



Langzeitdaten bestätigen: Neoadjuvante ICI-Therapie beim Stadium-III-Melanom verbessert das Überleben

Die neoadjuvante Therapie mit der Kombination aus den Immuncheckpoint-inhibitoren (ICI) Ipilimumab und Nivolumab führt bei Personen mit malignem Melanom im makroskopischen Stadium III zu hohen Kurzzeitüberlebensraten. Nun liegen erste Langzeitdaten vor.

Die Langzeitdaten beruhen auf Zwischenergebnissen der Studien OpACIN [NCT02437279] und OpACIN-neo [NCT02977052]; in beiden Studien wurden Melanompatientinnen und -patienten im makroskopischen Stadium III behandelt. In der zweiarmligen OpACIN-Studie wurde die Machbarkeit der kombinierten Gabe von Ipilimumab und Nivolumab im adjuvanten (n = 10) bzw. im gesplitteten neoadjuvanten/adjuvanten (n = 10) Setting untersucht. Mit der dreiarmligen Studie OpACIN-neo (n = 86) sollte das optimale neoadjuvante Kombinationsschema der ICI identifiziert werden.

Das mediane rezidivfreie Überleben (RFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden bislang in keiner der beiden Stu-

dien erreicht. Nach einem medianen Follow-up von 69 Monaten lagen die geschätzten 5-Jahres-RFS- und -OS-Raten im neoadjuvanten Arm bei 70 % und 90 % gegenüber 60 % und 70 % für den adjuvanten Arm

In der OpACIN-neo-Studie betrugen die 3-Jahres-RFS- und -OS-Raten nach einem medianen Follow-up von 47 Monaten 82 % bzw. 92 %. Bei pathologischem Ansprechen lag die geschätzte 3-Jahres-RFS-Rate bei 95 versus 37 % bei Behandelten ohne pathologisches Ansprechen ($p < 0,001$).

In einer kombinierten Analyse beider Studien suchten die Forschenden zudem nach Variablen, die mit einem Rezidiv nach neoadjuvanter Therapie assoziiert

waren. Von verschiedenen univariat identifizierten Faktoren (u. a.: jüngeres Alter, BRAF-V600-Mutation) blieb in der multivariablen Analyse nur das pathologische Ansprechen auf die Neoadjuvanz als Prädiktor für die Rezidivfreiheit signifikant.

Fazit: Obgleich OpACIN nicht für eine Wirksamkeitsanalyse gepowert sei und OpACIN-neo keinen adjuvanten Vergleichsarm aufweise, sprächen die Langzeitdaten der Studien im Vergleich mit historischen Daten für ein neoadjuvantes Vorgehen bei einem malignen Melanom im makroskopischen Stadium III, so die Forschenden. Das pathologische Ansprechen bleibe in dieser Situation der wichtigste Surrogatmarker für Langzeitergebnisse von RFS, OS und anderen Endpunkten.

Doris Berger

Versluis JM et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Ann Oncol.* 2023;34(4):420-30

Systemische Therapien bei Melanomen unbekanntem Ursprungs

Moderne systemische Therapien erzielen bei metastasierten Melanomen mit bekanntem Primärtumor gute Behandlungserfolge. Aber wie schneiden sie bei Melanomen mit unbekanntem Primarius ab?

Der Nutzen von zielgerichteten Therapien (TT) und Behandlungen mit Immuncheckpointinhibitoren (ICI) ist bei Melanomen mit unbekanntem Primärtumor (MUP) bislang kaum untersucht. Nun hat eine französische Forschungsgruppe die Wirksamkeit und Sicherheit von systemischen Therapien (TT, ICI und Chemotherapie [CTx]) bei MUP mit der bei metastasierten Melanomen mit bekanntem Primärtumor (MKP) verglichen.

In die Studie wurden 1.882 Teilnehmende mit nicht resezierbaren Stadium-III- und -IV-Melanomen aufgenommen, die in den Jahren 2013 bis 2021 in erster Linie mit ICI, einer TT oder einer CTx behandelt worden waren. 265 von ihnen (14,1 %) hatten ein MUP. Sie wiesen häufiger als diejenigen mit MKP prognostisch ungünstige Eigenschaften auf, etwa mehr Stadium-IV-Erkrankungen, mehr Metastasenlokalisationen und mehr ZNS-Metastasen. Bei der Therapiewahl machte sich das nicht bemerkbar: In der MUP- und der MKP-Kohorte erhielten jeweils rund 65 % ICI, 31 % eine TT und nur 4 % eine CT.

Wurde die Wahrscheinlichkeit berücksichtigt, mit der die Patientinnen und Patienten eine bestimmte Therapie erhielten (Propensity Score Matching),

taten sich weder beim progressionsfreien (PFS) noch beim Gesamtüberleben (OS) relevante Unterschiede zwischen MUP und MKP auf. Das mediane PFS lag in beiden Gruppen bei 5,6 Monaten. Das OS erreichte im Median 26,9 Monate mit MUP und 25,2 Monate mit MKP.

Hinsichtlich der Inzidenz und des Schweregrades von unerwünschten Ereignissen schnitten die MUP- und die MKP-Gruppe ebenfalls gleich ab, unabhängig von der gewählten Therapie.

Fazit: Trotz ungünstigerer Prognosefaktoren profitieren MUP-Patienten ebenso wie MKP-Patienten von ICI und TT. MUP sollten daher mit denselben Strategien behandelt werden wie fortgeschrittene MKP.

Beate Schumacher

Rousset P et al. Impact of systemic therapies in metastatic melanoma of unknown primary: A study from MELBASE, a French multicentric prospective cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2023; 88(4):808-15