

Internist 2020 · 61:669–675

<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00812-1>

Online publiziert: 27. Mai 2020

© Der/die Autor(en) 2020

Redaktion

M. Hallek, Köln



**Das maligne Melanom ist der Hauttumor, der für die meisten Todesfälle pro Jahr verantwortlich ist. Die Inzidenz ist weiterhin weltweit steigend, insbesondere in der hellhäutigen Bevölkerung. In frühen, lokalisierten Stadien ist die chirurgische Exzision die Therapie der Wahl. Bei fortgeschrittenen Stadien werden Immuntherapeutika – Antikörper gegen „programmed cell death 1“ (PD-1) und gegen „cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4“ (CTLA-4) – eingesetzt, bei BRAF-mutierten Melanomen auch BRAF- und MEK-Inhibitoren. Seit 2018 sind PD-1-Inhibitoren sowie BRAF- und MEK-Inhibitoren auch für die adjuvante Therapie von Hochrisikopatienten zugelassen.**

Ursprung des malignen Melanoms sind pigmentproduzierende Melanozyten, die sich in der Haut, den Schleimhäuten, dem zentralen Nervensystem und dem Uvealtrakt des Auges befinden (▣ Abb. 1; [1, 2]). Weltweit liegt die Inzidenz des kutanen Melanoms bei etwa 1,7% aller neu diagnostizierten primären bösartigen Krebsarten (ohne nichtmelanozytären Hautkrebs; [3]). Sie variiert stark zwischen den Kontinenten und Ländern. Während die Inzidenz in Asien niedrig ist, liegen Australien und Neuseeland weltweit an erster Stelle [3]. Aktuell steigt die Gesamtinzidenz des kutanen Melanoms in Europa rapide an, führend sind hier die nord- und nordwestlichen Länder wie das Vereinigte Königreich, Irland und die Niederlande, während die Inzidenzraten in südlicheren Ländern wie

A. Zaremba<sup>1</sup> · L. Zimmer<sup>1</sup> · K. G. Griewank<sup>1</sup> · S. Ugurel<sup>1</sup> · A. Roesch<sup>1</sup> · D. Schadendorf<sup>1,2</sup> · E. Livingstone<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

<sup>2</sup> Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

## Immuntherapie beim malignen Melanom

Portugal und Spanien deutlich niedriger sind [4, 5]. Das kutane Melanom macht nur etwa 4% aller Hautkrebsarten (einschließlich des nichtmelanozytären Hautkrebses) aus, ist aber für 80% aller durch Hautkrebs verursachten Todesfälle verantwortlich [4].

» Das kutane Melanom macht nur etwa 4% aller Hautkrebsarten aus, bedingt aber 80% der Todesfälle

In den letzten 20 Jahren führten unterschiedliche Ansätze zu einer Verbesserung des Verständnisses der Tumorummunologie sowie der genomischen Eigenschaften des Melanoms [6]. Die Entdeckung der BRAF-Mutation und ihrer Rolle in der Pathogenese des Melanoms führte zu einer deutlichen Verbesserung des Krankheitsverlaufs und der Prognose von Patienten mit BRAF-Mutationen und Metastasen durch die Etablierung der zielgerichteten Therapie mit sogenannten BRAF- und MEK-Inhibitoren [7]. Jedoch zeigte sich unter Anwendung der zielgerichteten Therapie, dass es trotz eines initial guten Ansprechens zu Rezidiven oder einem Voranschreiten der Erkrankung kommt und Resistenzen gegen die Therapie entstehen [8].

Insgesamt weisen nur etwa 40–50% aller Patienten mit Melanom eine entsprechend blockierbare BRAF-Mutation auf [3]. Für Patienten mit Melanom stehen unabhängig vom Mutationsstatus die Immuncheckpointinhibitoren als Therapieoption zur Verfügung. Im Jahr 2011

erfolgte in den USA die erste Zulassung für den CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab, 2012 dann in Europa. Im Jahr 2015 wurden die PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab zugelassen, 2016 die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab. Die Immuntherapeutika führten zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Melanom, sowohl mit als auch ohne BRAF-Mutation [6].

### Pathogenese

Eine komplexe Interaktion zwischen tumoreigenen und immunspezifischen Faktoren kann zur malignen Transformation von Melanozyten führen [3]. Für kutane Melanome konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu anderen Tumorentitäten eine sehr hohe Mutationslast (>10 Mutationen pro Megabase) vorliegt und ein Großteil der Mutationen auf die ultraviolette (UV) Strahlung zurückgeführt werden kann. Man spricht von sogenannten UV-Signatur-Mutationen (C→T-Transitionen bei UV-B-Strahlung, G→T-Transversionen bei UV-A-Strahlung; [9, 10]).

