

AKTUELLE THERAPIE DES METASTASIERTEN MELANOMS

Prof. Dr. med. Lisa Zimmer

Klinik für Dermatologie und Venerologie
Universitätsklinikum Essen

Dr. med. Felix Kiecker

Klinik für Dermatologie und Venerologie
Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

VNR: 2760909013162680013 | Gültigkeit: 18.12.2023 – 18.12.2024

1 MELANOM – KURZ ERKLÄRT

Beim Melanom, auch schwarzer Hautkrebs genannt, handelt es sich um eine Entartung der Pigmentzellen (Melanozyten) der Haut. In Deutschland erkranken jährlich über 22.000 Personen an dieser Form des Hautkrebses (Stand 2019), wobei Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen sind [Robert Koch-Institut 2022]. Die altersabhängige Inzidenzrate zeigt einen deutlichen Anstieg der Neuerkrankungen ab einem Alter von 50 Jahren, das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 62 Jahren und für Männer bei 68 Jahren. Mit der Einführung des Hautkrebscreenings in Deutschland im Jahr 2008 kam es zu einem sprunghaften Anstieg der verzeichneten Neuerkrankungen. Im letzten Jahrzehnt ist die Inzidenzrate bei Männern jedoch weitestgehend stabil geblieben und bei Frauen leicht zurück gegangen [Robert Koch-Institut 2022]. Das Melanom weist eine hohe Metastasierungsrate auf und ist mit einer Mortalitätsrate von 1,4 (Frauen) bzw. 2,6 (Männer) pro 100.000 Personen für den Großteil aller Hautkrebs-bedingten Todesfälle verantwortlich [Robert Koch-Institut 2022].

Die Diagnose des Melanoms erfolgt meist visuell anhand von Morphologie und Pigmentierungsmustern, aber auch mit Unterstützung von Bildgebungstechnologien wie der Dermatoskopie. Der Stellenwert neuerer bildgebender Untersuchungsverfahren wie der *In-vivo*-Kon-

fokalmikroskopie, der computergestützten digitalen Multispektralanalyse und der elektrischen Impedanzspektroskopie [Schadendorf et al. 2018] lässt sich noch nicht sicher abschätzen. Während bei Männern mit einem Anteil von 41 % der Rumpf die häufigste Lokalisation von Melanomen darstellt, sind bei Frauen mit 31 % die unteren Extremitäten am häufigsten betroffen [Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister 2021]. Das superfiziell spreitende Melanom (anfangs horizontales Wachstum, erst sekundär Wachstum in die Tiefe) ist der vorherrschende Melanomtyp, gefolgt vom nodulären Melanom (von Beginn an vertikales Tumorstadium). Etwa zwei Drittel der Melanome werden in einem frühen Stadium (AJCC [American Joint Committee on Cancer] I) diagnostiziert, was mit einer guten Prognose – einer Zehnjahres-Überlebensrate von 96 % [Gershenwald et al. 2017] – verbunden ist, doch etwa 5 % der Diagnosen werden erst im metastasierten Stadium (AJCC Stadium IV) gestellt [Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister 2021].

Die Therapie besteht primär aus der operativen Entfernung des Tumors, die abhängig vom Tumorstadium durch eine Wächterlymphknotenentfernung, eine adjuvante medikamentöse Therapie und/oder Strahlentherapie ergänzt wird. Wenn eine chirurgische Resek-

tion nicht möglich ist, kommen zur systemischen medikamentösen Behandlung an erster Stelle Immuntherapien oder bei vorhandener *BRAF*^{V600}-Mutation zielgerichtete Therapien zum Einsatz, ggf. in Kombination mit Strahlentherapien [Long et al. 2023].

Diese CME-Fortbildung befasst sich mit dem Melanom im metastasierten Stadium und legt den Fokus auf aktuell verfügbare sowie in der Entwicklung befindliche Therapieoptionen.

2 BIOMARKER UND RELEVANTE MUTATIONEN

Neben der Organbeteiligung, der Tumordynamik und der klinischen Symptomatik spielen Komorbiditäten, Alter und der *Performance*-Status der Betroffenen, eine wichtige Rolle für die individuelle Melanombehandlung. Zusätzlich stellen S100B (Kalzium-bindendes Protein), LDH (Laktatdehydrogenase) und NGS (*Next Generation Sequencing*) Biomarker dar, die in der Klinik etabliert sind. Auch neue biologische Marker aus dem Gewebe (Tumor bzw. Tumormilieu) oder Blut gewinnen an Bedeutung, sind aber noch nicht in der klinischen Alltagsroutine verfügbar [Naik 2021]. Im Folgenden wird der aktuelle Kenntnisstand zu ausgewählten angewandten und experimentellen Biomarkern des Melanoms zusammengefasst.

Als Standardtumormarker sind die Serumspiegel von S100B und LDH anzusehen, welche laut Empfehlung der S3-Leitlinie bei Patient*innen mit Verdacht oder Hinweis auf Fernmetastasen bestimmt werden sollen. Bei Verdacht oder Hinweis auf lokoregionale Metastasierung wird der Nachweis von S100B angeraten, LDH kann in diesem Fall als zusätzlicher prognostischer Marker bestimmt werden. Zudem spielt S100B eine Rolle bei der Rezidivdetektion in der Nachsorge [Leitlinienprogramm Onkologie 2020]. Der S100B-Spiegel korreliert signifikant mit dem Überleben der Betroffenen und ist ein unabhängiger prognostischer Faktor, wobei eine S100B-Positivität ein höheres Risiko für ein schlechteres Überleben anzeigt [Mocellin et al. 2008]. Der LDH-Spiegel wird bereits seit 30 Jahren als Biomarker des metastasierten Melanoms verwendet und ist ein hochsignifikanter und unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben. So fand die LDH-Messung auch Eingang in die AJCC-Klassifikation des metastasierten Melanoms [Keung und Gershenwald 2018].

Die Analyse des Mutationsstatus kutaner Melanome mithilfe von NGS zeigte, dass vier molekulare Subtypen von Melanomen unterschieden werden können: *BRAF*-mutierte(-mut), *RAS*-mut, *NF1*-mut und *BRAF*-Wildtyp(-wt)/*RAS*-wt/*NF*-wt (Triple-wt) [Cancer Genome Atlas Network 2015]. Die Proteine *RAS* und *BRAF* sind Teil des MAPK-(Mitogen-aktivierte-Proteinkinase-)Signalwegs, welcher die Expression von Genen der Zelldifferenzierung, der Proliferation und des Zellüberlebens reguliert. *BRAF*-Mutationen finden sich in ca. 50 % aller Melanome, dabei handelt es sich in 90 % der Fälle um eine V600E-Mutation (*BRAF*^{V600E}), bei der an Position 600 der Aminosäuresequenz Valin gegen Glutaminsäure ausgetauscht ist [Leitlinienprogramm Onkologie 2020]. Daneben kommt es an dieser Position auch zum Austausch durch andere Aminosäuren (z. B. *BRAF*^{V600K}). Etwa 15 % der Patient*innen mit Melanom weisen eine aktivierende *NRAS*-Mutation auf [Leitlinienprogramm Onkologie 2020]; am häufigsten kommt es dabei zum Austausch von Glutamin durch Lysin an Position 61 der Aminosäuresequenz (Q61K) [Hayward et al. 2017]. Sowohl die *BRAF*- als auch *NRAS*-Mutationen führen zu einer ligandenunabhängigen konstitutiven Aktivierung des MAPK-Signalwegs und damit zu einer Überstimulierung der Zellteilung und verlängertem Zellüberleben. Ebenfalls häufig nachweisbare genetische Veränderungen sind aktivierende *TERT*-(*Telomerase-Reverse-Transcriptase*-)Promotor-Mutationen; sie stellen beim Melanom die häufigsten Mutationen in nichtkodierenden, regulatorischen Regionen dar. Dabei entstehen neue Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren, sodass die Expression der katalytischen Untereinheit der Telomerase und damit die Telomeraseaktivität verstärkt wird. Der somit mögliche Erhalt der Telomerlänge geht mit einer Steigerung von Proliferation und Zellüberleben einher [Guo et al. 2022].

Insgesamt beruht die Krankheitsprogression des Melanoms auf einer Anreicherung genetischer Aberrationen und einer sequenziellen konstitutiven Aktivierung mehrerer onkogener Signalwege. *BRAF*-, *NRAS*- und *TERT*-Mutationen sind dabei die wichtigsten bekannten Treibermutationen und stellen somit bedeutende (potenzielle) Angriffspunkte der zielgerichteten Therapie dar. Aufgrund der therapeutischen Relevanz – auch in der Adjuvanz – sollte ab Stadium IIIA auf eine *BRAF*^{V600}-Mutation getestet werden, im metastasierten Setting sollte zusätzlich auf *NRAS*- und *c-KIT*-Mutationen untersucht werden [Leitlinienprogramm Onkologie 2020]. Darüber hinaus wird an einigen Tumorzentren ein molekulares Tumorboard eingesetzt, um anhand eines molekularen Profiling mittels NGS und anderer Verfahren solche Mutationen zu identifizieren, die therapeutische Zielstrukturen darstellen oder als Biomarker dienen könnten, um daraus Behandlungsempfehlungen nach Versagen der Standardtherapie abzuleiten.

Im Jahr 2017 wurde eine spezifische Interferon- γ - (IFN γ -)mRNA-(*messenger-Ribonucleic-Acid*-)Signatur in metastasiertem Tumorgewebe als prädiktiver Biomarker beim Melanom und weiteren Krebsarten beschrieben. Dabei wird mithilfe einer Multiplex-Polymerasekettenreaktion (*Polymerase Chain Reaktion*, PCR), die vier bis sechs Genprofile abbildet, die mRNA-Expression verschiedener Komponenten des IFN γ -Signalweges nachgewiesen. Als wichtiger Antreiber der Expression von PD-L1 (*Programmed Cell Death Ligand 1*) und Kennzeichen einer vorbestehenden Immunaktivität im Tumorgewebe erwies sich eine positive IFN γ -Signatur als ein Zeichen für Responsivität des Tumors gegenüber Immuncheckpoint-Inhibitoren [Ayers et al. 2017]. Dass die IFN γ -Signatur auch ein prognostischer Biomarker ist, zeigte eine exploratorische Analyse der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie COMBI-AD, welche die adjuvante Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib bei Patient*innen mit *BRAF*^{V600}-Mutation untersuchte. Ein hohes IFN γ -Expressionsprofil korrelierte sowohl in der Placebo- als auch in der Behandlungsgruppe mit einem verbesserten rezidivfreien Überleben (*Recurrence Free Survival*, RFS). In Kombination mit der Anzahl an Mutationen im Tumor (*Tumor Mutational Burden*, TMB) zeigte sich zudem ein prädiktiver Wert, wonach Betroffene mit einem geringen TMB und einer hohen

IFN γ -Signatur am stärksten von der zielgerichteten Therapie profitierten [Dummer et al. 2020a]. Zwar spielt die IFN γ -Signatur heute eine Rolle in translationalen klinischen Studien, sie gehört jedoch nicht zu den Standardmarkern im klinischen Alltag.

