

Die Systemtherapie des fortgeschrittenen Melanoms

Neue Optionen

Bis zum Jahr 2010 liess sich trotz intensiver Forschung keine Überlebensverlängerung durch eine systemische palliative Behandlung des metastasierten Melanoms erreichen. Umso erfreulicher ist, dass in den letzten zwei Jahren mit drei neuen Substanzklassen ein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte.

MARCO DRESSLER



Marco Dressler

Um die Euphorie über die neuen Therapieoptionen nachvollziehen zu können, ist es wichtig, sich die mittleren Überlebenszeiten vor Einsatz der neuen Substanzen von 6 bis 12 Monaten zu vergegenwärtigen (1). Der Artikel soll einen Überblick über aktuelle Therapieoptionen mit Ausblick auf zukünftige Therapien geben.

Patientenselektion für eine systemische Therapie

Vor Einleitung einer systemischen Therapie des fortgeschrittenen Melanoms sollten bestimmte Situationen berücksichtigt werden:

- ▲ Sind nur Satellitenmetastasen oder subkutane Intransitmetastasen vorhanden, wird das Melanom dem Stadium IIIB zugeordnet. Werden Lymphknotenmetastasen eines Melanoms bei okkultem Primarius diagnostiziert, entspricht das ebenfalls einem Stadium III (2).
- ▲ Falls im Stadium IV eine limitierte Fernmetastasierung vorliegt, sollte eine palliative lokale Therapie evaluiert werden (3), zum Beispiel Resektion einer singulären Lungenmetastase (4) nach vorgängiger FDG-PET/CT oder chirurgische oder radiochirurgische Behandlung einer solitären Hirnmetastase.
- ▲ Fortgeschrittene Melanome sollten in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden, um die Therapieoptionen neben einer systemischen Therapie zu evaluieren.

ABSTRACT

Systemic therapy for melanoma

The systemic therapy for melanoma has favourably at last been growing more and more complex with the advent of new therapeutic options like CTLA4 antibodies, BRAF inhibitors und MEK inhibitors.

Keywords: melanoma, CTLA4 antibodies, BRAF inhibitors, MEK inhibitors.

Chemotherapie

Obwohl die klassische Chemotherapie und die Zytokinbehandlung trotz vielerlei Varianten und Kombinationen keinen Überlebensvorteil zeigen konnten, ist die Bedeutung dieser Therapien weiterhin, insbesondere bei einem Melanom ohne therapeutisch anzugehende Mutation, gegeben.

Dacarbazin, ein Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Alkylanzien, wurde bereits in den frühen Siebzigerjahren für die Therapie des metastasierten Melanoms verwendet. Die Ansprechrate liegt nur bei 5 bis 20%, und komplette Remissionen sind ausgesprochen selten. Für *Dacarbazin* konnte kein Überlebensvorteil im Vergleich zur «best supportive care» dokumentiert werden, die mediane Ansprechdauer liegt bei 4 bis 6 Monaten (5). An wesentlichen Nebenwirkungen von *Dacarbazin* sind die Myelo- und Hepatotoxizität sowie Emesis zu beachten. Weiterhin kann eine akute Fotosensitivität und eine Hypotension auftreten.

Trotz langjähriger Bemühungen, die *Dacarbazin*monotherapie durch Kombination mit anderen Zytostatika oder Zytokinen zu verbessern, liess sich kein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der Monotherapie mit *Dacarbazin* erreichen.

Aus diesem Grund wurde diese Substanz als Referenzbehandlung für die immunologischen und onkogerichteten Therapien verwendet. Für die Behandlung eines Melanoms mit BRAF-Wildtyp (siehe im Folgenden) im Stadium IV wird eine initiale *Dacarbazin*monotherapie in der Schweiz oft als Standard angesehen.

Temozolomid (Temodal®) ist eine peroral verabreichbare Vorstufe des Wirkmetaboliten MTIC (Methyltriazeno-Imidazolcarboxamid) von *Dacarbazin*. Als Vorteile bei vergleichbarer Wirkung (OS, PFS, RR) sind die Liquorgängigkeit, die etwas bessere Verträglichkeit und die perorale Applikation aufzuführen. *Temozolomid* ist in der Schweiz nicht für die

Therapie des malignen Melanoms zugelassen, und es muss eine Kostengutsprache eingeholt werden.

