

#### Korrespondenzadresse

An die Mitglieder des  
Vereins für Hautkrebsforschung

Verein für Hautkrebsforschung  
Prof. Dr. med. Reinhard Dummer  
Präsident  
Dermatologische Klinik  
UniversitätsSpital Zürich  
Gloriastrasse 31  
8091 Zürich

Zürich, 26. September 2017

Tel 044 255 25 07  
Reinhard.dummer@usz.ch  
www.skincancer.ch

## NEWSLETTER Nummer 18

### Neuigkeiten von der ESMO (European Society for Medical Oncology) und weitere relevante "News"

Sehr geehrte Mitgliederinnen und Mitglieder, Vorstandsmitglieder sowie Förderer des Vereins für Hautkrebsforschung

Aus aktuellem Anlass senden wir Ihnen sozusagen «ausserordentlich» einen Newsletter zum diesjährigen ESMO-Kongress zu :

Vom **8. – 12. September 2017** fand **die Jahrestagung der European Society of Medical Oncology in Madrid** statt. Für das Melanom der Haut gab es eine ganze Reihe von bahnbrechenden Ergebnissen.

Gleich drei verschiedene Studien (mit massgeblicher Mitarbeit des „Zürcher Dermatoonkologie-Teams“) untersuchten zielgerichtete und Immuntherapeutika in der adjuvanten Therapie des Melanoms.

- In der sogenannten BRIM-8 Studie wurde der BRAF Inhibitor Vemurafenib adjuvant untersucht. Das Medikament wurde über einen Zeitraum von einem Jahr als Monotherapie eingesetzt. In der adjuvanten Situation also nach Entfernung aller klinisch manifesten Tumorerkrankungen im Stadium IIC bis Stadium IIIC. In der Hochrisikogruppe (Stadium IIIC) waren die Ergebnisse nicht signifikant. Für die anderen Gruppen fand sich eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens.
- In einer ähnlichen Studie wurde Dabrafenib und Trametinib getestet. Eingeschlossen wurden Patienten mit Stadium III nach kompletter *Lymphadenektomie*. Dabrafenib und Trametinib wurden in der üblichen Dosierung eingesetzt. Diese Studie zeigte positive Ergebnisse für alle Endpunkte wie progressionsfreies Überleben, fernmetastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben. Die Hazard Ratio liegt für das rezidivfreie Überleben bei 0.47, für das Gesamtüberleben bei 0,57. Damit empfiehlt sich diese Behandlung in der adjuvanten Situation von Hochrisiko-Melanompatienten.
- Auch mit Immuntherapeutika wurde die adjuvante Situation untersucht. Im Rahmen einer grossen internationalen Studie wurde die Behandlung mit Ipilimumab 10mg pro kg Körpergewicht in drei wöchentlichen Abständen bis Woche 12 dann alle 3 Monate verglichen mit einer Behandlung mit Nivolumab (Fixdosis 20mg alle 2 Wochen Behandlungsdauer in beiden Armen ein Jahr). Hier fand sich ein eindeutig positiver hochsignifikanter Effekt für Nivolumab mit einem verbesserten *relapse-free survival* mit einer Hazard Ratio von 0.65 gegenüber Ipilimumab. Dieser Effekt war über alle Subgruppen signifikant. Da ja die Behandlung mit Ipilimumab auch nachgewiesenermassen positive Effekte aufweist, können wir davon ausgehen, dass auch die PD-1 Behandlung zu einer ca. 50%igen Verbesserung des Gesamtüberlebens führt.

Zusammenfassend ergeben sich nun neue Behandlungsoptionen für die adjuvante Therapie die auch die üblichen Vorgehensweisen wie operative Massnahmen oder Bestrahlungstherapie beeinflussen werden. Wir sind sehr gespannt, wie sich diese Ergebnisse effizient in die klinische Patientenversorgung integrieren lassen.

## Weitere News

### **Nature Medicine Paper – jetzt online: "Bazex Dupre Christol" unter wesentlicher Mitarbeit des Teams in Lausanne unter Prof. Dr. Daniel Hohl:**

« Mutations in *ACTRT1* and its enhancer RNA elements lead to aberrant activation of Hedgehog signaling in inherited and sporadic basal cell carcinomas »

[Nat Med.](#) 2017 Sep 4. doi: 10.1038/nm.4368. [Epub ahead of print]

