

Neue Hoffnung

Malignes Melanom: Therapie-Update und künstliche Intelligenz in der Diagnostik

Neue Behandlungs- und Diagnosemöglichkeiten wecken Hoffnung im Kampf gegen das maligne Melanom. Künstliche Intelligenz weist bereits das Potential auf, Hautläsionen präzise zu analysieren und bietet Hilfe bei der Früherkennung. Neben Optimierungen im Rahmen der Melanomfrüherkennung werden die Überlebensraten und Remissionschancen kontinuierlich verbessert.

Benjamin D. Pohl^{a*}, dipl. Arzt; Paulina V. Koehler^{a*}, dipl. Ärztin; Dr. med. Lara V. Maul^a; Dr. med. Alina Müller^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Veronika Schmidt^a; Dr. med. Franziska Wenz^a; Prof. Dr. med. Heinz Läubli^b; Prof. Dr. med. Alfred Zippelius^b; Prof. Dr. med. Alexander A. Navarini^a

Universitätsspital Basel, Basel: ^a Dermatologie; ^b Onkologie

* Geteilte Erstautorenschaft

Das Melanom verliert nicht an Relevanz

Neueste Studien bestätigen die weltweite Zunahme der Inzidenz des malignen Melanoms. Aktuelle Prognosen rechnen bis 2040 mit einer Steigerung der Fallzahlen um weitere 50% sowie einem potentiellen Anstieg der Todesfälle um 68% [1], Letzteres allerdings ohne Berücksichtigung verbesserter Therapieansprechraten.

In der Diagnostik von kutanen Melanomen bleibt die makroskopische Untersu-

chung von zentraler Bedeutung. Mit Anwendung der ABCDE-Kriterien (A: Asymmetrie; B: Begrenzung; C: Farbe [«Color»]; D: Durchmesser > 6mm; E: Entwicklung) und des «ugly duckling sign» können bereits viele verdächtige Läsionen als Melanome identifiziert werden. Durch eine auflichtmikroskopische Untersuchung mit dem Dermatoskop und die Erkennung charakteristischer Melanommuster (Abb. 1) haben Dermatologinnen und Dermatologen die Trefferrate weiter

gesteigert, um benigne und maligne Läsionen noch zuverlässiger zu unterscheiden [2]. Diese Untersuchungsmethode benötigt zwar spezifisches Training [3, 4], aber eine Vortriage in der Hausarztpraxis kann für Patienten und Patientinnen nützlich und interessant sein [5].

Sowohl Patienten und Patientinnen (Konsultation auf hautproblem.ch) als auch Ärztinnen und Ärzte (Konsilien auf dermakonsil.ch) können heute teledermatologische Konsulta-

