



Nationale
Versorgungskonferenz
Hautkrebs

Melanom

Eine Entscheidungshilfe zur
adjuvanten Therapie



IMPRESSUM

Herausgeber

Nationale Versorgungskonferenz Hautkrebs (NVKH) e. V.
c/o Elbeklinikum Buxtehude Hautklinik
Am Krankenhaus 1
21614 Buxtehude
E-Mail: info@nvkh.de

Der Verein wird vertreten durch den Vorsitzenden:
Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf, Essen

Die inhaltliche Ausarbeitung der Informationsbroschüre wurde in Absprache mit dem Vorstand des NVKH e. V. realisiert.

Die Erstellung der Broschüre ist durch das medizinisch-wissenschaftliche Beiratsgremium und Patientenvertreterinnen erfolgt:

Prof. Dr. med. Carola Berking, Erlangen
Prof. Dr. med. Jessica Hassel, Heidelberg
Prof. Dr. med. Friedegund Meier, Dresden
Dr. Theresa Steeb, MPH, Erlangen
PD Dr. med. Lisa Zimmer, Essen

sowie
Katharina Kaminski
Astrid Doppler (beide Melanom Info Deutschland e. V.)

Der Druck der Broschüre wurde partiell durch die finanzielle Unterstützung von MSD Sharp & Dohme GmbH ermöglicht.

Die Informationsbroschüre kann unter www.nvkh.de als PDF heruntergeladen werden.

Text und Redaktion:
MEDEA GmbH, Saarbrücken

Stand: 08/2022

Vorwort

Ihr Arzt/Ihre Ärztin hat Ihnen diese Broschüre gegeben, weil für Sie möglicherweise eine adjuvante Therapie in Frage kommt. Wahrscheinlich haben Sie sich als erstes gefragt, was das überhaupt ist. Kurz gesagt handelt es sich dabei um eine Behandlung, die zusätzlich nach einer Operation erfolgt. Das Wort „adjuvant“ kommt aus dem Lateinischen und bedeutet „helfen“ oder „unterstützen“. Und genau das ist der Zweck dieser Therapien: Sie werden ergänzend zur Operation eingesetzt, damit es möglichst nicht zu einem Rückfall kommt.

Wenn Veränderungen in der Haut auftreten, die sich als schwarzer Hautkrebs (Melanom oder malignes Melanom) herausstellen, wird in der Regel operiert. Viele PatientInnen sind erleichtert, wenn der Krebs herausgeschnitten wurde, denn oft ist die Erkrankung damit geheilt.

Aber auch wenn der Tumor mit der Operation vollständig entfernt wurde, können möglicherweise Tumorzellen oder kleinste Metastasen, die nicht mit den heute gängigen Methoden nachweisbar sind, im Körper verbleiben. Um auch diese zu bekämpfen und einen Rückfall zu verhindern, werden adjuvante Therapien eingesetzt.

Es gibt verschiedene solcher Therapien. Sie wirken entweder lokal, also am Ursprungsort des Tumors, wie die Strahlentherapie, oder es handelt sich um Medikamente, die im ganzen Körper aktiv sind. Diese Medikamente zerstören verbliebene Krebszellen dort, wo sie sich befinden. Seit einiger Zeit stehen für PatientInnen mit einem Melanom Medikamente zur Verfügung, die das Risiko senken können, dass der Tumor erneut auftritt oder mit Metastasen zurückkommt. Es handelt sich um zielgerichtete Therapien und Immuntherapien. Mit dieser Broschüre wollen wir Sie informieren, wie diese Medikamente wirken und wie sie angewendet werden.

Inhaltsverzeichnis

3

VORWORT

6

ÜBERBLICK: WELCHE THERAPIE IN WELCHEM STADIUM?

6

Stadien I bis IV

8

Stadium II und III im Detail

10

ADJUVANTE THERAPIE

10

Adjuvante Therapie – warum?

11

Adjuvante Therapie – wann?

11

Stadium I

11

Stadium II

11

Stadien III und IV

12

Adjuvante Therapie – womit?

12

Strahlentherapie

13

Medikamente

13

Immuntherapie mit PD-1-Hemmern

14

Zielgerichtete Therapie mit BRAF-/MEK-Hemmern

16

Welche adjuvante Therapie ist für mich geeignet?

18

WIRKMECHANISMEN

18

Wie wirkt die Immuntherapie mit PD-1-Hemmern?

19

Wie wirken zielgerichtete Therapien?

19

Was ist eine BRAF-Mutation?

19

Den Tumor direkt angreifen: Kombinationstherapie bei BRAF-Mutation

THERAPIEBEGLEITUNG

21

Immuntherapie mit PD-1-Hemmern

21

Zielgerichtete Therapie

22

NACHSORGE

24

CHECKLISTEN

26

GLOSSAR

28

WEITERFÜHRENDE INFORMATIONEN

30

QUELLEN

31

Überblick: Welche Therapie in welchem Stadium?



Sowohl die Heilungschancen als auch die Therapie hängen beim Melanom wesentlich vom Stadium der Erkrankung ab. Dieses wird nach einheitlichen, international gültigen Vorgaben bestimmt.^{1,2}

Entscheidende Fragen für die Ermittlung des Stadiums sind:

- ▶ Wie dick ist der Tumor bzw. wie weit ist er in die Tiefe eingedrungen? Trägt er auf seiner Oberfläche kleine, mikroskopisch sichtbare Verletzungen (in der Medizin auch Ulzerationen genannt)?
- ▶ Sind Lymphknoten befallen, und wenn ja, welche und wie viele?
- ▶ Gibt es Absiedlungen (Metastasen) in anderen Organen?

Stadien I bis IV

Ist der Tumor noch klein und wächst nur oberflächlich, sind die Aussichten auf eine vollständige Genesung am größten. Es wird deshalb zunächst immer versucht, den Tumor durch eine Operation vollständig zu entfernen. In den frühen **Stadien I bis IIA** kann damit in der Regel bei sehr vielen PatientInnen eine Heilung erzielt werden.¹

Je tiefer ein Tumor in die Haut eingedrungen ist, desto größer ist das Risiko, dass er sich über die Lymphgefäße oder über die Blutgefäße ausbreiten kann. Wenn sich der Tumor auf diese Weise über seinen unmittelbaren Entstehungsort hinaus unsichtbar ausgebreitet hat, kann es sein, dass durch die Operation nicht alle Krebszellen aus dem Körper entfernt werden können. In diesem Fall wird empfohlen, nach der Operation eine unterstützende, sogenannte adjuvante Therapie durchzuführen. Sie kann in den **Stadien IIB bis IIID** sowie im **Stadium IV** erfolgen, da hier zugelassene Medikamente vorliegen, und hat das Ziel, noch verbliebene Tumorzellen zu vernichten.

Tumorstadien in aller Kürze:

Vor Beginn jeder Therapie wird das Tumorstadium bestimmt. Vom Stadium hängt ab, welche Behandlungsmöglichkeiten in Frage kommen und wie oft anschließend Kontrollen erfolgen sollten. Alle vier Tumorstadien können in weitere Untergruppen aufgeteilt werden. Insbesondere bei operierten PatientInnen im Stadium III und IV ist das Risiko, einen Rückfall zu bekommen, besonders erhöht.

