

Malignes Melanom

Systemische Therapie bei Hirnmetastasen

Friedegund Meier, Ricarda Rauschenberg, Hauttumorzentrum am Universitäts-KrebsCentrum Dresden

Zusammenfassung

Hirnmetastasen treten bei der Mehrheit der Patienten mit metastasiertem Melanom auf und sind die häufigste Todesursache. Inzwischen stehen wirksame systemische Therapieoptionen zur Verfügung. Die Therapieentscheidung bzw. -durchführung sollte interdisziplinär erfolgen. In aktuellen klinischen Studien werden für Melanompatienten mit Hirnmetastasen neue Therapieoptionen wie PD-1-Antikörper, Ipilimumab plus Nivolumab, BRAF-Inhibitoren plus MEK-Inhibitoren sowie stereotaktische Radiatio in Kombination mit Immuntherapie bzw. zielgerichteter Therapie untersucht.

Schlüsselwörter: Melanom, Hirnmetastasen

Abstract

The majority of patients with metastatic melanoma will exhibit brain metastases, which are the most common cause of death. Effective systemic treatment options are now available. Treatment planning and therapeutic interventions should be carried out with an interdisciplinary and multi-modal approach. Current clinical studies for melanoma patients with brain metastases are investigating new treatment options such as PD-1-antibodies, combined ipilimumab and nivolumab, combined BRAF inhibitors and MEK inhibitors, and stereotactic radiation in combination with immunotherapy or targeted therapy.

Key words: melanoma, brain metastases

Das maligne Melanom zählt neben Bronchial- und Mammakarzinomen zu den häufigsten Ursachen zerebraler Metastasen, die überwiegend im Spätstadium der Erkrankung auftreten^{46,13,3}. Etablierte Behandlungsmodalitäten sind die neurochirurgische Resektion und – abhängig von der Metastasenanzahl und -größe – entweder die stereotaktische Radiatio oder die Ganzhirnbestrahlung. Das Behandlungsspektrum hat sich in den letzten fünf Jahren durch die Neuzulassung von wirksamen Immuntherapien (CTLA-4- und PD-1-Antikörper) sowie ziel-

gerichteten Therapien (BRAF- und MEK-Inhibitoren) zwar erweitert². Hirnspezifische Resistenzmechanismen scheinen jedoch weiterhin den Behandlungserfolg zu limitieren.

Besonderheiten von Melanom-Hirnmetastasen

Das maligne Melanom weist eine große Anzahl an Mutationen auf²⁹. Insbesondere der MAP (Mitogen-Activated-Protein)-Kinase-Signalweg (RAS-RAF-MEK-ERK) ist involviert. Dabei ist bei circa 40 bis 60

Prozent der kutanen Melanome eine BRAF- (B-Form des Rapidly Accelerated Fibrosarcoma) und bei 15 bis 25 Prozent eine NRAS- (Neuroblastoma Rat Sarcoma Virus) Mutation nachweisbar³⁰.

Zerebrale Metastasen unterscheiden sich von anderen viszeralen Metastasen aufgrund der vorherrschenden Aktivierung des PI3K (Phosphatidylinositol-3-Kinase) -AKT (v-akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog) -Überlebenssignalwegs, während sich in vergleichenden immunhistochemischen Untersuchungen bezüglich des MAP-Kinase-Signalwegs keine wesentlichen Unterschiede zeigen⁴⁸. Möglicherweise spielt die Aktivierung des PI3K-AKT-Überlebenssignalweges eine Rolle bei der hirnspezifischen Therapieresistenz.

Melanommetastasen nutzen den neuroprotektiven Effekt reaktiver Astrozyten. Durch die Kommunikation über Gap Junctions und die Reduktion des Calciums im endoplasmatischen Retikulum der Tumorzellen werden sie vor Apoptose und vor der zytotoxischen Wirkung von Chemotherapien geschützt³³. Eine relevante Rolle für die Blutversorgung der Melanom-Hirnmetastasen spielt die „Vessel Cooption“, also die Einverleibung bestehender Gefäßstrukturen durch Tumorzellen mit resultierendem perivaskulärem Wachstum der Metastasen²⁴.

Therapieoptionen

Die Therapieentscheidung bzw. -durchführung sollte interdisziplinär erfolgen (Abb. 1)^{58,54,2}.

