

# Optionen bei Melanomen im Stadium III

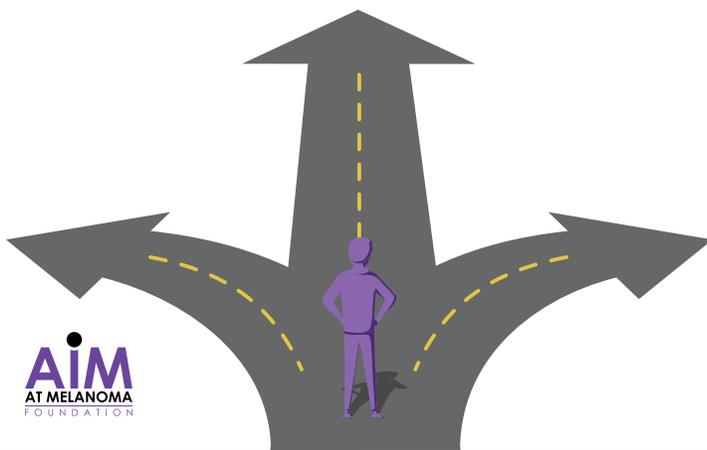


Die richtige Entscheidung treffen

## Begleitdokument

### Optionen bei Melanomen im Stadium III

Die richtige Entscheidung treffen



Dieses Dokument ist ein Begleiter zu dem Leitfaden **Optionen bei Melanomen im Stadium III Melanom: Die richtige Entscheidung treffen**. Dieser Leitfaden kann hier heruntergeladen werden: (<https://aimwithimmunotherapy.org/germany/>).

Dieses Begleitdokument wurde basierend auf den Antworten auf Fragen von echten Patienten entwickelt, die an einer Facebook Live-Präsentation des Leitfadens teilgenommen haben. Wir bedanken uns bei Christian Schmitt-Plank für die Durchsicht dieser Materialien für das deutsche Leser.

Produziert von der AIM at Melanoma Foundation.



## Warum ist es wichtig für mich zu wissen, welche spezifische Untergruppe des Melanoms im Stadium III ich habe?

Das Melanom im Stadium III beschreibt eine Vielzahl von Erkrankungen. Möglicherweise haben Sie nur einen oder mehrere Lymphknoten, die vom Krebs befallen sind. Ihre Lymphknoten können so weit vergrößert sein, dass Ihr Arzt sie sehen oder fühlen kann. Oder die betroffenen Lymphknoten sind möglicherweise nicht ohne weiteres erkennbar - sie wurden möglicherweise erst entdeckt, als der Lymphknoten biopsiert wurde und der Krebs unter dem Mikroskop sichtbar wurde. Es könnte sein, dass Sie verfilzte oder verklumpte Lymphknoten hatten. Alternativ können Sie ein Melanom in der Region zwischen der primären Tumorstelle und den Lymphknoten haben. Ihre spezifische Untergruppe des Melanoms im Stadium III wird auch von den Merkmalen Ihres primären Melanoms beeinflusst - wie dick es war und ob es geschwürig war oder nicht, was bedeutet, dass ein Teil der oberen Hautschicht auf der Oberseite des Melanoms gebrochen ist. Ulzerierte Melanome haben einen anderen Krankheitsverlauf (Prognose) als nicht ulzerierte Melanome.

Es ist wichtig, diese Informationen zu kennen und zu wissen, welche Untergruppe der Stadium III-Krankheit Sie haben, ob es sich um Stadium IIIA, IIIB, IIIC oder IIID handelt. Die Prognose ist je nach Untergruppe unterschiedlich.

**Leitfaden Hinweise:** Zusätzlich zu den Seiten 27 und 28 des Leitfadens, in denen alle verschiedenen Elemente des Knotenklassifizierungssystems erläutert werden, enthält Seite 30 eine Tabelle, die Ihnen hilft, zu verstehen, wie die primären Tumoreigenschaften und die Knotenmerkmale zur Bestimmung Ihrer Unterstufe verwendet werden können. Die Tabelle zeigt auch die 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensraten, die mit jeder Unterstufe zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Staging-Systems verbunden waren.