Übersicht: adjuvante Therapieoptionen in den einzelnen Stadien^{1,2}

Stadium	Beschreibung	Behandlung
I	Die Eindringtiefe des Tumors ist noch gering (unter 1–2 mm) und der Tumor ist auf seinen Ursprungsort begrenzt.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Operation ▶ keine adjuvante Therapie empfohlen
II	Der Tumor dringt tiefer ein (mehr als 2 mm) ODER er hat eine mittlere Eindringtiefe (1,01–2mm) mit einer mikroskopisch sichtbaren Verletzung (Ulzeration), aber er ist noch immer auf seinen Ursprungsort begrenzt.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Operation ▶ Es erfolgt eine Beratung über die zur Verfügung stehenden adjuvanten Therapien
III	Der Tumor hat Absiedlungen (Metastasen) in nahen Bereichen des Ursprungstumors wie der Haut oder den Lymphknoten gebildet.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Besprechung des weiteren Vorgehens mit mehreren SpezialistInnen in einer Tumorkonferenz ▶ Bei vollständiger Tumorentfernung durch Operation ist eine adjuvante Therapie möglich: Medikamente (zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie, siehe Kapitel „Adjuvante Therapie“, S. 10) und/oder Bestrahlung der Lymphknotenregion
IV	Der Tumor hat Absiedlungen an vom Ursprungstumor entfernten Stellen des Körpers oder in Organen gebildet (Fernmetastasen).	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Besprechung des weiteren Vorgehens mit mehreren SpezialistInnen in einer Tumorkonferenz ▶ Nach vollständiger Entfernung des Tumors und der Absiedlungen durch Operation ist eine adjuvante Therapie möglich: Medikamente (Immuntherapie, siehe Kapitel „Adjuvante Therapie“, S. 10) oder/und Bestrahlung

Stadium II und III im Detail

Da die in dieser Broschüre besprochenen adjuvanten Therapien aktuell vor allem bei PatientInnen mit einem Melanom ab Stadium II zur Anwendung kommen können, werden diese Stadien hier noch etwas genauer beschrieben.

Im Stadium II ist der Tumor begrenzt auf eine Stelle und hat sich nicht weiter im Körper ausgebreitet. In den Lymphknoten befinden sich keine Absiedlungen (Metastasen). Um den Tumor noch genauer beurteilen zu können, werden drei Unterstadien unterschieden (A–C) anhand der Dicke des Tumors und vorliegender sichtbarer Verletzung (Ulzeration). In den Stadien IIB und IIC handelt es sich um Tumore, die tiefer in die Haut eingedrungen sind. Auch wenn die Erkrankung im Stadium II durch eine Operation erfolgreich behandelt wird, besteht ein Risiko, dass der Tumor wiederkommt.¹⁰

Charakteristisch für das Stadium III ist, dass sich der Tumor in die unmittelbare Umgebung ausgebreitet oder Absiedlungen (Metastasen) in den Lymphknoten gebildet hat. Um das Ausmaß der Ausbreitung noch genauer beurteilen zu können, werden vier Unterstadien unterschieden (A–D). Auch hier gilt, wie im Stadium II, dass ein Risiko bestehen bleibt und der Tumor trotz kompletter Entfernung wiederkommen kann. Wie hoch dieses Risiko ist, hängt vom Tumor-Unterstadium ab.¹²

Konkret bedeutet das im **Stadium II**: Die Rückfallquote im Stadium II liegt nach einem Jahr im Durchschnitt bei ca. 17%, nach zwei Jahren bei 27%. Für PatientInnen mit einem Melanom im Stadium IIB sind es 11%, während im Stadium IIC 26% im ersten Jahr einen Rückfall (Rezidiv) bekommen¹⁰. Die Rezidive sind meistens an derselben Stelle wie der Ursprungstumor und können in 50% aller Fälle erneut durch eine Operation komplett entfernt werden.

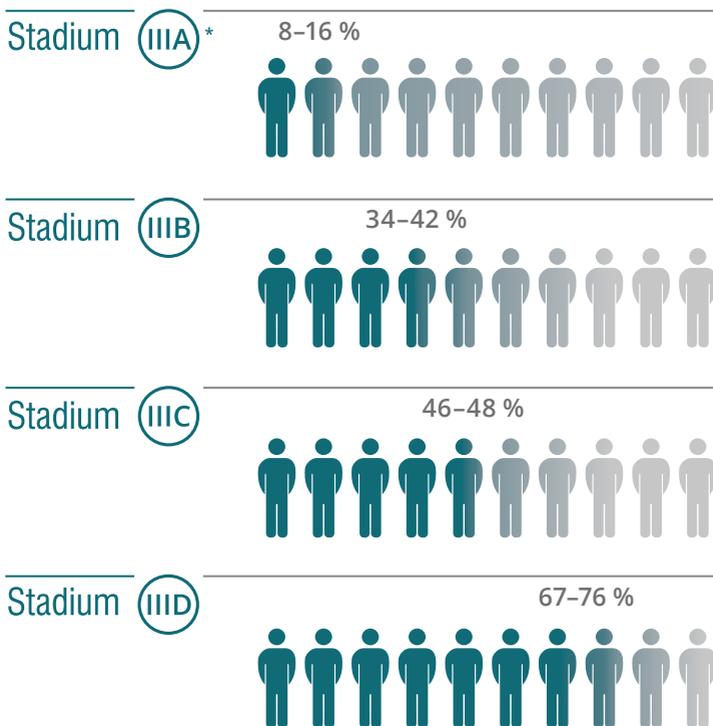
Rückfallrisiko im Stadium II (im ersten Jahr)



Konkret bedeutet das im **Stadium III**: 8–16 % der PatientInnen mit einem Melanom im Stadium IIIA, 34–42 % der PatientInnen im Stadium IIIB, 46–48 % der PatientInnen im Stadium IIIC und 67–76 % der PatientInnen im Stadium IIID müssen damit rechnen, dass sie innerhalb des ersten Jahres nach der Operation einen Rückfall bekommen.^{3,4}

Durch die neuen Behandlungsmöglichkeiten, die das Rückfallrisiko senken, sind die Aussichten jedoch besser geworden. Abhängig vom individuellen Rückfallrisiko muss für jede/n PatientIn das Verhältnis von Nutzen und möglichen Nebenwirkungen einer adjuvanten Therapie abgewogen werden.

Rückfallrisiko im Stadium III (im ersten Jahr)



* Im Stadium IIIA gab es bestimmte PatientInnen, die wahrscheinlich ein niedrigeres Rückfallrisiko haben. Das war der Fall, wenn eine Mikrometastase ≤ 1 mm vorlag.³



Adjuvante Therapie – warum?

