

Update Melanom

Wieder mehr Licht im Dunkeln

Das maligne Melanom stellt bei Männern und Frauen die vierthäufigste Krebserkrankung in der Schweiz dar. Mit über 2000 Neuerkrankungen pro Jahr weist die Schweiz die höchste Melanominzidenz in Europa auf (1). Die Erkrankungshäufigkeit des malignen Melanoms hat sich in den vergangenen 20 Jahren in der Schweiz beinahe verdoppelt, während die Sterberaten in dieser Zeit relativ stabil geblieben sind.

Le mélanome malin représente chez les hommes et les femmes le quatrième cancer le plus courant en Suisse. Avec plus de 2000 nouveaux cas par an, la Suisse a la plus forte incidence du mélanome en Europe (1). L'incidence du mélanome malin a presque doublé au cours des 20 dernières années en Suisse, alors que les taux de mortalité sont demeurés relativement stables au cours de cette période.

Bis vor wenigen Jahren konnte der Krankheitsverlauf des malignen Melanoms durch eine Systemtherapie nicht beeinflusst werden. Neuere Erkenntnisse in der Melanomforschung haben dazu geführt, dass die Erkrankung durch eine medikamentöse Therapie günstig beeinflusst werden kann.



Dr. med. Michael Mark
Chur



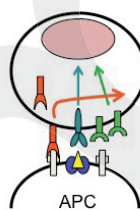
PD Dr. med. Roger von Moos
Chur

Adjuvante Systemtherapie

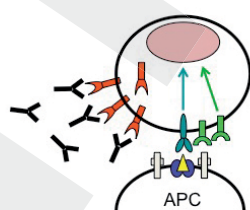
Maligne Melanome werden in der Mehrzahl der Fälle im Tumorstadium I-IIA diagnostiziert. Die Resektion alleine ist in 70–90% kurativ. Ab dem Stadium IIB erhöht sich das Rezidivrisiko erheblich, weshalb in diesen Situationen adjuvante Therapiestrategien entwickelt wurden. Keine der Studien mit Chemotherapien, Immunvaksinierungen und antihormonellen Ansätzen konnte adjuvant einen Benefit zeigen [2]. Seit den bezüglich dem „Rückfall-freien Überleben“ und auch Gesamtüberleben positiven Daten der Kirkwood-Studie ist die adjuvante Behandlung mit hochdosiertem Interferon alpha (HDI) sowohl in den USA wie auch in Europa bei Patienten mit einem Stadium IIB/III Melanom zugelassen [3]. In der Jahre später veranlassten gepoolten Analyse von 4 verschiedenen HDI-Studien war die Verbesserung des Gesamtüberlebens statistisch nicht mehr signifikant. Aufgrund des relevanten Nebenwirkungsprofils und der hohen Kosten wird die Behandlung in Europa sehr zurückhaltend eingesetzt. Zwei EORTC-Studien untersuchten den Nutzen einer adjuvanten intermediär-dosierten Interferon-Behandlung beim malignen Melanom. In einer kombinierten Analyse dieser Studien fand sich ein Überlebensvorteil nur in der Subgruppe mit mikroskopischem regionärem Lymphknotenbefall oder mit ulzeriertem Primärtumor. Die EORTC Melanom-Gruppe wird in einer weiteren Studie prospektiv prüfen, ob intermediär-dosiertes Interferon einen Stellenwert in der adjuvanten Situation beim malignen Melanom mit ulzeriertem Primarius hat. Aufgrund

