Therapieoptionen beim Melanom

Abhängig vom Erkrankungsstadium stehen für das Melanom unterschiedliche chirurgische, strahlentherapeutische oder medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, welche heute in einem hohen Ausmaß mit guter Evidenz hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungen belegt sind.

Von Univ.-Prof. Dr. Christoph Höller

Primärtumor-Stadium

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Melanoms soll eine Primärexzision der gesamten klinisch sichtbaren Läsion erfolgen. Abhängig von der Tumordicke soll bei Tumoren bis 2mm Tumordicke eine Nachexzision mit 1cm Sicherheitsabstand, bei Tumoren über 2mm mit 2cm Sicherheitsabstand erfolgen.

Diesen Empfehlungen liegt zugrunde, dass man in klinischen Studien bei Patienten mit Melanomen unter 2mm sowohl zwischen 2 und 5cm Sicherheitsabstand als auch zwischen 1 und 3cm keinen Unterschied hinsichtlich des erkrankungsfreien als auch des Gesamtüberlebens gesehen hat. Daher die Empfehlung für den Mindestabstand von 1cm (Veronesi et al., NEJM 1988; Cohn-Cedermark et al., Cancer 2000; Khayat et al.; Cancer 2003). Bei Melanomen über 2mm hat man keinen Unterschied zwischen 2 und 4cm gesehen, jedoch einen möglichen Unterschied zwischen 1 und 3cm im Hinblick auf das melanomspezifische Überleben beobachtet. Daher die Empfehlung für den minimalen Sicherheitsabstand von 2cm (Gillgren et al., Lancet 2011; Hayes et al., Lancet Oncol 2016). Allerdings sind diese Studien zu einem wesentlichen Teil bei Patienten ohne Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt worden. Es ist daher möglich, dass eine ungleiche Verteilung von Patienten mit nicht erkannter mikroskopischer Lymphknotenmetastasierung das Ergebnis beeinflusst haben könnte.

Lokoregionäres Erkrankungsstadium

Eine Sentinel-Node-Biopsie zum Zweck der korrekten Diagnostik sollte mit Patienten ab einer Tumordicke von 1mm diskutiert werden. Bei Ulzeration des Melanoms und jüngeren Patienten verschiebt sich dies auf 0,75mm. Mit der ab Jänner 2018 gültig werdenden 8. Edition des AJCC Sta-

Foto: Nicola Ferrari/iStock

08_11_dfp_Melanom_CCderma0217_jh2_kjk.indd 8 18.05.2017 09:19:44

ging Systems wird sich dies voraussichtlich auf 0,8mm ändern. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten durch die Sentinel-Node-Biopsie konnte aber nicht gezeigt werden, es handelt sich also um einen rein diagnostischen Eingriff (Morton et al., NEJM 2014). Bei 20 Prozent der Patienten mit positivem Sentinel-Node finden sich weitere befallene Lymphknoten. Insbesondere bei positivem Sentinel mit einem Tumordeposit von über 1mm soll daher eine komplette Lymphadenektomie durchgeführt werden. Eine Studie der DECOG (Leiter et al., Lancet Oncology 2016), in welcher die überwiegende Mehrheit der Patienten einen Durchmesser der Sentinel-Metastase von unter 1mm hatte, hat keinen Vorteil einer kompletten Lymphadenektomie bei positivem Sentinel-Node gezeigt. Die Studie hatte aber nicht die nötigen Patientenzahlen, um auch kleine Unterschiede sicher zu detektieren. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen (MSLT 2, MINITUB) sollten diese Frage abschließend klären.

Adjuvante Therapie im Stadium II und III

Als adjuvante Therapie nach kompletter Operation im Stadium II und III steht nach wie vor nur Interferon-alpha zur Verfügung. Mehrere Metaanalysen (Mocellin et al., J Natl Cancer Inst 2010) haben keinen Unterschied zwischen Low- oder High-dose-Schemata im Hinblick auf das erkrankungsfreie Überleben gezeigt. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben ist gering. Eine Interferontherapie kann mit Patienten mit einer Tumordicke von über 1,5mm diskutiert werden.