Auch wenn in den radiologischen Untersuchungen (CT oder MRT) nichts Auffälliges mehr zu sehen ist, können kleinste Tumorreste oder vereinzelte Tumorzellen im Körper vorhanden sein. Um diese zu bekämpfen, wird eine ergänzende, adjuvante Behandlung empfohlen. Sie kann verhindern, dass der Tumor wieder wächst bzw. Absiedlungen (Metastasen) bildet, also dass es zu einem Rückfall kommt. Im folgenden Abschnitt wird beschrieben, wann welche adjuvante Therapie empfohlen wird.

Rückfall in aller Kürze:

Als Rückfall (Rezidiv) wird das Wiederauftreten eines Tumors bezeichnet, der zunächst erfolgreich behandelt wurde. Um das Risiko für einen Rückfall zu reduzieren, wird bestimmten PatientInnen nach der Operation eine zusätzliche Therapie empfohlen.

Adjuvante Therapie – wann?

Stadium I

Im Stadium I ist keine adjuvante Therapie erforderlich. Alle PatientInnen sollten allerdings regelmäßig zu den Nachsorgeuntersuchungen gehen (*siehe Kapitel „Nachsorge“, S. 24*).¹

Stadium II

Im Stadium II ist der Tumor dicker und weist in einzelnen Unterstadien unter dem Mikroskop sichtbare Verletzungen der Oberhaut auf. Dadurch ist das Rückfallrisiko höher als im Stadium I. Daher wird in der medizinischen Leitlinie zur Behandlung des Melanoms empfohlen, gemeinsam mit dem/der PatientIn die verfügbaren adjuvanten Behandlungsmöglichkeiten oder eine Studienteilnahme zu besprechen (*siehe Abschnitt „Adjuvante Therapie – womit?“, S. 12*).¹

Stadien III und IV

Das wichtigste Ziel einer adjuvanten Therapie in diesen Stadien ist die Senkung des Rückfallrisikos, um das Wiederauftreten des Tumors zu verhindern.

Im **Stadium III** hat sich der Tumor innerhalb der Haut in die unmittelbare Umgebung ausgebreitet oder Absiedlungen in den Lymphknoten gebildet. Nach vollständiger Entfernung des Tumors ist das Rückfallrisiko ohne eine weitere Therapie erhöht. Weiterhin ist die Prognose davon abhängig, in welchem Unterstadium sich die Erkrankung befindet (*siehe Abschnitt „Stadium II und III im Detail“, S. 8*).¹

Im **Stadium IV** hat der Tumor Absiedlungen (Metastasen) an weiter entfernt liegenden Stellen des Körpers bzw. in Organen gebildet. Diese werden Fernmetastasen genannt. Wenn diese durch die Operation vollständig entfernt werden konnten, bietet eine adjuvante Immuntherapie auch PatientInnen im Stadium IV die Möglichkeit, das Rückfallrisiko zu verringern.¹





Adjuvante Therapie – womit?

Strahlentherapie

Wenn bei der Operation Lymphknoten entfernt werden mussten und bestimmte Risikofaktoren für einen Krankheitsrückfall vorliegen, wird eine Strahlentherapie nach dem Eingriff mit Ihnen diskutiert.

Bei diesen Risikofaktoren handelt es sich um:¹

- ▶ 3 befallene Lymphknoten
- ▶ Lymphknotenmetastasen, die größer als 3 cm sind
- ▶ Durchbruch der Bindegewebskapsel, welche die Lymphknoten umgibt
- ▶ erneute Metastasierung in einer Region mit bereits entferntem Lymphknoten

Die adjuvante Strahlentherapie wirkt örtlich, also genau dort, wo die operativ entfernten Lymphknoten bzw. Metastasen waren. Durch die Therapie kann das lokale Rückfallrisiko gesenkt werden. Sie hat keine Auswirkungen auf das Überleben. Eine adjuvante Strahlentherapie kann jedoch Nebenwirkungen haben wie z.B. einen Lymphstau (Lymphödem), der bei ca. 25% der PatientInnen auftritt, im Bereich der Arme auch häufiger. Außerdem können in sehr seltenen Fällen Spätfolgen auftreten (Vernarbungen, Besenreiser). In den meisten Fällen gibt es mit den heutigen Techniken jedoch wenig bis gar keine Spätfolgen der Strahlentherapie.

Medikamente

► Immuntherapie mit PD-1-Hemmern

Ziel der Immuntherapie ist es, das körpereigene Immunsystem in die Lage zu versetzen, sich selbst gegen Krebszellen zu wehren. Genauere Informationen zur Wirkungsweise von PD-1-Hemmern finden Sie im **Kapitel „Wirkmechanismen“, S. 18**.

Was kann man mit PD-1-Hemmern erreichen?

In Studien, in denen PatientInnen mit Melanom ab Stadium IIB nach der Operation mit PD-1-Hemmern behandelt worden waren, konnte im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Scheinmedikament (Placebo) das Rückfallrisiko um rund 40% gesenkt werden.¹¹ Auch das Risiko der Entwicklung von Fernmetastasen konnte in diesen Studien verringert werden. Bislang liegen noch keine Ergebnisse dazu vor, ob die Therapie auch das Leben der PatientInnen verlängern kann.^{1,3,5,6}

In den Studien zum Stadium III konnte mit den PD-1-Hemmern Pembrolizumab und Nivolumab das Rückfallrisiko um rund 40% gesenkt werden. Ebenso konnte das Fernmetastasenrisiko verringert werden.^{5,6}

Welche Nebenwirkungen können auftreten?

In der Regel werden PD-1-Hemmer gut vertragen. Nebenwirkungen werden in erster Linie dadurch hervorgerufen, dass die Wirkstoffe das Immunsystem aktivieren – was für die Tumorabwehr erwünscht ist (**siehe Kapitel „Wirkmechanismen“, S. 18**).

Nebenwirkungen können in allen Organen auftreten, wie z.B. Darm, Leber, Lunge, Nieren sowie an den Gelenken, der Haut und an den Hormondrüsen (z.B. Schilddrüse, Hirnanhangdrüse). Die häufigste Nebenwirkung ist eine Entzündung der Schilddrüse (ca. 20% der PatientInnen) mit der Folge einer Schilddrüsenunterfunktion nach einer vorübergehenden Überfunktion. Selten kommt es zu einer Entzündung der Hirnanhangdrüse (Hypophysitis) und sehr selten der Bauchspeicheldrüse. Auch die Nerven oder das Herz können in äußerst seltenen Fällen betroffen sein. Am häufigsten kommen Symptome wie Erschöpfung (Fatigue), Hautausschlag, Juckreiz, Durchfall und Übelkeit vor. Bei etwa 15% der PatientInnen treten schwere Nebenwirkungen auf und etwa 10% der PatientInnen brechen die Therapie aufgrund schwerer Nebenwirkungen ab.

In der Regel klingen Nebenwirkungen bei frühzeitiger und konsequenter Behandlung rasch ab (**siehe Kapitel „Therapiebegleitung“, S. 21**).

