

Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich

R. Dummer, S. Goldinger, J. Rinderknecht, N. Eggmann, L. Felderer, R. Braun, L.E. French

Melanomtherapie – ein Paradigma für die «personalized medicine»

Therapeutic approaches in Melanoma – a Paradigm for Personalized Medicine

Zusammenfassung

Fortschritte in der Molekularbiologie ermöglichen uns heute, das Melanom neu zu klassifizieren. Entsprechend wird das Melanom als heterogene Gruppe von Tumoren betrachtet. Die verschiedenen Subtypen werden charakterisiert durch spezifische genetische Veränderungen wie etwa die Kinase-mutationen B-RAF oder c-Kit. Diese spezifischen Subpopulationen, die durch Mutationsanalysen gefunden werden, bringen neue Therapieansätze, wie beispielsweise der Kinaseinhibitor Vemurafenib als systemische Therapie für das fortgeschrittene Melanom.

Zudem zeigt Interferon bei Patienten mit mikroskopisch nachweisbaren Tumormetastasen in den Lymphknoten oder bei ulzerierendem Primärtumor eine hohe Ansprechrate. Diese Entwicklung erlaubt uns, bei Patienten mit metastasierendem Melanom eine personalisierte Therapie zu etablieren.

Schlüsselwörter: Melanom – B-RAF – Vemurafenib – Ipilimumab – Interferon

Einleitung

Das Melanom der Haut ist heute eine relativ häufige Neoplasie. Wir gehen heute davon aus, dass jeder 70. Schweizer, der nach dem Jahr 2000 geboren ist,

ein Melanom entwickeln wird. Die Schweiz hat eine der höchsten Inzidenzen weltweit.

Für die Pathogenese erscheint auch heute vor allem die Belastung mit ultravioletter Bestrahlung der Haut wesentlich. Im letzten Jahr sind australische Daten publiziert worden [1], die zeigen, dass die regelmässige Anwendung von Lichtschutzmitteln mit einem hohen Lichtschutzfaktor die Inzidenz von neuen Melanomen an der Haut signifikant unterdrücken kann. Deshalb sollten alle Patienten mit malignem Melanom sowie Patienten mit erhöhtem Melanomrisiko darüber informiert werden, regelmässig Lichtschutzmittel anzuwenden.

Die meisten Hautmelanome können durch relativ einfache operative Eingriffe geheilt werden. Weniger als 20% der Melanome bilden Ableger in inneren Organen. Diese fortgeschrittenen Krankheitsstadien galten früher als nicht behandelbar. Milde Chemotherapeutika wurden seit mehreren Jahrzehnten eingesetzt, ohne dass jemals nachgewiesen wurde, dass diese Medikamente einen Einfluss auf die Überlebenszeit der behandelten Patienten haben.

Wir betrachten heute die Melanome als Neuralleisten-Tumoren, die somit mit anderen neuroiden Neoplasien verwandt sind. Heute verstehen wir diese Neuralleisten-Tumoren nicht mehr als eine ein-

zelnde Krankheit, sondern als eine Krankheitsgruppe, die sowohl klinisch als auch molekularbiologisch definiert werden kann [2].

Die neue Klassifikation der Melanome

Melanome ausgehend von der Epidermis

Das sogenannte superfiziell spreitende Melanom ist die häufigste Melanom-erkrankung. Dieses Melanom kommt überwiegend bei Patienten mittleren Lebensalters an intermittierend UV-exponierter Haut, wie z.B. dem Rücken, vor. Die Patienten sind typischerweise jünger als die anderer Melanomtypen und weisen typischerweise die Hauttypen 1 und 2 auf. Ebenso finden sich bei diesen Patienten häufig zahlreiche benigne melanozytäre Nävuszellnävus. Therapeutisch relevant ist, dass diese Erkrankungsgruppe typischerweise Mutationen im B-RAF-Gen aufweist, in der Regel die Punktmutation B-RAF-V600E [3].

Das klinisch vom superfiziell spreitenden Melanom der Haut abgegrenzte noduläre Melanom unterscheidet sich molekularbiologisch und bezüglich klinischen Assoziationen nicht vom superfiziell spreitenden Melanom und weist ebenfalls sehr häufig Mutationen im

B-RAF-Gen auf. Falls keine B-RAF-V600 Mutation (V600E, V600K) vorliegt, besteht häufig eine andere Mutation, wie eine N-RAS Mutation Q61 [4].

