

Aktuelle Therapie des malignen Melanoms*

Moderne Aspekte der Dermato-Onkologie – Dessau 17. März 2007

State of the Art Treatment of Melanoma
Modern Aspects in Dermatoonkology – Dessau 17th March 2007

Autoren

T. K. Eigentler, C. Garbe

Institut

Universitäts-Hautklinik, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1077574
Online-Publikation: 8. 10. 2008
Akt Dermatol 2008; 34:
465–471 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Claus Garbe
Universitäts-Hautklinik
Eberhard-Karls-Universität
Liebermeisterstraße 25
72076 Tübingen
claus.garbe@med.uni-tuebingen.de

Zusammenfassung

▼ Während die Inzidenz des kutanen Melanoms weiterhin beständig steigt, haben sich die Mortalitätszahlen stabilisiert. Die Exzision des Primärtumors mit angepasstem Sicherheitsabstand ist die Therapie der Wahl. Ab einer vertikalen Tumordicke von 1,0 mm wird die Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie empfohlen. In der adjuvanten Situation ist Interferon- α die einzige Substanz, die in prospektiv randomisierten Studien einen Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien- und Gesamtüberlebens für eine kleine Subgruppe der Patienten gezeigt hat. Die optimale

Dosierung ist nach wie vor offen. Die Therapie bei Fernmetastasierung ist in der Regel palliativ. Primär wird versucht, durch operative, radioonkologische und chemotherapeutische Maßnahmen das Tumorleiden in Remission zu bringen. Als systemische Standardtherapie wird am ehesten die Monochemotherapie mit Dacarbazin angesehen. Die aktuelle Forschung konzentriert sich auf die Möglichkeiten der Immuntherapie und der Blockade molekularer Zielstrukturen („targeted therapies“). In Zukunft werden zudem individualisierte Therapien, die z.B. auf Mutationsanalysen beruhen, die therapeutische Optionen ergänzen.

Einleitung

▼ Das maligne Melanom galt noch vor zwei Jahrzehnten als ein seltener Tumor, heute dagegen rangiert es unter den zehn häufigsten soliden Tumorentitäten [1]. Für das Jahr 2004 wird die Zahl der neu aufgetretenen Melanome in Deutschland auf ca. 13 000 geschätzt, die Zahl der Todesfälle auf 2600. Während für die Mortalität des Melanoms weitgehend exakte Zahlen zur Verfügung stehen, kann die Inzidenz des Melanoms in Deutschland nur unter Einbeziehung der Krebsregisterdaten aus verschiedenen Regionen geschätzt werden, da keine flächendeckende Krebsregistrierung in Deutschland zur Verfügung steht. Während die Inzidenz beständig steigt, hat sich bei den Mortalitätszahlen eine Stabilisierung eingestellt bzw. es ist kein weiterer Anstieg erkennbar. Diese Tendenz findet sich auch in anderen Ländern Europas. Die Ursache dafür liegt in einer Verbesserung der Früherkennung des Me-

lanoms mit einer beständigen Abnahme der Tumordicke bei primärer Diagnose des Melanoms und einer damit verbesserten Prognose [2].

Prognose

▼ Ca. 90% aller malignen Melanome kommen derzeit als Primärtumor ohne erkennbare Metastasierung zur ersten Diagnose [3]. Der entscheidende prognostische Faktor ist die vertikale Tumordicke nach Breslow am histologischen Präparat [4]. Das Vorhandensein einer histologisch erkennbaren Ulzeration verschlechtert die Prognose und führt zu einer Höhergruppierung entsprechend der UICC/AJCC-Klassifikation [5]. Der Invasionslevel nach Clark hingegen spielt nur noch bei dünnen Tumoren (≤ 1 mm) eine prognostische Rolle [4,6].

Die loko-regionäre Lymphknotenmetastasierung stellt in ca. 50% der Fälle die Erstmanifestation einer Metastasierung dar [3]. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Lymphknotenmetastasierung beträgt zwischen 30% und 60%, die 10-Jahres-Überlebensrate zwischen 20% und 50% [4]. Die individuelle Prognose hängt dabei in hohem

* Nach einem Vortrag gehalten anlässlich des Symposiums „Moderne Aspekte der Dermatoonkologie“ organisiert vom Tumorzentrum und der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie – Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau, März 2007.

Maße von der Ausdehnung der Lymphknotenmetastasierung [4]. Während bei einem Befall eines einzelnen Lymphknotens die 5-Jahres-Überlebensrate bei bis zu 60% liegt, werden bei Patienten mit vier oder mehr befallenen Knoten 5-Jahres-Überlebensraten von rund 30% berichtet. Zudem ist die Tumormast (mikroskopische vs. makroskopische vs. Konglomeratmetastasierung) von prognostischer Relevanz [3,4].

Die Prognose zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung ist variabel, die mediane Überlebenszeit ohne Behandlung beträgt nur ca. 6–9 Monate [7], wobei je nach Organbefall eine erhebliche Variationsbreite vorliegt. So ist eine Fernmetastasierung in Weichteilgewebe oder in die Lunge günstiger anzusehen als eine Metastasierung in andere viszerale Organe [4].