Aus diesem Grund sollten PatientInnen körperliche Veränderungen und Beschwerden unverzüglich ihrem behandelnden Arzt/ihrer behandelnden Ärztin melden.

Bei bestimmten Nebenwirkungen können bleibende Schäden auftreten, wie zum Beispiel an der Schilddrüse und an der Hirnanhangdrüse mit der Konsequenz einer notwendigen täglichen Hormonersatztherapie in Form von Tabletten. Wenn sich unter der Therapie der sehr seltene Fall eines Diabetes mellitus entwickelt, bildet sich auch dieser in der Regel nicht mehr zurück und muss dauerhaft mit Insulin behandelt werden.^{5,6}

Wie werden PD-1-Hemmer angewendet?

PD-1-Hemmer werden ein Jahr lang als Infusion über eine Dauer von 30 Minuten verabreicht. Zwischen den Medikamentengaben liegen zwei bis mehrere Wochen.

► Zielgerichtete Therapie mit BRAF-/MEK-Hemmern

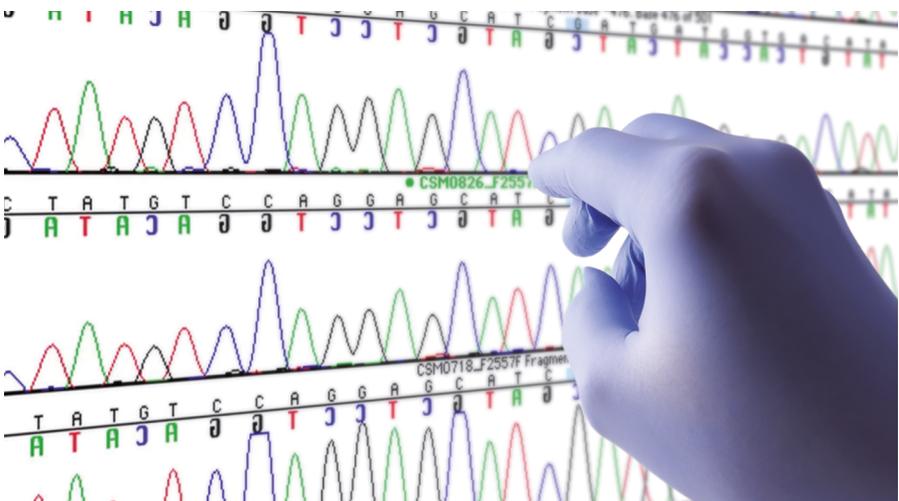
Bei etwa jedem zweiten Melanom wird im sogenannten BRAF-Gen eine bestimmte Veränderung gefunden (BRAF-Mutation). Das veränderte BRAF-Protein trägt zusammen mit dem nachgeschalteten MEK-Protein dazu bei, dass ein Melanom bzw. Melanommetastasen immer weiterwachsen können. Die BRAF- und MEK-Proteine können jeweils mit bestimmten Medikamenten gehemmt werden. Werden diese gemeinsam eingenommen, können sie das unkontrollierte Tumorzellwachstum aufhalten. Detailliertere Informationen dazu finden Sie im **Kapitel „Wirkmechanismen“, S. 18.**

BRAF-Mutation, ja oder nein? Ein Test findet es heraus

Bei allen PatientInnen mit einem Melanom ab Stadium III sollte deshalb getestet werden, ob in dem entfernten Tumorgewebe BRAF-Mutationen zu finden sind.¹ Wenn dies der Fall ist, steht neben der Immuntherapie mit den PD-1-Hemmern auch eine zielgerichtete Kombinationstherapie mit dem BRAF-Hemmer Dabrafenib und dem MEK-Hemmer Trametinib zur Verfügung.

Was kann man mit zielgerichteten Therapien erreichen?

Eine Studie hat gezeigt, dass eine adjuvante Therapie mit Dabrafenib und Trametinib bei PatientInnen mit Melanom im Stadium III im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Scheinmedikament (Placebo) das individuelle Risiko für einen Rückfall um über 50% senken kann. Auch das Risiko zu versterben war mit Therapie in dieser Studie um 40% geringer als ohne Therapie.⁷



Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Fieber, Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit, Kopfschmerzen und Schüttelfrost. Bei 41% der PatientInnen traten in der Studie schwerere Nebenwirkungen auf (meistens Fieber). 26% der PatientInnen brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen wie Fieber, Bluthochdruck, starke Erschöpfung sowie Anstieg der Leberwerte ab.⁷

In der Regel können die Nebenwirkungen gut behandelt werden (*siehe Kapitel „Therapiebegleitung“, S. 21*) und klingen nach Beendigung der Therapie vollständig ab. In sehr seltenen Fällen können sie dauerhaft sein. Vor Beginn der Therapie muss unter anderem abgeklärt werden, ob eine Herzerkrankung vorliegt, die eine zielgerichtete Therapie nicht zulässt oder besondere Vorsicht erfordert.

Wie wird die zielgerichtete Therapie angewendet?

Bei der adjuvanten zielgerichteten Kombinationstherapie mit einem BRAF-Hemmer und einem MEK-Hemmer handelt es sich um zwei verschiedene Arten von Tabletten, die täglich über die Dauer von einem Jahr eingenommen werden.



Was empfiehlt die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Fachgesellschaften?¹

Die Empfehlungen der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Melanoms beruhen auf neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und wurden von anerkannten ExpertInnen gemeinsam beschlossen. Aktuell wird die Leitlinie überarbeitet. Eine „Soll“-Empfehlung ist besonders stark und bedeutet, dass es gute wissenschaftliche Beweise für die Wirksamkeit dieser Therapien gibt.

- ▶ PatientInnen im **Stadium IIA** kann eine adjuvante Therapie in Studie angeboten werden.
- ▶ PatientInnen im **Stadium IIB/C** soll eine adjuvante Therapie innerhalb oder außerhalb einer Studie angeboten werden.
- ▶ PatientInnen im **Tumorstadium IIIA–D** soll eine adjuvante Therapie mit einem **PD-1-Antikörper** angeboten werden.
- ▶ PatientInnen im **Tumorstadium IIIA–D mit einer BRAF-Mutation** soll eine adjuvante **zielgerichtete Kombinationstherapie** angeboten werden.
- ▶ PatientInnen im vollständig resezierten **Tumorstadium IV** soll eine adjuvante Therapie mit einem **PD-1-Antikörper** angeboten werden.

Welche adjuvante Therapie ist für mich geeignet?

Welche Therapie in Ihrem individuellen Fall am besten geeignet ist, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dazu müssen Sie wissen, ob im Tumor eine BRAF-Mutation gefunden wurde, aber auch, welche Begleiterkrankungen bei Ihnen vorliegen. Auch die möglichen Nebenwirkungen sollten bedacht werden. Bei bestimmten Infektionen oder schwerwiegenderen Autoimmunerkrankungen (z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) muss im Einzelfall abgewogen werden, ob die Vorteile einer Immuntherapie mit PD-1-Hemmern überwiegen. Ihr betreuender Arzt/Ihre betreuende Ärztin wird diese Aspekte mit Ihnen besprechen und auch Ihre Wünsche berücksichtigen.