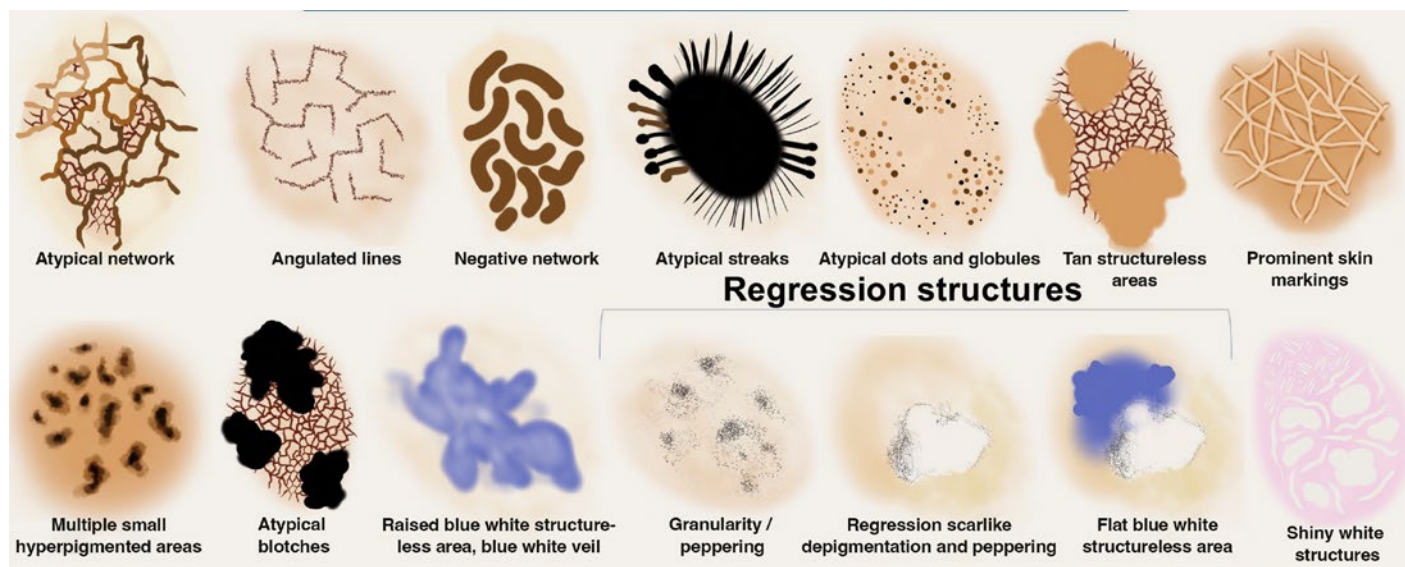


Abbildung 1: Melanom-spezifische dermatoskopische Strukturen [48].

tionen in Anspruch nehmen, um eine fachärztliche Einschätzung zu suspekten Läsionen zu erhalten. Eine gute Bildqualität sowie die Anamnese ist hierbei essentiell für eine korrekte digitale Diagnosestellung. Wir können jedoch bei melanozytären Veränderungen heute (noch) nicht auf eine dermatoskopische Untersuchung verzichten.

Mit einer steigenden Anzahl an technischen Diagnostikhilfen stehen Patientinnen und Patienten sowie nicht dermatologische ärztliche Kolleginnen und Kollegen vor einer Angebotsflut und damit der Herausforderung, qualitativ hochwertige Angebote herauszufiltern. Dermatologen und Dermatologinnen können einen wichtigen Beitrag leisten, indem sie über die Vorteile und Risiken der Diagnostik informieren und ihre klinischen Erfahrungen einbringen.

Künstliche Intelligenz und ihre Möglichkeiten

Es ist absehbar, dass die Triage der Muttermale bald auch in der Routinediagnostik durch künstliche Intelligenz (KI) unterstützt werden könnte. Durch deren Einbindung in die Melanomdiagnostik eröffnen sich neue Möglichkeiten. In einigen Studien erzielten künstliche neuronale Netzwerke eine ähnlich gute Erkennungsrate wie dermatologische Fachärztinnen und -ärzte, wobei diese Ergebnisse bislang nur unter artifiziellen Konditionen untersucht wurden [6, 7]. Sollten diese Algorithmen vermehrt in der alltäglichen Diagnostik eingesetzt werden können, könnte dies gegebenenfalls zu einer früheren Diagnosestellung und in der Folge vielleicht sogar zu einer geringeren Morbidität und Mortalität führen. So gibt es Bestrebungen, dass in Australien in ländlichen Regionen ohne Dermatologen und Dermatologinnen solche KI-Tools im Rahmen des Screenings eingesetzt werden und damit das Gesundheitssystem entlasten [8]. Auch in ärmeren Ländern hat die KI-gestützte Teledermatologie grosses Potential, die Versorgung zu verbessern [9]. Die Leistungsfähigkeit eines KI-basierten Algorithmus zur Risikobeurteilung von melanozytären Läsionen ist stark abhängig vom Datensatz, mit dem dieser trainiert wurde. Auch die Qualität der Bilder von Hautläsionen, die diagnostiziert werden sollen, kann ein einschränkender Faktor für die Diagnoseverlässlichkeit sein. Es verzerren zudem weitere Faktoren wie die Art der Hautveränderung, Haare, Krusten oder Markierungen zum Teil die Diagnosequalität. Zusätzliche klinische Studien sind daher notwendig, um diese und weitere Limitationen zu identifizieren und zu optimieren [10]. Die kritische Einschätzung der von einer KI gelieferten Ergebnisse sowie die klinische Evaluation wird daher auch weiterhin

dringend empfohlen. Wir haben kürzlich gezeigt, dass eine kommerzielle, CE-zertifizierte App für Patientinnen und Patienten eine im Vergleich zu Dermatologen und Dermatologinnen 27-fache Überdiagnoserate von suspekten Läsionen produziert und somit zu zahlreichen überflüssigen Exzisionen sowie unnötiger psychologischer Belastung der Betroffenen beitragen kann [11].

