

Joseph-Plenck-Ehrenvorlesung

Neoadjuvante systemische Therapie versus primäre Operation beim Melanom: Ein Paradigmenwechsel in der Dermatoonkologie

Zusammenfassung des Vortrags von Axel Hauschild im Rahmen der ÖGDV-Jahrestagung in Wien, 28. November 2025.

Bereits vor Jahren erkannte man beim Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), dass eine Vorbehandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib bei lokal fortgeschrittenen Tumoren zu einer signifikanten Tumorverkleinerung führt [1].

Der Kern des neoadjuvanten Ansatzes liegt in der Immuncheckpoint-Blockade vor der chirurgischen Resektion. Während beim traditionellen adjuvanten Vorgehen der Tumor entfernt wird und die Immuntherapie anschließend auf verbleibende Tumorzellen und Mikrometastasen wirkt, bleibt beim neoadjuvanten Ansatz die Tumormasse als Antigenquelle erhalten. Die neoadjuvante Immuntherapie bewirkt zudem eine breitere Immunantwort, kann eine Tumoresektion begünstigen, und zeigt die Effektivität der Behandlung an [2]. Die Präsenz von Neoantigenen unter Therapie induziert eine deutlich diversere und spezifischere Population zytotoxischer T-Lymphozyten [3]. Initial „kalte“ Tumoren – charakterisiert durch geringe PD-L1-Expression und wenige infiltrierende Lymphozyten – werden in immunogene, „heiße“ Tumoren transformiert.

Eine im New England Journal of Medicine publizierte Phase-II-Studie untersuchte den Einsatz von vier Zyklen Cemiplimab beim kutanen Plattenepithelkarzinom [4, 5]. Die Ergebnisse der präoperativen Anwendung waren beeindruckend, mit 63% der Patienten, die eine pathologisch komplette Remission (pCR) (definiert durch Nichtvorhandensein lebensfähiger Tumorzellen bei der histopathologischen Untersuchung) in einem 2-Jahres-Update zeigten 37 der 40 Patienten mit pCR (92,5%) kein Rezidiv.

Der Durchbruch gelang mit der von Christian Blank geleiteten NADINA-Studie. In dieser randomisierten Phase-III-Studie erhielten Patienten mit operablen Lymphknotenmetastasen entweder den bisherigen Standard (totale Lymphadenektomie gefolgt von adjuvanter Therapie) oder zwei Zyklen neoadjuvantes Ipilimumab/Nivolumab vor der Operation [6–8]. Das ereignisfreie Überleben (Event-Free Survival, EFS) wurde durch den neoadjuvanten Ansatz um 68% verbessert. Insgesamt erreichten 63% der Patienten eine pCR. Patienten mit einer Major Pathological Response (MPR), definiert als < 10% verbliebenen Tumorzellen, zeigten exzellente Langzeitprognosen, selbst wenn auf eine anschließende adjuvante Therapie verzichtet wurde.

Laut Hauschild ist die pathologische Response nicht nur ein Therapieergebnis, sondern auch ein entscheidender Biomarker für die weitere Behandlungsstrategie.

Redaktionelle Erstellung: Florence Boulmé
Korrespondenz: editors@skinonline.at

Joseph-Plenck-Honorary Lecture

Neoadjuvant systemic therapy versus primary surgery for melanoma: A paradigm shift in dermatology

Summary of the lecture by Axel Hauschild at the ÖGDV Annual Meeting in Vienna, 28 November 2025.

Years ago, it became evident that pretreatment with the tyrosine kinase inhibitor imatinib in patients with locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) results in significant tumor shrinkage [1].

The key aspect of the neoadjuvant approach is to administer an immune checkpoint blockade prior to surgical resection. In the traditional adjuvant strategy, the tumor is removed first, and immunotherapy subsequently targets residual tumor cells and micrometastases. When taking the neoadjuvant approach, however, the tumor mass remains in place as a source of antigens. Neoadjuvant immunotherapy not only facilitates tumor resection but also elicits a broader and more robust immune response, providing an early indication of treatment efficacy [2]. The presence of neoantigens during therapy induces a markedly more diverse and specific population of cytotoxic T lymphocytes [3]. Initially “cold” tumors—characterized by low PD-L1 expression and sparse lymphocyte infiltration—can thus be transformed into immunogenic, “hot” tumors.

A phase II study published in *The New England Journal of Medicine* evaluated four cycles of neoadjuvant cemiplimab in patients with cutaneous squamous cell carcinoma [4,5]. The results of the preoperative treatment were striking: 63% of patients experienced pathological complete remission (pCR), defined as the absence of viable tumor cells upon histopathological examination. At the two-year follow-up, 37 of the 40 patients with pCR (92.5%) were still recurrence-free.

A major breakthrough came with the NADINA study led by Christian Blank. In this randomized phase III trial, patients with operable lymph node metastases received either the previous standard of care—total lymphadenectomy followed by adjuvant therapy—or two cycles of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab prior to surgery [6–8]. Event-free survival (EFS) improved by 68% when using the neoadjuvant approach. Overall, 63% of patients achieved pCR. Patients displaying a major pathological response (MPR), defined as having fewer than 10% residual tumor cells, demonstrated excellent long-term outcomes, even when subsequent adjuvant therapy was omitted.

According to Hauschild, the pathological response represents not only a treatment outcome but also a key biomarker for guiding further therapeutic decisions.

Editorial preparation: Florence Boulmé
Correspondence: editors@skinonline.at

Literatur | References

1. Ugurel S, Mentzel T, Utikal J, Helmbold P, Mohr P, Pföhler C, et al. Neoadjuvant imatinib in advanced primary or locally recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: a multicenter phase II DeCOG trial with long-term follow-up. *Clin Cancer Res.* 2014;20:499-501.
 2. Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nat Med.* 2020;26:475-84.
 3. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med.* 2018;24:1655-61.
 4. Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, Divi V, Ruiz ES, Lipson EJ, et al. Neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;387:1557-68.
 5. EMA – European Medicines Agency: Libtayo (Cemiplimab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>. Accessed on Jan 2026.
 6. EMA – European Medicines Agency: Yervoy (Ipilimumab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>. Accessed on Jan 2026.
 7. EMA – European Medicines Agency: Opdivo (Nivolumab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>. Accessed on Jan 2026.
 8. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, van de Wiel BA, Menzies AM, Lopez-Yurda M, et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2024;391:1696-708.
-