

# Was lange währt... vom Sinn eines Therapiewechsels bei metastasiertem malignen Melanom

Greulich V 1, Klein M 2, Szeimies RM 1

1) Klinik für Dermatologie & Allergologie, Knappschaft Kliniken Recklinghausen

2) Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, ebenda

Systemtherapien haben die Prognose des metastasierten Melanoms in den vergangenen Jahren erheblich verbessert. Hierzu zählen Immuncheckpoint-Inhibitoren und bei Vorliegen einer BRAF-Mutation die zielgerichtete Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren[1]. Trotz dieser Fortschritte bleibt das metastasierte Melanom insbesondere bei Krankheitsprogression und im Management therapieassoziiertes Nebenwirkungen eine klinische Herausforderung.

In diesem Fallbeispiel wird eine Patientin mit metastasiertem BRAF-mutierten Melanom und komplexen Langzeitverlauf vorgestellt.

## Kasuistik:

Erstdiagnose des Melanoms im Bereich der linken Axilla 12/2004 (ulz. nod. MM, TD 2,6 mm, pT3b).

## Progress mit solitärer Hirnmetastase

- Gamma-Knife-Bestrahlung
- Therapieeskalation auf **Dabrafenib und Trametinib**
- komplette Remission über 7 Jahre
- Nebenwirkungen umfassten Fatigue und okuläre Komplikationen (CTC Grad II)

Nach zunächst erfolgter Dosisreduktion Abbruch der Therapie aufgrund der Nebenwirkungen, die stereotaktische Bestrahlung wurde fortgeführt.

## Progress mit diffuser Lebermetastasierung

### Einleitung einer Immuntherapie mit Pembrolizumab

- Klinische Verschlechterung mit Inappetenz (CTC Grad III) und Mangelernährung
- Bildmorphologisch Tumorprogress
- Tumormarker S100 deutlich erhöht (21,090 µg/l)

### Erneute zielgerichtete Therapie mit Vemurafenib und Cobimetinib

- Klinisch rasche Verbesserung des Allgemeinzustandes, deutlicher Abfall der S100-Konzentration im Serum (Abb.1)
- radiologisch deutliche Regredienz der Metastasen

Unter der aktuell laufenden Therapie kam es erneut zu einer beherrschbaren Hyponatriämie sowie zu einer Hautreaktion

2004

2010 - 2011

2014

2016

08/2023

03/2024

07/2024

09/2024

12/2024

01/2025

04/2025

07/2025

2010: **Lymphknotenmetastasierung** axillär links

- Lymphknotendisektion und adjuvante Interferontherapie
- Abbruch nach sechs Monaten aufgrund von Nebenwirkungen

2011: Exzision mehrerer **subkutaner Metastasen** axillär links

## ED pulmonale Metastasierung

- bei BRAF-V600E-Mutation Einleitung einer Monotherapie mit **Vemurafenib** seit Juli 2014

Akut auftretende, schwere Agranulozytose sowie therapieresistente Hyponatriämie mit komplikativem Verlauf → nach Ausschluss anderer Ursachen **Abbruch der Therapie mit Dabrafenib/Trametinib** nach 7 Jahren

## Krankheitsprogress:

Solitäre Lungenmetastase, auf Patientenwunsch nur stereotaktische Bestrahlung

Intraabdominelle Metastasierung im Bereich der rechten Niere → Reeeinleitung mit **Encorafenib und Binimetinib**

Erneute Nebenwirkungen: Hyponatriämie, Diarrhö, Übelkeit, Fatigue und Hepatopathie

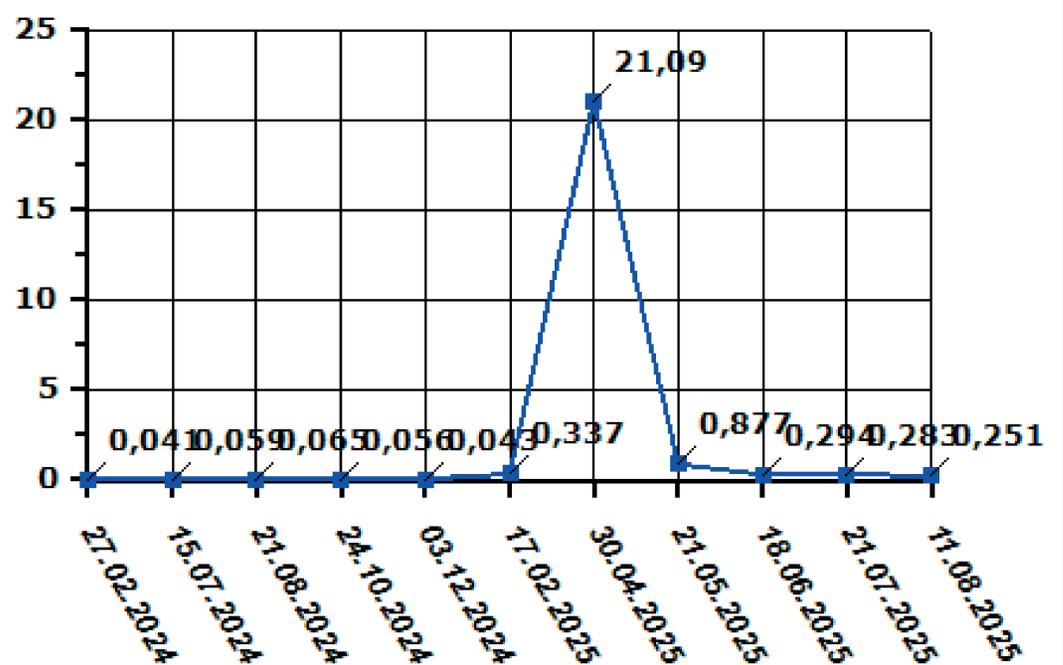


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf Tumormarker S100 i.S. (µg/l)

**Fazit:** Beeindruckend ist im vorliegenden Fall neben dem immer wieder dokumentierten Ansprechen auf die Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren der rasche Progress nach Beginn der Immuntherapie und Absetzen der Vortherapie mit BRAF-/MEK-Inhibition. Klinisch erscheint in einigen Fällen das Absetzen der BRAF-/MEK-Inhibitoren bei Progress das Wachstum dennoch weiter zu beeinflussen. Für die Zukunft sollte ggf. die Fortführung der zielgerichteten Therapie unter Umstellung auf eine Immuntherapie diskutiert und in Studien beobachtet werden.

## Literatur:

[1] Dummer R, Ascierto PA, Nathan P, Robert C, Schadendorf D (2020) Rationale for immune checkpoint inhibitors plus targeted therapy in metastatic melanoma: A review. JAMA Oncol 6:1957-1966. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4401.