Die MELVEC-Studie am Universitätsspital Basel verfolgt das Ziel, neue und herkömmliche Methoden zur Früherkennung von Melanomen zu vereinen und zu vergleichen, um neue, optimale diagnostische Wege zu überprüfen und möglicherweise zu etablieren. Ein Novum in der Schweiz ist die Anwendung von KI mit einem Deep-Learning-Algorithmus zur Bewertung von melanozytären Läsionen anhand von 3D-Bildern (Vectra®) des gesamten Integuments. Zusätzlich vergleichen wir die diagnostische Genauigkeit im Rahmen der Studie mit dem weitverbreiteten 2D-Imaging-Tool (FotoFinder ATBM® Master). Mithilfe dieser bildgebenden Verfahren werden neue Läsionen identifiziert und geringste dynamische Veränderungen bei Folgekonsultationen detektiert. Dies stellt insbesondere bei Personen mit multiplen atypischen Naevi für die Klinikerin oder den Kliniker eine Herausforderung im Alltag dar. Anhand auflichtmikroskopischer Aufnahmen durch beide Medizinprodukte wird nach erfolgter Untersuchung durch einen Dermatologen oder eine Dermatologin zudem ein Wahrscheinlichkeits-Score für Malignität berechnet. Bei auffälligem Befund wird der Arzt oder die Ärztin anschliessend zur erneuten Evaluation hinzugezogen. Nach der zweiten Evaluation werden je nach ärztlicher Entscheidung die entsprechenden Läsionen exzidiert und histologisch untersucht. Im Rahmen der Studie evaluieren wir dabei den zusätzlichen Nutzen der Kombination von menschlicher und künstlicher Intelligenz in der Diagnosestellung von Melanomen im klinischen Alltag unter realen Bedingungen, was auch als sogenannte erweiterte Intelligenz («augmented intelligence») bezeichnet wird [11]. Es handelt sich dabei um das Potential einer symbiotischen Beziehung zwischen Kliniker und Klinikerin und KI, bei der KI-Technologien die menschliche Intelligenz nicht ersetzen, sondern unterstützen und verstärken sollen.

Melanom: Was dann?

Allgemein bekannt ist, dass die maximale vertikale Tumordicke (nach Breslow) einen der prognostisch relevantesten Risikofaktoren darstellt. Sie ist auch fundamentaler Bestandteil der AJCC- («American Joint Committee on Cancer»-)Kriterien und hat einen entschei-

denden Einfluss auf Diagnose- und Therapieentscheidungen [12].

Eine kürzlich veröffentlichte Registerstudie aus Schweden bestätigt die gute Prognose von dünnen Melanomen mit einer Dicke von maximal 1,0 mm. In der vorgestellten Population lag das Melanom-spezifische Überleben nach 10 Jahren bei stolzen 97%. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit Daten aus anderen Untersuchungen [13]. Im Kontrast dazu liegt eine Untersuchung von Daten des Krebsregisters aus Queensland, Australien, vor. Die retrospektive Studie beschreibt zum einen ein Überwiegen und zum anderen einen zunehmenden Anteil der Todesfälle, die auf dünne Melanome im Vergleich zu dicken Melanomen zurückzuführen sind. Die Autorenschaft erklärt dies mit einer Überdiagnostizierung der Erkrankung und stellt dem kritisch die Notwendigkeit einer frühen Diagnosestellung gegenüber. Neue, KI-gestützte Techniken könnten den in Australien beschriebenen Trend weiter verstärken [14].

In diesem Zusammenhang muss auch der 2021 im New England Journal of Medicine publizierte Artikel zu Melanomüberdiagnosen durch vermehrtes Screening genannt werden, der seit seinem Erscheinen kontrovers beurteilt wird, da er die Sinnhaftigkeit von Melanom-Screenings generell infrage stellt [15]. Diese Diskussion kann noch nicht als beendet angesehen werden, da weitere Studien, wie beispielsweise eine kürzlich erschienene retrospektive Studie, die kein geringeres Metastasierungspotential kleiner Melanome zeigt, nach Meinung führender Expertinnen und Experten wie Prof. Hauschild aus Kiel die Argumentation des entsprechenden Artikels widerlegen [16, 17].

Die maximale vertikale Tumordicke ist auch massgeblich, wenn es um die Entscheidung geht, ob eine Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation («Sentinel-Lymphonodektomie») notwendig ist. Beginnend mit dem Stadium pT1b, das heisst ab 0,8 mm Tumordicke, oder bei Ulzeration schon darunter, sollte die Indikation der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation an einem interdisziplinären Hauttumorboard anhand der jeweilig neuesten Leitlinien diskutiert werden [18, 19].

Wann sollte die Indikation einer Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation geprüft werden?

