

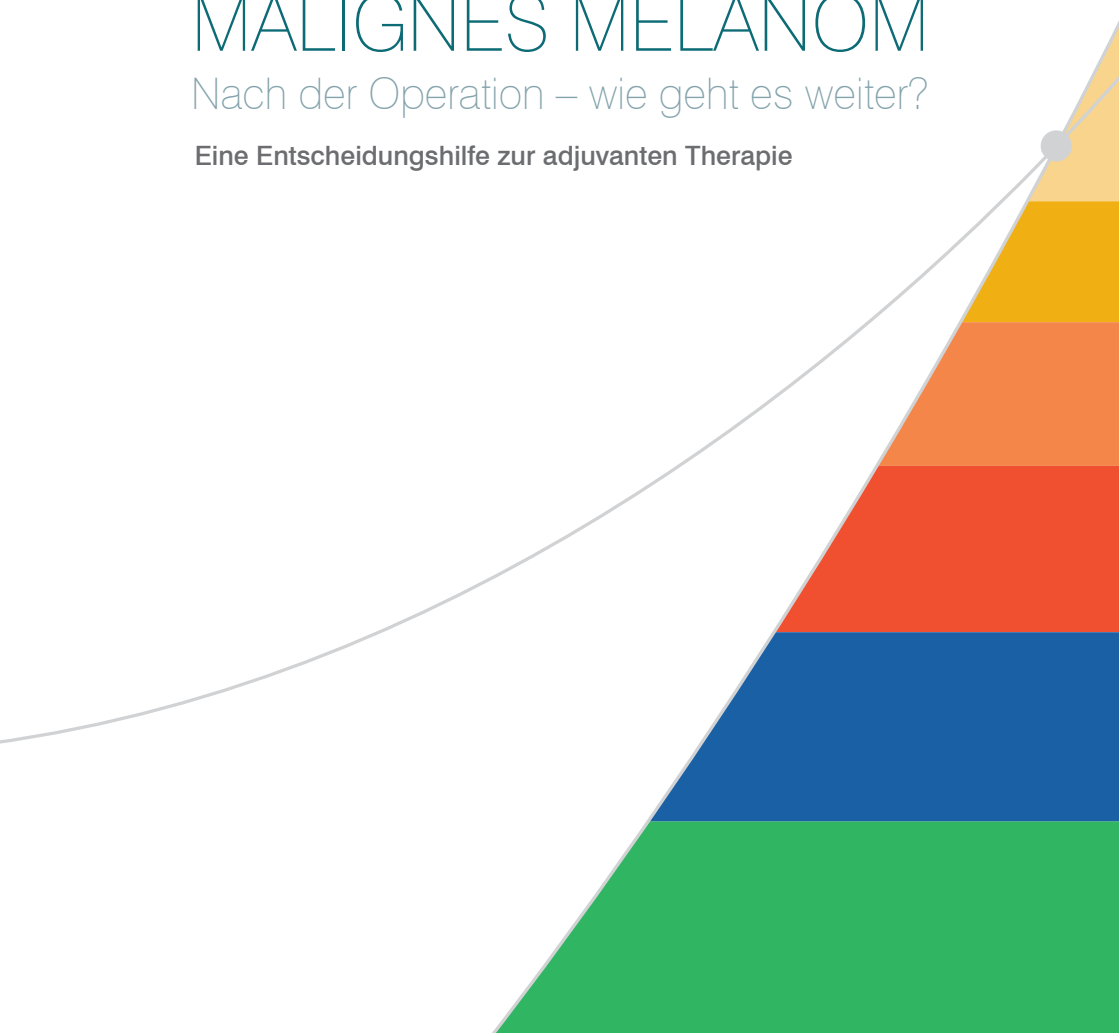


Nationale
Versorgungskonferenz
Hautkrebs

MALIGNES MELANOM

Nach der Operation – wie geht es weiter?

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. Dirk Schadendorf, Essen

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

Medizinische Beratung (Handlungsfeld 4 der NVKH):
Prof. Dr. med. Carola Berking,
Hautklinik – Internistisches Zentrum, Universitätsklinikum Erlangen
Prof. Dr. med. Friedegund Meier,
Hauttumorzentrum, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Klinik und
Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden
Dr. Christiane Weber
sowie die Patientenvertreterinnen
Katharina Kaminski
Astrid Doppler (jeweils Melanom Info Deutschland e. V.)

Die Broschüre wurde erstellt mit freundlicher Unterstützung der
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, MSD SHARP &
DOHME GMBH und Novartis Pharma GmbH.

Es findet keine Einflussnahme durch die fördernden
Institutionen statt.

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

Text und Redaktion:
Kathrin von Kieseritzky, Anne Krampe-Scheidler

Stand: 11/2019

Sprachlicher Hinweis

Aus Gründen der Lesbarkeit wird in dieser
Broschüre auf eine durchgängige geschlechts-
neutrale Formulierung verzichtet.
Die Angehörigen des jeweils anderen
Geschlechts sind selbstverständlich
mitgemeint.

