

*Fortgeschrittenes malignes Melanom***Fortschritte durch zielgerichtete Therapien in der metastasierten Situation**

Mit den ersten Therapieerfolgen durch Immuntherapie und BRAF-Inhibition ist Bewegung in das Feld der Behandlung des malignen Melanoms gekommen. Der MAP-Kinase-Signaltransduktionsweg ist ein vielversprechendes Ziel, wie bei der dualen Blockade von BRAF und MEK deutlich wird. Aber auch die Hemmung weiterer Zielstrukturen erscheint aussichtsreich, ebenso wie der Einsatz von Chemo- und Immuntherapie.

Im Folgenden wird eine Zusammenstellung der wichtigsten Studien zum malignen Melanom, die auf der Jahrestagung der amerikanischen Krebsgesellschaft (ASCO) vorgestellt wurden, gegeben.

Zielgerichtete BRAF-Hemmung

Die BRAF-Hemmung mit *Vemurafenib* (*Zelboraf*[®]) ist eine sehr effektive Therapieoption beim BRAF^{V600E}-mutierten metastasierten Melanom, allerdings werden die Patienten relativ schnell resistent gegen die Therapie. Die Mechanismen einer unter Therapie entwickelten Resistenz gegen *Vemurafenib* werden intensiv erforscht. Ergebnisse einer Schweizer Gruppe um Olivier Michelin, Lausanne, zeigten, dass multiple Escape-Mechanismen einerseits koexistieren und sich andererseits gegenseitig ausschließen können (1). Das ist von klinischer Bedeutung, denn es zeigt, dass eine lokale Behandlung von isolierten fortschreitenden Läsionen bei kontinuierlicher *Vemurafenib*-Gabe sinnvoll sein kann, da die Resistenzmechanismen nicht notwendigerweise von anderen Läsionen geteilt werden. Weiter spricht die Koexistenz verschiedener Escape-Mechanismen dafür, dass eine einzige Biopsie bei Tumorprogress nicht die molekulare Komplexität der Tumorprogression reflektiert und daher nicht ausreichend ist, um die optimale Zweitlinientherapie auszuwählen.

Mit *Dabrafenib* (*Tafinlar*[®]) erweist sich ein weiterer selektiver BRAF-Inhibitor als effektiv in der Erstlinientherapie des BRAF^{V600E}-mutierten metastasierten Melanoms. Die multizentrische, randomisierte, open-label Phase-III-Studie

BREAK-3 verglich *Dabrafenib* mit *Dacarbazin* (DTIC). Die primäre Analyse zeigte ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 5,1 Monaten im *Dabrafenib*-Arm (2). Nach einem zweiten Update der Studiendaten im Dezember 2012 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,2 (*Dabrafenib*) beziehungsweise 12,7 Monaten (DTIC) war das Risiko eines Tumorprogresses unter *Dabrafenib* um 63% reduziert (HR = 0,37) (3). Das mediane PFS betrug im *Dabrafenib*-Arm 6,9 Monate (versus 2,7 Monate unter DTIC). Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 18,2 versus 15,6 Monate (HR = 0,76), allerdings sind diese Ergebnisse mit 42 und 44% Ereignissen noch unreif. Zudem werden die OS-Ergebnisse durch den erlaubten Cross-over nach Tumorprogress sowie von möglichen weiteren Therapielinien geschwächt.

MEK-Inhibitoren in Mono- und Kombinationstherapie

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie wurde der MEK1/2-Inhibitor *Selumetinib* plus DTIC gegen Placebo plus DTIC in der Erstlinientherapie des BRAF-mutierten fortgeschrittenen Melanoms im Stadium II bis IV verglichen (4). 91 Patienten konnten eingeschlossen werden. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,3 Monaten (66 Ereignisse) zeigte sich durch Zugabe von *Selumetinib* eine Verlängerung des medianen OS von 10,5 auf 13,9 Monate, wobei aber die statistische Signifikanz nicht erreicht wurde (HR = 0,93; p = 0,3873). Das PFS wurde von median 3,0 auf 5,6 Monate dagegen signifikant verlängert (HR = 0,63; p = 0,021). Das Ansprechen

betrug 40% unter *Selumetinib* versus 26% im Kontrollarm. Die häufigsten Nebenwirkungen im *Selumetinib*-Arm waren Übelkeit (64%), Rash (52%), Diarrhö (48%), Erbrechen (48%) und periphere Ödeme (43%). Unter *Selumetinib* kam es häufiger zu Nebenwirkungen, die eine Hospitalisierung erforderlich machten (36 vs. 13%). Das Auftreten von Nebenwirkungen $\geq$ Grad 3 (68 vs. 42%), schweren Nebenwirkungen (50 vs. 18%) und Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten (16 vs. 4%) war im experimentellen Arm ebenfalls häufiger.