- Sobald die Tumordicke über 0,8 mm beträgt
- Bei Ulzeration auch schon früher

Neben der maximalen vertikalen Tumordicke sind Ulzeration und Mitoserate Teil der Staging-Kriterien respektive prognostische Marker [12]. Zur Berechnung eines Rezidiv- und Sterberisikos gibt es inzwischen technische Tools, in welche die wichtigsten prognoserelevanten Kriterien eingegeben werden können. Diese liefern gute Ergebnisse und können Teil der ärztlichen Kommunikation mit Kolleginnen und Kollegen und nach ethischer Abwägung auch mit dem Patienten oder der Patientin sein. Ein empfehlenswertes sogenanntes Nomogramm ist über die Internetseite melanomarisk.org.au/SNLForm abrufbar [20].

In der Tumordiagnostik gewinnt die Detektion molekularer Biomarker weiter an Bedeutung (Tab. 1). Die Diagnostik mittels zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) im peripheren Blut, auch «liquid biopsy» genannt, ist im Bereich des Melanoms zwar ein Verfahren, das sich noch in der Erprobungsphase befindet, doch zeigen sich bereits vielversprechende Ergebnisse. Bei circa 90% der Melanompatientinnen und -patienten findet sich eine BRAF-, NRAS- oder TERT-Mutation. Neue Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Nachweis von ctDNA mit NRAS- oder BRAF-Mutation, detektiert mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) im Blut, und dem Überleben der Patienten und der Patientinnen zeigen. Diese Methode könnte im Verlauf auch dazu beitragen, das Melanom-Monitoring zu verbessern [21].

Immuntherapie:
neue (Zulassungs-)Studien

Auch die Systemtherapien entwickeln sich rasant weiter. Während vor 20 Jahren das metastasierte Melanom mit einer 5-Jahres-Überlebensdauer von etwa 16% noch als infaust galt, haben die Immuntherapie und die zielgerichtete Therapie mit BRAF- und MEK-

Inhibitoren die Behandlungsmöglichkeiten revolutioniert und die Dermatookologie nachhaltig verändert [22]. Auch in den letzten Jahren kamen neue Medikamente auf den Markt respektive wurden neue Therapieregime etabliert.

Immuntherapie nicht nur
bei Metastasen!

- Dicke, ulzerierte Melanome (>4 mm) haben eine schlechtere Prognose.
- Eine Immuntherapie ist ab dem Stadium IIB/C als adjuvante Therapie zugelassen.

Seit Mitte 2022 ist der «programmed cell death protein 1»-(PD-1-)Inhibitor Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten ohne Sentinel-Lymphknoten-Metastasen im AJCC-Stadium IIB/C als adjuvante Therapie in Europa durch die European Medicines Agency (EMA) zugelassen [23]. Eine Zulassung liegt für diese Indikation in der Schweiz aktuell nicht vor [24]. Zuvor war die adjuvante Monotherapie mit Pembrolizumab oder Nivolumab erst ab dem Stadium III zugelassen. Eine kürzlich erschienene Studie zur adjuvanten Therapie im Stadium IIIB-C zeigte eine «number needed to treat» in Bezug auf das Gesamtüberleben von 8,5 bei Nivolumab im Vergleich zu Placebo [25]. Die Keynote-716-Studie untersuchte die adjuvante Therapie von Pembrolizumab bei Melanomkranken im Stadium IIB/C, die entweder über 17 Zyklen eine 3-wöchentliche Therapie mit Pembrolizumab oder Placebo-Infusionen erhielten. Der primäre Endpunkt war das rezidivfreie Überleben, für das sich eine 36%-ige Verbesserung für Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio: 0,64) zeigte. Nach zwei Jahren Follow-up waren 81,2% der Patienten und Patientinnen in der Pembrolizumab- im Vergleich zu 72,8% in der Placebo-Gruppe noch tumorfrei [26]. Aufgrund des

Nebenwirkungsprofils wird in diesem Stadium eine strenge individuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte empfohlen [27].

Die neoadjuvante Therapie ist eine weitere Entwicklung im resezierbaren Setting. In einer vor Kurzem publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass das rezidivfreie Überleben bei einer neoadjuvanten (das heisst vor der Operation etablierten) Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (3 Infusionen prä-, gefolgt von 15 Infusionen postoperativ) mit 14,7 Monaten signifikant besser war als die reine adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab [28].

