

Zielgerichtete Therapie bei Hautmalignomen

Endlich messbare Erfolge!

Reinhard Dummer, Sharon Gobbi, Jeannine Rinderknecht, Simone M. Goldinger

Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich



Zusammenfassung

Fortschritte im molekularbiologischen Verständnis des Melanoms und anderer Hauttumoren, insbesondere des Basalzellkarzinoms, erlauben heute vielversprechende therapeutische Interventionen, die entweder über kleine Kinaseinhibitoren oder über den Einsatz von monoklonalen Antikörpern durchgeführt werden. Interessanterweise hat beim fortgeschrittenen metastasierenden Melanom der Einsatz des Antikörpers Ipilimumab zu einem verbesserten Gesamtüberleben geführt. Leider sind die Subpopulationen, die von dieser Behandlung profitieren, noch nicht definiert, so dass diese Therapie – wie die anderen therapeutischen Ansätze – in einem spezialisierten Zentrum erfolgen sollte, um prädiktive Biomarker zu erarbeiten.

Einführung/Hintergrund

Die Haut ist das Organ, das am häufigsten von malignen Erkrankungen betroffen ist. Dennoch verlaufen erfreulicherweise die meisten Hautmalignome gutartig, da sie unproblematisch durch operative und nicht-operative Verfahren wie Radiotherapie oder photodynamische Therapie behandelt werden können. Fortgeschrittene Hauttumoren wie das metastasierende Melanom oder inoperable Basalzellkarzinome sind lebensbedrohliche und schwer behandelbare Erkrankungen. In den letzten Jahrzehnten wurden insbesondere beim Melanom verschiedenste Therapieansätze in grossen prospektiv randomisierten Studien untersucht, ohne verbesserte Ansprechraten bzw. einen Einfluss auf die Überlebensrate nachzuweisen [1].

Hauptteil

Beim fortgeschrittenen Melanom wurden in den letzten Jahrzehnten intensiv immuntherapeutische Verfahren untersucht, wie z.B. Interferonbehandlungen oder Vakzinierungsansätze [2, 3]. Während Interferonbehandlungen bei einer Subgruppe konsistent einen kleinen positiven Effekt bezüglich rezidivfreien Intervalls und Fernmetastasen-freien Intervalls erzielt haben [2], zeigten Vakzinierungsstudien entweder keinen nachweisbaren Effekt oder für Gangliosidvakzine und Tumorzelllysate mit BCG sogar negative Auswirkungen auf die Prognose [3]. Diese Ergebnisse haben den Optimismus der immuntherapeutisch tätigen Ärzte gedämpft. Im Gegensatz dazu hat der immuntherapeutische Ansatz

mit dem Antikörper Ipilimumab schon in zahlreichen Phase-II-Studien zu erstaunlich stabilen Remissionen beim metastasierenden Melanom geführt.

Ipilimumab ist ein Antikörper, der gegen das CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4*) gerichtet ist. CTLA-4 wird auf stimulierten T-Lymphozyten hochreguliert, um eine andauernde Stimulation über B7/CD28 zu blockieren. Es stellt somit eine Bremse für die Immunaktivierung dar. Es ist zu erwarten, dass unter einer CTLA-4-Blockade zahlreiche immunologisch bedingte Nebenwirkungen auftreten können. Dazu gehören in der Frühphase entzündliche Hautreaktionen, im späteren Verlauf Nebenwirkungen wie Kolitis, Autoimmunhepatitis und hormonelle Funktionsstörungen wie Thyreoiditis und Hypophysitis. Der Antikörper Ipilimumab wurde in einer grossen Multizenterstudie, die zwischen 2003 und 2007 – unter anderem auch in der Schweiz – durchgeführt wurde, mit und ohne Vakzinierung mit einem GP100-Peptid untersucht.

Die Auswertung dieser Studie zeigte erstaunliche Ergebnisse. Ipilimumab führte zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens, während die Remissionsrate nur gering im Vergleich zur Peptidvakzinierung verbessert wurde. Erstaunlich waren auch die Überlebensraten nach zwei Jahren, die durch Ipilimumab von 25 auf 46% nach einem Jahr und von 14 auf 24% nach zwei Jahren angehoben wurden [4]. Wir gehen heute davon aus, dass Ipilimumab zur Behandlung des metastasierenden Melanoms zugelassen werden wird. Aufgrund immunologischer Überlegungen erscheint der Einsatz eines wirksamen Immuntherapeutikums in früheren Tumorstadien vielversprechender. Deshalb wird dieser Antikörper im Rahmen einer randomisierten EORTC-Studie bei Hochrisiko-Stadium-III-Melanompatienten untersucht. Die Teilnahme an dieser Studie sollte allen Patienten mit Stadium-III-Melanomen in der Schweiz angeboten werden.