Ihr Arzt/ Ihre Ärztin kann diese Tabelle verwenden, um Ihnen zu erläutern, wie er / sie zu Ihrer Unterstufe gekommen ist und was dies für den vorhergesagten Verlauf Ihrer Krankheit (Prognose) bedeutet. Es ist jedoch wichtig, sich daran zu erinnern, dass die aufgeführten Überlebensraten statistischer Natur sind und nicht das Ergebnis eines Individuums vorhersagen können. Jeder Mensch und jeder Fall ist anders und viele Faktoren tragen zum Überleben eines Menschen bei. Es ist auch wichtig, sich daran zu erinnern, dass in den letzten Jahren neue und erfolgreiche Behandlungen aufgetaucht sind und die Überlebensraten beim Melanom im Stadium III steigen.

Primärtumor, T-Kategorie mit Dicke, Ulzerationen	Knotenkategorie	Stadium	Melanomspezifisches Überleben	
			5-Jahre	10-Jahre
<b>T1a</b> ODER <b>T2a:</b> Weniger als 2.0 mm, <b>nicht ulzeriert</b> ODER <b>T1b:</b> Weniger als 0.6 mm, <b>ulzeriert</b> ODER <b>0.8 – 1.0 mm, unabhängig der Ulzeration</b> <b>T3a:</b> 2.1 – 4.0 mm, <b>nicht ulzeriert</b> ODER <b>T2b:</b> 1.1 – 2.0 mm, <b>ulzeriert</b>	<b>N1a:</b> 1 Knoten gefunden, nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen) ODER <b>N2a:</b> 2-3 Knoten gefunden, nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen)	Stadium IIIA	93 %	88 %
<b>T1a-T3a:</b> Weniger als 4.0 mm, <b>nicht ulzeriert</b> ODER <b>T1b, T2b:</b> Weniger als 2.0 mm, <b>ulzeriert</b>	<b>N1b:</b> 1 Knoten sichtbar/fühlbar ODER <b>N1c:</b> Transit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen, aber keine Erkrankung im regionalen Lymphknoten ODER <b>N2b:</b> 2-3 Knoten, mindestens 1 sichtbar/fühlbar	Stadium IIIB	83 %	77 %
<b>T0:</b> Primäres Melanom wurde nicht gefunden	<b>N1b:</b> 1 Knoten sichtbar/fühlbar ODER <b>N1c:</b> Transit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen, jedoch keine Erkrankung im regionalen Lymphknoten			
<b>T1a-T3a:</b> Weniger als 4.0 mm, <b>nicht ulzeriert</b> ODER <b>T1b-T2b:</b> Weniger als 2.0 mm and <b>ulzeriert</b>	<b>N2:</b> 1 Knoten nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachweisbar) oder 1 Knoten sichtbar/fühlbar bei Transit-, Satelliten- oder Mikrosatelliten-Metastasen ODER <b>N3a:</b> 4 oder mehr Knoten, nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen) ODER <b>N3b:</b> 4 Knoten oder mehr, mindestens 1 sichtbar oder fühlbar oder Verkümpungen ODER <b>N3c:</b> 2 oder mehr Knoten, entweder sichtbar/fühlbar oder nicht sichtbar/fühlbar, und/oder Verkümpungen sowie Metastasen von Transit-, Satelliten- oder Mikrosatelliten			
<b>T3b:</b> 2.1 – 4.0 mm, <b>ulzeriert</b> ODER <b>T4a:</b> Mehr als 4.0 mm, <b>nicht ulzeriert</b>	Beliebige <b>N1-, N2- oder N3-Metastasen</b> (Knotenbeladung, Transit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen)	Stadium IIIC	69 %	60 %
<b>T0:</b> Primärmelanom unbekannt	<b>N2b:</b> 2-3 Knoten, mindestens 1 sichtbar/fühlbar ODER <b>N2c:</b> 1 Knoten nicht sichtbar oder nicht fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen) oder 1 Knoten sichtbar oder nicht fühlbar bei Transit-, Satelliten- oder Mikrosatelliten-Metastasen ODER <b>N3b:</b> 4 oder mehr Knoten, mindestens 1 sichtbar oder fühlbarer Knoten, oder Verkümpungen ODER <b>N3c:</b> 2 oder mehr Knoten, entweder sichtbar/fühlbar oder nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen) und/oder Verkümpungen plus Transit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen			
<b>T4b:</b> Mehr als 4.0 mm, <b>ulzeriert</b>	<b>N3a:</b> 4 oder mehr Knoten, nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen) ODER <b>N3b:</b> 4 oder mehr Knoten, mindestens 1 sichtbar oder fühlbarer Knoten, Verkümpungen ODER <b>N3c:</b> 2 oder mehr Knoten, entweder sichtbar/fühlbar oder nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen) und/oder Verkümpungen plus Transit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen	Stadium IIID	32 %	24 %

Grafik 18. Stadium III Melanom-Unterstufen-Kriterien

Graphic 18

30

# Warum reicht eine Operation manchmal nicht aus?

Eine Operation bei Stadium III reicht manchmal nicht aus. Bei Patienten im Stadium III kann das Risiko eines erneuten Auftretens der Krankheit so hoch sein, dass die chirurgische Entfernung des Tumors (der Tumore) nicht ausreicht. Wenn ein Lymphknoten positiv ist, kann das Melanom Zugang zum Rest des Körpers haben und sich im gesamten Lymphsystem ausbreiten. Das Lymphsystem ist eng mit dem Blutkreislauf verbunden, dass den gesamten Körper durchzieht. Auch wenn das Melanom zB an Ihrer Hand seinen Anfang nahm, kann es sich leichter ausbreiten, wenn es in die Lymphgefäße gelangt. Insgesamt haben Patienten im Stadium III über einen Zeitraum von 5 Jahren eine Rezidivwahrscheinlichkeit von etwa zwei Dritteln. Dies kann ein wichtiges Argument dafür sein, es durch die Einnahme von Medikamenten versuchen zu verhindern, dass die Krankheit zurückkehrt. Je höher Ihre Untergruppe der Stufe III ist, desto größer ist das Risiko eines erneuten Auftretens der Erkrankung.

**Leitfaden Hinweise:** Auf den Seiten 2 bis 4 wird das Risiko eines erneuten Auftretens bei Melanomen im Stadium III behandelt. Es zeigt Überlebenskurven, die Ihnen helfen zu verstehen, warum Melanome im Stadium III als hohes Risiko eingestuft werden und wie das Risiko mit fortschreitenden Substages (Stadium IIIA, Stadium IIIB, Stadium IIIC, Stadium IIID) zunimmt. Es wird auch erklärt, warum der Tumor zurückkehren kann, selbst wenn der Chirurg den gesamten sichtbaren Tumor entfernt hat.

## IHR RISIKO VERSTEHEN

Das Stadium Ihres Melanoms beeinflusst den voraussichtlichen Verlauf der Erkrankung.

Die Stadien des Melanoms werden in der Regel in 4 Gruppen unterteilt:

Ein **Stadium 0** Melanom ist ein dünnes Melanom, das (in situ) nicht in die tieferen Hautschichten eingedrungen ist.

**Stadium I und II** Melanome sind Melanome, die auf die Haut beschränkt sind. Diese Melanome unterscheiden sich darin, wie dick sie sind und ob die Haut, die das Melanom bedeckt, geschwung ist oder nicht. Dickere Melanome und ulzerierte Melanome haben ein höheres Rezidivrisiko.

Ein **Stadium III** Melanom ist ein Melanom, das sich von der ursprünglichen Stelle des Melanoms auf einen oder mehrere nahegelegene **Lymphknoten** oder auf die nahegelegene Haut/das nahegelegene Gewebe ausbreitet hat. Das Stadium III-Melanom ist in 4 Gruppen, A, B, C und D unterteilt, die nachstehend beschrieben werden. Weitere Informationen darüber, wie diese Gruppen definiert sind, finden Sie im Kapitel **Weitere Lektüre zu den Stadien**.

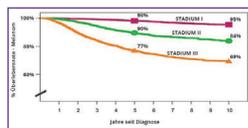
Ein Melanom im **Stadium IV** ist ein Melanom, das sich weiter als regionale Lymphknoten auf andere Regionen wie Lunge, Leber oder Gehirn ausgebreitet hat.