Vorwort

Ihr Arzt 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 und verstärkend zur Operation eingesetzt, damit es möglichst nicht zu einem Rückfall kommt.

Wenn Veränderungen in der Haut auftreten, die sich als schwarzer Hautkrebs (malignes Melanom) herausstellen, wird in der Regel operiert. Viele Patienten 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, könnten 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.

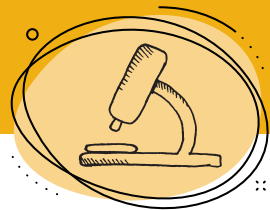
Es gibt verschiedene solcher Therapien. Sie wirken entweder lokal, also am Ursprungsort des Tumors, so wie die Strahlentherapie, oder es handelt sich um Medikamente, die im ganzen Körper aktiv sind und verbliebene Krebszellen dort zerstören, wo sie sich befinden. In der jüngsten Vergangenheit wurden speziell für Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium III und IV moderne Medikamente entwickelt. Diese können das Risiko, dass der Tumor wieder auftritt, senken. 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 III im Detail
9	ADJUVANTE THERAPIE
9	Adjuvante Therapie – warum?
10	Adjuvante Therapie – wann?
10	Stadium I
10	Stadium II
10	Stadien III und IV
11	Adjuvante Therapie – womit?
11	Strahlentherapie
11	Medikamente
11	Interferon
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 BEI MELANOM	24
GLOSSAR	26
WEITERFÜHRENDE INFORMATIONEN	28
CHECKLISTEN	29
QUELLEN	31

Überblick: Welche Therapie in welchem Stadium?



Sowohl die Heilungschancen als auch die Therapie hängen beim malignen 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 Absiedelungen (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 eine Heilung erzielt werden.¹

Erst wenn der Tumor tiefer in die Haut vordringt, bekommt er Zugang zu den Lymph- und Blutgefäßen. Über diese Kanäle sichert er seine Versorgung. Tumorzellen können sich dann herauslösen und in den Körper wandern. Wenn sich der Tumor auf diese Weise über seinen unmittelbaren Entstehungsort hinaus 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 erfolgt in den **Stadien IIB bis IIID** sowie im **Stadium IV** 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 infrage kommen und wie oft anschließend Kontrollen erfolgen sollten. Alle vier Tumorstadien können in weitere Untergruppen aufgeteilt werden. Insbesondere bei operierten Patienten im Stadium III und IV ist das Risiko, einen Rückfall zu bekommen, erhöht.

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

Stadium	Beschreibung	Behandlung
I	Die Eindringtiefe des Tumors ist noch gering (> 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 schon etwas tiefer ein (mehr als 2 bis mehr als 4 mm), aber er ist noch immer auf seinen Ursprungsort begrenzt. Oder er hat eine mittlere Eindringtiefe (mehr als 1–2 mm) mit einer mikroskopisch sichtbaren Verletzung.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Operation ▶ Bei dicken Tumoren (ab Stadium IIA) erfolgt eine Beratung über die zur Verfügung stehenden adjuvanten Therapien. ▶ ggf. Interferontherapie
III	Der Tumor hat Absiedlungen (Metastasen) in nahen Bereichen wie Haut oder Lymphknoten gebildet.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Besprechung des weiteren Vorgehens mit mehreren Spezialisten in einer Tumorkonferenz ▶ Bei vollständiger Tumorentfernung durch Operation ist eine adjuvante Therapie möglich: Bestrahlung der Lymphknotenregion und/oder Medikamente (zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie, <i>siehe Kapitel „Adjuvante Therapie“, S. 9</i>)
IV	Der Tumor hat Absiedlungen (Metastasen) in entlegenen Stellen des Körpers oder in Organen gebildet.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Besprechung des weiteren Vorgehens mit mehreren Spezialisten in einer Tumorkonferenz ▶ Bei vollständiger Tumorentfernung durch Operation ist eine adjuvante Therapie möglich: Bestrahlung oder/und Medikamente (Immuntherapie, <i>siehe Kapitel „Adjuvante Therapie“, S. 9</i>)