In den letzten Jahrzehnten haben intensive molekularbiologische Untersuchungen [5, 6] zu einer molekularen Klassifikation der Melanomerkrankungen geführt, die Überschneidungen mit der klinischen Klassifikation (akrolentiginöses Melanom/Schleimhautmelanom, superfiziell spreitendes Melanom/noduläres Melanom, Lentigo-maligna-Melanom) aufweist. Die Gruppe der superfiziell spreitenden/nodulären Melanome weist besonders häufig Mutationen des B-RAF-Moleküls auf. Dieses Molekül ist in der Übertragung von extrazellulären Signalen über RAS-RAF-MEK-ERK beteiligt (Abb. 1) und wichtig für die Proliferation von Melanomzellen. Häufig liegt eine spezifische Mutation (V600E) vor. Das Molekül RO5185426 (Roche) ist ein



Reinhard Dummer

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

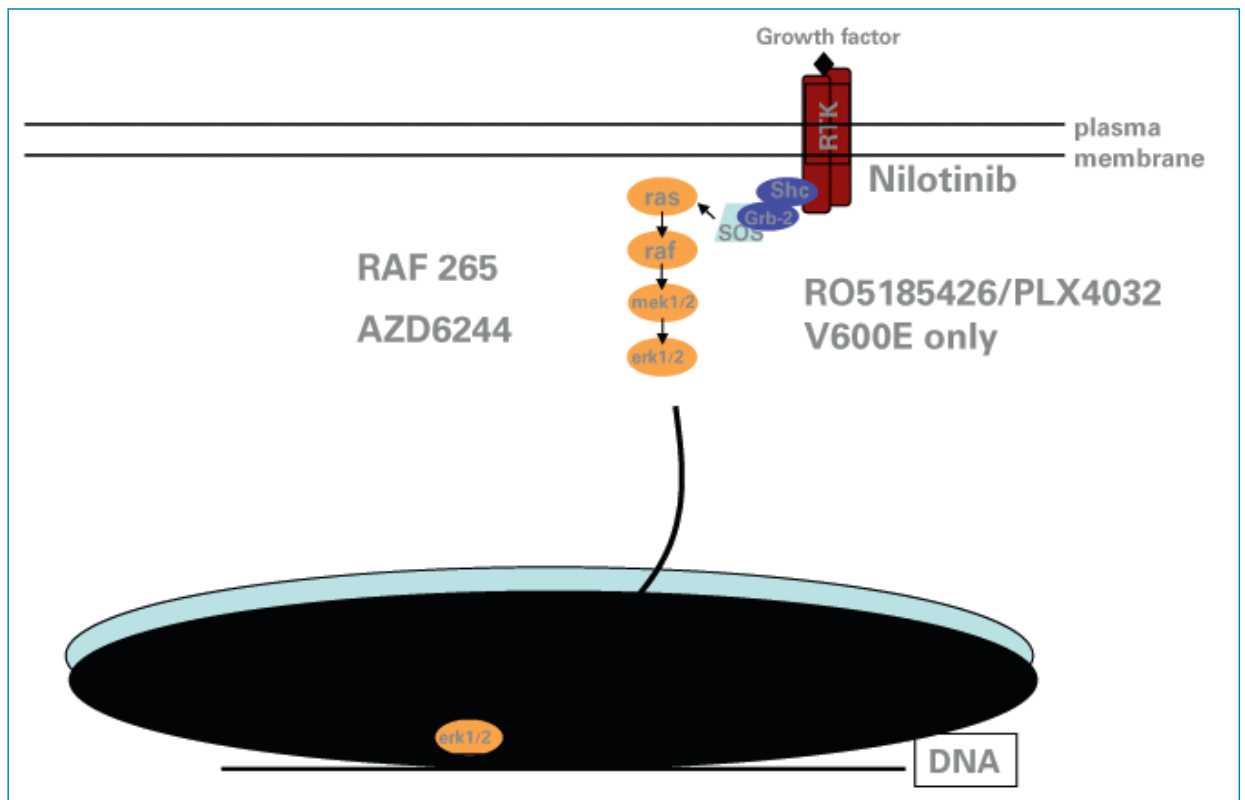



Abbildung 1
Der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalübertragungsweg und seine Inhibitoren.