Therapie primärer maligner Melanome

Die Exzision des Primärtumors stellt die Therapieoption der Wahl zur Behandlung primärer maligner Melanome dar. Inzisionsbiopsien sollten im Allgemeinen vermieden werden, da die histopathologische Beurteilung die Sicht der gesamten Tumorchitektur erfordert. Eine Ausnahme bildet die Lentigo maligna im Gesichtsbereich, die zur diagnostischen Einordnung in den wenigsten Fällen primär exzidiert werden muss. Ähnliches gilt für größere pigmentierte Schleimhautveränderungen, bei denen sich die Frage der Dignität stellt. Eine klinische Besonderheit stellen auch akrale oder subunguale Pigmenttumoren dar. Auch in diesen Fällen ist eine Inzisionsbiopsie für die endgültige Diagnosestellung möglich. Allerdings bleibt die histopathologische Beurteilung bei Inzisionsbiopsien erschwert.

Sicherheitsabstände

Bis dato liegen vier randomisierte Studien zur Exzision des Primärtumors mit optimiertem Sicherheitsabstand vor [8–11]. Nach den aktuell vorliegenden Daten wird deshalb folgendes Prozedere empfohlen: Bei eindeutigem Verdacht auf das Vorliegen eines invasiven Melanoms sollte ein primärer Sicherheitsabstand von 10 mm gewählt werden. Größere Sicherheitsabstände sollten aufgrund der gegebenenfalls durchzuführenden Wächterlymphknoten-Biopsie vermieden werden. Die Wahl des endgültigen Sicherheitsabstandes hängt von der Tumordicke und dem damit assoziierten Metastasierungsrisiko ab (● **Tab. 1**). In besonderen Lokalisationen (Akren, Gesicht) kann abweichend zu diesen Empfehlungen eine gewebsschonende Operation mit mikrografischer Chirurgie vorgenommen werden (komplette histopathologische Randschnittkontrollen und Operation bis zu vollständiger Tumorfreiheit). Die Entfernung von subungualen Melanomen mittels mikrografisch kontrollierter Chirurgie mit tumorfreien Schnitträndern unter Einschluss der Nagelmatrix scheint eine sichere Strategie zu sein, welche die Prognose nicht beeinträchtigt [12]. Die Funktion und Kosmetik eines Fingers oder Zehs bleiben erhalten. Amputationen bei subungualen Melanomen können nicht mehr generell empfohlen werden und sollten fortgeschrittenen Verläufen mit Knochen- oder Gelenkbefall vorbehalten bleiben. Daten zur Exzision von Lentigo maligna-Melanomen im Gesichtsbereich mittels mikrografischer Chirurgie zeigten ebenfalls keine Erhöhung der Rezidivwahrscheinlichkeit, sodass auch in dieser Lokalisation unter Schonung nicht betroffener Haut der Primärtumor mit einem guten kosmetischen Ergebnis exzidiert werden kann [13].

Tab. 1 Empfohlene Sicherheitsabstände zur Primärexzision maligner kutaner Melanome entsprechend den aktuell gültigen Leitlinien [44].

Tumordicke	Empfohlener Sicherheitsabstand
Melanoma in situ	0,5 cm
< 2,0 mm Tumordicke	1,0 cm*
≥ 2,0 mm Tumordicke	2,0 cm

* Bei zusätzlichen Risikofaktoren (Regressionszone, hoher Clark Level, Ulzeration etc.) kann ein größerer Sicherheitsabstand erwogen werden.

Wächterlymphknotenbiopsie

Donald Morton brachte 1992 die Wächterlymphknotenbiopsie in die Behandlungsstrategie des malignen Melanoms unter der Vorstellung ein, dass der Primärtumor regelhaft in einen ersten drainierenden Lymphknoten (Wächterlymphknoten) metastasiert [14]. Durch dessen selektive Exzision und histopathologische Aufarbeitung ist es möglich, einen Lymphknotenbefall ohne radikale Dissektion zu diagnostizieren. Therapeutisch können Patienten mit positiven Wächterlymphknoten einer gezielten radikalen Lymphadenektomie unterzogen werden und ggf. einer adjuvanten Therapie sowie einem engmaschigen Nachsorgekonzept zugeführt werden. Während die radikale Lymphadenektomie nach der Diagnose eines positiven Wächterlymphknotens eine signifikante Prognoseverbesserung hinsichtlich des progressionsfreien Überleben darstellt, konnte kein Überlebensvorteil für diese Patienten gegenüber einem Wächterlymphknoten-negativen Kontrollkollektiv gezeigt werden [15].

Lymphadenektomie und Strahlentherapie

Bei Verdacht auf eine regionale (Makro-)Lymphknotenmetastasierung ist die radikale Lymphknoten-Dissektion unter kurativer Intention die Therapie der Wahl [16]. Eine adjuvante Strahlentherapie wird nicht generell empfohlen [17]. Bei einer Resektion non in sano (R1-R2) bzw. bei Inoperabilität wird im Allgemeinen die Indikation zur Strahlentherapie der befallenen Regionen gestellt. Bei Mitbeteiligung regionärer Lymphknoten erreicht die Strahlentherapie bei inoperablem Tumor oder Hochrisikokonstellation (initialer ausgedehnter Befall, zweites Rezidiv, postoperativ makroskopisch ausgedehntere Tumorreste) eine lokale Kontrollrate von 74–87%, gegenüber 50–70% nach alleiniger Operation [18].

