

HINTERGRUND

Adjuvante Therapie

- Die adjuvante Therapie ist eine **ergänzende oder unterstützende Behandlungsmaßnahme in der Krebstherapie, die das Rückfallrisiko senken soll**. Sie wird meist im Anschluss an eine operative Entfernung (oder manchmal auch nach einer Strahlentherapie) eines bösartigen Tumors (und ggf. vorhandener Metastasen) durchgeführt.
- Mittels der adjuvanten Behandlung können **etwaige im Körper zirkulierende Tumorzellen oder nicht sichtbare Krebsabsiedelungen** (Mikro-/ Metastasen) bekämpft werden. Ohne Behandlung könnten diese dazu führen, dass sich der Tumor erneut ausbreitet.
- Eine adjuvante Therapie kann in frühen aber auch in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien eingesetzt werden. Ihr Ziel ist es immer, das **Rückfallrisiko zu senken** und somit die langfristigen Perspektiven der Patienten verbessern.
- Im Rahmen der adjuvanten Therapie können folgende Optionen zum Einsatz kommen: **Chemotherapie, Strahlentherapie, immunonkologische Therapie oder zielgerichtete Medikamente**.
- Wann adjuvante Maßnahmen sinnvoll sind und welches Verfahren die besten Erfolgsaussichten bietet, bespricht der Arzt im Vorfeld der Behandlung mit dem Patienten. Entscheidend dafür ist unter anderem auch das individuelle Rückfallrisiko.
- Adjuvante Maßnahmen sind nicht völlig neu. Bei vielen Tumorarten sind sie **bereits seit mehreren Jahrzehnten erfolgreich etabliert**, wie zum Beispiel bei Brustkrebs in Form von Chemo- und/oder Strahlentherapie nach erfolgter operativer Entfernung des Tumors.
- Auch beim **schwarzen Hautkrebs** (Malignes Melanom) gewinnt die adjuvante Therapie durch neue Behandlungsoptionen an Bedeutung. Davon profitieren bis jetzt vor allem Melanom-Patienten in fortgeschrittenen Stadien, die ein erhöhtes Rückfallrisiko haben. Dieses Rezidiv-Risiko kann beim malignen Melanom im Stadium III bis zu 76 % (innerhalb des ersten Jahres nach der Operation) betragen. Mit immunonkologischen und zielgerichteten Wirkstoffen stehen diesen Patienten heute wirksamere und auch nebenwirkungsärmere Optionen (im Vergleich zu Chemotherapie) für die adjuvante Therapie zur Verfügung.

Die adjuvante Therapie soll ein Wiederauftreten des Tumors verhindern

Die erste und wichtigste Behandlungsmaßnahme bei den meisten Tumorarten ist **nach wie vor die Operation**. Es kann jedoch vorkommen, dass eine chirurgische Entfernung alleine nicht ausreicht, um alle bösartigen Zellen komplett zu beseitigen. Es besteht ein gewisses **Risiko, dass einzelne Krebszellen im Körper verbleiben** und sich weiter vermehren. So kann es zu einem Rückfall (Rezidiv), also einem Wiederauftreten des Tumors, kommen. Um das zu verhindern, kommen sogenannte **adjuvante Therapien** zum Einsatz. Deren Ziel ist es, diese zirkulierenden Krebszellen oder (noch) nicht sichtbaren Krebsabsiedelungen (Mikrometastasen) zu bekämpfen und so das Risiko eines Rückfalls zu senken.

Optionen bei einer adjuvanten Therapie

Strahlentherapie

Unter bestimmten Umständen wird beispielsweise nach Entfernung befallener Lymphknoten im Rahmen einer adjuvanten Therapie eine Bestrahlung des betroffenen Areals empfohlen, um die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit zu senken.

Chemotherapie

Nach einer Operation kann unter bestimmten Umständen eine adjuvante Chemotherapie sinnvoll sein, zum Beispiel bei Brustkrebs. Chemotherapien sind Zellgifte. Sie machen sich das Prinzip zunutze, dass sich Krebszellen sehr schnell teilen und während dieser Phase häufiger verwundbar sind. Sie werden in Form von Infusionen, Spritzen oder Tabletten verabreicht, greifen die Erbsubstanz der Zellen an und verhindern so die Zellteilung. Die Chemotherapie wirkt systemisch, das heißt im ganzen Körper. Dabei werden jedoch auch gesunde Körperzellen, die sich schnell teilen, angegriffen und es können die typischen Nebenwirkungen der Chemotherapie auftreten (z.B. Haarausfall).

