Melanom-Immuntherapie entwickelt sich weiter

Nachdem Impfungen beim malignen Melanom zunächst wenig effektiv waren, konnte die Immuntherapie mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab erstmals eine Verlängerung des Überlebens bei einer fortgeschrittenen Erkrankung erreichen – das erste Mal, dass ein Wirkstoff im Stadium IV des malignen Melanoms das Überleben verlängern konnte. Doch das ist erst der Anfang.

Die nächste Generation der Immuntherapeutika ist bereits in klinischer Prüfung und verspricht noch bessere Wirksamkeit bei geringeren Nebenwirkungen, berichtete Prof. Alexander Enk, Universitätsklinik Heidelberg. Ihr Angriffspunkt ist die Reaktion der Tumorzellen auf aktivierte T-Zellen: Mit dem Liganden PD-L1 binden die Tumorzellen an das Protein Programmed-Death-1 (PD-1) der T-Zellen, was diese supprimiert. Die Interaktion mit diesem Prozess kann die Immunantwort gegen die Tumorzellen stimulieren.

Bei verschiedenen fortgeschrittenen Krebserkrankungen, unter anderem dem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom, dem Melanom oder dem Nierenkarzinom,

konnte ein PD-L1 blockierender Antikörper eine anhaltende Tumorregression mit objektiven Ansprechraten von 6 bis 17% erreichen und bei 12 bis 41% der Patienten über 24 Wochen eine Stabilisierung der in allen Fällen weit fortgeschrittenen Krebserkrankungen erzielen [Brahmer JR et al. N Engl J Med 2012; 366: 2455–65].

Jeder Vierte bis Fünfte spricht an

In einer ähnlich gemischt zusammengesetzten Patientenkohorte mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen sprach auf einen Anti-PD-1-Antikörper sogar jeder vierte bis fünfte auf die Therapie an [Toppalian SL et al. N Engl J Med 2012; 366: 2443–54]. Dabei waren schwerwiegende Nebenwirkungen seltener als beispiels-

weise bei Ipilimumab: Solche vom Grad 3 bis 4 traten bei 14% der 296 Patienten auf. Melanomapatienten sprachen mit 28% (26 von 94 Patienten) besonders häufig auf die Antikörpertherapie an. Zudem zeichnet sich hier bereits ein Biomarker für den Einsatz ab: Es scheint so, dass eine Assoziation zwischen PD-L1-Expression des Tumors und dem objektiven Ansprechen besteht. Bei Ansprechen war der Therapieerfolg häufig stabil – Enk bezeichnete das Überleben bei dieser Gruppe als echte Sensation. Seine vorsichtige Prognose ist, dass es in Zukunft wahrscheinlich eine Kombination der verschiedenen Immuntherapien geben wird. Im Tiermodell erreichte die kombinierte Blockade von CTLA-4, PD-1 und PD-L1 eine Tumorremission von 65% [Curran MA et al. PNAS 2012; 107: 4275]. Ob die Toxizität der Therapien den kombinierten Einsatz auch beim Menschen zulässt, muss sich zeigen.

Friederike Klein

Enk A. Biologika gegen das metastasierende Melanom.

Malignes Melanom: Durch Elektroporation wieder Ruhe an der Haut?

Patienten mit ausgeprägten kutanen Metastasen leiden oft sehr unter den nässenden, blutenden Tumoren. Die Elektroporation (Elektrochemotherapie) kann teilweise helfen.

Lieber eine offene Wunde als ein nässender, blutender Tumor, berichten viele Patienten, die PD Dr. Christian Kunte, Dermatologische Klinik der LMU München, mit der Elektroporation behandelt hat. Meist führt er die Behandlung in Vollnarkose durch, weil die Patienten häufig einen sehr ausgeprägten Befund aufweisen. Zunächst wird Bleomycin (15 mg/m² Körperoberfläche) als Kurzinfusion über eine Minute verabreicht. Dann kann nach einer Wartezeit von 8 Minuten zur Zirkulation des Chemotherapeutikums im Körper die Behandlung mit intraläsionalen Strompulsfolgen erfolgen. Durch die Strompulse öffnen sich die Poren der Tumorzellen, die das Chemotherapeutikum aufnehmen. Nach Ende des

Strompulses schließen sich die Poren, der Wirkstoff verbleibt in einer sehr viel höheren Konzentration in der Tumorzelle.

Keine systemische Therapie!

Besonders kutane Metastasen und Kaposi-Sarkome sind so gut zu behandeln. Kunte betonte aber, dass die Elektrochemotherapie eine systemische Therapie nicht ersetzt, sondern in seiner Effektivität nur auf die kutanen Tumore begrenzt ist. Bei kutanen Kopf-Hals-Tumoren sollte man bedenken, dass das kosmetische Ergebnis je nach Tumor und Lokalisation mit der herkömmlichen Exzision und Rekonstruktion besser sein kann.

Als Nebenwirkungen treten Hyperpigmentierung auf, die entstehende Wunde

©Hans Schulz, Bergkamen

Auch ästhetisch belastend: malignes Melanom an der Kopfhaut

muss versorgt werden und Patienten leiden anschließend häufig unter Muskelschmerzen. Auch das Risiko für eine Lungenfibrose ist erhöht. Kunte hat aber viele zufriedene Patienten erlebt: Für sie ist in ihrem fortgeschrittenen Krebsstadium sehr wichtig, wenn sie im Spiegel wieder eine stabile Situation des betroffenen Hautareals sehen.

Friederike Klein

Kunte C. Elektroporation – eine neue Therapie bei kutanem Melanom.