

# Immunologische Therapien beim metastasierten Melanom

Ein Update

**Immuncheckpoint-Inhibitoren haben die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in den letzten Jahren zweifellos revolutioniert. Eine klinische Herausforderung bleiben dennoch die interindividuellen Unterschiede im Ansprechen auf die Immuntherapie. Um die Wirksamkeit der Immuntherapien weiter zu verbessern, befinden sich neue Kombinationsansätze im Mittelpunkt der aktuellen Forschung. Im Folgenden ein Update zu den immunologischen Systemtherapien beim metastasierten Melanom.**

LARA VALESKA MAUL<sup>1</sup>, HEINZ LÄUBLI<sup>2,3</sup>, ALEXANDER NAVARINI<sup>1</sup>, ALFRED ZIPPELIUS<sup>2,3</sup>

SZO 2021; 4: 6–13.



Lara Valeska Maul



Heinz Läubli



Alexander Navarini



Alfred Zippelius

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in den letzten Jahren zweifellos revolutioniert. Bis zur Zulassung des gegen das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen (CTLA-4) gerichteten Antikörpers Ipilimumab im Jahr 2012 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nur etwa 5% und das Gesamtüberleben etwa 7 bis 8 Monate (1). Durch die Kombinationstherapie mit dem PD1-Inhibitor Nivolumab und dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab konnte die Prognose beim metastasierten Melanom wegweisend verbessert werden. Das melanomspezifische Gesamtüberleben beträgt 56% unter der Immunkombinationstherapie nach 6,5 Jahren (2). Eine klinische Herausforderung bleiben dennoch die interindividuellen Unterschiede im Ansprechen auf die Immuntherapie. Um die Wirksamkeit der Immuntherapien weiter zu verbessern, befinden sich neue Kombinationsansätze, die immunbasierte Therapien, zielgerichtete Behandlungen sowie Chemotherapien einschliessen, im Mittelpunkt der aktuellen Forschung.

Im Rahmen der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vom 4. bis 8. Juni 2021 wurden die neusten Entwicklungen in der Dermatoonkologie diskutiert. Nachfolgend finden Sie ein Update zu den immunologischen Systemtherapien beim metastasierten Melanom sowie den interessantesten Daten vom grössten internationalen Krebskongress.

## Primär kutanes Melanom

### Zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitoren

#### ■ CTLA-4-Antikörper und PD-1-Inhibitor

Seit 2016 ist die Kombination der Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab für die Behandlung des metastasierten Melanoms zugelas-

sen. Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bzw. als Monotherapie führt zu einer dauerhaften Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens im Vergleich zur Ipilimumab-Monotherapie bei Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Melanom (72,1 vs. 36,9 vs. 19,9 Monate). Dies geht aus 6,5 Jahren Nachbeobachtung der Phase-III-Studie CheckMate-067 hervor (2). Das melanomspezifische Überleben der Patienten mit Kombinationstherapie betrug 56%, unter der Monotherapie mit Nivolumab 48% und unter der Monotherapie mit Ipilimumab nur 27%.

#### ■ Triple-Kombinationstherapie mit PD-L1-Inhibitor plus BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor

Im Oktober 2020 wurde von Swissmedic eine Triple-Kombinationstherapie bestehend aus dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab plus dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib und dem MEK-Inhibitor Cobimetinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600E-Mutation zugelassen. Im Rahmen der multizentrischen, doppelt verblindeten, plazebo-kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie IMspire150 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Vemurafenib und Cobimetinib mit der von Plazebo plus Vemurafenib und Cobimetinib verglichen (3). In die Studie wurden 514 Teilnehmer eingeschlossen. Das progressionsfreie Überleben, der primäre Endpunkt der Studie, wurde mit der Triple-Therapie im Vergleich zur Zweifachtherapie um 4,5 Monate verbes-

1. Klinik für Dermatologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

2. Medizinische Onkologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

3. Department für Biomedizin, Universität Basel, Schweiz

sert. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,9 Monaten führte die Ergänzung von Atezolizumab zu Cobimetinib und Vemurafenib zu einem signifikant verlängerten medianen progressionsfreien Überleben von 15,1 Monaten im Vergleich zu 10,6 Monaten mit Placebo und Cobimetinib und Vemurafenib (Hazard Ratio [HR]: 0,78; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,63–0,97;  $p = 0,025$ ). Die Prävalenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen des Grades 3 oder 4 betrug 79% in der Atezolizumab-Gruppe und 73% in der Kontrollgruppe. Die Autoren folgerten, dass die Zugabe von Atezolizumab zur zielgerichteten Therapie mit Vemurafenib und Cobimetinib sicher und verträglich sei.