Das akrolentiginöse Melanom der Haut entspringt in der Leistenhaut oder im Bereich des Nagelapparates. Akrolentiginöse Melanome sind bei Kaukasiern selten. Diese Melanomtypen sind jedoch die häufigsten Melanome bei Patienten mit dunkler Haut oder Asiaten. Akrolentiginöse Melanome weisen ausgeprägte genetische Veränderungen mit umfangreichen genomischen Alterationen auf. Bezüglich therapeutisch relevanten genetischen Veränderungen muss die Mutation von c-Kit hervorgehoben werden [2]. Früher wurde eine Mutationsfrequenz von mehr als 10% vermutet. Realistischerweise ist allerdings eine Mutationsfrequenz von 5%. Akrolentiginöse Melanome haben auch eine gewisse Chance B-RAF Mutationen aufzuweisen. Klinisch können sie pigmentiert sein. Jedoch gibt es auch nicht zu selten amelanotische, akrolentiginöse Melanome, die häufig nicht erkannt werden und mit destruktiven Therapiemassnahmen angegangen werden, wie z.B. die Kryotherapie, in der Annahme, dass es sich um gutartige Warzen handelt. Deshalb werden diese Läsionen häufig erst bei einer hohen Tumordicke diagnostiziert und sind damit mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert.

Das Lentigo-maligna-Melanom ist in der Schweiz sehr häufig. Wir gehen davon aus, dass die ganzjährige intensive UV-Bestrahlung der Gesichtshaut hier eine Rolle spielt. Aufgrund der geographischen Lage wird ja in der Schweiz sehr viel Wintersport betrieben, was mit einer ganzjährigen intensiven UV-Belastung einhergeht. Das Lentigo-maligna-Melanom geht aus von der lichtgeschädigten Haut mit ausgeprägter aktinischer Elastose [5]. Es tritt typischerweise erst im höheren Lebensalter auf. Klinisch ist es initial sehr schwer, dieses von einer Lentigo solaris (gutartiger Altersfleck) zu

unterscheiden. Es wächst oft langsam über Jahrzehnte und wird immer wieder unter der Fehldiagnose Altersfleck mit destruktiven Therapiemassnahmen wie z.B. Lasern behandelt, was zu Diagnoseverzögerungen führen kann.

Akrolentiginöse Melanome weisen gelegentlich kit-Mutationen auf, und nur selten RAS- oder B-RAF Mutationen. Mukosale Melanome sind im Vergleich zu Melanomen der verhornenden Epithelien sehr selten. Prinzipiell können sie an allen Schleimhäuten auftreten. Sie werden gelegentlich sinonasal in der Mundschleimhaut und an den Genitalschleimhäuten beobachtet. Interessanterweise weisen Melanome der Genitalschleimhäute, insbesondere vulvovaginale Melanome wesentlich häufiger c-Kit Mutationen auf als sinonasale Melanome [6]. Die genetischen Veränderungen beim mukosalen Melanom sind sehr ausgeprägt und entsprechen eher den genomischen Veränderungen des akrolentiginösen Melanoms, als den superfiziell spreitenden Melanomen. Melanome vom nicht-epithelialen Ursprung, wie Aderhautmelanome oder Melanome, die dermal entstehen, z.B. aus einem vorbestehenden blauen Nävus (Naevus bleu) haben praktisch keine B-RAF oder RAS Mutationen, sondern GNAQ Mutationen oder Ähnliches [7].

Sehr selten entstehen Melanome auf dem Boden eines vorbestehenden Riesenzellnävus (häufig auch Tierfellnävus genannt). Bei diesen melanozytären Nävi besteht meist schon kongenital eine RAS Mutation. Weitere genetische Veränderungen führen dann zur vollständigen Transformation in ein malignes Geschehen.

Therapeutische Strategie

Chirurgische Massnahmen sind die ersten und einzigen therapeutischen Massnahmen, die bei primären Melanomen der Haut und der Schleimhäute angewandt werden. Nur wenn sie keine voll-

ständige Entfernung des Tumors ermöglichen, oder mit zu einschneidenden, kosmetisch nicht mehr akzeptablen Veränderungen einhergehen, kann alternativ die Radiotherapie eingesetzt werden. Eine systemische Therapie ist bei primären Melanomen nicht indiziert. Ab einer Tumordicke von 1 mm sollte jedoch eine Ausbreitungsdiagnostik erfolgen, die zunächst die lokoregionären Lymphknoten abklären und bei sehr dicken Melanomen oder bei Lymphknotenbefall auch andere Organe mit einschliessen muss. In diesem Zusammenhang ist die sogenannte Sentinel-Lymphknotenbiopsie besonders wichtig, da sie es erlaubt, Mikrometastasen festzustellen. Dies hat nicht nur prognostische Bedeutung, sondern auch therapeutische. Seit einigen Jahren wissen wir nun, dass eine adjuvante Therapie mit Interferon, insbesondere die niedrig dosierte Behandlung mit pegyliertem Interferon, besonders in dieser Krankheitsgruppe zu verbesserten Überlebenszeiten (rezidivfreies Intervall, fernmetastasenfreies Intervall) führen kann. Wichtig ist es auch zu wissen, ob ein ulzerierter Primärtumor vorliegt. Ist dies der Fall und liegen Mikrometastasen vor, hat die adjuvante Interferontherapie sogar einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und sollte mit dem Patienten auf jeden Fall diskutiert werden.

Indikation für die Mutationsanalyse

Die Mutationsanalyse von Melanomen ist dann notwendig, wenn eine systemische Therapie durchgeführt werden soll. Das ist typischerweise im metastasierten Stadium der Fall. Die Mutationsanalyse sollte bevorzugt an Metastasengewebe durchgeführt werden, da der Mutationsstatus zwischen Primärtumor und Metastasen nicht immer übereinstimmt [8]. Eine Mutationsanalyse des Primärtumors, insbesondere bei dünnen Melanomen ist nicht zu vertreten. Für eine Behandlungsmöglichkeit mit neueren Medikamenten im Rahmen von

klinischen Studien wird weiterhin häufig eine zentralisierte Mutationsanalyse verlangt, weshalb nebst der Bestimmung von Mutationen das ursprüngliche Tumorgewebe kontinuierlich eine zentrale Rolle für den betroffenen Patienten behält.

Individualisierte Therapie im Stadium der Fernmetastasierung

Sind bei einem Patienten mit Melanom Fernmetastasen aufgetreten, muss eine systemische Therapie geplant werden. Hierzu kommen B-RAF-Inhibitoren, c-Kit-Inhibitoren, Moleküle, die RAS-aktivierte Melanome blockieren können und systemische Immunmodulatoren wie Ipilimumab in Frage. Der bei uns gegenwärtig empfohlene Algorithmus für superfiziell spreitende, noduläre und akrolentiginöse Melanome empfiehlt zunächst eine Bestimmung von B-RAF, falls B-RAF negativ ist, eine Mutationsanalyse von N-RAS. Falls diese ebenfalls negativ bleibt und ein akrolentiginöses Melanom vorliegt, sollten noch die verschiedenen aktivierenden Mutationen von c-Kit untersucht werden.

Bei genitalen mukosalen Melanomen empfehlen wir primär die Untersuchung der verschiedenen Exons von c-Kit und nur bei negativem Befund, auch eine Untersuchung des B-RAF Gens. Je nach gefundener Mutation kommen dann verschiedene Medikamente zum Einsatz. Bei Vorliegen einer B-RAF-V600E- oder V600K-Mutation kann der Mutation-spezifische Kinaseinhibitor Vemurafenib eingesetzt werden. Dieses Molekül wurde speziell für die V600E Mutation entwickelt und blockiert das katalytische Zentrum der mutierten Kinase. Das Medikament ist seit Ende des letzten Jahres in der Schweiz zugelassen und wurde in nur wenigen Jahren entwickelt. Es zeigte bereits in Phase-I-Studien, nach Lösung von pharmakologischen Problemen, eine erstaunliche Antitumoraktivität. Primär