Elodie Bal, **Hyun-Sook Park**, Zakia Belaid-Choucair, Hülya Kayserili, Magali Naville, Marine Madrange, **Elena Chiticariu**, Smail Hadj-Rabia, Nicolas Cagnard, **Francois Kuonen**, **Daniel Bachmann**, **Marcel Huber**, Cindy Le Gall, Francine Côté, Sylvain Hanein, Rasim Özgür Rosti, Ayca Dilruba Aslanger, Quinten Waisfisz, Christine Bodemer, Olivier Hermine, Fanny Morice-Picard, Bruno Labeille, Frédéric Caux, Juliette Mazereeuw-Hautier, Nicole Philip, Nicolas Levy, Alain Taieb, Marie-Françoise Avril, Denis J Headon, Gabor Gyapay, Thierry Magnaldo, Sylvie Fraitag, Hugues Roest Crollius, Pierre Vabres, **Daniel Hohl**, Arnold Munnich & Asma Smahi

Das Basalzellkarzinom (BZK) ist der häufigste menschliche maligne Tumor. In der Schweiz erkrankt eine von drei Personen während ihres Lebens an einem BZK. Trotz seiner relativ geringen Mortalität, ist seine Morbidität hoch und mit einer hohen persönlichen Belastung sowie enormen, steigenden Gesundheitskosten in einer wachsenden alternden Bevölkerung verbunden. Die Identifizierung molekularer Schlüsselmechanismen ist essenziell für die Entwicklung neuer Strategien in Behandlung und Prävention. BZK mit hohem Risiko sind schlecht begrenzte, rezidivierende Tumoren mit metatypischem, sklerosierendem oder infiltrativem Wachstum, und können auf konventionelle oder spezifisch auf Sonic Hedgehog gezielte Therapien resistent werden. Die vor kurzem eingeführten Smoothened Inhibitoren reduzieren wohl das Wachstum der BZK, zerstören aber nicht seine Stammzellen. Die Tumoren rezidivieren nach Therapierunterbruch und können resistent werden.

Mit ARP-T1 (Actin Related Protein-Testis1) hat unsere Lausanner Equipe in Zusammenarbeit mit dem Imagine Institut des Necker Spitals in Paris den genetischen Mechanismus bei der Entstehung des Bazex-Dupré-Christol Syndroms identifiziert, welcher zu einer Anfälligkeit auf BZK führt. ARP-T1 bindet unter anderem direkt an den GLI1-Promoter und bremst die Expression von GLI1. Der Verlust von ARP-T1 in Patienten mit Bazex-Dupré-Christol Syndrom führt zu einer Aktivierung des Sonic Hedgehog Signalmechanismus. Dieser neue molekulare Mechanismus mit den Tumor-Suppressor Eigenschaften von ARP-T1 kann nun dazu dienen, neuartige Strategien zur Behandlung des BZK und anderer GLI1 abhängiger Tumoren zu entwickeln.

Prof. Dr. Daniel Hohl, CHUV Lausanne

### **Aktuelle Stellungnahme Verein Hautkrebsforschung zum Thema : Methadon – Bedeutung / Rolle bei der Melanom-Behandlung (s. auch Newsletter Nr 17, VHKG Juni 2017)**

Auf Anfrage von Patienten haben Frau Dr. Marie-Charlotte Brügggen und Prof. Dr. Mirjana Maiwald umfangreiche Literaturrecherchen eingeleitet und mit der Forscherin Kontakt aufgenommen.

Aus unserer Sicht liegen zurzeit keine Anhaltspunkte vor, dass Methadon beim Melanom hilfreich ist. Unsere eigenen Experimente (Behandlung von Melanomzellen mit Methadon im Reagenzglas) bestätigen dies. Wir raten somit von einer Behandlung mit Methadon ab.

Der Schweizer Arbeitskreis für Krebskrankheiten hat eine ähnliche Stellungnahme abgegeben, ein Interview hierzu finden Sie unter folgendem Link;

<https://m.srf.ch/sendungen/tagesgespraech>

## Preis-Verleihung: Pierre Fabre Skin Cancer Award 2017

An der diesjährigen SGDV-Jahresversammlung am 7. September 2017 in Basel wurde der Pierre Fabre Forschungspreis an Phil Cheng, PhD, Dermatologische Klinik USZ.

Dies für seine Arbeit zum Thema "**Uncovering novel resistance mechanisms to BRAF and MEK inhibition by integrative RNAseq and targeted panel sequencing**".

Wir gratulieren herzlich.



### Beschreibung seines Projekts: Phil Cheng

*«This project is looking for genetic and non-genetic resistance mechanisms to BRAF inhibition in BRAF mutated melanoma patients and MEK inhibition in NRAS mutated patients. Using next generation sequencing technologies like RNA sequencing and targeted gene sequencing, we can find specific gene expression signatures and genetic mutation signatures in resistant patients. This study could potentially provide biomarkers and prognostic factors for melanoma patients undergoing BRAF inhibitors and MEK inhibitors.»*

Freundliche Grüsse

Verein für Hautkrebsforschung

Prof. Dr. Reinhard Dummer, Präsident

Prof. Dr. Daniel Hohl, Vizpräsident

Catherine Frey-Blanc, Quästorin