

# Neue Therapiemöglichkeiten des metastasierten Melanoms

## New Therapy Options of Metastasized Melanoma

### Autor

P. Terheyden

### Institut

Hautkrebszentrum Lübeck, Klinik für Dermatologie, Universität zu Lübeck

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309838>  
 Akt Dermatol 2012; 38: 243–247  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**Priv.-Dozent Dr. med.**  
**Patrick Terheyden, M.A.**  
 Hautkrebszentrum Lübeck  
 Klinik für Dermatologie  
 Universität zu Lübeck  
 Ratzeburger Allee 160  
 23538 Lübeck  
 Phone: 0451 500 5147  
 Fax: 0451 500 2981  
 Patrick.Terheyden@uksh.de

### Zusammenfassung



In den letzten beiden Jahren wurden mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab und dem selektiven BRAF-Inhibitor Vemurafenib gleich für zwei Medikamente in Phase-III-Studien signifikante Verbesserungen der Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit inoperabler Metastasierung des Melanoms demonstriert. Uns stehen nun neben der Chemotherapie mit der zielgerichteten Therapie und der Immuntherapie zwei neue Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Etwa 50% der Melanompatienten weisen in ihrem Tumor eine BRAF-V600-Mutation auf und können von einem schnellen und zuverlässigen Wirkungseintritt

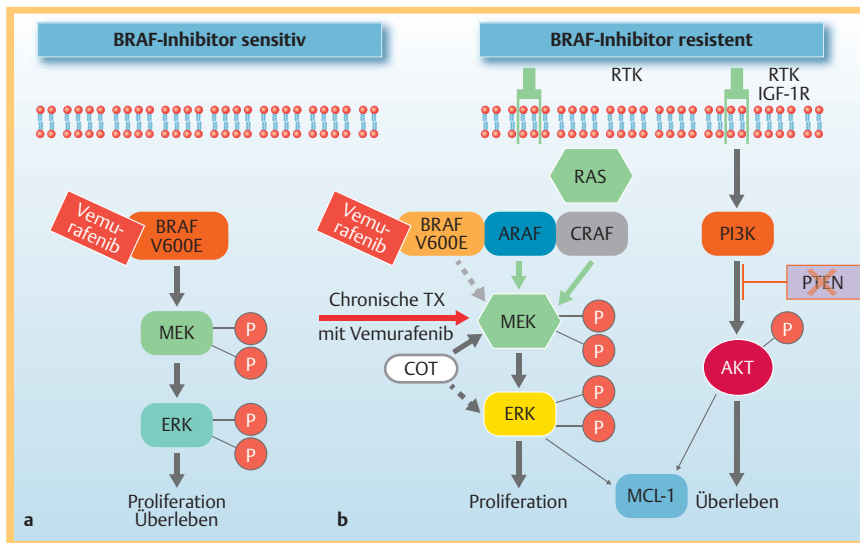
durch die Therapie mit Vemurafenib profitieren. Allerdings kommt es bei der Mehrzahl der Patienten nach einigen Monaten zur Entwicklung einer Resistenz gegen die BRAF-Inhibition und somit zu einem Wirkverlust. Die Blockade kompensatorischer Mechanismen zur Erhaltung der BRAF-Inhibitor-Sensitivität könnte die wichtigste Indikation für MEK-Inhibitoren werden. Die Wirkung von Ipilimumab setzt erst nach mehreren Wochen langsam und nachhaltig ein. Die klinischen Effekte sind schwerer zu beurteilen, da eine initiale Größenzunahme und neue Metastasen möglich sind. Weiterentwicklungen und Kombinationen innovativer Therapiestrategien werden in zahlreichen klinischen Studien weitere Verbesserungen für die Patienten ermöglichen.

