

Malignes Melanom

Aktuelle Erkenntnisse in der Behandlung der metastasierten Erkrankung

Beim ASCO konnten auch in diesem Jahr wichtige Erkenntnisse zum malignen Melanom in einer «Oral Session» zusammengetragen werden. Fortschritte für Patienten mit Hirnmetastasen waren ebenso Thema wie Langzeitdaten von Kombinationstherapien und die Einordnung der verfügbaren Therapieoptionen.

Hirnmetastasen sind häufig die Ursache für das Versterben aufgrund eines Melanoms. Es wird erwartet, dass die Hälfte der Patienten mit metastasierter Erkrankung während ihrer Krebserkrankung Hirnmetastasen entwickeln.

Immuntherapie als Erstlinienstandard auch bei Hirnmetastasierung

Eine effektive Therapie bei Hirnmetastasierung scheint die Immuntherapie zu sein. Für Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen wurde die Immuntherapie bereits als verträgliche und effektive Option für die erste Therapielinie nachgewiesen.

CheckMate-204-Studie mit Nivolumab plus Ipilimumab

Bei der diesjährigen Jahresversammlung der ASCO bestätigen aktualisierte Ergebnisse der CheckMate-204-Studie die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab plus Ipilimumab bei Melanompatienten mit asymptomatischer Hirnmetastasierung und eine mögliche Wirksamkeit bei Patienten mit symptomatischer Hirnmetastasierung (1).

Patienten mit ≥ 1 messbaren, nicht bestrahlten Hirnmetastasen (0,5–3,0 cm) oder mit stereotaktischer Bestrahlung bei ≤ 3 Hirnmetastasen wurden in die Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die intrakranielle Krankheitskontrollrate, welche die kompletten und partiellen Remissionen sowie eine stabile Erkrankung für ≥ 6 Monate einschloss. Die Kohorte der asymptomatischen Patienten umfasste 101 Patienten im Alter von median 59 Jahren. Bei 41% der Studienteilnehmer wurde zu Studienbeginn ein erhöhter LDH-Spiegel festgestellt. Bei 78% der Patienten lagen 1 bis 2 Zielläsionen vor, bei 22% ≥ 3 Läsionen. Im Median betrug die Summe der intrakraniellen Durchmesser

von Zielläsionen 15 mm. 9% der Patienten hatten im Vorfeld der Studie eine Bestrahlung erhalten.

75% überleben 18 Monate

Ein Ansprechen der intrakraniellen Metastasen wurde bei 54% der Patienten beobachtet, davon ein komplettes respektive partielles Ansprechen bei 29% (bzw. 26%) der Patienten. Zudem erreichten 4% der Patienten eine stabile Erkrankung ≥ 6 Monate. Die mediane Dauer des Ansprechens war zur Zeit der Auswertung, mit einer Nachbeobachtungszeit von median 20,6 Monaten, noch nicht erreicht. 87% der Patienten verblieben noch in Remission. Auch der Median bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) war noch nicht erreicht. Nach 6 Monaten betrug die intrakranielle PFS-Rate 63% und die OS-Rate 93%. Nach 12 Monaten lebten noch 82% und nach 18 Monaten 75% der Patienten. Damit bestätigen diese Ergebnisse den Einsatz von Nivolumab plus Ipilimumab in der ersten Therapie-

linie für Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen.

Aufgrund dieser guten Ergebnisse wurde die Studie um 18 Patienten mit symptomatischer Erkrankung erweitert. Mit einer noch sehr kurzen Nachbeobachtungszeit von median 5,2 Monaten wurden Hinweise auf eine Effektivität von Nivolumab plus Ipilimumab gesehen. Das Sicherheitsprofil war in der asymptomatischen und der symptomatischen Kohorte vergleichbar mit jenem von Patienten ohne Hirnmetastasierung.

Was bringt Ganzhirnbestrahlung?

In einer Phase-III-Studie wurde untersucht, ob die adjuvante Ganzhirnbestrahlung (WBRT) nach lokaler Therapie bei 1 bis 3 Hirnmetastasen den Krankheitsprogress gegenüber der Beobachtung verbessern kann (2). Insgesamt 215 Melanompatienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen im MRT, die eine Operation mit oder ohne systemische Therapie erhielten, wurden randomisiert. Die Einschlusskriterien setzten einen Serum-Laktat-Dehydrogenase-Wert LDH $< 2 \times$ ULN (= «upper limit than normal») und einen ECOG-PS 0 bis 2 voraus. Der primäre Endpunkt war die intrakranielle Kontrolle, bezogen auf eine neue Läsion in einem Abstand von > 1 cm zu den

