Neoadjuvante Immuntherapie mit Pembrolizumab beim resektablen fortgeschrittenen Melanom – eine retrospektive, monozentrische Analyse am Universitätsklinikum Bonn

Zsofi Kulcsar[1], Luka de Vos-Hillebrand[1], Judith Sirokay[1], Jennifer Landsberg[1]

[1] Zentrum für Hauterkrankungen, Klinik für Dermatoonkologie und Phlebologie, Universitätsklinikum Bonn, 53127 Bonn

Hintergrund:

Neben dem Einsatz bei nicht resektablem oder metastasiertem Melanom gewinnt die Immuncheckpoint-Blockade zunehmend auch als neoadjuvante Therapiestrategie bei Patienten*innen mit resektablem, fortgeschrittenem Melanom an Bedeutung.

Der zugrunde liegenden immunologischen Hypothese zufolge soll das vom noch vorhandenen Tumor bereitgestellte Antigenspektrum die Aktivierung und klonale Expansion tumorspezifischer T-Zellen fördern und dadurch eine systemische Immunantwort induzieren, die auch nach der chirurgischen Resektion fortbestehen könnte (Versluis et al., 2020).

Die neoadjuvante Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab (**Phase-III-Studie NADINA**) sowie die neoadjuvant-adjuvante Pembrolizumab-Therapie (**Phase-II-Studie SWOG S1801**) zeigten bei Patient*innen mit resektablem, fortgeschrittenem Melanom einen signifikanten Vorteil gegenüber ausschließlich adjuvanten Therapiestrategien hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens (EFS).

Obwohl die neoadjuvante Anwendung von Pembrolizumab beim resektablen Melanom weiterhin außerhalb der zugelassenen Indikation erfolgt (Off-Label-Use), ermöglicht die Vorverlagerung von drei der insgesamt 18 Pembrolizumab-Gaben bei unveränderter Gesamt-Therapiedauer eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse.

Methoden:

In diese retrospektive, monozentrische Studie wurden 19 Patient*innen mit **fortgeschrittenem, initial resektablem kutanem Melanom** eingeschlossen, die zwischen Juli 2024 und August 2026 an der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Bonn eine **neoadjuvante Pembrolizumab-Therapie** erhielten. Alle Patientinnen wiesen ein Melanom im Stadium III mit makroskopischer Lymphknotenmetastasierung auf, teilweise begleitet von zusätzlichen kutanen oder subkutanen Metastasen. Nach neoadjuvanter Pembrolizumab-Therapie erfolgte die radiologische Beurteilung des Therapieansprechens mittels CT oder Sonographie. Anschließend war eine operative Resektion vorgesehen, sofern keine Progression mit Verlust der Resektabilität vorlag oder die Patient*innen den Eingriff ablehnten. Die operative Behandlung umfasste überwiegend eine Lymphadenektomie, teilweise kombiniert mit der Resektion von In-transit-Metastasen. Bei den operierten Patientinnen erfolgte eine histopathologische Untersuchung der entnommenen Lymphknoten.

Tabelle 1. Patientencharakteristika der Bonner-Kohorte

	Bonner-Kohorte (n = 19)				
Demografie		**Tumorstadium bei Therapiebeginn, n (%)**		**Krankheitsausbreitung bei Therapiebeginn, n (%)**	
Medianes Alter, Jahre	66	Stadium IIIB	4 (21)	Nur Lymphknotenmetastasen	14 (74)
Geschlecht, n (%)		Stadium IIIC	15 (79)	Subkutane Metastasen und synchrone Lymphknotenmetastasen	4 (21)
Weiblich	6 (32)				
Männlich	13 (68)	**BRAF-Mutationsstatus, n (%)**		Subkutane Metastasen	1 (5)
Primärtumor, n (%)		BRAF p.V600E mutiert	7 (37)		
Kutanes Melanom	19 (100)	Wildtyp	8 (42)		
Schleimhautmelanom	0 (0)	Mutationsstatus kürzlich angefordert	4 (21)		
Sonstiges	0 (0)				

Abbildung 1: Patientencharakteristika der Bonner Kohorte bei Beginn der neoadjuvanten Pembrolizumab-Therapie.