Eine **Polychemotherapie** (z.B. Cisplatin/Dacarbazin +/-Vinblastin, Carboplatin/Paclitaxel) kann in Situationen, in welchen höhere Ansprechraten im Vergleich zu Dacarbazin notwendig sind, evaluiert werden. Es zeigt sich aber kein verbessertes Gesamtüberleben bei deutlich erhöhter Toxizität.

Zytokine (Immun-/Chemoimmuntherapie)

Seit den frühen Achtzigerjahren wurden die Zytokine **Interleukin 2 (IL-2)** und **Interferon alfa** zur Therapie des metastasierten Melanoms untersucht. Eine Monotherapie mit Hochdosis-IL-2 zeigte in einer nicht randomisierten Studie mit 13% Gesamtansprechraten vergleichbare Resultate im Vergleich zu Dacarbazin, wobei hierunter 4% (grösstenteils anhaltende) komplette Remissionen enthalten sind (6).

Die sehr nebenwirkungsreiche **Biochemotherapie** mit Cisplatin/Dacarbazin/Vinblastin/IL-2/Interferon alfa zeigt eine deutliche Verbesserung der Ansprechraten (21% CR, 43% PR), allerdings ebenfalls ohne nachgewiesenen Überlebensvorteil (7, 8).

Neue Therapieoptionen

Das molekularbiologisch klassifizierte Melanom

Mit Einführung neuer Therapieoptionen ist eine genetische Charakterisierung des Melanoms vor Einleitung einer Therapie unerlässlich geworden. Die Testung sollte, falls möglich, mit Metastasen des Melanoms erfolgen (3), da diese ein kompakteres und homogeneres Wachstumsmuster aufweisen und dadurch die Fehlerquote der Assays reduziert wird. Ziel ist es, eine aktivierende Mutation in einer Signaltransduktionskette zu identifizieren und dieses aktivierende Glied spezifisch zu beeinflussen.

Der Mitogen-Aktiviert-Protein-Kinase-(MAPK)-Signaltransduktionsweg mit den Tyrosinkinase RAS, RAF, MEK, ERK, MAP reguliert die zelluläre Reaktion auf Wachstumsstimuli (*Abbildung*). Ungefähr die Hälfte aller Melanome weist eine aktivierende Mutation im Kodon 600 des BRAF-Gens auf. Bei fast 90% handelt es sich um die V600E-Mutation, was bedeutet, dass im BRAF-Protein ein Austausch von Glutaminsäure (E) durch Valin (V) stattfindet. Diese Mutation bewirkt eine verstärkte Kinaseaktivität der Serin-Threonin-Kinase BRAF, welche MEK phosphoryliert (pMEK). pMEK wiederum phosphoryliert ERK, was eine Aktivierung des nachgeschalteten Signalweges und somit eine Stimulation der Zellproliferation bewirkt (9).

Bei akralen und mukosalen (vor allem Genitalmukosa) Melanomen kommen bei zirka 5 bis 10% c-Kit Mutationen vor, welche ebenfalls therapeutisch angegangen werden können. Bei 15% der Melanome lässt sich zudem eine proto-onkogen-aktivierende



Abbildung: Vereinfachte Darstellung des MAPK-Signaltransduktionsweges.

Mutation des Proteins NRAS nachweisen, welche mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf und gehäuftem Auftreten von Hirnmetastasen assoziiert ist. Erste Resultate zur Behandlung von NRAS-mutierten Melanomen mit MEK163 liegen vor und werden weiter verfolgt. Die Suche nach weiteren proto-onkogen-aktivierenden Mutationen und Substanzen, welche diese wiederum therapeutisch inhibieren, findet intensiv statt.

BRAF-Inhibitoren

Vemurafenib (Zelboraf®)

Es handelt sich um das bis heute einzige zugelassene Medikament, welches spezifisch mutiertes BRAF inhibiert und welches sich in der Schweiz im klinischen Einsatz befindet.

In einer Phase-III-Studie wurden 675 Patienten mit zuvor unbehandeltem BRAF-V600E-mutiertem Melanom im Stadium IV oder nicht resektablem Stadium IIIc im Verhältnis 1:1 randomisiert, um Vemurafenib (960 mg p.o. 2 x/Tag) oder Dacarbazin (1000 mg/m² i.v. q3w) zu erhalten (11). Koprimäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS). Patienten in der Dacarbazingruppe wurden zum Zeitpunkt des Cross-overs zur Vemurafenibbehandlung bei Progression nicht mehr für die Analyse des Gesamtüberlebens berücksichtigt. Das mediane Gesamtüberleben betrug unter Vemurafenib 13,6 Monate und unter Dacarbazin 9,7 Monate (p < 0,001). Das PFS unterschied sich mit 6,9 Monaten (vs. 1,3 Monate) signifikant (p < 0,001). Die Gesamtansprechraten (ORR) betrug für Vemurafenib 57% (6% CR) versus 9% für Dacarbazin (11). In einer nicht randomisierten Phase-II-Studie zeigten sich vergleichbare Ansprechraten bei mit mindestens einer systemischen Therapie vorbehandelten Patienten.

