



FOBI
2018
MÜNCHEN

26. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie

FORTSCHRITT durch FORTBILDUNG

24.07.2018 – 28.07.2018

Internationales Congress Center München (ICM)

Zielgerichtete Therapie und Immun-Checkpoint-Blockade verbessern die Behandlungsoptionen von Schwarzem Hautkrebs

Studienergebnisse ermöglichen zudem ein differenziertes Spektrum bei der Behandlung

München, 18. Juli 2018 - Die Dermato-Onkologie bleibt im Fokus der Dermatologie und der Krebsmedizin insgesamt nicht nur wegen der steigenden Inzidenzraten von Hautkrebs und der verbesserten nicht-invasiven und molekularen Diagnostik, sondern auch und vor allem wegen der vielen neuen Wirkstoffe aus den Bereichen der mutationsbasierten zielgerichteten Therapie und der Immuntherapie, allen voran der Immun-Checkpoint-Blockade. Da diese Medikamente das Überleben der metastasierten Melanompatienten signifikant und nach den neuesten Studienergebnissen auch nachhaltig verlängern können, hat ein primär kurativer Ansatz den in der Ära der Chemotherapie rein palliativen Ansatz abgelöst. Der Anwendungsbereich dehnt sich aktuell immer weiter auf andere Hautkrebsformen (Merkelzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom) und andere Krebsarten (Lungen-, Nieren-, Blasen-Karzinom, Kopf-Hals-Tumoren) aus und der breite Einsatz im adjuvanten Bereich für operierte Hochrisiko-Melanompatienten steht kurz bevor.

Für das inoperabel metastasierte Melanom gibt es seit 2011 insgesamt acht neu zugelassene Medikamente, die sich grob in zwei Klassen unterteilen lassen:

- 1) Die zielgerichteten Therapien (BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib, MEK-Inhibitoren Trametinib und Cobimetinib) und die
- 2) Immuntherapien (Checkpoint-Inhibitor gegen CTLA-4: Ipilimumab; Checkpoint-Inhibitoren gegen PD1: Pembrolizumab, Nivolumab; Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab; viral-onkolytische Therapie intraläsional: T-VEC).

Zwei weitere Wirkstoffe der zielgerichteten Therapie, nämlich der BRAF-Inhibitor Encorafenib und der MEK-Inhibitor Binimetinib, stehen als dritte Kombination wahrscheinlich demnächst zur Verfügung. Die Phase-III-Studie (Columbus) hat die Erwartungen bezüglich einer hohen Ansprechrate von rund 70% erfüllt und bezüglich des progressionsfreien Überlebens mit 14,9 Monaten sogar übertroffen.

Für die bereits zugelassenen Substanzen stellen folgende neue Studiendaten weitere Meilensteine in der Melanomtherapie dar:

Frühzeitiger Einsatz in der adjuvanten Situation von Hochrisikopatienten

Die neuen für das inoperabel metastasierte Melanom zugelassenen Substanzen werden in klinischen Studien jetzt auch adjuvant eingesetzt, d.h. zur Verhinderung eines Rezidivs nach operativer Entfernung aller Melanommetastasen im Stadium III und/oder IV. Nachdem bereits 2016 in einer verblindeten Phase-III-Studie (EORTC18071) ein Überlebensvorteil von Hochdosis-Ipilimumab im Vergleich zu Placebo dargelegt werden konnte, konnten auf dem ESMO2017-Kongress ein Vorteil für Nivolumab gegenüber Ipilimumab (Checkmate-238-Studie), ein Vorteil für Dabrafenib+Trametinib gegenüber Placebo (COMBI-AD-Studie) und auf dem AACR2018-Kongress ein Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo (Keynote-054-Studie) gezeigt werden. Zulassungen für diese

Substanzen werden erwartet. Aufgrund der positiven Studienergebnisse kann in absehbarer Zeit mit einer Veränderung des klinischen Standards in dem Sinne gerechnet werden, dass bereits Hochrisiko-Melanompatienten in der adjuvanten Situation eine zielgerichtete Therapie oder eine Immuntherapie angeboten bekommen werden.

Langzeitaussichten für Patienten mit metastasiertem Melanom

Für die zielgerichtete Therapie wurden die 5-Jahres-Verlaufsdaten der Phase-II-Studie zum Einsatz von Dabrafenib und Trametinib vorgestellt. Nach 5 Jahren waren in dem Arm der zugelassenen Dosierung noch 13% der Patienten progressionsfrei und das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 28%. Obwohl Langzeitdaten der Phase-III-Studien noch ausstehen, deutet sich auch bei der zielgerichteten Therapie an, dass eine Untergruppe von Patienten langfristig profitiert.

Für die Immuntherapien wurden auf dem ASCO2018-Kongress neue Langzeitdaten der Keynote-006-Studie (Pembrolizumab versus Ipilimumab) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45,9 Monaten vorgestellt. Das 4-Jahres-Gesamtüberleben lag für Pembrolizumab bei 44% und für Ipilimumab bei 34%.

103 Patienten beendeten planmäßig nach 2 Jahren die Therapie, 28 davon hatten zum Beendigungszeitpunkt eine komplette Remission, 65 eine partielle Remission und 10 eine stabile Erkrankung. In 20,3 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit nach Therapieende war bei 86% der Patienten kein Progress ihrer Erkrankung festgestellt worden. Dies deutet darauf hin, dass die PD1-Inhibition eventuell nicht dauerhaft, sondern nur bis zu einem bestimmten Ansprechen durchgeführt werden muss.

