

Fernmetastasiertes malignes Melanom: Langzeitige aber nicht dauerhafte komplette Remission durch BRAF-Inhibitor

Metastatic Melanoma: Long-Term but not Durable Complete Remission with BRAF Inhibitor

Autoren

P. Zulueta La Rosa^{1,*}, S. Giakoumi^{1,*}, U. Beiteke¹, A. Witteler², K. Kügler³, D. Nashan¹

Institute

¹ Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Dortmund gGmbH

² Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Klinikum Dortmund gGmbH

³ Hautarztpraxis Dr. A. Hirschmüller, Dr. K. Kügler, Dortmund

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-111546>
Akt Dermatol 2016; 42: 340–343
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dorothee Nashan
Klinik für Dermatologie
und Allergologie
Klinikum Dortmund gGmbH
Beurhausstraße 40
44137 Dortmund
dorothee.nashan@klinikumdo.de

Zusammenfassung



Der selektive BRAF-Inhibitor Vemurafenib hat zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit und des mittleren progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit BRAF-positivem malignem Melanom geführt. Eine Fortführung der Therapie bis zu einer möglichen Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten wird empfohlen.

Bei einem 52-jährigen Patienten mit BRAF-positivem fernmetastasiertem malignem Melanom (T1bN3M1b) konnte durch die Gabe von Vemurafenib eine vollständige Remission erreicht werden. Aufgrund für den Patienten intolerabler Nebenwirkungen wurde die Therapie bei Erreichen einer kompletten Remission beendet. Die komplette Remission nach Absetzen des BRAF-Inhibitors bestand über 26 Monate. Bei Nachweis hilärer und mediastinaler Metastasierung wurde mit einer Dabrafenib+Trametinib-Therapie begonnen, welche nach 12 Wochen eine partielle Remission erzielte.

In der Literatur sind bisher nur vereinzelte Fälle einer andauernden vollständigen Remission nach Absetzen von Vemurafenib beschrieben. Für die weitere Verbesserung des Langzeitüberlebens beleben Ideen hinsichtlich sequentieller oder zyklischer Therapieregime und Erhaltungstherapien die Diskussion.

In der Literatur sind bisher nur vereinzelte Fälle einer andauernden vollständigen Remission nach Absetzen von Vemurafenib beschrieben. Für die weitere Verbesserung des Langzeitüberlebens beleben Ideen hinsichtlich sequentieller oder zyklischer Therapieregime und Erhaltungstherapien die Diskussion.

Einleitung



In der Dermatologie ist das maligne Melanom das Paradebeispiel eines hoch malignen, invasiv wachsenden und metastasierenden Hauttumors. Das Melanom dominiert mit über 90% die durch Hauttumoren bedingten Todesfälle. Steigende Zahlen des Robert-Koch-Instituts verdeutlichen die weiterhin zunehmende Bedeutung: Für das Jahr 2012 lagen die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland bei 20820 und die Anzahl der Todesfälle bei 2875 [1]; für das Jahr 2016 wird ein Anstieg der Inzidenz von bisher 19 auf 21 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner prognostiziert.

In der Vergangenheit umfasste der Kernbereich der Therapien bei metastasiertem und inoperablem Melanom konventionelle Chemotherapien; diese waren auch in den Studien der letzten Jahrzehnte durch ein ungenügendes, oft nur kurzzeitiges Ansprechen und ohne signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gekennzeichnet. Seit 2011, dem Zeitpunkt der Zulassung von

Ipilimumab, dem ersten neuen Immuntherapeutikum (anti CTLA-4-Antikörper) und 2012 Vemurafenib, dem ersten zielgerichteten Therapeutikum, hat eine therapeutische Revolution für das Melanom stattgefunden [2]. In unserer Kasuistik berichten wir über einen Patienten mit metastasiertem Melanom und persistierender 26-monatiger Komplettremission nach Behandlung mit Vemurafenib und Remission neuer Metastasen unter der dann eingeleiteten Therapie mit Dabrafenib und Trametinib.