Hinweise zur Behandlung mit Vemurafenib

Falls ein Ansprechen vorliegt, äussert sich dieses häufig innerhalb von etwa zwei Wochen, was bei

hoch symptomatischen Patienten eine rasche Linderung der Beschwerden bedeutet. Vemurafenib zeigt Aktivität bei Hirnmetasen. An wesentlichen Nebenwirkungen sind vor allem die kutanen wichtig, da unter BRAF-Inhibition sekundäre Neoplasien entstehen können. Nachgewiesen sind Plattenepithelkarzinome/Keratoakanthome (21%), aktinische Keratosen (17%), Papilloma der Haut (30%) und eine Fotosensitivitätsreaktion in knapp 50% der Fälle. Häufig sind zudem mit knapp 50% Erythem, Exanthem, Arthralgien sowie Nausea und Erbrechen. Des Weiteren wurden expositionsabhängige QTc-Zeit-Verlängerungen im EKG gemessen.

Alle Patienten sollten vor Behandlungsbeginn dermatologisch untersucht und während der Behandlung routinemässig beobachtet werden (z.B. alle 6 bis 12 Wochen). Die sekundären Hautneoplasien treten vor allem in den ersten Wochen der Behandlung auf. Jegliche verdächtige Hautläsion sollte exzidiert und histologisch untersucht werden. Des Weiteren sollte unter Vemurafenib ein konsequenter Sonnenschutz (UV-A/-B, Creme und Lippenstift, Kleidung) erfolgen und die QTc-Zeit im EKG kontrolliert werden.

Voraussetzung für eine Kostenübernahme (unabhängig davon, ob Vorbehandlungen stattgefunden haben oder nicht) sind der Nachweis einer BRAF-V600-Mutation sowie eine vorgängige Kostengutsprache.

Dabrafenib

Dabrafenib ist ein noch nicht zugelassener BRAF-Inhibitor, welcher in einer 3:1 randomisierten Phase-III-Studie (n = 250) im Vergleich zu Dacarbazin bei BRAF-V600-mutiertem Melanom untersucht wurde. Es zeigte sich ein PFS von 5,1 Monaten unter Dabrafenib (vs. 2,7 Monate unter Dacarbazin) bei einer Gesamtansprechrate von 53% unter Dabrafenib (19% unter Dacarbazin). Daten für das Gesamtüberleben liegen noch nicht vor. Interessanterweise zeigten sich im Vergleich zu Vemurafenib weniger Plattenepithelkarzinome/Keratoakanthome (6%) (12).

MEK-Inhibitoren

Trametinib (GSK1120212) ist ein noch nicht zugelassener, oraler, selektiver Inhibitor von MEK 1 und MEK 2. MEK1/2 werden von BRAF mit V600-Mutation verstärkt phosphoryliert und damit konstitutiv aktiviert. Trametinib ist damit eine weitere Möglichkeit, die MAPK-Signalkaskade bei Melanom mit BRAF-V600-Mutationen zu unterbrechen.

In eine Phase-III-Studie wurden 322 Patienten mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation im Stadium IV oder nicht resektablem Tumor im Stadium IIIc im Verhältnis 2:1 in den experimentellen Behandlungsarm mit Trametinib 2 mg 1 x/Tag p.o. oder in den Kontrollarm mit entweder Dacarbazin (1000 mg/m² i.v. q3w) oder Paclitaxel (175 mg/m² i.v. q3w) randomisiert (13). Der primäre Endpunkt, das PFS, betrug im

Trametinibarm 4,8 Monate (Vergleich Chemotherapiearm: 1,5 Monate) (p < 0,001). Die Daten zum sekundären Endpunkt Gesamtüberleben liegen noch nicht abschliessend vor. Zum jetzigen Zeitpunkt liegt eine signifikante Verbesserung der 6-Monate-Überlebensrate für Trametinib von 81% (vs. 67%) vor. Die Gesamtansprechrate für Trametinib lag bei 22% (davon 2% CR) und für den Chemotherapiearm bei 8% (davon 0% CR). Beim Nebenwirkungsspektrum von Trametinib fällt vor allem auf, dass keine sekundären Plattenepithelkarzinome oder andere proliferative Hauterkrankungen auftraten.