Die Relativity-047-Studie ist die erste randomisierte Phase-III-Studie, in der die Inhibition des Lymphozytenaktivierungsgens-3 (LAG-3) als neue therapeutische Strategie für die Behandlung von Melanompatienten und -patientinnen validiert wurde. Sie vergleicht das progressionsfreie Überleben (PFS) von Personen mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom unter Therapie mit Relatlimab (160 mg) als monatliche fixe Dosiskombination mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab (480 mg). Dabei wurde das progressionsfreie Überleben der entsprechenden Kohorte auf 10,1 Monate im Vergleich zu 4,6 Monaten bei Nivolumab-Monotherapie verlängert. Relatlimab ist ein gegen LAG-3 gerichteter Antikörper, der die Effektorfunktionen erschöpfter T-Lymphozyten rekonstituiert und die Immunantwort gegen Tumorzellen stimuliert. Die Kombinationstherapie zeigte Vorteile für alle präspeziifizierten Subgruppen, obwohl therapieassoziierte unerwünschte Effekte von Grad 3–4 häufiger als bei der Monotherapie auftraten [29]. Da sich die Toxizität der Kombinations-

Die neue Immuntherapie
im metastasierten Stadium
mit Relatlimab

- Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom können vom LAG-3-Inhibitor Relatlimab plus Nivolumab profitieren.
- Die Kombination ist der Nivolumab-Monotherapie überlegen, zeigt jedoch eine höhere Toxizität.
- Es bleibt noch unklar, wie diese Kombination in die Therapiestrategie bei der Behandlung von systemischen Melanomkrankungen einfließen wird, da in der Schweiz die Kombinationstherapie Ipilimumab plus Nivolumab häufig die Standarderstlinientherapie ist.

Tabelle 1: Biomarker bei Melanomen

LDH	Tumormarker	Ausbreitungsdiagnostik bei Verdacht auf / Nachweis von Fernmetastasen (Stadium IV)
S100B	Tumormarker	Ausbreitungsdiagnostik bei Verdacht auf / Nachweis von Fernmetastasen (Stadium IV)
		Asymptomatische Patienten und Patientinnen ab Stadium IB zur Nachsorge
		Studienergebnisse bezüglich Diagnostik bei asymptomatischen Patienten und Patientinnen mit Primärdiagnose nicht ausreichend: aktuell kontroversen Diskussionen unterworfen
ctDNA	Potentieller Tumormarker	Bisher noch nicht in Leitlinien diskutiert

LDH: Laktatdehydrogenase; S100B: S100 calcium-binding protein B; ctDNA: zirkulierende Tumor-DNA.

therapie als klinisch gut beherrschbar zeigt, könnte Relatlimab plus Nivolumab eine neue Option für die systemische Erstlinienbehandlung dieser Patientinnen und Patienten darstellen. Es ist jedoch unklar, wie diese Kombination im Vergleich zur heute zumeist eingesetzten Erstlinientherapie mit Ipilimumab (Inhibition des «cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4» [CTLA-4]) und Nivolumab (PD-1-Inhibition) abschneidet [30]. Da die Toxizität von Relatlimab und Nivolumab geringer scheint, ist diese Kombination gegebenenfalls bei Patienten und Patientinnen mit Komorbiditäten eine Option. Es bleibt abzuwarten, wie sich die nächste S3-Melanom-Leitlinie in diesem Zusammenhang positionieren wird.

Eine weitere Therapieoption im metastasierten Stadium ist die Behandlung mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten. In einer Phase-III-Studie in den Niederlanden und Dänemark wurden Patientinnen und Patienten mit T-Zellen, die aus einer Tumorerläsion gewonnen und in der Zellkultur vermehrt wurden, behandelt. Bei Betroffenen mit Versagen einer PD-1-gerichteten Immuntherapie zeigte sich diese Behandlung einer Therapie mit dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab überlegen [31].

Talimogen laherparepvec (T-VEC) markiert als erstes zugelassenes onkolytisches Virus einen Meilenstein. Es handelt sich dabei um eine veränderte Form des Herpes-simplex-Virus vom Typ 1, die sich in den Tumorzellen vermehrt und zur Expression von Oberflächenmarkern mit Stimulierung des Immunsystems führt. Nach der Injektion des Medikaments wird neben der systemischen Immunantwort gegen das Malignom eine lokale Tumorklyse ausgelöst [32, 33]. Eine randomisierte Phase-III-Studie zeigte signifikante Vorteile des Medikaments im Vergleich zu Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (GM-CSF) in Bezug auf anhaltendes Ansprechen, Gesamtansprechen, komplette Remission und Gesamtüberleben [34]. Das Medikament wurde für die Subgruppe mit den grössten Vorteilen im Rahmen der Studie zugelassen; bei nicht resezierbaren, lokal oder fernmetastasierten Melanomen in den Stadien IIIB, IIIC oder IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- und andere viszerale Metastasen [35].