Anamnese



Bei einem 52-jährigen Patienten wurde 2011 am links lateralen oberen Rücken ein superfiziell spreitendes malignes Melanom mit oberflächlicher Ulzeration und atypischen Mitosen knapp in toto exzidiert. Der histologische Befund ergab eine Tumordicke von 0,87 mm nach Breslow (Clark Level III), sodass ein AJCC-Stadium IB (T1bN0M0) festgestellt wurde. Aufgrund der Ulzeration und Mitosen wurde leitliniengerecht (S3-Leitlinie 2013) und begleitend zur Nachexzision mit 1 cm Sicherheitsabstand eine Wächter-

* Gleichwertige Autorenschaft

lymphknoten-Biopsie (SLND) durchgeführt. Der nachgewiesene SLND links axillär war negativ. Das Staging einschließlich Protein S100, LDH, Röntgen-Thorax und Sonografie Abdomen erbrachte unauffällige Befunde. An Vorerkrankungen waren ein Asthma bronchiale und eine Struma nodosa bekannt.

Krankheitsverlauf

Die Nachsorge erfolgte (T1bN0M0, AJCC 2009) gemäß der S3-Leitlinie in dreimonatigen Abständen.

Im April 2013 zeigte sich im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen palpatorisch und sonografisch ein suspekter, ca. 3 cm großer Lymphknoten axillär links. Bei nachfolgender positiver Lymphknotenexstirpation mit anschließender radikaler Lymphadenektomie fanden sich in insgesamt 5 von 17 Lymphknoten intra-/extranodale Melanommakrometastasen.

Die BRAF-Bestimmung aus einer Lymphknotenmetastase verifizierte die Mutation V600E (PCR und DNA-Sequenzierung). In dem parallel durchgeführten Staging fielen im CT zusätzlich pulmonale Granulome beidseits und ein metastasenverdächtiger Herd im rechten Unterlappen auf. Protein S100 lag weiterhin im Normbereich ($<0,05 \mu\text{g/l}$, Norm $<0,11 \mu\text{g/l}$). Der Quantiferontest, zum Ausschluss tuberkuloider Granulome veranlasst, war negativ. Ein ergänzendes PET-CT im Mai 2013 ergab 3 pulmonale Glukose-speichernde Rundherde (jeweils $\leq 3 \text{ mm}$), nicht punktierbar und ohne sicheres Statement im Sinne von Filiae. Zudem bestand der Verdacht einer Lymphknotenfilia kaudal der Schilddrüse, wobei differenzialdiagnostisch jedoch auch nach Rücksprache mit dem Radiologen ein reaktives Geschehen anzunehmen war.

Therapie

In der Diskussion um ein Stadium IV (AJCC 2009) oder doch noch Stadium IIIc (AJCC 2009) und im Konsens mit dem Patienten wurde eine Interferon-alpha-Therapie mit $3 \times 3 \text{ Mio. IE s. c. pro Woche}$ eingeleitet.

Beim nächsten CT-Staging der Lunge nach 4 Monaten zeigten sich zusätzlich zu den bisher unklaren Lungenläsionen neu aufgetretene radiologisch gesicherte Metastasen bipulmonal (Abb. 1). Daraufhin wurde eine Therapie mit Vemurafenib in einer Dosis von 960 mg zweimal täglich begonnen. Nach 5-tägiger Behandlung stellte sich der Patient mit ausgeprägten Arthralgien (CTC-AE