### Einleitung



Seit einer Dekade ist die bahnbrechende Entdeckung der onkogenen BRAF-Mutation in melanocytären Läsionen bekannt, und damit der *mitogen-activated protein kinase* (MAPK)-Signalweg ins Zentrum der Therapiebemühungen gerückt [1]. Viele weitere charakteristische Mutationen wurden für Melanome beschrieben und den klinischen Melanomtypen zugeordnet, z. B. sind BRAF- und NRAS-Mutationen häufiger in kutanen Melanomen an Stamm und Extremitäten und cKIT-Mutationen relativ gehäuft in akral-lentiginösen und Schleimhaut-Melanomen [2,3]. Das ultimative Ziel der genetischen Charakterisierung ist die Identifikation von sogenannten *driver*-Mutationen, deren gezielte medikamentöse Beeinflussung beim Patienten zu Remissionen und Lebenszeitgewinn führt. Bei der zielgerichteten Therapie des Melanoms sind die bisher beobachteten Effekte verblüffend, denn das Ansprechen setzt innerhalb weniger Wochen schnell und ungewöhnlich zuverlässig ein. Leider ist die Therapie nur für die Patienten mit einer spezifischen

Mutation nutzbar, die Dauer des Ansprechens ist limitiert und komplette Remissionen sind die Ausnahme. Ein anderes Wirkprinzip hat einen weiteren Durchbruch in der Behandlung des metastasierten Melanoms ermöglicht. Der Antikörper Ipilimumab blockiert ein inhibitorisches Signal auf der aktivierten T-Zelle und kann effektive T-Zell-basierte Immunantworten induzieren und unterhalten. In Phase-III-Studien wurden in sehr unterschiedlichen Designs Verlängerungen der Überlebensraten gezeigt [4,5]. Die Anwendung von Ipilimumab setzt aufgrund der Induktion von Autoimmunität die Kenntnis eines speziellen Nebenwirkungsmanagements voraus [6]. Trotz dieser jüngeren Entwicklungen bleibt die Chemotherapie des fortgeschrittenen Melanoms mit Dacarbazin Standardtherapie für nicht BRAF- oder KIT-mutierte Melanome in der ersten Therapielinie. Sie erzielt Ansprechraten zwischen 5 und 10% ohne sichere Evidenz für die Verlängerung des Gesamtüberlebens [7,8]. Komplett Remissionen können bei 2% der Patienten beobachtet werden. Vor dem Hintergrund, dass Dacarbazin vor mehr als 35 Jahren zugelassen wurde, wird



**Abb. 1** Vereinfachtes Schema des MAPK-Signalwegs mit dem Ansatzpunkt der selektiven BRAF-Inhibitoren wie Vemurafenib (a) und von kompensatorischen Signalwegen, die als mögliche Resistenzmechanismen funktionieren (b). In BRAF-V600E-mutierten Melanomzellen kommt es ohne ein aktivierendes Signal der Rezeptortyrosinkinase zu einer permanenten Aktivierung des Signalwegs über MEK und ERK, die zu Proliferation und Überleben führt. Die Bindung von Vemurafenib kann den Signalweg in der sensitiven Zelle effektiv hemmen. Unter der dauernden Therapie mit Vemurafenib bilden sich resistente Zellen, deren Kompensationsmöglichkeiten dazu führen, dass der MAPK-Signalweg weiterhin aktiv ist (Erläuterungen im Text).

die richtungweisende Bedeutung des nun in Zulassungsstudien nachgewiesenen Effekts von alternativen Therapiestrategien deutlich.