Adjuvante Therapie

Interferon- α ist bisher die einzige Substanz in der adjuvanten Therapie des kutanen Melanoms, die in prospektiv randomisierten Studien nachweislich einen signifikanten Benefit im progressionsfreien Überleben gezeigt hat [19,20].

Eine adjuvante Therapie mit Interferon- α sollte daher allen Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko angeboten werden, soweit keine Kontraindikationen bestehen. Die zur Verfügung stehenden Interferone IFN- α -2a und IFN- α -2b unterscheiden sich in ihrer molekularen Struktur nur in zwei Aminosäuren und sind hinsichtlich ihrer Rezeptorbindung, ihrer Wirksamkeit und ihrer Nebenwirkungen als weitgehend äquivalent anzusehen.

Bei Patienten mit einem Primärtumor ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen (klinisches Stadium II, UICC 1992) wurden bisher vier prospektiv randomisierte Studien mit „low-dose“ Interferon- α (3 \times 3 MIE/Woche s.c.) mit einer Behandlungsdauer von 6 bis 24 Monaten durchgeführt (● **Tab. 2**). In zwei Studien [21,22] fand sich eine signifikante Verlängerung

Tab. 2 Übersicht prospektiv randomisierter adjuvanter Studien (Behandlung vs. Beobachtung) mit „low-dose“ Interferon- α

Studie	Therapie-schemata	UICC-Stage (1992)	randomisierte Patienten pro Arm	Medianes Follow-Up	Progressions-freies Überleben	Gesamt-überleben
Grob et al. [21]	3 MU sc. 3*/w. d18 m. Beobachtung	IIA + IIB	253 246	5,0 Jahre	p = 0.035	p = 0.059
Pehamberger et al. [22]	3 MU sc. tgl. d3w. danach 3 MU sc. 3*/w. d12 m. Beobachtung	IIA + IIB	154 157	3,4 Jahre	p < 0.02	keine Angabe
Cameron et al. [45]	3 MU sc. 3*/w. d6 m. Beobachtung	IIB – IIIB	47 49	6,5 Jahre	p > 0.1	p > 0.2
Cascinelli et al. [46]	3 MU sc. 3*/w. d36m Beobachtung	IIIB	225 219	7,3 Jahre	p = 0.50 (5 J.)	p = 0.72 (5 J.)
Hancock et al. [47]	3 MU sc. 3*/w. d24m Beobachtung	IIB – IIIB	338 336	3,1 Jahre	nicht signifikant	nicht signifikant
Garbe et al. [23]	3 MU sc. 3*/w. d24m Beobachtung	IIIB	146 147	3,9 Jahre	p = 0.01 (4 J.)	p = 0.0045 (4 J.)

Tab. 3 Übersicht prospektiv randomisierter adjuvanter Studien (Behandlung vs. Beobachtung) mit „high-dose“ Interferon- α

Studie	Therapie-schemata	UICC-Stage (1992)	randomisierte Patienten pro Arm	Medianes Follow-Up	Progressions-freies Überleben	Gesamt-überleben
Creagan et al. [48]	20 MU/m ² im. 3*/w. d3 m. Beobachtung	IIB – IIIB	132 132	6,1 Jahre	p = 0.24	p = 0.53
Kirkwood et al. [24]	20 MU/m ² iv. 5*/w. d4w danach 10MU/m ² sc. 3*/w d48w. Beobachtung	IIB – IIIB	143 140	6,9 Jahre	p = 0.0023	p = 0.02
Kirkwood et al. [25]	20 MU/m ² iv. 5*/w. d4w. danach 10 MU/m ² sc. 3*/w d48w. 3 MU sc. 3*/w. d24 m. Beobachtung	IIB – IIIB	215 215 212	4,3 Jahre	Signifikanz: high-dose vs. Beobachtung p = 0.054	nicht signifikant

des rezidivfreien Überlebens, in der größeren [22] Studie [21] mit einer Behandlungsdauer von 18 Monaten zudem ein deutlicher Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens (p = 0.056). Bei Patienten mit manifester Lymphknotenmetastasierung (UICC Stadium III) wurden international mehrere randomisierte Therapiestudien mit unterschiedlichen Dosierungen des Interferon- α durchgeführt. Alle Patienten waren im Bereich der Lymphknotenregion operativ saniert worden, sodass die Therapie in adjuvanter Intention durchgeführt wurde.