Kinderwunsch nach der Therapie

Wie bei anderen onkologischen Therapien auch, sollte vor dem Behandlungsstart die Möglichkeit von Fruchtbarkeitserhaltenden Maßnahmen besprochen werden, da eine Fruchtbarkeitseinschränkende Wirkung der Therapie nicht ausgeschlossen werden kann. Eine sichere Schwangerschaftsverhütung sollte unbedingt während der Therapie und eine Weile darüber hinaus eingehalten werden, um eine mögliche fruchtschädigende Wirkung zu vermeiden. Sprechen Sie Ihren Arzt oder Ihre Ärztin darauf an, wenn Fragen dazu offen sind. Weitere Informationen finden Sie z.B. auf der Webseite www.fertiprotekt.com.

Wichtiger Hinweis - Vorsicht mit Mistelpräparaten:

Auf manchen Internetseiten finden Sie vielleicht den Hinweis, dass auch Mistelpräparate bei Hautkrebs helfen. Dies ist nicht richtig. In Studien wurde deutlich, dass eine Misteltherapie sogar schädlich sein könnte. Es besteht der Verdacht, dass sich die Erkrankung dadurch verschlimmern kann.¹

Adjuvante Therapie für wen und womit in aller Kürze:

Allen PatientInnen ab Stadium IIB soll nach der vollständigen Tumorentfernung durch eine Operation eine adjuvante Therapie angeboten werden. Dies kann im Stadium II eine Immuntherapie mit einem PD-1-Hemmer sein oder ab Stadium IIIA eine Immuntherapie oder eine zielgerichtete Therapie mit der Kombination eines BRAF- und eines MEK-Hemmers. Welche gewählt wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab, die Ihr Arzt oder Ihre Ärztin Ihnen erläutern wird.

Fragen an meinen Arzt/meine Ärztin



A series of horizontal dotted lines for writing, spanning the width of the page below the header.



Wie wirkt die Immuntherapie mit PD-1-Hemmern?

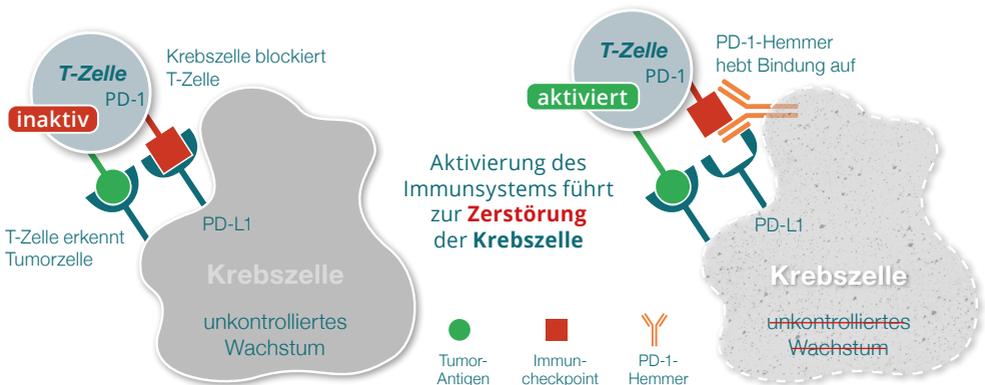
Normalerweise ist das menschliche Immunsystem mit Abwehr- und Immunzellen (T-Zellen) in der Lage, Krebszellen als unerwünschte Eindringlinge zu erkennen und zu vernichten. Damit diese Reaktionen nicht überschießen und sich gegen gesundes Gewebe richten, gibt es im Immunsystem bestimmte Kontrollstellen (Checkpoints). Diese sorgen dafür, dass das Immunsystem in Balance bleibt.⁸

Damit dies funktioniert, tauschen bestimmte Eiweiße über die Kontrollstellen Signale aus. Ein solcher Eiweißstoff ist PD-1. Dieser befindet sich auf der Oberfläche der T-Zellen. Krebszellen können diese Kontrollstellen nutzen, um zu verhindern, dass sie vom Immunsystem erkannt werden. Dazu bilden sie auf ihrer Oberfläche vermehrt das Bindungsmolekül PD-L1 aus, welches mit PD-1 der T-Zellen in Wechselwirkung tritt. Hierdurch wird die T-Zelle inaktiviert und kann die Krebszellen nicht mehr zerstören – das Immunsystem wird gebremst.⁸

Checkpoint-Inhibitoren: Das Immunsystem wieder aktivieren

Bestimmte Wirkstoffe können diese Bremse wieder lösen. Diese Medikamente heißen Immuncheckpoint- oder PD-1-Hemmer. PD-1-Hemmer blockieren die Wechselwirkung zwischen PD-1 auf der T-Zelle und PD-L1 auf der Krebszelle, welche zur Unterdrückung des Immunsystems führt. Hierdurch wird die T-Zelle wieder aktiviert und kann die Krebszellen zerstören.⁸

Immuntherapie (PD-1-Hemmung)



Wie wirken zielgerichtete Therapien?

Was ist eine BRAF-Mutation?

Bei rund 50% aller Melanome, das heißt bei fast der Hälfte aller MelanompatientInnen, kommt eine besondere Mutation im BRAF-Gen vor, die eine wichtige Rolle im Tumor spielt.¹ Das BRAF-Protein und das nachgeschaltete MEK-Protein sind Mitglieder einer Signalübertragungskette in der Zelle. Eine BRAF-V600-Mutation in den Krebszellen führt zu einer ständigen Aktivierung dieser Signalübertragungskette und somit zu einem unkontrollierten Wachstum der Krebszellen. Diese Erkenntnis hat dazu geführt, dass Medikamente entwickelt wurden, die dafür sorgen, dass genau dieser Informationskanal wieder geschlossen wird. Diese Art der Behandlung, die den Tumor an einer ganz bestimmten Stelle angreift, wird auch als zielgerichtete Therapie bezeichnet.

Den Tumor direkt angreifen: Kombinationstherapie bei BRAF-Mutation

Mit einer zielgerichteten Therapie kann neben dem veränderten BRAF-Protein zusätzlich das MEK-Protein gehemmt werden. Über diesen Weg lassen sich zwei wichtige Mitglieder desselben Signalweges beeinflussen. Eine zielgerichtete Kombinationstherapie, die das BRAF-Protein und das MEK-Protein blockiert, kann also die ständig aktivierte Signalübertragung in den Krebszellen stoppen und das unkontrollierte Krebszellwachstum unterbinden. Somit passen BRAF- und MEK-Hemmer genau wie ein Schlüssel ins Schloss.⁹

Genauere Erklärungen zu den Fachbegriffen finden Sie im *Glossar, S. 28*.



Zielgerichtete Therapien* (BRAF-/MEK-Hemmung)



* Bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation.



In der Regel werden die Medikamente zur adjuvanten Therapie ein Jahr lang gegeben. Im besten Fall werden sie gut vertragen und wirken sich nicht negativ auf das Befinden der PatientInnen aus. Wenn Nebenwirkungen auftreten sollten, lassen diese sich in der Regel gut behandeln.

