Reseziertes Melanom: Vorteil durch vierwöchige IFN- α -2b-Hochdosistherapie?

Den Ergebnissen der ECOG-Studie E1684 zufolge profitieren Patienten mit einem Melanom im Stadium IIB oder III nach der Resektion hinsichtlich Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben von einer adjuvanten Hochdosistherapie mit Interferon α -2b (IFN- α -2b) über 4 Wochen gefolgt von einer 11-monatigen Erhaltungstherapie. Sanjiv S. Agarwala und Kollegen prüften nun, ob die Induktionstherapie alleine ausreicht.

Da sich die Überlebenskurven in der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Studie E1684 früh trennten, vermuteten die Forscher um Agarwala, dass sich der Vorteil des adjuvanten Therapieregimes mit IFN- α -2b in den ersten 4 Therapiewochen (Induktionsphase) manifestiert. In der Phase-III-Studie E1697 der ECOG wurde nun der Effekt einer auf 4 Wochen begrenzten, hochdosierten adjuvanten Therapie mit IFN- α -2b (an 5 von 7 Wochentagen) im Vergleich zu keiner weiteren Nachbehandlung (OBS) untersucht. An der Studie nahmen Patienten mit reseziertem Me-

lanom (nach der AJCC-Klassifikation T2bN0, T3a-bN0, T4a-bN0 und T1-4N1a-2a) teil.

Die Patienten mit einem als intermediär eingeschätzten Rezidivrisiko erhielten nach der Resektion randomisiert entweder 20 MU/m²/Tag IFN- α -2b an den Tagen 1–5, 8–12, 15–19, 22–27 einer 4-wöchigen adjuvanten Therapiephase oder OBS. Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben. Die sekundären Endpunkte umfassten Gesamtüberleben (OS), Toxizität und Lebensqualität. Insgesamt nahmen 1.150 Patienten an der Studie teil. Nach einer medianen Nachbeobach-

tungszeit von 7 Jahren ermittelten die Forscher keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen: Die Rate an Rezidivfreiheit nach 5 Jahren betrug jeweils 0,70 für OBS (95 %-Konfidenzintervall 0,66–0,74) und IFN- α -2b. Die 5-Jahres-OS-Rate lag bei 0,83 für beide Gruppen. Erwartungsgemäß traten in der IFN- α -2b-Gruppe häufiger Grad-3/4-Toxizitäten auf als im Vergleichsarm (57,9 vs. 4,6 %) mit entsprechend negativem Einfluss auf die Lebensqualität.

Fazit: Bei Patienten mit reseziertem Melanom und mittlerem Rezidivrisiko verbessert eine IFN- α -2b-Hochdosistherapie über 4 Wochen im Vergleich zu einer alleinigen Nachbeobachtung weder das rezidivfreie Überleben noch das OS.

Wolfgang Zimmermann

Agarwala SS et al. Phase III randomized study of 4 weeks of high-dose Interferon- α -2b in Stage T2bN0, T3a-bN0, T4a-bN0, and T1-4N1a-2a (microscopic) Melanoma: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group–American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E1697). *J Clin Oncol*. 2017; 35(8):885–92.

MEK-Inhibition beim inoperablen NRAS-mutierten Melanom

Versagt eine Immuntherapie beim fortgeschrittenen inoperablen NRAS-mutierten malignen Melanom, ist guter Rat teuer. In einer Phase-III-Studie wurden Effizienz und Sicherheit des MEK-Inhibitors Binimetinib gegenüber Dacarbazin getestet.

Viele maligne Melanome weisen genetische Alterationen wie BRAF-, NRAS- oder NF1-Mutationen auf. Aktivierende NRAS- und BRAF-Mutationen beispielsweise liegen bei mehr als 20 % bzw. 35–50 % der metastasierten Melanome vor. Die Therapieoptionen für NRAS-mutierte Melanome jenseits der Immuntherapien sind noch begrenzt. In präklinischen Studien reagieren diese Melanome auf eine MEK-Inhibition. In einer Phase-III-Studie wurde nun überprüft, wie effizient und sicher die MEK-Inhibition mit Binimetinib im Vergleich zu Dacarbazin bei Patienten mit fortge-

schrittenem inoperablem NRAS-mutiertem Melanom (Stadium IIIC/IV) ist. Die 402 Patienten waren unbehandelt oder während oder nach vorangegangener Immuntherapie progredient. Sie wurden auf entweder Binimetinib (2 $\times$ 45 mg/Tag p.o.; n = 296) oder Dacarbazin (1.000 mg/m² i.v. alle 3 Wochen; n = 133) randomisiert.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Dieses lag nach median 1,7 Monaten in der Binimetinib-Gruppe bei median 2,8 Monaten und in der Dacarbazin-Gruppe bei 1,5 Monaten (Hazard Ratio [HR] 0,62; p < 0,001).

Das mediane Gesamtüberleben betrug nach median 9,2 Monaten unter Binimetinib 11 Monate, unter Dacarbazin 10,1 Monate (HR 1,00; p = 0,50). Auf Binimetinib sprachen anteilmäßig mehr Patienten an als auf Dacarbazin (15 vs. 7 %; p = 0,015).

Nebenwirkungen vom Grad 3/4, die bei mindestens 5 % der Patienten auftra-

ten, waren: erhöhte Creatinkinase-Werte (Binimetinib: 19 % vs. Dacarbazin: 0 %), Hypertonie (7 vs. 2 %), Anämie (2 vs. 5 %) und Neutropenie (1 vs. 9 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen aller Grade gab es bei 34 % der Patienten in der Binimetinib- und bei 22 % in der Dacarbazin-Gruppe.

Fazit: Im Vergleich zu Dacarbazin verlängert Binimetinib das progressionsfreie Überleben signifikant. Der Wirkstoff sei weitgehend verträglich, so die Forscher. Möglicherweise könne er eine neue Therapieoption für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem inoperablem NRAS-mutiertem Melanom nach Versagen einer Immuntherapie sein.

Kathrin von Kieseritzky

Dummer R et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(4):435–45.