

# Beachtliches Therapieansprechen unter kombinierter Immuncheckpoint-Inhibition und gleichzeitiger Trametinib-Behandlung bei einer Patientin mit fortgeschrittenem NRAS-mutierten malignen Melanom

S. Weyer-Fahlbusch<sup>1</sup>, M. Niemczyk<sup>1</sup>, T. Gambichler<sup>1,2</sup>, L. Susok<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Dermatologie, Klinikum Dortmund gGmbH, Universität Witten/Herdecke

<sup>2</sup>Klinik für Dermatologie, Christliches Klinikum Unna

## Hintergrund

NRAS-mutierte Melanome sind mit einem aggressiveren Verlauf und verkürzter Überlebenszeit verbunden, zumal auch Immuncheckpoint-Inhibitoren eine geringere Effektivität bei NRAS-mutierten Melanomen gezeigt haben.

## Fallpräsentation

Eine 40-jährige Patientin wurde wegen zunehmender linksseitiger Flankenschmerzen sonographisch abgeklärt, wobei sich große, retroperitoneale Raumforderungen ausgehend von den Nebennieren mit fraglicher Infiltration der linken Niere zeigten. In der weiteren Bildgebung ergab sich der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen sowie Metastasen im und entlang des Pankreas und im rechten Lungenunterlappen. Die Biopsie einer subkutanen, paravertebralen Metastase rechts zeigte schließlich ein hochproliferatives, amelanotisches Melanom mit einer Gln61-Lys-Mutation im NRAS-Gen (BRAF-Wildtyp). Bei der Erstvorstellung in der Hautklinik Dortmund fand sich am linken Oberarm ein superfiziell spreitendes malignes Melanom (TD 1,09 mm, Stadium IV bei pT2a N3 M1c) als möglicher Primarius (Abb.1).



Abb. 1: Primarius am linken Oberarm

## Therapie und Verlauf

Im Tumorboard wurde eine kombinierte Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie mit Ipilimumab/Nivolumab festgelegt (3 mg/kgKG bzw. 1 mg/kgKG).

Nach dem ersten Therapiezyklus kam es zu kolikartigen Oberbauchschmerzen, Diarrhoen, Aszites und Malaise. Zunächst wurde bei Verdacht auf eine therapieinduzierte Pankreatitis eine Steroidstoßtherapie eingeleitet. Eine vorgezogene Bildgebung zeigte allerdings deutlich größenprogrediente Tumormanifestationen (z.B. Pankreas, Nieren, Nebennieren, Lymphknoten, Schilddrüse, Peritoneum, Abb. 2). Die LDH lag bei 571 U/l.

Unter Fortführung der Immuncheckpoint-Inhibition wurde nach Tumorkonferenzbeschluss Trametinib (2 mg per os / Tag) im off-label-use bei nachgewiesener NRAS-Mutation eingeleitet und fortgeführt. Nach zwei weiteren Therapiezyklen befand sich die Patientin in einem guten Allgemeinzustand. Die o. g. klinische Symptomatik hatte sich nahezu vollständig zurückgebildet. S100B war normwertig und die LDH lag bei 264 U/l.

Die Cortisontherapie wurde sukzessive reduziert.

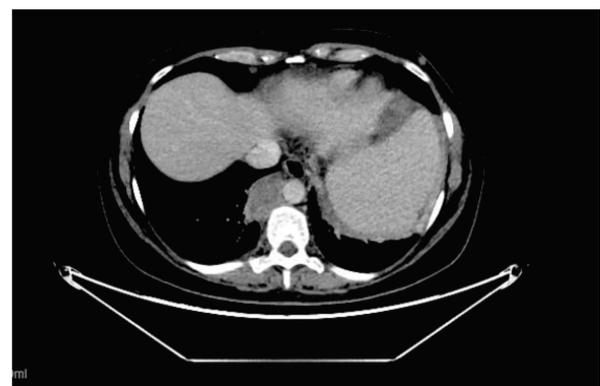
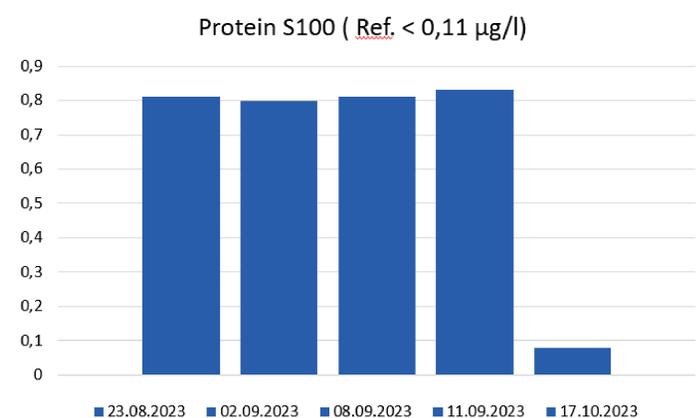
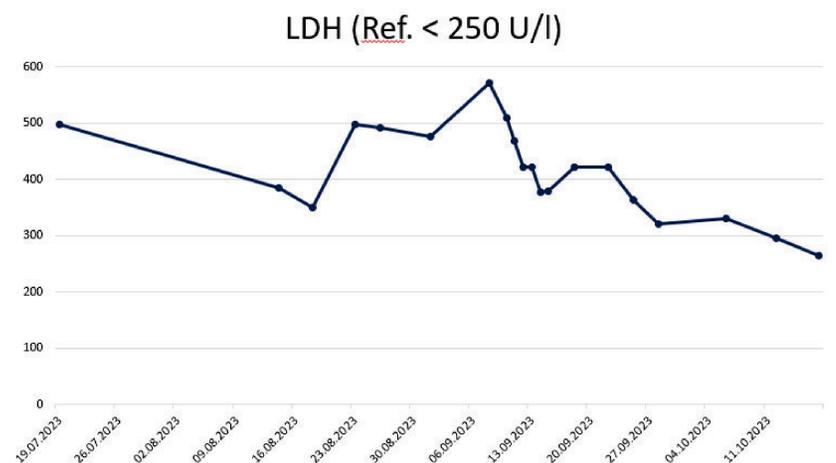


Abb. 2: Größenprogrediente paraösophageale/paraaortale Lymphknotenmetastase in Regio 8 mit einem Kurzachsendurchmesser von 2,8 cm

## Schlussfolgerungen

Es zeigt sich ein gutes Therapieansprechen auf die Kombination von Trametinib und Ipilimumab/Nivolumab. Der vorliegende Fall legt nahe, dass bei Progress unter Immuntherapie die zusätzliche Gabe des MEK-Inhibitors Trametinib zu raschem Erfolg führen kann. Unklar ist, ob im vorliegenden Fall die Hinzunahme des MEK-Inhibitors oder die Fortführung der Immuntherapie die deutliche Remission verursachte. Real-World-Daten haben kürzlich gezeigt, dass bei NRAS-mutierten Melanomen, die sich unter Immuntherapie resistent zeigten, eine objektive Erkrankungskontrollrate von 36 % nach zusätzlicher MEK-Inhibition zu beobachten war. Die initiale Immunresistenz NRAS-mutierter Melanome könnte durch die Hinzunahme eines MEK-Inhibitors zumindest teilweise umgangen werden.