Kombination von BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor

Am ESMO-Jahreskongress 2012 in Wien wurden sehr interessante Daten zur Kombination von sowohl Dabrafenib als auch Vemurafenib mit einem MEK-Inhibitor bei BRAF-V600-Mutation präsentiert.

So wurden in einer kombinierten Phase-I- und -II-Studie jeweils 54 Patienten randomisiert und die Dabrafenibmonotherapie (150 mg 2 x/Tag p.o.) mit der Kombination von 1 mg/Tag Trametinib oder 2 mg/Tag Trametinib verglichen. Die Kombination mit 2 mg Trametinib zeigte im Vergleich zur Dabrafenibmonotherapie ein signifikant verlängertes PFS von 9,4 Monaten (vs. 5,8 Monate) (p < 0,001) und eine verbesserte Gesamtansprechrate von 76% (davon 9% CR) versus 58% (davon 4% CR) (14). Bei der Kombinationstherapie traten vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen sowie bei fast 70% der Patienten Fieberschübe auf. Die kutanen Nebenwirkungen inklusive der sekundären Plattenepithelkarzinome waren jedoch vermindert (statistisch knapp nicht signifikant).

Die Phase-IB-Studie BRIM7 testete die Kombination von Vemurafenib mit dem MEK-Inhibitor GDC-0973 bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom (15). Zum Teil waren die Patienten bereits mit Vemurafenib vorbehandelt und progredient gewesen. In der Kombination liess sich teilweise ein erneutes Ansprechen erreichen, und das Neuauftreten von Plattenepithelkarzinomen wurde deutlich vermindert (1,4%). Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse sind jeweils Phase-III-Studien geplant.

Imatinib (Glivec®)

In akralen und mukosalen Melanomen lassen sich in 5 bis 10% der Fälle c-Kit-Mutationen nachweisen. In einer nicht randomisierten Phase-II-Studie wurden 43 Patienten mit einer c-Kit-Mutation oder erhöhter Kopienzahl des c-Kit-Gens mit 400 mg Imatinib behandelt. Der primäre Endpunkt, das PFS, betrug 3,5 Monate, 23% der Patienten zeigten eine partielle Remission und 30% eine «stable disease» (SD) (16). Diese Daten sind im Vergleich zu den Ergebnissen der Behandlung von BRAF-V600-mutierten Melanomen enttäuschend, aber im Vergleich zu den Che-

Tabelle 1:

Nebenwirkungen von Ipilimumab

Toxizität von Ipilimumab	Zeitraum nach Therapiebeginn	% Grad 1-4	% Grad 3/4
Haut (Erythem, Exanthem, Pruritus etc.)	Woche 3 bis 10	43,5	1,5/0
Gastrointestinal (Diarrhö, Kolitis)	Woche 5 bis 10	29,0	7,6/0
Endokrin (Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz, Thyreoiditis)	Ab Woche 6	7,6	2,3/1,5
Hepatitis, Leberfunktionsstörungen	Woche 6 bis 15	3,8	0/0
Neuropathien (motorische/sensorische Polyneuropathie, Guillain-Barré Syndrom)	-	Unter 1	-

Für weitere Informationen bezüglich Behandlungsempfehlungen siehe (20).

Tabelle 2:

Evaluation von Tumoransprechen unter Ipilimumab

irRC (immune related response criteria)	
CR	Keine Tumormanifestation ¹
PR	≥ 50% Abnahme der Tumorlast ^{1,2} , neue Läsionen sind erlaubt
SD	< 50% Abnahme respektive < 25% Zunahme der Tumorlast, neue Läsionen sind erlaubt
PD	≥ 25% Zunahme der Tumorlast verglichen mit dem Zeitpunkt der geringsten Tumorlast ¹

¹ in zwei aufeinanderfolgenden Bildgebungen mit mindestens 4 Wochen Abstand

² Tumorlast ist definiert als Summe der grössten zwei Durchmesser von Indexläsionen + Summe der grössten zwei Durchmesser von neu auftretenden messbaren Läsionen.

motherapiedaten oder Daten aus der Behandlung mit Zytokinen durchaus relevant. Die neueren Substanzen Nilotinib (Tasigna®) und Dasatinib (Sprycel®) zeigten in kleinen Studien ebenfalls Aktivität. Imatinib ist für die Therapie des Melanoms mit c-Kit-Mutation/Überexpression in der Schweiz nicht zugelassen.

