



## Metastasiertes Melanom: Erneuter Versuch mit BRAF-Inhibitor sinnvoll

Bei den meisten Patienten mit metastasiertem Melanom schreitet die Krankheit trotz Behandlung mit BRAF-Inhibitoren (BRAFi) fort. Dennoch können diese Patienten von einer erneuten BRAFi-Therapie profitieren.

Bei BRAFi scheinen die molekularen Mechanismen, die zur Resistenz gegen die Inhibitoren geführt haben, aufgrund epigenetischer Prozesse rückgebildet zu werden, wenn die Therapie ausgesetzt wird. Wie die Wirkung einer erneuten Behandlung ist, hat sich jetzt in einer retrospektiven Analyse gezeigt.

Für die Analyse wurden Daten von 116 Patienten mit metastasiertem Melanom und BRAF-Mutation ausgewertet, die eine BRAFi-basierte Therapie erhalten hatten und nach einer anderen Therapie oder Medikamentenpause erneut mit einer BRAFi-basierten Therapie behandelt wurden. Für beide Behandlungsintervalle wurden die Ansprechrate, das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) ana-

lysiert. Manche Patienten erhielten zeitgleich einen MEK-Inhibitor (MEKi), andere nicht. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 9,4 Monaten für die erste BRAFi±MEKi-Behandlung und bei 7,7 Monaten für die zweite. 72% der Patienten hatten zwischenzeitlich eine Immuntherapie erhalten, 17% eine andere medikamentöse Therapie und 11% eine Medikamentenpause. Bei 44% lagen Gehirnmetastasen vor, als die zweite BRAFi-Therapie begann.

Die Ansprechrate für die zweite BRAFi±MEKi-Therapie lag bei 43,3%; vollständig sprachen 2,6% der Patienten an und partiell 40,7%. Bei 24,8% der Probanden blieb die Erkrankung stabil, bei 31,9% schritt sie fort. Von den 83 Patienten, die zuvor die BRAFi-Therapie

aufgrund von Krankheitsprogression ausgesetzt hatten, sprachen 37,3% auf die erneute Behandlung an (30 partiell und 1 vollständig). Das mediane OS bei der erneuten Behandlung betrug 9,8 Monate, das PFS 5 Monate. Zudem erzielte die Kombination von BRAFi und MEKi ein besseres OS als BRAFi allein (Hazard Ratio [HR] 0,5;  $p = 0,006$ ).

Unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben bei der zweiten Therapie umfassten die Zahl der metastasierten Organe und den Lactatdehydrogenasespiegel. Das Behandlungsergebnis hing also sehr von der Subgruppe ab. Eine sorgfältige Auswahl der Patienten kann den Erfolg einer erneuten BRAFi-Therapie deshalb erheblich begünstigen.

**Fazit:** Die erneute Behandlung mit BRAFi ± MEKi kann einen klinisch bedeutsamen Vorteil für Patienten mit metastasiertem Melanom bedeuten. Sie sollte für ausgewählte Patienten in Betracht gezogen werden. *Christian Behrend*

Valpione S et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer*. 2018;91:116-24.

## Freie DNA als Zeichen der Tumorlast bei Patienten mit metastasiertem Melanom

Verlässliche prognostische Biomarker für das metastasierte Melanom gibt es bisher nur wenige. Frei im Blut zirkulierende zellfreie DNA (cfDNA) könnte eine Bereicherung sein.

Die Tumorlast als prognostischer Biomarker beim metastasierten Melanom ist schwierig zu messen. Bislang fehlt es an leicht bestimmbar und verlässlichen Surrogat-Biomarkern. Aktuelle Studiendaten deuten darauf hin, dass cfDNA, die wahrscheinlich infolge von vermehrtem Zelluntergang bei Krebspatienten in erhöhter Konzentration vorliegt, ein Surrogatmarker für die Tumorlast bei Patienten mit malignem Melanom sein kann und prognostisch für das Gesamtüberleben (OS) ist.

Im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie wurde die cfDNA-Konzentra-

tion bei 43 Patienten untersucht. 38 Patienten wurden Blutproben vor Beginn der Behandlung und zum Zeitpunkt des ersten Ansprechens entnommen. Die Tumorlast wurde mithilfe dreidimensionaler radiologischer Messungen aller metastatischen Läsionen ermittelt.

Die cfDNA-Konzentration korrelierte vor der Behandlung mit der Tumorlast ( $\rho = 0,52$ ;  $p < 0,001$ ). Sie korrelierte signifikant mit dem Todesrisiko und dem Gesamtüberleben (OS). Ein Cutoff-Wert von 89 pg/ $\mu$ l differenzierte 2 prognostische Gruppen: Patienten mit cfDNA-Konzentrationen von  $\geq 89$  pg/ $\mu$ l

hatten ein kürzeres OS (10,0 vs. 22,7 Monaten;  $p = 0,009$ ). Die Signifikanz blieb auch nach Abgleich mit den Lactatdehydrogenasespiegeln bestehen. Zudem wurde eine Korrelation zwischen den Veränderungen der cfDNA-Konzentration und therapiebedingten Veränderungen der Tumorlast gefunden ( $\rho = 0,49$ ;  $p = 0,002$ ). Das Verhältnis zwischen der cfDNA-Konzentration zu Beginn und der Tumorlast war prognostisch (Hazard Ratio 2,7 für ein cfDNA-/Tumorvolumen-Verhältnis von  $\geq 8$  pg/ $[\mu$ l $\cdot$ cm $^3$ ];  $p = 0,024$ ).

**Fazit:** Dieser Analyse zufolge ist die Konzentration an cfDNA ein Surrogatmarker der Tumorlast bei Patienten mit metastasiertem Melanom. Sie kann das OS vorhersagen. *Christian Behrend*

Valpione S et al. Plasma total cell-free DNA (cfDNA) is a surrogate biomarker for tumour burden and a prognostic biomarker for survival in metastatic melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2018;88:1-9.