

Neues vom malignen Melanom

Immer bessere Überlebensraten dank Immuntherapie

Die Wahrscheinlichkeit, das maligne Melanom langfristig zu überleben, steigt dank neuer Therapien stetig an. Trotzdem sind die Prognosen, je nach Metastasierung, sehr unterschiedlich. Prof. Reinhard Dummer vom Universitätsspital Zürich (USZ) stellte bei den Zürcher Dermatologischen Fortbildungstagen (ZDFT) neue Studien und überarbeitete Leitlinien vor.

Die Wahrscheinlichkeit, das maligne Melanom zu überleben, hängt sehr stark vom klinischen Stadium beziehungsweise vom Metastasierungsgrad des Tumors ab. Rund 90 Prozent aller Patienten kommen mit einem Primärtumor ohne oberflächlich erkennbare Metastasierung zur Diagnose. Ihr weiteres Risiko richtet sich nach der vertikalen Tumordicke, dem Invasionslevel, dem klinisch histologischen Typ, dem Geschlecht des Betroffenen (Männer mit schlechterer Prognose), der Tumorlokalisation und nach möglichen Ulzerationen. Handelt es sich um eine lokalisierte Erkrankung ohne lymphoregionale Absiedlungen oder Fernmetastasen, ist die Prognose günstig, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt dann 98 Prozent. Sind jedoch im sehr heterogenen Stadium III regionale Metastasen vorhanden (in Transit, Lymphknoten) kann der weitere Verlauf der Erkrankung sehr unterschiedlich sein. Die 5-Jahres-Überlebensraten schwanken dann zwischen 20 und 70 Prozent. Aber auch die Fernmetastasierung könne – je nach Lokalisation – sehr unterschiedliche Konsequenzen haben, erklärte Dummer. Wegen dieser Heterogenität werden diese Stadien gegenwärtig komplett neu beschrieben, und die Ergebnisse sollen in kommende Leitlinien mit einfließen.

Histologie vergleichen

Gemäss den überarbeiteten Schweizer Leitlinien für die Behandlung des kutanen Melanoms (2016) sollen bei Exzisionen von primären Melanomen – je nach Tumordicke (Breslow) und Stadium – Sicherheitsabstände zwischen 0,5cm (Melanoma in situ, pTisN0M0) und 2cm (> 2 mm, pT3-4N0M0) eingehalten werden (1) (Tabellen 1 und 2). Ein Sonderfall ist die Lentigo maligna (bei 10 bis 15% der Melanombetroffenen), die sich histologisch nicht klar abgrenzen lässt und deshalb mit 1cm Sicherheitsabstand exzidiert werden sollte. Der Primärtumor selbst sollte immer in einem spezialisierten Labor noch einmal reevaluiert und mit der Histologie des Lymphknotens verglichen werden. Wichtig dabei: Melanomsonderformen, wie atypische Spitz-Naevi, sind auch diagnostische Sonderformen. Denn: «Ein aus der Dermis entspringen-

des spitzoides Melanom mit 4mm Dicke hat eine ganz andere Prognose als ein noduläres Melanom», erklärte Dummer.

Sind bei einem malignen Melanom in den Sentinel-Lymphknoten Metastasen nachweisbar, stellt sich die Frage, ob abgewartet oder sofort operiert werden soll. Genau dies wollte man in einer mit Schweizer Beteiligung entstandenen aktuellen internationalen Studie mit rund 3500 Melanompatienten wissen (2). Die Resultate zeigten, dass hinsichtlich des melanomspezifischen Überlebens kein Unterschied zwischen einer sofortigen, kompletten Exzision der Wächterlymphknoten und einer abwartenden Beobachtung mittels Ultraschall bestand. Man müsse daher den potenziellen Nutzen dieses doch schweren Eingriffs mit den damit potenziell vorhandenen Einschränkungen in der Lebensqualität abwägen, so Dummer. «Wir werden in Zukunft sicher weniger Lymphknotendissektionen machen», so die Einschätzung des Zürcher Experten.

Therapeutische Fortschritte

Die medikamentösen Möglichkeiten beim malignen Melanom waren bis vor Kurzem begrenzt. So erwies sich der Einsatz von Interferon für sehr wenige Patienten als Erfolg versprechend. Das hat sich mit der Entwicklung der Immuntherapien geändert. In einer neueren internationalen Studie wurden 950 Melanompatienten (Stadium III) entweder mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Ipilimumab (in der Schweiz noch in der Zulassung) oder mit Placebo behandelt (3). Im kürzlich veröffentlichten 5-Jahres-Follow-up wiesen unter Verum 40,8 Prozent, unter Placebo aber nur 30,3 Prozent ein rezidivfreies Überleben auf ($p < 0,001$). Ähnliche Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens (65,4% vs. 54,4%) oder des metastasenfrien Überlebens (48,3% vs. 38,9%). Fazit von Dummer: «Eine um 25 Prozent verbesserte Überlebensrate ist doch beachtlich. Das ist ein echter Fortschritt für unsere Patienten.» Auch die Kombination verschiedener Antikörper scheint erfolgreich zu sein. So liegt die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Melanompatienten bei einer