### ■ Neoadjuvante Immuntherapie

Mit den vielversprechenden neoadjuvanten Phase-II-Ergebnissen der Studien OpACIN-neo und PRADO könnte zeitnah ein Paradigmenwechsel in der Melanombehandlung im Stadium IIIB/C bevorstehen.

In der 3-armigen Phase-II-Studie OpACIN-neo mit 89 Patienten konnte als optimales Therapieschema die Gabe von 2 Zyklen neoadjuvant Ipilimumab 1 mg/kg plus Nivolumab 3 mg/kg (I1N3) identifiziert werden mit einer pathologischen Ansprechrates von 77% und 20% Grad 3–4 immunvermittelten Nebenwirkungen. Nach 17,6 Monaten medianer Nachbeobachtung hatten nur 2% der Patienten (1/64) mit pathologischem Ansprechen versus 62% der Non-Responder (13/21), definiert als > 50% vitale Tumorzellen, ein Rezidiv (4).

Die PRADO-Studie war eine Erweiterungskohorte der multizentrischen Phase-II-Studie OpACIN-neo, die darauf abzielt, die pathologische Ansprechrates und Sicherheit von neoadjuvant I1N3 zu bestätigen und eine responsegesteuerte Folgetherapie zu testen. Die Ergebnisse zeigten, dass I1N3 ein hohes pathologisches Ansprechen (71%) bei tolerierbarer Toxizität induziert. Bei einem Grossteil der Patienten (60%) konnte auf eine komplettierende Lymphadenektomie verzichtet werden, was die chirurgische Morbidität reduzierte (5).

Ein längerer Nachbeobachtungszeitraum wird benötigt für die Beurteilbarkeit der Sicherheit neoadjuvanter Therapien sowie des Gesamtüberlebens.

### Neue Kombinationstherapieansätze mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

#### ■ Anti-LAG-3 Antikörper Relatlimab (RELATIVITY-047 Studie)

Das Lymphozyten-Aktivierungs-Gen 3 (LAG-3) ist ein Immuncheckpoint, der T-Zell-Aktivitäten hemmt und in vielen Tumorarten, einschliesslich des Melanoms, hochreguliert ist (6–9). Relatlimab, ein humaner LAG-3-gerichteter Antikörper, stellt die Effek-

torfunktion von «erschöpften» T-Zellen wieder her (Abb. 1). Die Rationale für eine Kombination der zwei unterschiedlichen Immuncheckpoints Anti-LAG-3-Antikörper und Anti-PD1-Antikörper beruht darauf, dass sie häufig gemeinsam auf tumorinfiltrierenden Lymphozyten exprimiert werden und zur Erschöpfung der T-Zellen beitragen. Folglich könnte die doppelte Inhibition einen synergistischen Effekt haben (10, 11).

Die randomisierte, doppelblinde Phase-II/III-Studie RELATIVITY-047 untersuchte bei mehr als 700 Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom die Therapie mit Relatlimab (160 mg, q4w) plus Nivolumab (480 mg, q4w) versus Nivolumab-Monotherapie (480 mg, q4w) als Erstlinienbehandlung. Erstmals konnte darin gezeigt werden, dass die gezielte Behandlung von LAG-3 und PD-1 der PD-1-Monotherapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen ist (12).

Die 714 Studienteilnehmer (58,3% Männer) waren im Median 63 Jahre alt und 8,4% der Patienten hatten bereits eine (neo-)adjuvante Therapie erhalten. Eine BRAF-Mutation lag bei 38,5% der Patienten vor, bei 75,2% der Patienten eine LAG-3-Expression  $\geq 1\%$  und bei 41,0% eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ .

Das progressionsfreie Überleben wurde durch die Kombination von Relatlimab plus Nivolumab im Vergleich zur Monotherapie von median 4,63 auf 10,12 Monate signifikant verlängert (HR: 0,75; 95%-KI: 0,62–0,92;  $p = 0,0055$ ). Nach 12 Monaten waren 47,7 vs. 36,0% der Patienten progressionsfrei. Ein Vorteil durch die duale Checkpoint-Inhibition wurde für alle untersuchten Subgruppen, wie u. a. hinsichtlich LAG-3-Expression < oder  $\geq 1\%$ , LDH, ECOG-Status und BRAF-Mutation, beobachtet.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Relatlimab plus Nivolumab, meist Grad 1–2, waren Pruritus, Fatigue, Rash, Arthralgie, Hypothyreose und Diarrhoe. Therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad 3–4 wurden bei 18,9% der Patienten unter Kombinationstherapie und bei 9,7% der Patienten im Nivo-

#### ABSTRACT

##### Immunologic therapies in metastatic melanoma – an update.

The introduction of immune checkpoint inhibitors has fundamentally improved the prognosis of metastatic melanoma. However, there remains a high need for new treatment options for approximately half of melanoma patients who are primarily or secondarily resistant to currently available therapies. Diverse approaches to new therapies, in particular combination therapies with immunotherapeutics as well as sequencing, are the focus of current research. The decision between targeted therapies and immunotherapies as first-line therapy and their sequencing is being investigated in prospective studies. Exciting results can also be expected from LAG-3 antibody combinations as well as neoadjuvant trials. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) therapy should be evaluated in patients without standard options and will hopefully become more widely available soon, since this personalised therapy approach can also achieve long-term remissions.

