

M. Uretzki, C. Posch, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München.

10. September 2018

Adjuvante Therapie beim Melanom

Eine adjuvante Therapie wird als unterstützende (lat. adiuvar=helpen) Therapiemodalität einer kurativen Therapie (i.d.R. operative Resektion eines Malignoms) angeschlossen. Das Ziel der adjuvanten Therapie ist die Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs und die Beseitigung von zum Zeitpunkt der adjuvanten Therapie okkulten Tumorzellen.

Eine Selektion der Patientengruppe, denen eine adjuvante Therapie nach leitliniengerechter Melanomresektion empfohlen werden soll, setzt eine präzise klinische und histologische Klassifikation des Tumors entsprechend der TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) voraus.

Die Stadieneinteilung nach AJCC dient der standardisierten und international vergleichbaren Charakterisierung des Tumorleidens und schafft eine einheitliche Grundlage für diagnostische und therapeutische Entscheidungen. Diese Stadieneinteilung berücksichtigt alle relevanten prognostischen Faktoren wie die Primärtumordicke nach Breslow (T), den lokoregionären Lymphknotenstatus (N) sowie die Lokalisation von Fernmetastasen (M). Damit kann eine individuelle Einschätzung des weiteren Verlaufs der Erkrankung vorgenommen werden.

Die Kriterien der TNM- und AJCC-Klassifikation werden stets an den aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse angepasst. Dies kann mitunter zu prognostisch (günstigen) Verschiebungen in der Beurteilung der Erkrankungsstadien führen. Wurde eine Melanomerkkrankung im Stadium IIIA nach der AJCC-Klassifikation aus 2009 beurteilt, so ergibt sich ein 10-Jahres-Überleben von 78%. Nach der nun gültigen Revision der AJCC-Klassifikation aus 2018 konnte diese Zahl auf 93% korrigiert werden (Abb. 1, Tab. 1) (1, 2).

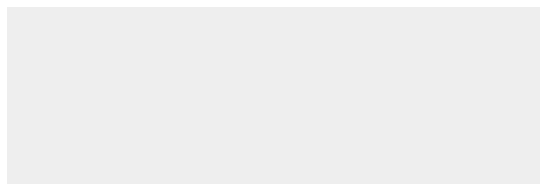
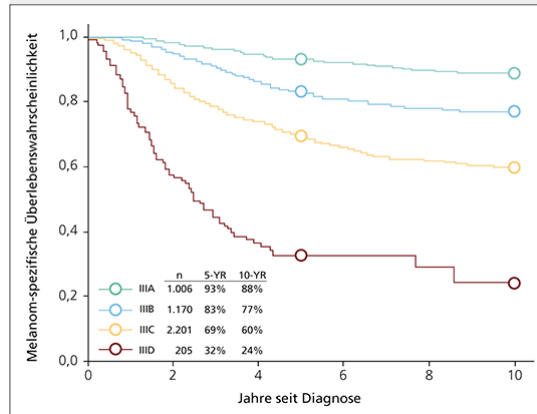


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Melanom-spezifischen Überleben: Die Kurven zeigen die Wahrscheinlichkeiten des Melanom-spezifischen Überlebens für die 4 Stadien IIIA-D (AJCC 2018) (mod. nach (2)).



Diese Veränderung ist nicht als Auswirkung effektiver Therapien zu sehen, sondern als Richtigestellung des zu erwartenden Krankheitsverlaufes. Grund hierfür ist die zunehmende Detektion von Mikrometastasen durch konsequente Entnahme des Sentinellymphknotens. Die Analyse des Sentinellymphknotens erlaubt damit eine genauere Abschätzung des Rezidivrisikos und wird bei Patienten mit einer Tumordicke von > 1 mm immer empfohlen.

Die Einschätzung des Krankheitsverlaufes ist auch für eine präzisere Selektion jener Patienten nötig, denen eine adjuvante Therapie empfohlen werden soll. Bei der Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie gilt es das potentielle Nebenwirkungsrisiko der Adjuvanz dem AJCC-stadiumbasierten, krankheitsspezifischen Risiko gegenüberzustellen.