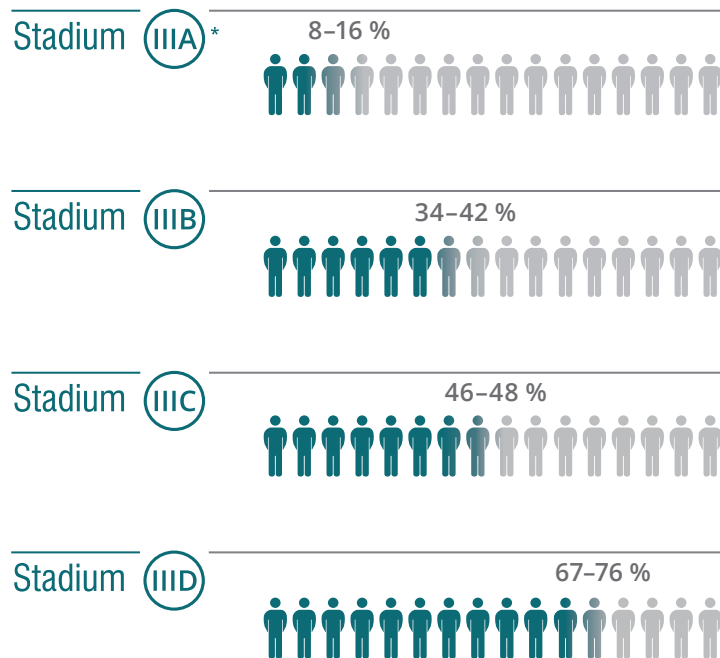
Stadium III im Detail

Da die in dieser Broschüre besprochenen adjuvanten Therapien aktuell vor allem bei Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium III zur Anwendung kommen, wird dieses Stadium hier noch etwas genauer beschrieben.

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 noch genauer beurteilen zu können, werden vier Untergruppen unterschieden (A–D).² Auch wenn die Erkrankung im Stadium III durch eine Operation erfolgreich behandelt wird, besteht ein Risiko, dass der Tumor wiederkommt. Wie hoch dieses ist, hängt vom Tumor-Unterstadium ab.

Konkret bedeutet das: 8–16 % der Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IIIA, 34–42 % der Patienten im Stadium IIIB, 46–48 % der Patienten im Stadium IIIC und 67–76 % der Patienten im Stadium IIID müssen damit rechnen, dass sie innerhalb des nächsten Jahres einen Rückfall bekommen, wenn sie keine adjuvante Therapie erhalten.^{3,4}

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



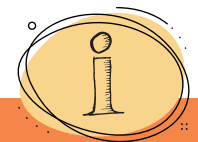
* Im Stadium IIIA gibt es bestimmte Patienten, die wahrscheinlich ein niedrigeres Rückfallrisiko haben. Das ist der Fall, wenn eine Mikrometastase ≤ 1 mm vorlag.

Adjuvante Therapie



Adjuvante Therapie – warum?

Auch wenn in den radiologischen Untersuchungen 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. Metastasen bildet, also dass es zu einem Rückfall (in der medizinischen Fachsprache „Rezidiv“) 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 Patienten nach der Operation eine zusätzliche Therapie empfohlen.

Adjuvante Therapie – wann?

Stadium I

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

Stadium II

Im Stadium II ist der Tumor zwar noch immer auf seinen Ursprungsort begrenzt, aber schon etwas dicker oder/und weist unter dem Mikroskop Verletzungen der Oberhaut auf. Dadurch ist das Rückfallrisiko höher als im Stadium I. Daher wird von der medizinischen Leitlinie zur Behandlung des malignen Melanoms empfohlen, gemeinsam mit dem Patienten die adjuvante Behandlungsmöglichkeit mit Interferon zu besprechen (*siehe Abschnitt „Adjuvante Therapie – womit?“*).¹

Stadien III und IV

Das wichtigste Ziel einer adjuvanten Therapie in diesen Stadien ist die Senkung des Rezidivrisikos, 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 III im Detail“, S. 8*).

Im **Stadium IV** hat der Tumor 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 Patienten 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 empfohlen, nach dem Eingriff zusätzlich eine Strahlentherapie durchzuführen.

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. Eine adjuvante Strahlentherapie kann Nebenwirkungen haben wie z. B. einen Lymphstau (Lymphödem).

Medikamente

▶ Interferon

Interferone sind wichtige Botenstoffe des Immunsystems, die unser Körper selbst bildet. Sie helfen Infektionen und Tumorzellen zu bekämpfen. Interferon alpha wird Patienten im Stadium II angeboten.¹

Was kann man mit einer Interferontherapie erreichen?

Aus Studien ist bekannt, dass bei Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium II, die eine Interferontherapie bekamen, ein Rückfall später auftrat als ohne Interferontherapie. Dies hatte jedoch keinen Einfluss darauf, wie lange die Patienten lebten. Das heißt, sie lebten mit oder ohne Interferontherapie gleich lang.¹ Eine Verlängerung der rückfallfreien Zeit kann für den Patienten aber eine bessere Lebensqualität bedeuten, da erneutes Tumorstadium das körperliche oder auch psychische Wohlbefinden beeinträchtigen kann.

Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Die Interferontherapie kann durch ihre Nebenwirkungen die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Vor allem grippeähnliche Beschwerden, wie Muskel- und Gelenkschmerzen, können für die Patienten sehr belastend sein. Hinzu kommen Erschöpfung und Depression. Nahezu alle Nebenwirkungen bilden sich nach Absetzen der Therapie rasch zurück. Sehr selten können irreversible Nebenwirkungen auftreten, z. B. eine lebensgefährliche Rhabdomyolyse (Auflösung bestimmter Muskelfasern).

Wie wird eine Interferontherapie angewendet?

Es stehen zwei verschiedene Dosierungen zur Verfügung, von denen die höhere nur selten eingesetzt wird:

- ▶ Niedrig-Dosis-Schema:
3-mal wöchentlich als Spritze unter die Haut über 18 Monate
- ▶ Hoch-Dosis-Schema:
4 Wochen lang Kurzinfusionen an 5 Tagen pro Woche, danach 3-mal wöchentlich als Spritze unter die Haut für 11 Monate.



