

Malignes Melanom

Moderne Therapien verlängern das Überleben mit fortgeschrittenem Melanom

Die Behandlung von Patienten mit malignem Melanom hat sich in den letzten 10 Jahren stark verbessert. Das gilt auch für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Mit zielgerichteten Therapien und Immuncheckpoint-Inhibitoren lassen sich – allein oder in Kombination – sowohl die Gesamtüberlebensraten als auch die progressionsfreie Zeit verbessern.

«Ein Melanom in fortgeschrittenem Stadium ist heutzutage kein Todesurteil mehr», sagte Prof. Michael Hertl aus Marburg (D). Möglich haben das die Fortschritte in der Tumorforschung, vor allem im Bereich Immunologie, gemacht.

Checkpoint-Inhibitoren

Einer dieser bahnbrechenden Fortschritte bei der Tumorthherapie, nicht nur beim Melanom, war die Entwicklung der Checkpoint-Inhibitoren. Die Bedeutung der Checkpoints liegt in ihrem Aktivierungspotenzial des körpereigenen Immunsystems. Als eine Art Schaltstelle prägen sie die Balance zwischen nötiger Aggressivität, z. B. gegen Krebszellen, und der Gegenregulation einer überschüssigen Immunantwort gegen körpereigene gesunde Zellen. Auch der Tumor selbst kann auf die Checkpoints wirken und damit die Tumor-bekämpfenden Immunzellen schwächen. Die intravenös verabreichten Checkpoint-Inhibitoren – monoklonale Antikörper wie die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab oder der CTLA4-Antikörper Ipilimumab – verhindern, dass der Tumor die Immunantwort unterdrückt. Damit können die Abwehrzellen den Tumor besser attackieren.

PD1-Hemmer primär adjuvant in der Praxis angekommen

Und nicht nur die Entwicklung neuer Substanzen hat die Therapie bei Melanom verbessert, auch der Zeitpunkt ihrer Anwendung hat sich verändert. War früher die Gabe von Checkpoint-Inhibitoren nur bei Patienten in sehr fortgeschrittenen Tumor-Stadien üblich, sei jetzt der Einsatz der PD1-Antikörper auch im Stadium IIb/IIc in der Praxis angekommen, so Prof. Carmen Loquai aus Bremen (D). Vor allem werde heutzutage mit der adjuvanten Therapie früher begonnen – in der Regel nach der Entfernung des Primär-Tumors – und würde nicht mehr bis zum ersten Rezidiv gewartet.

Checkpoint-Hemmung neoadjuvant

Und die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren könnte auch noch früher beginnen: als neoadjuvante Massnahme. Wie Loquai berichtete, geht man heute davon aus, dass eine frühe Checkpoint-Blockade vor der chirurgischen Entfernung des Tumors eine stärkere und breitere Immunantwort induziert, als es in der adjuvanten Situation der Fall ist. Und dafür gibt es bereits Belege: Wie Loquai berichtete, erhielten 104 Melanom-Patienten neoadjuvant eine Kombination aus dem CTLA4-Antikörper Ipilimumab und dem PD1-Hemmer Nivolumab, 37 eine Anti-PD-1-Monotherapie. Ein pathologisches vollständiges Ansprechen (pathological complete response = pCR, d.h. kein vitales Tumorgewebe nachweisbar) konnte bei 43 Prozent der Patienten mit der Kombination und bei 20 Prozent mit der Monotherapie verzeichnet werden. Wie gut die Patienten auf die Immuntherapie ansprachen, korrelierte auch mit der rezidivfreien Überlebenszeit (RFS): bei pCR lebten nach 2 Jahren noch 89 Prozent der Patienten ohne nachweisbaren Tumor; sprach der Tumor gar nicht auf die Therapie an, waren es nur 50 Prozent der Teilnehmer ($p < 0,001$). Das Gesamtüberleben (OS) nach zwei Jahren (2-Jahres OS) betrug 95 Prozent im Vergleich zu «kein Ansprechen», bei dem nur noch 83 Prozent der Patienten lebten ($P = 0,027$) (1).

Sentinel-LK-Biopsie statt LK-Dissektion

Wenn die neoadjuvante Therapie so gut funktioniert, müsse man sich auch die Frage stellen, wie radikal überhaupt noch operiert werden müsse, das heisst wie weit die Lymphknoten-Dissektion gehen müsse, so Loquai. Ihr Fazit: Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie sei weiterhin sinnvoll, weil sie ein korrektes Staging (Stadium II vs. Stadium III) ermögliche und nur mit einer geringen Morbidität einhergehe. Zumal auch für Stadium III mit den modernen Substanzen gute Therapieoptionen bestehen. Und es kann Tumormaterial

für spätere Untersuchungen asserviert werden. Die radikalere Lymphknoten-Dissektion wird eher an Bedeutung verlieren, da zwar eine lokoregionäre Kontrolle damit möglich ist, mit der jedoch kein Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben bestehe und auch eine hohe Morbidität damit einhergeht.

BRAF-Mutation

Ein weiterer grosser Fortschritt im Kampf gegen Malignome ist die Entwicklung der zielgerichteten Therapie. Zielgerichtet deshalb, weil nur ein Teil der Patienten ein Tumor-Merkmal aufweist, gegen das eine bestimmte Therapie entwickelt wurde. Beim fortgeschrittenen Melanom bedeutet dies, dass diese Therapien sich gegen die BRAF-Mutation richten. Das BRAF-Protein ist Bestandteil eines Signalweges, der am normalen Wachstum und Überleben von Zellen beteiligt ist. Eine Veränderung des BRAF-Proteins bewirkt, dass dieser Signalweg ständig aktiviert ist und es zu unkontrolliertem Wachstum der Melanomzellen kommt (Tumortreiber). Die BRAF-Mutation findet sich bei etwa der Hälfte der Melanompatienten.