Darüber hinaus werden verschiedene weitere Genexpressionsprofile in klinischen Studien erprobt bzw. in anderen Ländern bereits eingesetzt, fanden jedoch bislang keinen Eingang in den Praxisalltag in Deutschland oder in die Empfehlungen der S3-Leitlinie. Dazu gehört beispielsweise ein Test, der ein Genexpressionsprofil mit klinischen Markern kombiniert und der Vorhersage von Wächterlymphknoten-Metastasen dient [Bellomo et al. 2020]. Des Weiteren wird derzeit in der Phase-III-Studie NivoMela der Nutzen eines Genexpressionsprofils zur Einschätzung des Rezidivrisikos bei Betroffenen mit Melanom im Stadium II untersucht. Dabei wird bei Hochrisiko-Patient*innen eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab mit einer Nachbeobachtung ohne adjuvante Therapie verglichen (NCT04309409).

Ein Fokus der Biomarker-Forschung liegt derzeit auf zirkulierender zellfreier Tumor-DNA (*circulating tumor Deoxyribonucleic Acid*, ctDNA), die im peripheren Blut nachgewiesen wird und eine umfassende Mutationsanalyse von Tumor und Metastasen einer Person ermöglicht. Eine technologische Herausforderung dabei ist die Unterscheidung von ctDNA von zirkulierender zellfreier DNA (*cell free DNA*, cfDNA) gesunder Zellen, doch Studien konnten bereits einen Nutzen von ctDNA für die Patient*innenselektion und das Monitoring zeigen. So fand sich eine hohe Übereinstimmung des ctDNA-basierten Nachweises der *BRAF*-Mutation mit dem Standard-Gewebenachweis sowie eine Korrelation der ctDNA-Level mit dem klinischen Verlauf. Darüber hinaus ging der ctDNA-Nachweis einer radiologischen Rezidivdiagnose voraus und wies eine höhere Spezifität auf als der Serumspiegel von S100B und LDH. Die Veränderungen der ctDNA-Level korrelierten zudem mit dem Therapieansprechen, sowohl bei zielgerichteten als auch Immuncheckpoint-Therapien [Haselmann et al. 2018, Váraljai et al. 2020]. Zwar hat sich der ctDNA-Nachweis im klinischen Alltag noch nicht etabliert, doch es wird erwartet, dass dieser Biomarker zumindest für die Rezidivdiagnose oder die Therapieentscheidungen relevant werden wird.

Dank des technologischen Fortschritts können heute umfangreiche sogenannte „Omics“-Analysen von Genom, Transkriptom, Proteom, Metabolom, Epigenom und Mikrobiom durchgeführt werden. Für die Auswertung

der so generierten großen Datenmengen werden multimodale Künstliche-Intelligenz-Konzepte entwickelt, die zukünftig bei der Identifikation prognostischer und prädiktiver Marker helfen können [Acosta et al. 2022].

3 ADJUVANTE THERAPIE DES MELANOMS

Ab dem Stadium IIB sollten Therapieoptionen im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen erörtert werden und patient*innenindividuelle Empfehlungen abgegeben werden. Dabei sollte neben den zugelassenen medikamentösen Therapien immer die Möglichkeit eines klinischen Studieneinschlusses geprüft werden [Leitlinienprogramm Onkologie 2020].

Chirurgische Maßnahmen spielen eine zentrale Rolle bei der Melanomtherapie und umfassen die Resektion von Primärtumor, die Wächterlymphknotenbiopsie

und die Resektion von Metastasen. So werden lokoregionale Metastasen chirurgisch behandelt, wenn eine R0-Resektion, d. h. eine makroskopisch und mikroskopisch vollständige Entfernung der Metastasen, möglich ist. Im Stadium IV sollte die operative Therapie von Fernmetastasen ebenfalls bei isoliertem Befall und langsamer Tumordynamik erwogen werden, falls eine R0-Resektion technisch möglich ist und die Betroffenen operationsfähig sind (Abbildung 1) [Leitlinienprogramm Onkologie 2020].

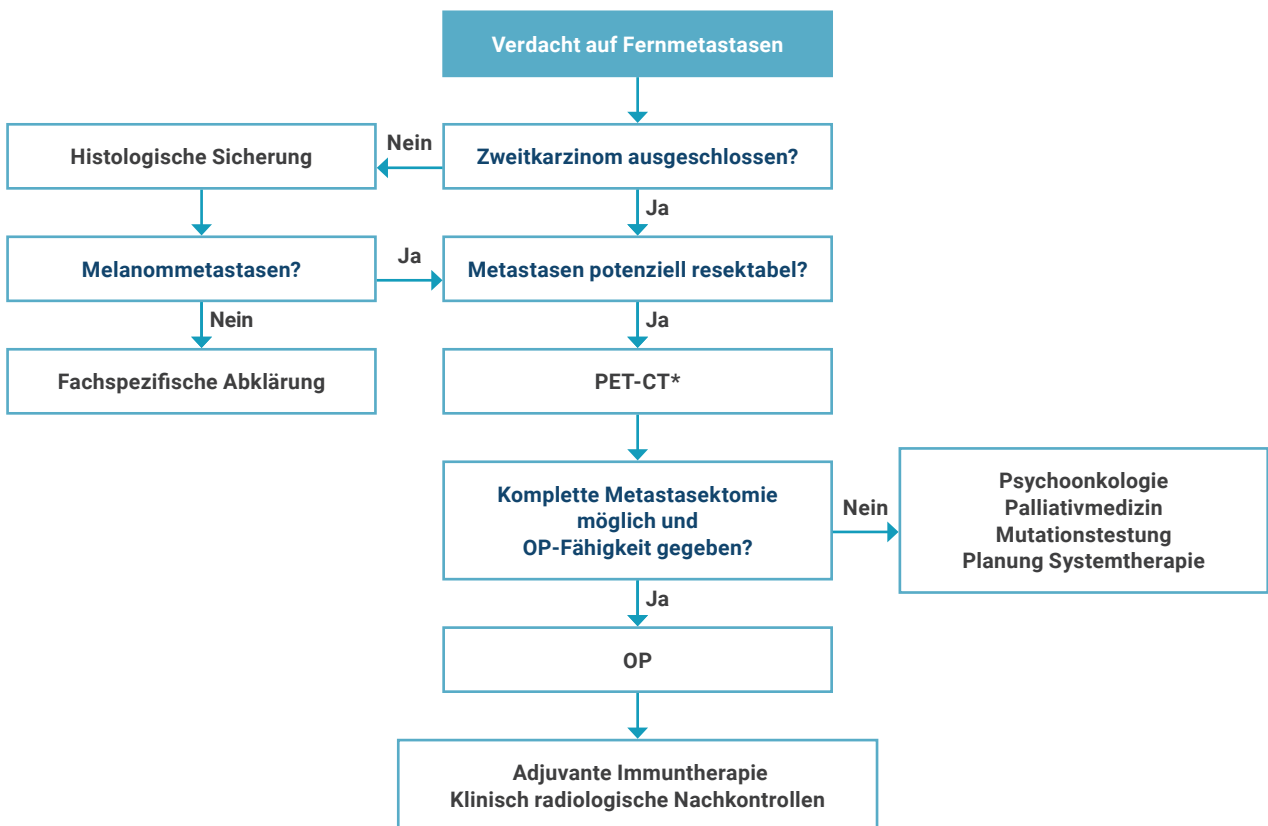


Abbildung 1: Diagnose- und Behandlungsalgorithmus (Operationsindikation) beim Melanom mit Verdacht auf Fernmetastasen (Stadium IV); modifiziert nach [Leitlinienprogramm Onkologie 2020].

OP: Operation, PET-CT: Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie.

* Falls PET-CT nicht verfügbar, andere Ganzkörperdiagnostik mithilfe von Schnittbildgebung.

Im Rahmen einer chirurgischen Therapie soll Patient*innen mit Melanom im **tumorfremen Stadium IIB, IIC, IIIA–D und IV** eine adjuvante Systemtherapie mit einem Anti-PD-1-(*Programmed-Death-1*-)Antikörper angeboten werden [Leitlinienprogramm Onkologie 2020]. Zwei doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien, die Betroffene mit resektiertem Melanom im Stadium III bzw. IIIB–C/IV einschlossen, zeigten unter dieser Behandlung (Pembrolizumab bzw. Nivolumab) eine Verlängerung des RFS und des fernmetastasenfreien Überlebens (*Distant Metastasis Free Survival*, DMFS) im Vergleich zu Placebo oder dem CTLA-4-(*Cytotoxic-T-Lymphocyte-Antigen-4*-)gerichteten Antikörper Ipilimumab [Eggermont et al. 2022, Larkin et al. 2023], welcher bereits einen Vorteil gegenüber Placebo gezeigt hatte [Eggermont et al. 2019]. Kürzlich wurde auch bei Patient*innen mit resektiertem Melanom im Stadium IIB und IIC eine Verlängerung des RFS und des DMFS mit Nivolumab bzw. Pembrolizumab gegenüber Placebo gezeigt [Kirkwood et al. 2023, Luke et al. 2022].

Handelt es sich hingegen um ein Melanom im **Stadium IIIA – IIID mit nachgewiesener BRAF^{V600}-Mutation**, kann den Betroffenen auch eine adjuvante Kombinationstherapie mit einem BRAF- und MEK-(Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase-)Inhibitor angeboten werden [Leitlinienprogramm Onkologie 2020]. Diese Empfehlung basiert auf einer Phase-III-Studie, die ein signifikant geringeres Rezidivrisiko unter einer adjuvanten Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib im Vergleich zu Placebo zeigte [Long et al. 2017]. Die 5-Jahres-RFS-Raten bei einer adjuvanten Therapie mit Dabrafenib/Trametinib bzw. Pembrolizumab fielen mit 52 % (*Hazard Ratio* [HR] 0,51; 95%-Konfidenzintervall [95% KI] 0,42 – 0,61) bzw. 54 % (*BRAF^{V600}-mut-Subgruppe*) (HR 0,58; 95%-KI 0,41 – 0,81) in den jeweiligen Studien ähnlich aus, die Daten zum Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*) fehlen bisher jedoch noch [Dummer et al. 2020b, Eggermont et al. 2022].