Immuntherapie mit PD-1-Hemmern

Vor Beginn der Therapie werden Sie ausführlich über mögliche Nebenwirkungen und bestimmte Verhaltensmaßnahmen aufgeklärt. Ihr Arzt/Ihre Ärztin wird Ihnen Informationen zur Therapie und auch einen Patientenpass aushändigen, der unter anderem Angaben zur Therapie sowie AnsprechpartnerInnen und Kontaktdaten für den Notfall enthält. Vor Beginn der Behandlung und vor jeder Infusion werden bestimmte Blutwerte kontrolliert.

Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollten sie **so früh wie möglich erkannt und entsprechend behandelt werden**. Dazu gibt es verschiedene Maßnahmen: Man kann die Therapie für eine gewisse Zeit unterbrechen und vorübergehend Medikamente geben, welche die überschießende Reaktion des Immunsystems bremsen. Häufig sind das Präparate, die Kortison enthalten.

Was können Sie selbst tun?

Da Sie als PatientIn ungewöhnliche Veränderungen zuerst bemerken, können Sie verantwortungsvoll handeln. Melden Sie sich in diesem Fall umgehend bei Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin oder dem medizinischen Personal. Solche Symptome können beispielsweise Durchfall, Hautreaktionen, Husten, Atembeschwerden, Schlappeheit oder Kopfschmerzen sein.

Akute Nebenwirkungen und Spätfolgen:

Nebenwirkungen können bereits während der Therapie auftreten sowie einige Wochen bis Monate nach Ende der Therapie. Schäden als Folge schwerer Nebenwirkungen können dauerhaft bestehen bleiben. Spätfolgen können auch nach Therapieende noch entstehen. Bei der Besprechung der Therapie sollen daher auch die langfristigen Auswirkungen in die Bewertung von Nutzen und Risiko miteinbezogen werden. Vor allem in frühen Tumorstadien ist dieser Punkt wichtig.



Zielgerichtete Therapie

Vor Beginn der Therapie werden Sie ausführlich über mögliche Nebenwirkungen und bestimmte Verhaltensmaßnahmen aufgeklärt. Ihr Arzt/Ihre Ärztin wird Ihnen vermutlich auch schriftliche Informationen über die Therapie sowie Kontaktdaten für den Notfall mitgeben. Vor Beginn und während der Behandlung werden Kontrolluntersuchungen durchgeführt, z.B. Blutentnahmen. Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollten diese zeitnah behandelt werden. Hierfür gibt es verschiedene Maßnahmen. So können Ihr Arzt/Ihre Ärztin bei Fieber oder Gelenkschmerzen Arzneimittel verordnen, die auch bei Beschwerden im Rahmen eines grippalen Infekts zum Einsatz kommen. Gegen einen erhöhten Blutdruck gibt es ebenfalls Medikamente. Bei einer starken körperlichen Erschöpfung (Fatigue) können körperliche Aktivität und Bewegung helfen.

In manchen Fällen entscheidet Ihr Arzt/Ihre Ärztin, die Dosis der Medikamente zu verringern oder die Therapie für eine gewisse Zeit zu unterbrechen.

Was können Sie selbst tun?

Achten Sie darauf, die Tabletten bzw. Kapseln jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen, und zwar mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit. Da Sie als PatientIn ungewöhnliche Veränderungen zuerst bemerken, können Sie verantwortungsvoll handeln. Melden Sie sich in diesem Fall umgehend bei Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin oder dem medizinischen Fachpersonal, damit Nebenwirkungen so früh wie möglich behandelt werden können. Solche Symptome können beispielsweise Fieber (ab 38,5 °C), Hautreaktionen oder Müdigkeit sein.

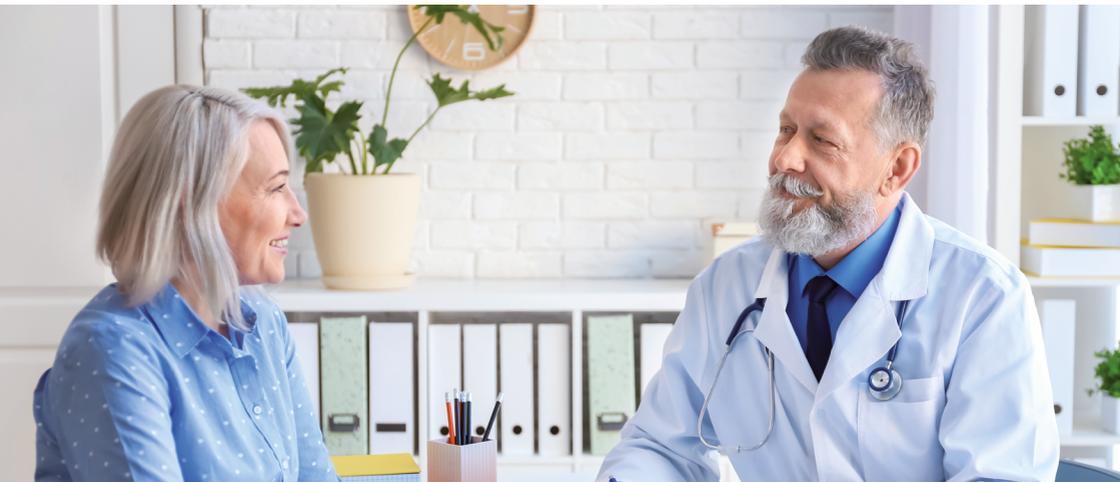
Therapiebegleitung in aller Kürze:

Während der adjuvanten Therapie werden Sie gut überwacht, um Nebenwirkungen möglichst frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Dafür stehen unterschiedliche Maßnahmen zur Verfügung. Wenn Sie ungewöhnliche Reaktionen bemerken, sollten Sie sich immer umgehend an Ihren behandelnden Arzt/Ihre behandelnde Ärztin oder an Wochenenden/Feiertagen an den diensthabenden Arzt/die diensthabende Ärztin wenden.

Fragen an meinen Arzt/meine Ärztin



A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, intended for writing questions.





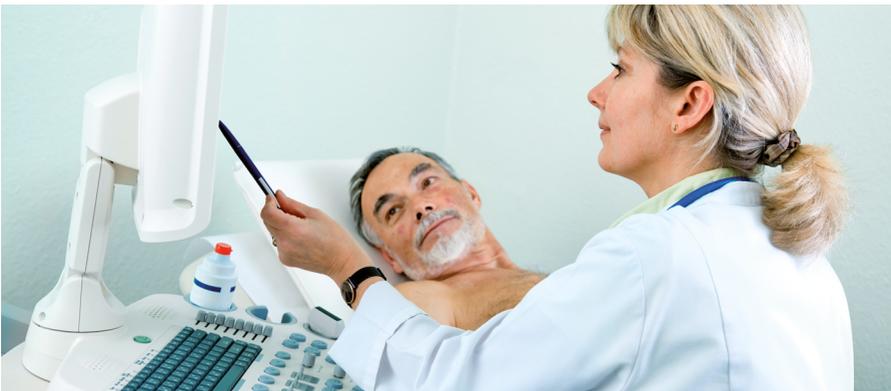
In der Regel beginnt die Nachsorge nach erfolgter Operation. Dabei geht es in erster Linie darum, frühzeitig einen Rückfall der Tumorerkrankung zu bemerken.