Im Falle einer einzelnen Hirnmetastase bietet sich die **Resektion** an, vorausgesetzt die Läsion ist chirurgisch zugänglich und der Patient ist operationsfähig^{58,54,2}. Alternativ zur Resektion kann Patienten mit drei bis vier Metastasen (ggf. ≤10 Metastasen) mit einer

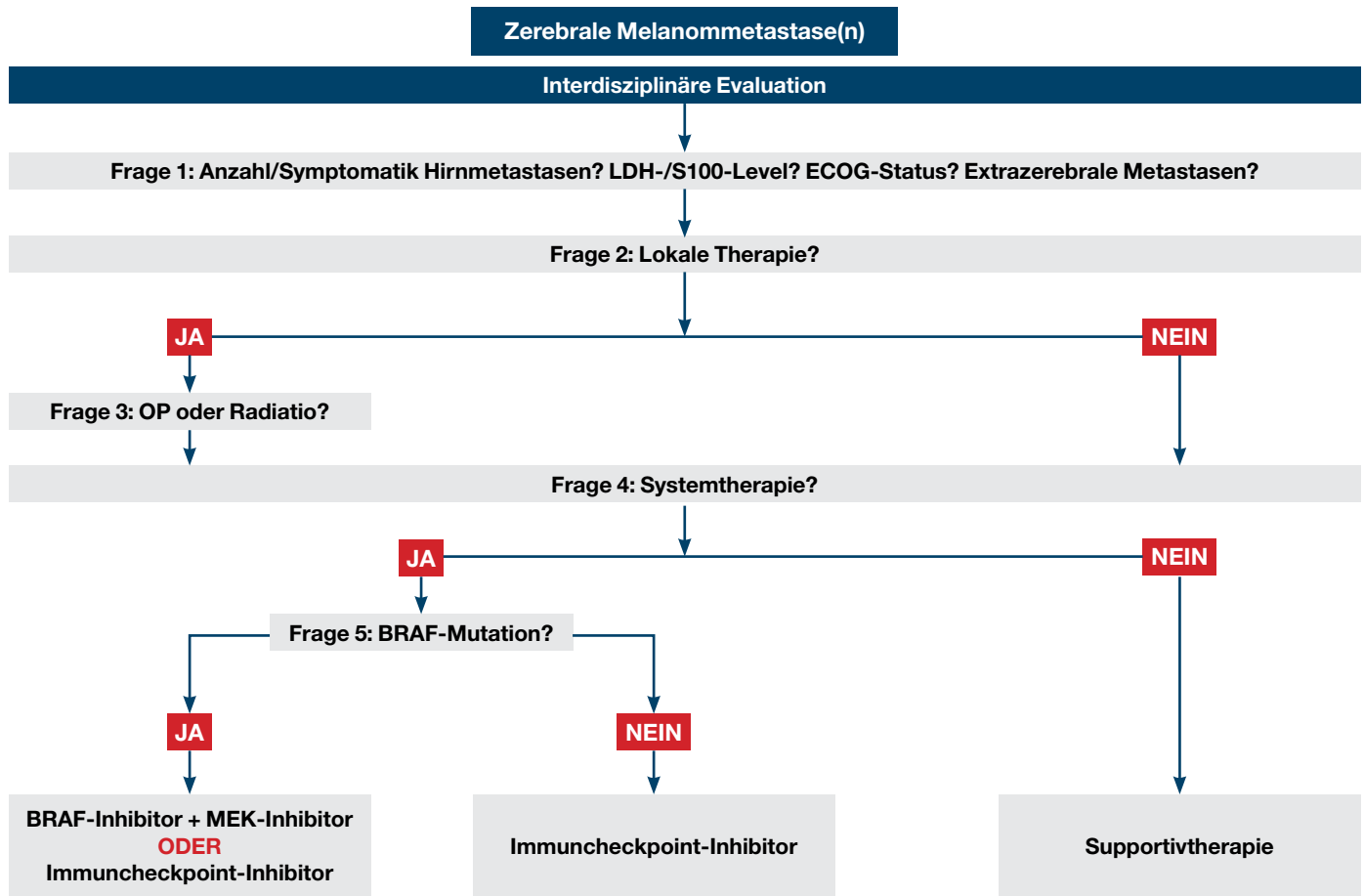


Abb. 1

Größe von 0,5 bis 4 cm eine minimal-invasive stereotaktische Radiatio in ein bis sechs Fraktionen angeboten werden^{66,58,38,2}. Die Ganzhirnradiatio ist eine palliative Behandlungsoption für Patienten mit multiplen symptomatischen Hirnmetastasen.

