



## Melanom: Kombinationstherapien zwischen Resistenzen und Synergismen

Obwohl die Behandlungsoptionen beim malignen Melanom in den letzten Jahren einen großen Wandel durchlaufen haben, erleidet die Mehrheit der Patienten dennoch einen klinischen Progress. Um diesen zu umgehen, könnten Kombinationstherapien eine neue Option sein.

Die molekularen Mechanismen, welche für eine Resistenzentwicklung verantwortlich sind, wurden mittlerweile gut untersucht. Bekannt ist, dass Melanomzellen primäre und sekundäre Resistenzmechanismen entwickeln, um dem Immunsystem bzw. einer Checkpointblockade zu entkommen. „Eine Möglichkeit diesen Resistenzen entgegenzuwirken, ist die Kombination aus Inhibitoren des MAPK („mitogen-activated protein kinase“)-Signalwegs (MAPKi), die in der frühen Phase der Therapie tendenziell besser ansprechen, ihre Wirksamkeit aber eher verlieren, und Immuncheckpointinhibitoren (CPI), die in der Langzeittherapie wirksam sind“, so Alexander Rösch, Essen, auf dem Deutschen Krebskongress (DKK) 2020. Eine Möglichkeit sei demnach die Kombination aus

BRAF-/MEK-Inhibitoren und CPI, wie PD-1-Inhibitoren. Die 2-Jahres-Daten zum progressionsfreien Überleben (PFS) einer Phase-II-Studie mit Dabrafenib/Trametinib plus Pembrolizumab deuten darauf hin, dass die Dreifachkombination vielversprechend sei (41 vs. 16,3% bei MAPKi plus Placebo) [Ferrucci PF et al. SMR. 2019; Abstr. LBA]. Limitierende Faktoren trotz des guten Ansprechens seien für die Patienten dennoch die hohen Toxizitäten, welche häufig zum Abbruch der Therapie führten.

### Synergistische Effekte nutzen

Auch präklinische Daten lieferten Hinweise, dass es einen Synergismus von MAPKi und CPI beim Melanom gebe. Rösch stellte dazu die Ergebnisse von Ryan Sullivan und Kollegen vor, die be-



© Sandrina Bachmaier

### DKK 2020

In Berlin trafen sich zum 34. Deutschen Krebskongress (DKK) Onkologen aus ganz Deutschland, um über aktuelle Therapiestrategien, auch zum Melanom, zu diskutieren.

++ DKK 2020 ++

legen, dass die MHC („major histocompatibility complex“)-I-Expression auf Melanomzellen durch BRAF-/MEK-Inhibitoren positiv beeinflusst wurde. Ebenso wird durch eine BRAF-Inhibition eine Überexpression von zytotoxischen CD8-T-Zellen im Tumor begünstigt, die an MHC-I-präsentierte Antigene binden können [Sullivan RJ et al. Nat Med. 2019;25(6):929-35]. Dies sei aber ein transientes Phänomen, so Rösch, da bei einer Resistenz das CD8-positive-T-Zellinfiltrat wieder verschwinde.

Sandrina Bachmaier

Bericht vom 34. Deutschen Krebskongress (DKK) vom 19. bis 22. Februar 2020 in Berlin

## Immuntherapien nach primärer Resistenz beim Melanom kontrovers diskutiert

Was tun, wenn Melanompatienten im Stadium IV nicht auf eine gegen PD-1 gerichtete Immuntherapie ansprechen?

Etwa 40% aller Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IV zeigen gegenüber einer Anti-PD-1-Therapie eine primäre Resistenz, definiert als progressive Erkrankung zum Zeitpunkt der ersten Ausbreitungsdiagnostik (3 Monate nach Beginn der Immuntherapie), erklärte Claus Garbe, Tübingen. Dies habe eine Tübinger Studie mit 530 Patienten ergeben. Anhand einer multivariaten Analyse wurden zwei Risikofaktoren identifiziert, die möglicherweise

Vorhersagen zum Ansprechen machen könnten: die Tumorlokalisation und der S100B-Wert im Serum. Allerdings konnten anhand dieser Risikofaktoren keine potenziellen Risikogruppen definiert werden. Prognostisch wesentlich für das Ansprechen einer Immuntherapie sei daher das Ergebnis der Ausbreitungsdiagnostik nach 3 Monaten, so Garbe.

Welche Optionen stehen für diese Patienten in der Zweitlinie zur Verfügung? Entsprechend des BRAF-Mutationsstatus wurden die Patienten in der Studie entweder mit einer zielgerichteten Therapie (BRAF-mutiert) oder einer anderen Immunkombinationstherapie (BRAF-Wildtyp) behandelt. „Im Gesamtüber-

leben zeigten sich jedoch keine Unterschiede der beiden Gruppen“, so Garbe.

Ein in dieser Situation interessanter Ansatz ist Garbe zufolge eine hypofraktionierte Radiotherapie um das Ansprechen auf die Immuntherapie zu verbessern. Durch Addition einer solchen Radiotherapie (26 Gray in 3–5 Fraktionen) wurde bei immerhin 35% der Patienten, die nach einer PD-1-Monotherapie einen Progress erlitten hatten, ein abscopaler Effekt, also eine Tumorschrumpfung abseits der Bestrahlung, beobachtet [Saiaj P et al. ASCO. 2019; Abstr. 9537].

Darüber hinaus werde derzeit an spezifischen Immuntherapien geforscht, um anhand von Neoantigenen z. B. Impfstrategien zu entwickeln, schloss Garbe.

Sandrina Bachmaier

Bericht vom 34. Deutschen Krebskongress (DKK) vom 19. bis 22. Februar 2020 in Berlin