Die klarsten Daten liegen momentan zur „high-dose“ Interferon- α 2b Therapie vor (• **Tab. 3**). Drei prospektiv-randomisierte Studien zeigten übereinstimmend einen Vorteil hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit zum jeweiligen Vergleichsarm (in 2 Fällen unbehandelte Kontrollpatienten, in einer Studie Patienten mit einer Gangliosid-Vakzinierung) [23–26]. In der ersten von

Kirkwood publizierten prospektiven, randomisierten Studie zur Hochdosistherapie mit Interferon- α 2b im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe konnte zudem ein positiver Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit beobachtet werden [24]. Dieser Überlebensbenefit konnte in der Folgestudie nicht mehr nachvollzogen werden [25]. In den USA und Kanada führten diese Ergebnisse zur Akzeptanz des Hochdosis-Interferon- α -Schemas als Therapiestandard im Stadium der Lymphknotenmetastasierung, während in verschiedenen europäischen Ländern aufgrund der relativ hohen Toxizität des Schemas und des Therapie-vorteils nur für eine begrenzte Subgruppe von Patienten andere Interferondosierungen alternativ erwogen werden. Aktuelle Meta-Analysen [19,27] zeigen keinen therapeutischen Vorteil zwischen der „high“- und „low-dose“ Interferon- α -Schemata.

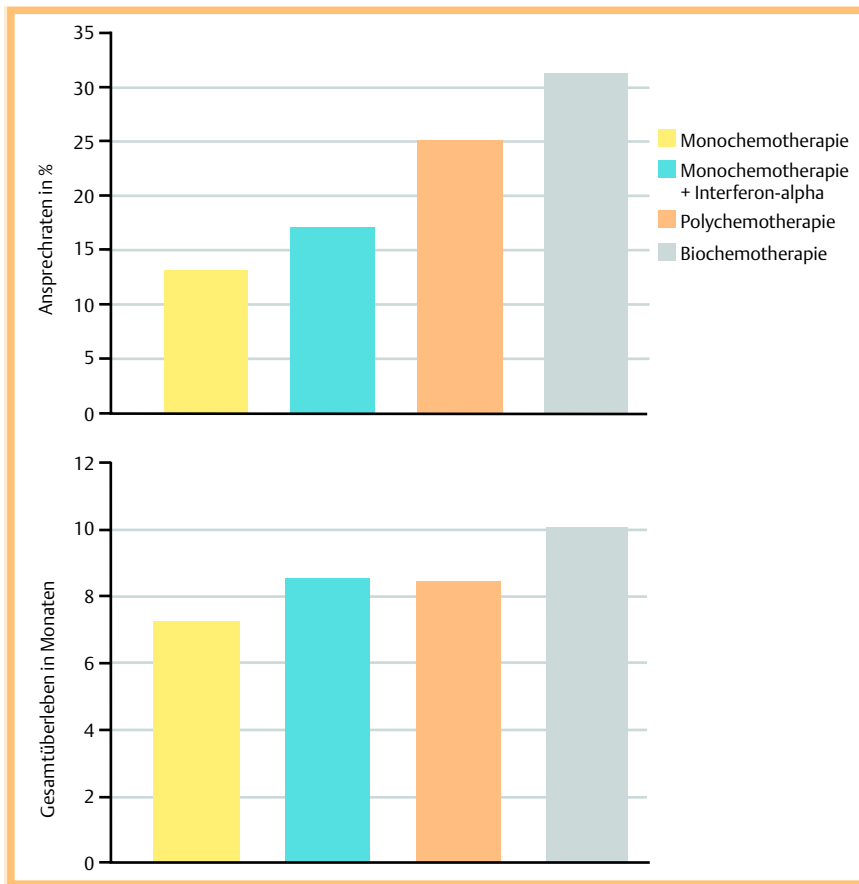


Abb. 1 Eine Intensivierung der chemotherapeutischen Therapie erhöht zwar die Ansprechraten, verlängert jedoch nicht das Gesamtüberleben. Nach Eigentler et al. [7].

Therapie im Stadium der Fernmetastasierung

Die Behandlung des kutanen Melanoms im Stadium der Fernmetastasierung ist bis heute palliativ [27]; unmittelbares Ziel ist die Einleitung einer möglichst lang andauernden Remission mit der Verlängerung der Überlebenszeit, wenn auch eine Heilung in der Regel nicht zu erwarten ist. Kasuistisch wird über Patienten mit Überlebenszeiten von mehr als 5 Jahren bei fernmetastasiertem Melanom berichtet.

Bei singulärem Organbefall stellt die operative Therapie wahrscheinlich die Maßnahme mit dem größten Einfluss auf die Prognose dar [28]. Bei Patienten mit limitiertem Organbefall und der Möglichkeit zur vollständigen Metastasenresektion sollte diese Therapie primäre Anwendung finden. Die Indikationsstellung für einen operativen Eingriff im Stadium der Fernmetastasierung setzt voraus:

- ▶ Operabilität der Metastasenlokalisation
- ▶ Anzahl und Größe der Metastasen lassen eine vollständige Entfernung zu
- ▶ Insgesamt weitgehende Stabilität oder langsame Tumorprogression über 3 Monate

Die Indikation für eine systemische Chemo- oder Chemoimmuntherapie wird bei einer disseminierten Metastasierung mehrerer Organsysteme oder bei unzureichender Resektabilität gestellt. Leider spricht nur ein kleinerer Teil der Melanome auf eine zytostatische Behandlung an. Objektive Remissionen, d. h. eine Rückbildung der Tumormassen um mehr als 50%, werden nur bei 7–20% der Patienten nach einer Monochemotherapie beobachtet [7].