Patienten mit einer symptomatischen zerebralen Metastasierung brauchen eine angemessene Supportivtherapie^{58,54}. Die wichtigsten Behandlungsziele sind hier die Kontrolle des erhöhten intrakraniellen Drucks durch Kortikosteroide (z. B. Dexamethason p.o. oder i.v.) und die Kontrolle epileptischer Anfälle durch Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam p.o.). Kortikosteroide sollten „so viel wie nötig und so wenig wie möglich“ eingesetzt, bei Bedarf gesteigert und nach erfolgreicher Therapie ausschließlich abgesetzt werden. Antikonvulsiva werden häufig für die gesamte Überlebenszeit benötigt. Bei Kontrolle der Hirnmetastasen durch die Therapie und Anfallsfreiheit über mehrere Monate kann das Antikonvulsivum ausschleichend abgesetzt werden. Bei akuter Symptomatik durch Hirnmetastasen

sollten insbesondere die neurochirurgischen und radiochirurgischen Therapieoptionen geprüft werden.

Systemische Therapien

Chemotherapien spielen für die Behandlung von Melanom-Hirnmetastasen eine untergeordnete Rolle.

Zielgerichtete Therapie

Die Serin-Threonin-Kinase BRAF ist ein integraler Bestandteil des MAP-Kinase-Signaltransduktionswegs. Bei circa 40 bis 60 Prozent der kutanen Melanome liegt eine aktivierende BRAF-Mutation vor, die zu unkontrolliertem Tumorzellwachstum führt⁷.

In Deutschland sind für die Systemtherapie des metastasierten Melanoms die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib zugelassen. Beide BRAF-Inhibitoren konnten auch eine Wirksamkeit bei Hirnmetastasen zeigen. In eine Pilotstudie wurden 24 Melanompatienten mit vortherapierten symptomatischen Hirnmetastasen und einer

nachgewiesenen BRAF-V600-Mutation mit Vemurafenib 960 mg 2 x täglich oral behandelt⁹. Bei 16 Prozent der Patienten wurde eine partielle Remission der Hirnmetastasen beobachtet, wobei die intrakranielle Krankheitskontrollrate (partielle Remission (PR) plus komplette Remission (CR) plus Stabilisierung) mehr als 80 Prozent betrug. Das mediane Gesamtüberleben betrug 5,3 Monate. In dieser Pilotstudie unterschied sich das Sicherheitsprofil nicht wesentlich von dem vorausgegangener Studien mit Vemurafenib⁵⁶. In einer Phase-2-Studie erzielte Vemurafenib bei BRAF-V600-mutierten Melanompatienten mit asymptomatischen und symptomatischen Hirnmetastasen nach bzw. ohne Vortherapie eine intrakranielle Ansprechrate von 20 bzw. 18 Prozent und ein medianes Gesamtüberleben (OS) von mehr als sechs Monaten²³.

In einer weiteren Phase-2-Studie (BREAK-MB) erhielten 172 BRAF-V600-mutierte Melanompatienten mit mindestens einer 5 bis 40 mm messenden, asymptomatischen, unbehandelten oder lokal vortherapierten

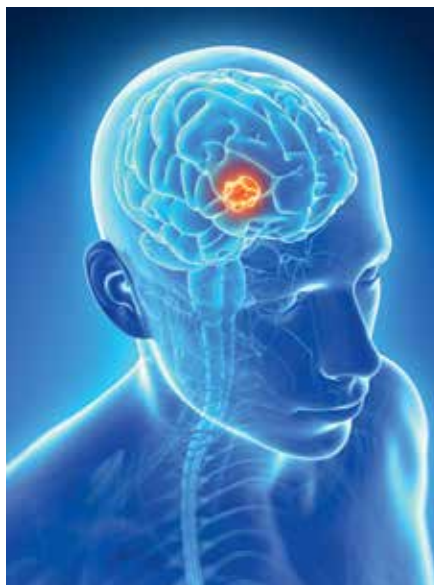


Foto: © Sebastian Kaulitzki / Shutterstock

Hirnmetastase den BRAF-Inhibitor Dabrafenib 150 mg 2 x täglich oral³⁶. Patienten mit BRAF-V600E-Mutation zeigten ohne bzw. nach Vortherapie eine intrakranielle Ansprechrate von 39,2 bzw. 30,8 Prozent, wobei die intrakranielle Krankheitskontrollrate 50 bzw. 46,7 Prozent betrug. Zudem ergab sich ein medianes OS von 33,1 bzw. 31,4 Wochen. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 30 Prozent der Patienten auf, vorwiegend Pyrexie, Plattenepithelkarzinome der Haut und intrakranielle Blutungen. Lediglich zwei Prozent der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Es ist bisher unklar, ob Dabrafenib bei Hirnmetastasen wirksamer ist als Vemurafenib. Beide BRAF-Inhibitoren sind Substrate für Efflux-Transporter, die bedeutsam für den Rücktransport von Stoffen aus dem Gehirn in den Blutkreislauf sind^{43,42}.