ABB. 1 Wirkmechanismus Anti CTLA-4* Antikörper

Antwort des Immunsystems wird abgeschwächt



Antwort des Immunsystems bleibt erhalten und wird verstärkt



*Cytotoxic T-Lymphocyte

TAB. 1 Immunologische Nebenwirkungen				
	Ipilimumab plus DTIC (1) oder Second line Ipilimumab (2)		Placebo plus DTIC	
	Total (%)	Grad 3 und 4 (%)	Total (%)	Grad 3 und 4 (%)
Alle Nebenwirkungen Dermatologisch (1)	77.7	41.7	38.2	6
Puritus	29.6	2	6	0
Ausschlag	24.7	1.2	4.8	0
Gastrointestinal (1)				
Diarrhoe	36.4	4	15.9	0
Colitis	4.5	1.2	0	0
Hepatisch (1)				
erhöhte ALT	29.1	20.7	4.4	0.8
erhöhte ASAT	26.7	17.4	3.2	0.4
Hepatitis	1.6	1.2		
Endokrine Nebenwirkungen (2)	7,6	3,8	1,5	0
Hypothyreoidismus	1.5	0	1.5	0
Hypopituitarismus	2.3	1.6	0	0
Hypophysitis	1.5	2	0	0
Nebenniereninsuffizienz	1.5	0	0	0

des aktuellen Kenntnisstandes und des im Vergleich zu HDI deutlich günstigeren Nebenwirkungsprofils diskutieren wir an unserer Klinik mit jüngeren fitten Patienten mit ulzeriertem T3/T4-Tumor und/oder mikroskopischem regionärem Lymphknotenbefall eine wöchentliche subcutane Therapie mit pegyliertem Interferon alfa-2b für 18–24 Monate. Gespannt warten wir auf die Ergebnisse mit den bereits in der metastasierten Situation eingesetzten Medikamenten Ipilimumab und Vemurafenib (v.a. in Kombination mit MEK-Inhibitoren), welche in laufenden Studien auch in der adjuvanten Situation untersucht werden.

Palliative systemische Therapieoptionen

Bis vor Kurzem konnte keine der systemischen Therapien inklusive dem Zytostatikum Dacarbazin (DTIC), welches vielerorts nach wie vor als Standardbehandlung eingesetzt wird in einer randomisierten Phase III Studie einen signifikanten Überlebensvorteil beim metastasierten Melanom zeigen [4]. Nach jahrelanger intensiver Forschung sind nun endlich Fortschritte erzielt worden.

Antikörper gegen zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen 4 (CTLA-4)

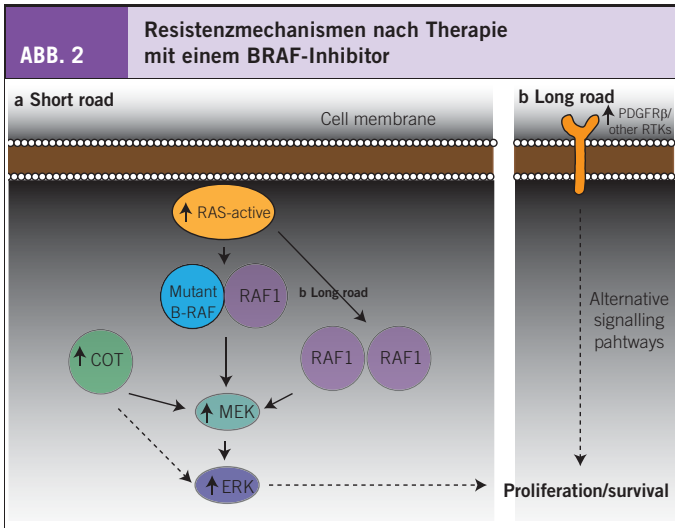
Diese Antikörper (Ipilimumab und Tremelimumab) gegen die Protein-Rezeptoren CTLA-4 an der Oberfläche von T-Zellen verhindern die Toleranz gegen Eigengewebe und verstärken eine Immunantwort gegen den Tumor (Abb. 1). Im Rahmen von zwei Phase III Studien konnte mit Ipilimumab der primäre Endpunkt eines verbesserten Überlebens erreicht werden. Dies sowohl als Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit einer Chemotherapie [5] als auch als Erstlinientherapie in Kombination mit DTIC [6]. Dabei betrug das mediane Gesamtüberleben mit Ipilimumab plus DTIC 11,2 Monate versus 9.1 Monate mit DTIC alleine (HR 0.72; p < 0.01). Das Ein- und Zweijahresüberleben konnte praktisch verdoppelt werden. Die Ansprechraten mit Ipilimumab sind mit 15% gering und im Bereich einer Behandlung mit DTIC anzusiedeln. Interessanterweise kann die antitumoröse Wirkung von Ipilimumab sehr spät nach mehreren Monaten eintreten und lange anhalten. Die Frage der optimalen Ipilimumab-Dosierung ist nach