Grad 3: severe pain; limiting self care of daily living [ADL]) im Bereich der Schulter- und Ellbogengelenke sowie der Hände ohne klinische Entzündungszeichen vor (CK 376 U/l , Norm $<174 \text{ U/l}$, CRP $15,3 \text{ mg/dl}$, Norm $<0,5 \text{ mg/dl}$). Laborchemisch fand sich zusätzlich eine 10-fach erhöhte Lipase ohne klinisches und sonografisches Korrelat für eine Pankreatitis (CTC-AE Grad 2: enzyme elevation only). Bei Vorliegen von CTC-AE Grad 3, im Sinne der stark ausgeprägten Gelenksbeschwerden, die jede tägliche Verrichtung und Arbeit erschwerten, wurde die Vemurafenib-Therapie unterbrochen. Bezüglich der Arthralgien erhielt der Patient eine analgetische Therapie nach dem WHO-Stufenschema bis Stufe 3 – Fentanyl $37,5 \text{ ug/h}$ transdermal, Ibuprofen $600 \text{ mg p. o. dreimal täglich}$, ergänzend Morphin 10 mg bei Bedarf bis zu dreimal täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason. Nach einwöchigem Pausieren der Vemurafenib-Therapie und Erreichen von CTC-AE Grad 0–1 wurde die Therapie nach vorgegebenem Reduktionsschema (Fachinformation des Herstellers [3]) mit einer 2-mal täglichen Dosis von 480 mg wieder aufgenommen.

Das nächste CT-Staging der Lunge 2 Monate nach Therapiebeginn zeigte eine partielle Remission der bipulmonalen Filiae.

Im Verlauf waren die Metastasen weiter regredient. Fünf Monate nach Therapiebeginn stellte sich in den CTs eine vollständige Remission dar (Abb. 2), sodass wir uns unter Berücksichtigung der Einschränkung der Lebensqualität mit persistierenden Arthralgien (CTC-AE Grad 2: moderate pain; limiting instrumental ADL) und Fatigue (CTC-AE Grad 2: fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL) zu einer Therapiepause unter engmaschigen Verlaufskontrollen entschlossen haben. Der Patient befand sich 26 Monate nach Absetzen des BRAF-Inhibitors in kompletter Remission. Wiederholte CTs bestätigten April 2016 eine mediastinal zunehmende Lymphadenopathie und hiläre Raumforderung im Sinne einer Metastasierung. Entsprechend eines Beschlusses der Tumorkonferenz wurde die kombinierte Gabe von Dabrafenib und Trametinib eingeleitet. Im Re-Staging nach 12 Wochen zeigten sich regrediente Befunde.

Diskussion

Wie bereits zahlreiche Studien darlegen konnten, unterscheiden sich die neuen antitumoralen „zielgerichteten Therapien“ für das metastasierte maligne Melanom hinsichtlich des schnellen und auch dauerhaften Ansprechens der Tumoren erheblich von konventionellen Chemotherapien [2].

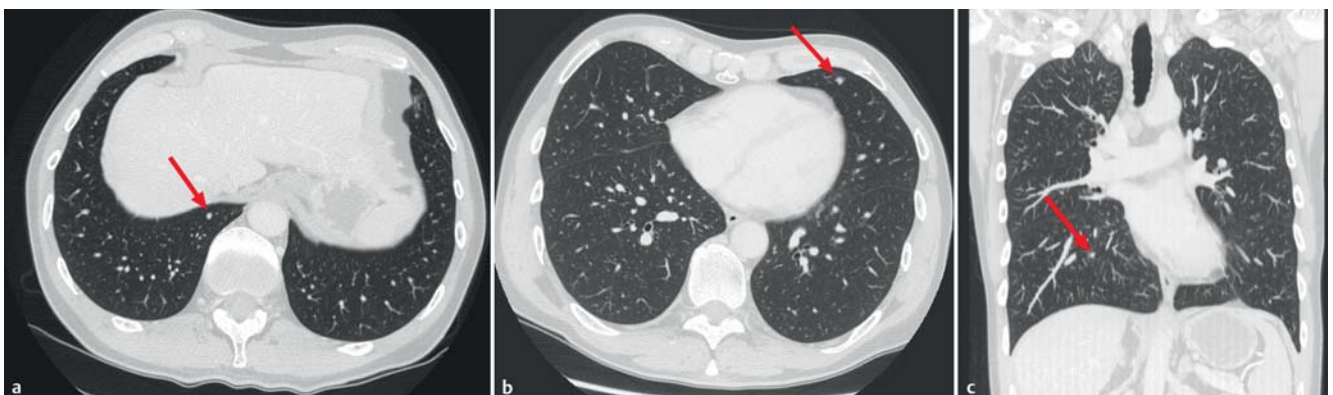


Abb. 1 a – c Pulmonale Filiae (CT vom 09/2013) vor Therapiebeginn mit Vemurafenib.