Insgesamt scheinen BRAF-Inhibitoren bei Hirnmetastasen weniger effektiv zu sein als bei extrazerebralen Metastasen⁵³. In einer retrospektiven Analyse der Daten von 86 Melanompatienten, die mit Vemurafenib behandelt worden waren, wurde bei 59 Prozent der Patienten ein unterschiedliches Therapieansprechen von zerebralen und extrazerebralen Metastasen mit anhaltendem Ansprechen der extrazerebralen Metastasen bei gleichzeitig neu aufgetretenen Hirnmetastasen beobachtet.

Eine Limitation der Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor ist die Resistenzentwicklung, die bei der Mehrheit der Patienten im Behandlungsverlauf auftritt. Die meisten bisher beschriebenen Resistenzmechanismen führen zu einer Reaktivierung des MAP-Kinase-Signalwegs^{61,47}. Extrazerebral ist die Überlegenheit der Kombination von einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor im

Vergleich zu Dabrafenib oder Vemurafenib allein gut belegt^{28,35}, sodass in Deutschland die Kombinationstherapie mit Dabrafenib plus Trametinib bzw. mit Vemurafenib plus Cobimetinib für die Systemtherapie des metastasierten Melanoms zugelassen ist. Aktuell werden klinische Studien mit Dabrafenib plus Trametinib bzw. mit Vemurafenib plus Cobimetinib für Melanompatienten mit Hirnmetastasen durchgeführt (NCT02039947 bzw. NCT02230306).

BRAF-Inhibitoren können signifikante radiosensitivierende Effekte auf gesundes Gewebe haben⁶⁷. So wurden Radiosensitivierung bzw. Radiation-Recall-Reaktionen bei Patienten beobachtet, die vor, während oder nach der Therapie mit Vemurafenib bestrahlt wurden. Am häufigsten war die Haut betroffen – sehr selten der Ösophagus, die Leber, das Rektum, die Lunge und die Harnblase. Rompoti et al.⁵⁷ beobachteten infolge der Kombination einer Ganzhirnradiatio mit Vemurafenib bei drei Patienten eine Radio-dermatitis (bis CTCAE Grad 2) an der behaarten Kopfhaut. Jedoch stimmt die große Mehrheit retrospektiver Analysen darin überein, dass die Kombination einer stereotaktischen Radiatio mit einem BRAF-Inhibitor die Toxizität gegenüber einer stereotaktischen Radiatio oder einem BRAF-Inhibitor allein nicht erhöht^{67,57,45,20,1}. Diese Beobachtung wird darauf zurückgeführt, dass die stereotaktische Radiatio einer Hirnmetastase das umliegende gesunde Gewebe weitestgehend schont, während bei einer Ganzhirnradiatio die Haut circa 70 Prozent der verschriebenen Dosis erhält⁶⁷. Jedoch muss diese kli-

nisch relevante Frage im Rahmen prospektiver Studien untersucht werden.

Die Aktivierung des PI3K-AKT-Überlebenssignalweges ist ein charakteristisches Merkmal von Melanom-Hirnmetastasen. Aktuell wird in einer Phase-2-Studie der PI3K-Inhibitor Buparlisib bei Melanompatienten mit Hirnmetastasen nach der Vortherapie mit einem BRAF-Inhibitor bzw. einem Immuncheckpoint-Inhibitor untersucht (NCT02452294).

Immuntherapie

Der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab, der das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen auf der T-Zelle blockiert und somit die Antitumor-Immunität vermehrt, erzielte als erstes Systemtherapeutikum eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasiertem Melanom²¹ und ist in Deutschland in einer Dosierung von 3 mg/kg i.v. alle drei Wochen für vier Dosen zugelassen. Aktivierte T-Zellen können die Blut-Hirn-Schranke passieren⁶⁵. In einer Phase-2-Studie (CA184-042) wurden 72 Patienten mit asymptomatischen oder symptomatischen steroidpflichtigen Melanom-Hirnmetastasen mit Ipilimumab 10 mg/kg 4 x im Abstand von drei Wochen therapiert³⁹. Im Falle einer Remission oder Stabilisierung der Metastasen wurde die Therapie mit Ipilimumab alle zwölf Wochen fortgeführt. Die asymptomatischen Patienten zeigten eine intrakranielle Krankheitskontrollrate (= CR, PR, SD (stabile Erkrankung)) von 24 Prozent, ein medianes Gesamtüberleben von sieben Monaten und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 26 Prozent. Im Vergleich dazu betrug die intrakranielle Krankheitskontrollrate bei Symptomatik und Steroideinnahme zehn Prozent, das Gesamtüberleben 3,7 Monate und die 1-Jahres-Überlebensrate zehn Pro-