wie vor ungeklärt. Wurde die Phase III Studie in zweiter Linie mit 3 mg/kg Körpergewicht (KG) durchgeführt, ist bei der Erstlinien-Studie 10mg/kg KG (jeweils 4 Gaben in 3-wöchentlichen Abständen) eingesetzt worden. Eine klärende Studie hierfür rekrutiert aktuell Patienten auch in der Schweiz (Universitätsspital Zürich). Ipilimumab ist beim metastasierten Melanom in der Schweiz nach Vorbehandlung in der Dosis von 3mg/kg KG registriert und kassenpflichtig. Schwere Autoimmun-Nebenwirkungen können während der Behandlung auftreten (siehe Tab. 1) und erfordern das Einleiten gezielter Massnahmen, weshalb solche Therapien nur erfahrenen Onkologen vorbehalten sind.

Zielgerichtete Therapien mit BRAF Tyrosinkinasehemmern (TKI) und MEK-Inhibitoren

Das BRAF-Kinase-Enzym ist ein wichtiger Bestandteil des sogenannten RAS-RAF-Signalweges, der am normalen Wachstum und Überleben von Zellen beteiligt ist. Mutierte Formen des BRAF-Proteins können eine Überaktivierung dieses Signalwegs bewirken, was zu unkontrolliertem Zellwachstum führen kann. Rund 40–60% aller Patienten mit malignem Melanom weisen eine solche BRAF-Mutation auf, wobei die BRAF V600E-Mutation die häufigste molekulare

TAB. 2 Ausgewählte Nebenwirkungen Vemurafenib		
Nebenwirkungen	Alle Grade (%)	Grad 3 und 4 (%)
Arthralgie	49	3
Hautausschlag	36	8
Müdigkeit	33	2
Photosensitivität	30	3
Plattenepithelkarzinom	12	12
Keratoakanthom	8	6
Papillome der Haut	18	<1



erstaunliche Ansprechrate in 76% (9% CR, 67% PR) bei einer weiteren Tumorstabilisierung in 24% der Fälle. Somit konnten initial sämtliche dieser vorbehandelten Patienten von der Behandlung profitieren bei einer mittleren Ansprechdauer von 10,5 Monaten. Aufgrund vielversprechender Resultate sind bereits Phase III Studien mit BRAF- und MEK-Inhibition im Gange.

Zielgerichtete Therapie bei C-KIT Mutationen

Eine chinesische Forschergruppe konnte im Rahmen einer grossen Analyse nachweisen, dass Patienten mit nachgewiesenen C-KIT-Mutationen ähnlich der BRAF-Mutation ein signifikant schlechteres Überleben aufweisen. C-KIT-Mutationen finden sich vor allem bei Patienten mit mukosalen und akralen Melanomen. Bei entsprechender Lokalisation existiert demnach bei diesen Patienten im Falle eines Mutationsnachweises die Möglichkeit einer spezifischen Therapie z.B. mit Imatinib oder Nilotinib. Wenn immer möglich sollten solche Patienten im Rahmen von Studien behandelt werden.