▶ 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 Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium III oder IV nach der Operation mit PD-1-Hemmern behandelt wurden, konnte im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Scheinmedikament (Placebo) das Risiko für einen Rückfall um ca. 40 % gesenkt werden. Der minimale Beobachtungszeitraum in der Zulassungsstudie beträgt 3 Jahre. Bislang liegen noch keine Ergebnisse dazu vor, ob die Therapie auch das Leben der Patienten verlängern kann.^{1,3,5,6}

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 und Hormondrüsen. Die daraus am häufigsten resultierenden Symptome sind Erschöpfung (Fatigue), Hautausschlag, Juckreiz, Durchfall und Übelkeit. Bei etwa 15 % der Patienten treten schwere Nebenwirkungen auf und etwa jeder 10. Patient bricht 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 Patienten körperliche Veränderungen und Beschwerden unverzüglich ihrem behandelnden Arzt melden. In seltenen Fällen können dauerhafte Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel an der Schilddrüse 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 behandelt werden.^{5,6}

Wie werden PD-1-Hemmer angewendet?

PD-1-Hemmer werden ein Jahr lang als Infusion über eine Dauer von 30 bis 60 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 ausgeschaltet 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

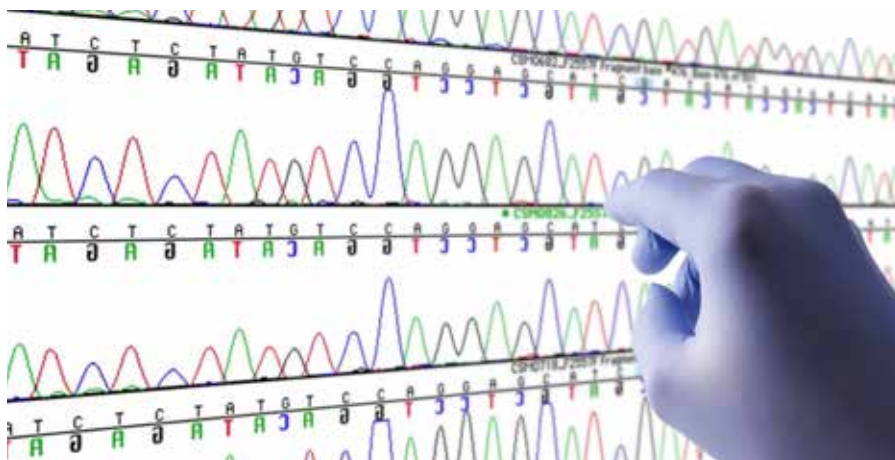
Bei jedem Patienten mit einem malignen Melanom ab Stadium III sollte deshalb getestet werden, ob in dem entfernten Tumorgewebe BRAF-Mutationen zu finden sind.¹ Wenn dies der Fall ist, steht neben der Immuntherapie mit PD-1-Hemmern auch eine zielgerichtete Kombinationstherapie zur Verfügung.

Was kann man mit zielgerichteten Therapien erreichen?

Eine Studie mit einem medianen Beobachtungszeitraum von 3,5 Jahren hat gezeigt, dass eine adjuvante Therapie mit der zielgerichteten Kombinationstherapie bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium III im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Scheinmedikament (Placebo) das Risiko für einen Rückfall um ca. 50 % senken kann. Auch das Risiko, aufgrund des Melanoms zu sterben, war in dieser Studie um 40 % geringer als ohne Therapie.⁷

Welche Nebenwirkungen können auftreten?

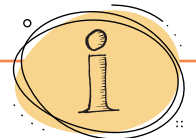
Die häufigsten Nebenwirkungen sind Fieber, Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit, Kopfschmerzen und Schüttelfrost. Bei 41 % der Patienten treten schwere Nebenwirkungen auf (meistens Fieber). Jeder 4. Patient bricht die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen wie Fieber, Bluthochdruck, starke Erschöpfung (Fatigue) 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 handelt es sich um zwei verschiedene Arten von Tabletten, die täglich über die Dauer von einem Jahr eingenommen werden.



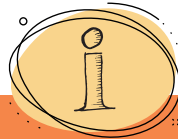
Was empfiehlt die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Fachgesellschaften?¹

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

- ▶ Patienten im **Stadium IIA** kann eine niedrig dosierte adjuvante Interferontherapie angeboten werden.
- ▶ Patienten im **Stadium IIB/C** soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.
- ▶ Bei bestimmten Patienten kann auf eine adjuvante Interferontherapie verzichtet werden und nur eine regelmäßige Nachsorge erfolgen. Der Nutzen und die Risiken des jeweiligen Vorgehens müssen mit dem Patienten genau besprochen werden.
- ▶ Patienten im **Tumorstadium IIIA-D** soll eine adjuvante Therapie mit einem **PD-1-Antikörper** angeboten werden.
- ▶ Patienten im **Tumorstadium IIIA-D mit einer BRAF-Mutation** soll eine adjuvante **zielgerichtete Kombinationstherapie** angeboten werden.
- ▶ Patienten im vollständig resezierten **Tumorstadium IV** soll eine adjuvante Therapie mit einem **PD-1-Antikörper** angeboten werden.

