

Highlights Hauttumoren 2025

Neoadjuvante Strategien beim Melanom und neuer Standard beim Hochrisiko-cSCC

Das Jahr 2025 brachte in der Dermato-Onkologie mehrere Entwicklungen, die unmittelbare Konsequenzen für die klinische Praxis haben. Insbesondere beim resezierbaren Melanom verschiebt sich der therapeutische Schwerpunkt zunehmend in die neoadjuvante Situation, während für das Hochrisiko-Plattenepithelkarzinom nun robuste Daten den Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie stützen. Die entsprechenden Studiendaten wurden am Swiss Oncology & Hematology Congress von PD Dr. med. Johanna Mangana, Universitätsspital Zürich, zusammengefasst.

Die Behandlung des resezierbaren Melanoms ab Stadium III befindet sich in einem grundlegenden Wandel. Zwei randomisierte Studien – SWOG S1801 und NADINA – haben gezeigt, dass eine neoadjuvante Immuntherapie der ausschliesslich adjuvanten Strategie überlegen ist. In der primären Analyse der Phase-II-Studie SWOG S1801 war das ereignisfreie Überleben (EFS) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 15 Monaten bei den Patienten mit einem resezierbaren Melanom Stadium IIIB-IV, die sowohl neoadjuvant als auch adjuvant Pembrolizumab (Pembro) erhielten, signifikant höher als bei den Patienten, die nur adjuvant Pembro bekamen (1). Die aktuelle Auswertung der Daten, mit einem medianen Follow-up von 44 Monaten, bestätigte den Benefit der zusätzlichen neoadjuvanten Pembro-Gabe mit einem 3-Jahres-EFS von 68% im Vergleich zu 56% bei lediglich adjuvanter Immuntherapie (Hazard Ratio [HR]: 0,67; 95%-Konfidenzintervall [KI:] 0,42 – 0,94; $p = 0,02$) (2). Zudem waren die Raten für ein pathologisches Komplettansprechen bzw. ein tiefes pathologisches Ansprechen hoch (37,7 und 52,8%). Die Daten bezüglich Gesamtüberleben (OS) sind noch unreif, zeigten jedoch weiterhin einen Trend zugunsten der zusätzlichen neoadjuvanten Behandlung mit Pembro (3-Jahres-OS: 84 vs. 73%, HR: 0,66; 95%-KI: 0,42 – 1,02).

Neoadjuvante Immuntherapie als neuer Standard

Die NADINA-Studie ging noch einen Schritt weiter und untersuchte bei Patienten mit einem resezierbaren Melanom Stadium III und mindestens einer Lymphknotenmetastase eine duale neoadjuvante Immuntherapie mit Ipilimumab (Ipi) und Nivolumab (Nivo), gefolgt von Operation und einer responsgesteuerten adjuvanten Therapie mit Nivo im Vergleich zu einer adjuvanten Nivo-Therapie (3). Bei einem medianen Follow-up von 9,9 Monaten ergab die erste Analyse der Daten ein signifikant besseres EFS durch die zusätzliche neoadjuvante Therapie (83,7 vs. 57,2% nach 12 Monaten, $p < 0,0001$). Das am ESMO 2025 vorgestellte Update der Studie, mit einem medianen Follow-up von nun 25,2 Mona-

ten, zeigte neben dem signifikant besseren EFS (77,3 vs. 55,7% nach 24 Monaten, HR: 0,40; 95%-KI: 0,28 – 0,57; $p < 0,001$) auch ein signifikant besseres fernmetastasenfreies Überleben (DMFS, 82,8 vs. 63,9% nach 24 Monaten, HR: 0,43; 95%-KI: 0,29 – 0,64; $p < 0,001$) (4). Besonders eindrücklich war der prognostische Wert des pathologischen Ansprechens: Patienten mit pathologischer Komplettremission wiesen sehr gute Ergebnisse auf (DMFS: 98% nach 24 Monaten). Fehlte ein pathologisches Ansprechen, lag die DMFS-Rate dagegen lediglich bei 55%.

Beide Studien haben dazu beigetragen, dass die neoadjuvante Immuntherapie inzwischen als neuer Standard für Patienten mit resezierbarem Melanom und makroskopischer Lymphknotenbeteiligung angesehen wird, auch in der aktuellen Version der Schweizer Melanom-Leitlinie (5). In der klinischen Praxis gilt es jedoch, den Zugewinn an Wirksamkeit gegenüber der erhöhten Toxizität – insbesondere beim dualen Regime (Toxizitäten \geq Grad 3 bei rund 30% vs. etwa 20% unter Pembrolizumab-Monotherapie) – abzuwägen.

Biomarker: (noch) nicht entscheidungsleitend

Begleitend zu den klinischen Ergebnissen wurden in der NADINA-Studie intratumorale Biomarker untersucht (4). Ein hohes Tumormutationsniveau (Tumor Mutational Burden, TMB), eine ausgeprägte Interferon-Gamma-Signatur sowie eine hohe PD-L1-Expression waren mit einem besseren ereignisfreien Überleben assoziiert.

Unabhängig davon zeigte die Analyse des pathologischen Ansprechens einen ausgeprägten prognostischen Effekt: Patienten mit pathologischer Komplettremission wiesen ein sehr gutes Outcome auf, während insbesondere bei Patienten mit nahezu kompletter pathologischer Remission ein weniger günstiger Krankheitsverlauf beobachtet wurde.