Interferon alpha

Interferon alpha ist ein unter anderem von den weißen Blutkörperchen gebildeter Botenstoff, der das Immunsystem aktiviert, sobald Infektionserreger in den Körper eindringen. In der adjuvanten Therapie soll Interferon alpha die Vermehrung der Tumorzellen hemmen und körpereigene Killerzellen aktivieren, die die Tumorzellen bekämpfen. Da eine Interferon-Therapie allerdings mit ausgeprägten Nebenwirkungen verbunden ist, sollten Nutzen und Risiken im Einzelfall abgewogen werden.

Zielgerichtete Therapie

Die zielgerichtete Therapie macht sich bestimmte Genmutationen zu Nutze - zum Beispiel die sogenannte BRAF-V600-Mutation. Diese Mutation tritt bei verschiedenen Tumorarten wie dem Malignen Melanom oder dem Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom auf. Das durch diese Erbgutveränderung modifizierte BRAF-Protein trägt zusammen mit einem nachgeschalteten Eiweiß (MEK-Protein) dazu bei, dass der Tumor bzw. seine Metastasen ungebremst wachsen können. Die zielgerichtete Therapie hemmt mit Medikamenten diese veränderten BRAF- und MEK-Proteine. Die adjuvante zielgerichtete Therapie mit einem BRAF/MEK-Hemmer kann das Rezidiv-Risiko deutlich senken und wirkt so spezifisch auf die Tumorzellen, dass - im Gegensatz zur Chemotherapie - körpereigene gesunde Zellen meist verschont bleiben.¹

Immunonkologische Therapie

Die immunonkologische Therapie setzt auf eine Verstärkung der körpereigenen Abwehr und kann dadurch eine Perspektive im Kampf gegen verschiedene Krebsarten bieten. Mittlerweile zählt sie fest zum Behandlungsrepertoire verschiedener Tumorerkrankungen. Unter anderem wird sie als adjuvante Therapie angewandt. Hintergrund: Durch verschiedene Strategien können Krebszellen dem Immunsystem ausweichen bzw. es unterdrücken, so dass der Tumor wachsen und sich im Körper ausbreiten kann. Die immunonkologische Therapie versperrt den Krebszellen durch den Einsatz spezieller Antikörper diesen Ausweg. Sie unterstützen das Immunsystem gezielt, so dass die eigene Abwehr gegen Krebszellen wieder aktiviert wird. Eine immunonkologische adjuvante Therapie kann somit das Rückfallrisiko erheblich reduzieren.²

Adjuvante Therapie am Beispiel des malignen Melanoms

Wie bei vielen Krebsarten, gilt auch für den schwarzen Hautkrebs (Malignes Melanom): Ist der Tumor noch klein und wächst nur oberflächlich, sind die Aussichten auf eine vollständige Genesung am größten. In den frühen Stadien I-IIA kann durch die operative Entfernung des Tumors in der Regel eine Heilung erzielt werden.

In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung liegt das Risiko eines Rückfalls - je nach konkretem Tumorstadium - dagegen bei etwa 80 % innerhalb des ersten Jahres nach der Operation (Tabelle 1). Die Ursache: Ist der Tumor tiefer in die Haut vorgedrungen, bekommt er Zugang zu den Lymph- und Blutgefäßen. Tumorzellen können sich dann herauslösen und in den Körper wandern. Dann kann es sein, dass nicht alle Krebszellen durch eine Operation aus dem Körper entfernt werden können. In solchen Fällen wird daher empfohlen, nach der Operation zur Unterstützung eine adjuvante Therapie durchzuführen, um eventuell noch im Körper verbliebene Krebszellen zu zerstören.

Mit diesen Möglichkeiten der adjuvanten Therapie und auch den besseren Behandlungsmöglichkeiten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien stehen Patienten mit einem

malignen Melanom heute mehr und bessere Behandlungsoptionen zur Verfügung, als noch vor einigen Jahren. Dieser bedeutsame Wandel in der Behandlung des Melanoms begründet sich hauptsächlich durch die Potenziale, die immunonkologische und zielgerichtete Therapien bieten.

Adjuvante Therapie - Forschung für neue Perspektiven im Kampf gegen Krebs

Insbesondere die Erfahrungen, die behandelnde Ärzte mit der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms machen konnten, sind sehr ermutigend und führen nicht zuletzt dazu, dass auch in anderen Tumorarten sehr aktiv geforscht wird, inwieweit sich das Therapieergebnis durch den adjuvanten Einsatz der immunonkologischen oder zielgerichteten Medikamente weiter verbessern lässt. Im Fokus stehen dabei vor allem die Tumorarten, die heute bereits erfolgreich in fortgeschrittenen Stadien immunonkologisch bzw. zielgerichtet behandelt werden können.