Angiogenese-Inhibition

Bereits Ende der 90er Jahre wurde der Angiogenese-Inhibitor und Immunmodulator Thalidomid beim metastasierten Melanom untersucht. Ein Effektivitätsnachweis konnte aber nicht erbracht werden bei zudem in Kombination mit DTIC erhöhter Toxizität. Im weiteren Verlauf wurden diverse Phase II Studien mit dem monoklonalen VEGF-Antikörper Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt. Vor allem bei rasch proliferierenden Hochrisiko-Tumoren (hohe LDH) und BRAF wild-Type Patienten scheinen diese Kombinationen den grössten Nutzen zu haben [10]. Interessante Phase 1-Daten mit Bevacizumab in Kombination mit Ipilimumab wurden am ASCO 2011 präsentiert. Gespannt dürfen wir auf die Fortsetzung dieses Therapieansatzes sein. Der Einsatz von Bevacizumab ausserhalb von prospektiven Studien kann zu diesem Zeitpunkt aber nicht generell empfohlen werden und sollte nur in Ausnahmefällen in Absprache mit Spezialzentren eingesetzt werden.

Ausblick

In der Behandlung des malignen Melanoms stehen uns interessante Zeiten bevor. Die Medikamente Vemurafenib und Ipilimumab können bei unseren Patienten eine Lebensverlängerung bei akzeptabler Verträglichkeit bewirken und haben mittlerweile den Weg in unseren klinischen Alltag gefunden. Durch die Kombination eines BRAF- mit einem MEK-Inhibitor erhofft man sich Resistenzbildungen zu verhindern unter gleichzeitiger Verminderung der Sekundär-Karzinombildung, wodurch diese Substanzen auch in der adjuvanten Situation geprüft werden können. Von immunmodulierenden Ipilimumab-Nachfolgemolekülen wie z.B. dem „programmed cell death protein 1“ (PD-1) dürfen bezüglich Wirksamkeit und Toxizität weitere Fortschritte erwartet werden. Weitere Bemühungen sind auch bezüglich der prognostisch ungünstigen und mit einer Therapieresistenz assoziierten NRAS-Mutation notwendig, damit die Behandlungsmöglichkeiten weiter verbessert werden können.

Dr. med. Michael Mark
PD Dr. med. Roger von Moos
 Abteilung Medizinische Onkologie
 Kantonsspital Graubünden
 Loestrasse 170, 7000 Chur
 michael.mark@ksg.ch

Veränderung darstellt und mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist. Im Rahmen einer grossen Phase III Studie wurden über 600 Patienten mit BRAF-Mutationen mit dem oralen BRAF TKI Vemurafenib behandelt [7]. Sämtliche primären (progressionsfreies Überleben – PFS, Gesamtüberleben – OS) und sekundären Endpunkte im Vergleich zum Kontrollarm DTIC wurden hierbei unabhängig von den Risikofaktoren und dem Geschlecht der Patienten erreicht.

Im Gegensatz zur Immuntherapie mit Ipilimumab tritt die Wirksamkeit von Vemurafenib häufig sehr rasch d.h. nach wenigen Tagen ein. Das Nebenwirkungsprofil umfasst unter anderem das Auftreten kutaner Plattenepithelkarzinome, weshalb regelmässige dermatologische Kontrollen unabdingbar sind (siehe auch 8, Tab. 2). Vemurafenib ist in der Schweiz beim metastasierten Melanom mit nachgewiesener BRAF V600-Mutation zugelassen und kassenpflichtig. 2012 wurde eine weitere Phase III Studie mit einem anderen BRAF-Inhibitor (Dabrafenib) publiziert. Die Ergebnisse waren mit Vemurafenib vergleichbar. Interessanterweise scheinen mit Dabrafenib weniger kutane Plattenepithelkarzinome aufzutreten. Leider kommt es wegen Resistenzbildungen in der Regel bereits nach mehrmonatiger Therapie mit einem BRAF-Inhibitor zu einer Krankheitsprogression. Der Resistenzmechanismus erfolgt im Wesentlichen über eine Hochregulierung der MEK Kinase, welche durch eine Mutation des N-RAS Gens über den PI3K-AKT Stoffwechselweg oder durch die Überexpression der COT-Kinase aktiviert wird. Ein alternativer MEK-unabhängiger Resistenzweg scheint durch die Überexpression des sogenannten Platelet-derived growth factor receptors β (PDGFRβ) vorzuliegen [9, Abb. 2]. Die Wirksamkeit eines MEK-Inhibitors wurde kürzlich in einer Phase III Studie nachgewiesen. Trametinib verbesserte das PFS wie auch das OS bei BRAF-Inhibitor-naiven Patienten mit nachgewiesener BRAF-Mutation (V600E/K) im Vergleich zu einer Chemotherapie (DTIC oder Paclitaxel) signifikant. Ein weiterer Vorteil in der Behandlung mit einem MEK-Inhibitor scheint darin zu liegen, das Auftreten sekundärer kutaner Plattenepithelkarzinome verhindern zu können.