Neoadjuvante Therapieansätze werden aktuell im Rahmen von klinischen Studien untersucht [Patel et al. 2023], eine Zulassung in Deutschland liegt hierfür jedoch bislang nicht vor.

4 AKTUELLE THERAPIE DES INOPERABLEN ODER METASTASIERTEN MELANOMS

Besteht ein Verdacht auf Fernmetastasen, empfiehlt sich, die Ausbreitung mittels Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie (PET-CT) oder Computertomografie des Thorax oder des Abdomens zu untersuchen. Zur Beurteilung des cerebralen Befundes sollte eine Magnetresonanztomografie des

Schädels erfolgen. Erweisen sich die Metastasen als nicht resektabel oder ist der*die Patient*in nicht operationsfähig, so ist eine Mutationstestung (falls noch nicht erfolgt) und eine medikamentöse Systemtherapie angeraten (Abbildung 1).

4.1 SYSTEMISCHE THERAPIEOPTIONEN

In der letzten Dekade konnten auf Basis neuer Erkenntnisse zum Pathomechanismus des Melanoms zahlreiche neue Substanzen entwickelt und zugelassen werden, die spezifisch auf bestimmte Signalwege wirken. Diese werden sowohl zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Therapie als auch zur systemischen Therapie bei nicht resektablen Melanomen eingesetzt; eine Übersicht der zugelassenen Wirkstoffe zeigt Tabelle 1.

sen werden, die spezifisch auf bestimmte Signalwege wirken. Diese werden sowohl zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Therapie als auch zur systemischen Therapie bei nicht resektablen Melanomen eingesetzt; eine Übersicht der zugelassenen Wirkstoffe zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht der in der EU zugelassenen systemischen Therapien des Melanoms im Stadium III und IV [European Medicines Agency 2023].

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Zugelassene Indikationen
Immunecheckpoint-Inhibitoren		
Ipilimumab	Anti-CTLA-4-Antikörper	• Medikamentöse Therapie beim nicht resektablen oder metastasierten Melanom
Nivolumab	Anti-PD-1-Antikörper	• Adjuvante Therapie im Stadium IIB, IIC, III und IV • Medikamentöse Therapie beim nicht resektablen oder metastasierten Melanom
Nivolumab + Ipilimumab	Anti-PD-1-Antikörper + Anti-CTLA-4-Antikörper	• Medikamentöse Therapie beim nicht resektablen oder metastasierten Melanom
Pembrolizumab	Anti-PD-1-Antikörper	• Adjuvante Therapie im Stadium IIB/IIC/III • Medikamentöse Therapie beim nicht resektablen oder metastasierten Melanom
Relatlimab + Nivolumab	Anti-LAG-3-Antikörper + Anti-PD-1-Antikörper	• Medikamentöse Therapie beim nicht resektablen oder metastasierten Melanom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % • In Deutschland nicht verfügbar
Zielgerichtete Therapien (bei BRAF^{V600}-Mutation)		
Dabrafenib + Trametinib	BRAF ⁱ + MEK ⁱ	• Adjuvante Therapie im Stadium III • Medikamentöse Therapie beim nicht resektablen oder metastasierten Melanom
Encorafenib + Binimetinib	BRAF ⁱ + MEK ⁱ	• Medikamentöse Therapie beim nicht resektablen oder metastasierten Melanom
Vemurafenib + Cobimetinib	BRAF ⁱ + MEK ⁱ	• Medikamentöse Therapie beim nicht resektablen oder metastasierten Melanom

BRAFⁱ: Serin/Threoninkinase-B-Raf-Inhibitor, CTLA-4: *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*, LAG-3: *Lymphocyte-Activation Gene 3*, MEKⁱ: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase-Inhibitor, PD-1: *Programmed Death 1*, PD-L1: *Programmed Cell Death Ligand 1*.

Für die medikamentöse Systemtherapie des **nicht resektablen Melanoms im Stadium III** und des Melanoms im **Stadium IV mit inoperablen Fernmetastasen** sollte sowohl in der Erstlinientherapie als auch nach Versagen der Standardtherapie ein möglicher Studieneinschluss geprüft werden. Als Standardtherapie wird eine Immuntherapie mit Immunecheckpoint-Inhibitoren angeraten, wobei Anti-PD-1-Antikörper oder Anti-PD-1/Anti-CTLA-4-Kombinationen einer Anti-CTLA-4-Monotherapie bei besserer Wirksamkeit vorzuziehen sind [Wolchok et al. 2022]. Bei Vorliegen einer **BRAF^{V600}-Mutation im Stadium IV mit inoperablen Metastasen** wird von der S3-Leitlinie alter-

nativ zur Immuntherapie eine zielgerichtete Signaltransduktionsinhibition (Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor) empfohlen [Leitlinienprogramm Onkologie 2020]. Hinsichtlich der optimalen Therapiesequenz zeigten die Ergebnisse der Phase-III-DREAMseq- und Phase-II-SECOMBIT-Studie (NCT02224781, NCT02631447) einen Vorteil der Erstlinien-Immuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab gefolgt von einer zielgerichteten Therapie [Ascierto et al. 2023, Atkins et al. 2023]. Diese Reihenfolge scheint auch in Bezug auf die Entstehung von Kreuzresistenzen vorteilhaft zu sein [Haas et al. 2021]. Der Einsatz einer Sandwich-Therapie bestehend aus einem zeitlich

definierten (8 – 12 Wochen) *Run-In* mit zielgerichteter Therapie und bei fehlendem Tumorprogress nachfolgendem *Switch* auf kombinierte Immuntherapie ist Gegenstand aktueller klinischer Untersuchungen (s. Tabelle 7, Seite 16). Entsprechend lautet die Empfehlung der aktuellen europäischen Leitlinie, diesen Patient*innen in der Erstlinie eine Checkpoint-Inhibitor-basierte Immuntherapie unabhängig des *BRAF*-Status anzubieten – in bestimmten Behandlungssituationen (bei schlechtem Allgemeinzustand, erhöhten LDH-Werten, hoher Tumorlast, aggressivem Krankheitsverlauf, symptomatischen Hirnmetastasen, Nebenerkrankungen, die relative oder absolute Kontraindikationen für eine Immuntherapie darstellen, und bei Patient*innenwunsch) kann auch eine *BRAF*-*MEK*-Inhibitor-basierte Therapie als Alternative zur Immuntherapie in der Erstlinienbehandlung angeboten werden [Garbe et al. 2022].

Die Zulassungen und Leitlinienempfehlungen basieren auf multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien, deren wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapien im Folgenden zusammengefasst sind.

Immuncheckpoint-Inhibitoren

Mit **Ipilimumab** stand erstmalig ein Immuncheckpoint-Inhibitor für die Therapie des metastasierten Melanoms zur Verfügung. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde zum einen bei 676 vorbehandelten Patient*innen mit nicht resektablem Melanom im Stadium III/IV untersucht, die 3:1:1 auf Ipilimumab in Kombination mit einer Glykoprotein(gp)100-Peptidvaccine oder die jeweilige Monotherapie randomisiert wurden.

Das mediane OS (primärer Endpunkt) betrug 10,1 Monate in der Ipilimumab-Monotherapie-Gruppe und 6,4 Monate in der gp100-Gruppe (HR: 0,66). Unerwünschte Ereignisse (UE) aller Schweregrade, die mit einer Häufigkeit $\geq 15\%$ in der Ipilimumab-Monotherapie-Gruppe auftraten, umfassten Fatigue (42%), Übelkeit (35,1%), Diarrhö (32,8%), verminderten Appetit (26,7%), Pruritus (24,4%), Erbrechen (23,7%), Obstipation (20,6%), Ausschlag (19,1%), Husten (16%) und Bauchschmerzen (15,3%) [Hodi et al. 2010]. Insgesamt erwiesen sich die später zugelassenen Anti-PD-1-Antikörper oder die Kombination aus **Nivolumab und Ipilimumab** als überlegen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (*Progression-Free Survival*, PFS) und des OS. So betrug bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6,5 Jahren das OS in der CheckMate067-Studie (NCT02631447), die 945 Patient*innen mit unbehandeltem nicht resektablem Melanom im Stadium III/IV einschloss, 72,1 Monate unter Nivolumab plus Ipilimumab im Vergleich zu 36,9 Monaten unter Nivolumab und 19,9 Monaten unter Ipilimumab. Das mPFS (mediane PFS) betrug 11,5 Monate in der Kombinationstherapie-Gruppe und 6,9 bzw. 2,9 Monate in der Nivolumab- bzw. Ipilimumab-Monotherapie-Gruppe. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass der Überlebensvorteil unter der Kombinationstherapie unabhängig vom *BRAF*-Mutationsstatus bestand. Das mediane Melanom-spezifische Überleben (*Melanoma-Specific Survival*, MSS) wurde im Gegensatz zu den beiden Monotherapie-Armen (Nivolumab: 58,7 Monate; Ipilimumab: 21,9 Monate) im Nivolumab-Ipilimumab-Arm noch nicht erreicht. Die häufigsten UE der drei Behandlungsarme sind in Tabelle 2 zusammengefasst [Wolchok et al. 2022].

Tabelle 2: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (UE) aller Schweregrade, die mit einer Häufigkeit $\geq 15\%$ in der CheckMate067-Studie auftraten; modifiziert nach [Wolchok et al. 2022].

Behandlungsbedingte UE	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab	Ipilimumab
Diarrhö	46 %	23 %	34 %
Fatigue	38 %	36 %	29 %
Pruritus	36 %	24 %	37 %
Hautausschlag	32 %	24 %	23 %
Übelkeit	28 %	13 %	17 %
Verminderter Appetit	19 %	11 %	13 %
Pyrexie	19 %	7 %	7 %



Behandlungsbedingte UE	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab	Ipilimumab
ALT erhöht	19 %	4 %	4 %
Hypothyreoidismus	18 %	11 %	5 %
AST erhöht	17 %	4 %	4 %
Erbrechen	15 %	7 %	8 %

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von **Pembrolizumab** im Vergleich zu Ipilimumab wurden in der KEYNOTE-006-Studie (NCT01866319) untersucht, die 834 Ipilimumab-naive Patient*innen mit fortgeschrittenem Melanom einschloss. Die beiden primären Endpunkte waren das OS und das PFS. Nach einem medianen Follow-up von 85,3 Monaten betrug das mediane OS 32,7 Monate unter Pembrolizumab und 15,9 Monate unter Ipilimumab (HR: 0,7). Auch das mediane PFS war in der Pembrolizumab-Gruppe signifikant länger als in der Kontrollgruppe (9,4 vs. 3,8 Monate) [Robert et al. 2023]. Fatigue (26,1 %), Pruritus (20,2 %), Diarrhö (18,4 %) und Ausschlag (17 %) waren die häufigsten ($\geq 15\%$) behandlungsbedingten UE aller Schweregrade unter Pembrolizumab. In dieser Gruppe verstarb zudem ein*e Patient*in an einer behandlungsbedingten Sepsis [Robert et al. 2019b].

