Melanom: Pluspunkte für Kombitherapie

Melanompatienten profitieren von einer modernen, zielgerichteten Therapie mit BRAF- oder MEK-Hemmern. Ob es günstiger ist, solche Substanzen zu kombinieren oder eher nur in einer Monotherapie zu verwenden, überprüften ägyptische Ärzte anhand einer Metaanalyse.

Der Metaanalyse lagen 4 prospektive Studien zugrunde, in denen Kombinationen eines BRAF-Inhibitors (Dabrafenib oder Vemurafenib) mit einem MEK-Inhibitor (Trametinib bzw. Cobimetinib) im Vergleich zum BRAF-Hemmer in Monotherapie bei Melanompatienten mit BRAF-Mutation geprüft worden waren. Die Strategie der Kombination beruht auf der Hoffnung, dadurch Resistenzen gegen BRAF-Inhibitoren überwinden zu können. Endpunkte der 4 Studien waren Gesamtansprechrate, progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben.

Bei allen 3 Endpunkten schnitten Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, signifikant besser ab als Patienten der Vergleichsgruppe mit einer Monothe-

rapie. So verbesserte sich die Gesamtansprechrate um 35 % (Odds Ratio 1,35, 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 1,16–1,58; $p = 0,0002$). Auch die Wahrscheinlichkeit, ohne Fortschreiten der Erkrankung zu leben, war in der Gruppe mit Kombinationstherapie signifikant höher (Hazard Ratio [HR] 0,56, 95 %-KI 0,49–0,64; $p < 0,00001$). Das PFS lag in den Kombinationsgruppen zwischen 9,4 und 11,4 Monaten, in den Vergleichsgruppen zwischen 5,8 und 8,8 Monaten.

Ebenso war das Gesamtüberleben signifikant besser als unter Monotherapie (HR 0,70, 95 %-KI 0,58–0,84; $p = 0,0001$). Allerdings beruht dieser Wert auf den Ergebnissen von nur 2 Studien. In einer davon lebten die Patienten der Kombinationsgruppe median ungefähr ein hal-

bes Jahr länger als Patienten in der Vergleichsgruppe (25,1 vs. 18,7 Monate).

Ein Nachteil der Kombinationstherapien ist jedoch das erhöhte Risiko für unerwünschte Wirkungen (Durchfallerkrankungen, verminderte linksventrikuläre Auswurfraction, Hypertonie, akneiforme Dermatitis sowie Fieber). Allerdings sind die Angaben zu Hypertonie und Dermatitis nicht vollständig, da diese unerwünschten Wirkungen nur in 3 Studien dokumentiert wurden.

Fazit: Die Metaanalyse zeigt, dass Patienten mit Melanom von einer zielgerichteten Kombinationstherapie mit BRAF-/MEK-Hemmern mehr profitieren als von einem BRAF-Inhibitor alleine. Allerdings ist die Kombination mit mehr unerwünschten Wirkungen assoziiert.

Peter Leiner

Abdel-Rahman O et al. Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data. Clin Transl Oncol. 2015 Oct 30. [Epub ahead of print].

Was Therapieresistenzen bei Melanomen fördert

Während der Behandlung von Melanompatienten mit BRAF-Inhibitoren kann es zu Resistenzen kommen. Durch eine systematische Genanalyse ist man den Mechanismen dieser Resistenzentstehungen auf der Spur.

Onkologen und Dermatologen aus den USA und Deutschland haben Daten der 3 größten Studien zu erworbenen Resistenzen auf BRAF-Hemmer analysiert und sie nach einem Muster der Resistenzmechanismen durchforscht. Von 100 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation, die als Erstbehandlung Vemurafenib oder Dabrafenib erhalten hatten, konnten die Ärzte insgesamt 132 Biopsien entweder mithilfe einer Gesamt-Exon-Sequenzierung (56 %) oder mithilfe der Polymerasekettenreaktion untersuchen.

70 % der Tumoren waren im AJCC-Stadium IV M1c, bei 17 % der Patienten waren bereits Hirnmetastasen vorhanden. Am häufigsten war die BRAF-V600E-Mutation nachweisbar (bei 87 %),

seltener die BRAF-V600K/R-Mutation (13 %), knapp zwei Drittel der Patienten erhielten Vemurafenib, die übrigen Dabrafenib. Die objektive Ansprechrate lag bei 72 %. Median waren die Patienten 4,7 Monate lang ohne Krankheitsprogression, die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 12,8 Monate.

Wie die Ärzte berichten, lag bei 64 Patienten (48 %) nur eine einzige genetische Ursache für die Resistenz gegen die BRAF-Hemmer vor, bei 7 % waren es 2 und bei 3 % mindestens 3 Faktoren. So wurden in 17 % bzw. 2 % der Proben Mutationen im NRAS- bzw. KRAS-Gen entdeckt. In 13 % der Proben fanden die Ärzte ein amplifiziertes, also vervielfältigtes, BRAF-V600E/K-Gen, und in 16 % der Biopsien BRAF-Splice-Varianten. Sie ermittelten schließlich mithilfe multiva-

riater Regressionsmodelle den Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Resistenzmechanismen. So lag die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von NRAS-Mutationen unter einer Vemurafenib-Behandlung etwa 3,5-fach höher als unter Dabrafenib (Odds Ratio [OR] 3,53; $p = 0,045$). Sie lag zudem höher bei vorbehandelten Patienten (OR 2,57; $p = 0,003$) und bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn (OR 4,57; $p = 0,037$).

Fazit: Unter einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor treten offenbar NRAS-Mutationen am häufigsten unter Vemurafenib sowie bei Patienten mit Hirnmetastasen auf. Das mediane Überleben nach Beginn einer Krankheitsprogression und das Gesamtüberleben waren dagegen unabhängig von den Resistenzursachen.

Peter Leiner

Johnson DB et al. Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. Eur J Cancer. 2015;51(18):2792-9.