**Keywords:** Melanoma, Immunologic therapies, PD-L1 inhibitor, BRAF inhibitor, tumor-infiltrating lymphocytes



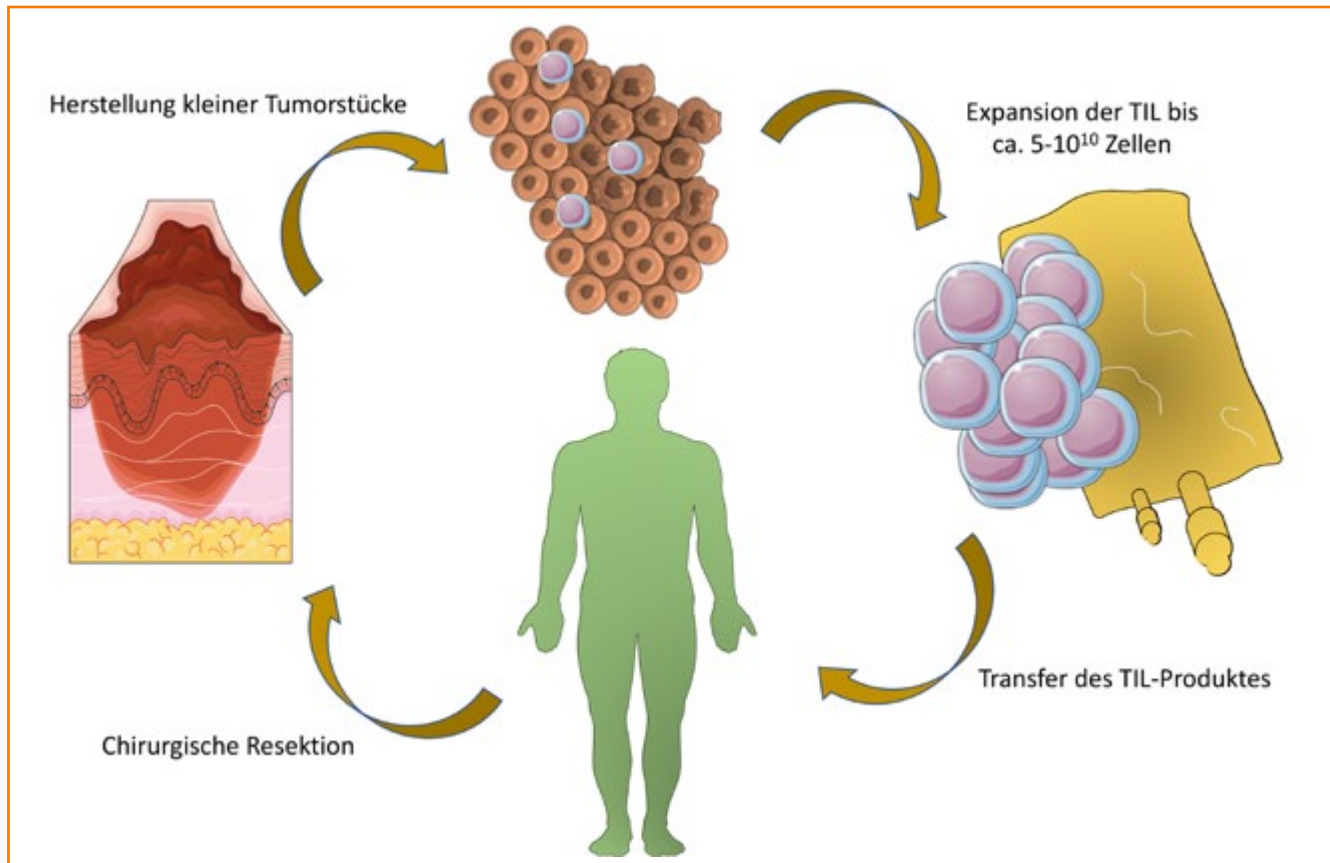


Abbildung 2: Übersicht über den Prozess der TIL-Herstellung: In einem ersten Schritt werden Tumorstücke (meistens Metastasen) chirurgisch entfernt. In einem weiteren Schritt werden diese Tumorstücke mit einer hohen Dosis Interleukin-2 behandelt, so dass spezifisch tumorinfiltrierende T-Zellen zu einer hohen Anzahl expandiert werden. Im Idealfall werden den Patienten  $50\text{--}100 \times 10^9$  TIL zurückgegeben. Die Patienten werden vor dem Transfer mit Cyclophosphamid und Fludarabin lymphodepletiert. Quelle: Heinz Läubli, 2021.

Progress unter einer früheren kombinierten CTLA-4-/PD-1-Immuntherapie zeigten 33,3% der Patienten ein Ansprechen und in 66,7% der Fälle konnte eine Krankheitskontrolle erzielt werden. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens wurde ein Median von 4,2 Monaten mit einer 6-Monatsrate von 42,9% und einer 12-Monatsrate von 18,5% beobachtet. Das Gesamtüberleben betrug im Median 14,0 Monate. Nach 6 Monaten lag das Gesamtüberleben bei 77,3% und nach 12 Monaten bei 54,5%. Therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden insgesamt bei 96,1% der Patienten (Grad 3–4 bei 45,6%) gesehen. Die Nebenwirkungen führten bei 7,8% der Patienten zu einem Therapieabbruch.

Die Ergebnisse von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zeigen das Potenzial einer vielversprechenden Behandlungsoption für dieses prognostisch schlechte Patientenkollektiv.

#### ■ Tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL)

In der Immuntherapie beim metastasierten Melanom eröffnet ein personalisierter Ansatz mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) neue Perspektiven, vor allem für Patienten mit Progress unter Immuncheckpoint-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren (Abb. 2). Der adoptive Zelltransfer (ACT)

von tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) wird bereits seit einigen Jahrzehnten angewandt, allerdings lediglich an spezialisierten Kliniken (17–19). Die ersten Versuche mit TIL-Therapien (genannt TIL-ACT) wurden Ende der 80er Jahre und in den 90er Jahren durchgeführt (20, 21). Die Ansprechraten und auch die langzeitige Krankheitskontrolle bei Melanompatienten mit TIL-ACT liegt in diesen Kohorten zwischen 30 und 50%. Ausgewählte Zentren weltweit konnten diese Resultate bestätigen (22–25). Die Evidenz – wenn auch nicht aus randomisierten klinischen Studien – spricht dafür, dass bei Patienten mit metastasiertem Melanom, welche resistent gegenüber einer Therapie mit ICI waren, eine Behandlung mit TIL-ACT vielversprechend ist (17–19, 26).

Die TIL-Therapie kommt in praktisch keiner Guideline zur Behandlung des metastasierten Melanoms vor. Bei Patienten, welche jedoch nicht auf Immuncheckpoint-Inhibitoren (anti-PD-1 und/oder anti-CTLA-4) und bei vorhandener BRAF-Mutation nicht auf spezifische Inhibitoren (BRAF/MEK-Inhibitoren) angesprochen haben, ist die Prognose in den meisten Fällen infaust und das mittlere Überleben beträgt wenige Monate. Die TIL-ACT zeigt in verschiedenen Studien ein robu-