Seit September 2022 ist in Europa auch die Therapie mit dem gegen LAG-3 (*Lymphocyte-Activation Gene 3*) gerichteten Immuncheckpoint-Inhibitor Relatlimab plus Nivolumab zugelassen. In Deutschland ist diese Kombination jedoch derzeit nicht verfügbar. Die Zulassung basierte auf den Ergebnissen der RELATIVITY-047-Studie, welche die Kombinationstherapie im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie als Erstlinienbehandlung bei 714 Patient*innen mit fortgeschrittenem Melanom untersuchte. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) war mit 10,1 Monaten unter Relatlimab plus Nivolumab signifikant länger als unter Nivolumab (4,6 Monate, HR: 0,75). In der Kombinationstherapie-Gruppe waren Pruritus (23,4 %), Fatigue (23,1 %) und Hautausschlag (15,5 %) die häufigsten ($\geq 15\%$) behandlungsbedingten UE aller Schweregrade [Tawbi et al. 2022].

Immuncheckpoint-Inhibitoren im Vergleich zu Chemotherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie wurde in einer Studie mit 502 therapienaiven Betroffenen untersucht, die 1:1 auf Ipilimumab plus Dacarbazin oder Placebo plus Dacarbazin randomisiert wurden. Primärer Endpunkt war das OS, welches unter Ipilimumab plus Dacarbazin signifikant länger war als unter Dacarbazin-Monotherapie (11,2 vs. 9,1 Monate) [Robert et al. 2011].

In der CheckMate066-Studie wurden 418 therapie-naive Personen mit nicht resektablem, *BRAF*-wt Melanom im Stadium III/IV 1:1 auf eine Behandlung mit **Nivolumab** oder Dacarbazin randomisiert. Die 1-Jahres-OS-Rate (primärer Endpunkt) war mit 72 % in der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zu 42,1 % in der Dacarbazin-Gruppe signifikant höher (HR: 0,42). Nach einem längeren Follow-up ergab sich eine 5-Jahres-OS-Rate von 39 % unter Nivolumab und 17 % unter Dacarbazin. Die häufigsten behandlungsbedingten UE aller Schweregrade mit einer Häufigkeit $\geq 15\%$ in der Nivolumab-Gruppe waren Fatigue (19,9 %), Pruritus (17 %), Übelkeit (16,5 %), Diarrhö (16,0 %) und Ausschlag (15 %) [Robert et al. 2020, Robert et al. 2015].

Zielgerichtete Kombinationstherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren

Die Kombinationstherapie mit **Dabrafenib** und **Trametinib** wurde zum einen in der Dabrafenib-kontrollierten COMBI-d-Studie (NCT01584648) und zum anderen in der Vemurafenib-kontrollierten COMBI-v-Studie (NCT01597908) untersucht. Beide schlossen 423 bzw. 704 Patient*innen mit nicht resektablem, *BRAF*-mut-Melanom im Stadium IIIC oder IV ein. Primärer Endpunkt der COMBI-d- und COMBI-v-Studie war das PFS bzw. OS. Die gepoolte Analyse beider Studien ergab für die Kombinationstherapie eine 5-Jahres-PFS-Rate von 19 % und eine 5-Jahres-OS-Rate von 34 %. Pyrexie (58 %), Übelkeit (37 %), Diarrhö (36 %),

Fatigue (35 %), Kopfschmerzen (35 %), Schüttelfrost (34 %), Erbrechen (31 %), Arthralgie (29 %), Hypertension (29 %), Hautausschlag (28 %) und Husten (25 %) waren die häufigsten (≥ 25 %) UE aller Schweregrade unter Dabrafenib und Trametinib [Robert et al. 2019a].

In der COLUMBUS-Studie (NCT01909453) wurden 577 Teilnehmende 1:1:1 auf eine Encorafenib-Monotherapie, **Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie** oder Vemurafenib randomisiert. Die Betroffenen hatten ein *BRAF*-mut-Melanom im Stadium IIIB/C oder IV und waren therapienaiv oder hatten eine Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) war unter der Kombinationstherapie signifikant länger als unter Vemurafenib (14,9 vs. 7,3 Monate, HR: 0,54) [Dummer et al. 2018]. Die häufigsten (≥ 25 %) UE aller Schweregrade in der Encorafenib/Binimetinib-Gruppe waren Übelkeit (44 %), Diarrhö (39 %), Erbrechen (33 %), Arthralgie (33 %), Fatigue (30 %), erhöhte CPK-(Creatin-Phosphokinase-)Werte (27 %), Kopfschmerzen (27 %) und Obstipation (26 %) [Dummer et al. 2022a].

Die coBRIM-Studie (NCT01689519) schloss 495 Personen mit nicht resektablem, *BRAF*-mut-Melanom im Stadium IIIC oder IV ein, die 1:1 auf eine **Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie** oder Vemurafenib/Placebo randomisiert wurden. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) war mit 12,3 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe signifikant länger als die in der Kontrollgruppe erreichten 7,2 Monate (HR: 0,58) [Ascierto et al. 2016]. Diarrhö (61 %), Übelkeit (44 %), Hautausschlag (42 %), Arthralgie (39 %), Fatigue (38 %), erhöhte CPK-Werte (37 %), Photosensitivität (35 %), Pyrexie (32 %), Erbrechen (28 %) sowie erhöhte ALT-(Alanin-) und AST-(Aspartat-Aminotransferase-)Werte (je 27 %) waren unter Vemurafenib/Cobimetinib die häufigsten (≥ 25 %) UE aller Schweregrade [Ascierto et al. 2021].

Für alle drei *BRAF*-Inhibitor/MEK-Inhibitor-Kombinationstherapien liegen mindestens 5-Jahres-Langzeitdaten vor [Ascierto et al. 2021, Dummer et al. 2022a, Robert et al. 2019a, Schadendorf 2023]. Die PFS- und OS-Raten aus den 5-Jahres-Daten sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

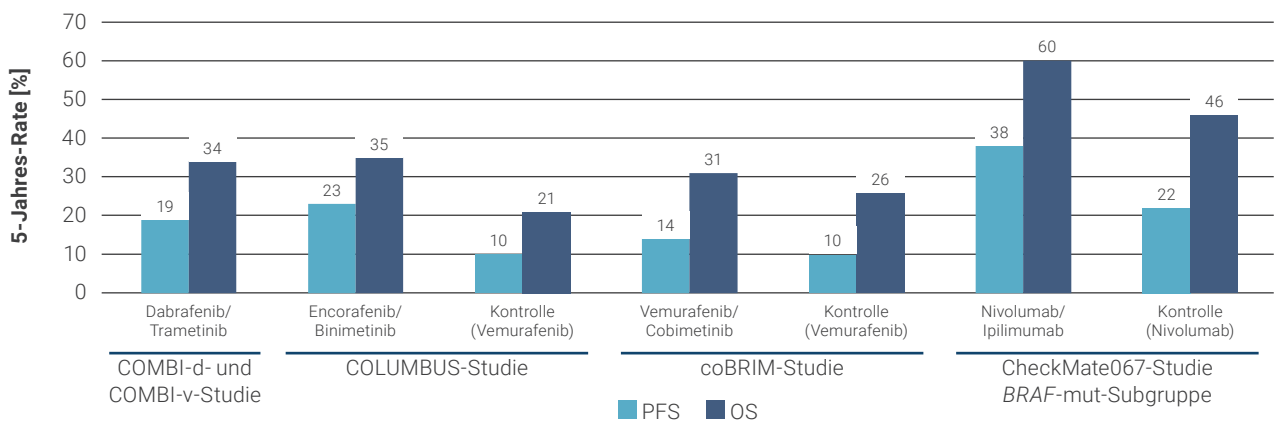


Abbildung 2: 5-Jahres-PFS- und -OS-Rate von *BRAF*-Inhibitor/MEK-Inhibitor-Kombinationstherapien sowie der Immuncheckpoint-Kombination Nivolumab/Ipilimumab beim *BRAF*-mutierten Melanom; modifiziert nach [Ascierto et al. 2021, Dummer et al. 2022a, Larkin et al. 2019, Robert et al. 2019a].

MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase, OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*), PFS: progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*).

Indirekter Vergleich mit Datenübersichten aus verschiedenen Studien: Direkt vergleichende Aussagen sind nicht möglich.

Nach Versagen der Standardtherapien und fehlenden Studienoptionen kann auch ein Therapieversuch mit dem Multikinase-Inhibitor Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in Betracht gezogen werden. In einer Phase-II-Studie (LEAP-004) zeigte sich eine Ansprechrate von 21 % bei einer medianen Ansprech-

dauer von 8,3 Monaten bei PD-1-vorbehandelten Patient*innen [Arance et al. 2023]. Je nach Lokalisation der Fernmetastasen können auch individuelle Therapieansätze in Betracht gezogen werden, die z. B. eine Strahlentherapie oder andere lokale Behandlungsoptionen, wie z. B. transarterielle Chemoembolisation

(TACE), umfassen. Falls gemäß Leitlinienempfehlung überlegene Therapieoptionen (klinische Studien, BRAF-MEK-Inhibitoren oder Immuncheckpoint-Antikörper) nicht infrage kommen, kann auch eine Chemotherapie mit Dacarbazin oder eine Polychemotherapie angeboten werden [Leitlinienprogramm Onkologie 2020].