Insgesamt unterstreichen diese Befunde das Potenzial biologischer und funktioneller Marker für eine zukünftige Individualisierung der neoadjuvanten Therapie, haben derzeit jedoch noch keine Konsequenz für die Patientenselektion oder Therapieentscheidung im klinischen Alltag.

TIL-Therapie beim PD 1 refraktären metastasierten Melanom

Trotz des Erfolgs von Checkpoint-Inhibitoren bleibt das metastasierte Melanom nach Versagen einer PD 1 basierten Therapie eine therapeutische Herausforderung. Einen wichtigen Fortschritt stellen hier autologe Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TIL) dar. Mit Lifileucel hat die FDA im Februar 2024 erstmals eine kommerziell verfügbare autologe TIL-Therapie für Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom zugelassen, die bereits mit einem PD-1-Blocker und – bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation – mit einem BRAF- und allenfalls MEK-Inhibitor behandelt wurden. Basis dieser Zulassung bildete die Phase-II-Studie C-144-01 (6). Die primäre Analyse zeigte bei stark vorbehandelten Patienten (n = 153; median 3 Vortherapien) eine objektive Ansprechrate (ORR) von 31,4%, mit 5,2% kompletten und 26,1% partiellen Remissionen. Die mediane Ansprechdauer war nach einem medianen Follow-up von 27,6 Monaten noch nicht erreicht. Die aktualisierten Langzeitdaten bestätigten diese Ergebnisse: Nach fünf Jahren hatten 28 Patienten (18%) das Follow-up abgeschlossen, bei unveränderter ORR von 31,4% (7). Die mediane Ansprechdauer lag bei 36,5 Monaten.

Der Einsatz von Lifileucel ging mit Toxizitäten einher, die vor allem auf die lymphodepletierende Chemotherapie und die anschließende Interleukin 2 Gabe zurückzuführen waren. Ihre Inzidenz nahm jedoch im Verlauf der ersten zwei Wochen nach der Lifileucel-Infusion rasch ab.

Mit der TIL-Therapie steht erstmals eine Option für stark vorbehandelte Melanompatienten zur Verfügung, die über eine kurzfristige Krankheitskontrolle hinausgeht und bei einer Subgruppe von Patienten ein langfristiges Überleben ermöglicht.

Neuer Standard beim Hochrisiko-cSCC

Auch beim kutanen Plattenepithelkarzinom (cSCC) zeichnete sich 2025 ein praxisverändernder Fortschritt ab. Während die chirurgische Resektion bei den meisten Patienten kurativ ist, besteht bei definierten Hochrisikokonstellationen ein erhebliches Rezidivrisiko. Die randomisierte Phase-III-Studie C-POST untersuchte bei Patienten mit Hochrisiko-cSCC den Einsatz von Cemiplimab als adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion und adjuvanter Radiotherapie (8). Die Definition eines hohen Risikos umfasste sowohl nodale Kriterien wie extranodales Wachstum oder multiple befallene Lymphknoten als auch nicht nodale Faktoren wie In-transit-Metastasen, eine relevante perineurale Invasion oder rezidivierende Tumore.

Insgesamt wurden 415 Patienten randomisiert. Bei einem medianen Follow-up von 24 Monaten zeigte Cemiplimab eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) im Vergleich zu Plazebo (HR: 0,32; p < 0,001). Die geschätzte 24-Monats-DFS-Rate betrug 87,1% unter Cemiplimab gegenüber 64,1% unter Plazebo. Darüber hinaus reduzierte Cemiplimab sowohl das Risiko lokoregionärer Rezidive als auch das Auftreten von Fernmetastasen deutlich.

Das Sicherheitsprofil umfasste die bekannten Nebenwirkungen einer PD-1-Blockade. Toxizitäten \geq Grad 3 traten bei 23,9% der mit Cemiplimab behandelten Patienten auf, verglichen mit 14,2% unter Plazebo. Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse war mit 9,8% versus 1,5% insgesamt selten.

Aufgrund dieser Resultate sollte eine adjuvante Immuntherapie für Hochrisikopatienten mit cSCC möglichst rasch in das Standardtherapieangebot entsprechend spezialisierter Zentren integriert werden. □

Therese Schwender

Quelle: Session «Highlights of the Year». Swiss Oncology & Hematology Congress (SOHC), 21. November 2025, Basel.

Referenzen:

1. Patel SP et al.: Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023;388:813-823.
2. Sondak VK et al.: 3-year survival with neoadjuvant-adjuvant pembrolizumab from SWOG S1801. *ESMO Congress 2025 - Abstract 16010.*
3. Blank CU et al.: Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2024;391:1696-1708.
4. Lucas MW et al.: Two-year clinical update and first biomarker analyses of the phase III NADINA trial comparing neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab versus adjuvant nivolumab in resectable stage III melanoma. *ESMO Congress 2025 – Abstract LBA57.*
5. Mangana J et al.: The updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly.* 2025;155:4210
6. Chesney J et al.: Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study. *J Immunother Cancer.* 2022;10:e005755.
7. Medina T et al.: Long-Term Efficacy and Safety of Lifileucel Tumor-Infiltrating Lymphocyte Cell Therapy in Patients With Advanced Melanoma: A 5-Year Analysis of the C-144-01 Study. *J Clin Oncol* 2025;43:3565-3572.
8. Rischin D et al.: Adjuvant Cemiplimab or Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2025;393:774-785.