Tabelle 1

**Studien mit T-VEC als Mono- oder Kombinationstherapie beim metastasierten Melanom**

Intratumorale Therapie	Abgeschlossene Studien	Aktuelle Studien
Talimogen laherparepvec (T-VEC)	Phase-III-Studie (OPTiM): DOR: 16,3%; ORR: 26,4%; CR: 10,8%	Phase-III-Studie mit Pembrolizumab +/- T-VEC (KEYNOTE-034) (NCT02263508)
	Phase-II-Studie (T-VEC + Ipilimumab): ORR: 39%; CR: 13%	einarmige Phase-II-Studie mit T-VEC + Pembrolizumab in Anti-PD-1/PD-L1 refraktären Patienten (NCT02965716)
	Phase-Ib-Studie (T-VEC + Pembrolizumab; MASTERKEY-265): CR: 43%; 4-Jahres-PFS: 56%; OS: 71%	Phase-II-Studie mit OP+/- T-VEC im neoadjuvanten Setting (NCT02211131)

DOR: durable response rate, ORR: overall response rate, CR: complete remission, PFS: progression free survival, OS: overall survival. Modifiziert nach Ferrucci PF et al. (33).

tes Ansprechen von 30 bis 50%, welches häufig langanhaltend ist. Ein Hindernis ist sicherlich die aufwendige Produktion, zudem verfügt nicht jedes Spital über eine GMP-Einheit. Kommerzielle Produktionen (wie z. B. von der Firma Iovance in Studien aktuell getestet) sowie ein Ausbau der bestehenden TIL-Programme (in der Schweiz am CHUV in Lausanne und an unserem Zentrum am USB in Basel) könnten jedoch diese Therapie für viele Patienten zugänglich machen. Für fitte Melanompatienten sollte diese Therapieform in der Regel geprüft werden. Wir halten es für sinnvoll, auch wenn keine grossen randomisierten Studien vorliegen, dass diese Behandlungsform in den Guidelines in Zukunft berücksichtigt werden würde.

■ **Talimogen laherparepvec (T-VEC)**

Das seit März 2017 in der Schweiz zugelassene onkolytische Virus Talimogen laherparepvec (T-VEC) wird erfolgreich bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren Melanomen mit regionalen oder entfernten Metastasen (Stadien IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Metastasen eingesetzt. Eine Übersicht zu bereits abgeschlossenen und aktuellen Studien ist in der *Tabelle 1* aufgeführt. Die Phase-III-Studie OPTiM von 2016 zeigte erstmals, dass T-VEC zu einer Verringerung der Metastasengrösse  $\geq 50\%$  bei 64% der injizierten Läsionen, 34% der nicht-injizierten, nicht-viszeralen Läsionen und 15% der viszeralen Läsionen führt und einer subkutanen GM-CSF-Injektion überlegen ist (27). Eine komplette Remission trat bei 47% der injizierten Läsionen, bei 22% der nicht-injizierten, nicht-viszeralen Läsionen und bei 9% der viszeralen Läsionen auf. Diverse Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Kombination von T-VEC und Checkpoint-Inhibitoren (CTLA-4- bzw. PD-1-Inhibitoren) eine synergistische Wirksamkeit insbesondere bei der Kontrolle von systemischen Erkrankungen erzielen kann. So konnten in einer

Phase-Ib/III-Studie höhere Ansprechraten und höhere Raten an kompletten Remissionen im Vergleich zu den Monotherapien gezeigt werden (28, 29). Der randomisierte, doppelblinde Phase-III-Teil dieser Studie läuft derzeit (ClinicalTrials.gov: NCT02263508) und sieht den Einschluss von 660 Patienten vor, von denen die Hälfte die Kombinationstherapie erhält und die andere Hälfte im Kontrollarm Pembrolizumab mit intratumoralem Placebo (30).

In einer Fallserie von 10 Melanompatienten im Stadium III-IVM1b, die mit T-VEC zusätzlich zu Pembrolizumab, Nivolumab oder Nivolumab plus Ipilimumab behandelt wurden, konnte eine Gesamtansprechraten von 90% beobachtet werden, wobei 60% der Patienten in dieser Kohorte eine komplette Remission erreichten (31). Ebenso konnte in einer retrospektiven Multizenterstudie, die das Therapieansprechen bei unresektablem Melanom Stadium IIIB-IIID mit Intransit- und Satellitenmetastasen analysierte, gezeigt werden, dass Patienten, die PD-1 und intraläsionales T-VEC (n = 12) erhielten, eine Ansprechraten von 41,7% und eine Krankheitskontrolle von 75% hatten im Vergleich zu 31,4 bzw. 54,3% unter einer PD1-Monotherapie (32).