4.2 INTRATUMORALE OPTIONEN

Die Rationale für die Anwendung intratumoraler Therapien umfasst einerseits das seltene Auftreten von systemischen Nebenwirkungen und andererseits eine mögliche Verbesserung der Wirksamkeit von Immuntherapien bei kombinierter Anwendung durch Freisetzung von Tumorantigenen. Die S3-Leitlinie empfiehlt bei inoperablen Satelliten- und In-Transit-Metastasen sowohl die intratumorale Injektion von Interleukin 2 (*off-label*) als auch die intratumorale Elektrochemotherapie. Letztere besteht aus der Applikation von Bleomycin oder Cisplatin (intravenös oder intratumoral) in Kombination mit intratumoralen elektrischen Impulsen zur Erhöhung der Zellmembran-Permeabilität (Elektroporation) und einer verbesserten Aufnahme der Zytostatika. Darüber hinaus kann bei lokoregio-

nen Metastasen oder einer Fernmetastasierung ohne viszerale Filiae eine intratumorale Therapie mit Talimogen laherparepvec (T-VEC) durchgeführt werden. Hierbei handelt es sich um ein onkolytisches Virus mit selektiver Replikation im Tumor und Produktion von GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*) zur Verstärkung einer antitumoralen Immunreaktion [Leitlinienprogramm Onkologie 2020]. In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie zeigte sich im Vergleich zur subkutanen GM-CSF-Behandlung eine höhere anhaltende Ansprechrate (*Durable Response Rate*, DRR) und Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR), die sich laut einer Subgruppenanalyse auf Patient*innen im Stadium IIIB – IVM1a beschränkte, wohingegen die Unterschiede im Stadium IVM1b/c nicht signifikant waren. Die häufigsten UE aller Schweregrade in der T-VEC-Gruppe waren Fatigue (50 %), Schüttelfrost (49 %), Pyrexie (43 %), Übelkeit (36 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (28 %) [Andtbacka et al. 2015]. Im Jahr 2016 erfolgte die europäische Zulassung für die Behandlung erwachsener Patient*innen mit Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderen viszerale Metastasen [European Medicines Agency 2023].

5 AKTUELLE STUDIEN ZUR MELANOMTHERAPIE UND AUSBLICK AUF NEUE ENTWICKLUNGEN

5.1 IMMUNCHECKPOINT-INHIBITOREN

Über die bereits beschriebenen zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren hinaus wurden zwischenzeitlich neue Substanzen dieser Wirkstoffklasse entwickelt. Dazu gehört der Antikörper Fianlimab, der gegen den Immuncheckpoint LAG-3 gerichtet ist, sowie die neuen Anti-CTLA-4- und Anti-PD-1-Antikörper Botensilimab und Balstilimab. Ein weiterer experimenteller Ansatz ist die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit einem onkolytischen

Virus. Darüber hinaus befinden sich bispezifische Fusionsproteine in der klinischen Entwicklung, die zwei Zielstrukturen erkennen und aus einer T-Zell-rezeptor-Bindungsdomäne und einem Antikörperfragment (z. B. Anti-CD3) bestehen. Dadurch kommt es zu einer direkten Verlinkung der Tumorzellen mit den T-Zellen. Eine Übersicht der Studienergebnisse bzw. der laufenden Studien zu diesen Neuentwicklungen zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Auswahl einzelner Studienergebnisse bzw. laufender Studien zu neuen Immuncheckpoint-Inhibitoren, Kombinations-therapien und Fusionsproteinen.

Studienarme	Phase	Patient*innen-population	Primärer Endpunkt	Häufigste (≥ 15 %) UE aller Schweregrade*	Referenz
Immuncheckpoint-Inhibition					
Fianlimab + Cemiplimab	<i>First-in-human</i>	Fortgeschrittenes Melanom, n = 98	ORR: 61 %	Immunbedingte UE: • Hautausschlag (20 %) • Pruritus (16 %) • Diarrhö (15 %)	[Hamid et al. 2023]
Fianlimab + Cemiplimab vs. Pembrolizumab	III	Nicht resektables oder metastasiertes Melanom, therapienaiv, Rekrutierung läuft	PFS		NCT05352672
Botensilimab + Balstilimab vs. Botensilimab	II	Nicht resektables oder metastasiertes Melanom, vorbehandelt mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, Rekrutierung läuft	ORR		NCT05529316
Immuncheckpoint-Inhibition + onkolytisches Virus					
Nivolumab + Vusolimogene oderparepvec (RP1)	I/II	Fortgeschrittenes Melanom, vorbehandelt mit Anti-PD-1, Rekrutierung läuft, erste Analyse mit n = 91	ORR: 37,4 %	• Schüttelfrost (37 %) • Fatigue (35 %) • Pyrexie (29 %) • Übelkeit (26 %)	NCT03767348 [Chmielowski et al. 2023]
Fusionsproteine					
IMA401 (bispezifischer TCER)	I	Fortgeschrittener oder metastasierter solider MAGE-4/8-positiver Tumor, HLA02:01-Positivität, vorbehandelt mit allen verfügbaren Standardtherapien, Rekrutierung läuft	Anzahl Patient*innen mit DLT		NCT05359445
IMA402 (bispezifischer TCER)	I/II	Fortgeschrittener oder metastasierter PRAME-positiver solider Tumor, HLA02:01-Positivität, vorbehandelt mit allen verfügbaren Standardtherapien, Rekrutierung läuft	ORR		NCT05958121
IMC-F106C (ImmTAC)	I/II	PRAME-positiver solider Tumor, HLA02:01-Positivität, vorbehandelt mit allen verfügbaren Standardtherapien, Rekrutierung läuft	BOR		NCT04262466

BOR: bestes Gesamtansprechen (*Best Overall Response*), DLT: Dosis-limitierende Toxizität, HLA: Humanes Leukozyten-Antigen, ImmTAC: *Immune-mobilizing monoclonal T cell receptor Against Cancer*, MAGE: *Melanoma-associated Antigen*, ORR: Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*), PD-1: *Programmed Death 1*, PFS: progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*), PRAME: *Preferentially-expressed Antigen in Melanoma*, TCER: *T Cell-Engaging Receptor Molecule*, UE: unerwünschte Ereignisse.
*Im Interventionsarm.

5.2 VAKZINE

Sowohl Peptid- als auch mRNA-Vakzine werden in klinischen Studien untersucht; bislang gibt es jedoch noch keine Zulassungen, sodass sich die Vakzinierung als Therapiestrategie noch nicht durchsetzen konnte. Allerdings haben durch die COVID-19-(*Coronavirus-Disease-2019*)-Pandemie insbesondere die mRNA-Vakzine einen Aufschwung erhalten und die Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren scheint ein vielversprechender Ansatz. Dabei stellt die mRNA-4157 (V940) eine individualisierte Neoantigen-Therapie (INT) dar, die auf die jeweiligen Tumormutationen eines*einer einzelnen Patient*in ausgerichtet ist und für bis zu 34 Neoantigene kodiert. Für die Herstellung

des Impfstoffs wird zunächst der Tumor genetisch analysiert und die mRNA an die jeweilige Mutations-signatur des Tumors angepasst. Nach positiven Ergebnissen einer Phase-II-Studie (NCT03897881) [Khattak et al. 2023] wird die INT in Kombination mit Pembrolizumab vs. Pembrolizumab alleine in einer Phase-III-Studie bei Patient*innen mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIB bis IV getestet (NCT05933577). Neben den Tumor-Antigen-kodierenden Vakzinen wird auch die neue Strategie der immunmodulatorischen Vakzine (Peptidvakzine) verfolgt. Ziel dabei ist es, das immunsuppressive Tumormilieu in eine immunpermissive Umgebung umzuwandeln. Tabelle 4 fasst die aktuellen Studienergebnisse bzw. laufenden Studien zusammen.

Tabelle 4: Ausgewählte Studienergebnisse bzw. laufende Studien zu Vakzinen für die Melanomtherapie.

Studienarme	Phase	Patient*innen-population	Primärer Endpunkt	Häufigste (≥ 15 %) UE aller Schweregrade*	Referenz
mRNA-Vakzine					
BNT111	<i>First-in-human</i>	Stadium IIB/IIBC/IV, n = 89	Anzahl an UE	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrexie (82 %) • Schüttelfrost (71 %) • Kopfschmerzen (37 %) • Fatigue (24 %) • Übelkeit (22 %) • Tachykardie (21 %) • Kältegefühl (18 %) • Arthralgie (15 %) • Schmerzen in den Extremitäten (15 %) 	[Sahin et al. 2020]
BNT111 + Cemiplimab vs. BNT111 vs. Cemiplimab	II	Stadium III/IV, Progress unter Anti-PD-1/PD-L1, Rekrutierung beendet	ORR		NCT04526899
mRNA-4157 + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab	III	Adjuvant Stadium IIB – IV, nach Resektion, ohne vorhergehende Systemtherapie, Rekrutierung läuft	RFS		NCT05933577
Peptidvakzine					
IDO/PD-L1-Vakzine + Nivolumab	I/II	Nicht resektables oder metastasiertes Melanom, Anti-PD-1/PD-L1-naiv, n = 30	Anzahl und Art der UE	<ul style="list-style-type: none"> • Hautausschlag (50 %) • Arthralgie (37 %) • Diarrhö (27 %) • Übelkeit (23 %) • trockene Haut (20 %) • Pruritus (20 %) • Amylase erhöht (20 %) • Myalgie (17 %) • Mundtrockenheit (17 %) • Infusionsreaktion (17 %) 	[Kjeldsen et al. 2021]



Studienarme	Phase	Patient*innen-population	Primärer Endpunkt	Häufigste (≥ 15 %) UE aller Schweregrade*	Referenz
IDO/PD-L1-Vakzine + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab	III	Nicht resektables oder metastasiertes Melanom, ohne vorhergehende Systemtherapie, Rekrutierung beendet	PFS		NCT05155254

IDO: Indolamin-2,3-Dioxygenase, mRNA: messenger Ribonucleic Acid, ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate), PD-1: Programmed Death 1, PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1, PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival), RFS: rezidivfreies Überleben (Recurrence Free Survival), UE: unerwünschte Ereignisse.

*Im Interventionsarm.

5.3 T-ZELL-THERAPIEN

T-Zell-Therapien basieren auf der Isolation bestimmter Zellpopulationen, der *Ex-vivo*-Expansion und ggf. genetischen Modifikation sowie anschließendem adoptivem Transfer. Die Therapie mit *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) gilt als Hoffnungsträger für bestimmte Patient*innengruppen mit metastasiertem Melanom. Die Erwartungen basieren u. a. auf den Ergebnissen einer unverblindeten Phase-III-Studie, in der 168 Patient*innen mit nicht resektablem Melanom im Stadium IIIC/IV 1:1 auf eine TIL-Behandlung (Lymphozyten-depletierende Chemotherapie + TIL-Infusion + hoch dosiertes Interleukin-2) oder Ipilimumab randomisiert wurden. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) war in der TIL-Gruppe signifikant länger als in der Ipilimumab-Gruppe (7,2 vs. 3,1 Monate, HR: 0,50). Behandlungsbedingte UE aller Schweregrade in der TIL-Gruppe mit einer Häufigkeit ≥ 35 % umfassten Pyrexie (92 %), Schüttelfrost (84 %), Dyspnoe (79 %), febrile Neutropenie (74 %), Hypophosphatämie (71 %), Fatigue (68 %), Übelkeit (51 %), Tachykardie (50 %), Hautausschlag (46 %), Diarrhö (45 %), Bluthochdruck (41 %), Hypoalbuminämie (39 %), Hypokalzämie (36 %), erhöhte CPK-Werte (36 %) und Gewichtszunahme (35 %) [Rohaan et al. 2022]. Hier muss jedoch der Kontrollarm kritisch hinterfragt werden, da bei therapie-naiven Patient*innen oder nach PD-1-Versagen eine kombinierte Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab einer Ipilimumab-Monotherapie überlegen ist [Pires da Silva et al. 2021, Wolchok et al. 2022].

