

Zwei kürzlich publizierte klinische Studien zum **malignen Melanom**: Internationale klinische Studie mit Beteiligung der SAKK sowie klinische SAKK-Studie an neun Schweizer Zentren - ausgewählt für die SZO-Ausgabe von Prof. Beat Thürlimann.
Die schweizerische Non-Profit-Organisation möchte auf die Bedeutung der Studienresultate für den klinischen Alltag hinweisen.
Weitere Infos zur SAKK: www.sakk.ch



Prof. Dr. med. Beat Thürlimann
Präsident der SAKK
E-Mail: beat.thuerlimann@sakk.ch

1. Malignes Melanom: adjuvante Interferontherapie

Ulzeration und Stadium sind prädiktiv für das Therapieansprechen mit Interferon

Bei Melanopatienten mit hohem Rezidivrisiko sind Tumorstadium und Ulzeration nicht nur prognostische Faktoren, sondern auch prädiktiv für die Wirksamkeit einer adjuvanten Interferontherapie mit IFN respektive PEG-IFN. Dies ergab eine Metaanalyse der beiden grössten randomisierten Studien zur adjuvanten Therapie mit diesen Substanzen.

Die Phase-III-Studien der EORTC 18952 und EORTC 18991 (EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer), die der Metaanalyse als Grundlage dienten, untersuchten die Bedeutung der Tumorlast in den regionären Lymphknoten und der Ulzeration des Primärtumors. Eingeschlossen waren gesamthaft 2644 Hochrisiko-Melanompatienten (Stadium IIb/III). Randomisierte Melanomstudien der vergangenen 25 Jahre haben übereinstimmend gezeigt, dass die Wirksamkeit einer adjuvanten Interferontherapie (IFN) zwar das rezidivfreie Überleben (RFS) verbessert, aber kaum das Gesamtüberleben verlängert. Dies lässt vermuten, dass nur eine Minderheit der Patienten auf IFN anspricht, sodass es gilt, diese Subgruppe zu identifizieren.

Hochrisiko für Rezidiv: Wer profitiert am meisten von der adjuvanten Therapie?

Die Metaanalyse der Studien EORTC 18952 (Interferon alpha-2b [IFN] versus Beobachtung bei Patienten im Stadium IIb-III) und EORTC 18991 (pegyliertes [PEG-]IFN versus Beobachtung bei Patienten im Stadium III) untersuchte den prädiktiven Wert der Ulzeration auf die Therapiewirksamkeit hinsichtlich des rezidivfreien (RFS), des fernmetastasenfreien (DMFS) und des Gesamtüberlebens (OS). Die Analyse erfolgte in der Gesamtpopulation wie auch in Subgruppen nach Stadium (= Stadien IIb und nicht palpable Lymphknoten [microscopic disease N1] sowie palpable Lymphknoten [macroscopic disease N2]).

Resultate: kein Therapieeffekt, sofern keine Ulzeration

In der Gesamtpopulation zeigte der Vergleich der Interferontherapien (IFN/PEG-IFN) versus Beobachtung einen Benefit für die aktive Therapie bezüglich RFS, DMFS und OS mit Hazard Ratios (HR) von 0,85 ($p = 0,004$), 0,89 ($p = 0,04$) beziehungsweise 0,94 ($p = 0,36$).

◆ Der Einfluss der Interferontherapie war am grössten in der Gruppe mit Ulzerationen ($n = 849$), im Vergleich zu der Gruppe ohne Ulzerationen ($n = 1336$): RFS ($p = 0,02$), DMFS ($p < 0,001$) und OS ($p < 0,001$).

- ◆ Die grösste Risikoreduktion wurde bei Patienten mit Ulzeration und Stadium IIb/III-N1 beobachtet: Die geschätzten HR betragen für
 - RFS: 0,69 ($p = 0,003$)
 - DMFS: 0,59 ($p < 0,0001$)
 - OS: 0,58 ($p < 0,0001$).
- ◆ Die Wirksamkeit unter IFN/PEG-IFN war niedriger (nicht signifikanter Benefit) bei Stadium-III-N2-Patienten mit Ulzeration.
- ◆ Die Therapiewirksamkeit fehlte vollständig bei Patienten, die keine Ulzeration aufwiesen.