» Melanomzellen entziehen sich u. a. mithilfe von Immuncheckpointmolekülen der Erkennung durch das Immunsystem

Melanomzellen können sich der Erkennung durch das Immunsystem entziehen, indem sie unter anderem Immuncheckpointmoleküle hochregulieren, die den Organismus auch physiologisch daran



**Abb. 1** ◀ Kutanes malignes Melanom. (Mit freundlicher Genehmigung © Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen, alle Rechte vorbehalten)

hindern, Immunantworten zu eskalieren, so etwa bei viralen Infekten. Der Interferon-Januskinase(JAK)/„signal-transducer-and-activator-of-transcription“(STAT)-Signalweg ist ein wichtiger Regulator des PD-1-Immuncheckpointmoleküls. Bei der Tumorantigenerkennung durch T-Zellen werden Interferone vom Tumor sezerniert, welche die JAK-STAT-vermittelte Expression von PD-1-Liganden (PD-L1 und PD-L2) auf der Oberfläche von Melanomzellen auslösen. Die Bindung von PD-L1 und PD-L2 an den Oberflächenrezeptor PD-1 führt zur Suppression der T-Zell-Effektoraktivität und einer antitumoralen Immunantwort (adaptierte Immunresistenz). Weitere immunsupprimierende Mechanismen umfassen die Herunterregulation tumorassoziiertes Antigens und des Haupthistokompatibilitätskomplexes I (MHC I), eines für die Tumorantigenpräsentation relevanten Oberflächenmoleküls [3, 11, 12].

Eine Hemmung der inhibierenden Moleküle kann zu einer Aktivierung des Immunsystems und Erkennung der Tumorzelle führen. Trotz widersprüchlicher Literatur ist der am weitesten verbreitete Marker für die Vorhersage eines Therapieansprechens auf eine PD-1-Checkpoint-Blockade die immunhistochemische PD-L1-Färbung. Die PD-L1-Expression wurde mit dem progressionsfreien Überleben, dem Therapieansprechen und dem Gesamtüberleben beim Melanom korreliert. Trotzdem hat dieser Faktor bisher keinen direkten Einfluss auf die Therapieentscheidung der Patienten, bessere Biomarker konnten jedoch bislang nicht identifiziert wer-

den und sind weiterhin Gegenstand der Forschung [3, 13].

Auf genetischer Ebene werden Melanome anhand ihres Mutationsprofils unterschieden. In einer Cancer-Genome-Atlas-Analyse wurden Melanome hinsichtlich ihrer genetischen Eigenschaften untersucht und die Ergebnisse mithilfe bioinformatischer Algorithmen ausgewertet. Hier wurden insgesamt vier genetisch unterschiedliche Subtypen des Melanoms festgelegt [3]:

- *BRAF*-mutierte Melanome (insgesamt etwa 50 % aller Melanome)
- *RAS*-mutierte Melanome mit Mutationen in *N-RAS*, *K-RAS* oder *H-RAS* (etwa 25 % aller Melanome)
- *NF1*-mutierte Melanome (etwa 15 % aller Melanome)
- Dreifach-Wildtyp-Melanome („triple wildtype“) ohne Mutationen in den zuvor genannten Genen (etwa 10 %)

Nur für Patienten mit *BRAF*-mutierten Tumoren ist aktuell neben einer Immuntherapie als zweite wichtige Option eine zielgerichtete Therapie mit *BRAF*- und *MEK*-Inhibitoren verfügbar.

## Indikation

Prognostisch relevant sind neben der mikroskopischen Dicke des Primärtumors (Eindringtiefe nach Breslow in Millimetern) auch der histologische Nachweis einer Ulzeration sowie ein mikroskopischer oder makroskopischer Befall des Sentinel-Lymphknotens und nachgeschalteter Lymphknoten. Eine molekulargenetische Untersuchung des Tumormaterials im Hinblick auf relevante

Mutationen (unter anderem von *BRAF*) und somit potenzielle Therapieoptionen sollte sich bei Hochrisikopatienten (ab Stadium IIC) direkt anschließen.

## Klinische Daten

### Therapie im fortgeschrittenen bzw. nichttumorfrem Stadium

Bis 2010 standen für Patienten mit Melanom als Therapieoption im metastasierten Stadium ausschließlich Chemotherapien zur Verfügung. Diese zeigten nur ein geringes und vor allem kurzzeitiges Ansprechen [6]. Für mehr als 25 Jahre war das Alkylant Dacarbazin die einzige beim Melanom zugelassene Substanz. Heute liegen 5-Jahres-Überlebensdaten der ersten Studien zur Immuntherapie und zielgerichteten Therapie vor. Im Vergleich zu Überlebensdaten der Ära vor 2010 dokumentieren diese einen fantastischen Erfolg, den die Melanomtherapie genommen hat. Die aktuell zugelassenen Substanzen sind in **Tab. 1** aufgeführt.