Kinaseinhibitor, der speziell für diese Mutation entwickelt wurde.

Dieses Molekül und andere vergleichbare B-RAF-Inhibitoren (z.B. GSK2118436, GlaxoSmithKline) führen zu sehr schnellen Remissionen (zum sehr schnellen Rückgang von Melanometastasen) in 70–80% aller behandelten Patienten. Das mittlere progressionsfreie Intervall beträgt mehr als sechs Monate [7]. Diese bahnbrechenden Ergebnisse für das metastasierende Melanom müssen in den laufenden Phase-III-Studien bestätigt werden. Die aktuell vorliegenden Ergebnisse sind jedoch bereits so konsistent und überzeugend, dass kaum ein Experte am positiven Ausgang dieser Studien zweifelt und eine Zulassung dieser Kinaseinhibitoren für B-RAF-mutierte Melanome in den nächsten Jahren erwartet wird. Man wird sehen, ob der Einsatz von Nilotinib bei c-Kit-mutierten (akrolentiginösen/Schleimhaut-)Melanomen ähnlich erfolgreich sein wird.

Erfreulicherweise zeichnet sich auch bei anderen Hauttumoren eine revolutionäre Perspektive ab. Für Basalzellkarzinome der Haut wurde in den letzten Jahren die Bedeutung des *Sonic-Hedgehog-Pathways* (Abb. 2 ) untersucht. Basalzellkarzinome weisen Mutationen in den in diesem Signalübertragungsweg beteiligten Molekülen auf. Inhibitoren dieses Signalübertragungswegs, wie GDC-0449 (Genentech/Roche) und LDE225 (Novartis), können systemisch oder lokal verabreicht zur Regression von Basalzellkarzinomen auch in schwierigen und ausgedehnten Lokalisationen führen [8, 9]. Diese neuen therapeutischen Optionen sind insbesondere für Patienten mit genetisch bedingten Basalzellkarzinomen

(im Rahmen des Gorlin-Goltz-Syndroms/Basalzellnävus-syndroms) interessant. Aber auch sporadische Basalzellkarzinome an anatomisch kritischer Lokalisation könnten von einem frühzeitigen Einsatz dieser Substanzen profitieren. Langfristig muss erarbeitet werden, ob diese Substanzen allein oder evtl. als neoadjuvante Strategien, z.B. vor einer Operation oder einer Bestrahlung, optimal eingesetzt werden können.

Ausblick

Wir gehen davon aus, dass im kommenden Jahr mehrere, wahrscheinlich sehr teure Medikamente für das Melanom zugelassen werden. Es bleibt Aufgabe der akademischen Zentren, die bestmöglichen Bedingungen für den Einsatz dieser Medikamente und, fast noch wichtiger, prädiktive Faktoren für deren Ansprechen zu erarbeiten. Dies kann nur geschehen, wenn die Behandlung der wenigen metastasierten Melanome in der Schweiz (ca. 250 pro Jahr) auf die akademischen Zentren fokussiert wird. Diese erfreulichen Ergebnisse dürfen als signifikante Fortschritte in der Therapie von malignen Hauterkrankungen angesehen werden. Sie illustrieren anschaulich, wie molekularbiologische Erkenntnisse heute in klinische Anwendungen münden. Durch die Einbindung wichtiger Schweizer Kliniken in internationale Netzwerke stehen diese Therapieansätze erfreulicherweise Schweizer Patienten zur Verfügung. Die starke Position der Schweizer Zentren kann jedoch nur beibehalten werden, wenn sie auch bezüglich Pa-