Die Ergebnisse stimmten in beiden Studien überein.

Die Studienleiter folgerten, dass eine Patientenselektion vor Gabe einer adjuvanten Interferontherapie bei Patienten mit hohem Risiko wichtig ist: Krankheitsstadium und Ulzeration des Primärtumors sind prädiktive Schlüsselfaktoren.

Bärbel Hirrlé

Quelle:
Eggermont, A. et al.: Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: Results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Europ. J. Cancer* 2012; 48: 218-25.

2. Metastasiertes Melanom

SAKK 50/07: Firstline Temozolomid mit Bevacizumab übertrifft die Erwartungen

Die Kombination von Temozolomid mit dem VEGF-Hemmer Bevacizumab bei Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IV hat die Erwartungen bezüglich der Krankheitsstabilisierungsrate (DSR) nach 12 Wochen (primärer Endpunkt) übertroffen, da mehr als die Hälfte der Patienten eine Stabilisierung bei akzeptabler Toxizität erreicht haben. Dies ergab eine Phase-II-Einzelarmstudie der SAKK an neun Schweizer Zentren.

Angesichts der Tatsache, dass die Erfolge der Chemotherapie beim metastasierten Melanom seit Jahrzehnten insgesamt sehr bescheiden blieben und dass trotz vielversprechender Ansätze die Überlebensdauer schliesslich (in Phase-III-Studien) nicht signifikant verlängert werden konnte, sind die Studienleiter jetzt positiv überrascht von dem Studienresultat.

Hautmelanome werden inzwischen als eine sehr heterogene Krankheit mit einem brei-

ten Spektrum genetischer Alterationen betrachtet, zu denen vor allem die häufigste Mutation im BRAF-Gen gehört.

Einzelarmstudie der Phase II

Die Autoren kombinierten das Standardmedikament Temozolomid, welches ein günstiges Ansprech- und Toxizitätsprofil besitzt, in erhöhter Dosis mit Bevacizumab (Avastin®). Geprüft werden sollte, inwieweit bei Melanopatienten im Stadium IV die Zugabe von Bevacizumab die Wirksamkeit steigert. Zudem wurde untersucht, ob sich Wirksamkeitsunterschiede bei BRAF-positiver und BRAF-negativer Erkrankung zeigen.

Zuvor unbehandelte Patienten (n = 62) mit metastasiertem malignem Melanom im Performancestatus 2 oder besser erhielten Temozolomid (oral verabreicht) (150 mg/m²; Tag 1-7 alle 14 Tage) plus Bevacizumab (10 mg/kg KG i.v.; alle 2 Wochen) bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität. Primärer Endpunkt war die klinische Stabilisierungsrate (komplettes Ansprechen [CR], partielles Ansprechen [PR] oder stabile Krankheitsphase [SD]) in der Woche 12

(DSR12). Sekundäre Endpunkte waren bestes Gesamtansprechen, progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) und Toxizität.

Bei BRAF-Wildtyp bestes OS

Die Krankheitsstabilisierungsrate nach 12 Monaten (DSR12) betrug 52% (PR: 10 Patienten; SD: 22 Patienten). Die Gesamtansprechrate betrug 16,1% (CR: 1 Pat. und PR: 9 Pat.). Das mediane PFS und OS beliefen sich auf 4,2 und 9,6 Monate. Patienten mit BRAF-V600E-Wildtyp hatten ein verbessertes Ansprechen und ein verlängertes Gesamtüberleben (OS: 12,0 vs. 9,2 Monate; p = 0,014). Die Autoren halten dringend eine Phase-III-Studie für notwendig, in der unter anderem auch nach dem BRAF-Status stratifiziert wird.

Bärbel Hirrle

Quelle:

v. Moos, R. et al.: First-line temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma: a multicentre phase II trial (SAKK 50/07). *Annals of Oncol.* 2012; 23: 531-36.