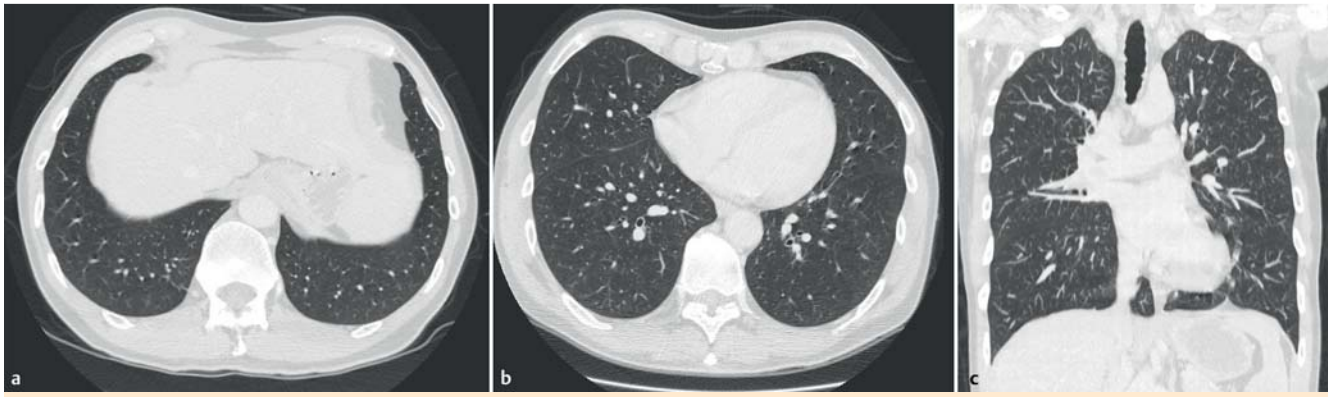


Abb. 2 a–c Komplette Remission (CT vom 01/2014) unter Therapie mit Vemurafenib.

Wie in dieser Kasuistik veranschaulicht, sind die Remissionen auf BRAF-Inhibitoren durch schnelle Tumorverkleinerungen gekennzeichnet; und es wird bei Monotherapien (BRAFi) von einer 20%-igen und bei der Kombination zielgerichteter Therapeutika (BRAFi+MEKi) von einer bis zu 40%-igen Langzeitremission (>3 Jahre) in noch nicht spezifisch zu charakterisierenden Subkollektiven derartig behandelter Patienten ausgegangen. Die Diskussionen um langfristige Therapiefortführungen, ggfs. Therapiepausen und erneutem Einsatz bei Progress werden geführt und sind letztlich noch nicht abschließend zu beurteilen [4]. Die in Kasuistiken beschriebenen kompletten Remissionen auch nach Absetzen einer zielgerichteten Therapie sind zumeist nur von kürzerer Dauer, sodass dieser Fall durch eine außergewöhnlich lang anhaltende Remission hervorsteht.

Vemurafenib ist ein oral zu verabreichender Hemmer der BRAF-Serin-Threonin-Kinase, die als wichtiger Bestandteil des RAS-RAF-Signalwegs die normale Zellteilung stimuliert. V600-Mutationen im Gen, das die BRAF-Serin-Threonin-Kinase kodiert, führen zu verstärkter Zellproliferation und verhindern den programmierten Zelltod (Apoptose) [5]. 40–60% der Patienten mit malignem Melanom weisen BRAF-Mutationen auf [6, 7]. Bei 90% der BRAF-Mutationen handelt es sich um die BRAF-V600E-Mutation; V600K-mutierte Melanome sind ebenfalls mit BRAF-Inhibitoren therapierbar; weitere Varianten sind primär auszuzugrenzen [8].