Bei Patienten mit mehr als zwei befallenen Lymphknoten, extranodalem Befall oder Konglomerattumoren kann eine Bestrahlung nach der Lymphadenektomie die lokale Tumorkontrolle verbessern. Es besteht aber kein Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fernmetastasen, und es können wesentliche, die Lebensqualität beeinträchtigende Nebenwirkungen auftreten (Henderson et al. Lancet Oncol. 2015).

Therapieoptionen bei nicht resektabel metastasierten Patienten

Im nicht resektabel metastasierten Stadium stehen derzeit für alle Patienten anwendbar verschiedene Immuntherapien zur Verfügung. Bei Vorliegen einer B-RAF-Mutation ist zusätzlich auch eine molekular gezielte Therapie oder „Targeted Therapy“ mit B-RAF-Inhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren möglich. Da für keine Chemotherapie je ein Effekt auf das Gesamtüberleben nachgewiesen wurde, kann eine Chemotherapie nur noch als palliative Therapieoption nach Ausnutzen aller anderen therapeutischen Möglichkeiten gesehen werden.

1. Immuntherapien

1.1. Checkpoint-Inhibitoren: Unter diesem Begriff versteht man monoklonale Antikörper, welche hemmende Co-Rezeptoren auf T-Lymphozyten – sogenannte „immune checkpoints“, deren natürliche Aufgabe die Dämpfung der T-Zell-Aktivierung ist – inaktivieren. Der CTLA-4-Rezeptor, welcher vor allem in der frühen Phase einer Immunantwort seine hemmende Wirkung ausübt, war der erste Checkpoint, welcher als mögliche Zielstruktur erkannt wurde (Krummel and Allison, J Exp Med 1995). CTLA-4 ist ein direkter Gegenspieler des co-stimulatorischen CD28-Moleküls und bindet an dessen Liganden B7-1 (CD80) und B7-2 (CD86), wodurch statt eines aktivierenden ein hemmendes Signal vermittelt wird. Die wichtigste Rolle in der Therapie des Melanoms und anderer maligner Tumore spielt heute jedoch der PD-1-Rezeptor, ein Immun-Checkpoint, welcher vor allem in der Effektor-Phase von Bedeutung ist und dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 nicht nur auf Immunzellen, sondern auch auf der Oberfläche von Tumorzellen exprimiert werden. Hierdurch kann eine Tumorzelle angreifende T-Zellen direkt inaktivieren.

1.1.1. PD-1-Antikörper: Aktuell sind zur Therapie des inoperabel metastasierten Melanoms die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab zugelassen. Nivolumab wird in einer Dosierung von 3mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen verabreicht, Pembrolizumab mit 2mg/kg alle drei Wochen. Nivolumab wurde in den klinischen Studien entweder bis zum Progress oder bis zu intolerablen Nebenwirkungen verabreicht, die Therapie mit Pembrolizumab bei Ansprechen über bis zu zwei Jahre fortgesetzt. Für beide PD-1-blockierenden Antikörper konnte gezeigt werden, dass sie gegenüber Ipilimumab eine Verbesserung des progressionsfreien (PFS) als auch des Gesamtüberlebens in der Erstlinientherapie von Melanompatienten zeigen (Robert et al., NEJM 2015; Larkin et al., NEJM 2015).

Ebenso konnte die klare Überlegenheit der PD-1-Antikörper gegenüber einer Chemotherapie sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie nach Versagen von Ipilimumab gezeigt werden (Robert et al., NEJM 2015; Weber et al., Lancet Oncol 2015; Ribas et al., Lancet Oncol 2015). Die objektiven Ansprechraten der PD-1-Antikörper lagen zwischen 33 und 44 Prozent in der Erstlinien- und zwischen 21 und 32 Prozent in der Zweitlinientherapie, wobei es keinen direkten Head-to-Head-Vergleich der beiden Präparate in einer kontrollierten Studie gibt. Die Ein-Jahres-Überlebensraten lagen vergleichbar um die 70 Prozent, komplette Remissionen wurden bei bis zu zehn Prozent der Patienten beobachtet. 2016 wurde erstmals eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 35 Prozent aus einer Phase I/II-Studie mit Nivolumab vorgestellt, wobei zwischen dem 48- und 60-Monats-Zeitpunkt kein wesentliches Absinken der Kurve mehr beobachtet wurde. Dies könnte ein erster Hinweis darauf sein, dass unter einer Therapie mit PD-1-Antikörpern auch ein relevanter Anteil an Patienten mit Langzeitüberleben erreicht werden kann (Hodi et al., AACR 2016).