Die aktuelle Second-Line-Therapie nach Rezidiven oder Progress eines Melanoms unter Monotherapie mit einem «programmed cell death-ligand 1»-(PDL1-)Inhibitor oder in Kombination mit Anti-CTLA4-Inhibitor besteht in der Behandlung mit Ipilimumab/Nivolumab [36]. Vor dem Hintergrund einer objektiven Ansprechrate von etwa 28% der Kombinationstherapie im Rahmen einer Phase-II-Studie und limitierter Behandlungsoptionen

werden intensiv neue Möglichkeiten für die entsprechenden Patientenpopulationen gesucht [37]. LEAP004 ist eine Phase-II-Studie zur Second-Line-Therapie von Betroffenen mit fortgeschrittenem Melanom im Stadium III/IV oder mit Progress unter Therapie oder mit Verabreichung der letzten Gabe eines PD1-Inhibitors innerhalb der letzten drei Monate. Anstelle einer Gabe der herkömmlichen Zweitlinientherapie wurde den Patienten und Patientinnen im Rahmen der Studie maximal dreimal alle drei Wochen eine Kombinationstherapie aus Pembrolizumab (200 mg) und dem Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib (20 mg) verabreicht. Das beschriebene mediane PFS von 4,2 Monaten und das Gesamtüberleben von 14 Monaten sind angesichts des dringenden Bedarfs an alternativen Therapieoptionen ermutigend. Es stehen jedoch Phase-III-Studien zur Bestätigung der Beobachtungen und zur weiteren Objektivierung der Ergebnisse aus [38].

Tebentafusp ist ein Hoffnungsträger in der Behandlung des Aderhautmelanoms. In einer Phase-III-Studie mit Tebentafusp im Vergleich zu Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin konnte in der Studiengruppe mit zuvor unbehandelten HLA-A*02:01-positiven Personen ein Gesamtüberleben von 73% gegenüber 59% in der Kontrollgruppe festgestellt werden. Es handelt sich dabei um ein Fusionsprotein, das einerseits an Oberflächenmarker der Melanomzellen bindet und zeitgleich an CD3-positive Zellen. Dadurch töten die Immunzellen unabhängig von ihrer intrinsischen Spezifität die Melanomzellen [39]. Die Entität des Aderhautmelanoms muss jedoch gesondert vom kutanen Melanom betrachtet werden. Eine Phase-I-Studie wies vielversprechende Ergebnisse bezüglich der Monotherapie mit Tebentafusp bei therapie-naiven HLA-A2-positiven Patienten und Patientinnen mit metastasiertem Melanom auf [40]. Eine Kombination des Medikaments mit Durvalumab und/oder Tremelimumab bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit metastasiertem kutanem Melanom führte zu einem verbesserten 1-Jahres-Überleben von etwa 76% in der Dreifachtherapie, wobei dieses sich nicht wesentlich von dem Resultat der Kombinationstherapie aus Tebentafusp und Durvalumab unterschied. Diese Daten weisen auf die Wichtigkeit des Medikaments als solches und gegebenenfalls die Kombinationstherapie mit sich ergänzenden Wirkmechanismen hin [41].

Immuntherapie: Keineswegs nebenwirkungsfrei

Die Immuntherapie führt aufgrund kollateraler Aktivierung von nicht tumorabwehrenden T-Zellen nicht selten auch zu schwerwiegenden

und oft schwer behandelbaren entzündlichen Nebenwirkungen. Diese können auch nach monatelanger komplikationsloser Gabe oder nach Therapieabschluss auftreten. Beispiele für solche potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen sind Autoimmun-Kolitis, -Pneumonitis, -Hepatitis oder -Enzephalitis. Schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Herzinsuffizienz und Myokarditis sowie neurologische Komplikationen werden ebenfalls im Rahmen der Immuntherapie beschrieben. Auch bei vermindertem Auftreten einiger Nebenwirkungen im Vergleich zur Behandlung mit Chemotherapeutika darf die Aufmerksamkeit bei allen behandelnden Ärzten und Ärztinnen nicht nachlassen. Eine entsprechend hohe Wachsamkeit aller Fachrichtungen ist unerlässlich für ein frühzeitiges Erkennen der Komplikationen und eine optimale interdisziplinäre Betreuung von Patientinnen und Patienten [42].

