

31. Juli 2015

## Mikrometastasen beim Melanom: Lymphknotendisektion bringt kein verbessertes Überleben

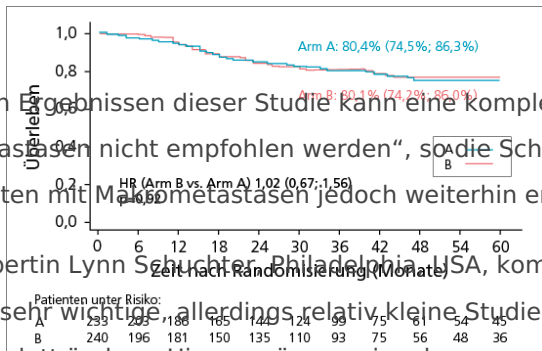
Eine komplette Lymphknotendisektion bei Patienten mit Melanom und Mikrometastasen im Wächterlymphknoten verbessert das Überleben nicht, so das Ergebnis einer von der Deutschen Krebshilfe unterstützten randomisierten Studie der deutschen dermatologischen Onkologiegruppe (DECOG).

Patienten mit Melanom, in deren Wächterlymphknoten Krebszellen nachzuweisen sind, haben ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv und eine Metastasierung. Deshalb wird weltweit empfohlen, dass sich diese Patienten einer kompletten Lymphknotendisektion unterziehen. Bei diesem operativen Eingriff besteht das Risiko für nachfolgende Infektionen, Nervenschäden und Lymphödeme, die die Lebensqualität des Patienten erheblich beeinträchtigen können.

Daher wurde in einer multizentrischen Phase-III-Studie der DECOG der Nutzen einer kompletten Lymphknotendisektion untersucht. Primärer Endpunkt sollte das Überleben ohne Fernmetastasen sein, wobei ein Unterschied von mehr als 10% in den Gruppen ohne und mit Lymphknotendisektion als signifikant eingestuft wurde. Hierfür war der Einschluss von 558 Patienten vorgesehen. Tatsächlich konnten zwischen Januar 2006 und Dezember 2014 nur 483 Patienten in die Studie aufgenommen werden, wodurch die statistische Power der Studie von 0,8 auf 0,75 sank.

Die Patienten hatten ein Melanom am Körperstamm und den Extremitäten im Stadium III, das mindestens 1 mm dick war. Sie waren operiert worden und der Wächterlymphknoten wies in der Biopsie einen Befall mit Krebszellen auf. Für die Studie wurden nur Patienten mit Mikrometastasen einschließlich Einzelzellen ausgewählt. 241 Patienten wurden regelmäßig und sehr sorgfältig beobachtet, bei 242 Patienten wurden zusätzlich die Lymphknoten entfernt. In die Intention-to-Treat-Analyse wurden 473 Patienten eingeschlossen, und zwar 233 im Beobachtungs- und 240 im Operationsarm. Der primäre Endpunkt, das Überleben ohne Fernmetastasen, betrug nach 3 Jahren im Beobachtungsarm 80,4%, im Operationsarm 80,1% (HR=1,02; p=0,92) (Abb. 1). Das Melanom-spezifische Überleben betrug 84,3% bzw. 82,7% (HR=1,01; p=0,98) und das gesamtrezidivfreie Überleben 71,6 bzw. 69,1% (HR=0,89; p=0,52). In der Beobachtungsgruppe entwickelten 14,6% der Patienten regionale Lymphknotenmetastasen, in der operierten Gruppe waren es 8,3% (p=0,029).

Abb. 1: Überleben ohne Fernmetastasen bei Patienten mit malignem Melanom ohne Lymphadenektomie (Arm A) oder mit Lymphadenektomie (Arm B) (nach U. Leiter).



„Nach den Ergebnissen dieser Studie kann eine komplette Lymphadenektomie bei Melanompatienten mit Mikrometastasen nicht empfohlen werden“, so die Schlussfolgerung von Ulrike Leiter, Tübingen. Der Eingriff wird für Patienten mit Makrometastasen jedoch weiterhin empfohlen.

ASCO-Expertin Lynn Schuchter, Philadelphia, USA, kommentierte in der Pressekonferenz: „Nach meiner Ansicht ist dies eine sehr wichtige, allerdings relativ kleine Studie. Wir sollten aufgrund dieser Daten unsere Empfehlungen nicht komplett ändern. Hierzu müssen wir solange warten, bis die Ergebnisse der größeren Studie vorliegen.“ Derzeit läuft mit der MSLT-II-Studie (NCT00297895) noch eine größere Untersuchung, in der auch geringere Unterschiede (5%) im Überleben nachgewiesen werden können.

### Kommentar von Dr. Peter Mohr, Klinik für Dermatologie, Buxtehude

Das sind sehr spannende erste Daten. Die Studie war zwar nicht auf Gleichwertigkeit gepowert, sondern für die Frage, ob Patienten nach positiver Sentinel-node-Biopsie von einer kompletten Lymphadenektomie profitieren. Das konnte nicht gezeigt werden. Im Überleben profitierten sie nicht von der kompletten Lymphadenektomie. Für das regionäre Lymphknotenrezidiv gab es allerdings einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,029 zugunsten der Lymphknotenexzision. Nicht signifikant waren die Rezidive der Fernmetastasen mit 18,6% in der Beobachtungsgruppe vs. 17,7% in der Gruppe mit radikaler Lymphknotenexzision ( $p=0,811$ ), so dass das gesamtrezidivfreie Überleben von der Fernmetastasierungssituation überlagert ist und hier kein Unterschied besteht. Die größere noch laufende randomisierte Studie MSLT-II mit der gleichen Fragestellung wird erst um 2020 zur Auswertung kommen und noch offene Fragen beantworten können.

Es ist noch nicht sicher, ob wir aufgrund dieser einen Studie unsere Leitlinien ändern werden, weil diese Studie nicht auf Gleichwertigkeit gepowert war. Doch wir müssen jetzt bereits die Daten mit den Patienten diskutieren und in die Beratung einfließen lassen – insbesondere dann, wenn ein Patient ein hohes Risiko für ein Lymphödem hat und der Tumorbefall im Lymphknoten eher sehr klein war. Es handelt sich also um Daten, die die Praxis jetzt bereits verändern können.

Die Sentinel-Biopsie beim Melanom werden wir sicher nicht verlassen, weil sie für das Staging sehr wichtig ist und damit für die Prognose und die Nachsorge. Denn Patienten im frühen metastasierten Tumorstadium haben ein deutlich besseres Ansprechen und ein deutlich besseres Langzeitüberleben als z.B. jene mit erhöhter LDH und einem Befall von 3 Organsystemen. Das haben auch die Daten auf dem ASCO ganz klar gezeigt.

(sh)

Quelle: ASCO 2015, LBA9002