Ergebnisse:

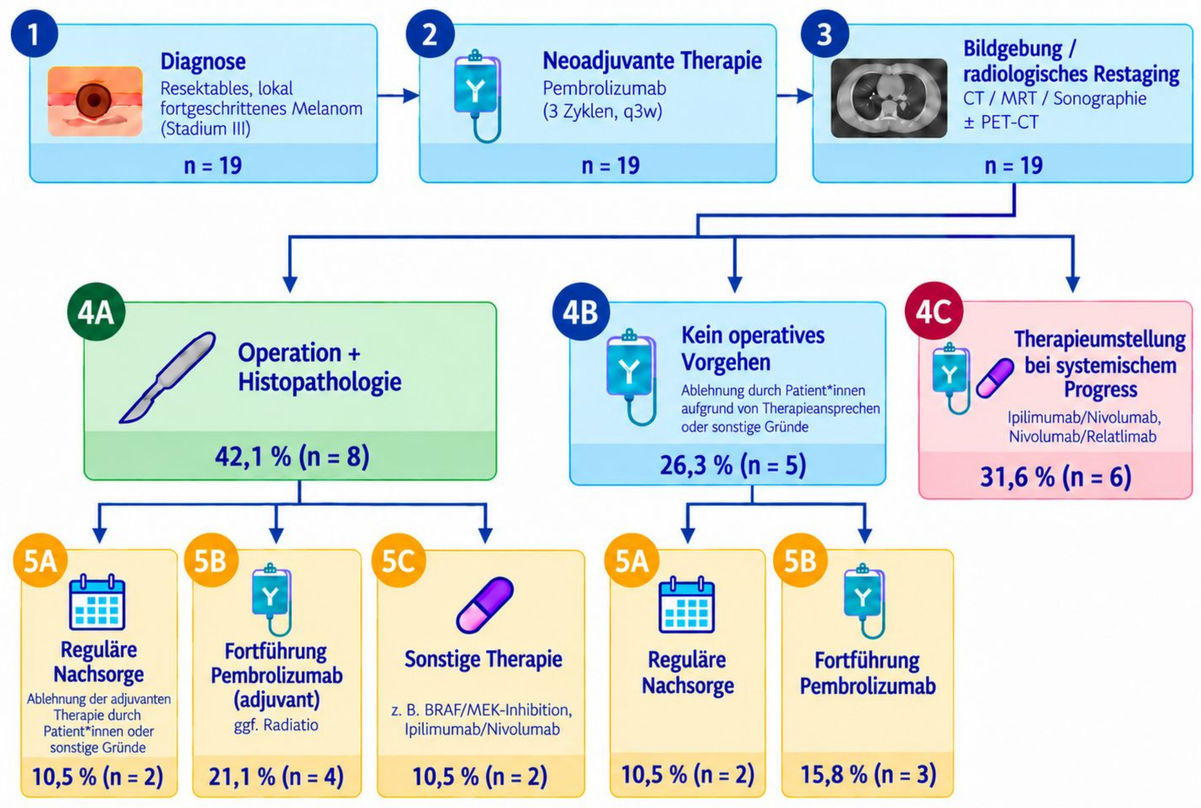


Abbildung 2: Schematische Darstellung des klinischen Behandlungsablaufs nach neoadjuvanter Pembrolizumab-Therapie in der Bonner Kohorte. Nach radiologischem Staging erfolgte bei 42,1 % der Patientinnen (n = 8) eine operative Resektion mit anschließender adjuvanter Therapie oder regulärer Nachsorge. Bei 57,9 % der Patientinnen (n = 11) erfolgte keine Operation; das weitere Management umfasste die Fortführung von Pembrolizumab, eine reguläre Nachsorge oder eine Therapieumstellung auf Ipilimumab/Nivolumab oder Nivolumab/Relatlimab bei systemischer Metastasierung.

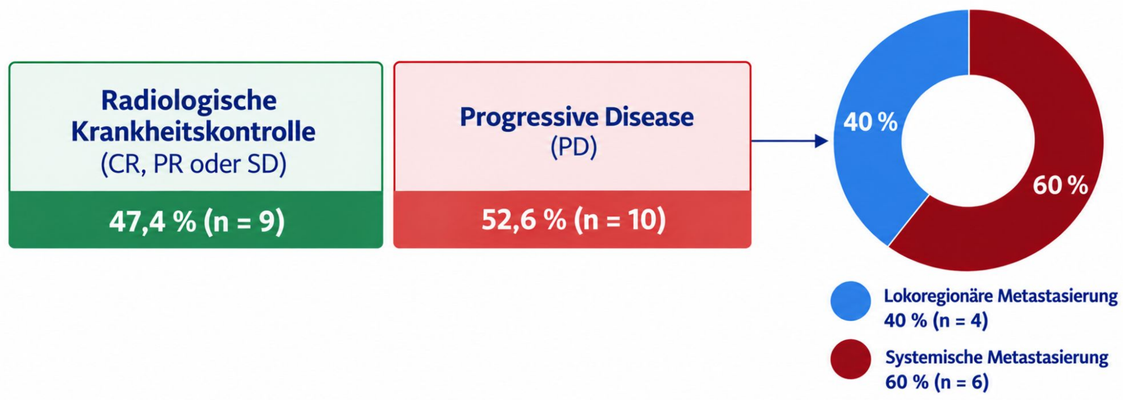


Abbildung 3: Radiologisches Therapieansprechen nach neoadjuvanter Pembrolizumab-Therapie, unterteilt in Krankheitskontrolle (CR, PR, SD) und progrediente Erkrankung (PD). Beim initialen radiologischen Restaging nach neoadjuvanter Pembrolizumab-Therapie wurde bei 47,4 % der Patientinnen (n = 9) eine radiologische Krankheitskontrolle (Disease Control Rate, DCR; CR + PR + SD) erreicht. Davon zeigten 21,1 % (n = 4) eine vollständige radiologische Remission (Complete Response, CR) und 15,8 % (n = 3) eine partielle radiologische Remission (Partial Response, PR). Bei weiteren 10,5 % (n = 2) lag eine stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) vor. Insgesamt wiesen 52,6 % der Patientinnen (n = 10) eine Progressive Disease (PD) auf, von denen 60 % (n = 6) eine systemische Metastasierung entwickelten.

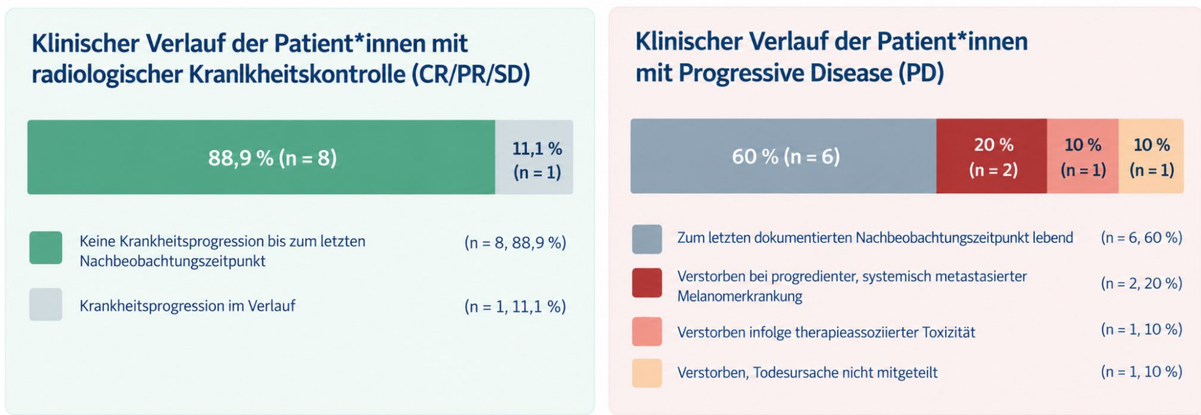


Abbildung 4: Klinischer Verlauf in Abhängigkeit vom initialen radiologischen Therapieansprechen. Bei 88,9 % der Patientinnen (n = 8) mit initialer radiologischer Krankheitskontrolle (CR, PR oder SD) war bis zum jeweils letzten dokumentierten Nachbeobachtungszeitpunkt kein EFS-Ereignis aufgetreten. In der Gruppe mit initialer Progressive Disease (PD) waren 40 % der Patientinnen (n = 4) im weiteren Verlauf verstorben. Bei 20 % (n = 2) trat der Tod im Rahmen einer progredienten, systemisch metastasierten Melanomerkrankung ein, bei 10 % (n = 1) infolge einer therapieassoziierten Toxizität der adjuvanten Behandlung; bei weiteren 10 % (n = 1) war die Todesursache nicht bekannt.

Ausblick: Neue neoadjuvante Therapiestrategien untersuchen die duale PD-1-/LAG-3-Blockade mit Nivolumab/Relatlimab (Opdualag) sowie deren Erweiterung um Ipilimumab zur Triple-Checkpoint-Inhibition (Phase-II-Daten, ASCO 2026).

Diskussion:

Die Bonner “Real-World-Daten” verdeutlichen die Heterogenität des klinischen Managements nach neoadjuvanter Pembrolizumab-Therapie und die Bedeutung individueller Patientenentscheidungen für die weitere Behandlungsplanung. Die bislang deutlich unter zwei Jahren liegende Nachbeobachtungsdauer der vorliegenden Kohorte schränkt die Aussagekraft hinsichtlich langfristiger onkologischer Endpunkte, insbesondere des ereignisfreien Überlebens (EFS), ein. Eine längere Nachbeobachtung ist daher erforderlich, um die Dauerhaftigkeit des Therapieansprechens und den langfristigen Krankheitsverlauf zuverlässiger beurteilen zu können.

Quellen:

1. **Patel SP, Othus M, Chen Y, et al.** Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023;388(9):813–823.
2. **Versluis JM, Long GV, Blank CU.** Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nat Med.*2020;26:475–484.
3. **Tarhini A, Eroglu Z, Zager JS, et al.** A phase II study of neoadjuvant ipilimumab-nivolumab-relatlimab (INR) combination immunotherapy in high-risk resectable melanoma. *J Clin Oncol.* 2026;44
4. Die Abbildungen wurde unter Verwendung von ChatGPT (OpenAI, GPT-6) mit integrierter KI-Bildgenerierung erstellt