1.1.2. CTLA-4-Antikörper: Der CTLA-4-blockierende Antikörper Ipilimumab, welcher in einer Dosierung von 3mg/kg viermal im Abstand von drei Wochen verabreicht wird, zeigte in einer randomisierten Studie (Hodi et al., New Engl J Med 2010), in welcher bei vortherapierten Melanompatienten gegen eine gegen das Tumorantigen gp100 gerichtete Vakzine verglichen wurde, eine Verbesserung des mittleren Gesamtüberlebens von sechs auf zehn Monate. Es war dies damit die erste kontrollierte Studie, welche jemals einen Überlebensvorteil einer Therapie bei Melanompatienten gezeigt hatte. Ein besonderes Merkmal der Therapie mit Ipilimumab ist, dass ungefähr 20 Prozent der mit Ipilimumab behandelten Patienten ein auf bis zur maximalen Nachbeobachtungszeit von zehn Jahre hinaus reichendes Langzeitüberleben erreichen konnten (Schadendorf et al., J Clin Oncol 2015). Durch die Zulassung der PD-1-Antikörper ist die Anwendung von Ipilimumab als Monotherapie allerdings nahezu vollständig aus der Erstlinientherapie des Melanoms verschwunden. •••

DFP LITERATUR

08_11_dfp_Melanom_CCderma0217_jh2_kjk.indd 9 18.05.2017 09:19:44

1.1.3. CTLA-4- und PD-1-Antikörper-Kombinationstherapie: Seit 2016 besteht in Europa auch eine Zulassung für eine Kombinationstherapie von Ipilimumab mit dem PD-1-Antikörper Nivolumab. Hierbei wird in den ersten zwölf Wochen Ipilimumab in der üblichen Dosierung von 3mg/kg viermal verabreicht. Nivolumab wird in diesen zwölf Wochen ebenfalls nur alle drei Wochen verabreicht, aber auf eine Dosis von 1mg/kg reduziert. Drei Wochen danach wird Nivolumab 3mg/kg im Abstand von zwei Wochen fortgesetzt. In einer Phase-3-Studie, in welcher Ipilimumab einerseits mit Nivolumab und andererseits mit der Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab verglichen wurde, zeigte sich, dass in Bezug auf das Therapieansprechen, die Dauer des Ansprechens, im progressionsfreien als auch in Hinblick auf das Gesamtüberleben die Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Ipilimumab überlegen war (Larkin et al., NEJM 2015; Larkin et al., AACR 2017). Während die deskriptive Darstellung der Daten auch gegenüber der Monotherapie mit dem PD-1-Antikörper eine Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens von sechs bzw. fünf Prozent nach 24 Monaten zeigt, muss angemerkt werden, dass die Studie nicht die notwendige Patientenzahl aufwies, um diesen Unterschied statistisch signifikant nachzuweisen. Besonders interessant ist, dass die Kombinationstherapie auch bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren, wie z.B. einer erhöhten LDH, noch immer eine relevante klinische Aktivität aufweist (Larkin et al., SMR 2016).