BRAF-Hemmung bremst Tumorwachstum

Auf diese Tumortreiber-Mutation ausgerichtet konnten Kinase-Inhibitoren (z. B. BRAF-Hemmer) entwickelt werden, die überaktivierte Signalwege hemmen, damit das Krebswachstum bremsen und zu einem Abnehmen der Tumormasse führen.

Allerdings entwickeln Melanome bei Monotherapie mit BRAF-Hemmern schnell Resistenzen. Sie können so der Blockade des veränderten BRAF-Proteins und damit der des Signalweges ausweichen. Um dem entgegenzuwirken, werden heutzutage BRAF-Hemmer in der Regel mit MEK-Hemmern kombiniert. MEK-Hemmer blockieren den Signalweg eine Etage unter BRAF. Die Kombination von BRAF- und MEK-Hemmern ist der Einzeltherapie mit BRAF-Hemmern überlegen. Sie führt zu einer verlängerten Ansprechdauer und Überlebenszeit; dabei ist die Rate an Nebenwirkungen nicht erhöht.

Aktuell werden drei Kombinationen von BRAF- und MEK-Hemmern eingesetzt:

- ▲ Vemurafenib + Cobimetinib
- ▲ Dabrafenib + Trametinib
- ▲ Encorafenib + Binimetinib.

Die Wirksamkeit der drei Kombinationen scheint ähnlich zu sein. Die Einnahme aller BRAF-/MEK-Hemmer erfolgt in Tablettenform. Die zielgerichtete Therapie mit BRAF-/MEK-Hemmern führt in der Regel zu einem sehr schnellen und zuverlässigen Therapieansprechen.

Immuntherapie plus zielgerichtete Therapie

Sowohl die Checkpoint-Inhibitoren als auch die zielgerichtete Therapie mit der BRAF/MEK-Hemmung zeigen gute Erfolge bei der Melanom-Therapie. Was läge da näher, als die beiden Therapie-Prinzipien zu kombinie-

ren? Aber wie, das heisst in welcher Reihenfolge sollte welches Therapieprinzip eingesetzt werden? Hierzu berichtete Loquai von den Ergebnissen der 3-armigen Phase-II-SECOMBIT-Studie, in der verschiedene Sequenzen bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und einer BRAF-V600-Mutation getestet wurden (2):

- ▲ Arm A: Encorafenib 450 mg oral 1 x/d + Binimetinib 45 mg oral 2 x/d bis zum Fortschreiten der Erkrankung (progressive Disease PD); danach folgten 4 Zyklen Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg alle 3 Wochen; danach Nivolumab 3 mg/kg alle 2 Wochen (n = 69)
- ▲ Arm B: Ipilimumab + Nivolumab bis zur Progression, danach Encorafenib + Binimetinib (n = 71)
- ▲ Arm C: zunächst Encorafenib + Binimetinib während 8 Wochen, gefolgt von Ipilimumab + Nivolumab bis zur Progression; danach wieder Encorafenib + Binimetinib (n = 69).

Kombi Ipilimumab + Nivolumab plus Encorafenib + Binimetinib am besten

Ergebnisse:

- ▲ In Arm A lebten nach 2 Jahren noch 65 Prozent der Patienten, nach 3 Jahren noch 54 Prozent.
- ▲ In Arm B waren es 73 Prozent nach 2 bzw. 62 Prozent nach 3 Jahren Nachbeobachtungszeit.
- ▲ In Arm C betrug das Gesamtüberleben nach 2 Jahren 69 Prozent, nach 3 Jahren 60 Prozent.

Wie Loquai berichtete, liegen mittlerweile die Ergebnisse nach 4 Jahren vor: Danach lebten in Arm B mit 63 Prozent noch die meisten Patienten, gefolgt von Arm C mit 59 Prozent. In Arm A gab es mit 45 Prozent die wenigsten Überlebenden.

Das spiegelt sich auch in den Daten zum progressionsfreien Überleben (POS). So war nach 4 Jahren bei 55 Prozent der Patienten kein Weiterwachsen des Tumors feststellbar, dicht gefolgt von Arm C, in dem 54 Prozent ein POS aufwiesen. In Arm A waren nur 29 Prozent ohne weiteres Melanomwachstum geblieben.

Der Weg geht zur Kombinationstherapie

Nach Loquais Einschätzung geht der Weg der Therapie beim malignen Melanom zur Kombinationstherapie, wobei Anti-PD4-Hemmer nicht nur mit BRAF/MEK-Inhibitoren kombiniert werden können. Vielmehr sind eine ganze Reihe von Kombinationspartnern vielversprechend, beispielsweise CD40-Antikörper, pegyliertes IL-2, Antihistonacetylasehemmer, PanRAF-Inhibitoren – aber auch die mRNA-Vakzinierung, besser bekannt als «Tumorimpfung». Doch das ist eine andere Geschichte... (siehe folgender Artikel). ▲

Angelika Ramm-Fischer

Quelle: 52. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) vom 26. bis 29. April 2023 in Berlin.

Referenzen:

1. Menzies AM et al.: Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med.* 2021;27(2):301-309.
2. Ascierto PA et al., Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2023; 41(2):212-221.