### KEYNOTE-006

In einer Phase-III-Studie (KEYNOTE-006, NCT01866319) wurden Patienten im nichtresektablen Stadium III oder IV mit bis zu einer Vortherapie eingeschlossen und entweder mit Pembrolizumab 10 mg/kgKG alle 2 oder alle 3 Wochen oder mit 4 Gaben Ipilimumab 3 mg/kgKG alle 3 Wochen behandelt. Die Stratifizierung erfolgte anhand der Vortherapien, des Eastern-Cooperative-Oncology-Group(ECOG)-Status (0 oder 1) sowie des PD-L1-Status.

Das mediane Gesamtüberleben nach 57,7 Monaten Follow-up (IQR 56,7–59,2) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten lag bei 32,7 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI] 24,5–41,6 Monate), verglichen mit 15,9 Monaten (95 %-KI 13,3–22,0 Monate) bei den mit Ipilimumab behandelten Patienten (Hazard Ratio [HR] 0,73, 95 %-KI 0,61–0,88;  $p = 0,00049$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben nach 48 Monaten lag für die mit Pembrolizumab behandelten Patienten bei 8,4 Monaten (95 %-KI 6,6–11,3 Monate), verglichen mit 3,4 Monaten (95 %-KI 2,9–4,2 Monate) in der Ipilimumabgruppe.

Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 traten bei 17 % der Patienten der Pembrolizumabgruppen und bei 20 % der Patienten in der Ipilimumabgruppe auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Kolitis, Durchfall und Müdigkeit. Schwere behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse traten bei 14 % der Patienten in den Pembrolizumabgruppen und bei 18 % der Patienten in der Ipilimumabgruppe auf. Ein Patient der Pembrolizumabgruppen starb an einer Sepsis, die als therapiebedingt gewertet wurde [14].

### CheckMate 067

Eine weitere große Phase-III-Immuntherapiestudie unter Einschluss von insgesamt 945 Patienten mit nichtresektablem oder metastasiertem Melanom ist die CheckMate-067-Studie (NCT01844505). In dieser 3-armigen Studie erhielten die Patienten entweder vier Gaben von Nivolumab 1 mg/kgKG in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kgKG gefolgt von Nivolumab 3 mg/kgKG, eine Monotherapie mit Nivolumab 3 mg/kgKG oder Ipilimumab 3 mg/kgKG bis zum Progress der Erkrankung oder nichttolerablen Nebenwirkungen.

Das mediane Überleben nach 60 Monaten wurde in der Kombinationsgruppe bisher nicht erreicht, in der Nivolumabgruppe betrug es 36,9 Monate (95 %-KI 28,2–58,7 Monate), verglichen mit 19,9 Monaten (95 % KI 16,8–24,6 Monate) in der Ipilimumabgruppe (HR für Tod in Nivolumab+Ipilimumab- vs. Ipilimumabgruppe 0,52; HR für Tod in Nivolumab- vs. Ipilimumabgruppe 0,63; HR für Tod in Nivolumab+Ipilimumab- vs. Nivolumabgruppe 0,83). Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug 52 % in der Kombinationsgruppe und 44 % in der Nivolumabgruppe, verglichen mit 26 % in der Ipilimumabgruppe [15]. Das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren lag in der Kombinationsgruppe bei 36 %, verglichen mit 29 % in der Nivolumabgruppe und 8 % in der Ipilimumabgruppe. Interessanterweise haben fast 75 % ( $n=112$ ) der Patienten des Nivolumab+Ipilimumab-Arms ( $n=151$ ), die nach 5 Jahren noch lebten, keine weitere Therapie erhalten, was das dauerhafte Ansprechen bedingt

Internist 2020 · 61:669–675 <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00812-1>  
© Der/die Autor(en) 2020

A. Zaremba · L. Zimmer · K. G. Griewank · S. Ugurel · A. Roesch · D. Schadendorf · E. Livingstone

## Immuntherapie beim malignen Melanom

### Zusammenfassung

Obwohl das kutane Melanom nur etwa 4 % aller Hautkrebsarten (einschließlich des nichtmelanozytären Hautkrebses) ausmacht, ist es für 80 % aller durch Hautkrebs verursachten Todesfälle verantwortlich. Die Einführung von Immuncheckpointinhibitoren führte zu einer erheblichen Verbesserung des Langzeitüberlebens von Patienten im fortgeschrittenen Stadium unabhängig vom *BRAF*-Mutations-Status. Neben der zielgerichteten Therapie für Patienten mit *BRAF*-mutiertem Melanom sind Immuntherapien

die Behandlungsoptionen der Wahl im fortgeschrittenen Stadium und seit 2018 auch in der adjuvanten Therapie. Aktuell wird in Studien die Wirksamkeit von Therapiekombinationen sowie Sequenztherapien mit zielgerichteten und Immuntherapien geprüft.