Eine Standardempfehlung zur medikamentösen Behandlung des fernmetastasierten Melanoms besteht bis dato nicht. Als Standard wird am ehesten die Monochemotherapie mit Dacarbazin (DTIC) angesehen. In randomisierten Studien wurde DTIC am häufigsten als Kontrollarm, in einigen Studien aber auch in Kombination mit Interferon- α gewählt [7].

Empfehlungen für die Durchführung wirksamer medikamentöser Therapien stützen sich in der Vergangenheit zumeist auf Phase-II-Studien, in denen Polychemotherapien oder kombinierte Biochemotherapien hohe Remissionsraten von 30–50% erzielten, jedoch nicht nachhaltig das Gesamtüberleben verlängern (Abb. 1). Inzwischen liegen mehr als 40 größere randomisierte prospektive Studien vor [7], in denen verschiedene Therapieschemata verglichen wurden. Empfehlungen zur medikamentösen Therapie des kutanen Melanoms sollten daher auf randomisierten Phase-III-Studien basieren.

Vakzination mit dendritischen Zellen und Hybridvakzine

Ein neuer Weg einer aktiven Impfung wird mit der Injektion von ex vivo Tumorantigen-beladenen dendritischen Zellen durchgeführt. In Phase-I-Studien konnte das „proof of concept“ durch die Induktion zytotoxischer, aber auch Helfer T-Zellen erbracht und die Regression von Metastasen inklusive vereinzelter kompletter Remissionen beobachtet werden. Für die Vakzination mit dendritischen Zellen werden heute – wegen der einfachen und standardisierbaren Methodik – ex vivo aus Monozyten generierte, seltener hingegen aus CD34+ Präkursoren gezüchtete, dendritische Zellen eingesetzt [29]. Derzeit in klinischer Erprobung befindliche, möglicherweise effektivere Beladungsmethoden sind Protein-Antikörper (d. h. Immun-)Komplexe sowie die Transfekt-

tion mit RNA. Ebenso wird versucht – bei höherem Risiko von Autoimmunität – das ganze antigene Repertoire und damit auch mutierte patientenspezifische Antigene durch Verwendung von nekrotischen/lysierten Tumorzellen zu inkludieren. Eine kürzlich publizierte randomisierte Studie, die eine Vakzinationstherapie mit Peptid-gepulsten autologen dendritischen Zellen gegen eine Monochemotherapie mit Dacarbazin fiel negativ aus [30].

Voraussichtlich wird nur bei einem kleineren Teil der Patienten der Einsatz einer Vakzinationstherapie wirksam sein können, möglicherweise wird die Domäne dieser Therapie allerdings in ihrer adjuvanten Anwendung liegen.

CTLA-4 Antikörper

Eine relativ neue Therapiestrategie befasst sich mit der Blockade des CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) auf T-Zellen. Primär wird ein Antigen über den T-Zell-Rezeptor (TCR) erkannt. Dieses Signal reicht zur Aktivierung der T-Zelle jedoch nicht aus. Ein zweites, kostimulatorisches Signal, welches über CD28 und B7 vermittelt wird, wird benötigt, um diese Aktivierung zu erreichen. Nach einer solchen Aktivierung exprimiert die T-Zelle einen weiteren Rezeptor (CTLA-4), welcher ebenfalls mit B7 interagieren kann. Im Gegensatz zu CD28 inhibiert CTLA-4 die T-Zell-Aktivität. Eine Blockade des CTLA-4-Rezeptors durch Antikörper könnte somit zu einer Verstärkung der T-Zell-Antwort führen. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass die Inhibition des CTLA-4 zur Autoimmunität führen kann.

In einem „Proof-of-Principle“-Mausmodell wurde gezeigt, dass die Blockade von CTLA-4 zu einer Remission von Tumoren führen kann. Mittlerweile liegen erste Daten zur Therapie des metastasierten Melanoms mit Antikörpern gegen CTLA-4 vor. In allen Studien wurden Autoimmunphänomene (Toxizität Grad III/IV) wie Kolitis, Autoimmundermatitis und Vitiligo häufig beobachtet. Interessanterweise soll das Ansprechen der Therapie mit der Entwicklung von Autoimmunität korrelieren [31].

Inhibitoren des RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK)-Signaltransduktionsweges

Derzeit werden verstärkt Tyrosinkinase-Inhibitoren entwickelt, die relativ spezifisch verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden inhibieren können. Aufgrund der hohen Rate von aktivierten B-Raf Mutationen in Melanomen [32] bietet sich das initial als C-Raf-Inhibitor entwickelte Sorafenib (BAY 43-9006) zur Behandlung des malignen Melanoms an, zumal gezeigt werden konnte, dass die gezielte Inhibition von V600E B-Raf Apoptose induzieren kann. Die Daten zur Monotherapie waren zunächst enttäuschend. In einem Phase II-„randomized discontinuation trial“ konnte keine signifikante Wirksamkeit bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom festgestellt werden. Auf der ASCO 2004 wurden jedoch erste Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie mit Carboplatin, Paclitaxel und Sorafenib präsentiert. Die 95 der 105 hinsichtlich des Ansprechens auswertbaren Patienten zeigten eine Krankheitskontrollrate von 85% (1% CR, 25% PR, 58% SD). Das mediane PFS lag bei 8,7 Monaten. Erstaunlicherweise korrelierte das klinische Ansprechen dabei nicht mit dem B-Raf Mutationsstatus. Demzufolge zeigte diese Medikamenten-Kombination eine Wirkung, die nicht allein von einer Mutation im B-Raf-Gen abhängig war; ein Ergebnis, welches nicht weiter verwundert, wenn man bedenkt, dass Sorafenib weitere Tyrosinkinasen, etwa C-Raf oder VEGFR-2 zum Teil mit höherer Aktivität hemmt.

