzeriertem Primärtumor und Sentinel-Node-Mikrometastasen profitieren besonders von einer adjuvanten Therapie mit pegyliertem Interferon. Die Untersuchung von Mutationen, die eine individualisierte Systemtherapie ermöglicht, sollte bevorzugt an Gewebe einer Lymphknoten- oder Fernmetastase durchgeführt werden.

#### Wie wirkt die Immuntherapie fortgeschrittener Melanome?

Mit innovativen Konzepten zur Immuntherapie fortgeschrittener Melanome konnten in den letzten Jahren hervorragende Resultate erzielt werden. Auch Krebszellen werden von Lymphozyten erkannt, kontrolliert und teilweise abgetötet. Lymphozyten ihrerseits unterliegen ebenfalls der Kontrolle. Dazu verfügen sie an ihrer Oberfläche über Schalter (Immuncheckpoints), die ein zuverlässiges Abschalten ermöglichen. In ihrer

Instruktionsphase lernen Lymphozyten von Tumorzellen oder von antigenpräsentierenden Zellen, was sie erkennen müssen, wobei die Lymphozyten zusätzlich stimulierende Signale erhalten. Der Immuncheckpoint CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) ist für die Instruktionsphase der Lymphozyten wichtig. CTLA-4 ist ein inhibitorischer Co-Rezeptor, der auf aktivierten T-Zellen erscheint und der die T-Zellen negativ regulatorisch inaktiviert. Der humanisierte monoklonale Antikörper Ipilimumab wirkt nur auf Immunzellen. Er blockiert das inaktivierende Molekül CTLA-4 und reaktiviert dadurch die T-Zellen.

Ein weiterer Immuncheckpoint, der von aktivierten T-Zellen exprimiert wird, ist der programmierte Todesrezeptor-1 (PD-1 = Programmed Death-1). Dieser inhibitorische Co-Rezeptor ist wichtig für die Effektorphase, wenn die instruierten Lymphozyten auswandern und die Melanomzellen suchen. Wenn T-Zellen mit Liganden dieses Rezeptors zusammentreffen, werden sie über den negativ regulatorischen Rezeptor inaktiviert, sodass die Immunantwort abgeschwächt wird. Um sich gegen den Zugriff der Lymphozyten zu wehren, exprimieren Melanomzellen an ihrer Oberfläche häufig gegen den Immuncheckpoint PD-1 gerichtete Abwehrmoleküle. Diese Liganden PD1-L1 und PD1-L2 (Programmed Death-Ligand-1 und -2), welche die Lymphozytenaktivität abschalten können, lassen sich immunhistologisch nachweisen. Wenn Tumoren diese Liganden exprimieren, sprechen sie besser auf eine Behandlung mit Anti-PD-1-Antikörpern an als Tumoren mit diesbezüglich negativem Untersuchungsergebnis. Monoklonale, gegen PD-1 gerichtete Antikörper (z.B. Lambrolizumab, Nivolumab) können den Immuncheckpoint blockieren, sodass das negativ regulatorische Signal des Rezeptors ausfällt.

#### Was leistet die Immuncheckpoint-Inhibitortherapie?

Gemäss Prof. Dummer stehen wir aktuell vor einer Revolution, welche die gesamte Onkologie erfassen könnte. Tumoren könnten künftig in immunologisch angehbare oder nicht angehbare Tumorarten eingeteilt werden, sagte er. Es sei damit zu rechnen, dass die Immuntherapie zur primären Behandlung verschiedener immunologisch angehbarer Tumoren werde und dass die Chemotherapie etwas in den Hintergrund gedrängt werde. Zwei aktuelle, kürzlich im «New England Journal of Medicine» veröffentlichte Studien künden eine neue Ära der Immuntherapie an, die weitreichende Auswirkungen auf die Behandlung verschiedener Krebsarten im fortgeschrittenen Stadium haben dürfte (2,3).

In einer Phase-I-Studie erreichte die intravenöse Immuntherapie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Lambrolizumab bei der Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ein objektives Ansprechen (Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen) (2). Die Rate kompletter Remissionen betrug dabei 10 Prozent. Bei Patienten, die nach vorheriger Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Ipilimumab ein Rezidiv erlitten hatten, war die Ansprechrate bei der nachfolgenden Lambrolizumab-

## Update Malignes Hautmelanom

Therapie (10 mg/kg alle 2 Wochen) etwas höher (62%) als bei Patienten ohne Ipilimumab-Vorbehandlung (49%). Die Melanomprogression nach einer Anti-CTLA-4-Therapie schliesst also einen Behandlungserfolg mit einer Anti-PD-1-Therapie keineswegs aus.

Das Ausmass der Nebenwirkungen war in der Studie akzeptabel (z.B. Fatigue, Exanthem, Pruritus, Vitiligo, Diarrhoe). Die Behandlung mit Lambrolizumab weist die Besonderheit auf, dass sie nicht nur beim Melanom sehr erfolgversprechend ist, sondern auch bei anderen Krebsformen eingesetzt werden kann (z.B. Lungenkrebs, Brustkrebs, ORL-Tumoren, Blasenkrebs). Das Universitätsspital Zürich ist an einer globalen Phase-2-Studie beteiligt, in der Patienten mit Ipilimumab-refraktärem fortgeschrittenem Melanom entweder Lambrolizumab oder Chemotherapie erhalten.

In einer anderen Phase-1-Studie wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom eine Kombinationstherapie mit Ipilimumab und dem Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab durchgeführt (3). Mit der Dosierung von 1 mg/kg Nivolumab und 3 mg/kg Ipilimumab konnte eine objektive Ansprechrates von 53 Prozent erreicht werden, wobei die Tumorreduktion in allen Fällen 80 Prozent und mehr betrug. Bei einem Drittel der Patienten, die auf die Kombinationstherapie ansprachen, konnte sogar ein komplettes Ansprechen festgestellt werden. Innerhalb von 12 Wochen nahm die Tumorlast bei den ansprechenden Patienten rasch und

nachhaltig ab. Bei kontinuierlicher Weiterbehandlung mit den Antikörpern kann der Therapieerfolg nach den aktuell vorliegenden Erfahrungen offenbar über lange, derzeit noch nicht begrenzte Zeit aufrechterhalten werden. Indem Prof. Dummer die Überlebenskurven, die vor 7 Jahren in einer Publikation mit pegyliertem Interferon erreicht wurden, mit den aktuellen Überlebenskurven der kombinierten Immuncheckpoint-Inhibitortherapie verglich, konnte er die frappante Verbesserung der Prognose eindrücklich demonstrieren. ●

*Alfred Lienhard*

Referenzen:

1. Whiteman DC et al. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell & Melanoma Research* 2011; 24: 879–897.
2. Hamid O et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134–144.
3. Wolchok JD et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122–133.

### Korrekte Antworten auf die 3 Testfragen

1.D.    2.A.    3.D.