zent. Zusammengefasst scheint Ipilimumab am ehesten bei asymptomatischen Hirnmetastasen wirksam zu sein. Die häufigsten (immunvermittelten) Nebenwirkungen waren Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit, Kopfschmerzen, Exantheme und Juckreiz. Ein Patient verstarb an den Folgen einer Kolitis. Eine frühzeitige Diagnose der zum Teil lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und deren adäquate Behandlung, ggf. unter Einsatz von systemischen Glukokortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva, sind erforderlich¹¹.

Follow-up-Daten einer Phase-2-Studie (NIBIT-M1), in der insgesamt 86 Patienten mit einem metastasierten Melanom eine Kombinationstherapie mit Ipilimumab (10 mg/kg 4 x im Abstand von 3 Wochen) und Fotemustin (100 mg/m² 3 x im Abstand von einer Woche und alle 3 Wochen in Woche 9 bis 24) erhielten, zeigten für 20 Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen ein medianes Gesamtüberleben von 12,7 Monaten und eine 3-Jahres-Überlebensrate von 27,8 Prozent, bei allerdings erheblicher Toxizität (Thrombozytopenie, Neutropenie, Transaminasenerhöhung)⁸.

Seit 2015 sind in Deutschland die PD (Programmed Death)-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab für die Therapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms zugelassen. Frühe Daten einer Phase-2-Studie mit Pembrolizumab 10 mg/kg i.v. alle zwei Wochen bei 18 Melanompatienten mit mindestens einer asymptomatischen, 5 bis 20 mm messenden Hirnmetastase deuten auf eine intrakranielle Wirksamkeit von Pembrolizumab hin, mit einer Ansprechrate (PR) von 22 bis 29 Prozent und einer 6-Monats-Überlebensrate von 67 Prozent bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen²⁵.

In Zusammenschau der bisher vorliegenden retrospektiven Daten scheint eine Kombinationstherapie von Melanom-Hirnmetastasen mit Ipilimumab und einer Strahlentherapie nicht mit einer erhöhten zerebralen Toxizität einherzugehen, wobei bisher unklar ist, ob diese Kombinationsstrategie eine Verlängerung des Überlebens erzielen kann^{19,26,40,60}.

In einer retrospektiven Analyse wurde bei 39 Patienten mit metastasiertem Melanom die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit PD-1-Antikörpern und Radiatio untersucht³⁴. Diese Kombinationsstrategie schien nicht mit einer erhöhten Toxizität einherzugehen. Sieben Patienten erhielten eine Ganzhirnradiatio und sechs Patienten eine stereotaktische Radiatio der Hirnmetastasen. Dabei traten bei zwei Patienten, die Ipilimumab, Pembrolizumab und eine Ganzhirnradiatio erhielten, ein Hirnödem bzw. akute kognitive Defizite auf.

Fazit

Derzeit stehen für Patienten mit metastasiertem Melanom und Hirnmetastasen mehrere wirksame lokale und systemische Therapieoptionen zur Verfügung. Die Behandlung sollte interdisziplinär geplant und durchgeführt werden.

Aktuell werden neue Therapieoptionen wie PD-1-Antikörper, Ipilimumab plus Nivolumab, BRAF-Inhibitoren plus MEK-Inhibitoren sowie stereotaktische Radiatio in Kombination mit Immuntherapie bzw. zielgerichteter Therapie untersucht.

Literatur bei der Autorin.

Interessenkonflikt

Ricarda Rauschenberg erhielt Honorare für Beratungstätigkeiten von Novartis und GlaxoSmithKline; Teilnahmegebühren für Kongresse sowie Reisekostenübernahmen von Bristol-Myers Squibb.

Friedegund Meier erhielt Honorare für Beratungstätigkeiten von Roche, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Novartis, MSD; Honorare für Vorträge von Roche Pharma, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Novartis, MSD; Reisekostenübernahmen von Roche Pharma und Bristol-Myers Squibb; Unterstützung für präklinische Forschung von Wyeth/Pfizer, MerckSerono, Novartis; Unterstützung für klinische Forschung von Novartis.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Friedegund Meier
Hauttumorzentrum
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an
der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
E-Mail: Friedegund.Meier@uniklinikum-
dresden.de