Die mit großer Hoffnung verbundene Phase-III-Studie (Carboplatin + Paclitaxel ± Sorafenib) verfehlte leider, wie Ende letztes Jahres bekannt gegeben wurde, das Primärziel (Verlängerung des progressionsfreien Überlebens) [33].

Für die Kombination von Sorafenib mit Temozolomid liegen inzwischen Daten einer randomisierten Phase-II-Studie vor, in der verschiedene Temozolomid-Dosierungen in Kombination mit Sorafenib gegeneinander verglichen wurden. In dieser 4-armigen Studie wurden unter anderem auch Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen. Bei 58 hinsichtlich des Ansprechens auswertbaren Patienten konnte in der Kombination eine Responderate (ORR) von 36% bei Patienten ohne Hirnmetastasen, sowie eine Responderate von 26% bei Vorliegen von Hirnmetastasen erreicht werden. Interessant ist ebenfalls die zusätzlich erreichte Rate an Krankheitsstabilisierungen von 35% bei Patienten ohne Hirnmetastasen und 47% bei Patienten mit Hirnmetastasen. Das progressionsfreie Überleben (PFS) ohne Temodal-Vortherapie lag bei 5,8–6,2 Monaten ohne Hirnmetastasen und 5,7 Monate mit Hirnmetastasen. Bei Temodal-Vortherapie wurde allerdings nur ein PFS von 2 Monaten erreicht [34].

Inhibitoren des PI3K/AKT-Signaltransduktionsweges

Die aktuell zur Verfügung stehenden PI3K/AKT-Inhibitoren verfügen über recht geringe Spezifität. Erste präklinische Versuche in Melanom-Mausmodellen mit dem PI3K-Inhibitor Ly294002 zeigten eine gute Aktivität bei topischer Applikation [35]. Weitere präklinische Ergebnisse stehen allerdings noch aus.

mTOR (auch FKBP-12-rapamycin associated protein) ist Mitglied der PIKKs (PI3K and related kinases), einer erst kürzlich identifizierten Familie von Proteinkinasen. mTOR moduliert die Interaktion von Wachstumssignalen im PI3K/AKT-Signalweg und damit den Übergang der G1-Phase zur Synthese-Phase des Zellzyklus. Zudem spielt mTOR über die Interaktion mit Hypoxia-inducible factor 1 eine wichtige Rolle in der Angiogenese. CCI-779, ein relativ spezifischer Inhibitor von mTOR, zeigte in präklinischen Studien eine antiproliferative Wirkung. Eine aktuell publizierte second-line-Studie bei metastasierten Melanompatienten zeigte als Monotherapie allerdings kein nennenswertes Ansprechen [36].

Möglicherweise scheint die Modulation nur eines Signaltransduktionsweges nicht ausreichend um einen effektiven antiproliferativen Effekt zu erreichen. Eventuell stellt die kombinierte Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren und Inhibitoren des PI3K/AKT-Signaltransduktionsweges einen weiteren notwendigen Schritt für eine suffiziente Therapie dar [37].

Proteasominhibitoren

Als Proteasom wird ein multikatalytischer Proteinkomplex bezeichnet, der sowohl im Zytoplasma und Zellkern lokalisiert, intrazelluläre Proteine degradiert und inaktiviert. Es stellt für die Zelle eine essenzielle Einheit dar und hat unter anderem die Funktion, Proteine (z. B. Zykline, CDK-Inhibitoren, p53, I κ B) auf definierte Signale hin abzubauen. Durch die Inhibition des Abbaus regulatorischer Proteine (p53, I κ B) durch das Proteasom soll eine Apoptose von Tumorzellen ermöglicht werden.

Bortezomib (Velcade™), ein synthetisch hergestellter Proteasominhibitor, zeigte sowohl in vitro als auch in vivo einen antiproliferativen Effekt. Kürzlich publizierte klinische Phase-I/II-Studien konnten eine Aktivität bei Patienten mit metastasiertem Melanom nur teilweise demonstrieren, weiterreichende Studien stehen noch aus [38].

Histondeacetylator-Inhibitoren

Histone stellen die Proteinfraction des Chromatins dar. Durch enzymatische Acetylierung und Desacetylierung wird die Struktur des Chromatins und damit auch das Ablesen der Gene und deren Expression reguliert. Die konträren Aktivitäten der Histon-Acetyltransferase (HAT) und der Histondeacetylase (HDAC) regulieren das Ausmaß der Histonacetylierung. In normalen Zellen ist die HAT und HDAC-Aktivität in einer Balance, was zu einem zellspezifischen Genexpressionsmuster führt. Störungen dieser Balance führen hingegen zu Änderungen der Genexpression.