### Selektive BRAF-Inhibitoren

Der MAPK-Signalweg reguliert viele biologische Schlüsselprozesse wie Proliferation, Überleben, Apoptose und Metastasierung. Die Aktivierung von *Raf sarcoma* (RAS)-GTPase durch Bindung von Wachstumsfaktoren an Rezeptortyrosinkinasen oder durch aktivierende RAS-Mutationen führt zur Aktivierung der *v-raf murine sarcoma viral oncogene homologe* (RAF)-Kinase-Familie (ARAF, BRAF und CRAF) mit Phosphorylierung und Aktivierung der *mitogen-activated extracellular signal regulated kinases* (MEK) 1 und 2 und nachfolgend *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) 1 und 2. Dieses wiederum führt zur Aktivierung und Phosphorylierung von nukleären Transkriptionsfaktoren. Genetische Aberrationen von Teilen des MAPK-Signalwegs wurden bei mehr als 80% der kutanen Melanome beobachtet [3]. Die häufigste Mutation betrifft eine aktivierende Mutation in BRAF, die bei etwa 50% der primären Melanome und noch häufiger in Metastasen vorliegt. Die mit mehr als 80% häufigste Mutation wird bei V600E im Exon 15 beobachtet [1]. Es handelt sich um die Punktmutation T1799A, die einen Aminosäureaustausch von Valin nach Glutamin im aktiven Zentrum bedingt und zu einer erhöhten Kinaseaktivität führt. Mit bis zu 20% ist die V600K-Mutation (Lysin statt Valin) am zweithäufigsten. Die genannten BRAF-Mutationen sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [9,10]. Diese Mutationen wurden als onkogene *driver*-Mutationen identifiziert und selektive BRAF-Inhibitoren führen in Melanomzellkulturen und Xenograft-Tumormodellen zu Wachstumsstillstand und Apoptoseinduktion. In fortgeschrittenen klinischen Prüfungen waren bisher zwei Medikamente wirksam: Vemurafenib (PLX4021/RG 7204) von der Firma Roche und Dabrafenib (GSK2118437) von GlaxoSmithKline (GSK). Die Zulassung von Vemurafenib erfolgte unter dem Namen Zelboraf® im Februar 2012.

### Vemurafenib

Vemurafenib ist ein oraler ATP-kompetitiver Inhibitor des mutierten BRAF (Abb. 1 a). Zur Zulassung des Medikaments für Patienten mit nicht resezierbarem metastasiertem Melanom und BRAF-V600E-Mutation durch die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA am 19.8.2011 führte die auf dem letzten ASCO-Kongress vorgestellte BRIM 3-Studie [11]. An 675 unbehandelten Patienten mit metastasiertem Melanom und nachgewiesener V600E-Mutation wurde Vemurafenib (960 mg zweimal täglich) gegen Dacarbazin (1000 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen) geprüft. Bereits in der ersten Interimanalyse nach sechs Monaten wurde die Studie abgebrochen, weil die Patienten unter Vemurafenib ein verlängertes progressionsfreies Überleben (5,3 Monate vs. 1,6 Monate) erreichten. Zu diesem Zeitpunkt waren 84% der Patienten unter Vemurafenib und 64% unter Dacarbazin noch am Leben; das relative Sterberisiko war unter Vemurafenib um 63% gesenkt. Die Ansprechrate (*confirmed response rate*) betrug 48% unter Vemurafenib vs. 5% unter Dacarbazin. Unter Vemurafenib wurden 2 komplette und 104 partielle Remissionen erzielt. Das schnelle Ansprechen auf die BRAF-Inhibition wurde bereits in der Phase-I-Studie (BRIM 1) beobachtet [12], wobei die Patienten unabhängig vom klinischen Stadium, also auch bei ausgedehnter Organmetastasierung (Stadium IV M1c) und erhöhter LDH profitierten. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der Phase-II-(BRIM 2)-Studie bei 132 Patienten, vorbehandelt im Stadium IV, im Median 6,8 Monate [13]. Die häufigsten Nebenwirkungen treten interessanterweise an der Haut auf: Exanthem, Fotosensitivität und die Entwicklung von Keratoakanthomen oder Keratoakanthom-artigen Plattenepithelkarzinomen der Haut (18%). Auch über die Entwicklung von Zweitmelanomen wurde berichtet. Die Entwicklung von Hauttumoren setzt bereits wenige Wochen nach Therapiebeginn ein und ist durch eine paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs in den Tumoren bedingt [14]; die Hauttumoren weisen typischerweise Mutationen im *HRAS*-Gen auf. Sehr häufig sind ferner Arthralgien, Fieber und Müdigkeit. Bei 38% der Patienten in der BRIM 3-Studie musste aufgrund von Nebenwirkungen die Dosis modifiziert werden [11].

## Der MEK-Inhibitor Trametinib

Anders als die selektiven BRAF-Inhibitoren können Inhibitoren von MEK 1 und 2 den MAPK-Signalweg nicht nur bei den onkogenen BRAF-, sondern auch bei RAS-mutierten Melanomen kontrollieren. Verschiedene Inhibitoren von MEK befanden sich in der klinischen Entwicklung, wurden aufgrund hoher Toxizität nicht mehr weiter verfolgt. Eine Ausnahme dazu stellt der MEK-Inhibitor Trametinib (GSK1120212) dar.