Die teilweise irreversibel reduzierte Lebensqualität von Patienten und Patientinnen mit chronischen Autoimmunerkrankungen aufgrund der Immuntherapie unterstreicht die Bedeutung einer umfassenden Aufklärung der Betroffenen und Angehörigen vor dem Behandlungsbeginn. Insbesondere bei einem adjuvanten Einsatz und im Falle einer Remission sollten die Verabreichung von Immuntherapien und die Dauer der Behandlung kritisch diskutiert werden, da persistierende Neben-

Immuntherapie hat Konsequenzen [12]

- Lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Autoimmun-Kolitis, -Pneumonitis, -Hepatitis oder -Enzephalitis.
- Lebensqualität kann auch nach Therapieende noch lange beeinträchtigt sein.
- Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Immuntherapien und zielgerichteten Therapien sollten interdisziplinär evaluiert und behandelt werden.
- Systemische Kortikosteroide und gegebenenfalls weitere immunsuppressive Medikamente sowie eine Unterbrechung der onkologischen Therapie sind bei folgenden Nebenwirkungen abhängig vom Schweregrad zu empfehlen: autoimmune Kolitis, kardiale autoimmune Nebenwirkungen, Pneumonitis, hepatische Nebenwirkungen (ab CTCEA-«Common Terminology Criteria for Adverse Events»-Grad I), Endokrinopathien.
- Endokrinopathien bedürfen schweregradabhängig einer Hormonersatztherapie.
- Dermatologische Nebenwirkungen sollten symptomatisch behandelt werden.

wirkungen auch nach Abschluss der Therapie auftreten können. Dabei muss die therapieassoziierte Einschränkung der Lebensqualität in Verbindung mit weiteren Risikofaktoren bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt und mit dem Patienten oder der Patientin besprochen werden. Ebenso relevant wie physische Nebenwirkungen sind soziale und psychische Folgen der Behandlung. Beschwerden wie Fatigue, Arthralgien oder vermehrte Angstzustände können zu einer direkten und einer indirekten Einschränkung der Lebensqualität beispielsweise durch begrenzte Teilhabe am Sozialleben führen. Beschriebene Differenzen diesbezüglich zwischen Monotherapie mit einem Anti-PD1-Inhibitor und einer Kombination mit Anti-CTLA4-Inhibitor im Rahmen einer klinischen Studie heben die Relevanz individueller Betrachtungen der Patientenfälle hervor. Eine optimale Risiko-Nutzen-Abwägung kann nur in Rücksprache mit der Patientin oder dem Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Situation und den persönlichen Wünschen erfolgen [43, 44].

Therapie: eine multilaterale Entscheidung?

In einer Studie an vier deutschen Hautkliniken wurde festgestellt, dass mit weniger als 50% der Patienten und Patientinnen, die in den letzten Lebensmonaten eine Systemtherapie erhielten, ein Gespräch bezüglich palliativer Optionen stattfand. Bei einem Viertel erfolgte das Gespräch erst 15 Tage vor dem Tod. In der Studie wurden exemplarisch späte Gespräche über die bestmögliche unterstützende Versorgung thematisiert. Zudem profitierten von den wegen schwerer Nebenwirkungen hospitalisierten Patientinnen und Patienten nur 15% von der zuletzt verabreichten Immuntherapie. Die kritische Betrachtung der aktuellen medizinischen Gesprächskultur am Lebensende unterstreicht die Bedeutung frühzeitiger Gespräche, in denen palliative Optionen aufgezeigt werden [45]. Die offene Kommunikation bei der Feststellung einer (prä-)terminalen Diagnose könnte eine Übertherapie potentiell verhindern und den Patienten und Patientinnen das Gefühl von Selbstbestimmung vermitteln. Durch das Auf-

zeigen von Optionen können das Therapieziel und die Behandlung der Betroffenen schrittweise an deren Wünsche angepasst werden. Offene Gespräche seitens des Arztes oder der Ärztin könnten es zudem für Patienten und Patientinnen erleichtern, selbst eine Änderung des Therapieziels und der Behandlung einzufordern. Aktuell werden im Rahmen verschiedener Studien Möglichkeiten untersucht, um verzögerte palliative Gespräche zu vermeiden. Dazu gehören die Identifikation betroffener Patientinnen und Patienten, die Bereitstellung von Informationsmaterialien vor dem Gespräch sowie verschiedene Trainingsprogramme und Gesprächsstrukturen [46].

