

Melanom: schlechte Prognose bei NRAS-Mutation

Eine retrospektive Untersuchung mit außerhalb von Studien versorgten Melanompatienten gibt Aufschluss über den Zusammenhang von Mutationsstatus und Prognose.

Dermatologen aus München haben retrospektiv die Befunde von 217 behandelten Melanompatienten analysiert, in denen auch Angaben zum NRAS- sowie BRAF-Mutationsstatus festgehalten worden waren.

Bei 140 Patienten (64,5%) wurden Mutationen in dem einen oder anderen Gen dokumentiert. Ausschließlich eine BRAF-Mutation wurde bei 87 Patienten entdeckt, Mutationen nur im NRAS-Gen bei 53 Patienten. Genetische Veränderungen in beiden Markern hatten fünf Patienten. Unverändert waren BRAF oder NRAS bei jedem Dritten (Wildtyp). Das Follow-up lag in der BRAF-Gruppe bei median 4,2 Jahren, in der NRAS-Gruppe bei 3,9 Jahren und bei Patienten ohne die beiden genetischen Marker nur bei 2,8 Jahren. Fast alle Patienten (95,9%) hatten eine lokal begrenzte oder nodale Erkrankung. Unterschiede gab es zu Studienbeginn

nicht. Patienten mit BRAF-Mutation waren signifikant jünger als jene mit NRAS-Mutationen oder mit unveränderten Genmarkern (median 56 versus 66 bzw. 67 Jahre). Nur acht Patienten hatten zu Beginn Metastasen. Die Rezidivrate betrug 85,8%. Bei 157 Patienten (77%) entwickelten sich im Krankheitsverlauf Fernmetastasen, bei 92 Patienten (43,3%) eine lokoregional-nodale Metastasierung.

Bis zur Entwicklung erster Progressionszeichen dauerte es über alle genetischen Gruppen hinweg betrachtet median zwei Jahre. Die Dauer bis zur Progression war allerdings in der NRAS-Gruppe mit median 1,5 Jahren signifikant kürzer und in der BRAF-Gruppe mit median 2,4 Jahren signifikant länger. Bei Patienten ohne die Genmutationen schritt die Erkrankung nach median 1,7 Jahren fort. Mit median 3,3 Jahren dauerte es bei Patienten mit NRAS-Mutati-

on signifikant kürzer bis zur Entwicklung eines lokoregionalen Rezidivs, wie die Ärzte berichten. Schließlich traten Metastasen in der Wildtyp- oder NRAS-Gruppe erstmals nach 2,6 oder 2,9 Jahren auf, in der BRAF-Gruppe dagegen erst nach 4,1 Jahren.

Nach einer Multivariatanalyse entpuppte sich somit eine NRAS-Mutation als unabhängiger Risikofaktor für eine Krankheitsprogression. Eine solche Mutation erhöhte die Wahrscheinlichkeit auf das Doppelte. Patienten mit BRAF-Mutationen hatten dagegen eine höhere Überlebenschance.

Fazit: Melanome der Haut mit NRAS-Mutation verlaufen offenbar aggressiver als BRAF-Melanome. Die Dermatologen weisen darauf hin, dass sich die Ergebnisse womöglich nicht auf alle Melanompatienten verallgemeinern ließen, da an der Studie in überproportionalem Maß Hochrisikopatienten beteiligt gewesen seien.

Peter Leiner

Heppt MV et al. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC Cancer* 2017; 17: 536

PDT: ALA-Inkubation mit Mikronadeln verkürzen

Mit einem mit Mikronadeln gespickten Roller soll die Einwirkzeit der Aminolävulinäure für die photodynamische Therapie der aktinischen Keratose verkürzt und die Prozedur für die Patienten erträglicher werden.

Die photodynamische Therapie (PDT) mit einwirkender Aminolävulinäure (ALA) und anschließender Bestrahlung beispielsweise mit Blaulicht gehört zu den Feldtherapien aktinischer Keratosen. Jedoch dringt die ALA nicht sonderlich tief in die Haut ein, die Inkubationszeit ist lang und die Bestrahlung ist für die Patienten schmerzhaft.

Eine Möglichkeit, der ALA eine tiefere Penetration durch das hydrophobe Stratum corneum der Epidermis hindurch bis in das Stratum papillare oder reticulare der Dermis zu ermöglichen, besteht im Einsatz von Mikronadeln.

Im Zuge der Studie „Microneedle Photodynamic Therapy II“ (MNPDT-II) hat eine Arbeitsgruppe aus den USA den

Nutzen eines Mikronadel-Rollers getestet. 33 Patienten mit aktinischen Keratosen wurden auf zwei Gruppen randomisiert. Bei 17 Probanden wirkte die ALA nach Vorbehandlung mit dem Roller 20 Minuten, bei 16 zehn Minuten ein. Jeder Teilnehmer war dabei seine eigene Kontrollperson, insofern jeweils eine Gesichtshälfte mit einem mit 200 µm langen Mikronadeln bestückten Verumroller, die andere Hälfte mit einem Placeboroller ohne Nadeln behandelt wurde. Nach der Inkubation folgte eine Bestrahlung mit Blaulicht (417 nm, 1.000 s, 10 J/cm²).

Nach rund einem Monat waren in der 20-Minuten-Gruppe auf der genadelten Seite 76% und auf der nicht genadelten Seite 58% der aktinischen Keratosen ver-

schwunden – ein signifikanter Unterschied. Bei drei Patienten waren die Läsionen auf der mit den Mikrostichen traktierten Seite vollständig verschwunden. In der Gruppe mit zehnmündiger ALA-Inkubation betragen die Raten der beseitigten Läsionen 43% (Nadelung) und 38% (Placebo). Statistisch war diese Differenz bedeutungslos.

Fazit: Die Erfolgsquoten nach Mikronadelung, 20-minütiger ALA-Inkubation und Blaulichtbestrahlung von aktinischen Keratosen liegen in einem Bereich, den die MNPDT-I-Studie für eine einstündige ALA-Einwirkungszeit und anschließende Bestrahlung ergeben hat. Zudem sei die beschleunigte Prozedur praktisch schmerzlos gewesen, so die Autoren.

Dr. Robert Bublak

Petukhova T A et al. Effect of Expedited Microneedle-Assisted Photodynamic Therapy for Field Treatment of Actinic Keratoses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 637–43