Immunmodulatoren

Die Immuntherapie liefert unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus neue Therapieoptionen.

Ipilimumab (Yervoy®)

Nachdem partielle Erfolge mit Zytokinen (s.o.) erzielt werden konnten, erbrachte die Therapie mit dem CTLA4-Antikörper (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) Ipilimumab im Jahr 2010 die erste signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine palliative Behandlung beim Melanom.

Der Wirkungsmechanismus von Ipilimumab ist indirekt und erfolgt über die Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort, da es spezifisch das inhibitorische Signal von CTLA-4 blockiert, was zur T-Zell-Aktivierung, Proliferation und Lymphozyteninfiltration in Tumore und damit zum Tumorzelltod führt.

In einer Phase-III-Studie wurden 676 vorbehandelte Patienten mit Melanom im Stadium IV oder nicht resektablem Stadium III im Verhältnis 3:1:1 in die drei Behandlungsarme Ipilimumab plus gp100 (glycoprotein 100, Peptid-Vakzine), Ipilimumabmonotherapie und gp100 alleine randomisiert. Ipilimumab wurde in der Dosierung 3 mg/kg KG q3w viermal verabreicht.

Falls 6 Monate nach Behandlungsbeginn mindestens ein stabiler Krankheitsverlauf vorlag, konnte bei Progression eine Reinduktionstherapie mit vier weiteren Gaben von Ipilimumab durchgeführt werden. Der primäre Endpunkt, das mediane Gesamtüberleben, betrug in den Behandlungsarmen mit Ipilimumab 10 Monate (vs. 6,4 Monate im gp100-Monotherapiearm) (17). Diese Daten führten zur Zulassung von Ipilimumab in der Schweiz, allerdings nur nach vorangegangener Therapie.

Eine weitere doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten unter Dacarbazin (850 mg/m² i.v. q3w) mit/ohne Ipilimumab (10 mg KG q3w) viermal verabreicht, bestätigte ein verbessertes Gesamtüberleben, konnte aber in der Schweiz nicht zur Zulassung in der Ersttherapie und in der gesteigerten Dosierung führen. Bemerkenswert ist, dass Daten aus frühen Phase-I- und -II-Studien mit Patienten, welche von 2002 bis 2005 behandelt worden sind, 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 13 und 25% zeigen und darunter 6% bis 17% (insbesondere in Kombination mit IL-2) anhaltende komplette Remissionen sind (18).

Hinweise zur Behandlung mit Ipilimumab

Besondere Beachtung müssen den immunreaktionsvermittelten Nebenwirkungen von Ipilimumab gewidmet werden (Tabelle 1) (19). Die gebräuchlichen RECIST-Kriterien stossen bei Evaluation des Ansprechens einer Ipilimumabtherapie an ihre Grenzen, da Tumorkläsionen nach Ipilimumabbehandlung initial grösser werden können oder sogar neue Läsionen

auftauchen können und sich trotzdem im Verlauf eine partielle oder sogar eine komplette Remission einstellen kann. Um diesem Umstand zu begegnen, wurden spezielle Kriterien, die «immune-related response criteria» (irRC), propagiert (Tabelle 2) (20).

PD-1- und PD-1L-Antikörper

Neben CTLA4 wurde mit PD-1 (programmed death 1) ein weiterer wichtiger Rezeptor auf T-Zellen gefunden, welcher bei Aktivierung eine Immunsuppression zur Folge hat. Der Ligand von PD-1 (PD-1L) kommt auf Stromazellen, aber auch Tumorzellen vor. Der Antikörper BMS-936558 ist gegen den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen gerichtet und kann so eine verstärkte T-Zell-vermittelte Immunreaktion bewirken. Analog sind PD-1L-Antikörper in Evaluation.

In einer Phase-I-Studie bei einer massiv vorbehandelten Population mit 104 Melanompatienten zeigte sich bei Behandlung mit dem Antikörper BMS-936558 bei 28% der Patienten ein Ansprechen (PR+CR). Es gibt Hinweise, dass der Nachweis von überexprimiertem PD-1-Ligand in Melanomgewebe gut mit dem Ansprechen auf PD-1-Antikörper korreliert, was einen prädiktiven Test ermöglichen würde.