Die Wirksamkeit von Vemurafenib (Zelboraf®, Roche Pharma AG) wurde in der Phase II-(BRIM2) und Phase III-Zulassungsstudie (BRIM3) bewertet und führte zur Zulassung des Präparates durch die EMA im Jahr 2012 [2, 9]. Patienten mit BRAF-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem malignem Melanom, Stadium IIIc–IV (ohne Hirnmetastasen), wiesen unter einer Monotherapie mit Vemurafenib, und trotz eines 'cross-overs' aus dem Parallelarm mit DTIC, eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 13,6 Monaten und ein mittleres progressionsfreies Überleben von 5,9 Monaten auf [2]. In weiteren Therapiestudien haben sich daher die Ansprechraten noch deutlich verbessert dargestellt.

Die empfohlene Dosis von Vemurafenib beträgt 960 mg (4 Tabletten à 240 mg) zweimal täglich (entsprechend eine Tagesgesamt-dosis von 1920 mg). Die Behandlung mit Vemurafenib soll bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden; genaue Vorgehensweisen in Abhängigkeit von CTC-Kriterien (<https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>) sind unter folgendem Link (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf) zu finden.

In Zusammenschau aller Nebenwirkungen sind bis zu 90% der Patienten betroffen. Die Nebenwirkungen treten vorrangig in den ersten 4 Wochen auf, sind gut zu behandeln und bilden sich in 80% der Fälle innerhalb kurzer Zeit zurück. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören eine Fotosensitivität (26–41%), Exantheme (37–41%), Hyperkeratosen (7–29%), Arthralgien (35–56%), Fatigue (20–46%), gastrointestinale Beschwerden (7–38%), Cephalgien (23–33%) und Neoplasien, insbesondere spinözelluläre Karzinome (6–24%) [9]. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass eine Kombination mit einem entsprechenden MEK-Inhibitor wie Cobimetinib eine Reduktion kutaner Nebenwirkungen erbringt, das heißt u.a. signifikant weniger kutane Tumoren. Synergistische Effekte unter der Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitor hinsichtlich z.B. einer QT-Verlängerung, gastro-intestinaler Beschwerden, Fatigue und Arthralgien sind zu beobachten [10].

Als unser Patient an Nebenwirkungen CTC-AE Grad 3 litt, führte eine einwöchige Pause zum Rückgang der Arthralgien auf CTC-AE Grad 1 und die Reinduktion mit Vemurafenib unter Dosisreduktion auf 50% war möglich. Das Staging zeigte innerhalb von 5 Monaten eine komplette Remission. Der Patient wünschte eine möglichst rasche Beendigung der Therapie aufgrund hinzu kommender Fatigue und der Arthralgien, welche auch unter Betreuung durch einen Schmerztherapeuten persistierten. Eine 26-monatige komplette Remission ist dokumentiert.

Menzies und Kollegen analysieren klinisch-pathologische Faktoren im Hinblick auf ein Langzeitüberleben. Geschlecht, Serum LDH, BRAF-Genotyp und Ulzeration des Melanoms beeinflussen die Prognose, eine klare Stratifizierung und Therapiezuordnung gerade auch im Hinblick auf den möglichen Einsatz der Immuntherapeutika ist jedoch noch nicht möglich. Eine komplette Remission ist ein guter aber auch kein sicherer Garant für eine Rezidivfreiheit. Das Plateau der Langzeitüberlebenden, zu denen wir auch unseren Patienten zählen dürfen, bleibt ein spannendes Thema [16].

Nach heutigem Wissensstand sind im Vergleich zu unserer Therapieentscheidung in 2013 der kombinierte Einsatz von BRAF- und MEK-Inhibitoren zu berücksichtigen, um eine Resistenzentwicklung auf eine BRAF-Monotherapie zu umgehen; sei es, dass die Kombination von Vemurafenib und Cobimetinib oder Dabrafenib und Trametinib gegeben wird. Durfte man unter den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib schon von einem medianen Gesamtüberleben von 20 Monaten ausgehen, so konnte mit der Kombination der MEK-Inhibitoren das mediane Überleben auf über 24 Monate gesteigert werden. Die Diskussion einer Therapiewahl im Stadium IV des malignen Melanoms lässt sich auch noch

im Sinne der Immuntherapien erweitern, mit der Frage, ob diese mit dem Ziel eines eventuell langsameren aber ebenso erfolgreichen Ansprechens auch bei BRAF-positiven Melanomen voranzusetzen sind [11–15]. Aufgrund des primär guten Ansprechens haben wir uns für eine erneute, nun aber kombinierte, zielgerichtete Therapie entschieden, worunter der Patient erneut in die Remission geht.