Erfolgsaussichten bei Patienten mit schlechter Ausgangslage, insbesondere Hirnmetastasen

Patienten mit Hirnmetastasen haben eine besonders schlechte Prognose und sind in der Regel von den Phase-III-Studien/Zulassungsstudien ausgeschlossen. Auf dem ASCO2017-Kongress wurden mehrere Phase-II-Studien gezielt für Patienten mit Hirnmetastasen vorgestellt. Die BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombination Dabrafenib+Trametinib zeigte ein intrazerebrales Ansprechen von 56-59%, aber nur vereinzelt komplette Remissionen. Die mediane Ansprechdauer betrug 6,5-7,3 Monaten bei asymptomatischen Patienten und 4,5 Monate bei symptomatischen Patienten.

Mit der Immuntherapie konnte in der australischen ABC-Studie und in der Checkmate-204-Studie eine intrazerebrale Remissionsrate von 50% bzw. 55% (davon 15% bzw. 21% komplette Remissionen) unter Verwendung der Kombination Nivolumab + Ipilimumab gezeigt werden. Die mediane Ansprechdauer war in beiden Studien noch nicht erreicht worden und unerwartete Toxizitäten wurden nicht beobachtet.

Weitere Entwicklungen in der Therapie des malignen Melanoms werden erwartet. Aktuell rekrutierende oder in Planung befindliche Studien konzentrieren sich auf Kombinationen aus verschiedenen Therapieansätzen, wie BRAF- + MEK- + PD1/PD-L1-Inhibitor (Trilogy-Studie; Combi-i-Studie), festgelegte Sequenzen aus BRAF- + MEK-Inhibitor + PD-L1-Inhibitor (ImmunoCobiVem-Studie; ImmunoTarget-Studie) sowie Kombinationen aus verschiedenen Immuntherapeutika (Masterkey-Studie: Pembrolizumab +- T-VEC; PD1-Inhibitoren +- HDAC-Inhibitoren; PD1-Inhibitor +- LAG3-Inhibitor).

Schwarzer Hautkrebs

In Deutschland besteht ein statistisches mittleres Risiko von 1:500 im Lauf des Lebens an schwarzem Hautkrebs (malignes Melanom) zu erkranken. Bei Männern ist vor allem der Rücken betroffen, bei Frauen sind es die Unterschenkel. Ausgangspunkt ist oftmals ein bereits bestehender Leberfleck (in

ca. 30 % der Fälle). Ursachen sind eine genetische Disposition, aber vor allem zu starke UV- Bestrahlung und dadurch ausgelöste Sonnenbrände – insbesondere in der Kindheit. Die Melanozyten, also die Pigmentzellen, vermehren sich bei starker Sonneneinstrahlung. Gerät das Wachstum außer Kontrolle, spricht man von Krebs. Am häufigsten tritt ein malignes Melanom im Alter zwischen 45 und 60 Jahren auf, vielfach sind aber auch schon jüngere Personen betroffen. Jährlich erkranken knapp 20.000 Menschen in Deutschland am schwarzen Hautkrebs. Mit der Entwicklung der sogenannten zielgerichteten Therapie (targeted therapy) in den letzten Jahren können Medikamente eine deutliche Überlebenszeitverlängerung bei den Patienten bewirken. Bei einer Kombination aus zwei modernen Wirkstoffen durchschnittlich um zwei Jahre. Im Vergleich dazu erzielen Ärzte mit einer Chemotherapie nur 6-9 Monate.

Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie

Seit 1951 gibt es die Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie in München, initiiert von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). Seit Jahrzehnten wird sie alle zwei Jahre mit großem Erfolg durchgeführt, in diesem Jahr von 24. bis 28. Juli. Wie schon im Jahr 2016 werden auch diesmal mehr als 3.000 Teilnehmer aus dem In- und Ausland erwartet, hauptsächlich aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Insgesamt sind über 20 Nationen vertreten. Tagungsleiter ist **Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Thomas Ruzicka**, Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie des Klinikums der Universität München.

Die Besucher erwartet ein umfassendes Programm: 18 Plenarsitzungen, 48 Kurse und Workshops, 57 Mittagsseminare und Satellitensymposien sind angesetzt. Dazu kommen noch ca. 150 Aussteller auf über 2.800 Quadratmetern Ausstellungsfläche. Die wissenschaftliche Leitung haben neben **Prof. Dr. Ruzicka, Frau Prof. Dr. Carola Berking, Prof. Dr. Thomas Herzinger (Kongresssekretär), Prof. Dr. Jörg Prinz** und **Prof. Dr. Peter Thomas**, alle Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU. Unterstützt werden sie von der Interplan Fortbildungswoche GmbH.

Weitere Informationen sind im Internet unter www.fortbildungswoche.de verfügbar.

Kontakt

Prof. Dr. Carola Berking
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
Frauenlobstr. 9-11
80337 München
Tel: +49 (0)89/4400-56001 (Sekretariat) bis 23. Juli 2018
Während der Fortbildungswoche: +49 (0)89/949 79 300
www.fortbildungswoche.de/