Zu den T-Zell-Therapien, die für die Behandlung des Melanoms geeignet scheinen, gehören darüber hinaus die genetisch modifizierten CAR-(*Chimeric-Antigen-Receptor*-)T-Zellen und TCR-(*T-Cell-Receptor*-)Zellen. Erstere exprimieren den aus einer Antigen-Bindungsdomäne und einer Signalübertragungsdomäne bestehenden CAR, der die Bindung von Tumor-Antigenen mit nachfolgender T-Zell-Aktivierung unabhängig vom TCR ermöglicht. Dies beschränkt sich jedoch auf Antigene der Zelloberfläche. T-Zellen mit einem genetisch modifizierten TCR werden hingegen auch durch intrazelluläre Tumor-Antigene aktiviert, die von MHC-(*Major-Histocompatibility-Complex*-)I oder -II präsentiert werden [Olson und Odunsi 2023]. Sowohl CAR- als auch TCR-T-Zellen stehen jedoch noch am Anfang der klinischen Entwicklung (NCT03686124), sodass ihre zukünftige Rolle in der Melanomtherapie noch nicht absehbar ist.

5.4 DREIFACHKOMBINATIONEN AUS ZIELGERICHTETER UND IMMUNONKOLOGISCHER THERAPIE

Mit Signaltransduktions-Inhibitoren und Immuncheckpoint-Inhibitoren stehen zwei wirksame Therapieformen zur Verfügung, die derzeit sequenziell angewendet werden. In einer Reihe von Studien wird jedoch auch die Dreifachkombination aus BRAF-MEK-Inhibitoren und Immuncheckpoint-Inhibitoren untersucht; eine Übersicht hierzu bietet Tabelle 5.

Tabelle 5: Übersicht aktueller Studien zur Dreifachkombination aus zielgerichteter und immun-onkologischer Therapie des metastasierten Melanoms.

Studie	Wirkstoffe	Phase	Patient*innen-population	Primärer Endpunkt	Häufigste (≥ 30 %) UE aller Schweregrade*	Referenz
TRIOLOGY	Vemurafenib + Cobimetinib ± Atezolizumab	III	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium IIIC/IV, therapienaiv, n = 514	mPFS: 15,1 vs. 10,6 Monate (HR: 0,78)	<ul style="list-style-type: none"> • CPK erhöht (51 %) • Diarrhö (42 %) • Hautausschlag (41 %) • Arthralgie (39 %) • Pyrexie (39 %) • ALT erhöht (34 %) • Lipase erhöht (32 %) 	[Gutzmer et al. 2020]
COMBI-i	Dabrafenib + Trametinib ± Spartalizumab	III	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium IIIC/IV, ohne vorherige Systemtherapie, n = 532	mPFS: 16,2 vs. 12,0 Monate (HR: 0,82)	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrexie (66 %) 	[Dummer et al. 2022b]
IMMU-TARGET	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab	I	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium IIIB – IV, therapienaiv, n = 15	Empfohlene Phase-II-Dosis, Dosis-limitierende Toxizitäten, Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • ALT erhöht (40 %) • GGT erhöht (40 %) • AST erhöht (33 %) 	[Zimmer et al. 2021]
KEYNOTE-022	Dabrafenib + Trametinib ± Pembrolizumab	II	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium III – IV, therapienaiv, n = 120	mPFS: 16,0 vs. 10,3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrexie (80 %) • Hautausschlag (42 %) • Diarrhö (40 %) • Übelkeit (35 %) • Schüttelfrost (35 %) • Arthralgie (35 %) • Fatigue (35 %) • Erbrechen (33 %) 	[Ascierto et al. 2019]
STARBOARD	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab	III	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium IIIB – IV, therapienaiv, Rekrutierung läuft	PFS		NCT04657991
QUAD01	Encorafenib + Nivolumab + Ipilimumab ± Binimetinib	I/II	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium IIIB – IV, Studie läuft	Empfohlene Phase-II-Dosis		NCT04655157
SWOG S2000	Encorafenib + Binimetinib + Nivolumab	II	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium IV mit Hirnmetastasen, Rekrutierung läuft	PFS		NCT04511013

ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, *BRAF*^{V600}-mut: *BRAF*^{V600}-Mutation, CPK: Creatin-Phosphokinase, GGT: Gamma- Glutamyltransferase, HR: *Hazard Ratio*, mPFS: medianes progressionsfreies Überleben (*median Progression-Free Survival*), UE: unerwünschte Ereignisse.

*Im Interventionsarm.

5.5 KOMBINATIONSTHERAPIEN BEI HIRNMETASTASEN

Hirnmetastasen stellen eine große therapeutische Herausforderung dar und sind die häufigste Todesursache bei Patient*innen mit metastasiertem Melanom [Leitlinienprogramm Onkologie 2020]. Betroffenen mit asymptomatischen Hirnmetastasen sollte aufgrund

der Ansprechrate und Dauer des Ansprechens als Therapie der ersten Wahl eine kombinierte Immun-checkpoint-Blockade mit Ipilimumab und Nivolumab empfohlen werden [Keilholz et al. 2020]. Die einzelnen Studienergebnisse verschiedener Studien zur Therapie von Hirnmetastasen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Übersicht aktueller Studien zur Behandlung von Patient*innen mit metastasiertem Melanom und Hirnmetastasen.

Studie	Wirkstoffe	Phase	Patient*innen-population	Primärer Endpunkt	Häufigste (≥ 30 %) UE aller Schweregrade*	Referenz
Check-Mate204	Nivolumab + Ipilimumab	II	Stadium IV mit mind. einer messbaren, nicht bestrahlten Hirnmetastase, n = 94	ICCB: 57 %	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (48 %) • ALT erhöht (37 %) • Hautausschlag (36 %) • Diarrhö (35 %) • AST erhöht (34 %) 	[Tawbi et al. 2018]
ABC-Studie	Nivolumab ± Ipilimumab	II	Stadium IV mit asymptomatischen Hirnmetastasen ohne vorhergehende Lokaltherapie (Nivolumab + Ipilimumab: Kohorte A, Nivolumab: Kohorte B), symptomatische Hirnmetastasen, vorhergehende Lokaltherapie oder leptomeningeale Erkrankung (Nivolumab: Kohorte C), n = 79	iORR in Kohorte A: 46 %, in Kohorte B: 20 %, in Kohorte C: 6 %	<ul style="list-style-type: none"> • Hautausschlag (68 %) • Diarrhö/Kolitis (63 %) • Fatigue (60 %) • Hepatitis (49 %) • Übelkeit/ Erbrechen (37 %) • Pruritus (37 %) 	[Long et al. 2018]
COMBI-MB	Dabrafenib + Trametinib	II	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium IV mit asymptomatischen (Kohorte A – C) bzw. symptomatischen (Kohorte D) Hirnmetastasen, ohne vorhergehende Lokaltherapie (Kohorte A), n = 125	iORR in Kohorte A: 58 %	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrexie (54 %) • Kopfschmerzen (38 %) • Asthenie (32 %) • Übelkeit (32 %) • Diarrhö (32 %) • Schüttelfrost (30 %) 	[Davies et al. 2017]
TRICOTEL	Atezolizumab + Cobimetinib ± Vemurafenib	II	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut bzw. <i>BRAF</i> ^{V600} -wt, Stadium IV mit Hirnmetastasen, therapienaiv, n = 80	iORR <i>BRAF</i> ^{V600} -mut: 42 % <i>BRAF</i> ^{V600} -wt: 27 %	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö (50 %) • Pyrexie (43 %) • CPK erhöht (42 %) • Lipase erhöht (38 %) • Hautausschlag (33 %) • Amylase erhöht (30 %) 	[Dummer et al. 2023]
EBRAIN-MEL	Encorafenib + Binimetinib	II	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium IV mit asymptomatischen (Kohorte A) bzw. symptomatischen (Kohorte B) Hirnmetastasen, ohne vorhergehende Lokaltherapie, n = 63	iORR in Kohorte A vor Lokaltherapie		NCT03898908
BEPCOME-MB	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab ± stereotaktische Radiochirurgie	II	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium IV mit Hirnmetastasen, ohne vorhergehende systemische Therapie, Rekrutierung läuft	iPFS		NCT04074096
TACo	Atezolizumab + Bevacizumab ± Cobimetinib	II	Stadium IV mit Hirnmetastasen mit Progress unter vorheriger PD-1-Therapie, <i>BRAF</i> -mut nur erlaubt, wenn Progress unter Vortherapie mit <i>BRAF</i> /MEKi und 3 Monate <i>Wash-out</i> , Studie läuft, n = 20	Sicherheit, ICRR: 39 %	<ul style="list-style-type: none"> • Hautausschlag (70 %) • Diarrhö (55 %) 	NCT03175432 [Burton et al. 2023]

ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, *BRAF*^{V600}-mut: *BRAF*^{V600}-Mutation, *BRAF*-wt: *BRAF*-Wildtyp, CPK: Creatin-Phosphokinase, ICCBR: *Intracranial Clinical Benefit Rate*, ICRR: intrakranielle Ansprechrate (*Intracranial Response Rate*), iORR: intrakranielle Gesamtansprechrate (*intracranial Overall Response Rate*), iPFS: intrakranielles progressionsfreies Überleben (*intracranial Progression-Free Survival*), MEKi: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase-Inhibitor, PD-1: *Programmed Death 1*, UE: unerwünschte Ereignisse.

*Im Interventionsarm.

5.6 SEQUENZSTUDIEN

Mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren und Signaltransduktions-Inhibitoren stehen zwei grundsätzlich unterschiedliche Therapiemodalitäten zur Verfügung. Hinsichtlich der optimalen Therapiesequenz zeigte sich in klinischen Studien ein Vorteil der Erstlinien-Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab gefolgt

von einer zielgerichteten Therapie. Der Einsatz einer Sandwich-Therapie bestehend aus einem zeitlich definierten (8–12 Wochen) *Run-In* mit zielgerichteter Therapie und bei fehlendem Tumorprogress nachfolgendem *Switch* auf kombinierte Immuntherapie ist Gegenstand aktueller klinischer Untersuchungen. Tabelle 7 fasst die ersten Studienergebnisse und laufende Sequenzstudien zusammen.