**Uveales Melanom**

Die Behandlung des metastasierten Aderhautmelanoms ist nach wie vor eine Herausforderung. Das seltene uveale Melanom stellt einen Anteil von 3 bis 5% aller Melanome dar und metastasiert häufig hepatisch (34). Die Prognose des metastasierten Aderhautmelanoms ist sehr limitiert mit einem Gesamtüberleben nach 12 Monaten von ungefähr 52% (35, 36). Bislang fehlen spezifische Therapieansätze für Patienten mit einem metastasierten uvealen Melanom, das sich vom primär kutanen und mukosalen Melanom unterscheidet. Die onkogenen Treibermutationen in GNAQ oder GNA11 wurden bei etwa 85% der uvealen Melanome identifiziert (36–38).

## Merkpunkte

- Patienten mit metastasiertem Melanom weisen ein melanomspezifisches Gesamtüberleben von 56% unter der Immunkombinationstherapie nach 6,5 Jahren auf.
- Kürzlich wurde in der Schweiz die Triple-Kombinationstherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab plus dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib und dem MEK-Inhibitor Cobimetinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600E-Mutation zugelassen.
- Vielversprechende Phase-II-Studien zur neoadjuvanten Immuntherapie deuten auf einen möglichen Paradigmenwechsel in der Behandlung des Melanoms im Stadium IIIB/C.
- Neue Kombinationstherapieansätze mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wie z. B. Anti-LAG-3 Antikörper stehen derzeit im Fokus der Forschung.
- Ein personalisierter Ansatz in der Immuntherapie beim metastasierten Melanom mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) eröffnet neue Perspektiven für Patienten mit Progress unter Immuncheckpoint-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren.

### Neuer Therapieansatz mit Tebentafusp

Tebentafusp ist ein bispezifisches Fusionsprotein, das über eine hochaffine T-Zell-Rezeptor-Bindungsdomäne und eine Anti-CD3-T-Zell-aktivierende Domäne auf gp100 – ein Melanom-assoziiertes Antigen – wirkt, wodurch T-Zellen zur Zerstörung von gp100-exprimierenden Tumorzellen umgeleitet werden (39). Piperno-Neumann et al. präsentierten die Daten der Phase-III-Studie IMCgp100-202 zu Tebentafusp im Vergleich zu einer vom Prüfarzt gewählten, verfügbaren Therapie im Rahmen der diesjährigen Jahrestagung der American Association for Cancer Research (AACR). Hierbei handelt es sich um die erste Phase-III-Studie, die einen Überlebensvorteil mit Tebentafusp bei zuvor unbehandelten HLA-A\*02:01-positiven Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom zeigt (40). Die insgesamt 378 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Tebentafusp (n = 252) oder die Wahl des Prüfarztes, die die Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab (n = 103) und Ipilimumab (n = 16) oder das Chemotherapeutikum Dacarbazin (n = 7) umfasste. Die Studienteilnehmer waren im Tebentafusp- bzw. Vergleichsarm im Median 64 bzw. 66 Jahre alt. Hepatische Metastasen lagen bei 52 bzw. 47% vor. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten war das Sterberisiko bei den mit Tebentafusp behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten, die nach dem Zufallsprinzip der Wahl des Prüfarztes zugewiesen wurden, fast halb so hoch. Darüber hinaus lag die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten im Tebentafusp-Arm bei 73,2%, verglichen mit 58,5% im Prüfarzt-Arm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im progressionsfreien Überleben (HR: 0,73) war statistisch signifikant, aber viel geringer im Vergleich zum Gesamtüberleben. Die Ansprechraten betragen 9% mit Tebentafusp und 5% nach Wahl des Prüfarztes. Therapiebedingte

unerwünschte Ereignisse waren überschaubar und traten in den ersten Wochen auf. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Rate der Behandlungsabbrüche in der Tebentafusp-Kohorte niedriger war als in der Kohorte nach Wahl des Prüfarztes (2 vs. 4,5%).

Tebentafusp hat das Potenzial, eine praxisverändernde Therapie für Patienten mit dieser Erkrankung zu werden. Basierend auf diesen Phase-III-Studienergebnissen hat Tebentafusp (IMCgp100) im Februar 2021 die FDA-Zulassung erhalten für die Behandlung von HLA-A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Aderhautmelanom.