1.1.4. Immunmediierte Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren: Checkpoint-Inhibitoren können durch Aktivierung von autoreaktiven T-Zellen immunmediierte Nebenwirkungen in Form von Entzündungen verschiedener Organsysteme auslösen. Während die typischen Nebenwirkungen – immunmediierte Exantheme, Colitis, Hepatopathie, Endokrinopathien wie Hypohysitis oder Thyreoiditis – bei CTLA-4- und PD-1-Antikörpern dieselben sind, unterscheiden sie sich jedoch wesentlich in der Häufigkeit, besonders im Hinblick auf schwerwiegende Nebenwirkungen. Die Rate von Nebenwirkungen, welche auf der fünfteiligen CTC Skala als Grad 3 oder höher eingestuft werden, liegt bei Ipilimumab um die 25 Prozent, bei den PD-1-Antikörpern jedoch nur bei zehn bis 15 Prozent. Deutlich höher mit bis zu 55 Prozent liegen diese höhergradigen Nebenwirkungen jedoch bei der Kombinationstherapie.
Auch wenn viele diese Nebenwirkungen nur laborchemische Veränderungen ohne klinische Symptomatik bedeuten, sind es vor allem wiederholt beobachtete seltene Nebenwirkungen wie neu auftretender Typ-I-Diabetes, Myastenia gravis, Rhabdomyolyse, Encephalitis u.a., die eine Verwendung dieser Therapien an Zentren erforderlich machen, welche ausreichend Wissen und Erfahrung im Management dieser Nebenwirkungen aufweisen. Bei Patienten unter einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren muss jedes neue Symptom im Hinblick auf eine mögliche immunmediierte Nebenwirkung untersucht werden, um rasch eine korrekte Therapie, meist die vorübergehende Gabe von Kortikosteroiden, einzuleiten. Wird eine Kortikosteroidtherapie zum Management einer immunmediierten Nebenwirkung eingesetzt, hat dies interessanterweise keinen Einfluss auf das Ansprechen der Immuntherapie. Ebenso zeigt sich bei Patienten, bei welchen eine kombinierte Immuntherapie mit CTLA-4- und PD-1-Antikörpern wegen schwerwiegender Nebenwirkungen innerhalb der ersten zwölf Wochen abgebrochen werden musste, kein schlechterer Verlauf als bei Patienten, welche die Therapie ohne solche Nebenwirkungen fortsetzen konnten. Zusätzlich wurde für spezifische Nebenwirkungen, wie z.B. Vitiligo, gezeigt, dass eine positive Korrelation zum Tumoransprechen besteht.

1.2. Talimogen Laherparepvec (TVEC). TVEC, ein intraläsional appliziertes HSV-1-basiertes Virus, welches GM-CSF exprimiert, ist das erste zugelassene Medikament aus der Gruppe der onkolytischen Immuntherapien. In einer Phase-III-Studie an Patienten mit kutanen Melanommetastasen, in welcher gegen die subkutane Injektion mit GM-CSF verglichen wurde, konnte für die mit TVEC behandelte Gruppe eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Versagen der Behandlung gezeigt werden. Bei Patienten im Stadium IIIB/C und IV M1a zeigte sich auch ein relevanter Unterschied im Gesamtüberleben. Wie schon bei anderen lokalen Immuntherapien (BCG, intraläsionale Zytokine) wurde auch hier in manchen Fällen ein Ansprechen von nicht injizierten Fernmetastasen beobachtet. Die Verträglichkeit der Therapie mit TVEC war gut, die wesentlichen Nebenwirkungen waren Fieber und damit verbundene Symptome (Andtbacka et al. J Clin Oncol 2015). TVEC wird nach einer initialen dreiwöchigen Pause nach der Erstgabe im Abstand von zwei Wochen verabreicht. Da es auch bei TVEC, wie bei anderen Immuntherapien, vor dem Ansprechen anfänglich noch zu einem Wachstum der Metastasen kommen kann, sollte die Therapie nicht vorschnell abgebrochen werden.