Tab. 1: Gegenüberstellung des statistischen 10-Jahres-Überlebens nach der AJCC 2009- und AJCC 2018-Klassifikation.

| Stadium | 10-Jahres-überleben AJCC 2009 (7. Klassifikation) | 10-Jahres-überleben AJCC 2018 (8. Klassifikation) |
|---------|---|---|
| IIIA | 78% | 93% |
| IIIB | 59% | 83% |
| IIIC | 40% | 69% |
| IIID | | (2018 neu eingeführt) 32% |

Komplettierende Lymphadenektomie bei mikrometastastischem Befall des Sentinellymphknotens

Die komplettierende Lymphknotendissektion (CLND) soll bei histopathologischem Metastasennachweis im Sentinellymphknoten und ohne Hinweis auf Fernmetastasierung durchgeführt werden. Dieser Eingriff kann im erweiterten Sinne als adjuvante Therapie verstanden werden.

Für das 3-Jahres-rezidivfreie Überleben zeigte sich in den 2 randomisierten, multizentrischen Studien DeCOG-SLT und MSLT-II ein Vorteil für die CLND-Gruppe. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben (OS) in der CLND-Gruppe im Vergleich zu der Beobachtungsgruppe (keine CLND) nachgewiesen werden. Beiden Studien gemein ist die insgesamt hohe Anzahl an Patienten mit niedriger Tumorlast im exstirpierten Sentinellymphknoten, sodass der Einfluss der CLND in beiden Studien womöglich unterschätzt wird (3).

Zusammengefasst soll entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des malignen Melanoms eine komplettierende Lymphadenektomie unter Berücksichtigung des Metastasendurchmessers im Wächterlymphknoten sowie weiterer Risikofaktoren (Kapselinfiltration, Tiefenausdehnung im Sentinellymphknoten, die Anzahl der betroffenen Sentinellymphknoten, die Dicke und Ulzeration des Primarius) empfohlen werden (4).

Adjuvante Strahlentherapie

Die adjuvante Bestrahlung mit 50-60 Gy kann die lokale Tumorkontrolle verbessern und bei Vorliegen einer der folgenden Kriterien indiziert sein:

- 3 befallene Lymphknoten
- Kapseldurchbruch einer Lymphknotenmetastase
- Lymphknotenmetastase > 3 cm
- Lymphogenes Rezidiv

Eine Lebensverlängerung konnte durch eine postoperative Strahlentherapie nicht gezeigt werden (5).

Adjuvante medikamentöse Therapie

Interferon

Als langjährig erprobte Substanz der Immuntherapie bei Risikomelanomen sowie nach Resektion lokoregionaler Metastasen steht seit seiner Erstzulassung im Jahr 2000 nach wie vor Interferon-alpha zur Verfügung. Die antitumorale Wirkung von Interferon-alpha – als Zytokin ein natürlicher Mediator des menschlichen Immunsystems – führt über indirekte wie auch direkte Mechanismen zu einem vermehrten Untergang von Melanomzellen (6):

- a) verstärkte Expression von MHC-I-Molekülen auf der Oberfläche der Melanomzellen,
- b) Aktivierung von Zellen mit Phagozytose-Funktion wie natürlichen Killerzellen,
- c) Inhibition der Proteinsynthese

d) sowie direkte Apoptoseinduktion in Melanomzellen.

Das Nebenwirkungsprofil von Interferon-alpha ist breit und reicht von grippeartigen Symptomen und Nausea über hämato- und hepatotoxischen Erscheinungen bis hin zu Fatigue und depressiven Episoden. Das Ausmaß dieser Nebenwirkungen variiert dosisabhängig. Pegyliertes Interferon-alpha-2b, welches dank seiner längeren Halbwertszeit lediglich 1x pro Woche verabreicht werden muss, ist bei ähnlicher Wirksamkeit besser verträglich, aber in Deutschland nicht für die Behandlung des Melanoms zugelassen (4, 7, 8).

Insgesamt muss man den Einsatz von Interferon in der Adjuvanz kritisch hinterfragen, da die Nebenwirkungen mitunter schwerwiegend sein können und nur ein sehr geringer Vorteil für das OS und das progressionsfreie Überleben (PFS) zu erwarten ist. Aktuell soll Patienten im Tumorstadium IIB/IIC und IIIA-C eine adjuvante Interferon-Therapie angeboten werden. Im Stadium IIA kann Interferon-Therapie diskutiert werden (9).

Checkpoint-Inhibition

Vor dem Hintergrund des guten Ansprechens auf die neue Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten im metastasierten Stadium wurde deren Einfluss auf das rezidivfreie Überleben in der adjuvanten Situation untersucht.