Tabelle 7: Übersicht aktueller Studien zur Sequenztherapie beim metastasierten Melanom.

Studie	Wirkstoffe	Phase	Patient*-innen-population	Primärer Endpunkt	Häufigste (≥ 30 %) UE aller Schweregrade	Referenz
DREAMseq	Nivolumab + Ipilimumab → Dabrafenib + Trametinib vs. Dabrafenib + Trametinib → Nivolumab + Ipilimumab	III	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium III – IV, therapienaiv n = 265	2-Jahres-OS-Rate: 71,8 % vs. 51,5 %	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (64 %, 67 %) • Pyrexie (22 %, 57 %) • Hautausschlag (56 %, 34 %) • Diarrhö (52 %, 39 %) • Übelkeit (50 %, 42 %) • Pruritus (41 %, 22 %) • Anämie (23 %, 36 %) • Schüttelfrost (6 %, 35 %) • Anorexie (34 %, 30 %) • ALT erhöht (32 %, 34 %) • AST erhöht (31 %, 33 %) • Hypothyreodismus (32 %, 3 %) • AP erhöht (9 %, 31 %)* 	[Atkins et al. 2023]
SECOMBIT	Encorafenib + Binimetinib → Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab + Ipilimumab → Encorafenib + Binimetinib vs. Sandwich-Arm mit Encorafenib + Binimetinib (8 Wochen) → Nivolumab + Ipilimumab	II	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium IV, therapienaiv n = 209	2-Jahres-OS: 65 % vs. 73 % vs. 69 %	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue/Asthenie (43 %, 30 %, 29 %) • CPK erhöht (38 %, 10 %, 12 %) • Diarrhö (32 %, 41 %, 29 %) • Übelkeit (30 %, 10 %, 15 %) • Transaminasen erhöht (30 %, 17 %, 23 %)** 	[Ascierto et al. 2023]
Immuno-CobiVem	Vemurafenib + Cobimetinib → Vemurafenib + Cobimetinib (Arm A) vs. Vemurafenib + Cobimetinib → Atezolizumab (Arm B)	II	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium IIIB – IV, therapienaiv n = 185	PFS: 13,9 vs. 5,9 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö (53 %) • Hautausschlag (42 %) • Fatigue (36 %) • Photosensitivitätsreaktion (30 %) • Übelkeit (30 %) 	[Livingstone et al. 2023]



Studie	Wirkstoffe	Phase	Patient*- innen- population	Primärer Endpunkt	Häufigste (≥ 30 %) UE aller Schweregrade	Referenz
EBIN	Encorafenib + Binimetinib → Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab + Ipilimumab	II	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium III – IV, therapienaiv, Rekrutierung läuft	PFS		NCT03235245
PORTSIDE	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab vs. Nivolumab + Ipilimumab	II	<i>BRAF</i> ^{V600} -mut, Stadium IIIB – IV, Progress unter einer vorherigen Anti- PD-1-Antikörper- Monotherapie (in der Adjuvanz oder im metasta- sierten Setting), Rekrutierung läuft	ORR		NCT05926960

ALT: Alanin-Aminotransferase, AP: Alkalische Phosphatase, AST: Aspartat-Aminotransferase, *BRAF*^{V600}-mut: *BRAF*^{V600}-Mutation, CPK: Creatin-Phosphokinase, PD-1: *Programmed Death 1*, PFS: progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*), ORR: Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*), OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*), UE: unerwünschte Ereignisse.

*Unter Nivolumab + Ipilimumab bzw. Dabrafenib + Trametinib bis zum ersten Progress.

**Behandlungsbedingte UE in Arm A, Arm B bzw. Arm C.

6 FAZIT

Wenn es nicht rechtzeitig erkannt und chirurgisch entfernt wird, ist das Melanom durch eine hohe Metastasierungsrate gekennzeichnet und für den Großteil aller Hautkrebs-bedingten Todesfälle verantwortlich. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines Melanoms gehören sowohl konstitutionelle als auch erworbene Eigenschaften; Hauptrisikofaktor ist jedoch die UV-Exposition [Robert Koch-Institut 2022]. In der Melanomtherapie gewinnen prognostische und prädiktive Biomarker zunehmend an Bedeutung. So gelten die Serumspiegel von LDH und S100B als Standardmarker, während ctDNA sowie verschiedene Genexpressionsprofile neue vielversprechende Biomarker darstellen. Aufgrund der therapeutischen Relevanz sollten metastasierte Melanome darüber hinaus auf bestimmte Mutationen, insbesondere die *BRAF*^{V600}-Mutation getestet werden. Die Behandlung des Melanoms erfolgt in Abhängigkeit des Tumor-

stadiums und Mutationsstatus. Dabei spielen bei isoliertem Tumorbefall auch chirurgische Optionen eine Rolle, falls R0-Resektionen möglich sind, aber auch neoadjuvante Therapiestrategien werden im Rahmen von klinischen Studien getestet. Systemische Therapien kommen in der adjuvanten und neoadjuvanten Situation zum Einsatz und stehen bei nicht resektablen oder metastasierten Melanomen im Vordergrund. Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie zielgerichtete Therapien mit Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren konnten in den zulassungsrelevanten Studien in der Adjuvanz und in der metastasierten Therapiesituation hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit überzeugen und haben sich im Praxisalltag etabliert. Aktuell werden weitere Therapiekombinationen bestehend aus zielgerichteten Therapien und Immuntherapeutika sowie neuartige Ansätze wie Vakzine und T-Zell-Therapien untersucht.

7 LITERATUR

- Acosta JN**, Falcone GJ, Rajpurkar P, et al. Multimodal biomedical AI. *Nat Med* 2022;28(9):1773 – 84
- Andtbacka RH**, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talmogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2780 – 8
- Arance A**, de la Cruz-Merino L, Petrella TM, et al. Phase II LEAP-004 study of lenvatinib plus pembrolizumab for melanoma with confirmed progression on a programmed cell death protein-1 or programmed death ligand 1 inhibitor given as monotherapy or in combination. *J Clin Oncol* 2023;41(1):75 – 85
- Ascierto PA**, Dréno B, Larkin J, et al. 5-year outcomes with cobimetinib plus vemurafenib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: extended follow-up of the coBRIM study. *Clin Cancer Res* 2021;27(19):5225 – 35
- Ascierto PA**, Ferrucci PF, Fisher R, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med* 2019;25(6):941 – 6
- Ascierto PA**, Mandalà M, Ferrucci PF, et al. Sequencing of ipilimumab plus nivolumab and encorafenib plus binimetinib for untreated BRAF-mutated metastatic melanoma (SECOMBIT): a randomized, three-arm, open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2023;41(2):212 – 21
- Ascierto PA**, McArthur GA, Dreno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1248 – 60
- Atkins MB**, Lee SJ, Chmielowski B, et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: the DREAMseq trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol* 2023;41(2):186 – 97
- Ayers M**, Lunceford J, Nebozhyn M, et al. IFN-gamma-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest* 2017;127(8):2930 – 40
- Bellomo D**, Arias-Mejias SM, Ramana C, et al. Model combining tumor molecular and clinicopathologic risk factors predicts sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma. *JCO Precis Oncol* 2020;4:319 – 34
- Burton E**, Honaker V, Milton D, et al. 10850 – Atezolizumab, bevacizumab, and cobimetinib (TACo) in patients (pts) with PD1 refractory melanoma brain metastases (MBM). ESMO Congress, Madrid, Spanien, 2023
- Cancer Genome Atlas Network**. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell* 2015;161(7):1681 – 96
- Chmielowski B**, Milhem M, Sacco JJ, et al. Initial efficacy and safety of RP1 + nivolumab in patients with anti-PD-1-failed melanoma from the ongoing phase 1/2 IGYTE study. ASCO Annual Meeting, Chicago, USA, 2023
- Davies MA**, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):863 – 73
- Dummer R**, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(5):603 – 15
- Dummer R**, Brase JC, Garrett J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAF(V600)-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020a;21(3):358 – 72
- Dummer R**, Flaherty KT, Robert C, et al. COLUMBUS 5-year update: a randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol* 2022a;40(36):4178 – 88
- Dummer R**, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med* 2020b;383(12):1139 – 48
- Dummer R**, Long GV, Robert C, et al. Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2022b;40(13):1428 – 38
- Dummer R**, Queirolo P, Gerard Duhard P, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023; 10.1016/S1473-0245(23)00334-0
- Eggermont AMM**, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019;119:1 – 10
- Eggermont AMM**, Kicinski M, Blank CU, et al. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. *NEJM Evidence* 2022;1(11):EVIDoa2200214
- European Medicines Agency**. 2023. <https://www.ema.europa.eu/en>. Abgerufen am 10.08.2023
- Garbe C**, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2022. *Eur J Cancer* 2022;170:256 – 84
- Gershenwald JE**, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472 – 92
- Guo Y**, Chen Y, Zhang L, et al. TERT promoter mutations and telomerase in melanoma. *J Oncol* 2022;2022:6300329
- Gutzmer R**, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF(V600) mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10240):1835 – 44
- Haas L**, Elewaut A, Gerard CL, et al. Acquired resistance to anti-MAPK targeted therapy confers an immune-evasive tumor microenvironment and cross-resistance to immunotherapy in melanoma. *Nat Cancer* 2021;2(7):693 – 708
- Hamid O**, Lewis K, Weise A, et al. Significant durable response with fiantimab (anti-LAG-3) and cemiplimab (anti-PD-1) in advanced melanoma: post adjuvant PD-1 analysis. ASCO Annual Meeting, Chicago, USA, 2023
- Haselmann V**, Gebhardt C, Brechtel I, et al. Liquid profiling of circulating tumor DNA in plasma of melanoma patients for companion diagnostics and monitoring of BRAF inhibitor therapy. *Clin Chem* 2018;64(5):830 – 42
- Hayward NK**, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 2017;545(7653):175 – 80
- Hodi FS**, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711 – 23
- Keilholz U**, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2020;31(11):1435 – 48