Die adjuvante Therapie wird also weiter an Bedeutung in der modernen Krebstherapie gewinnen und könnte damit zukünftig noch viel mehr Krebspatienten eine neue Perspektive im Kampf gegen Krebs ermöglichen.

Weitere Informationen und Videos zum malignen Melanom, der adjuvanten Therapie und Immunonkologie finden Sie auf www.krebs.de

Vertiefung

Was ist das maligne Melanom?

Hautkrebs tritt in verschiedenen Formen auf. Der schwarze Hautkrebs - auch malignes Melanom genannt - ist die bösartige Veränderung von pigmentbildenden Hautzellen, sogenannten Melanozyten. Diese Zellen befinden sich in der Basalschicht der Epidermis (Oberhaut) und bilden den Farbstoff Melanin, der eine wichtige Schutzfunktion gegen UV-Strahlung übernimmt. In einigen Fällen kann sich ein Melanom auch aus bestehenden Muttermalen (Nävi) entwickeln.³

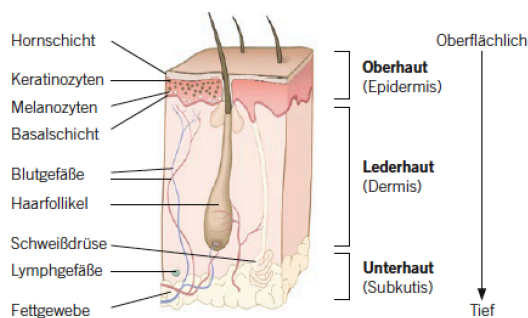


Abbildung 1 Aufbau der Haut (modifiziert nach⁴)

Wie häufig ist schwarzer Hautkrebs in Deutschland?

Die Erkrankungsrate hat sich in den vergangenen fünf Jahrzehnten in Deutschland mehr als verfünffacht. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts erkranken in Deutschland jährlich rund 22.000 Menschen neu an einem malignen Melanom.² Die Erkrankung ist für mehr als 90 Prozent aller Todesfälle infolge von Hauttumoren verantwortlich.^{5,6}

Einfluss des Tumorstadiums auf die Therapieoptionen und Prognose - am Beispiel des malignen Melanoms

Das Stadium der Erkrankung ist ein entscheidender Risikofaktor, ob es nach der Operation zu einem Rückfall kommen wird oder nicht (Tabelle 1).

Stadium I	Frühstadium des Melanoms, geringe Tumordicke (≤ 2 mm), kein Befall der Lymphknoten, keine Fernmetastasen (frühe Primärtumoren)	Rückfallrisiko bis zu 14 % ⁵
Stadium II	Mittlere Tumordicke (> 2 mm bzw. 1,01-2 mm mit Geschwürbildung), kein Befall der Lymphknoten, keine Fernmetastasen (fortgeschrittene Primärtumoren)	Rückfallrisiko bis zu 19 % ⁵
Stadium III	Jede Tumordicke, Befall der Lymphknoten, keine Fernmetastasen (lokoregionäre Metastasierung)	Rückfallrisiko bis zu 76 % ⁷
Stadium IV	Jede Tumordicke, Tochtergeschwülste in anderen Organen des Körpers (Fernmetastasierung)	Rückfallrisiko bis zu 67 % ⁸

Tabelle 1: Tumorstadien und Rückfallrisiken, vereinfachte Darstellung (modifiziert nach⁹)

Wie wird das maligne Melanom behandelt?

Die Therapie des malignen Melanoms hängt vom Tumorstadium (Tabelle 1) und der allgemeinen körperlichen Verfassung des Patienten ab. Wird das maligne Melanom in einem frühen Stadium, wenn es noch keine Metastasen gebildet hat, erkannt und behandelt, kann eine Operation zur Entfernung des Tumors ausreichend sein.

Insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko, zum Beispiel bei einem Befall der Lymphknoten, in Stadium III und IV ist das Risiko eines Rezidivs mit bis zu 76 % sehr hoch (Tabelle 1). Diese statistischen Prognosen veranschaulichen deutlich, welchen hohen Stellenwert eine adjuvante Therapie für Melanom-Patienten hat.