### Schlüsselwörter

Pathogenese des malignen Melanoms · Immuncheckpointinhibitoren · Zielgerichtete Therapie · *BRAF*-Mutation · Medikamentöse Kombinationstherapie

## Immunotherapy for malignant melanoma

### Abstract

Although cutaneous melanoma accounts for only about 4% of all skin cancers (including nonmelanocytic skin cancer), it is responsible for 80% of all deaths caused by skin cancer. The introduction of immune checkpoint inhibitors led to a significant improvement in long-term survival of patients in an advanced stage regardless of *BRAF* mutation status. In addition to targeted therapy for patients with *BRAF*-mutated melanoma, immunotherapies

are the therapies of choice in advanced stages and, since 2018, also in the adjuvant setting. The effectiveness of combination therapies and sequences of targeted and immunotherapies are currently being tested.

### Keywords

Malignant melanoma, pathogenesis · Immune checkpoint inhibitors · Targeted therapy · *BRAF* mutation · Drug therapy, combination

durch die Kombinationsimmuntherapie unterstreicht und den Langzeiteffekt herausstellt. In der mit Nivolumab behandelten Gruppe lebten nach 5 Jahren noch 130 Patienten, von denen 58 % ( $n=75$ ) keine weitere Therapie erhalten hatten, in der mit Ipilimumab behandelten Gruppe waren es 45 % ( $n=30$ ) von 67 Patienten, die nach 5 Jahren noch lebten [15].

Die kombinierte Immuntherapie geht jedoch mit einer deutlich höheren Toxizität einher. Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 (nach den Common Terminology Criteria of Adverse Events [CTCAE]) traten bei 59 % der Patienten im Kombinationsarm, bei 23 % der mit Nivolumab behandelten Patienten und bei 28 % der mit Ipilimumab behandelten Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen lag innerhalb der ersten 12 Wochen nach Therapiebeginn (Ausnahme waren Nebenwir-

kungen der Haut bei den mit Nivolumab behandelten Patienten, hier lag der Median bei 40,6 Wochen). Therapiebedingte Todesfälle traten bei einem Patienten des Ipilimumabarms (Kolonperforation), einem Patienten des Nivolumabarms (Neutropenie) und bei 2 Patienten des Kombinationsarms (Kardiomyopathie bzw. Lebernekrose) auf. Es ist zu beachten, dass die durch die Immuntherapien bedingten Nebenwirkungen auch noch Monate nach Absetzen der Therapie auftreten können. Eine ausführliche Patienteninformation und ein gutes und rasches Nebenwirkungsmanagement sind sehr wichtig, häufig ist auch ein Abbruch der Kombinationsimmuntherapie notwendig. Das Gesamtüberleben von Patienten, die Nivolumab plus Ipilimumab wegen einer behandlungsbedingten unerwünschten Wirkung schon während der Induktionsphase abgesetzt hatten, war vergleichbar mit den Über-

**Tab. 1** Zulassungen in der metastasierten Situation (Stand 11/2019)

Wirkstoff	Zielstruktur	Zugelassene Indikationen	Stadium
Nivolumab	PD-1	Als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nichtresektablen oder metastasierten) Melanoms	IV
Ipilimumab	CTLA-4	Als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nichtresektablen oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen $\geq 12$ Jahre In Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nichtresektablen oder metastasierten) Melanoms	IV
Pembrolizumab	PD-1	Als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nichtresektablen oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen	IV
Dabrafenib + Trametinib	BRAF-Inhibitor + MEK-Inhibitor	Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nichtresektablem oder metastasiertem Melanom und einer BRAF-V600-Mutation	IV
Encorafenib + Binimetinib	BRAF-Inhibitor + MEK-Inhibitor	Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nichtresektablem oder metastasiertem Melanom und einer BRAF-V600-Mutation	IV
Cobimetinib + Vemurafenib	BRAF-Inhibitor + MEK-Inhibitor	Cobimetinib wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nichtresektablem oder metastasiertem Melanom und einer BRAF-V600-Mutation	IV

CTLA-4 „Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4“; PD-1 „programmed cell death 1“