Die Dermatologie des Universitätsspitals Basel gibt in Kollaboration mit der Onkologie, der plastischen Chirurgie und dem Leitungsgremium des Hauttumorboards sowie dem Universitätsspital Zürich und dem Kantonsspital St. Gallen regelmässig ein Büchlein heraus, in dem Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Dermatoonkologie im klinischen Alltag beschrieben werden [47]. Es kann bei den Autoren bestellt werden und ist auch auf dermacompass.net einsehbar.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Alexander A. Navarini
Universitätsspital Basel
Dermatologische Poliklinik
Burgfelderstrasse 101
CH-4055 Basel
[Alexander.Navarini\[at\]usb.ch](mailto:Alexander.Navarini[at]usb.ch)

Das Wichtigste für die Praxis

- Frühe Erkennung von Melanomen ist entscheidend für die Prognose. Klinikerinnen und Kliniker – vor allem auch Nichtspezialistinnen und Nichtspezialisten – werden durch die künstliche Intelligenz bei der Beurteilung von auflichtmikroskopischen Befunden zukünftig unterstützt.
- Die maximale vertikale Tumordicke spielt eine entscheidende Rolle bei der Therapie und Prognose von Melanomen sowie bei der Entscheidung für die Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation.
- Pembrolizumab ist bereits bei Melanomen ab dem Stadium IIB/C indiziert.
- Die Kombinationstherapie mit Relatlimab und Nivolumab zur Behandlung fortgeschrittener nicht resezierbarer oder metastasierter Melanome wies Vorteile bezüglich des progressionsfreien Überlebens auf. Die Evaluation und die Einordnung der Behandlung in die Empfehlungen der Leitlinien stehen aus.
- Aufgrund der relevanten klinischen Nebenwirkungen von Immuntherapien ist es ratsam, eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung durchzuführen.

Funding Statement

PVK: Forschungsunterstützung vom Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) in Boston sowie Stipendien vom Medizinischen Curriculum München (MeCuM) und der Ludwig-Maximilians-Universität München (PROSA LMU). LVM: Grants vom Research Fund Junior Researcher der Universität Basel, von der Voluntary Academic Society (Freiwillige Akademische Gesellschaft), Basel, und der propatienten Forschungsstiftung des Universitätsspitals Basel.

Conflict of Interest Statement

LVM: Reisekostenunterstützung (zuhanden Institution) von Almirall, Amgen, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sanofi; Zuschüsse (zuhanden Institution) von Almirall, Amgen, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sanofi für Teilnahme an Data Safety Monitoring oder Advisory Boards. AM: Reisekostenunterstützung von Sanofi, Eli Lilly, BMS. HL: Forschungsunterstützung (zuhanden Institution) von Ono Pharmaceuticals; Lizenzgebühren für aSig mAb (zuhanden Forschungsgruppe und persönlich); Beraterhonorare (zuhanden Institution) von SAB Glycoera und SAB Palleon Pharma; Reisekostenunterstützung von Amgen; HL ist ausserdem Co-Gründer der Firma Singenavir AG. AZ: Forschungsmittel von Catalym, Secarna, T3, Roche, Vectorbiopharma und Brightpeaks; Beraterhonorare von Engimmune, BMS, MSD, Hoffmann-La Roche. AAN: Erhalt von Fördergeldern und/oder Tätigkeit als Berater und/oder Referent und/oder als Investigator in klinischen Studien für AbbVie, Almirall, Amgen, Biomed, BMS, Boehringer Ingelheim, Canfield, Celgene, Eli Lilly, Galderma, GSK, LEO Pharma, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre Pharma, Philogen, Regeneron, Roche, Sandoz, Sanofi und UCB; Anteilshalter Derma2Go AG, DermaOne GmbH.

Empfohlene Literatur

- Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al.; Reader study level-I and level-II Groups. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol.* 2018 Aug;29(8):1836–42.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. [AWMF]). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3., AWMF-Registernummer 032/024QL. 2020 [abgerufen am 14.05.2023]. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom>
- Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022 Jul;170:256–84.
- Michielin O, van Akkooi AC, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Dec;30(12):1884–901.
- Rinderknecht T, Kunz M, Koceva I, Navarini AA, Maul LV. Dermatoonkologie: Basler Algorithmen für Diagnostik, Therapien und Nachsorge im klinischen Alltag. Dermatologische Klinik, Universitätsspital Basel; August 2021. Verfügbar unter: https://www.unispital-basel.ch/en/dam/jcr:1dd64960-f97c-42b1-a5a2-fbea5b7fc321/zentr_hauttumor_Booklet_Dermatoonkologie.pdf

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie unter: <https://smf.swisshealthweb.ch/de/article/doi/smf.2024.1458120677>.



Benjamin D. Pohl, dipl. Arzt
Dermatologie, Universitätsspital Basel, Basel



Paulina V. Koehler, dipl. Ärztin
Dermatologie, Universitätsspital Basel, Basel