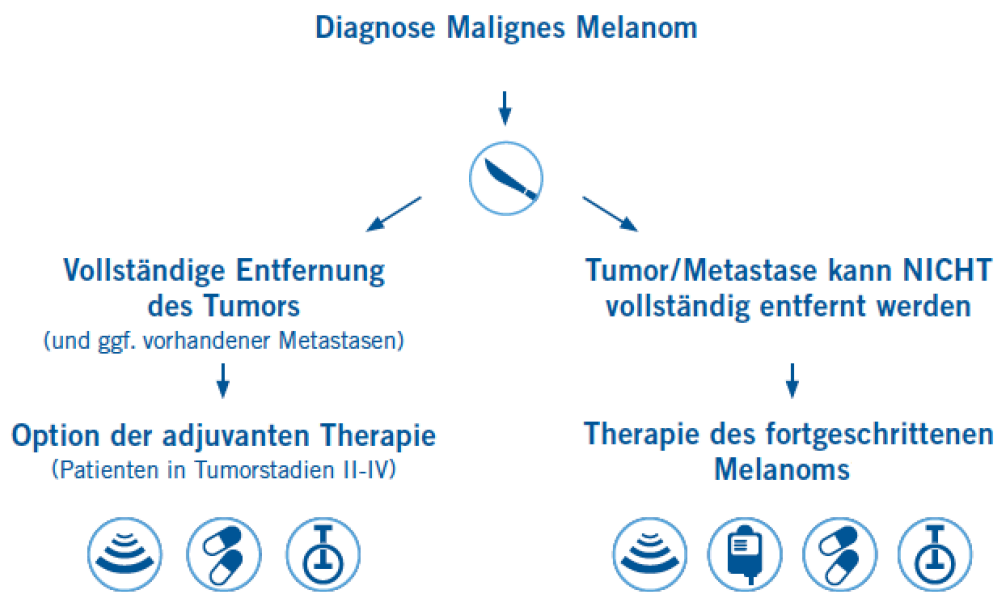


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Behandlungsschritte am Beispiel des malignen Melanoms, stark vereinfacht.

Therapieoptionen der adjuvanten Therapie (v.l.n.r.): Bestrahlung, zielgerichtete Behandlung und immunonkologische Therapie. Maßnahmen zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (v.l.n.r.): Bestrahlung, Chemotherapie, zielgerichtete Behandlung und Immunonkologische Therapie.

Auch wenn zur Bekämpfung der Krebszellen beim fortgeschrittenen Melanom sowie in der adjuvanten Therapie die gleichen Wirkstoffe eingesetzt werden, ist die jeweilige Zielsetzung eine andere (Abbildung 2): Die adjuvante Therapie soll Patienten vor einem Rückfall schützen. Die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht mehr heilbaren Melanoms zielt dagegen in der Regel darauf ab, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten.

Weitere Informationen zur Diagnose, Behandlung und adjuvanten Therapie beim malignen Melanom: <https://www.krebs.de/servlet/servlet.FileDownload?file=00P0J00001coT9TUAU>.

Über Bristol Myers Squibb

Bristol Myers Squibb ist ein weltweit tätiges BioPharma-Unternehmen, das sich die Erforschung, Entwicklung und den Einsatz innovativer Medikamente zur Aufgabe gemacht hat, die Patienten dabei helfen, schwere Erkrankungen zu überwinden. Weiterführende Informationen unter bms.com/de und [Twitter](#).

Celgene und Juno Therapeutics sind hundertprozentige Tochtergesellschaften der Bristol Myers Squibb Company. In bestimmten Ländern außerhalb der USA werden Celgene und Juno Therapeutics aufgrund lokaler Gesetze als Celgene, ein Unternehmen von Bristol Myers Squibb, und Juno Therapeutics, ein Unternehmen von Bristol Myers Squibb, bezeichnet.

Kontakt

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Ina Fürholzer
Arnulfstraße 29
80636 München
Tel.: 089 12142-304
Mail: ina.fuerholzer@bms.com

Referenzen

- ¹ Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1813-23.
- ² Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824-35.
- ³ Seliger B. Strategies of tumor immune evasion. *BioDrugs* 2005;19(6):347-54.
- ⁴ The Skin Cancer Foundation. What is melanoma? Verfügbar unter <https://skincancer.org/skin-cancer-information/melanoma/>. Abgerufen am 27.01.2020.
- ⁵ Lyth J et al. Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I-II cutaneous malignant melanoma - from the population-based Swedish melanoma register. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 2017, 31(9):1468-74
- ⁶ Gershenwald JE et al. Melanoma staging: Evidencebased changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6): 472-92.
- ⁷ Nationale Versorgungskonferenz Hautkrebs. Malignes Melanom. Nach der Operation - wie geht es weiter? Eine Entscheidungshilfe zur adjuvanten Therapie. Verfügbar unter: https://melanominfocom.files.wordpress.com/2019/12/191202_nvkh_broschc3bcre_adj_therapie_melanom.pdf. Abgerufen am: 17.01.2020.
- ⁸ Faries MB, Mozzilo N, Kashani-Sabet M, et al. Long-term survival after complete surgical resection and adjuvant immunotherapy for distant melanoma metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2017;24:3991-4000.
- ⁹ Vivier et al. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008; 9(5):503-10.