

ASCO Highlights 2011

Wandel in der systemischen Therapie des malignen Melanoms in Sicht

Köln, 17. Juni 2011 – Die Therapieoptionen beim fortgeschrittenen malignen Melanom sind seit Jahrzehnten unbefriedigend und beschränken sich im Wesentlichen auf eine Chemotherapie mit Dacarbazin. Deren Ansprechraten sind mit 5 bis 12 Prozent gering und das Gesamtüberleben mit einigen Monaten relativ kurz.

In den vergangenen Jahren wurden jedoch neue vielversprechende Therapiekonzepte auf den Weg gebracht, die sich hauptsächlich auf zwei Ansätze konzentrieren: Die Blockade des Ras/RAF/MEK-Signalwegs, der bei mehr als der Hälfte aller Patienten mutiert ist, und die Aktivierung des Immunsystems. Mit beiden Behandlungsprinzipien konnte in klinischen Studien eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens erzielt werden, so dass für zwei Substanzen in Kürze die Zulassung erwartet wird.

Im Einzelnen handelt es sich dabei um das Small Molecule Vemurafenib, das bei allen Patienten eingesetzt werden kann, die eine bestimmte Mutation im BRAF-Gen tragen, und den Antikörper Ipilimumab, der sich gegen ein spezielles Oberflächenmolekül auf Lymphozyten richtet.

Vemurafenib passt in das Konzept der sogenannten „Personalisierten Medizin“: Eine Testung der Patienten auf V600E-mutiertes BRAF vor Behandlungsbeginn ermöglicht die Selektion der Patienten, die von der Therapie mutmaßlich profitieren. Die Ansprechrate war in den vorliegenden Studien mit etwa 50 bis 80 Prozent entsprechend hoch.

Während Vemurafenib als Monotherapie eingesetzt werden kann, wurde Ipilimumab bislang nur in Kombination mit Dacarbazin getestet. Die Ansprechraten auf den Antikörper sind mit etwa 15 Prozent geringer als die auf Vemurafenib. Dafür zeichnet sich ab, dass die Therapie einigen wenigen Patienten die Chance auf ein Langzeitüberleben eröffnet.

Nach drei Jahren lebten unter der Kombination von Ipilimumab und Dacarbazin noch 20,8 Prozent der Patienten. Unter Dacarbazin allein waren es 12,2 Prozent.

Die beobachteten Nebenwirkungen beider Substanzen sind gut beherrschbar, sofern die Patienten zu engmaschigen Kontrollen einbestellt werden, um schwere Ereignisse rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Da es unter der Therapie mit Ipilimumab zu teils schweren Immunreaktionen kommen kann, ist die Befolgung der eigens für diese Nebenwirkungen erstellten Leitlinie besonders wichtig.

Wie könnte die zukünftige Melanomtherapie mit Vemurafenib und Ipilimumab nun in der täglichen Praxis aussehen? Hierzu wurden folgende Überlegungen angestellt: Patienten, die eine BRAF-Mutation aufweisen, eine hohe Tumorlast tragen und schwere Symptome zeigen, könnten zunächst mit dem BRAF-Inhibitor behandelt werden, da unter Vemurafenib zumeist ein rasches Ansprechen beobachtet wird. Nach Stabilisierung der Erkrankung könnte sich eine Therapie mit Ipilimumab anschließen, um die Chance auf eine langfristige Krankheitskontrolle zu erhöhen.

Umgekehrt könnten Patienten mit leichten Symptomen und einer eher geringen Tumorlast zunächst mit Ipilimumab behandelt werden. Sollte die Erkrankung voranschreiten, empfiehlt sich anschließend der Wechsel zu Vemurafenib, sofern die Patienten die V600E-Mutation tragen.

Von klinischer Relevanz wird zukünftig auch die Frage nach der Kombinationsmöglichkeit von Vemurafenib und Ipilimumab sein. Die Roche Pharma AG und Bristol Meyer Squibbs kündigten erst kürzlich an, in diesem Punkt zusammenarbeiten zu wollen. Aber auch eine weitere Kombinations-therapie könnte zukünftig die Melanomtherapie beleben: Erste Ergebnisse einer zeitgleichen Blockade von BRAF und MEK, welches sich downstream von BRAF im Signalweg befindet, waren vielversprechend.

Referent:

Prof. Dr. Axel Hauschild
Universitätsklinikum Campus Kiel, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Kiel

Quelle:

Pressekonferenz: „Aktuelles vom amerikanischen Krebskongress 2011“.
Köln, 17. Juni 2011 – Veranstalter: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen.