

## Literatur

1. Tschandl, P, Codella N, Akay BN, Argenziano G, Braun RP, Cabo H, et al. Comparison of the accuracy of human readers versus machine-learning algorithms for pigmented skin lesion classification: an open, web-based, international, diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019;20:938–47.
2. Kränke T, Tripolt-Droschl K, Röd L, Hofmann-Wellenhof R, Koppitz M, Tripolt M. New AI-algorithms on smartphones to detect skin cancer in a clinical setting—A validation study. *PLoS One.* 2023;18:e0280670.
3. Cao K, Xia Y, Yao J, Han X, Lambert L, Zhang T, et al. Large-scale pancreatic cancer detection via non-contrast CT and deep learning. *Nat Med.* 2023;29:3033–43.
4. Foersch S, Glasner C, Woerl AC, Eckstein M, Wagner CD, Schulz S, et al. Multistain deep learning for prediction of prognosis and therapy response in colorectal cancer. *Nat Med.* 2023;29:430–9.
5. Kim C, Gadgil, SU, DeGrave AJ, Omiye JA, Cai ZR, Darneshjou R, Lee SI. Transparent medical image AI via an image–text foundation model grounded in medical literature. *Nat Med.* 2024;30:1154–65.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10325>

## Aktuelle Therapieansätze und Entwicklungen in der Behandlung von Melanomen

Zusammenfassung des Vortrags von Peter Kölblinger, Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Universität

Jahrestagung der ÖADF in Wien, ERSTE Campus Wien, 9.-11. Mai 2024

Die Behandlung von Melanomen orientiert sich an den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien. Dazu zählen die deutsche S3-Leitlinie von 2019, die europäische Leitlinie von 2022 sowie die häufiger aktualisierten amerikanischen Guidelines des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), deren jüngste Version aus dem Jahr 2024 stammt<sup>1-3</sup>.

Bei Melanomen werden die Primärtumoren anhand ihrer Assoziation mit UV-Strahlung in verschiedene Subtypen eingeteilt<sup>2</sup>: UV-assoziierte Melanome umfassen Low-cumulative sun-damage (CSD) und High-CSD-Melanome, während nicht-UV-assoziierte Melanome spitzoide, acrale, mukosale und uveale Melanome sowie solche aus kongenitalen oder blauen Nävi beinhalten. Molekularbiologisch betrachtet sind therapeutisch insbesondere BRAF-Mutationen relevant, da hierfür eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht. Etwa 70% aller Melanome sind T1-Melanome (Tumordicke  $\leq 1,0$  mm), die ein relativ geringes Metastasierungs- und Mortalitätsrisiko aufweisen. Dennoch sind T1-Melanome aufgrund ihrer Häufigkeit für die meisten melanombedingten Todesfälle verantwortlich<sup>4</sup>.

Die Therapie des Primärtumors besteht in der Exzision, wobei Sicherheitsabstände in Abhängigkeit von der Tumordicke eingehalten werden. Eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wird ab einer Tumordicke von 1,0 mm und bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Ulzerationen, erhöhter Mitoserate und jüngerem Lebensalter schon bei Tumoren ab 0,75 mm Dicke

## Current therapeutic approaches and developments in melanoma treatment

Summary of the presentation by Peter Kölblinger, Salzburg State Hospital, University Clinic for Dermatology

Annual Conference of the ÖADF in Vienna, ERSTE Campus Vienna, May 9-11, 2024

The treatment of melanoma is based on the current national and international guidelines. These include the German S3 guideline from 2019, the European guideline from 2022, and the frequently updated American guidelines from the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), the most recent version which dates from 2024<sup>1-3</sup>.

In melanomas, the primary tumors are classified into different subtypes based on their association with UV radiation<sup>2</sup>. UV-associated melanomas include low-cumulative sun-damage (CSD) and high-CSD melanomas, while non-UV-associated melanomas include spitzoid, acral, mucosal, and uveal melanomas, as well as those stemming from congenital or blue nevi. From a molecular biological point of view, BRAF mutations are particularly relevant from a therapeutic point of view, as targeted therapy is available for these. Around 70% of all melanomas are T1 melanomas (tumor thickness  $\leq 1.0$  mm), which have a relatively low risk of metastasis and mortality. Nevertheless, due to their frequency, T1 melanomas are responsible for most melanoma-related deaths<sup>4</sup>.

Treatment of the primary tumor consists of excision, whereby safety margins are maintained depending on the tumor thickness. A sentinel lymph node biopsy is recommended when the tumor thickness is 1.0 mm and up and additional risk factors such as ulceration, increased mitosis rate, and younger age exist. The positivity rates

empfohlen. Die Positivitätsraten bei Sentinel-Lymphknoten liegen bei Tumordicken < 1 mm bei 5-6%, bei Patienten unter 40 Jahren mit Tumordicken zwischen 0,75-1 mm bei 19,5%, und steigen bei Tumordicken > 4mm auf 42-57% an.

Laut NCCN-Guidelines sieht der Therapiealgorithmus für Melanome ab Stadium Ib/Ila eine Exzision des Primärtumors vor, wobei eine zusätzliche Sentinel-Lymphknoten-Biopsie möglich ist. Bei negativem Sentinel-Lymphknoten wird ab Stadium II B eine adjuvante Therapie mit PD-1-Antikörpern wie Nivolumab oder Pembrolizumab empfohlen. Bei positivem Sentinel-Lymphknoten spricht man von Stadium III, hier ist eine Schnittbildgebung plus adjuvante Therapie indiziert, entweder mit Nivolumab, Pembrolizumab oder mit der BRAF-/MEK-Inhibitor Kombination Dabrafenib/Trametinib. Studien zeigen, dass diese Therapien das Rezidivrisiko in Stadium Ib/c und III um etwa 50% reduzieren, der Effekt scheint jedoch in Stadium IIIa nicht signifikant zu sein.

Bei Stadium III mit Makrometastasen hat sich neuerdings die neoadjuvante Therapie als Standard etabliert. Dabei wird vor der Exzision der Makrometastase eine Immuntherapie mit PD-1-Antikörpern oder eine Immunkombinationstherapie gegeben. Diese Strategie konfrontiert das Immunsystem mit einem breiteren Spektrum an tumorassoziierten Antigenen, wodurch bei Tumorrezidiventwicklung mehr Antigene erkannt werden können und so eine effektivere Tumorsurveillance ermöglichen. Gleichzeitig dient eine pathologische Response als „Biomarker“ und kann für die weitere Therapieentscheidung herangezogen werden. Die randomisierte Phase-II-Studie SWOG S1801 verglich die adjuvante mit der neoadjuvanten Behandlung von Pembrolizumab bei Patienten mit Melanom im Stadium IIB bis IV. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Vorteil für neoadjuvant behandelte Patienten hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens<sup>5</sup>. Obwohl es noch keine offizielle Zulassung gibt, wird die neoadjuvante Behandlung international für die klinische Praxis empfohlen und ist mittlerweile auch in die österreichische Klinikroutine integriert<sup>6</sup>. Die neoadjuvante Therapie mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab führt nachweislich zu hohen pathologischen Ansprechraten und einem ausgezeichneten rezidivfreien Überleben bei Hochrisiko-Melanomen im Stadium III<sup>7</sup>. Auf der diesjährigen ASCO-Konferenz werden die Daten der NADINA-Studie (NCT04949113) präsentiert, und werden zeigen, ob sich die Kombination aus Ipilimumab plus Nivolumab als neuer Standard etabliert, und Pembrolizumab ablösen wird. Weiterhin wird intensiv der Einfluss der Lymphknotendisektion bei signifikantem pathologischen Ansprechen diskutiert. Eine Analyse der OpACIN-neo/PRADO-Studie zeigte, dass das Weglassen der Lymphknotendisektion bei Patienten mit major pathologic response (MPR) nach neoadjuvanter Behandlung mit Ipilimumab plus Nivolumab das rezidivfreie und fernmetastasenfreie Überleben nicht beeinträchtigt<sup>8</sup>. Sollten diese Ergebnisse in der NADINA-Studie bestätigt werden, könnte der zukünftige Ansatz folgendermaßen aussehen: Der Lymphknoten mit der Makrometastase wird markiert und nach zwei Gaben der Immuntherapie reseziert. Bei vollständigem oder nahezu voll-

for sentinel lymph nodes are 5–6% for tumor thicknesses < 1 mm and 19.5% for patients under 40 years of age with tumor thicknesses of 0.75–1 mm, and these rates increase to 42–57% for tumor thicknesses > 4 mm.

According to the NCCN guidelines, the treatment algorithm for melanomas from stage Ib/Ila and onwards recommends the excision of the primary tumor, whereby an additional sentinel lymph node biopsy is possible. If the sentinel lymph node biopsy is negative, adjuvant therapy with PD-1 antibodies such as nivolumab or pembrolizumab is recommended. If the sentinel lymph node biopsy is positive, this is referred to as stage III, and cross-sectional imaging plus adjuvant therapy is preferred. The latter is either with nivolumab, pembrolizumab, or, in the case of BRAF mutation, with the BRAF/MEK inhibitor dabrafenib/trametinib. Studies show that these therapies reduce the risk of recurrence in stages Ib/c and III by around 50%, but the effect does not appear to be significant in stage IIIa.

In stage III with macrometastases, neoadjuvant therapy has recently become established as the standard. This involves administering immunotherapy with PD-1 antibodies or an immune combination therapy before excising the macrometastasis. This strategy confronts the immune system with a broader spectrum of tumor-associated antigens, allowing more antigens to be recognized in the event of tumor recurrence and thus enabling more effective tumor surveillance. At the same time, a pathological response serves as a “biomarker” and can be used when making further therapy decisions. The randomized phase II study SWOG S1801 compared adjuvant with neoadjuvant treatment with pembrolizumab in patients with stage IIB to IV melanoma. The results show that patients receiving neoadjuvant treatment had a significant advantage in terms of recurrence-free survival<sup>5</sup>. Although not yet officially approved, neoadjuvant treatment is recommended internationally in clinical practice and has now also been integrated into the Austrian clinical routine<sup>6</sup>. Neoadjuvant therapy with the CTLA-4 antibody ipilimumab in combination with nivolumab has been shown to result in high pathologic response rates and excellent recurrence-free survival rates in high-risk stage III melanoma<sup>7</sup>. At this year’s ASCO conference, the data from the NADINA study (NCT04949113) have been presented; these show whether the combination of ipilimumab plus nivolumab will establish itself as the new standard and replace pembrolizumab. Furthermore, the influence of lymph node dissection in the event of a significant pathological response will be intensively discussed. An analysis of the OpACIN-neo/PRADO trial data showed that omitting lymph node dissection in patients exhibiting a major pathologic response (MPR) after receiving neoadjuvant treatment with ipilimumab plus nivolumab does not affect recurrence-free and distant metastasis-free survival rates<sup>8</sup>. If these results are confirmed in the NADINA trial, the future approach could be as follows: The lymph node with the macrometastasis

ständigem Ansprechen erfolgt keine Lymphknotendisektion und keine adjuvante Therapie. Bei unzureichendem Ansprechen wird hingegen eine Lymphknotendisektion und adjuvante Therapie durchgeführt.

Für Stadium IV, das hauptsächlich BRAF-mutierte Patienten betrifft ist die primäre Vorgehensweise die kombinierte Antikörpertherapie mit PD-1 plus CTLA-4 Antikörpern (Nivolumab plus Ipilimumab) oder PD-1 plus LAG-3 Antikörpern (Nivolumab plus Relatlimab), welche ein besseres Ansprechen zeigt als die BRAF/MEK-Inhibitor-Therapie (nur bei PatientInnen mit BRAF-mutierten Tumoren möglich) in der Erstlinie. Diese Empfehlung wurde bereits in die europäische Leitlinie aufgenommen, fehlt jedoch noch in der deutschen S3-Leitlinie.

Zukünftige Entwicklungen in der Behandlung des Melanoms umfassen eine Veränderung des Stagings, wahrscheinlich durch Kombinationen aus Genexpressionssignaturen und immunhistochemischen Scores für eine verbesserte Risikoeinschätzung. Die Rolle des Sentinel-Lymphknotens wird sich verändern und adjuvante Therapien werden vermutlich durch Kombinationsstrategien ergänzt werden. Neoadjuvante Therapien sind bereits Standard, wobei Kombinationstherapien wie Ipilimumab plus Nivolumab oder Nivolumab plus Relatlimab in Kürze neuer Standard werden könnten. Für fortgeschrittene Stadien sind mehr Second-Line-Studien wünschenswert, um die Therapieoptionen weiter zu verbessern.

**Redaktionelle Erstellung:** Dr.<sup>in</sup> Christine Rous

**Korrespondenz:** editors@skinonline.at

is marked and resected after two courses of immunotherapy are provided. If a complete or almost complete response is observed, no lymph node dissection and no adjuvant therapy are performed. If the response is insufficient, however, lymph node dissection and adjuvant therapy are performed.

In stage IV, which mainly affects BRAF-mutated patients, the primary approach is to combine antibody therapy with PD-1 and CTLA-4 antibodies (nivolumab plus ipilimumab) or PD-1 and LAG-3 antibodies (nivolumab and relatlimab), which shows a better response than BRAF/MEK inhibitor therapy in the first line. This recommendation has already been included in the European guideline, but is still absent from the German S3 guideline.

Future developments in the treatment of melanoma include a change in staging, probably by combining gene expression signatures with immunohistochemical scores for improved risk assessment. The role of the sentinel lymph node will change, and adjuvant therapies will probably be complemented by combination strategies. Neoadjuvant therapies are already standard, and combination therapies such as ipilimumab plus nivolumab or nivolumab plus relatlimab may soon become the new standard. For advanced stages, more second-line studies are desirable to further improve the treatment options.

**Editorial work:** Dr.<sup>in</sup> Christine Rous

**Correspondence:** editors@skinonline.at

## Literatur

1. AWMF online. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.3 – Juli 2020. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-024OLL\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2020-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-024OLL_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf)
2. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment—Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:256–84.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Melanoma: Cutaneous. Version 2.2024. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1492>
4. Landow SM, Gjelsvik A, Weinstock MS. Mortality burden and prognosis of thin melanomas overall and by subcategory of thickness, SEER registry data, 1992–2013. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):258–63.
5. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright Jr GP, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2023;388(9):813–23.
6. Garbe C, Dummer R, Amaral T, Amaria RN, Ascierto PA, Burton EM, et al. Neoadjuvant immunotherapy for melanoma is now ready for clinical practice. *Nat Med*. 2023;29(6):1310–2.
7. Versluis JM, Menzies AM, Sikorska K, Rozeman EA, Saw RPM, van Houdt WJ, et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Ann Oncol*. 2023;34(4):420–30.
8. Reijers ILM, Menzies AM, Versluis JM, Saw RP, van Houdt WJ, Kapiteijn E, et al. The impact of response-directed surgery and adjuvant therapy on long-term survival after neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in stage III melanoma: Three-year data of PRADO and OpACIN-neo. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16\_suppl):101.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10326>