### Resümee

Die Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren hat die Prognose des metastasierten Melanoms grundlegend verbessert. Dennoch besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Behandlungsoptionen für ungefähr die Hälfte der Melanompatienten, die auf die derzeit verfügbaren Therapien primär oder sekundär resistent sind. Diverse neue Therapieansätze, insbesondere Kombinationstherapien mit Immuntherapeutika sowie Sequenzierungen, stehen im Fokus der aktuellen Forschung. Die Entscheidung zwischen zielgerichteten Therapien und Immuntherapien als Erstlinientherapie und deren Sequenz wird in prospektiven Studien untersucht (SECOMBIT [NCT02631447], DREAMseq [NCT02224781]). Spannende Ergebnisse sind auch von weiteren LAG-3-Antikörper-Kombinationen sowie neoadjuvanten Studien zu erwarten. Die TIL-Therapie sollte bei Patienten ohne Standardoptionen evaluiert werden und wird hoffentlich bald breiter zur Verfügung stehen, da unter dieser Therapie auch Langzeitremissionen möglich sind. In Basel wird diese Therapie aktuell im Rahmen einer Studie (BaseTIL, NCT04165967) angeboten.

Für die Zukunft in der Therapie des metastasierten malignen Melanoms ist neben der Entwicklung neuer Medikamente und auch zellulärer Therapien sowie ihrer Kombinationen auch die professionelle, interdisziplinäre Zusammenarbeit im Management von deren Nebenwirkungen essenziell. Hierbei steht der Patient mit seinen individuellen Bedürfnissen im Mittelpunkt, um bei längerem Überleben eine gute Lebensqualität mittels ärztlich empathischer, pflegerischer, psychoonkologischer und sozialmedizinischer Unterstützung zu erhalten. Um diesem Anspruch zu genügen, haben viele Kliniken spezifische dermato-onkologische Sprechstunden mit einem interdisziplinären Team eingeführt. Zum Beispiel werden am Universitätsspital Basel Patienten mit Hauttumoren im Rahmen einer dermato-onkologischen

Sprechstunde und eines Hauttumorboards interdisziplinär von medizinischen Onkologen und Dermatologen betreut. Ein molekulares und immunologisches Tumorboard bietet zudem die Möglichkeiten, Befunde und Therapien bzw. Nebenwirkungen breit interdisziplinär auch mit Kollegen der Pathologie, medizinischen Genetik, Rheumatologie, Endokrinologie und anderen zu besprechen (41).

**Dr. med. Lara Valeska Maul (Erstautorin)**  
Oberärztin  
Klinik für Dermatologie  
E-Mail: laravaleska.maul@usb.ch

**Prof. Dr. Alfred Zippelius (Letztautor)**  
Stv. Chefarzt  
Klinik für Onkologie

Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4  
4031 Basel

### Interessenkonflikte:

LVM: Honorare für Beiräte und Beratung (alle an die Institution gezahlt) von Amgen, Ammiral, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sanofi-Aventis.

HL: Honorare für Beiräte und Beratung (alle an die Institution gezahlt) von Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Hoffmann-La Roche, Palleon Pharmaceuticals, und GlycEra.

AN: Honorare für Beiräte und Beratung (alle an die Institution gezahlt) von Ammiral, Amgen, Biomed, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Galderma, LEO Pharma, Janssen-Cilag, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis, UCB.

AZ: Honorare für Beiräte und Beratung (alle an die Institution gezahlt) von Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Hoffmann-La Roche, NBE Therapeutics, Secarna, ACM Pharma und Hookipa. Nicht-kommerzielle Forschungsvereinbarungen mit Hoffmann-La Roche, NBE Therapeutics, Secarna, ACM Pharma, Hookipa und BeyondSpring.