In einer Phase-I/II-Studie zeigte Trametinib eine objektive Ansprechrate von 40% und 18% stabile Erkrankungen bei BRAF-mutiertem Melanom [15]. Bei Wildtyp-BRAF-Patienten war das Ansprechen deutlich geringer ausgeprägt. Typische Nebenwirkungen sind die frühe Entwicklung eines akneiformen Exanthems (85%), Durchfall (48%), Fatigue (37%) und Übelkeit (20%). Die reversible zentrale seröse Retinopathie ist eine seltene, aber wichtige Nebenwirkung aller MEK-Inhibitoren.

## Resistenzmechanismen

Trotz der zum Teil beeindruckenden Remissionen unter Vemurafenibtherapie kommt es bei vielen Patienten nach einigen Monaten zu einem Fortschreiten der Erkrankung, da der Tumor Resistenzmechanismen gegen die BRAF-Inhibition entwickelt [16]. Das Wissen über solche Resistenzmechanismen stammt aus präklinischen Modellen und Prä-/Post-Therapievergleichen bei progredienten Patienten nach initialem Therapieansprechen [17]. An BRAF-V600E-mutierten Melanomzelllinien führt die BRAF-Inhibition zu Wachstumsstopp und Apoptose über die Blockade des MAPK-Signalwegs. Diese BRAF-Inhibitor-sensitiven Zellen sind hochgradig von BRAF für die MAPK-Aktivierung und das Überleben abhängig. Durch die langfristige BRAF-Hemmung entwickeln sich resistente Zellen mit einer Vielzahl kompensatorischer Mechanismen, um das Zellüberleben zu sichern (Abb. 1b). Über die verstärkte Expression der RAF-Isoformen CRAF und ARAF können die Zellen dynamisch eine dieser Kinasen nutzen, um die MAPK-Aktivität aufrecht zu erhalten; diese BRAF-Inhibitor-resistenten Zellen sind noch sensitiv auf MEK-Inhibitoren – allerdings nur zytostatisch, sodass andere Überlebenssignale aktiv zu sein scheinen. Ein Signal könnte von Rezeptortyrosinkinasen wie *insulin-like growth factor-1 receptor* (IGF-1R) und der Einbeziehung des *phosphoinositid 3-kinase* (PI3K)-Signalwegs ausgehen. Dieser Signalweg wird im Wesentlichen von Rezeptortyrosinkinasen wie IGF-1R stimuliert und führt zur Phosphorylierung von AKT; dieser Effekt resultiert auch durch den beim Melanom häufig auftretenden Verlust von PTEN. Auch die Überexpression der MAP3-Kinase (COT) kann in BRAF-Inhibitor-resistenten Zellen zur MAPK-Reaktivierung führen. Die dauerhafte Therapie mit BRAF-Inhibitoren kann zur Selektion präexistenter NRAS-mutierter Klone, die den MAPK-Signalweg aktivieren, führen. Die bekannte Plastizität des Melanoms legt nahe, dass mehrere Kompensationsmechanismen bei dauerhafter BRAF-Inhibition einsetzen. Auch in solchen Situationen scheint die Inhibition von MEK sinnvoll. Die präklinischen Daten für die Kombination des spezifischen BRAF-Inhibitors Dabrafenib und des MEK-Inhibitors Trametinib sind vielversprechend. In eine Phase-I/II-Studie wurden mehr als 100 fortgeschritten metastasierte Melanompatienten mit V600-Mutation eingeschlossen [18]. Alle Patienten haben die Kombination von BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor in verschiedenen Dosierungen erhalten. Es zeigte sich, dass die Kombination zu einer

