

## Rückfallrisiko beim BRAF-mutierten Melanom langfristig reduziert

Nach der Entfernung eines Melanoms mit BRAF-Mutation im Stadium III lässt sich gemäß der COMBI-AD-Studie mit einer adjuvanten Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib das Rezidivrisiko für die nächsten drei Jahre senken. Vermutlich profitieren die Patienten aber weitaus länger.

Nach den ersten vielversprechenden Ergebnissen der COMBI-AD-Studie, einer industriegesponserten Phase-III-Studie, in der der Nutzen einer adjuvanten Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib bei Melanompatienten untersucht worden war, stellen die Studieninitiatoren nun die Daten einer 5-Jahres-Analyse vor.

In der ersten Erhebung wurde über einen Zeitraum von drei Jahren untersucht, welchen Effekt die zwölfmonatige adjuvante Immuntherapie auf das rezidivfreie Überleben hat. An dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nahmen ausschließlich Melanompatienten mit einem Tumor im Stadium III sowie BRAF-V600E- oder -V600K-Mutationen teil. Zudem hatten sich die Probanden im Anschluss an die Diagnose einer kompletten Lymphonodektomie unterzogen.

Tatsächlich resultierte die adjuvante Therapie mit Dabrafenib (150 mg zweimal täglich) plus Trametinib (2 mg ein-

mal täglich) in einem im Vergleich zu Placebo signifikant längeren rückfallfreien Überleben. Während in der Verumgruppe nach drei Jahren 58 % rückfallfrei am Leben geblieben waren, traf das nur auf 39 % in der Placebogruppe zu.

Die Langzeitanalyse zeichnet nun ein ähnliches Bild. Das Risiko für Rezidiv oder Tod war mit adjuvanter Therapie nur halb so hoch wie mit Placebo. Nach der medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten lebten in der Verumgruppe noch 52 % ohne Rezidiv, in der Placebogruppe nur 36 %. Dabei kam der Benefit der adjuvanten Therapie in allen drei Tumoruntergruppen zum Tragen: Bei Melanomen im Stadium IIIA war mit adjuvanter Therapie das Risiko um 39 % geringer, bei Melanomen im Stadium IIIB um 50 % und bei Melanomen im Stadium IIIC um 52 %. Frei von Fernmetastasen überlebten die Nachbeobachtungszeit 65 % der Verum- beziehungsweise 54 % der Placebopatienten. Damit errechneten die Studienautoren unter

adjuvanter Therapie ein um 45 % geringeres Risiko für Fernmetastasen oder Tod.

Die 5-Jahres-Analyse der COMBI-AD-Studie bestätigte den langfristigen Nutzen einer zwölfmonatigen adjuvanten Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib für Patienten mit reseziertem Stadium-III-Melanom und BRAF-V600-Mutationen, so das Resümee der Studienautoren. Toxische Effekte müssten dabei offenbar nicht in Kauf genommen werden, schließlich ergab sich im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Effekte kein Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe. Ob sich die adjuvante Therapie auch positiv auf das Gesamtüberleben auswirkt, lasse sich jedoch anhand der Daten nicht beurteilen, wie die Studienautoren einräumen. Das gelte es nun im nächsten Schritt zu untersuchen.

**Fazit:** Nach der zwölfmonatigen adjuvanten Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib war im Vergleich zu Placebo das Risiko für Rezidive beziehungsweise Fernmetastasen oder Tod fünf Jahre später um gut die Hälfte niedriger. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Dabrafenib plus Trametinib nicht häufiger auf

Dr. Dagmar Kraus

Dummer R et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1139–48

## Nach über einem Jahrzehnt meldet sich der Krebs zurück

Bei einem 47-jährigen Mann war vor elf Jahren ein kutanes Melanom an der Brustwand exstirpiert worden. Er kam nun in die dermatologische Klinik, weil

er seit zehn Tagen an den Fingernägeln, im Mund und am Penis diskrete, dunkelbraune bis schwarze Verfärbungen bemerkt hatte. Gleichzeitig waren Fieber,

Appetitlosigkeit und Übelkeit aufgetreten. Bei der Inspektion sah man am harten und weichen Gaumen, unterhalb der Zunge und am Penis multiple, pigmentierte Veränderungen. Eine Biopsie bestätigte die Diagnose eines Melanoms. Später wurden auch die BRAF-Mutation sowie Magenmetastasen festgestellt. Die Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib führte zu einem partiellen Rückgang der Läsionen nach fünf Monaten.

Prof. Heinrich Holzgreve



Multilokuläre Metastasen eines Melanoms

Parodi M, Errichetti E. Eruptive mucosal and unguinal melanoma metastases. *N Engl J Med.* 2020; 383: 169