Doch stehen bei der Nachsorge nicht nur die medizinischen Untersuchungen im Mittelpunkt. Es geht auch darum, dass Sie lernen sich, Ihre Narben und die Tumorumgebung selbst zu untersuchen. Ihr Arzt/Ihre Ärztin zeigt Ihnen, wie Sie dabei vorgehen. Außerdem wird in der Nachsorge besprochen, ob PatientInnen bei eventuellen physischen, psychischen oder sozialen Problemen Hilfe brauchen. Eine Krebserkrankung und ihre Behandlung sind oft eine besondere körperliche und seelische Belastung. Da hilft es, wenn die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sowie andere Fachkräfte, z.B. Psycho-OnkologInnen, als AnsprechpartnerInnen für alle Fragen rund um die Krankheit und ihre Folgen zur Verfügung stehen.

In welchen Zeitabständen die Nachsorgeuntersuchungen stattfinden, hängt vom Stadium der Erkrankung und dem damit verbundenen Rückfallrisiko ab. Am größten ist die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall in den ersten drei Jahren. Da Melanome aber auch später noch wiederkehren können, wird die Nachsorge über insgesamt zehn Jahre empfohlen. Auch danach sollte die Haut regelmäßig selbst untersucht und einmal im Jahr eine hautärztliche Untersuchung durchgeführt werden.

Nachsorge in aller Kürze:

Eine gute Nachsorge ist wichtig, um ein Wiederauftreten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen. In welchen Abständen die Untersuchungen stattfinden, hängt vom Tumorstadium ab.





Wann zur Nachsorgeuntersuchung? Was empfiehlt die Leitlinie?¹

Stadium	
Stadium IA	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Hautuntersuchung: 1.-3. Jahr alle sechs Monate; 4.-10. Jahr einmal jährlich
Stadium IB-IIB	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Hautuntersuchung: 1.-3. Jahr alle drei Monate 4.-5. Jahr alle sechs Monate 6.-10. Jahr alle sechs bis zwölf Monate ▶ Ultraschall der umliegenden Lymphknoten: 1.-3. Jahr alle sechs Monate ▶ Bestimmung von Protein S100 im Blut (Tumormarker, dessen Anstieg einen Krankheitsrückfall anzeigen kann): 1.-3. Jahr alle drei Monate
Stadium IIC-IV	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Körperliche Untersuchung: 1.-5. Jahr alle drei Monate 6.-10. Jahr alle sechs Monate ▶ Ultraschall der umliegenden Lymphknoten: 1.-3. Jahr alle drei Monate 4.-5. Jahr alle sechs Monate ▶ Bestimmung von Protein S100 im Blut: 1.-3. Jahr alle drei Monate; 4.-5. Jahr alle sechs Monate ▶ Bildgebende Untersuchungen (Computertomografie/ Magnetresonanztomografie von Kopf [Gehirn], Brust-, Bauch- und Beckenraum): 1.-3. Jahr alle sechs Monate

Checklisten



Checkliste 1:

Für das Gespräch mit dem Arzt/ der Ärztin über die Diagnose und die zu erwartenden Therapien

Wenn sich die Diagnose Melanom bestätigt, muss darüber entschieden werden, ob die operative Entfernung des Tumors als ausreichend eingestuft werden kann oder ob noch weitere unterstützende (adjuvante) Therapien sinnvoll sind. Diese Checkliste kann Ihnen helfen, mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin über die Diagnose und die folgenden Schritte zu sprechen.

In welchem Stadium befindet sich mein Tumor, wie weit hat er sich ausgebreitet? Sind noch weitere Untersuchungen zu meiner Krebserkrankung geplant?

- ▶ Welche Untersuchungen sind das, und wozu werden sie durchgeführt?
- ▶ Wann und wie werden diese Untersuchungen durchgeführt?
- ▶ Muss ich dafür ins Krankenhaus?

Ist eine molekulargenetische Untersuchung hinsichtlich der genetischen Eigenschaften meines Tumors notwendig und sinnvoll?

- ▶ Wenn ja, welche Auswirkungen hat das auf meine Behandlung?

Ist meine Behandlung mit der Operation abgeschlossen, oder sind weitere adjuvante Therapien notwendig und sinnvoll?

- ▶ Wenn ja, welche sind das, und welches Ziel haben sie?

Checkliste 2:

Für das Gespräch mit dem Arzt/der Ärztin über die adjuvanten medikamentösen Therapien

Wenn nach der Operation unterstützende (adjuvante) Therapien notwendig werden, kommen viele Fragen auf. In der Regel fallen einem diese jedoch immer erst dann ein, wenn das Gespräch mit dem Arzt/der Ärztin schon wieder vorbei ist. Wir wollen Ihnen mit dieser Checkliste dabei helfen, die relevanten Fragen zur richtigen Zeit zu stellen.

Fragen

- ▶ Welche Therapie ist geplant?
- ▶ Wo findet sie statt (im Krankenhaus, ambulant, zu Hause)?
- ▶ Wann wird sie beginnen?
- ▶ Wie lange wird sie dauern?
- ▶ Wie oft und in welcher Form wird sie durchgeführt?
- ▶ Was muss ich an den Behandlungstagen beachten (Ernährung etc.)?
- ▶ Woran kann ich selbst merken, ob die Therapie wirkt?
- ▶ Was passiert, wenn die Therapie nicht anschlägt? Welche Möglichkeiten habe ich dann?
- ▶ Mit welchen Nebenwirkungen muss ich rechnen?
 - ▷ Gibt es Möglichkeiten, Nebenwirkungen zu vermeiden oder abzumildern? Was kann ich tun?
 - ▷ Gibt es Nebenwirkungen, die langfristig bestehen bleiben?
 - ▷ Wann muss ich meinen Arzt/meine Ärztin über Beschwerden informieren?
- ▶ Kann ich während der Therapie zusätzlich zu weiteren BehandlerInnen (z. B. HeilpraktikerInnen) gehen?
 - ▷ Was muss ich beachten, wenn ich von anderen BehandlerInnen Medikamente bekomme?
- ▶ Darf ich während der Therapie verreisen?
 - ▷ Wenn ja, was sollte ich beachten?
 - ▷ Gibt es meine Medikamente auch im Ausland?
 - ▷ Wo finde ich, wenn nötig, einen Arzt/eine Ärztin?
 - ▷ Was muss ich mitnehmen (Medikamente, Unterlagen)?
- ▶ In meinem Haushalt gibt es ein Tier. Ist das während einer Immuntherapie ein Problem?
- ▶ Ich wünsche mir Kinder – welchen Einfluss hat die Therapie darauf? Gibt es Maßnahmen, die ich ergreifen sollte?