- Keung EZ** und Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18(8):775 – 84
- Khattak A**, Carlino M, Meniawy T, et al. CT001 – A personalized cancer vaccine, mRNA-4157, combined with pembrolizumab versus pembrolizumab in patients with resected high-risk melanoma: efficacy and safety results from the randomized, open-label Phase 2 mRNA-4157-P201/Keynote-942 trial. AACR Annual Meeting, Orlando, USA, 2023
- Kirkwood J**, Del Vecchio M, Weber J, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med* 2023; 10.1038/s41591 – 023 – 02583 – 2
- Kjeldsen JW**, Lorentzen CL, Martinenaite E, et al. A phase 1/2 trial of an immune-modulatory vaccine against IDO/PD-L1 in combination with nivolumab in metastatic melanoma. *Nat Med* 2021;27(12):2212 – 23
- Larkin J**, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;381(16):1535 – 46
- Larkin J**, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III/IV melanoma: 5-year efficacy and biomarker results from CheckMate 238. *Clin Cancer Res* 2023;29(17):3352 – 61
- Leitlinienprogramm Onkologie**. S3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms Version 3.3. 2020. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>. Abgerufen am 07.03.2023
- Livingstone E**, Gogas H, Kandolf-Sekulovic L, et al. Early switch from run-in treatment with vemurafenib plus cobimetinib to atezolizumab after 3 months leads to rapid loss of tumour control in patients with advanced BRAFV600-positive melanoma: the ImmunoCobiVem phase 2 randomised trial. *Eur J Cancer* 2023;190:112941
- Long GV**, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(5):672 – 81
- Long GV**, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1813 – 23
- Long GV**, Swetter SM, Menzies AM, et al. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2023;402(10400):485 – 502
- Luke JJ**, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399(10336):1718 – 29
- Mocellin S**, Zavagno G und Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;123(10):2370 – 6
- Naik PP**. Role of biomarkers in the integrated management of melanoma. *Dis Markers* 2021;2021:6238317
- Olson DJ** und Odunsi K. Adoptive cell therapy for nonhematologic solid tumors. *J Clin Oncol* 2023;41(18):3397 – 407
- Patel SP**, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2023;388(9):813 – 23
- Pires da Silva I**, Ahmed T, Rejjers ILM, et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2021;22(6):836 – 47
- Robert C**, Carlino MS, McNeil C, et al. Seven-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study: pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2023;41(24):3998 – 4003
- Robert C**, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2019a;381(7):626 – 36
- Robert C**, Long GV, Brady B, et al. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3937 – 46
- Robert C**, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320 – 30
- Robert C**, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019b;20(9):1239 – 51
- Robert C**, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517 – 26
- Robert Koch-Institut**. Zentrum für Krebsregisterdaten – malignes Melanom der Haut. 2022. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html. Abgerufen am 07.07.2023
- Rohaam MW**, Borch TH, van den Berg JH, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2022;387(23):2113 – 25
- Sahin U**, Oehm P, Derhovanessian E, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature* 2020;585(7823):107 – 12
- Schadendorf D**. 1113P – COLUMBUS 7-year update: a randomized, open-label, phase III trial of encorafenib (enco) + binimetinib (bini) vs vemurafenib (vemu) or enco in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. ESMO Congress, Madrid, Spanien, 2023
- Schadendorf D**, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *Lancet* 2018;392(10151):971 – 84
- Tawbi HA**, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018;379(8):722 – 30
- Tawbi HA**, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med* 2022;386(1):24 – 34
- Váraljai R**, Wistuba-Hamprecht K, Seremet T, et al. Application of circulating cell-free tumor DNA profiles for therapeutic monitoring and outcome prediction in genetically heterogeneous metastatic melanoma. *JCO Precis Oncol* 2020;3
- Wolchok JD**, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2022;40(2):127 – 37
- Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister**. Malignes Melanom der Haut. In: RKI (Hrsg.), Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin, 2021;72 – 5
- Zimmer L**, Livingstone E, Krackhardt A, et al. Encorafenib, binimetinib plus pembrolizumab triplet therapy in patients with advanced BRAF(V600) mutant melanoma: safety and tolerability results from the phase I IMMU-TARGET trial. *Eur J Cancer* 2021;158:72 – 84



LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

<https://cmemedipoint.de/dermatologie/metastasiertes-melanom/>

1. Welche Aussage zum Melanom ist **richtig**?

- a. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen.
- b. Das spät erkannte Melanom ist durch eine niedrige Metastasierungsrate gekennzeichnet.
- c. Die Diagnose erfolgt meist visuell anhand von Morphologie und Pigmentierungsmustern.
- d. Bei Frauen ist der Rumpf die häufigste Lokalisation von Melanomen, bei Männern die unteren Extremitäten.
- e. Das noduläre Melanom ist der vorherrschende Melanomtyp.

2. Welche Aussage zu Biomarkern beim Melanom ist **falsch**?

- a. S100B (Kalzium-bindendes Protein) und LDH (Laktatdehydrogenase) sollen bei Verdacht oder Hinweis auf Fernmetastasen bestimmt werden.
- b. S100B-Positivität ist mit einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden.
- c. Eine positive IFN γ - (Interferon- γ -)mRNA-(*messenger-Ribonucleic-Acid*-)Signatur wurde als ein Zeichen für die Responsivität des Tumors gegenüber Immuncheckpoint-Inhibitoren beschrieben.
- d. Der Nachweis von zirkulierender zellfreier TumordNA (*circulating tumor DNA*, ctDNA) ging in Studien einer radiologischen Rezidivdiagnose voraus.
- e. Veränderungen der ctDNA-Level korrelierten mit dem Ansprechen auf zielgerichtete und Immuncheckpoint-Therapien.

3. Was ist mit einem Anteil von 90 % die **häufigste BRAF-Mutation beim Melanom**?

- a. Aminosäureaustausch von Valin gegen Glutaminsäure an Position 600 (*BRAF^{V600E}*)
- b. Aminosäureaustausch von Glutamin durch Lysin an Position 61 (*BRAF^{Q61K}*)
- c. Deletion der Aminosäure an Position 600
- d. Insertion einer Aminosäure an Position 61
- e. Bildung neuer Bindestellen für Transkriptionsfaktoren

4. Ab welchem Stadium soll Patient*innen mit resektablem Melanom eine **adjuvante Systemtherapie** mit Anti-PD-1-(*Programmed-Death-1*-) Antikörpern angeboten werden?

- a. Tumorfrees Stadium IB
- b. Tumorfrees Stadium IIA
- c. Tumorfrees Stadium IIB
- d. Tumorfrees Stadium IIIA
- e. Tumorfrees Stadium IV

5. Welche **zielgerichtete Therapie** mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor ist für die **adjuvante Therapie des BRAF^{V600}-mutierten Melanoms** im Stadium III zugelassen?

- a. Nivolumab + Ipilimumab
- b. Relatlimab + Nivolumab
- c. Encorafenib + Binimetinib
- d. Vemurafenib + Cobimetinib
- e. Dabrafenib + Trametinib

6. Welche Aussage zur medikamentösen Systemtherapie des nicht resektablen Melanoms im Stadium III und des Melanoms im Stadium IV mit inoperablen Fernmetastasen ist falsch?

- a. Ein möglicher Studieneinschluss sollte immer erst nach Versagen der Standardtherapie geprüft werden.
- b. Neben Immuncheckpoint-Inhibitoren als Standardtherapie werden bei Vorliegen einer *BRAF^{V600}*-Mutation zielgerichtete BRAF-MEK-Inhibitoren angeraten.
- c. Im Rahmen der Immuntherapie sind Anti-PD-1-Antikörper oder Anti-PD-1/Anti-CTLA-4 (*Cytotoxic-T-Lymphocyte-Antigen-4*) Kombinationen einer Anti-CTLA-4-Monotherapie vorzuziehen.
- d. Die optimale Therapiesequenz bei Vorliegen einer *BRAF^{V600}*-Mutation wurde in klinischen Studien wie DREAMseq oder SECOMBIT untersucht.
- e. Symptomatische Hirnmetastasen gehören zu den Behandlungssituationen, in denen eine BRAF-MEK-Inhibitor-basierte Therapie als Alternative zur Immuntherapie in der Erstlinie angeboten werden kann.

7. Welche Aussage zu intratumoralen Therapieoptionen ist falsch?

- a. Das seltene Auftreten von systemischen Nebenwirkungen ist Teil der Rationale für die Anwendung.
- b. Bei inoperablen Satelliten- und In-Transit-Metastasen empfiehlt die S3-Leitlinie die intratumorale Injektion von Interleukin 2 (*off-label*).
- c. Bei inoperablen Satelliten- und In-Transit-Metastasen empfiehlt die S3-Leitlinie die intratumorale Elektrochemotherapie.
- d. Bei lokoregionalen Metastasen oder Fernmetastasierung ohne viszerale Filiae kann Talimogen laherparepvec (T-VEC) eingesetzt werden.
- e. Bei T-VEC handelt es sich um eine Peptid-Vakzine.

8. Bei welcher Substanz handelt es sich um einen durch die Europäische Arzneimittelagentur zugelassenen Anti-LAG3-(Lymphocyte-Activation-Gene-3-)Antikörper?

- a. Ipilimumab
- b. Nivolumab
- c. Balstilimab
- d. Botensilimab
- e. Relatlimab

9. Welche Aussage zu Melanomtherapien in der klinischen Forschung ist falsch?

- a. Die mRNA-4157 stellt eine individualisierte Neoantigen-Therapie dar und kodiert für bis zu 34 Neoantigene.
- b. Immunmodulatorische Vakzine zielen darauf ab, das immunsuppressive Tumormilieu in eine immunpermissive Umgebung umzuwandeln.
- c. Die in einer Phase-III-Studie untersuchte TIL- (*Tumor-Infiltrating-Lymphocytes*-)Therapie setzte sich aus einer Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie, der TIL-Infusion und der Gabe von hoch dosiertem Interleukin-2 zusammen.
- d. TCR- (*T-Cell-Receptor*-)Zellen werden nur durch Tumor-Antigene aktiviert, die auf der Zelloberfläche exprimiert werden.
- e. Studien untersuchen aktuell die Dreifachkombination aus BRAF-MEK-Inhibitoren und Immuncheckpoint-Inhibitoren.

10. Was ist die bevorzugte Therapie bei Patient*innen mit Melanom und asymptomatischen Hirnmetastasen?

- a. Nivolumab + Ipilimumab
- b. Relatlimab + Nivolumab
- c. Nivolumab
- d. Ipilimumab
- e. Pembrolizumab

IMPRESSUM

AUTORIN

Prof. Dr. med. Lisa Zimmer

Klinik für Dermatologie und Venerologie
Universitätsklinikum Essen

INTERESSENKONFLIKTE

Forschungsunterstützung: Novartis

Vortrags- und Beratertätigkeit, Reise- und Kongressunterstützung: BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi, Sunpharma

AUTOR

Dr. med. Felix Kiecker

Klinik für Dermatologie und Venerologie
Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

INTERESSENKONFLIKTE

Amgen, BMS, Immunocore, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sunpharma

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Pierre Fabre Pharma GmbH mit insgesamt 25.200 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.