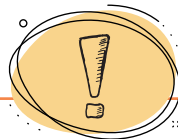
Welche adjuvante Therapie ist für mich geeignet?

Welche Therapie in Ihrem individuellen Fall am besten geeignet ist, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dazu muss man wissen, ob im Tumor eine BRAF-Mutation gefunden wurde, aber auch, welche Begleiterkrankungen 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 wird diese Aspekte mit Ihnen besprechen und auch Ihre Wünsche berücksichtigen.



Adjuvante Therapie für wen und womit in aller Kürze:

Allen Patienten im Stadium III und IV soll nach der vollständigen Tumorentfernung durch eine Operation eine adjuvante Therapie angeboten werden. Dies kann eine zielgerichtete Therapie mit zwei kombinierten Medikamenten oder eine Immuntherapie mit einem PD-1-Hemmer sein. Welche gewählt wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab, die der Arzt Ihnen erläutern wird.

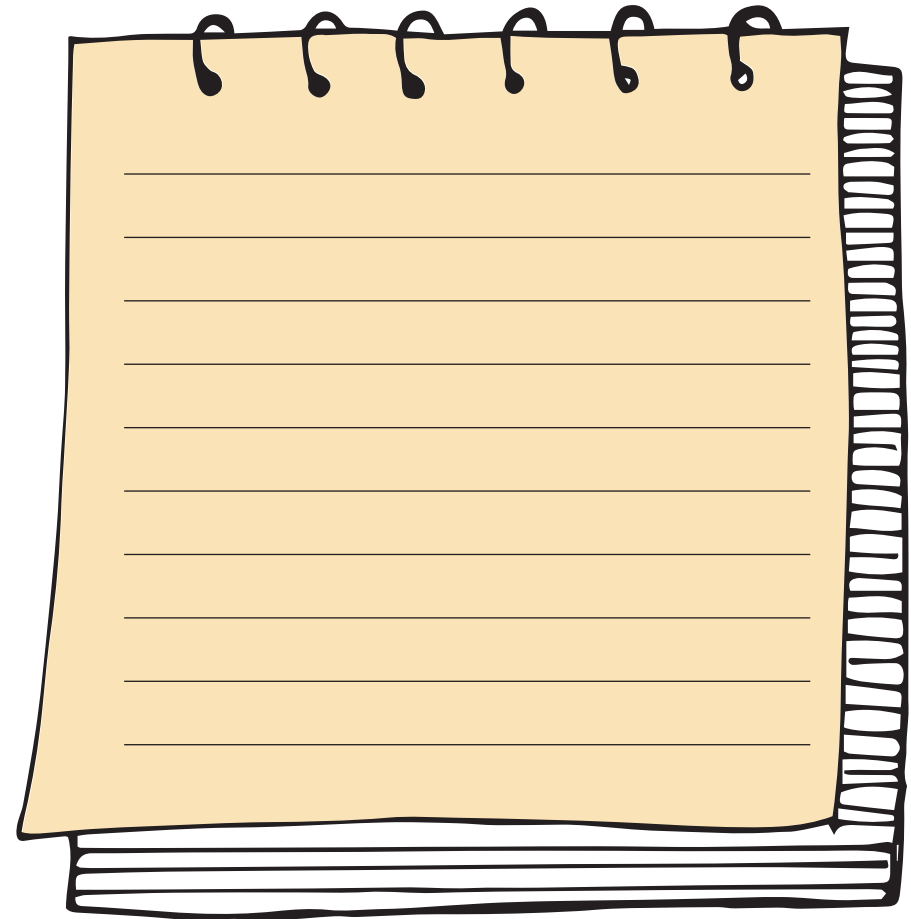


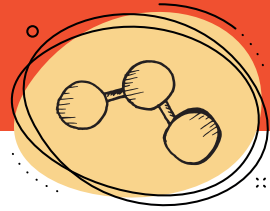
Wichtiger Hinweis: Vorsicht mit Mistelpräparaten:

Auf manchen Internetseiten wird behauptet, dass auch Mistelpräparate bei Hautkrebs helfen. Dies ist nicht richtig. Aus Studien weiß man, dass eine Misteltherapie sogar schädlich sein könnte. Es besteht der Verdacht, dass sich die Erkrankung dadurch sogar verschlimmern kann.¹