Die Kombination der Blockierung von BRAF und MEK1/2 wurde in einer randomisierten Phase-I/II-Studie sowohl bei BRAF-Inhibitor-resistenten als auch BRAF-Inhibitor-naiven Patienten untersucht (5). In verschiedenen Phasen der Studie erhielten insgesamt 147 Patienten *Dabrafenib* plus *Trametinib*, wobei Patienten der Gruppe mit resistenten Tumoren bereits *Dabrafenib* oder *Vemurafenib* als Monotherapie erhalten hatten. Die Resistenz gegen die duale Blockierung des MAPK-Signalwegs trat bei BRAF-Inhibitor-naiven Patienten später auf als in der resistenten Gruppe: Das PFS betrug rund 10 Monate versus 3,6 Monate. Zudem wurde ein Ansprechen bei 63 bis 76% der BRAF-Inhibitor-naiven Patienten versus 9 bis 15% bei den resistenten Patienten beobachtet. Damit scheint die duale Blockade des MAPK-Signalwegs die primäre Resistenz zu überkommen und die sekundäre Resistenz auf die BRAF-Inhibition zu verzögern. Nachdem sich eine Resistenz auf die BRAF-Hemmung entwickelt hat, zeigt die Kombinationstherapie allerdings eine sehr begrenzte Aktivität, und Patienten mit frühem Tumorprogress unter BRAF-Inhibitor-Monotherapie profitierten nur minimal.

Weitere zielgerichtete Ansätze

Lenvatinib ist ein oraler Tyrosin-Kinase-Hemmer (TKI), der VEGFR 1-3, FGFR 1-4, RET, KIT und PDGFR- β inhibiert. In einer Phase-II-Studie erhielten randomisiert

78 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in der Erstlinie Lenvatinib plus DTIC oder DTIC alleine (6). Die Studienarme waren nach LDH-Spiegel und Stadium-IV-Subklassen stratifiziert. Der BRAF-Status wurde anhand zirkulierender TumordNA bestimmt. Der primäre Studienendpunkt war die Verlängerung des PFS nach unabhängiger Bewertung. Bei den Patienten handelte es sich um überwiegend Männer (59%) im Stadium IV M1c (59%). 22% der Patienten hatten ein erhöhtes LDH, 29% eine vorhergehende adjuvante Chemotherapie, und 49% der Tumoren waren vom BRAF-Wildtyp. Das mediane PFS wurde durch Zugabe von Lenvatinib von 7,0 auf 19,1 Monate signifikant verlängert (HR = 0,4; $p = 0,0033$). Bei den BRAF-Wildtyp-Patienten betrug das mediane PFS 9,3 Monate unter DTIC und 23,9 Monate im experimentellen Arm, die BRAF-mutierten Patienten waren 6,0 versus 6,3 Monate progressionsfrei. Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Kombination waren Bluthochdruck (48%), Übelkeit (38%), Konstipation (33%) und Diarrhö (31%). An Nebenwirkungen Grad 3 bis 4 traten Bluthochdruck (26%) und Neutropenie (10%) am häufigsten auf. Eine weitere vielversprechende Substanz für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms ist der PD-1-Antikörper *Nivolumab*. In einer grossen Phase-I-Studie wurden 107 intensiv vorbehandelte Melanompatienten mit *Nivolumab* in verschiedenen Dosierungen behandelt (7). Insgesamt wurde ein medianes Überleben von 16,8 Monaten erreicht. Nebenwirkungen traten bei 82% der Patienten auf; von Grad 3 bis 4 bei 21% der Patienten, davon am häufigsten Diarrhö (2%), endokrine Störungen (2%) und Hepatitis (1%). Diverse Phase-III-Studien zum optimalen Einsatz von *Nivolumab* als Mono- oder Kombinationstherapie sind in der Rekrutierungsphase.

