

Licht im Dunkel beim schwarzen Hautkrebs

Frank Stenner, Bernhard Pestalozzi

Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital, Zürich

Noch vor wenigen Jahren war das maligne Melanom (MM) im fortgeschrittenen Stadium eine rasch tödlich verlaufende Erkrankung ohne nennenswerte therapeutische Interventionsmöglichkeit. Seit Jahren wurden immunologische Therapieansätze versucht, mit Interleukin-2 oder Vakzinierungen mit Molekülen wie MAGE 3, Mart-1, gp100, Melan-A ohne durchschlagenden Erfolg. Das hat sich dieses Jahr drastisch geändert. Gleich zwei neue Therapieprinzipien haben einen Platz in der Behandlung des MM eingenommen. Die Wirkmechanismen sind in Abbildung 1 für Ipilimumab und in Abbildung 2 für Vemurafenib dargestellt. Für beide Therapien gibt es je eine grosse und prominent publizierte randomisierte Studie, welche signifikante Vorteile beim metastasierten Melanom im Gesamtüberleben nachweisen konnten (Tab. 1).

Der monoklonale Antikörper Ipilimumab wurde in einer prospektiven randomisierten Studie bei 676 HLA-A*0201-positiven Patienten mit nichtoperablem Stadium-III- oder -IV-Melanom getestet. In der dreiarmligen Studie wurde Ipilimumab (3 mg/kg Körpergewicht, 4 Infusionen in 3-wöchigem Abstand) mit und ohne gp100-Vakzine gegen eine gp100-Vakzinierung allein verglichen. Patienten mit Krankheitsstabilisierung konnten eine Reduktionstherapie erhalten. Das mediane Überleben innerhalb der Ipilimumab-Gruppen war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (10,0 und 10,1 Monate), aber deutlich verlängert gegenüber den 6,4 Monaten, wenn

gp100 allein gegeben wurde (Hazard Ratio 0,68 $p < 0,001$). Immunologische Nebenwirkungen der Schweregrade 3 oder 4 traten in 10 und 15% der Patienten auf, die Ipilimumab erhielten, verglichen mit 3% in der gp100-Gruppe. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren gastrointestinaler Natur, Diarrhoe, Nausea und immunologisch bedingte Kolitis als wichtigste Störungen. Weiterhin traten auch unerwartete endokrinologische Beeinträchtigungen wie Hypothyreose, Hypopituitarismus und Hypophysitis auf. In der Ipilimumab-Gruppe verstarben 14 Patienten bedingt durch das Medikament (2,1%). Die neue immunmodulatorische Therapie ist somit sehr wirksam, kann aber schwere, zum Teil irreversible Nebenwirkungen haben. Für einen Teil der Patienten kann eine langfristige Krankheitskontrolle erreicht werden (bis 20% nach 5 Jahren) [1].

Der Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI) Vemurafenib kann nur bei BRAF-mutiertem Melanom (und auch anderen BRAF-mutierten Tumoren) eingesetzt werden. BRAF ist ein Molekül oberhalb des RAF-MEK-ERK-Signalwegs (Abb. 2), es ist in 40 bis 50% der MM-Patienten mutiert. Der BRAF-Kinase-Inhibitor Vemurafenib (Zelboraf®) wurde von der Firma Plexikon entwickelt und später von Roche übernommen. In einer Phase-III-Studie (BRIM) zeigte der TKI eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) um 3,7 Monate im Vergleich zu der Standardbehandlung mit Dacarbazin (PFS 5,3 vs. 1,6 Monate, HR 0,26, $p < 0,001$). Auch das Gesamt-



Frank Stenner

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

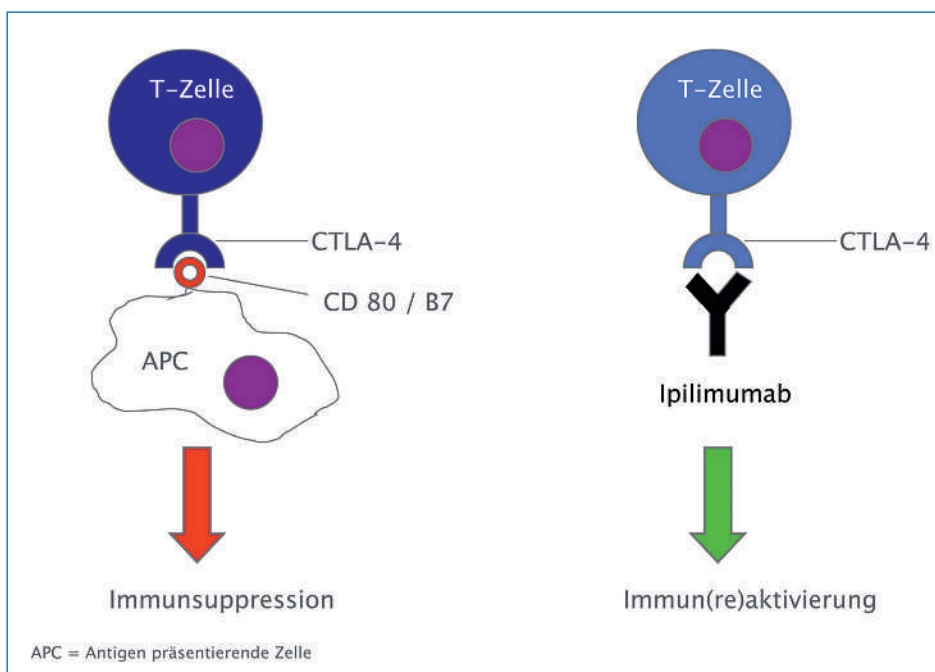


Abbildung 1
Ipilimumab-Wirkmechanismus.