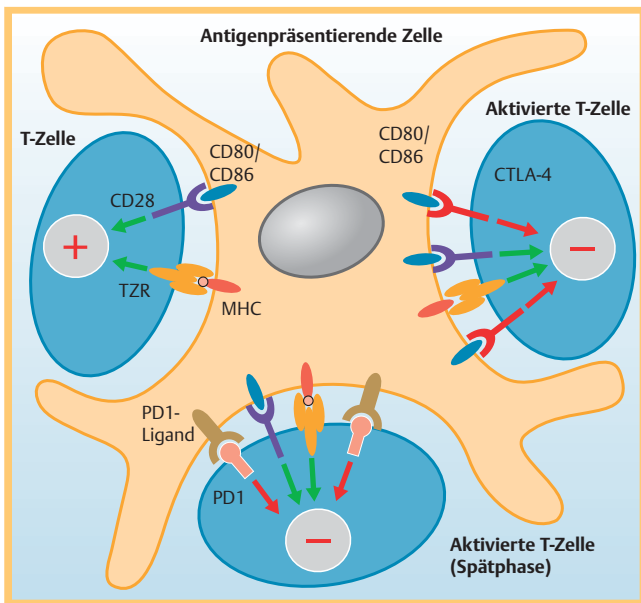
dramatischen Reduktion von Hauttumoren (<1%) führte. Ferner wurde eine Krankheitskontrolle bei allen Patienten erzielt, die die volle Dosis beider Inhibitoren erhielten (komplette Remission 11%, partielle Remission 63%, stabile Erkrankung 26%). 83% der Patienten zeigten anhaltendes Ansprechen. In zwei Phase-III-Studien wird die Firma GSK die Kombination von Dabrafenib und Trametinib gegen Dabrafenib plus Placebo oder eine Vemurafenib-Monotherapie auch in vielen deutschen Zentren prüfen. Weitere Projekte dieser Art sind dringend erforderlich. Die kombinatorische Hemmung von MEK und PI3K oder einem IGF-1R-Inhibitor könnte in der BRAF-Inhibitor-resistenten Zelle sehr effektiv sein [17]. Die Tatsache, dass schon zahlreiche Substanzen bei unterschiedlichen Tumorentitäten in verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung vorliegen, lässt auf eine weiterhin sehr bewegte Studienlandschaft und weitere Verbesserungen beim metastasierten Melanom hoffen. Die unterschiedliche Kinetik des Ansprechens, immunologische Effekte unter BRAF-Inhibitor-Therapie wie die erhöhte T-Zell-Infiltration der Tumore und nicht überlappende Toxizitäten machen die Kombination von Vemurafenib und dem *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4* (CTLA-4)-Antikörper Ipilimumab bei BRAF-mutierten Melanomen attraktiv [19].

## T-Zell-Aktivierung durch anti-CTLA-4- und anti-PD1-Antikörper

CTLA-4 und *programmed cell death 1* (PD1) sind inhibierende Moleküle auf aktivierten T-Zellen (Abb. 2). Durch die Blockade dieser Moleküle über die monoklonalen Antikörper Ipilimumab (gegen CTLA-4) und MDX1106-01 (gegen PD1) kann eine T-Zell-Aktivierung induziert werden und schließlich eine effektive antitumorale T-Zell-Antwort entstehen und erhalten bleiben.

## Ipilimumab

Ipilimumab ist unter dem Handelsnamen Yervoy® seit Juli 2011 für die Therapie des inoperabel metastasierten Melanoms in der zweiten Therapielinie zugelassen. Die zur Zulassung führende Phase-III-Studie (MDX010-020) wurde 2010 auf dem ASCO-Kongress vorgestellt und zeigte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 3,7 Monate bei fortgeschrittenen Stadium-III- und -IV-Patienten nach Vorbehandlung mit Chemotherapie oder Interleukin-2 [4]. Das Kollektiv war wegen der HLA-Restriktion der synthetischen gp100-Peptidvaktine des Kontrollarmes auf HLA-A\*0201-positive Patienten beschränkt. Die Randomisierung der 676 Patienten erfolgte entweder in einen Arm mit gp100-Vakzine plus Ipilimumab-Placebo (n=136), versus gp100-Vakzine plus Ipilimumab (n=403) oder Ipilimumab plus Vakzine-Placebo (n=137). gp100 ist eine Peptidvakzine, die die Wirkung von hochdosiertem Interleukin-2 verstärken kann [20], in der Monotherapie aber als Placebo-Äquivalent gewertet werden kann [21]. Ipilimumab wurde in der Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht in Woche 1, 4, 7 und 10 gegeben (Induktionstherapie). Über 3 Monate stabile oder ansprechende Patienten konnten nach erneutem Progress eine Wiederholung (Reinduktion) erhalten. Die Studie zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 10,1 Monaten für die Patienten unter Ipilimumab plus Vakzine-Placebo und 10,0 Monate für Patienten unter gp100-Peptidvakzine plus Ipilimumab. Die Patienten unter gp100-Vakzine plus Ipilimumab-Placebo überlebten 6,4 Monate (Median). Sowohl