Key messages

- Die Melanomerkrankung wird heute in verschiedene Untertypen eingeteilt.
- Die Behandlungsentscheidungen hängen sehr von der individuellen Befundkonstellation, einschliesslich der Molekularbiologie ab.
- Die Interferon-Therapie mit pegylierten Interferonen hat einen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Subpopulationen von operativ behandelten Melanompatienten mit resezierten, ulzerierten Primärmelanomen und mikroskopischen Lymphknotenbefall.
- Metastasierende Melanome mit einer B-RAF Mutation sprechen mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine Behandlung mit einem selektiven B-RAF Hemmer, wie Vemurafenib an. Diese Behandlung hat einen gesicherten Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate bei dieser Patientengruppe.
- Melanompatienten sollten spezialisierten Zentren zugewiesen werden, die auch die neusten Therapiemassnahmen in klinischen Studien anbieten.

Lernfragen

1. Welche Antwort ist richtig? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)
 - a) Das superfiziell spreitende Melanom kommt bevorzugt auf der Gesichtshaut des älteren Patienten vor.
 - b) Das akrolentiginöse Melanom kann die Vaginalschleimhaut betreffen.
 - c) Die Bestimmung der B-RAF Mutation ist wichtig für die histopathologische Diagnose eines Primärmelanoms.
 - d) Das akrolentiginöse Melanom ist die häufigste Variante bei Menschen afrikanischer Abstammung.
2. Welche Aussage zur Therapie des Melanoms ist falsch? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)
 - a) Interferon alpha ist das einzige Medikament, das zur adjuvanten Therapie des Melanoms zugelassen ist.
 - b) Heute stehen Behandlungen zur Verfügung, die nachgewiesenermassen die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit metastasierendem Melanom verlängern können.
 - c) Vemurafenib wird bei c-Kit mutierten Melanomen eingesetzt.
 - d) Bei der Behandlung mit Vemurafenib muss die Haut regelmässig untersucht werden, da sowohl epitheliale als auch melanozytäre Neoplasien häufig auftreten.
 - e) Gemäss Studienergebnissen ist damit zu rechnen, dass die Überlebenschancen des Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen in den nächsten Jahren weiter verbessert werden.

sprechen fast alle Patienten darauf an. Leider ist die Remissionsdauer sehr unterschiedlich. In einer 2011 publizierten prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie, die Vemurafenib mit Dacarbazin verglichen hat, zeigte die Vemurafenib-Behandlung eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Intervalls [9].

Die Anwendung von Vemurafenib ist mit einem ganz besonderen Nebenwirkungsprofil verbunden. Auf der einen Seite ist Vemurafenib ein Photosensibilisator. Deshalb muss bei der Behandlung dieser Patienten ganz konsequent ein UVA-optimierter Lichtschutz durchgeführt werden, denn unsere Untersuchungen konnten nachweisen, dass fast aus-

schliesslich UVA und nicht UVB für die Photosensitivität unter Vemurafenib verantwortlich ist [10].

Ausserdem treten bei diesen Patienten sehr häufig Hautveränderungen auf. Diese beinhalten Phänomene, die durch eine gesteigerte Proliferation der Keratinozyten erklärbar sind. Hierzu gehören harmlose Hautveränderungen, wie palmo-plantare Hyperkeratosen, Keratosis pilaris und warzenähnliche Hautveränderungen (Papillome). Besorgniserregend ist jedoch das Auftreten von epithelialen, malignen Tumoren, die sich morphologisch und histopathologisch als Kera-toakanthome präsentieren können oder aber auch als spinozelluläre Karzinome. In unserem Patientengut konnten wir sogar ein desmoplastisch wachsendes, also hochaggressives spinozelluläres Karzinom der Haut unter Therapie mit Vemurafenib beobachten. Aber nicht nur neue epitheliale Tumoren können durch Vemurafenib induziert werden, sondern auch melanozytäre Tumoren. Diese Zweitmelanome wurden von verschiedenen Gruppen beobachtet und beschrieben [11]. Diese Melanome zeichnen sich immer durch einen Wildtyp-B-RAF aus. Es können jedoch NRAS-Mutationen vorliegen. Wir erklären uns das Spektrum der Hautveränderungen sowie die malignen Tumoren über eine paradoxe Aktivierung des Signalübertragungsweges [12].

Die initiale Ansprechrate und die häufig damit verbundenen Verbesserungen des Allgemeinzustands des Patienten mit einer verbesserten Überlebenszeit sind unter der Anwendung von B-RAF-Inhibitoren wie Vemurafenib [9] oder MEK-Inhibitoren [13] sehr eindrucksvoll. Leider ist der Therapieerfolg in der Regel zeitlich begrenzt. Die mittlere Ansprechdauer liegt in der Grössenordnung zwischen sechs und acht Monaten [14]. Umfangreiche wissenschaftliche Untersuchungen beschäftigen sich jetzt mit der Frage, wie B-RAF-mutierte Melanomzellen in der Lage sind, sich an die therapeutisch erzwungene Situation

zu gewöhnen und Resistenzmechanismen zu entwickeln [15,16].

Falls eine kit-Mutation vorliegt, die sich mit einem kit Kinase-Inhibitor hemmen lässt, kann sowohl Imatinib, als auch Nilotinib oder Sunitinib und andere Kinaseinhibitoren eingesetzt werden. An unserer Klinik bestehen umfangreiche Erfahrungen mit Imatinib [17]. Aktuell führen wir eine prospektiv randomisierte Studie mit Nilotinib durch, in der Patienten mit c-Kit Mutationen eingeschlossen werden.

Ganz aktuelle Ergebnisse, die an der Tagung der American Society of Clinical Oncology 2012 in Chicago vorgestellt wurden, zeigen, dass NRAS-mutierte Melanome eine gute Chance haben, auf die Behandlung mit einem MEK-Kinaseinhibitor [13] zu reagieren.

Neben diesen Melanom-subtypspezifischen therapeutischen Massnahmen stehen heute auch systemische Immuntherapien mit Ipilimumab oder im Rahmen von klinischen Studien mit Anti-PD1-Antikörper zur Verfügung. Diese Therapien wirken unabhängig vom Mutationsstatus.

Darüber hinaus sind inzwischen auch Impfstoffe etabliert, die bei speziellen Melanomuntergruppen wie z.B. Melanomen, die NY-ESO-1 exprimieren, eingesetzt werden.

Von den oben zusammengefassten Therapiemassnahmen lässt sich ableiten, dass die individualisierte Therapie des fortgeschrittenen Melanoms eine sehr sorgfältige Auswahl der Therapiemassnahmen beinhaltet, die eine intensive molekularbiologische Diagnostik erfordert. Sowohl die Diagnostik, als auch die Therapie sollte in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, wo neben den bereits zugelassenen Molekülen, mehr Vemurafenib, Ipilimumab und Imatinib sowie Nilotinib auch andere Moleküle, wie z.B. MEK-Inhibitoren zur Verfügung stehen. Inzwischen gibt es auch bereits

erste Hinweise, dass Kombinationsbehandlungen von B-RAF-Inhibitoren und MEK-Inhibitoren [18] bei unbehandelten oder mit Monotherapie vorbehandelten Patienten wirksam sein können. Im Hautkrebszentrum des Universitätsospitals Zürich stehen all die oben genannten Behandlungsoptionen und weitere im Rahmen von klinischen Studien zur Verfügung. Die Indikation dazu wird typischerweise im Hauttumorboard festgelegt.

Ausblick

In den letzten zwei Jahren sind ermutigende Ergebnisse erarbeitet worden [19]. Zum ersten Mal stehen Behandlungen zur Verfügung, die die Prognose von fortgeschrittenen Melanompatienten signifikant beeinflussen können. Die aktuelle Entwicklung ist sehr dynamisch, sodass kontinuierlich weitere, viel versprechende Optionen zur Verfügung stehen. Die weltweite Spitzenstellung der Schweiz im Bereich Melanomforschung hängt aber davon ab, dass trotz Zulassung der Medikamente weiterhin zahlreiche Patienten für Therapiestudien mit der nächsten Generation von Kinaseinhibitoren gewonnen werden können. Es zeichnet sich ab, dass hier möglicherweise noch mehr Antitumoraktivität bei verbesserter Verträglichkeit erhofft werden kann.

