



## Metastasiertes Melanom: Ältere sprechen besser auf Checkpointhemmer an

Auf eine Immuntherapie mit dem Checkpointhemmer Pembrolizumab sprechen Patienten mit einem metastasierten Melanom, die älter als 60 Jahre sind, besser an als jüngere.

In einer Studie untersuchte ein Team um Curtis H. Kugel, Philadelphia, PA/USA, ob altersabhängige Unterschiede in der intratumoralen Zusammensetzung von Immunzellpopulationen das Ansprechen auf die Immuntherapie mit dem Checkpointhemmer Pembrolizumab beeinflussen. In der Studie waren 538 Melanompatienten von 7 klinischen Zentren mit dem Anti-PD-1-Hemmer behandelt worden. Dabei unterschied sich das Ansprechen altersabhängig. Bei Patienten jünger als 62 Jahre ( $n = 238$ ) lag der Anteil derjenigen mit kompletter Remission bei 13 %, mit partiellem Ansprechen bzw. stabiler Erkrankung bei 38 % und mit Krankheitsprogression bei 48 %. In der Gruppe der Patienten

ab dem Alter von 62 Jahren lag der jeweilige Anteil dagegen bei 15 %, 48 % und 37 %.

Eine Vorbehandlung der Patienten mit Hemmstoffen des MAPK („mitogen-activated protein kinase“)-Signalweges beeinflusste diesen Zusammenhang offenbar nicht.

Bei der Analyse der Tumoren stellte sich heraus, dass im Gewebe der jüngeren Patienten, deren Krebserkrankung unter der Behandlung mit dem Checkpointhemmer fortschritt, deutlich weniger CD8-positive Effektorzellen vorhanden waren. Und im Gewebe von älteren Patienten wurde ein größeres Verhältnis von CD8- zu Treg-Zellen (regulatorische T-Lymphozyten) nachgewiesen. Treg-

Zellen tragen den Oberflächenmarker CD25 und kommen vermehrt in der Mikroumgebung des Tumors vor. Die Forscher überprüften deshalb, ob es im Tierversuch bei jungen Tieren, die menschliche Tumoren tragen, möglich ist, dieses zelluläre Verhältnis zugunsten der CD8-Zellen zu erreichen, um einen ähnlichen Effekt auf das Therapieansprechen zu erhalten. Dazu eliminierten sie die Treg-Zellen mithilfe eines Antikörpers gegen CD25.

Tatsächlich entsprach das Ansprechen der so behandelten jungen Tiere auf die Immuntherapie jenem bei älteren Tieren.

**Fazit:** Auf eine Immuntherapie mit dem Anti-PD-1-Hemmer Pembrolizumab sprechen Patienten mit metastasiertem Melanom über 60 Jahre besser an als jüngere. Allerdings waren weder eine Metaanalyse noch eine Multivariatana-lyse in der Studie möglich. *Peter Leiner*

Kugel CH et al. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res.* 2018; <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1116>

## Sirolimus senkt Hautkrebsrisiko nach Nierentransplantation

Sekundäre Hauttumoren treten bei Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom nach einer Nierentransplantation durch den Wechsel von einem Calcineurinhemmer auf Sirolimus zur Immunsuppression auch 5 Jahre später seltener auf.

Bei Patienten, die nach einer Nierentransplantation ein Plattenepithelkarzinom der Haut entwickelt hatten, traten auch nach 5 Jahren Immunsuppression mit Sirolimus (ältere Bezeichnung: Rapamycin) seltener sekundäre Hauttumoren auf als bei Patienten, bei denen die Therapie mit einem Calcineurinhemmer fortgeführt worden war.

In der Studie wurde bei 120 Patienten mit transplantiertem Niere, die mindestens eine Läsion eines Plattenepithelkarzinoms der Haut hatten, eine Immunsuppression mit einem Calcineurinhem-

mer beibehalten ( $n = 56$ ) oder durch Sirolimus ersetzt ( $n = 64$ ). Nach 2 Jahren wurde die Studie mit 88 Patienten auf 5 Jahre verlängert, insgesamt 53 standen bis zum Ende des Follow-up nach 5 Jahren zur Verfügung.

Die Überlebenszeit ohne sekundäres Plattenepithelkarzinom der Haut war in der Sirolimus-Gruppe signifikant länger als in der Vergleichsgruppe ( $p = 0,007$ ). Dieses Ergebnis konnte nur bei jenen Patienten belegt werden, die zum Zeitpunkt der Studienrandomisierung nur eine einzelne Hautläsion aufgewiesen hatten. Neue Plattenepithelkarzinome der Haut entwickelten sich bei 21,9 % der Patienten unter Sirolimus und bei 58,9 % der Patienten in der Vergleichsgruppe ( $p < 0,001$ ). Die Neuentstehung von anderen Hauttumoren wurde seltener bei Patienten des Sirolimus-Arms dokumentiert (34,4 vs. 66,1 %;  $p = 0,001$ ). Auch die Zahl der Patienten mit einem

Basalzellkarzinom war signifikant niedriger (20,3 vs. 37,5 %;  $p = 0,044$ ).

Sowohl Transplantatfunktion und -überleben als auch das Gesamtüberleben unterschieden sich zwischen den beiden Studiengruppen nicht. Im Verlauf der Studie nahm die durchschnittliche Zahl schwerer Nebenwirkungen pro Patient in der Sirolimus-Gruppe ab (in den ersten 2 Jahren: 1,16; vom 2. bis zum 5. Jahr: 0,83).

**Fazit:** Unter Sirolimus sind sekundäre Plattenepithelkarzinome der Haut bei Patienten mit Nierentransplantation im Vergleich zur Calcineurinhemmer-Therapie nach 5 Jahren signifikant seltener. Die Nebenwirkungen sind jedoch nicht zu vernachlässigen. *Peter Leiner*

Dantal J et al. Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2612-20