**Tab. 2** Übersicht der zugelassenen zielgerichteten Therapeutika und des assoziierten Ansprechens (Stand 11/2019)

Wirkstoff	Studie	Medianes Gesamtüberleben (Monate)	Medianes Progressionsfreies Überleben (Monate)	Referenz
Pembrolizumab 10 mg/kgKG alle 2 oder 3 Wochen	KEYNOTE-006	32,7 (95 %-KI 24,5–41,6)	8,4 (95 %-KI 6,6–11,3)	[14]
Ipilimumab 3 mg/kgKG		15,9 (95 %-KI 13,3–22,0)	3,4 (95 %-KI 2,9–4,2)	
Nivolumab 1 mg/kgKG in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kgKG für 4 Gaben gefolgt von Nivolumab 3 mg/kgKG	CheckMate 067	Medianes Gesamtüberleben bisher nicht erreicht	11,5 (95 %-KI 8,7–19,3)	[15]
Nivolumab 3 mg/kgKG		36,9 (95 %-KI 28,2–58,7)	6,9 (95 %-KI 5,1–10,2)	
Ipilimumab 3 mg/kgKG		19,9 (95 %-KI 16,8–24,6)	2,9 (95 %-KI 2,8–3,2)	

lebensraten von Patienten, die die Induktionstherapie regelhaft durchführen konnten, was zeigt, dass ein frühzeitiger Abbruch der Therapie aufgrund einer unerwünschten Nebenwirkung das Langzeitüberleben nicht negativ beeinflusst [15, 16].

Aktuelle Zulassungen für Patienten mit Metastasierung und deren Ansprechraten (Stand 11/2019) sind in **Tab. 1** und **2** aufgeführt.

### Adjuvante Therapie

Die PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab wie auch der BRAF-Inhibitor Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib stehen in Deutschland seit dem dritten bzw. vierten Quartal 2018 für tumorfreie Patienten in der adjuvanten Situation (Stadium III) zur Verfügung. Für Nivolumab besteht zusätzlich eine Zulassung für das

tumorfreie Stadium IV („no evidence of disease“ [NED]).

### CheckMate 238

In einer Phase-III-Studie mit 906 Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIB/IIIC oder Stadium IV erhielten die Patienten Nivolumab 3 mg/kgKG alle 2 Wochen oder im Vergleichsarm Ipilimumab 10 mg/kgKG alle 3 Wochen für insgesamt 4 Gaben und danach alle 12 Wochen (CheckMate 238, NCT02388906) für höchstens 12 Monate. Nach einer Beobachtungszeit von mindestens 36 Monaten war das mediane rezidivfreie Überleben im Nivolumabarm noch nicht erreicht, im Ipilimumabarm betrug es 24,9 Monate (95 %-KI 16,6–35,1 Monate; HR 0,68, 95 %-KI 0,56–0,82). Der Vorteil der Nivolumabtherapie blieb im Langzeitverlauf erhalten, das rezidivfreie 3-Jahres-Überleben lag im Nivolumabarm bei 58 %, im Ipili-

mumabarm bei 45 %. Zusätzlich konnte durch Biomarkeranalysen gezeigt werden, dass eine hohe Tumormutationslast („tumor mutational burden“ [TMB]) und eine hohe Expression von tumorssozierten Inflammationsmolekülen sowie niedrigere Konzentrationen von peripheren suppressiven Immunzellen sowie Kombinationen dieser Biomarker mit einem verbesserten rezidivfreien Überleben unter Nivolumab und Ipilimumab korrelierten [17]. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 traten bei 14,4 % der Patienten in der Nivolumabgruppe und bei 45,9 % der Patienten in der Ipilimumabgruppe auf. Bei 9,7 % bzw. 42,6 % der Patienten führten diese zum Therapieabbruch. Zudem wurden 2 therapiebedingte Todesfälle (0,4 %) im Ipilimumabarm berichtet [18].



**Tab. 3** Zulassungen in der adjuvanten Situation (Stand 11/2019)

Wirkstoff	Zielstruktur	Zugelassene Indikationen	Stadium
Nivolumab	PD-1	Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung <i>nach vollständiger Resektion</i> indiziert	III IV (NED)
Pembrolizumab	PD-1	Als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III <i>mit Lymphknotenbeteiligung</i> nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt	III
Dabrafenib + Trametinib	BRAF-Inhibitor + MEK-Inhibitor	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	III

NED „No evidence of disease“; PD-1 „programmed cell death 1“

### KEYNOTE-054

Eine weitere Phase-III-Studie unter Einchluss von insgesamt 1019 Patienten mit reseziertem Melanom im Stadium III verglich 200 mg Pembrolizumab (514 Patienten) und Placebo (505 Patienten) alle 3 Wochen für insgesamt 18 Gaben (etwa 1 Jahr) bis zum Wiederauftreten der Krankheit oder bis zum Auftreten von nichttolerierbaren Nebenwirkungen (KEYNOTE-054, NCT02362594; [19]). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 15 Monaten konnte gezeigt werden, dass Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo mit einem signifikant längeren rezidivfreien Überleben in der gesamten Intention-to-treat-Population assoziiert war (1-Jahres-Rate des rezidivfreien Überlebens 75,4 %, 95 %-KI 71,3–78,9 vs. 61 %, 95 % KI 56,5–65,1). In einer Untergruppe von 853 Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren zeigten sich mit 77,1 % (95 %-KI 72,7–80,9 %) in der Pembrolizumabgruppe und 62,6 % (95 %-KI 57,7–67,0 %) in der Placebogruppe ähnliche Ergebnisse. Unerwünschte Nebenwirkungen von Grad 3 bis 5 (nach CTCAE) traten bei 14,7 % der Patienten in der Pembrolizumabgruppe und bei 3,4 % der Patienten in der Placebogruppe auf, in der Pembrolizumabgruppe gab es einen therapiebedingten Todesfall aufgrund einer Myositis [19].

