

## Melanom: Erfolg moderner Therapien trotz Hirnmetastasen

Ein Team aus internationalen Onkologen untersuchte in einer retrospektiven Kohortenstudie das Risiko für Hirnmetastasen und die Überlebensdauer nach Beginn der systemischen Therapie bei Melanompatienten im nicht resezierbaren AJCC-Stadium (American Joint Committee on Cancer) III/IV.

**B**erücksichtigt wurden Patienten aus den USA, bei denen im Zeitraum zwischen 2000 und 2012 die systemische Therapie begonnen wurden. Für die Studie wurde dieser Zeitraum in die Abschnitte 2000–2008, 2009–2010 und ab 2011 eingeteilt. In den Jahren 2009 und 2010 wurden in den USA Immuncheckpointhemmer und BRAF/MEK-gerichtete Therapien immer häufiger angewandt, im Jahr 2011 dann Ipilimumab und Vemurafenib zugelassen. Optionen der systemischen Therapie, die während des Studienzeitraums genutzt wurden, waren außer der Chemotherapie die Behandlung etwa mit Interleukin 2, Pembrolizumab und Nivolumab sowie mit BRAF- und MEK-Hemmern.

Die Onkologen ermittelten aus den Studiendaten die Inzidenzen der Hirnmetastasen und das Überleben der Patienten

und verglichen es mit jenem bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium ohne Hirnmetastasen. Demnach lag die Gesamtinzidenz der zerebralen Metastasen bei 40 %. Zwischen der ersten Melanomdiagnose und dem erstmaligen Nachweis von Hirnmetastasen lagen median 29,6 Monate (0–320,2 Monate). Patienten mit Metastasen lebten signifikant kürzer als Patienten ohne (25,9 vs. 35,5 Monate). Nach drei Jahren lag die Gesamtüberlebensrate bei 40,2 versus 49,8 %.

Schließlich lebten die Patienten mit Metastasendiagnose im Jahr 2011 und später mit 22,7 Monaten signifikant länger als diejenigen mit Diagnosen im Zeitraum 2009–2010 (8,5 Monate) bzw. 2000–2008 (7,5 Monate). Entsprechend war das Sterberisiko in den beiden Zeiträumen im Vergleich zum Abschnitt ab 2011 bei Patienten mit Metastasendiagnose

2,8- beziehungsweise 2,0-fach erhöht. Zum Vergleich: In einer 2011 veröffentlichten Studie wurde berichtet, dass die Gesamtüberlebensdauer nach der Diagnose von Hirnmetastasen bei Melanompatienten, die an einer klinischen Studie zwischen 1986 und 2004 teilgenommen hatten, median 4,7 Monate betrug [Davies MA et al. *Cancer* 2011; 117: 1687–1696]. In der aktuellen Untersuchung betrug die Gesamtüberlebensdauer, gemessen ab dem Zeitpunkt der Metastasendiagnose, über die gesamte Studiengruppe 10,5 Monate. Aus den aktuellen Daten geht darüber hinaus hervor, dass diejenigen mit Hirnmetastasen signifikant jünger waren als Studienteilnehmer ohne (58 vs. 62 Jahre;  $p \leq 0,0001$ ).

**Fazit:** Melanompatienten im fortgeschrittenen Stadium mit Hirnmetastasen leben heute deutlich länger als in der ersten 2000er-Dekade, als moderne Immuntherapien etwa mit Checkpointhemmern noch nicht verfügbar waren.

Peter Leiner

Sloot S et al. Improved Survival of Patients With Melanoma Brain Metastases in the Era of Targeted BRAF and Immune Checkpoint Therapies. *Cancer* 2018; 124 :297–305

## Die Zunge ein zerfurchter Lappen



© N Engl J Med. 2017;377:e22

Mit zahlreichen Papillomen übersäte Zunge

Ein 59-jähriger Mann mit anamnestisch bekanntem Melanom stellte sich zu einer routinemäßigen Kontrolluntersuchung in der dermatologischen Ambulanz vor. Der Mann hatte einen auffällig großen Kopf, dessen Umfang über der 97. Perzentile lag. Im Gesicht und auf der Brust fielen multiple Trichilemmome auf, also gutartige fleischfarbene Papeln. An Händen und Füßen hatte der Patient warzenartige Papeln, die man als akrale Keratose einordnete. Auch die Zunge zeigte Papillome, die nach Angaben des Mannes seit vielen Jahren vorhanden waren. Anamnestisch waren weiterhin eine hyperplastische und adenomatöse gastrointestinale Polyposis und eine Struma multinodosa bekannt. Mehrere Familienmitglieder des Mannes hatten eine ähnliche Konstellation.

Aufgrund der Kombination dieser Befunde vermutete man ein Cowden-Syndrom. Dabei handelt es sich um eine seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch zahlreiche hamartomatöse Tumoren gekennzeichnet ist. Insgesamt handelt es sich um ein Syndrom mit einem desorganisierten Wachstum in verschiedenen Gewebetypen. Die genetische Testung des Mannes ergab, dass er die Mutation C.635-1G>A in jenem Gen hatte, das für den Tumorsuppressor Phosphatase and Tensin homolog (PTEN) kodiert. Das Cowden-Syndrom geht mit einem erhöhten Risiko für Karzinome einher. Deshalb sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich, zu denen sich der Patient bereit erklärte. Seiner gesamten Familie wurde zudem nahegelegt, eine genetische Beratung wahrzunehmen.

Prof. Hermann S. Fiebel

Barrios DM et al. Lingual papillomas. *N Engl J Med* 2017; 377: e22