Verschiedene Tumoren gehen mit Mutationen der Histon-Acetyltransferase oder mit aberranter Rekrutierung der Histondeacetylase einher. Durch die Inhibierung der HDAC soll die Apoptose in Tumorzellen wieder aktiviert und somit die Progression gestoppt werden. Die klinischen Prüfungen von HDAC-Inhibitoren beim Melanom befinden sich vorwiegend noch in der anfänglichen klinischen Prüfung. Klinische Erfahrungen liegen für die Inhibitoren Suberoylanilide-hydroxamic-acid (SAHA), Valproinsäure oder dem Benzamide-derivate MS275 vor [39]. Wie es scheint, zeigen die Substanzen als Monotherapie nur ein mäßiges Ansprechen [40], eventuell ist durch eine Kombinationstherapie z.B. mit einem Zytostatikum eine Verbesserung zu erreichen.

Inhibitoren des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Der rekombinante humanisierte monoklonale Antikörper Bevacizumab (Avastin™) ist direkt gegen VEGF gerichtet. In großen, randomisierten Phase-III-Studien beim metastasierten kolorektalen Karzinom und Bronchialkarzinom wurde gezeigt, dass das Konzept der Antiangiogenese ein wirksames Antitumorprinzip darstellt. Daten zum metastasierten malignen Melanom stehen noch aus.

Vatalanib (PTK787/ZK 222 584) hingegen ist ein Tyrosine-Kinase-Inhibitor, der alle zurzeit bekannten VEGF-Rezeptoren blockiert. Erste Daten zeigen eine antiangiogenetische Relevanz bei guter Verträglichkeit, sodass in Zukunft mit Daten im Rahmen von Phase-II- und III-Studien zu rechnen ist. Zu Sunitinib (SU11248), ebenfalls ein Tyrosine-Kinase-Inhibitor gegen VEGF und PDGF, liegen zurzeit noch keine Daten zum malignen Melanom vor.

Modellierung der Endothel-Interaktion

Thalidomid und Lenalidomid (CC-5013, Revimid™) scheinen direkt auf die Gefäßendothelien zu wirken. Die antiangiogenetische Wirkung wird durch die Inhibierung des Integrin- $\alpha\beta 3$, einem wichtigen Adhäsionsmolekül für die Interaktion der angiogenen Endothelzellen mit ihrer extrazellulären Matrix, vermittelt. Erste klinische Daten zeigten in kleinen Kollektiven ein geringes Ansprechen bei guter Verträglichkeit [41].

Neuere Substanzen versuchen durch die direkte Blockade von Adhäsionsmolekülen die Angiogenese zu unterbinden. Humanisierte Antikörper gegen Vitronektin $\alpha\beta 3$ (Vitaxin) sowie zyklische Peptide gegen Integrine $\alpha\beta 3$ und $\alpha\beta 5$ (Cilengitide), die in vitro und im Tiermodell antiangiogene Wirkung zeigten, sind derzeit in der klinischen Prüfung.

Mutationsanalysen und individualisierte Therapie

In den letzten Jahren gelang es, verschiedenste Mutationen in den unterschiedlichen Melanomsotypen nachzuweisen [42]. Erfreulicherweise scheinen Tumoren mit spezifischen Mutatio-

nen sensibel auf spezifische Tyrosinkinase-Inhibitoren zu sein. So berichten aktuelle Fallberichte z.B. von einem therapeutischen Ansprechen von Imatinib bei KIT Mutationen [43].

Zusammenfassung



Es ist nicht zu erwarten, dass die Entwicklung neuer zytostatischer Substanzen einen Fortschritt oder gar Durchbruch in der Behandlung des fortgeschrittenen kutanen Melanoms bringen wird. Zumindest hat die Vielzahl der Substanzen, die in den letzten 30 Jahren entwickelt wurden, keinen substanziellen Fortschritt beim kutanen Melanom gebracht. Deshalb konzentriert sich die Forschung derzeit auf die Möglichkeiten der Immuntherapie mit Vakzination und den Einsatz neuer Substanzklassen, die eine Blockade molekularer Zielstrukturen beim kutanen Melanom bewirken („targeted therapies“), und auf eine individualisierte Therapie bei Nachweis spezifischer Mutationen.

Abstract

State of the Art Treatment of Melanoma



Although the incidence of melanoma is still rising in Caucasian populations, the increase in mortality has leveled off.

Primary melanomas are now excised with adjusted surgical margins. Sentinel-node biopsy is recommended as a nodal staging procedure in patients with tumor thickness of 1 mm and more. Adjuvant therapy with interferon- α in high-risk patients offers a small benefit in terms of recurrence-free and overall survival; the optimal dosage and duration of this treatment are still to be defined.