### IMMUNED

In der Phase-II-Studie IMMUNED, in die Patienten im Stadium IV nach kompletter Resektion ohne Hinweis auf aktuelle Metastasierung (NED) eingeschlossen werden konnten, wurden insgesamt 167 Patienten in 3 Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt Nivolumab 3 mg/kgKG, eine Gruppe erhielt Nivolumab 1 mg/kgKG in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kgKG

für vier Gaben gefolgt von Nivolumab 3 mg/kgKG und eine Gruppe erhielt Placebo. Stratifiziert wurde nach dem PD-L1-Status der Tumorzellen und der Lokalisation der Metastasen sowie des Studienorts. Nach 24 Monaten zeigten sich klare Unterschiede in den drei Gruppen: Patienten mit der Kombinationsbehandlung hatten ein rezidivfreies Überleben von 70 %, verglichen mit 42 % in der Nivolumabgruppe und 14 % in der Placebogruppe. Das errechnete mediane rezidivfreie Überleben betrug für die Kontrollgruppe 6,4 Monate, für die Monotherapiegruppe 12,4 Monate. Die Kombinationstherapiegruppe hat das mediane rezidivfreie Überleben aktuell noch nicht erreicht. Insgesamt erlitten 26,8 % der Patienten in der Monotherapiegruppe Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4, in der Kombinationsgruppe waren es 70,9 %, verglichen mit 5,9 % in der Kontrollgruppe. Es wurden keine therapiebedingten Todesfälle berichtet [20].

### Resümee

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der adjuvante Einsatz von PD-1-Inhibitoren bei Patienten mit malignem Melanom und hohem Rezidivrisiko zu einem verbesserten rezidivfreien Überleben führt. Das Nebenwirkungsprofil entspricht den schon aus der fortgeschrittenen Situation bekannten typischen Immunnebenwirkungen, ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen muss aber nur bei einem geringen Anteil der Patienten erfolgen (<10 %).

Neben der Immuntherapie mit PD-1-Antikörpern stellt bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation zusätzlich die zielgerichtete Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib eine Therapie der Wahl dar. Die Therapieentscheidung sollte

individuell für jeden und mit jedem Patienten erfolgen. Der Vorteil einer Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab in der adjuvanten Situation konnte für das Stadium IV NED in der IMMUNED-Studie gezeigt werden, die Ergebnisse der großen Phase-III-Studie CHECKMATE 915 werden noch erwartet. Eine engmaschige Nachsorge der Patienten inklusive Nebenwirkungsmanagement auch Monate nach Therapieende ist notwendig und muss mit den Patienten besprochen werden.

» Eine engmaschige Nachsorge inklusive Nebenwirkungsmanagement ist auch Monate nach Therapieende notwendig

Aktuelle Zulassungen für adjuvante Patienten (Stand 11/2019) sind in **Tab. 3** aufgeführt.

### Ausblick – adjuvante Therapien im Stadium II

Aktuell untersuchen mehrere Studien die Sicherheit und Wirksamkeit von PD-1-Antikörpern im Stadium II. Insbesondere Patienten im Stadium IIB–IIC haben ein hohes Rezidivrisiko und ein deutlich reduziertes melanomspezifisches Überleben.

### KEYNOTE-716

In einer Phase-III-Studie bei Hochrisikopatienten im Stadium IIB und IIC mit negativem Befund einer Wächterlymphknotenbiopsie (MK-3475-716/KEYNOTE-716, NCT03553836) erhalten die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 entweder 200 mg Pembrolizumab alle

3 Wochen für 17 Zyklen (etwa 1 Jahr) oder Placebo. Der primäre Endpunkt ist das rezidivfreie Überleben, sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, das fernmetastasenfreie Überleben und die Sicherheit, Daten liegen aktuell noch nicht vor.

### CheckMate 76k

In der ersten Jahreshälfte 2020 wird eine weitere Phase-III-Studie die Rekrutierung von Patienten im Stadium IIB und IIC eröffnen. In der CheckMate-76k-Studie (NCT04099251) wird die Wirksamkeit von Nivolumab adjuvant bei Patienten im Stadium IIB und IIC (T-Stadium pT3b, pT4a oder pT4b und negative Wächterlymphknotenbiopsie) gegenüber Placebo in einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 getestet. Die Patienten werden eine Behandlung mit Nivolumab oder Placebo über eine Dauer von 12 Monaten erhalten. Bei Progress unter Placebo ist ein Wechsel in den Nivolumabbehandlungsarm möglich.