### Referenzen

1. Terheyden P et al.: The Systemic Treatment of Melanoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(29-30):497-504.
2. Wolchok JD et al.: CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39:9506.
3. Gutzmer R et al.: Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1835-1844.
4. Rozeman EA et al.: Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):948-960.
5. Blank CU et al.: First safety and efficacy results of PRADO: A phase II study of personalized response-driven surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in resectable stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15\_suppl):10002-10002.
6. Durham NM et al.: Lymphocyte Activation Gene 3 (LAG-3) modulates the ability of CD4 T-cells to be suppressed in vivo. *PLoS One.* 2014;9(11):e109080.
7. Workman CJ et al.: Lymphocyte activation gene-3 (CD223) regulates the size of the expanding T cell population following antigen activation in vivo. *J Immunol.* 2004;172(9):5450-5455.
8. Grosso JF et al.: LAG-3 regulates CD8+ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems. *J Clin Invest.* 2007;117(11):3383-3392.
9. Hemon P et al.: MHC class II engagement by its ligand LAG-3 (CD223) contributes to melanoma resistance to apoptosis. *J Immunol.* 2011;186(9):5173-5183.
10. Woo SR et al.: Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res.* 2012;72(4):917-927.
11. Anderson AC et al.: Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity.* 2016;44(5):989-1004.
12. Lipson E et al.: Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). *J Clin Oncol.* 2021; 39(15\_suppl):9503-9503.
13. Long L et al.: The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy. *Genes Cancer.* 2018;9(5-6):176-189.
14. Kato Y et al.: Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212513.
15. Kimura T et al.: Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model. *Cancer Sci.* 2018;109(12):3993-4002.
16. Arance AM et al.: Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with advanced melanoma and confirmed progression on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Updated findings of LEAP-004. *J Clin Oncol.* 2021;39(15\_suppl): 9504.
17. Rohaan MW et al.: Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):102.
18. Rosenberg SA et al.: Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science.* 2015;348(6230):62-68.
19. June CH et al.: Adoptive cellular therapy: a race to the finish line. *Sci Transl Med.* 2015;7(280):280ps7.
20. Rosenberg SA et al.: Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(15):1159-1166.
21. Goedegebuure PS et al.: Adoptive immunotherapy with tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in patients with metastatic malignant melanoma and renal cell carcinoma: a pilot study. *J Clin Oncol.* 1995;13(8):1939-1949.
22. Forget MA et al.: Prospective Analysis of Adoptive TIL Therapy in Patients with Metastatic Melanoma: Response, Impact of Anti-CTLA4, and Biomarkers to Predict Clinical Outcome. *Clin Cancer Res.* 2018;24(18):4416-4428.
23. Saint-Jean M et al.: Adoptive Cell Therapy with Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Advanced Melanoma Patients. *J Immunol Res.* 2018;2018:3530148.
24. Besser MJ et al.: Comprehensive single institute experience with melanoma TIL: Long term clinical results, toxicity profile, and prognostic factors of response. *Mol Carcinog.* 2020;59(7):736-744.
25. van den Berg JH et al.: Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) therapy in metastatic melanoma: boosting of neoantigen-specific T cell reactivity and long-term follow-up. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e000848.
26. Sarnaik AA et al.: Lifileuceal, a Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy, in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(24):2656-2666.
27. Andtbacka RH et al.: Patterns of Clinical Response with Talimogene Laherparepvec (T-VEC) in Patients with Melanoma Treated in the OPTIM Phase III Clinical Trial. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(13):4169-4177.
28. Puzanov I et al.: Talimogene Laherparepvec in Combination With Ipilimumab in Previously Untreated, Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2619-2626.
29. Ribas A et al.: Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell.* 2017;170(6):1109-1119.e10.
30. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02263508>.
31. Sun L et al.: Talimogene Laherparepvec combined with anti-PD-1 based immunotherapy for unresectable stage III-IV melanoma: a case series. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):36.
32. Zarella A et al.: Clinical characteristics and therapy response in unresectable melanoma patients stage IIIB-IIID with in-transit and satellite metastases. *Eur J Cancer.* 2021;152:139-154.
33. Ferrucci PF et al.: Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1383.
34. Singh AD et al.: Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011;118(9):1881-1885.
35. Piulats JM et al.: Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naive Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):586-598.
36. Rantala ES et al.: Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res.* 2019;29(6):561-568.
37. Gaffal E. Research in practice: Therapeutic targeting of oncogenic GNAQ mutations in uveal melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(11):1245-1248.
38. Khoja L et al.: Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1370-1380.
39. Middleton MR et al.: Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 Bispecific Fusion Protein Targeting gp100, Potently Activated Antitumor Immune Responses in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26(22):5869-5878.
40. Piperno-Neumann S et al.: Phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma. Presented at: AACR Annual Meeting 2021; DOI: 10.1158/1538-7445.AM2021-CT002
41. Läubli H et al.: Immune tumor board: integral part in the multidisciplinary management of cancer patients treated with cancer immunotherapy. *Virchows Arch.* 2019;474(4):485-495.