2. Molekular gezielte Therapie

Aufbauend auf dem 2001 erschienenen „landmark-paper" mit der Erstbeschreibung der aktivierenden B-RAF-Mutation in Tumoren (Davies et al., Nature 2001) begann sich in den letzten zehn Jahren eine neue Einteilung anhand molekularpathologischer Kriterien zu etablieren. Heute werden nach den jeweiligen Treibermutationen daher Melanome mit B-RAF, N-ras, NF-1 oder keiner der drei Mutationen unterschieden (Cancer Genome Atlas Group, Cell 2015). Zusätzlich wurden bei Untergruppen des Melanoms noch andere Treibermutationen gefunden: Bei Schleimhautmelanomen treten gehäuft c-kit-Mutationen auf (Curtin et al., J Clin Oncol 2006), bei okulären Melanomen finden sich Mutationen in GNAQ und GNA11, Untereinheiten von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (van Raamsdonk et al., Nature 2009 und N Engl J Med 2010).
Derzeit stehen allerdings nur für Patienten mit einer B-RAF-Mutation zugelassene Therapeutika zur Verfügung. Die B-RAF-Mutation tritt in mehr als 85 Prozent aller Fälle an ein und derselben Position mit demselben resultierenden Austausch im Bereich der Aminosäuren auf – Valin zu Glutaminsäure an Position 600 – B-RAF V600E. Die Entwicklung von mutationsspezifischen Inhibitoren (Tsai et al., PNAS 2008) erlaubte es, selektiv mutierte Tumorzellen in ihrem Wachstum zu hemmen. Basierend auf einer randomisierten Studie, in der der klare Vorteil einer solchen Therapie gegenüber der Chemotherapie mit Dacarbazin gezeigt werden konnte (Chapman et al., N Engl J Med 2011), erfolgte 2011 mit Vemurafenib die erste Zulassung eines B-RAF-Inhibitors. Obwohl einzelne Patienten unter einer B-RAF-Inhibitor-Monotherapie auch ein über Jahre anhaltendes Ansprechen aufweisen können, lag das mittlere progressionsfreie Überleben jedoch nur bei 6,9 Mona-

08_11_dfp_Melanom_CCderma0217_jh2_kjk.indd 10 18.05.2017 09:19:44

ten. Dies liegt daran, dass im Melanom Resistenzmechanismen durch zusätzliche genetische Veränderungen entstehen können bzw. selektioniert werden, wobei eine Vielzahl unterschiedlicher Resistenzmechanismen auch innerhalb der Metastasen eines einzigen Patienten auftreten kann. In der Mehrzahl der Fälle führen diese zu einer neuerlichen Aktivierung des MAP-Kinase-Signalweg (Rizos et al., Clin Cancer Res 2014). Diese Reaktivierung läuft meist über die unterhalb von B-RAF- im MAP-Kinase-Signalweg gelegene MEK-Kinase. Es war daher ein naheliegender Schritt, bei Patienten mit B-RAF mutiertem Melanom B-RAF-Inhibitoren gemeinsam mit MEK-Inhibitoren einzusetzen. Durch die kombinierte Hemmung des MAP-Kinase-Signalwegs konnten die Ansprechraten, bei nicht mit B-RAF-Inhibitoren vorbehandelten Patienten auf teils bis zu 70 Prozent, die Rate von kompletten Remissionen auf bis zu 19 Prozent und das mediane progressionsfreie Intervall auf bis zu 14 Monaten ausgeweitet werden. Zusätzlich zeigte sich, wie schon in der Monotherapie mit B-RAF-Inhibitoren, ein oft sehr rasches Ansprechen. In mehreren randomisierten Studien wurde die signifikante Überlegenheit gegenüber der Monotherapie mit B-RAF-Inhibitoren in allen Endpunkten bewiesen, so dass die kombinierte B-RAF- und MEK-Inhibitor-Therapie der aktuelle Goldstandard in der B-RAF gezielten Therapie von Patienten mit metastasiertem Melanom darstellt (Long et al., NEJM 2014; Larkin et al., NEJM 2014). Zusätzlich kommt es durch die doppelte Hemmung des MAP-Kinase-Signalwegs in der Kombinationstherapie nicht mehr zu den in der B-RAF-Monotherapie beobachteten sekundären Keratoakanthomen und kutanen Plattenepithelkarzinomen. Aufgrund der Zugabe des MEK-Inhibitors kommen aber zu den typischen B-RAF-Inhibitor-Nebenwirkungen wie Exanthemen, Fatigue, Arthralgien, Hyperkeratosen, Haarveränderungen oder Geschmacksstörungen neue Nebenwirkungen wie subretinale Ödeme oder eine verringerte linksventrikuläre Auswurfleistung bzw. verstärktes Auftreten von Fieberschübe, Diarrhoen oder Erhöhungen der Creatin-Kinase (CK). Derzeit sind die Kombinationen aus dem B-RAF-Inhibitor Vemurafenib und dem MEK-Inhibitor Cobimetinib beziehungswiese dem B-RAF-Inhibitor Dabrafenib mit dem MEK-Inhibitor Trametinib zur Therapie von Patienten mit B-RAF V600-mutiertem, metastasiertem Melanom zugelassen.