### NivoMela

Die NivoMela-Studie (NCT04309409) ist eine dritte adjuvante Phase-III-Studie für das Stadium II. In diese Studie können zusätzlich Patienten im Stadium IIA mit Nachweis eines negativen Wächterlymphknotens eingeschlossen werden. Es erfolgt eine Risikostratifizierung anhand des MelaGenix-Scores (NeraCare, Köln, Deutschland). Patienten, bei denen mit MelaGenix ein hohes Risiko bestimmt wurde, erhalten in einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 entweder eine Monotherapie mit Nivolumab oder Placebo. Ein niedriger Score führt zum Einschluss in den Beobachtungsarm.

Die Studien werden in Deutschland an vielen Zentren durchgeführt, sodass eine wohnortnahe Zuweisung der Patienten möglich ist und damit vielen Hochrisikopatienten der Zugang zu einer Studie ermöglicht wird.

### Fazit für die Praxis

- Ab Stadium III sollten nach Ausschluss von Fernmetastasierung

**mittels bildgebender Verfahren adjuvante Therapieoptionen mit den Patienten diskutiert und zeitnah initiiert werden.**

- Die Behandlung in klinischen Studien stellt auch 10 Jahre nach Zulassung der ersten innovativen Medikamente für die Melanomtherapie die beste Chance der Patienten dar, von den fortwährenden innovativen Therapiekonzepten langfristig zu profitieren.
- Die BRAF-Mutations-Testung ist relevant für Therapieentscheidungen und -sequenzen und sollte spätestens bei Auftreten von lokoregionären Metastasen erfolgen.
- Generell sollte die Behandlung von Patienten mit Melanom in enger Zusammenarbeit von Onkologen und Dermatologen bzw. Dermatoonkologen erfolgen.
- Die Patienten sollten für mögliche Nebenwirkungen sensibilisiert werden, insbesondere in Bezug auf Immuntherapien.
- In der Zukunft werden Sequenzen von zielgerichteter und Immuntherapie oder Kombinationen der beiden Optionen neue Therapieoptionen sein, insbesondere für Patienten mit BRAF-Mutation.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. D. Schadendorf**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Deutschland  
dirk.schadendorf@uk-essen.de

**Funding.** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Zaremba: A. Finanzielle Interessen: Reisekostenunterstützung von Novartis und Bristol-Myers Squibb. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Wissenschaftliche Angestellte, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen. L. Zimmer: A. Finanzielle Interessen: Honorar: Bristol-Myers Squibb (BMS), Pierre Fabre, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis | Reise-/Übernachungskosten: Amgen, Sanofi, Pierre Fabre, BMS. – Advisory Boards: BMS, MSD, Roche, Pierre Fabre, Sanofi, Novartis. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberärztin Hauttumorzentrum, Universitätsklinikum

Essen | Mitgliedschaften: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Dermatologische Gesellschaft. K.G. Griewank gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. S. Ugurel: A. Finanzielle Interessen: Forschungsunterstützung: Bristol-Myers Squibb und Merck Serono. – Reisekostenunterstützung: Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme. – Bezahlte Beraterin/interne Schulungsreferentin/Gehaltsempfängerin oder Ähnliches: Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Merck Serono, Novartis, Roche. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberärztin an Universitätsklinik | Vorstandsmitglied Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft. A. Roesch: A. Finanzielle Interessen: Forschungsunterstützung: Novartis, Bristol-Myers Squibb. – Bezahlte Beraterin/interne Schulungsreferentin/Gehaltsempfängerin oder Ähnliches: Novartis, Bristol-Myers Squibb, Roche, MSD Sharp & Dohme. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Dermatologe (leitender Oberarzt), Klinik für Dermatologie, Universitätsmedizin Essen, Essen. Mitgliedschaften: Deutsche Krebsgesellschaft/Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Society for Melanoma Research. E. Livingstone: A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passive Teilnehmerin: Beraterhonorare und/oder Referentenhonorare: Amgen, Actelion, Roche, BMS, MSD, Novartis, Janssen, Medac | Reisekostenzuschuss oder -erstattung: Amgen, MSD, BMS, Pierre Fabre, Sun Pharma und Novartis. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Dermatologin (Oberärztin), Klinik für Dermatologie, Universitätsmedizin Essen, Essen | Mitgliedschaften: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Ärztinnenbund. D. Schadendorf: A. Finanzielle Interessen: Berater-/Referentenhonorar, Reise-/Übernachungskosten: Roche, Novartis, BMS, MSD/Merck, Merck-EMD, Amgen, Pierre Fabre, Pfizer, 4SC, Philogen, LEO Pharma, Regeneron/Sanofi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MOLOGEN, In-FlaRX, NeraCare | Berater-/Referentenhonorar: Incyte, Array Biopharma | Beraterhonorar: Immunocore. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Universitätsklinikum Essen, Direktor der Klinik für Dermatologie und Direktor des Westdeutschen Tumorzentrum, Essen. Mitgliedschaften: Deutsche Dermatologische Gesellschaft, American Society of Cancer Research (ASCR), Society for Investigative Dermatology (SID), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) – Melanoma Cooperative Group, Deutsche Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie – Mitglied seit 1996, Präsident 2002–2018, American Society of Clinical Oncology (ASCO), Mitglied im Editorial Board des *European Journal of Cancer* (EJC), Gründungsmitglied der European Society for Cancer Immunology and Immunotherapy (ESCI), Association for Cancer Immunotherapy (CIMT).