The treatment in Stage IV disease is still considered palliative. The main intention in tumor treatment is the achievement of a remission by surgical, radio- and chemotherapeutic options. Therapy with dacarbazine remains the first-line systemic treatment approach of choice. A range of new treatment modalities, including targeted molecules, immunologic approaches with monoclonal antibodies, and mutation based treatment options are under development; hopefully, new treatment modalities will be available in the near future.

Literatur

- 1 Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 280–290
- 2 Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer* 2005; 103: 616–624
- 3 Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol* 2004; 86: 172–178
- 4 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622–3634
- 5 Eigentler TK, Buettner PG, Leiter U, Garbe C. Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: an analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4376–4383
- 6 Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3660–3667

- 7 Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003; 4: 748 – 759
- 8 Balch CM, Urist MM, Karakousis CP et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993; 218: 262 – 267
- 9 Ringborg U, Andersson R, Eldh J et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1996; 77: 1809 – 1814
- 10 Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350: 757 – 766
- 11 Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988; 318: 1159 – 1162
- 12 Moehrle M, Metzger S, Schippert W et al. "Functional" surgery in subungual melanoma. *Dermatol Surg* 2003; 29: 366 – 374
- 13 Moehrle M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H. Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 2006; 154: 453 – 459
- 14 Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392 – 399
- 15 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307 – 1317
- 16 Meyer T, Merkel S, Gohl J, Hohenberger W. Lymph node dissection for clinically evident lymph node metastases of malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 424 – 430
- 17 Mack LA, McKinnon JG. Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins. *J Surg Oncol* 2004; 86: 189 – 199
- 18 Ballo MT, Strom EA, Zagars GK et al. Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 964 – 972
- 19 Wheatley K, Ives N, Hancock B et al. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 241 – 252
- 20 Garbe C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res* 2007; 17: 117 – 127
- 21 Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998; 351: 1905 – 1910
- 22 Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1425 – 1429
- 23 Garbe C, Radny P, Linse R et al. Adjuvant low-dose interferon [alpha] 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol* 2008; 19: 1195 – 1201
- 24 Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7 – 17
- 25 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444 – 2458
- 26 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370 – 2380
- 27 Garbe C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res* 2007; 17: 117 – 127
- 28 Ollila DW. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol* 2006; 7: 919 – 924
- 29 Enk AH, Becker JC, Schuler G. Immunotherapy of malignant melanoma: basic principles and novel therapeutic approaches. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 635 – 645
- 30 Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Ann Oncol* 2006; 19: 1592 – 1597
- 31 Attia P, Phan GQ, Maker AV et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6043 – 6053
- 32 Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949 – 954
- 33 Phase III Trial of Nexavar in Patients with Advanced Melanoma Does Not Meet Primary Endpoint. http://www.onyx-pharm.com/wt/page/pr_1165242111; 4 – 12 – 2006.
- 34 Amaravadi RK, Schuchter L, Barth SF et al. Preliminary results of a randomized phase II study comparing two schedules of temozolomide in combination with sorafenib in patients with advanced melanoma. *JCO – ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 24, 18S.* 2006; 25: 8527
- 35 Bedogni B, O'Neill MS, Welford SM et al. Topical treatment with inhibitors of the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt and Raf/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase pathways reduces melanoma development in severe combined immunodeficient mice. *Cancer Res* 2004; 64: 2552 – 2560
- 36 Margolin K, Longmate J, Baratta T et al. CCI-779 in metastatic melanoma: a phase II trial of the California Cancer Consortium. *Cancer* 2005; 104: 1045 – 1048
- 37 Meier F, Busch S et al. Combined targeting of MAPK and AKT signalling pathways is a promising strategy for melanoma treatment. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1204 – 1213
- 38 Markovic SN, Geyer SM, Dawkins F et al. A phase II study of bortezomib in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Cancer* 2005; 103: 2584 – 2589
- 39 Facchetti F, Previdi S, Ballarini M et al. Modulation of pro- and anti-apoptotic factors in human melanoma cells exposed to histone deacetylase inhibitors. *Apoptosis* 2004; 9: 573 – 582
- 40 Hauschild A, Trefzer U, Garbe C et al. Multicenter phase II trial of the histone deacetylase inhibitor pyridylmethyl-N-{4-[(2-aminophenyl)-carbamoyl]-benzyl}-carbamate in pretreated metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2008; 18: 274 – 278
- 41 Bartlett JB, Michael A, Clarke IA et al. Phase I study to determine the safety, tolerability and immunostimulatory activity of thalidomide analogue CC-5013 in patients with metastatic malignant melanoma and other advanced cancers. *Br J Cancer* 2004; 90: 955 – 961
- 42 Viros A, Fridlyand J, Bauer J et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med* 2008; 5: e120
- 43 Lutzky J, Bauer J, Bastian BC. Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008; 21: 492 – 493
- 44 Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Das maligne Melanom. In: Garbe C (ed). *Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren*. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag, 2005
- 45 Cameron DA, Cornbleet MC et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma – the Scottish study. *Br J Cancer* 2001; 84: 1146 – 1149
- 46 Cascinelli N, Belli F, MacKie RM et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 866 – 869
- 47 Hancock BW, Wheatley K, Harris S et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study – United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 53 – 61
- 48 Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2776 – 2783