Ipilimumab

Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen das Protein CTLA-4 auf der Zelloberfläche von T-Lymphozyten. Physiologisch ist CTLA-4 ein negativer Regulator der Immunantwort (=Immun-Checkpoint). Ipilimumab bindet an CTLA-4 und kann damit die CTLA-4-medierte Bremse einer T-Zell-vermittelten Immunantwort hemmen. Dadurch kann die körpereigene antitumorale Immunantwort verstärkt bzw. reaktiviert werden.

Auf Basis der Ergebnisse der EORTC 18071-Studie, die einen Vorteil für sowohl das rezidivfreie Überleben (DFS) als auch das OS nach Erhalt von Ipilimumab (10 mg/kg KG) im Vergleich zu Placebo demonstrieren konnte, erfolgte im Oktober 2015 die Zulassung als Adjuvanz in den USA. Unter Einschluss von 951 Patienten lag nach 5 Jahren das DFS bei 40,8% und das OS bei 65,4% in der Ipilimumab-Gruppe. Dem gegenüber standen 30,3% und 54,4% in der Placebo-Gruppe. Grad-3/4-Nebenwirkungen traten bei 54,1% in der Verum im Vergleich zu 26,2% in der Placebo-Gruppe auf. 5 Patienten verstarben in der Ipilimumab-Gruppe infolge immunvermittelter Nebenwirkungen (10).

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie kann – trotz fehlender Zulassung in dieser Indikation in Deutschland – Patienten im Stadium IIIA-C (AJCC 2009) eine adjuvante Ipilimumab-Therapie angeboten werden (4).

PD-1-Inhibitoren

Eine weitere Gruppe von Immun-Checkpoint-Inhibitoren stellen die PD-1-Antikörper dar, welche nicht nur in der Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms, sondern auch bei anderen soliden Tumoren (u.a. nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) ihre Anwendung finden. Melanom-Patienten können mit Nivolumab oder Pembrolizumab behandelt werden. Beide Substanzen verhindern durch ihre Bindung an PD-1 (Programmed Cell Death 1 Protein) – einem transmembranen Rezeptor, welcher auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird – die Interaktion mit seinen immunsuppressiven Liganden PD-L1 und PD-L2, welche auf der Oberfläche der Tumorzellen exprimiert werden. Dadurch wird indirekt die endogene antitumorale Immunreaktion (re)aktiviert.

Nivolumab

Nivolumab zeigte in einer 906 Patienten (Stadium IIIA-IV) umfassenden Studie (CheckMate-238) im direkten Vergleich mit Ipilimumab ein längeres rezidivfreies Überleben (12-Monats-DFS: 70,5% vs. 60,8%) unter deutlich günstigerem Nebenwirkungsprofil (Grad-3/4-Nebenwirkungen 14,4% vs. 45,9%). In den USA erhielt Nivolumab im Dezember 2017 die Zulassung durch die FDA (U. S. Food and Drug Administration) in adjuvanter Indikation. Vor wenigen Wochen – Anfang August 2018 – folgte die Zulassung auch in Europa durch die EMA (European Medicines Agency) (11).

Pembrolizumab

In einer doppelblinden Phase-III-Studie (Keynote-054) konnte Placebo-kontrolliert ein Vorteil für den Einsatz von Pembrolizumab im vollständig resezierten Stadium III demonstriert werden. Unter Einschluss von 1.019 Patienten lag das 12-Monats-DFS bei 75,4% in der Pembrolizumab im Vergleich zu 61,0% in der Placebo-Gruppe, während Grad-3/4-Nebenwirkungen bei 14,7% im Vergleich zu 3,4% auftraten (12).

In einer weiteren Phase-III-Studie wird derzeit Pembrolizumab im Vergleich zur Gabe von Hochdosis-Interferon oder Ipilimumab bei Patienten im resezierten Stadium III und IV verglichen. Ergebnisse hierzu sind derzeit noch ausstehend. Eine Zulassung für Pembrolizumab in adjuvanter Indikation gibt es bislang nicht (13).

Zielgerichtete Therapie

Für die Behandlung von Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom steht zusätzlich eine Therapie mit zielgerichteten Medikamenten zur Verfügung. Diese Kinase-Inhibitoren sind gegen die mutationsbedingt konstitutiv aktive Tyrosinkinase BRAF gerichtet. In Kombination mit einem MEK-Inhibitor können diese Medikamente zu raschen Ansprechraten im metastasierten Stadium führen. Der Einsatz der Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibition führt sowohl zu einer Verbesserung des PFS als auch des OS bei metastasierten Melanompatienten mit einer BRAF V600-Mutation (14).