Tabelle:
Wirksamkeitsparameter im Deutschen ADOReg-Melanomregister für diverse Therapieoptionen nach Versagen einer PD-1-Antikörper-Monotherapie (mod. nach [3])

	Ipilimumab (n = 47)	Ipilimumab/ Nivolumab (n = 77)	BRAF-/MEK- Hemmer Re-Challenge (n = 18)	Andere, vor allem Chemotherapien (n = 58)
Medianes Follow-up	30 Monate	19 Monate	26 Monate	22 Monate
Objektive Remissionen	2 (4,2%)	15 (19,5%)*	4 (22,2%)*	7 (12,1%)
Krankheitskontrollrate	9 (17,0%)	34 (44,2%)**	9 (50,0%)	14 (24,4%)
Toxizität Grad III/IV oder Therapieabbruch	17 (36,2%)	26 (33,8)	3 (16,7%)	6 (10,4%)
Medianes PFS	2,6 Monate	3,4 Monate	3,6 Monate	2,9 Monate
12-Monats-PFS-Rate	13,3%	26,2%	18,8%	11,3%
Medianes OS	9,2 Monate	15,6 Monate	11,7 Monate	10,1 Monate
12-Monats-OS-Rate	43,0%	52,6%	50,0%	45,2%
18-Monats-OS-Rate	30,7%	44,7%	25,9%	28,2%

* p < 0,05; ** p < 0,01 (im Vergleich zu Ipilimumab)

initialen Metastasen nach 12 Monaten. In die Auswertung gingen 100 Patienten mit Ganzhirnbestrahlungstherapie (WBRT) versus 108 Patienten unter Beobachtung ein.

4 Jahre Follow-up:

keine signifikanten Verbesserungen

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten hatten 97% der Patienten die WBRT beendet, und es waren keine klinisch relevanten Nebenwirkungen durch die Radiatio aufgetreten. An akuten Toxizitäten von Grad 1 bis 2 traten unter WBRT signifikant häufiger Fatigue (68,2% vs. 28,1%), Übelkeit (33% vs. 15,7%), Alopezie (62,4% vs. 4,4%) und Dermatitis (11,8% vs. 0%) auf. In der Langzeitbeobachtung wurde bezüglich des Sicherheitsprofils kein Unterschied beobachtet. Ebenfalls wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunkts festgestellt. Nach 12 Monaten zeigten 42% unter WBRT und 50,5% der Patienten unter Beobachtung ein intrakranielles Versagen aufgrund neuer Läsionen (Hazard Ratio [HR] = 1,28; $p = 0,16$). Ein lokales Versagen bezüglich der initialen intrakraniellen Läsionen wurde bei 20% (WBRT) versus 33,6% (Beobachtung) gesehen (HR = 1,63; $p = 0,05$). Die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands ($p = 0,32$) und das Gesamtüberleben (12-Monats-OS: 58,4% vs. 54%; $p = 0,89$) waren in beiden Studienarmen vergleichbar.

Salvage-Therapie nach PD-1-Inhibitor-Versagen

Welche Optionen nach Versagen der Therapie mit einem PD-1-Inhibitor bestehen, war Gegenstand einer Untersuchung des Deutschen ADOReg-Melanom-Registers (3). Das Register schliesst mehr als 4200 Melanomfälle ein, unter ihnen 200 Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IV oder nicht resezierbarem Stadium III, die nach einer Anti-PD-1-Monotherapie ein Fortschreiten der Krankheit zeigten. Es wurden Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die keine vorhergehende Ipilimumab-Therapie erhalten hatten, wohl aber mit einer BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination behandelt wurden, sofern eine BRAF-positive Erkrankung vorlag. In der Studie erhielten:

- 47 Patienten nach Progress eine Ipilimumab-Monotherapie;
- 77 Patienten eine Nivolumab-plus Ipilimumab-Kombinationstherapie;
- 18 Patienten erneut die BRAF/MEK-Inhibitor-Behandlung und
- 58 Patienten andere Regime, hauptsächlich Chemotherapien.

Unter Kombination hohe Remissionsraten

Die Ipilimumab-Monotherapie zeigte nur eine geringe Aktivität nach vorangegangener PD-L1-Monotherapie, aber Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zeigte hohe Remissionsraten sowie ein länger anhaltendes PFS und OS als andere Therapien. Details sind in der Tabelle aufgeführt. Patienten mit BRAF-Mutationen, die bereits eine BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination erhalten hatten, konnten von dem wiederholten Einsatz profitieren.