Optionen mit Chemo- und Immuntherapien

In einer Phase-III-Studie wurde bei therapienaiven Patienten mit metastasiertem Melanom eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (primärer Endpunkt) durch die Behandlung mit *nab-Paclitaxel* im Vergleich zu DTIC erreicht (8). Nun wurden die Daten zum Effekt des BRAF-Status auf die Wirksamkeitsparameter präsentiert (9). Die Patienten hatten zu 65% ein Melanom im Stadium IV M1c, das LDH war bei 28% der Patienten erhöht. In den Studienarmen wiesen 36% und 38% der Tumoren eine BRAF-Mutation auf. Der Behandlungseffekt war aber unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus: Das mediane PFS bei Wildtyppatienten ($n = 116$) betrug 2,5 (vs. 5,4) Monate (HR = 0,715; $p = 0,0088$), bei Tumoren mit V600E-Mutation ($n = 65$) 3,5 (vs. 5,3) Monate (HR = 0,883; $p = 0,656$) und bei unbekanntem Mutationsstatus ($n = 83$) 2,2 (vs. 3,7) Monate (HR = 0,684; $p = 0,066$). Die Autoren folgern, dass *nab-Paclitaxel* eine Therapieoption für alle chemotherapienaiven Patienten mit metastasiertem Melanom ist.

Die 2:1-randomisierte Phase-III-Studie OPTiM verglich eine Immuntherapie mit T-VEC mit GM-CSF bei Patienten mit nicht reseziertem, metastasiertem, malignem Melanom (10). Die ersten Ergebnisse zeigen ein Ansprechen bei 26% der 295 Patienten unter Immuntherapie (CR: 11%) versus 6% der 141 Patienten unter GM-CSF (CR: 1%). Das andauernde Ansprechen, definiert als partielle oder komplette Remission über einen Zeitraum von wenigstens 6 Monaten innerhalb der ersten 12 Monate, betrug 16% versus 2%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, Schüttelfrost und Fieber. Klinisch relevante Nebenwirkungen traten bei 26% unter T-VEC und bei 13% der Patienten unter GM-CSF auf. T-VEC repräsentiert somit eine neue potenzielle Therapieoption beim metastasierten Melanom. ▲

Ine Schmale

Interessenkonflikte: keine deklariert.

Quellen:

1. Michielin O et al.: Coexistence of multiple escape mechanisms in a BRAF V600E-mutated cutaneous melanoma treated with vemurafenib. ASCO Proceedings 2013, Poster Discussion Session, Abstr. #9014.
2. Hauschild A et al.: An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). ASCO Proceedings 2013, Poster Discussion Session, Abstr. #9013.
3. Hauschild A et al.: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358–365.
4. Middleton MR et al.: Phase II double-blind, randomized study of selumetinib (SEL) plus dacarbazine (DTIC) versus placebo (PBO) plus DTIC as first-line treatment for advanced BRAF-mutant cutaneous or unknown primary melanoma. ASCO Proceedings 2013, Oral Abstract Session, Abstr. #9004.
5. Sosman JA et al.: BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib in combination with the MEK1/2 inhibitor (MEKi) trametinib in BRAFi-naïve and BRAFi-resistant patients with BRAF mutation-positive metastatic melanoma (MM). ASCO Proceedings 2013, Oral Abstract Session, Abstr. #9005.
6. Maio M et al.: Lenvatinib combined with dacarbazine versus dacarbazine alone as first-line treatment in patients with stage IV melanoma. ASCO Proceedings 2013, Poster Discussion Session, Abstr. #9027.
7. Sznol M et al.: Survival and long-term follow-up of safety and response in patients with advanced melanoma (MEL) in phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). ASCO Proceedings 2013, Poster Discussion Session, Abstr. #CRA9006.
8. Hersh E et al.: Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) versus dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM). *Pigment Cell Melanoma Res* 2012; 25: 863.
9. Hersh E et al.: A phase III trial of nab-paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma: A subanalysis based on BRAF status. ASCO Proceedings 2013, Poster Discussion Session, Abstr. #9030.
10. Andtbacka RI et al.: OPTiM: A randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) vs. subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of unresected stage IIIB/C and IV melanoma. ASCO Proceedings 2013, Oral Abstract Session, Abstr. #LBA9008.