Tumorvakzine

Sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Situation werden experimentelle Tumorvakzine, zum Beispiel rekombinantes MAGE-A3 (melanomassoziiertes Antigen) oder PRAME (preferentially shared antigen of melanoma), untersucht, wobei eine Anwendung ausserhalb von Studien derzeit nicht absehbar ist. ▲

Dr. med. Marco Dressler
OnkoZentrum Luzern
Klinik St. Anna
6006 Luzern
E-Mail: marco.dressler@hirslanden.ch

Quellen:

1. Balch CM, Morabito A et al.: Prognostic factors analysis of 17 600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(16): 3622–34.
2. Balch CM, Gershenwald JE et al.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199–6206.
3. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Jost L, Pentheroudakis G (ESMO Guidelines Working Group. Melanoma): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v194–7.
4. Petersen RP, Harpole DH Jr et al.: Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133(1): 104–10.
5. Serrone L, Zeuli M et al.: Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19(1): 21–34.

Merkpunkte

Molekulare Diagnostik

- ▲ Vor systemischer Behandlung eines Melanoms ausserhalb von klinischen Studien sollte, vorzugsweise an Metastasengewebe, auf BRAF-V600-Mutation getestet werden.
- ▲ Bei akralen oder mukosalen Melanomen kann zusätzlich eine c-Kit-Mutation/Überexpression gesucht werden.

Behandlung mit Vemurafenib

- ▲ Wegen Auftretens sekundärer Plattenepithelkarzinome sind regelmässige Untersuchungen der Haut unabdingbar.
- ▲ Verdächtige Läsionen müssen biopsiert/exzidiert und pathologisch untersucht werden.
- ▲ Konsequenter Sonnenschutz (UV-A/-B, Creme und Lippenstift, Kleidung) sowie regelmässige EKG-Kontrollen (QTc) sind erforderlich (vgl. Tabelle 1).

Behandlung mit Ipilimumab

- ▲ siehe Tabelle 1: Nebenwirkungen, Klinik, Auftreten, Schweregrad.
- ▲ siehe Tabelle 2: Evaluation des Tumoransprechens.

Therapiesequenz

- ▲ **Für das metastasierte Melanom mit BRAF-Wildtyp** bietet sich ausserhalb von Studien eine initiale Behandlung mit zum Beispiel Dacarbazin an. Bei Nichtansprechen oder sekundärer Progression sollte der Einsatz von Ipilimumab unter Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen erwogen werden. Da das Ansprechen auf Ipilimumab häufig verzögert einsetzt, sollte die Lebenserwartung vor Applikation mehr als 12 Wochen betragen.
- ▲ **Liegt eine BRAF-V600-Mutation vor**, sollte bei hoher Tumorlast oder symptomatischem Patienten initial der Einsatz von Vemurafenib erwogen werden – aufgrund der hohen Ansprechrate und des raschen Ansprechens. Der Einsatz von Ipilimumab bietet eine Chance von zirka 15 bis 20% auf eine Langzeitremission über 5 Jahre hinweg und hat daher auch bei dieser Patientengruppe einen hohen Stellenwert.

6. Smith FO, Downey SG et al.: Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(17): 5610–08.
7. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K: Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2621 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5426–34.
8. Legha SS, Ring S, et al.: Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(5): 1752–59.
9. Davies H, Bignell GR et al.: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949–54. *Epub* 2002 Jun 9.

10. Chapman PB, Hauschild A et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507–16.
 11. Chapman PB et al.: Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 8502).
 12. Hauschild A, Grob JJ et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9839): 358–65.
 13. Flaherty KT, Robert C et al.: Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 107–14. Epub 2012 Jun 4.
 14. Flaherty KT, Infante JR et al.: Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2012 Sep 29. [Epub ahead of print].
 15. Gonzalez R, Ribas A et al.: Phase IB Study of Vemurafenib in Combination with the MEK inhibitor, GDC-0973, in Patients (pts) with Unresectable or Metastatic BRAFV600 Mutated Melanoma (BRIM7) ESMO 2012.
 16. Guo J, Si L et al.: Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011; 29(21): 2904–09.
 17. Hodi FS, O'Day SJ et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010 Aug 19; 363(8): 711–23. Erratum in: *N Engl J Med* 2010; 363(13): 1290.
 18. Prieto PA, Yang JC et al.: CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18(7): 2039–47.
 19. Kähler KC, Hauschild A: Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(4): 277–86.
 20. Wolchok JD, Hoos A, et al.: Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23): 7412–20.
-