Die konventionelle Chemotherapie wird in der Praxis offensichtlich häufig weiterhin angewendet, obwohl mit dieser Option keine befriedigenden Ergebnisse erreicht werden. Bei Patienten mit NRAS oder c-KIT-Mutationen wurden mitunter Erfolge mit den Tyrosinkinasehemmern beobachtet.

COMBI-d- und COMBI-v-Studie: Langzeitdaten mit BRAF/MEK-Blockade

Für die Erstlinientherapie mit der BRAF/MEK-Blockade bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom wurden beim ASCO die gepoolten 5-Jahres-Daten der COMBI-d- und der COMBI-v-Studie präsentiert (4). Insgesamt wurden 563 Patienten in die Dabrafenib-plus-Trametinib-Arme der beiden Studien eingeschlossen.

Langzeitüberleben: LDH-Spiegel ist prognostisch

Nach 5 Jahren waren noch 19% (95%-KI: 15–22) der Patienten ohne Progress, und es lag ein medianes PFS von 11,1 Monaten vor (95%-KI: 9,5–12,8). Patienten mit einem Serum-Laktat-Dehydrogenase-(LDH-)Spiegel \leq ULN (= «upper limit than normal») zeigten ein 5-Jahres-PFS von 25%, Patienten mit einem LDH-Spiegel $>$ ULN ein solches von 8%.

Bei Progress nach der anti-BRAF/MEK-Therapie erhielten 53% der Patienten

eine weitere Anti-Tumor-Therapie, davon 66% eine Immuntherapie. Die Gesamtüberlebensrate betrug nach 5 Jahren 34% (95%-KI: 30–38%) mit einem Median von 25,9 Monaten (95%-KI: 22,6–31,5). Unterschieden nach LDH-Spiegeln wurde eine 5-Jahres-OS-Rate von 43% (\leq ULN) respektive 16% ($>$ ULN) beobachtet. 19% der Patienten unter BRAF/MEK-Blockade erreichten eine Komplettremission als bestes Ansprechen. Von diesen Patienten überlebten 49% 5 Jahre ohne Progress, aber nur 16% der Patienten mit partieller Remission.

FDA-Studie: Tiefe des Ansprechens ist mit Gesamtüberleben assoziiert

Auch eine retrospektive Analyse der Food & Drug Administration (FDA) anhand der Daten eingereicherter Melanomstudien bestätigte das Erreichen eines tiefen Ansprechens als Surrogat für ein verlängertes PFS und OS, unabhängig vom Typ der Therapie (5).

Insgesamt wurden die Daten ausgewertet von 4278 Melanompatienten im Stadium III (6%) und IV (93%), die keine vorgängige Therapie erhalten hatten. 68% der Patienten wiesen eine BRAF-Mutation auf. Mit einer Chemotherapie wurden 500 Patienten, mit einem TKI 2297 Patienten und mit einer Immuntherapie 1481 Patienten behandelt.

Ein tiefes Ansprechen ($> 75\%$) war mit hohen Gesamtüberlebensraten nach 24 Monaten unter der Immun- und der TKI-Therapie assoziiert. Die Immuntherapie zeigte zudem ein Plateau beim Überleben für Patienten mit einer Ansprechtiefe von wenigstens 50% – im Gegensatz zu Patienten, die eine TKI-Therapie erhalten hatten. Die Assoziation der verlängerten Zeit bis zu einem Ereignis mit der grösseren Ansprechtiefe weist darauf hin, dass die maximale Tumorreduktion das wesentliche Therapieziel sein sollte.

Die Analyse der Ansprechtiefe könnte, so das Fazit der FDA-Studienleiter, zu einer genaueren Prädiktion des klinischen Therapieerfolgs für neue Therapien und Kombinationen in der Behandlung des metastasierten Melanoms führen.

Ine Schmale

Referenzen:

1. Tawbi HAH et al.: Efficacy and safety of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with symptomatic melanoma brain metastases (CheckMate 204). ASCO 2019, Abstr. #9501.
2. Fogarty G et al.: Phase 3 international trial of adjuvant whole brain radiotherapy (WBRT) or observation following local treatment of 1-3 melanoma brain metastases. ASCO 2019, Abstr. #9500.
3. Weichenthal M et al.: Salvage therapy after failure from anti-PD-1 single agent treatment: A study by the German ADOReg melanoma registry. ASCO 2019, Abstr. #9505.
4. Nathan PD et al.: Five-year analysis on the long-term effects of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. ASCO 2019, Abstr. #9507.
5. Osgood C et al.: FDA analysis of depth of response (DpR) and survival across 10 randomized controlled trials in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma (UMM) by therapy type. ASCO 2019, Abstr. #9508.