**Abb. 2** T-Zell-Aktivierung erfordert nicht nur die spezifische Präsentation eines MHC-restringierten Peptids über eine Antigen-präsentierende Zelle (APZ), sondern auch ein zusätzliches aktivierendes, kostimulatorisches Signal. CD28 auf der T-Zelle bindet B7-Proteine (CD80 und CD86) auf der APZ. Die beiden Signale ermöglichen die Proliferation und Effektorfunktionen (+). Aktivierte T-Zellen regulieren CTLA-4 hoch, das mit höherer Affinität an die B7-Moleküle bindet und die T-Zell-Aktivierung inhibieren kann; PD1 wird in der späten Phase der Immunantwort von den T-Zellen produziert und inhibiert nach Bildung von PD1-Ligand sehr stark die weitere T-Zell-Proliferation und Effektorfunktionen (-). Durch die Hemmung der CTLA-4/B7- und PD1/PD1-Ligand-Interaktion werden T-Zell-Antworten verstärkt.

das Gesamtansprechen als auch die Krankheitskontrollrate (objektives Ansprechen plus stabile Erkrankungen) unterschieden sich signifikant zwischen Patienten, die Ipilimumab erhalten hatten, und denen unter gp100-plus-Ipilimumab-Plazebo: 10,9% vs. 1,5% und 28,5% vs. 11,0%. Es zeigte sich gegenüber der Vakzine unter Ipilimumab eine Verdoppelung der Überlebenszeiten nach 1 Jahr (45%) und 2 Jahren (24%). Nach einer rezenten Metaanalyse können wir davon ausgehen, dass die 1-Jahres-Überlebenszeit beim inoperablen metastasierten Melanom bei 25% liegt [22]; hinzukommt, dass es hinsichtlich prognostischer Faktoren keine Hinweise auf ein geschöntes Patientenkollektiv gibt. Allerdings bleibt der Effekt aufgrund des ungewöhnlichen Kontrollarmes unklar – der Vergleich mit Dacarbazin gilt als Goldstandard. Auf dem ASCO-Kongress 2011 wurde eine weitere vielbeachtete Studie mit Ipilimumab veröffentlicht. In dieser Phase-III-Studie wurde nämlich Dacarbazin (850 mg/m<sup>2</sup>, alle drei Wochen) plus Plazebo mit Dacarbazin plus Ipilimumab (10 mg/kg Körpergewicht, Woche 1, 4, 7 und 10) in der Erstlinientherapie bei Patienten mit inoperablem Melanom im Stadium III und IV in einer 1:1-Randomisierung an 502 Patienten verglichen [5]. In dieser Studie wurde eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,1 Monate von 9,1 auf 11,2 Monate mit einem Anstieg der 1-Jahres-Überlebensrate (36,3% vs. 47,3%), 2-Jahres-Überleben (17,9 vs. 28,5%) und 3-Jahres-Überleben (12,2% vs. 20,8%) erzielt. Die Krankheitskontrollrate unterschied sich in dieser Studie nicht wesentlich zwischen beiden Gruppen (33,2% vs. 30,2%) mit 15,2% objektivem Ansprechen in der Kombinationstherapie vs. 10,3% unter Dacarbazin plus Plazebo. Allerdings zeigten die Ansprecher unter Ipilimumab plus Dacarbazin eine