Interessenkonflikt

Die Autoren P. Zulueta La Rosa, S. Giakoumi, U. Beiteke, A. Witteler, K. Kögler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. D. Nashan: Honorartätigkeit u/o Beratung von MSD, BMS, Roche, Novartis, Almirall, MEDA.

Abstract

Metastatic Melanoma: Long-Term but not Durable Complete Remission with BRAF Inhibitor

The selective BRAF-inhibitor vemurafenib brought a significantly improved overall survival and median progression-free survival for patients with BRAF-positive malignant melanoma. Until now a continuation of the therapy until a possible disease progression or the development of unacceptable toxicity is recommended. A 52-year-old patient with BRAF-positive metastatic malignant melanoma (T1bN3M1b) achieved a complete response with vemurafenib. Due to intolerable side effects for the patient the therapy was discontinued when a complete remission was achieved. The complete remission after cessation of the BRAF-inhibitor therapy lasted for 26 months. By verification of hilar and mediastinal metastases a therapy with Dabrafenib + Trametinib was started and partial remission stated after 12 weeks. Until now only a few publications describe complete and constant remissions after the cessation of vemurafenib. For further improvement of long-term survival ideas concerning sequential or cyclic therapy regimes and maintenance therapies stimulate the discussion.

Literatur

- 1 Robert Koch Institut. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, Berlin: 2015
- 2 Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with ^{v600E}BRAF-mutated melanoma. ASCO Annual Meeting Plenary Session including Science of Oncology Award and Lecture. 2011
- 3 Fachinformation Zelboraf®. Stand: Februar 2014
- 4 Tolk H, Satzger I, Mohr P et al. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment – what happens after discontinuation? *Melanoma Res* 2015; 25: 362–6
- 5 Zelboraf® (Vemurafenib). Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2012034-Zelboraf.pdf>
- 6 Duffy MJ. The war on cancer: are we winning? *Tumor Biol* 2013; 34: 1275–1284
- 7 Romano E, Schwartz GK, Chapman PB et al. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. *Lancet Oncol* 2011; 12: 913–922
- 8 Woodman SE, Lazar AJ, Aldape KD et al. New strategies in melanoma: molecular testing in advanced disease. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1195–1200
- 9 Ribas A et al. BRIM-2: An open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl; abstr 8509)
- 10 Livingstone E, Zimmer L, Vaubel J et al. BRAF, MEK and KIT inhibitors for melanoma: adverse events and their management. *Chin Clin Oncol* 2014; 3: 29
- 11 Gadiot J, Hooijkaas AI, Deken MA et al. Synchronous BRAF(V600E) and MEK inhibition leads to superior control of murine melanoma by limiting MEK inhibitor induced skin toxicity. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1649–1658
- 12 Yee MK, Lin Y et al. Phase 2 study of cobimetinib in combination with vemurafenib in active melanoma brain metastases (coBRIM-B). Poster Session 2015 ASCO Annual Meeting/Chicago 2015; Abstract # TPS9088 2015
- 13 Long GV et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol* 2016 Jan 25. pii: JCO629345. [Epub ahead of print]
- 14 Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H. Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data. *Clin Transl Oncol* 2015 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 15 Rauschenberg R, Garzarolli M, Dietrich U et al. Systemtherapie des metastasierten malignen Melanoms. *JDDG* 2015; 13: 1223–1238
- 16 Menzies AM, Wilmott JS, Drummond M et al. Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors. *Cancer* 2015; 121: 3826–3835