Quelle: Melanom Info Deutschland e.V. (adaptiert)

Glossar

Adjuvante Therapie	unterstützende Behandlung, nachdem ein Tumor operiert worden ist
Biopsie	Entnahme von Gewebe zur feingeweblichen Untersuchung
BRAF-Mutation	BRAF ist ein Gen, das in gesunden Körperzellen vorkommt und am Zellwachstum beteiligt ist. Eine Veränderung im BRAF-Gen wird als BRAF-Mutation bezeichnet, sie fördert das Tumorwachstum.
BRAF-Hemmer	Medikamente, die das veränderte BRAF-Gen und somit das unkontrollierte Wachstum der Krebszellen hemmen
Fatigue	Ermüdung, Erschöpfung. PatientInnen mit Fatigue leiden an einem dauerhaften Erschöpfungszustand, der häufig während der Behandlung einer Krebserkrankung auftritt
Histologische Untersuchung	Untersuchung des Feinbaus von Körpergeweben mit dem Mikroskop. Sie erlaubt u. a. die Beurteilung, ob ein gut- oder bösartiger Tumor vorliegt, und kann Hinweise auf den Entstehungsort geben.
Immuncheckpoints	„Kontrollpunkte“, die regulieren, wie stark die T-Lymphozyten des Immunsystems und damit die Immunabwehr aktiviert sind. Sie können die Immunabwehr gegen die Krebszellen praktisch lahmlegen.
Krebs	Bezeichnung für eine bösartige Geschwulst; unkontrolliert wachsendes Gewebe, das verdrängend in gesundes Gewebe einwächst
lokal	örtlich
Lymphknoten	Bestandteil des Lymph- und damit des Abwehrsystems (Immunsystems) im Körper
maligne	bösartig
Melanom	als Melanome bezeichnet man Hauttumore, die von bestimmten Pigmentzellen, den Melanozyten, ausgehen
MEK-Hemmer	Medikamente, die das veränderte MEK-Protein und somit das unkontrollierte Wachstum der Krebszellen hemmen

Metastase	Tochtergeschwulst eines bösartigen Tumors
Metastasierung	Ausbreitung und Absiedlung von Krebszellen im Körper
Mutation	Veränderung in einem Gen, die zu einem veränderten Verhalten der Gene führt. So können beispielsweise durch Mutationen krebsbegünstigende Gene, sogenannte Onkogene entstehen.
PD-1-Hemmer	Medikamente, die den ► Immuncheckpoint PD-1 blockieren und dadurch dessen dämpfende Wirkung auf die Immunzellen aufheben, die T-Zellen werden wieder aktiv und gehen gegen die Krebszellen vor.
Prognose	zu erwartender Krankheitsverlauf
Protein	Eiweißstoff
Rezidiv	Rückfall, Wiederauftreten eines Tumors
Systemische Therapie	eine Behandlung, die im gesamten Körper wirkt
T-Zellen	eine Zellgruppe des Immunsystems. Das „T“ steht für Thymus, weil sich die T-Lymphozyten nach ihrer Entstehung im Knochenmark in diesem Organ weiterentwickeln. T-Lymphozyten erkennen körperfremde und veränderte Moleküle, etwa die tumortypischen Merkmale (Tumor-Antigene) von Krebszellen. Sie können dann gegen diese vorgehen.
Tumor	gutartige oder bösartige Geschwulst, die durch unkontrollierte Wucherung von Zellen entstanden ist
Tumorstadium	Einteilung des Tumors anhand seines Stadiums, d. h. meist anhand der Größe und Ausbreitung in Lymphknoten und andere Gewebe. Hiernach richten sich Verlauf und Behandlung der Tumorerkrankung.
Ulzeration	Verletzung der Haut, die bis in tiefere Schichten reicht
Zielgerichtete Therapien	Therapieansätze, die zielgerichtet in die Krankheitsprozesse bei Krebs eingreifen

Weiterführende Informationen

Melanom. Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten.

Die Patientenleitlinie von 2014 wurde gerade überarbeitet und soll in Kürze veröffentlicht werden.

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/melanom>

Zielgerichtete Krebstherapien: Wie funktionieren sie? Informationsblatt des Krebsinformationsdienstes.

<https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-zielgerichtete-krebstherapien.pdf>

Immuntherapie gegen Krebs: Die körpereigene Abwehr nutzen. Informationsblatt des Krebsinformationsdienstes.

<https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-immuntherapie.pdf>

Hautkrebs

Blauer Ratgeber der Deutschen Krebshilfe.

https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/005_0018.pdf

Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkungen einer Krebsbehandlung Patientenleitlinie Supportive Therapie

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/supportive-therapie>

Melanom Info Deutschland (MID) e.V.

<https://melanominfo.com>

Hautkrebsnetzwerk Deutschland (HKND) e.V.

Selbsthilfegruppen

<https://hautkrebs-netzwerk.de>

Krebsinformationsdienst

www.krebsinformationsdienst.de

Patienteninformation

Portal der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

<https://www.patienten-information.de>

ONKO-Internetportal

Informationen zu verschiedenen Krebsarten

<https://www.krebsgesellschaft.de>

gesundheitsinformation.de

Informationsportal des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

<https://www.gesundheitsinformation.de>



Hier finden Sie wissenschaftlich fundierte und von ExpertInnen geprüfte Informationen zu allen Formen und Phasen der Erkrankung, Hinweise auf Veranstaltungen, Neuigkeiten und Alltagstipps. Alle Artikel werden von medizinischen Fachleuten verfasst sowie entsprechend dem neuesten Stand der Wissenschaft laufend geprüft und aktualisiert.

Quellen

- [1] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (abgerufen am: 17.08.2022)
- [2] Gershenwald JE et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-492
- [3] Eggermont AMM et al. Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III EORTC1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer.* 2019;116:148-157
- [4] Hauschild A et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(35):3441-3449
- [5] Eggermont AMM et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-1801
- [6] Weber J et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-1835
- [7] Long GV et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-1823
- [8] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-264
- [9] Griffin M et al. BRAF inhibitors: resistance and the promise of combination treatments for melanoma. *Oncotarget.* 2017;8(44):78174-78192
- [10] Garbe C et al. Prognosis of patients with primary melanoma stage I and II according to American Joint Committee on Cancer Version 8 validated in two independent cohorts: implications for adjuvant treatment *J Clin Oncol.* 2022 Jun 16;JCO2200202. doi: 10.1200/JCO.22.00202. Epub ahead of print
- [11] Luke JJ et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;399(10336):1718-1729
- [12] Garbe C et al. Prognosis of patients with stage III melanoma according to American Joint Committee on Cancer Version 8: reassessment on the basis of 3 independent stage III melanoma cohorts. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2543-2551



Nationale
Versorgungskonferenz
Hautkrebs

Der Druck der Broschüre wurde partiell durch die finanzielle Unterstützung von MSD Sharp & Dohme GmbH ermöglicht.

Stand 08/2022