An Überlebensstatistiken kann man ablesen, wie viele Menschen nach Ablauf einer bestimmten Zeitspanne nach der Diagnose noch am Leben sind. In der Regel zeigen die Statistiken den Zeitraum zwischen 1 und 10 Jahren nach der Diagnose. In den Grafiken 1 und 2 sind zusätzlich die prozentualen Zahlen enthalten, welche die Wahrscheinlichkeit anzeigen, eine Melanom-Erkrankung 5 bzw. 10 Jahre zu überleben (melanomspezifisches Überleben). Patienten, die aus anderen Gründen sterben, sind darin nicht enthalten. Denken Sie daran, dass die Überlebensraten geschätzte Durchschnittswerte sind, die auf früheren Fällen basieren, aber nicht unbedingt Ihr individuelles Überleben vorhersagen. Jeder Mensch und jeder Krankheitsverlauf ist anders und viele Faktoren tragen zum Überleben bei. Sie können diese Kurven mit Ihrem Onkologie-Team besprechen.

### SCHLÜSSELBEGRIFFE

**Lymphdrüsen:** Kleine, bohnenförmige Strukturen, die weiße Blutzellen enthalten, die Krankheiten bekämpfen. Sie befinden sich im ganzen Körper, aber hauptsächlich in Achselhöhlen, Leisten und Nacken.

**Ulzeriert:** Bedeutet, dass die oberste Hautschicht eines Melanoms umhergeschliffen ist oder fehlt.

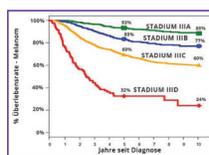


Wie Sie aus der Grafik entnehmen können, leben nach 10 Jahren:

- 95 % der Stadium I-Patienten
- 84 % der Stadium II-Patienten
- 69 % der Stadium III-Patienten sind am Leben.

Stadium II weist im Vergleich zu Melanomen des Stadiums I oder II einen relativ schlechten Krankheitsverlauf auf.

Grafik 1. Unterschiede in den melanomspezifischen Überlebensraten zwischen Melanomen der Stadien I, II und III. Adaptiert von Gershenwald et al. 2017.



Grafik 2. Unterschiede innerhalb von Stadium III. Ihr Stadium, Stadium III ist in Stadium IIIA, IIIB, IIIC und IIID unterteilt. Adaptiert von Gershenwald et al. 2017.

Kürzlich bewertete eine deutsche Studie aus dem Central Malignant Melanoma Registry (CMRR) die Überlebensraten für 1553 Patienten mit einer Melanomdiagnose im Stadium III von 2000 bis 2012. Die Forscher fanden im Allgemeinen schlechtere Überlebensraten für Patienten in dieser Gruppe (und anderen europäischen Gruppen) als verglichen mit denen, die vom AJCC im selben Stadium gemeldet wurden. Beispielsweise betrug in der CMRR gegenüber der AJCC-Gruppe das 5-Jahres-Überleben für Stadium IIIa 80% gegenüber 93%. Für Stadium IIIb waren es 75% gegenüber 83%. Ähnliche Ergebnisse wurden für das 10-Jahres-Überleben und für das Stadium III im Allgemeinen und in den fortgeschrittenen Unterstufen beobachtet.

Innerhalb der Gruppe des Stadiums III verschlechtern sich allgemein die Überlebensraten, wenn Sie von Stadium IIIa zu Stadium IIID wechseln. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass Sie und Ihr Onkologie-Team Ihr individuelles Stadium und Risiko besprechen.

## WARUM HABEN STADIUM III-PATIENTEN EIN HOHES REZIDIVRISIKO UND SOLLTEN EINE BEHANDLUNG IN BETRACHT ZIEHEN?

Ein Hochrisikomelanom ist ein Melanom, bei dem die Wahrscheinlichkeit eines **erneuten Auftretens** oder der Streuung nach einer chirurgischen Entfernung des Primärtumors hoch ist. **Insgesamt besteht bei Patienten mit Stadium-III-Melanom ein 68-prozentiges Risiko für ein Wiederauftreten des Melanoms innerhalb von 5 Jahren. Dies bedeutet, dass bei 2 von 3 Personen das Melanom erneut auftritt.** Aus diesem Grund sollten Stadium III-Patienten eine adjuvante (zusätzliche) Behandlung in Betracht ziehen.