signifikant verlängerte Dauer des Ansprechens (19,3 Monate) vs. 8,1 Monate unter Dacarbazin ( $p=0,03$ ). Dieses könnte für einen synergistischen Effekt des kombiniert chemotherapeutisch/immuntherapeutischen Ansatzes sprechen. Verglichen mit anderen Erstlinienstudien sind die Ergebnisse für Dacarbazin im Kontrollarm ungewöhnlich positiv. Die Lebertoxizität der Kombinationstherapie war so hoch, dass nur 36,8% der Patienten alle 4 Gaben von Ipilimumab erhalten haben. Dieses könnte ein Grund dafür sein, dass sich die Effizienzparameter zwischen beiden Phase-III-Studien relativ wenig unterscheiden. Augenblicklich ist Ipilimumab für die Zweitlinientherapie beim metastasierten Melanom in der Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als Monotherapie zugelassen. Für die weitere Entwicklung des Zulassungsstatus von Ipilimumab steht der Vergleich der Wirkung und Verträglichkeit der zwei Dosierungen im Vordergrund. Eine entsprechende Phase-III-Studie wird in 2012 beginnen. Die Ergebnisse zum adjuvanten Einsatz von Ipilimumab im Stadium III mit 10 mg/kg Körpergewicht viermal alle 3 Wochen als Induktion und einmalig alle drei Monate über 3 Jahre in einer Phase-III-Studie an 950 Patienten werden die adjuvante Melanomtherapie beeinflussen können; die Rekrutierung dieser EORTC-Studie 18071 ist abgeschlossen.

Die charakteristische Nebenwirkung ist die Induktion von Autoimmunität. Die häufigste Autoimmunreaktion ist eine Autoimmun-Kolitis mit Diarrhoe bis hin zur Perforation, die in einigen Fällen zum Tode führen kann. Diese gefährliche Nebenwirkung ist selten geworden, da geeignete medizinische Interventionsalgorithmen entwickelt wurden. Weitere teilweise sehr schwerwiegende Autoimmunprozesse betreffen neben der Haut die Leber, Uvea und die Hypophyse [6].

Welche Patienten mit metastasiertem Melanom sollten nach Versagen einer Chemotherapie mit dem Risiko des Lebensqualitätsverlustes durch Nebenwirkungen bei der Option von 3,7 Monaten Verlängerung des Gesamtüberlebens behandelt werden? In die Entscheidung sollte vor allem die Krankheitsdynamik einfließen. Die Überlebenskurven liegen in den Ipilimumab-Studien in den ersten 3 bis 4 Monaten übereinander, und das Ansprechen setzt verzögert nach 3 bis 6 Monaten ein. Diese Überlebenszeit muss also auch ohne Therapie potenziell erreichbar sein. Es gibt noch wenige Forschungsergebnisse zu Prädiktoren und Biomarkern für immunologisches oder klinisches Ansprechen auf Ipilimumab. Das objektive Ansprechen ist nicht entscheidend für die Beurteilung des Therapieerfolges unter Ipilimumab. Die initiale Vergrößerung der Metastasen durch entzündliche Prozesse (Pseudoprogression) und das Auftreten neuer Metastasen macht eine Beurteilung des Ansprechens und damit im Fall von Progress die Entscheidung zum Therapiewechsel beim ersten Staging nach 12 Wochen sehr schwierig. Das S100 im Serum kann hierbei hilfreich sein. Ein Kontrollstaging nach weiteren 4 bis 6 Wochen kann bei fehlender symptomatischer Verschlechterung erforderlich sein [6].

Auf Abstraktbasis publizierte Daten einer Phase-II-Studie bei verschiedenen metastasierten Tumorentitäten deuten darauf hin, dass mit MDX1106-01 ein gegen PD1 gerichteter Antikörper eine höhere Aktivität (37% Ansprechrates) vor allem bei Melanom und Nierenzellkarzinom besitzt, weniger Nebenwirkungen hat und schneller wirkt [23]. Weitere Innovationen in der Immuntherapie des Melanoms mittels Blockade der inhibitorischen T-Zell-Regulation z.B. durch Kombination der neuen Antikörper mit Vakzinen oder zielgerichteten Substanzen sind zu erwarten. Zwei Neuentwicklungen erweitern das therapeutische Repertoire in der Melanomtherapie. Als weitere wichtige Substanzen