Am ESMO-Meeting 2012 wurden bereits Phase II Daten mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei vorbehandelten Patienten mit nachgewiesener BRAF V600E/K-Mutation präsentiert. Die Autoren berichteten über eine

Take-Home Message

- ◆ Genetische Aberrationen (Mutationen von BRAF, C-KIT, N-RAS) spielen beim malignen Melanom eine wichtige Rolle
- ◆ Pegyliertes Interferon alpha kann bei Patienten mit malignem Melanom bei ulzeriertem T3/T4-Tumor und/oder mikroskopischem regionärem Lymphknotenbefall in der adjuvanten Situation einen Überlebensvorteil bringen und sollte mit Patienten auf individueller Basis diskutiert werden
- ◆ Patienten mit malignem Melanom sollten wenn immer möglich im Rahmen von Studien behandelt werden
- ◆ Ipilimumab (unabhängig von BRAF-Mutation) und Vemurafenib (bei nachgewiesener BRAF-Mutation) bewirken beim metastasierten Melanom eine Verbesserung des Gesamtüberlebens
- ◆ Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie stellt bei rasch proliferierenden metastasierenden Tumoren (v.a. BRAF wild type) eine Therapieoption dar

Message à retenir

- ◆ Les aberrations génétiques (mutations du gène BRAF, C-KIT, N-RAS) jouent un rôle important dans le mélanome malin
- ◆ L'interféron alpha pégylé peut apporter un avantage de survie chez des patients atteints de mélanome malin avec tumeur ulcérée T3/T4 et/ou ganglions lymphatiques régionaux microscopiques dans le cadre du traitement adjuvant et doit être discuté avec les patients sur une base individuelle
- ◆ Les patients atteints de mélanome malin doivent être traités chaque fois que possible dans le contexte d'études.
- ◆ L'ipilimumab (indépendamment de la mutation BRAF) et le vemurafenib (avec mutation de BRAF prouvée) amènent une amélioration de la survie globale dans le mélanome métastatique
- ◆ Le bevacizumab en association avec une chimiothérapie est une option de traitement dans des tumeurs métastatiques avec prolifération rapide (en particulier BRAF wild type)

Literatur:

1. www.nicer.org
2. Eggermont AM, Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Semin Oncol* 2007; 34:509-515
3. Kirkwood JM et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):7
4. Eigentler TK et al. Palliative therapy in disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomized clinical trials. *Lancet Oncol.* 2003 Dec;4(12):748-759
5. Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23. Epub 2010 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Sep 23;363(13):1290
6. Robert C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
7. Chapman PB et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2507-16
8. von Moos R et al. Update zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms: Beginn einer neuen Aera mit zielgerichteter Therapie? *Praxis.* In press.
9. Solit D, Sawyers CL. Drug discovery: How melanomas bypass new therapy. *Nature.* 2010 Dec 16;468(7326):902-3
10. von Moos R et al. First-line temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma: a multicentre phase II trial (SAKK 50/07). *Ann Oncol.* 2012 Feb;23(2):531-6