In Entwicklung befindliche Therapieansätze

Derzeit werden die im metastasierten Setting zugelassenen Therapien im adjuvanten Setting bei Patienten mit Stadium-III-Melanom untersucht. 2016 wurden bereits finale Daten zu einer adjuvanten Therapie mit Ipilimumab 10mg/kg präsentiert, die einen signifikanten Vorteil sowohl hinsichtlich PFS und OS zeigten. Es kam aber ebenfalls zu einer hohen Anzahl von schwerwiegenden immunmediierten Nebenwirkungen, zusätzlich ist auch die Kostenfrage aufgrund der höheren Dosierung ein ungelöstes Problem. Derzeit besteht eine Zulassung für adjuvantes Ipilimumab nur in den USA. 2017 werden unter anderem noch Daten aus adjuvanten Studien mit dem B-RAF-Inhibitor Vemurafenib als auch mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab erwartet. Besonders interessant erscheint auch der Ansatz, Checkpoint-Inhibitoren als neoadjuvante Therapie vor einer Lymphadenektomie einzusetzen.
Andererseits kommen auch neue therapeutische Targets – neue Immun-Checkpoints wie z.B. LAG3, oder TIM3, Vakzinen, die Mutationen im Tumor als Antigene (Neo-Antigene) verwenden oder Stimulatoren anderer immunologischer Signalwege – in klinische Studien.
Insbesondere wird aber die Kombination verschiedener Therapien die nächsten Jahre bestimmen. Aktuell beginnen Studien, in denen B-RAF- und MEK-Inhibitoren mit Inhibitoren der PD-1-/PD-L1-Achse kombiniert werden. Die Idee hinter einer solchen Kombination ist nicht nur, durch die Verlangsamung des Tumorwachstums durch die meist rasch wirksamen Kinaseinhibitoren die nötige Zeit für den Wirkungseintritt und durch die oft länger anhaltenden Effekte der Immuntherapie ein langes Ansprechen zu ermöglichen, sondern auch die durch die B-RAF-Inhibition verbesserte Zugänglichkeit des Tumors, durch verringerte Expression von immunsupprimierenden Zytokinen und verbesserte Antigenpräsentation zu nutzen.

Univ.-Prof. Dr. Christoph Höller
Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien

Offenlegung: Vortrags- und/oder Beratungstätigkeit für Amgen, AstraZeneca, BMS, MSD, Novartis, Roche

Leitlinie
S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 2.0, 7/2016; AWMF-Register-Nummer: 032/024OL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLl_S3_Melanom_2016-08.pdf

Ausgewählte Literatur
Chapman PB et al.: BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364(26):2507–16
Davies H et al.: Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417(6892):949–54
Cancer Genome Atlas Network: Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. Cell 2015; 18; 161(7):1681–96
Hodi FS et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363(8):711–23
Krummel MF und Allison JP: CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. J Exp Med 1995; 182(2):459–65
Larkin J et al.: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371(20):1867–76
Larkin J et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015; 373(1):23–34
Long GV et al.: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med 2014; 371(20):1877–88
Mocellin S et al.: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2010; 102(7):493–501
Morton DL et al. (MSLT Group): Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014; 370(7):599–609
Robert C et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med; 372(4):320–30
Robert C et al: KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015; 372(26):2521–32
Veronesi U et al.: Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. N Engl J Med 1988; 318(18):1159–62

Lecture Board: Univ.-Prof. Dr. Klemens Rappersberger, Univ.-Prof. Dr. Erika Richtig

Ärztlicher Fortbildungsanbieter: Österreichische Akademie für dermatologische Fortbildung (OEADF)

DFP LITERATUR

Foto: Privat

08_11_dfp_Melanom_CCderma0217_jh2_kjk.indd 11 18.05.2017 09:19:46