gelten Imatinib und andere selektive Inhibitoren von aktiviertem cKIT. cKIT ist allerdings nur selten beim Melanom mutiert und auch die typischen akral-lentiginösen und Schleimhautmelanome tragen die Mutation in etwa 10% der Fälle. Trotzdem sollten metastasierte Melanome auch auf diese Mutationen typisiert werden, da auch hierunter beeindruckende klinische Erfolge erzielt werden können [24,25]. Vemurafenib kann bei etwa 50% der Melanompatienten eingesetzt werden und erzielt 50–60% Ansprechraten, aber eine Resistenz entwickelt sich innerhalb einiger Monate. Die Immuntherapie mit Ipilimumab ist mit einer geringen Ansprechrate von etwa 10%, aber häufig langfristigem Ansprechen verbunden. Trotz der letzten Erfolge sollten Patienten weiterhin für klinische Studien motiviert werden, da weitere Innovationen und Verbesserungen hinsichtlich Ansprechen und Verträglichkeit dringend erforderlich sind.

## Abstract

### New Therapy Options of Metastasized Melanoma

During the past two years the CTLA-4 inhibiting antibody ipilimumab and the selective BRAF-inhibitor vemurafenib achieved significant improvements of overall survival for patients with non-resectable advanced melanoma. Remarkably, the targeting of BRAF and the inhibition of T cell activation blockade two differing mechanisms are active against melanoma and led to two approved agents in addition to chemotherapy. In 50% of the patients melanoma mutated BRAF kinase is expressed and targeting with vemurafenib demonstrates rapid and reliable tumor responses. However, in most patients relapse during treatment due to the development of tumor resistance. The sustained BRAF-inhibitor sensitivity under treatment may be achieved by the combination with a MEK inhibitor. The antitumor effects of ipilimumab manifest later and response is harder to define since initial tumor progression or new lesions can precede tumor regression. Clinical trials employing combinations and further developments of these anti melanoma mechanisms will improve the situation of patients with melanoma in the future.

## Literatur

- Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949–954
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4340–4346
- Platz A, Egyhazi S, Ringborg U et al. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol* 2008; 1: 395–405
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–723
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517–2526
- Kaehler KC, Piel S, Livingstone E et al. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Semin Oncol* 2010; 37: 485–498
- Terheyden P, Tilgen W, Hauschild A. Recent aspects of medical care of malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 868–880
- Eigentler TK, Caroli UM, Radny P et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2004; 4: 748–759
- Houben R, Becker JC, Kappel A et al. Constitutive activation of the Ras-Raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis. *J Carcinog* 2004; 3: 6
- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1239–1246
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–2516
- Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 809–819
- Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012; 366: 707–714
- Su F, Viros A, Milagre C et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012; 366: 207–215
- Falchook G, Infante JR, Fecher LA. The oral MEK 1/2 inhibitor GSK1120212 demonstrates early activity signals. *Ann Oncol* 2010; 21: Suppl. 8; abstr. 4950
- Lemeh C, Arkenau HT. Novel treatments for metastatic cutaneous melanoma and the management of emergent toxicities. *Clin Med Insights Oncol* 2012; 6: 53–66
- Villanueva J, Vultur A, Herlyn M. Resistance to BRAF inhibitors: unraveling mechanisms and future treatment options. *Cancer Res* 2011; 71: 7137–7140
- Infante JR, Falchook G, Lawrence D. Phase I/II study of the oral MEK 1/2 inhibitor GSK1120212 dosed in combination with the oral BRAF inhibitor GSK2118436. *J Clin Oncol* 2011; 29: Suppl.; abstr. 8503
- Blank CU, Hooijkaas AI, Haanen JB et al. Combination of targeted therapy and immunotherapy in melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60: 1359–1371
- Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2119–2127
- Sharma P, Wagner K, Wolchok JD et al. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 805–812
- Korn EL, Liu PY, Lee SJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 527–534
- Sznol M et al. Safety and antitumor activity of biweekly MDX1106 (anti-PD1, BMS936558/ONO4358) in patients with advanced refractory malignancies. *J Clin Oncol* 2010; 28: Suppl.; abstr. 2506
- Hodi FS, Friedlander P, Corless CL et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2046–2051
- Terheyden P, Houben R, Pajouh P et al. Response to imatinib mesylate depends on the presence of the V559A-mutated KIT oncogene. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 314–316