Fragen an meinen Arzt





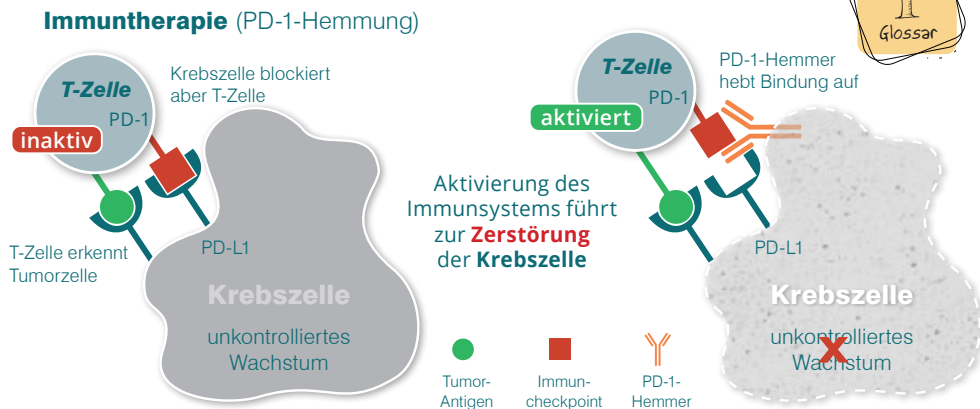
Wie wirkt die Immuntherapie mit PD-1-Hemmern?

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



Wie wirken zielgerichtete Therapien?

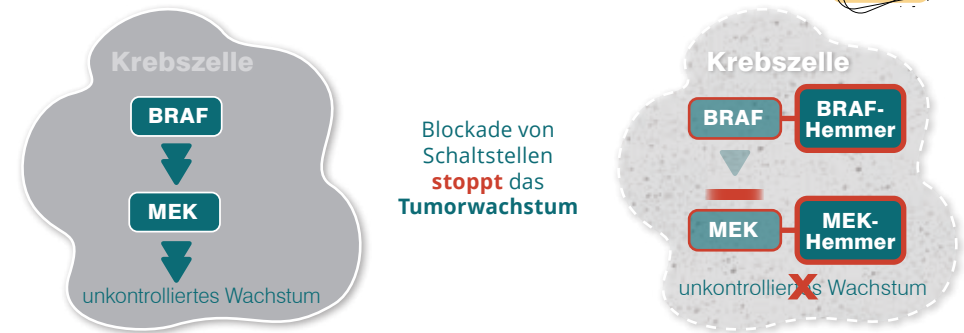
Was ist eine BRAF-Mutation?

Bei ca. 50 % der Melanome spielt eine Mutation des BRAF-Gens eine wichtige Rolle, das heißt, bei fast jedem zweiten Melanompatienten wird eine solche Mutation gefunden.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 werden konnten, 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.

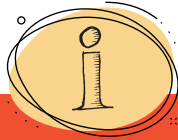
Den Tumor direkt angreifen: Kombinationstherapie bei BRAF-Mutation

Mit einer zielgerichteten adjuvanten Melanomtherapie kann neben dem veränderten BRAF-Protein zusätzlich das MEK-Eiweißmolekül gehemmt werden. Somit lassen sich zwei wichtige Schaltstellen des Signalweges beeinflussen. Eine zielgerichtete Kombinationstherapie, die das BRAF-Protein und das MEK-Protein blockiert, kann also die ständig aktivierte Signalübertragung in den Krebszellen und somit das unkontrollierte Krebszellwachstum an zwei Stellen stoppen. Somit passen sie gewissermaßen genau wie ein Schlüssel ins Schloss und können das Tumorwachstum damit unterbinden.⁹

Zielgerichtete Therapien* (BRAF-/MEK-Hemmung)



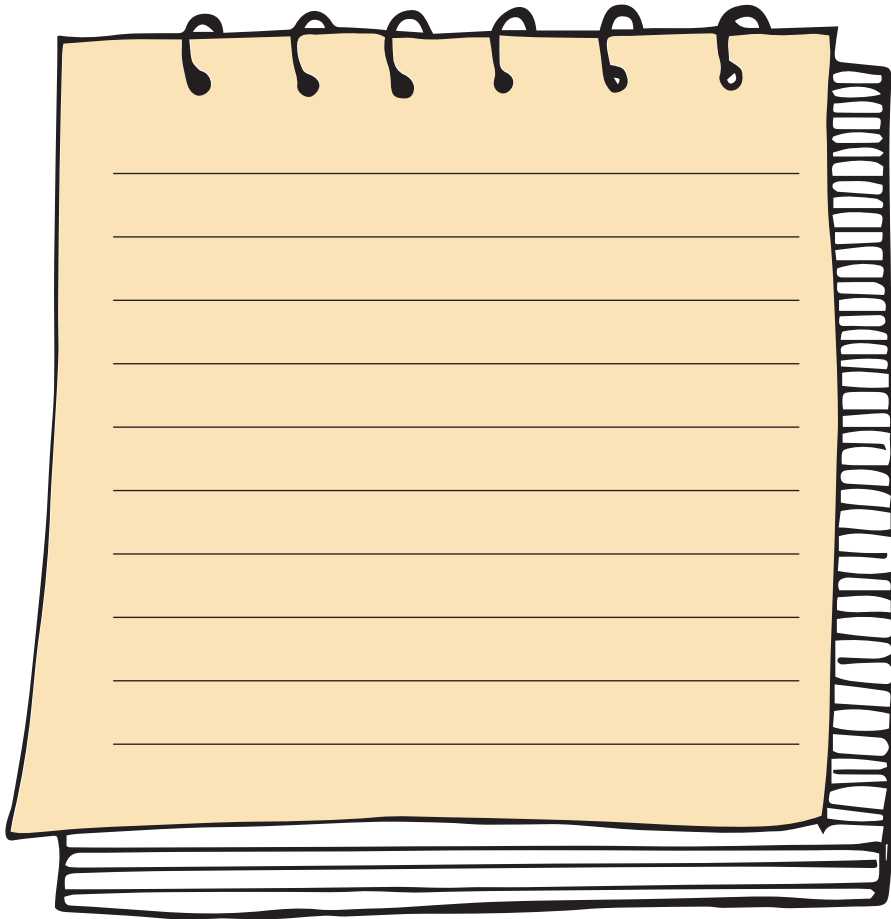
* Bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation.