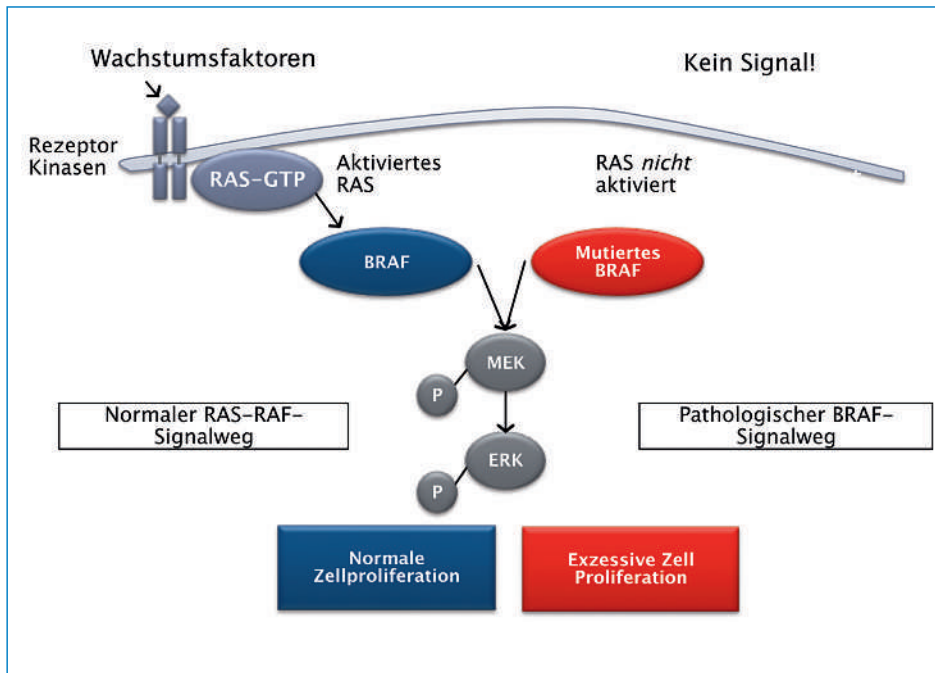


Abbildung 2
RAS-RAF-Signalweg.

Tabelle 1. Neue Therapien mit Überlebensvorteilen beim metastasierten Melanom.

Medikament	Mechanismus	Applikation	Wichtigste Nebenwirkungen	Gesamtüberleben
Ipilimumab, monoklonaler Antikörper (Yervoy®)	Re-Aktivierung der T-Zellen (s. Abb. 1)	i.v. 3 mg/kg alle 3 Wochen x 4, evtl. Fortsetzung	Infusionsreaktionen, Diarrhoe, Hypopituitarismus	Nach 12 Monaten 46% gegenüber 25% unter gp100 allein
Vemurafenib, Tyrosin-Kinase-Inhibitor (Zelboraf®)	Inhibition des V600E-mutierten BRAF (s. Abb. 2)	Oral, 4 Tbl. à 240 mg 2-mal täglich, kontinuierlich	Spinaliom der Haut (12%), Keratoakanthome	Nach 6 Monaten OS 84% gegenüber 64% unter Dacarbazin

überleben nach 6 Monaten wurde signifikant von 64% unter Dacarbazin auf 84% unter Vemurafenib verbessert (Tab. 1). Als wichtige Nebenwirkung von Vemurafenib ist das Auftreten von Hauttumoren zu nennen, namentlich kutanen Plattenepithelkarzinomen (12%) und Keratoakanthomen (8%). Daneben spielen bei diesem Medikament auch Arthralgien und Hautausschläge eine klinisch wichtige Rolle (18 und 10%). Vemurafenib wird p.o. 960 mg, 4 Tabletten à 240 mg 2x/Tag, gegeben, ist aber nur bei Patienten mit der Mutation V600E im BRAF-Protein wirksam und sollte entsprechend nur zielgerichtet, d.h. nach Bestätigung des Vorliegens dieser Mutation, gegeben werden [2]. Nicht ohne Erwähnung dürfen die hohen Therapiekosten dieses Fortschritts bleiben. In den USA verursacht Zelboraf® Kosten von \$ 9400/Monat oder \$ 112000/Jahr. Yervoy® wird in der gleichen Preisspanne liegen.

Noch höher würden die Kosten, wenn die jetzt laufenden Phase-III-Kombinationsstudien dieser Medikamente positive Ergebnisse erbringen.

Korrespondenz:

Prof. Bernhard Pestalozzi
Leitender Arzt
Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
[bernhard.pestalozzi\[at\]jusz.ch](mailto:bernhard.pestalozzi[at]jusz.ch)

Literatur

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711–23.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011;364(26):2507–16.