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

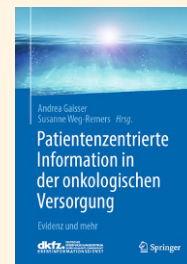
- Bastian BC (2014) The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 9:239–271
- Komatsubara KM et al (2017) Advances in the treatment of advanced extracutaneous melanomas and nonmelanoma skin cancers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 37:641–650
- Schadendorf D et al (2018) Melanoma. *Lancet* 392:971–984
- Arnold M et al (2014) Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28:1170–1178
- Hollestein LM et al (2011) Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol* 23:524–530
- Ugurel S et al (2017) Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies—update 2017. *Eur J Cancer* 83:247–257
- Robert C et al (2019) Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 381:626–636
- Wagle N et al (2011) Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J Clin Oncol* 29:3085–3096
- Alexandrov LB et al (2013) Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500:415–421
- Hodis E et al (2012) A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 150:251–263
- Dolgin E (2017) Immunotherapy combo offers slight survival benefit in melanoma. *Cancer Discov* 7:OF11
- Garcia-Diaz A et al (2017) Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression. *Cell Rep* 19:1189–1201
- Zhao T, Li C, Wu Y, Li B, Zhang B (2017) Prognostic value of PD-L1 expression in tumor infiltrating immune cells in cancers: a meta-analysis. *PLoS One* 12:e176822
- Robert C et al (2019) Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 20:1239–1251
- Larkin J et al (2019) Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 381:1535–1546
- Schadendorf D et al (2017) Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials. *J Clin Oncol* 35:3807–3814
- Weber JS et al (2019) Adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase III CheckMate 238 trial. *Ann Oncol* 30(Suppl 5):13100
- Weber J et al (2017) Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 377:1824–1835
- Eggermont AMM et al (2018) Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 378:1789–1801
- Schadendorf D et al (2019) Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) alone or in combination with ipilimumab (IPI) versus placebo in stage IV melanoma patients with no evidence of disease (NED): a randomized, double-blind phase II trial (IMMUNED). *Ann Oncol* 30(Suppl 5):LBA67

## Lesetipp

### Gaisser, Andrea, Weg-Remers, Susanne Patientenzentrierte Information in der onkologischen Versorgung

Evidenz und mehr

**Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag GmbH 2020, 1. Auflage, (ISBN: 978-3-662-60460-1), 44,99 EUR**



In Zusammenarbeit mit dem Krebsinformationsdienst ist im Springer-Verlag ein neues Buch erschienen. Es richtet sich an Ärztinnen

und Ärzte sowie Angehörige aller Gesundheitsberufe, die an der Versorgung von Krebspatienten beteiligt sind.

Das Buch „Patientenzentrierte Information in der onkologischen Versorgung“ fasst die über Jahrzehnte gesammelten Erfahrungen des Krebsinformationsdienstes des Deutschen Krebsforschungszentrums im Umgang mit individuellen Anfragen von Krebspatienten zusammen und bietet Unterstützung beim Beantworten typischer und manchmal auch schwieriger Fragen zu den für Patienten wichtigen Themen.

Die Buchbeiträge folgen den Fragen, die sich viele Patientinnen und Patienten auf ihrem Weg durch die Krebserkrankung stellen. Illustriert anhand beispielhafter Anfragen werden ihre Bedeutung und praktische Relevanz für Patienten ebenso dargestellt wie die jeweilige gesicherte Datenlage. Zu jedem Kapitel sind weiterführende Informationen, auch für Patienten, und eine Literaturliste zusammengestellt. Eine Einführung zu den Herausforderungen der Informationsvermittlung und Kommunikation in der Onkologie und eine Auswahl nützlicher Hinweise und Empfehlungen für Informationssuche, Informationsbewertung und Kommunikation runden den Inhalt des Buches ab.