Tabelle 1:

Empfohlene Behandlungsstrategien für metastasierende Melanome

Anzahl und Lokalisation der Metastasen	Behandlungsmodalitäten
	1. Erste Wahl 2. Zweite Wahl 3. Dritte Wahl
In-transit-Metastasen (wenige) (pTxN2vM0)	1. Chirurgische Entfernung 2. Radiotherapie
In-transit-Metastasen (multiple, > 5) (pTxN2vM0)	1. Extremitätenperfusion* 2. Radiotherapie 3. Elektrochemotherapie 4. T Vec-Gentherapie 5. Zielgerichtete Therapie/Immuntherapie*
Lokoregionaler Lymphknotenbefall (pTxN1a, 2a)	1. Studienteilnahme erwägen 2. Zusätzliche Interferon-alpha-Behandlung*
Lokoregionaler Lymphknotenbefall (pTxN2b, 2c, 3)	1. Radikale Lymphadenektomie, im Fall unvollständiger Resektion oder nachgewiesener Risikofaktoren: Radiotherapie 2. Studienteilnahme erwägen
Solitäre ZNS-Metastasen (pTxNxM3)	1. Neurochirurgische Entfernung 2. Radiochirurgie oder stereotaktische Irritation (je nach Lokalisation kann dies auch 1. Wahl sein)
Solitäre Lungenmetastasen (pTxNxM1)	1. Chirurgische Entfernung 2. Stereotaktische Irritation (SBRT) (je nach Lokalisation kann dies auch 1. Wahl sein) 3. Teilnahme an klinischer Studie erwägen 4. Zielgerichtete Therapie/Immuntherapie*
Multiple Metastasen (pTxNxM1a-1c)	1. Klinische Studienteilnahme erwägen 2. Radiochirurgie oder stereotaktische Irritation bei über 5 Metastasen 3. Zielgerichtete Therapie/Immuntherapie*
Schmerzhafte Knochenmetastasen (pTxNxM1a-1c)	1. Teilnahme an klinischer Studie erwägen 2. Knochenspezifische Therapie (z.B. Bisphosphonate, Denosumab) 3. Radiotherapie 4. Zielgerichtete Therapie/Immuntherapie*
SBRT = stereotactic body radiation therapy	* Diese Therapien sollten auf kontrollierte Studien in spezialisierten Zentren beschränkt sein.

Tabelle 2:

Überarbeitete Schweizer Leitlinien 2016 für die Behandlung und das Follow-up des kutanen Melanoms

Follow-up Intervalle (Monate)

Stadium (TNM)	Körperliche Untersuchung Jahre 1-3	Körperliche Untersuchung Jahre 4-5	Körperliche Untersuchung Jahre 6-10	Regionale Lymphknoten Sonografie Jahre 1-5	S-100 Jahre 1-5	Abdominale Sonografie und Bruströntgen Jahre 1-5	CT, MRI, PET oder PET-CT Jahre 1-5
I ≤ (T1N0)	6-12	12	12	-	-	-	-
I (T2N0), IIA+B	3	6	6-12	6-12	6-12	Individuell	-
IIC, III	3	3	6	6	6	Individuell	6-12
IV	Individuell	Individuell	Individuell	Individuell	Individuell	Individuell	Individuell

Quelle: Dummer et al. (1)

Kombination von Ipilimumab plus Nivolumab bei über 60 Prozent (4). Zum Vergleich: Vor fünf Jahren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit solcher Patienten bei rund 10 Prozent. Ebenfalls hoffnungsvoll sind Kombinationstherapien unterschiedlicher zielgerichteter MEK- beziehungsweise BRAF-Inhibitoren (Dabrafenib plus Trametinib, Vemurafenib plus Cobimetinib, Encorafenib plus Binimetinib). Der Vorteil solcher Kombinationen: Sie greifen gleichzeitig an

zwei unterschiedlichen Punkten des Signalübertragungsweges ein. ▲

Klaus Duffner

Das Literaturverzeichnis ist online einsehbar unter: rosenfluh.ch/dermatologie-aesthetische-medicin-2017-04

Quelle: Zürcher Dermatologische Fortbildungstage, Update Kurs Dermaonkologie. Vortrag Prof. Dr. R. Dummer: Internationale Guidelines zur Behandlung des Melanoms, 14. Juni 2017 in Zürich.

Referenzen:

1. Dummer R et al.: Swiss Med Wkly. The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. 2016, 146:w14279. doi: 10.4414/smw.2016.14279. eCollection 2016.
2. Faries MB et al.: Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. N Engl J Med 2017; 376: 2211-2222.
3. Eggermont AMM et al.: Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med 2016; 375: 1845-1855.
4. Larkin J et al.: Overall survival results from a phase III trial of nivolumab combined with ipilimumab in treatment-naïve patients with advanced melanoma (Check-Mate-067). In: Proceedings from the 2017 American Association for Cancer Research Annual Meeting; April 2 to 5, 2017; Washington DC. Abstract CT075.