Funktionsweisen adjuvanter Therapien in aller Kürze:

Man unterscheidet grundsätzlich zwei verschiedene Arten von Medikamenten, die zur unterstützenden Behandlung nach vollständiger operativer Entfernung des Tumors bzw. der Metastasen eingesetzt werden können: die spezifische Immuntherapie mit PD-1-Hemmern und die zielgerichtete Kombinationstherapie. PD-1-Hemmer aktivieren wieder das Abwehrsystem. Die zielgerichtete Kombinationstherapie stoppt das unkontrollierte Wachstum der Krebszellen.

Fragen an meinen Arzt



Therapiebegleitung



In der Regel werden die Medikamente zur adjuvanter Therapie ein Jahr lang gegeben. Im besten Fall werden sie gut vertragen und wirken sich nicht negativ auf das Befinden der Patienten aus. Aber auch 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. Der Arzt wird Ihnen Informationen zur Therapie und auch einen Patientenpass aushändigen, der unter anderem Angaben zur Therapie sowie Ansprechpartner 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 behandelt werden. Dazu gibt es verschiedene Maßnahmen: Man kann die Therapie für eine gewisse Zeit unterbrechen und vorübergehend bestimmte Medikamente geben, welche die überschießende Reaktion des Immunsystems bremsen. Häufig sind das Präparate, die Kortison enthalten.



Was können Sie selbst tun?

todo

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

Zielgerichtete Therapie

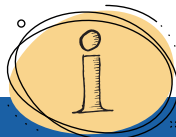
Vor Beginn der Therapie werden Sie ausführlich über mögliche Nebenwirkungen und bestimmte Verhaltensmaßnahmen aufgeklärt. Der Arzt wird Ihnen auch eine Patienteninformation mitgeben, die unter anderem Informationen zur Therapie, Ansprechpartner und Kontaktdaten für den Notfall enthält. Vor Beginn und während der Behandlung werden Kontrolluntersuchungen durchgeführt, zum Beispiel Blutentnahmen für die Bestimmung bestimmter Blutwerte. Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollten diese zeitnah behandelt werden. Hierfür gibt es verschiedene Maßnahmen. So können Ärzte bei Fieberschüben 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 Fatigue, einer starken körperlichen Erschöpfung, können körperliche Aktivität und Sport helfen.

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

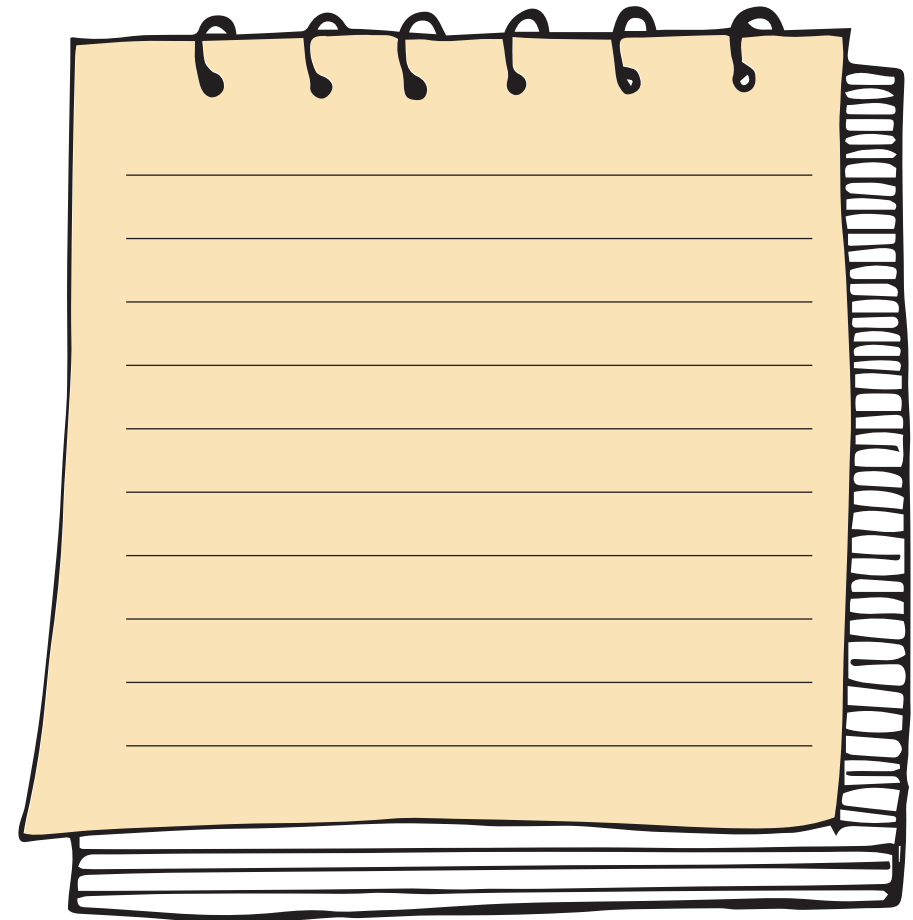
Was können Sie selbst tun?