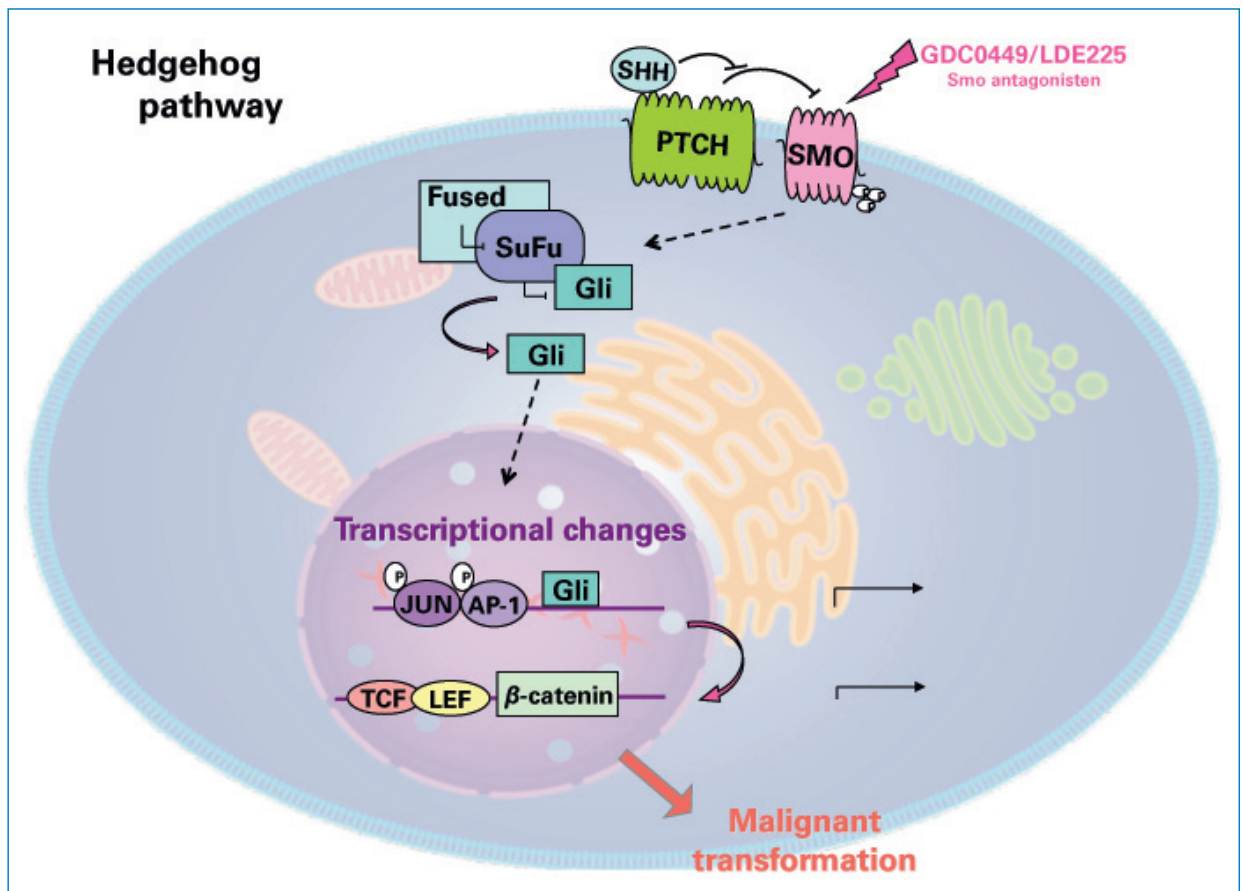


Abbildung 2
Der Sonic-Hedgehog-Signalübertragungsweg und seine Inhibitoren.

tientenzahlen international kompetitiv bleiben. Deshalb bitten wir alle Ärzte, entsprechende Patienten an die Kompetenzzentren zuzuweisen.

Korrespondenz:

Prof. Reinhard Dummer
Stv. Klinikdirektor
Dermatologische Klinik
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
reinhard.dummer@usz.ch

Literatur

1 Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Jost L: Cutaneous malignant melanoma. Esmo clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21Suppl.5:v194-7.
2 Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Sales F, Gore M, Mackie R, Kusic Z, Dummer R, Hauschild A, Musat E, Spatz A, Keilholz U: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage iii melanoma: Final results of eortc 18991, a randomised phase iii trial. *Lancet* 2008;372:117-126.
3 Eggermont AM: Therapeutic vaccines in solid tumours: Can they be harmful? *Eur J Cancer* 2009;45:2087-2090.

4 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711-23.
5 Lin WM, Baker AC, Beroukhir R, Winckler W, Feng W, Marmion JM, Laine E, Greulich H, Tseng H, Gates C, Hodi FS, Dranoff G, Sellers WR, Thomas RK, Meyerson M, Golub TR, Dummer R, Herlyn M, Getz G, Garraway LA: Modeling genomic diversity and tumor dependency in malignant melanoma. *Cancer Res* 2008;68:664-673.
6 Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Brocker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-2147.
7 Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB: Inhibition of mutated, activated braf in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:809-819.
8 Dummer R, Karpova MB, Barysch MJ: Basal cell carcinomas: Molecular abnormalities and molecularly targeted therapies. *Expert Rev Dermatol* 2009;4:335-369.
9 Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ, Hann CL, Brahmer JR, Mackey HM, Lum BL, Darbonne WC, Marsters JC, Jr., de Sauvage FJ, Low JA: Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:1164-1172.