Abstract

Progress in molecular biology has facilitated a new classification for melanoma. Melanomas today are considered as a heterogeneous group of tumors. The different subtypes are characterized by specific genetic alterations, including mutations in kinase, such as B-RAF or c-kit. New medications like vemurafenib have been developed and are available for the systemic therapy of advanced melanomas in subpopulations identified by mutation tests. In addition, interferon ther-

apy holds the highest promises to dates in subpopulations of patients characterized by microscopic lymph node involvement and ulceration of the primary tumor. These developments are the first steps resulting in a personalized treatment approach for individuals affected by melanoma.

Key words: Melanoma – B-RAF – vemurafenib – ipilimumab – interferon

Résumé

Les progrès en biologie moléculaire ont facilité la création d'une nouvelle classification des mélanomes. Ces derniers sont considérés aujourd'hui comme un groupe hétérogène de tumeurs. Les différents sous-types sont caractérisés par des altérations génétiques spécifiques, y compris des mutations de kinases comme la B-RAF ou le c-kit. De nouveaux médicaments comme le vemurafenib ont été développés et sont disponibles pour le traitement systémique de mélanomes à un stade avancé dans des sous-populations identifiées par des tests génétiques. De plus, le traitement par interféron est très prometteur actuellement dans des sous-populations de patients caractérisées par une atteinte microscopique ganglionnaire et des ulcérations de la tumeur primitive. Ces développements constituent les premières étapes dans l'approche du traitement individualisé des malades atteints de mélanome.

Mots-clés: mélanome – B-RAF – vemurafenib – ipilimumab – interféron

Bibliographie

- Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM: Reduced melanoma after regular sunscreen use: Randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29: 257-263.
- Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC: The melanomas: A synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 879-897.
- Garnett MJ, Marais R: Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 2004; 6: 313-319.
- Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von Moos R: Updated swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13320.
- Curtin JA, Fridlyand J, Gageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al.: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2135-2147.
- Schoenewolf NL, Bull C, Belloni B, Holzmann D, Tonolla S, Lang R, et al.: Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of kit expression and mutations. *Eur J Cancer* 2012; Mar 28, Epub ahead of print.
- Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al.: Mutations in gna11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 2191-2199.
- Yancovitz M, Litterman A, Yoon J, Ng E, Shapiro RL, Berman RS, et al.: Intra- and inter-tumor heterogeneity of braf (v600e) mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS One* 2012; 7: e29336.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with braf v600e mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-2516.
- Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM: Ultraviolet a and photosensitivity during vemurafenib therapy. *N Engl J Med* 2012; 366: 480-481.
- Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, Lacouture ME, Busam K, Carvajal RD, et al.: Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in advanced melanoma patients undergoing selective braf inhibition. *J Clin Oncol* 2012; Epub ahead of print.
- Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al.: Ras mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with braf inhibitors. *N Engl J Med* 2012; 366: 207-215.
- Kirkwood JM, Bastholt L, Robert C, Sosman J, Larkin J, Hersey P, et al.: Phase II, open-label, randomized trial of the mek1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolomide in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 555-567.
- Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al.: Survival in braf v600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012; 366: 707-714.
- Dummer R, Flaherty KT: Resistance patterns with tyrosine kinase inhibitors in melanoma: New insights. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 150-154.
- Zipser MC, Eichhoff OM, Widmer DS, Schlegel NC, Schoenewolf NL, Stuart D, et al.: A proliferative melanoma cell phenotype is responsive to raf/mek inhibition independent of braf mutation status. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 326-333.
- Schoenewolf NL, Urosevic-Maiwald M, Dummer R: Tumour heterogeneity of mucosal melanomas during treatment with imatinib. *Br J Dermatol* 2011; 165: 419-424.
- Infante JR, Fecher LA, Nallapareddy S, Gordon MS, Flaherty KT, Cox DS, et al.: Safety and efficacy results from the first-in-human study of the oral mek 1/2 inhibitor gsk1120212. *J Clin Oncol* 2011; 28: Abstract 2503.
- Dancey JE, Bedard PL, Onetto N, Hudson TJ: The genetic basis for cancer treatment decisions. *Cell* 2012; 148: 409-420.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Reinhard Dummer
Stv. Klinikdirektor
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich

reinhard.dummer@usz.ch

1. Antwort (d) ist richtig.
2. Antwort (c) ist richtig.

Antworten zu den Lernfragen