todo

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 Patient ungewöhnliche Veränderungen zuerst bemerken, können Sie verantwortungsvoll handeln. Melden Sie sich in diesem Fall umgehend bei Ihrem Arzt 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 oder an Wochenenden/Feiertagen an den diensthabenden Arzt wenden.

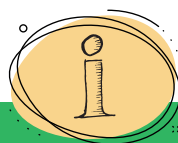


Nachsorge beim Melanom

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, dem Patienten bei eventuellen physischen, psychischen und sozialen Problemen behilflich zu sein. Eine Krebserkrankung und ihre Behandlung sind oft eine besondere körperliche und seelische Belastung. Da hilft es, wenn die behandelnden Ärzte und andere Fachkräfte, z. B. Psychoonkologen, als Ansprechpartner 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 der wissenschaftlichen Fachgesellschaften?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

Adjuvante Therapie	unterstützende Behandlung, nachdem ein Tumor operiert worden ist
Biopsie	Entnahme von Gewebe zur feingeweblichen Untersuchung
BRAF-Mutation	BRAF ist ein Gen. Es steuert auch Prozesse, an denen das Eiweißmolekül MEK 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
Histologische Untersuchung	Untersuchung des Feinbaus von Körpergeweben mit dem Mikroskop. Sie erlaubt u. a. die Beurteilung, ob ein gut- oder bösartiger Tumor vorhanden ist, 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.
Karzinom	bösartiger Tumor von Oberflächengeweben und Drüsen
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
Metastase	Tochtergeschwulst eines bösartigen Tumors
Metastasierung	Ausbreitung und Absiedlung von Krebszellen im Körper

Mutation	Veränderung in den Genen, 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 deren 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 kranke Antigene, etwa die tumortypischen Merkmale (Antigene) von Krebszellen, und 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.
Zielgerichtete Therapien	Therapieansätze, die zielgerichtet in die Krankheitsprozesse bei Krebs eingreifen

Weiterführende Informationen

Hautkrebs.

Blauer Ratgeber der Deutschen Krebshilfe.

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

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>

Immuntherapie gegen Krebs: Die körpereigene Abwehr nutzen.

Informationsblatt des Krebsinformationsdienstes.

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

Zielgerichtete Krebstherapien: Wie funktionieren sie?

Informationsblatt des Krebsinformationsdienstes.

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

Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkungen einer Krebsbehandlung

Patientenleitlinie Supportive Therapie

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

Melanom Info Deutschland (MID)

<https://de-de.facebook.com/melanominfo/>

Hautkrebsnetzwerk Deutschland

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>

Checklisten



Checkliste 1:

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

Wenn sich die Diagnose malignes 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 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 sie 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 sinnvoll und notwendig?

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

Checkliste 2:

Für das Gespräch mit dem Arzt über die adjuvanten medikamentösen Therapien

Wenn nach der Operation unterstützende (adjuvante) Therapien notwendig werden, kommen viele Fragen auf. In der Regel fallen sie einem jedoch immer erst dann ein, wenn das Gespräch mit dem Arzt 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?
 - ▷ Wann muss ich meinen Arzt über Beschwerden informieren?
- ▶ Kann ich während der Therapie zusätzlich zu weiteren Behandlern (z. B. Heilpraktiker) gehen?
 - ▷ Was muss ich beachten, wenn ich von anderen Behandlern 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?
 - ▷ Was muss ich mitnehmen (Medikamente, Unterlagen)?
- ▶ In meinem Haushalt gibt es ein Tier? Ist das während einer Immuntherapie ein Problem?

Quelle: Melanominfo Deutschland

Quellen

- [1] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Die S3-Leitlinie wurde überarbeitet und um das neue Kapitel „Adjuvante Therapie“ ergänzt. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de>
- [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 Nov;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 AM et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-1801
- [6] Weber J et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824-1835
- [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;12:252-264
- [9] Griffin M et al. BRAF inhibitors: resistance and the promise of combination treatments for melanoma. *Oncotarget.* 2017;8(44):78174-78192



Die Broschüre wurde erstellt mit freundlicher Unterstützung der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, MSD SHARP & DOHME GMBH und Novartis Pharma GmbH.

Stand 11/2019