In der adjuvanter Behandlung von Melanom-Patienten im Stadium III konnte in der COMBI-AD-Studie mit Dabrafenib (BRAF-Inhibitor) und Trametinib (MEK-Inhibitor) ein positiver Einfluss auf das rezidivfreie Überleben und OS gezeigt werden.

Unter 870 eingeschlossenen Melanom-Patienten lag bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 2,8 Jahren das geschätzte 3-Jahres-DFS bei 58% und das OS bei 86% in der Verum im Vergleich zu 39% für das DFS und 77% für das OS in der Placebo-Gruppe. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 36% der Patienten unter Kombinations-therapie verglichen mit 10% in der Placebo-Gruppe registriert. Auffällig war eine hohe Zahl an Therapieabbrüchen (26%) (15). Es wird vermutet, dass Patienten in adjuvanter Situation und niedrigem Leidensdruck eine geringere Bereitschaft haben, Nebenwirkungen der zielgerichteten Therapie (hier v.a. Pyrexien, Fatigue, Übelkeit, Kopfschmerzen) zu tolerieren. Eine Zulassung für BRAF/MEK-Inhibition in adjuvanter Indikation wird noch 2018 erwartet.

Diskussion

- Die Berücksichtigung von Checkpoint-Inhibitoren (v.a. dem jüngst zugelassenen Nivolumab) in adjuvanter Indikation steht in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des malignen Melanoms aus.
- Sentinellymphknoten-negative Patienten mit Hochrisiko-Melanomcharakteristika (Tumordicke > 4 mm, intermediärer Tumordicke mit Ulzeration/Stadium IIB und IIC) und entsprechend hohem Rezidivrisiko fanden in den genannten Studien zum adjuvanten Einsatz sowohl der Checkpoint-Inhibitoren als auch der zielgerichteten Therapie keine Berücksichtigung.
- Ein Algorithmus zum Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren und zielgerichteten Therapie bei Vorliegen einer BRAF-Mutation steht nicht zur Verfügung. Head-to-head-Studien werden dringend benötigt.
- Bei der Entscheidung zum Einsatz der adjuvanten Melanom-Therapie muss das individuelle Risikoprofil unter Berücksichtigung von sowohl Tumor- als auch Patientencharakteristika (Alter, Grunderkrankungen) als auch das Nebenwirkungsrisiko und Profil der verschiedenen Medikamente einfließen.
- Das Risiko einer vorzeitigen, iatrogenen Resistenzinduktion durch den frühzeitigen Einsatz von zielgerichteten Therapeutika und Checkpoint-Inhibitoren ist nicht abschätzbar. Weitere Studien dazu sind von höchstem Interesse.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Dr. med. Maria Uretzki



Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Biedersteinerstraße 29
80802 München

Tel.: 089/4140-3045

E-Mail: maria.uretzki@mri-tum.de

Dr. med. Christian Posch PhD



Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Biedersteinerstraße 29
80802 München

Tel.: 089/4140-3045

E-Mail: christian.posch@tum.de

ABSTRACT

M. Uretzki, C. Posch. Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München.

Targeted therapy and immunotherapy have revolutionized adjuvant therapy for melanoma patients. For the first time, physicians can offer effective medication for high-risk melanoma patients. The use of interferon is likely to continuously decrease in light of a more favorable side-effect profile of checkpoint-inhibition as well as superior efficacy of both, immunotherapy and targeted therapy. Careful selection of patients most likely to benefit from adjuvant care is needed and should be based on the recently updated AJCC classification as well as individual characteristics of patients. Future studies will help physicians to make evidence-based decisions on when to use targeted therapy (i.e. BRAF/MEK-inhibition) or immuno-therapy (i.e. nivolumab) in the adjuvant setting. It is yet unclear, if the adjuvant use of potent medication might increase the risk of iatrogenic resistance or is indeed helping to cure selected melanoma patients. Recent data from first clinical trials look promising and show remarkable disease-free survival of melanoma patients treated with adjuvant targeted or immunotherapy. Results have led to the approval of adjuvant nivolumab treatment for melanoma patients with lymph node involvement or metastatic disease who have undergone complete resection.

Keywords: *Adjuvant therapy, nivolumab, side effects*