Die Möglichkeit, dass Ihr Krebs wiederkommt oder sich ausbreiten könnte, kann überraschend für Sie sein, da Ihnen möglicherweise mitgeteilt wurde, dass alles erwischt wurde. Alles, was gesehen werden konnte, wurde entfernt. Jedoch könnte möglicherweise etwas, das Ihr Arztteam nicht sehen konnte, übrig geblieben sein. Leider besteht die Möglichkeit, dass sich einige Melanomzellen vom Primärtumor gelöst haben und sich noch in Ihrem Körper befinden. Obwohl Ihr medizinisches Team sein Möglichstes getan hat, um alle sichtbaren Krebszellen abzutöten, ist es nicht möglich, Ihren gesamten Körper nach abtötenden Krebszellen abzusuchen. Die adjuvante Therapie soll diese abtötenden Zellen beseitigen, indem sie entweder die zellulären Prozesse stört und verhindert, dass die Zellen wachsen und sich vermehren, oder indem sie dem Immunsystem Ihres Körpers hilft, abtötende Krebszellen aufzusuchen und zu zerstören. Auf diese Weise kann verhindert werden, dass sich der Krebs ausbreitet oder zurückkehrt.

Adjuvante Therapien werden bei anderen Krebsarten, wie z. B. Brustkrebs, seit geraumer Zeit angewendet. Auch bei der Behandlung von Melanomen wird die adjuvante Therapie schon seit Jahrzehnten eingesetzt, allerdings waren die Therapie-Optionen in der Vergangenheit sehr gering für den Körper und führten zu keiner nennenswerten Verbesserung der Überlebenschance. Das hat sich drastisch geändert. Die gute Nachricht ist, dass wir jetzt mehr Optionen für Stadium III-Melanome haben und dass diese effektiver sind und im Allgemeinen weniger Nebenwirkungen haben. In den nächsten Abschnitten erhalten Sie Informationen zu diesen Optionen, die Sie und Ihr Onkologie-Team hoffentlich dabei unterstützen, die für Sie richtige Entscheidung zu treffen.

### SCHLÜSSELBEGRIFFE

**Rezidiv:** Melanom, das nach der Behandlung zurückgekehrt ist.



## Was muss ich wissen, bevor ich zum Onkologen gehe?

Es gibt einige Informationen, die Ihr Onkologenteam benötigt, um die Optionen zur Behandlung Ihres Melanoms mit hohem Risiko zu bewerten.

Erstens benötigt das Team alle Details zu Ihrem Stadium - dies kann den Pathologiebericht des ursprünglichen Primärknotens, sowie alle Informationen aus der Beurteilung Ihrer Lymphknoten (z. B. Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, Operation, Nadelbiopsie usw.) umfassen. Sie benötigen auch Staging-Scans (Bildgebung), um sicherzustellen, dass das Melanom noch nicht weiter metastasiert ist, was bedeutet, dass es sich über die Lymphknoten hinaus auf andere Körperteile wie Lunge, Leber oder Knochen ausgebreitet hat. Solche Staging-Scans könnten die Verwendung eines Positronenemissionstomographie / Computertomographie (PET / CT) -Kombinationsscans, einer Magnetresonanztomographie (MRI) oder eines CT-Scans allein umfassen. Wenn es Fernmetastasen gibt, werden Sie als Stadium IV eingestuft und Sie und Ihr Onkologe besprechen dann die für dieses Stadium spezifischen Therapieoptionen.

Ein weiteres wichtiges Puzzleteil ist Ihr *BRAF*- Status. *BRAF* ist eine Mutation, die in ungefähr 50% der getesteten Hautmelanome vorhanden ist. Wenn Sie ein Melanom an Ihren Händen / Füßen, Ihrer Schleimhaut oder in Ihrem Auge haben, können verschiedene Mutationen beteiligt sein. Diese Arten von Melanomen werden in diesem Handbuch nicht behandelt. Bei Hautmelanomen ist es wichtig, Ihren *BRAF*- Status zu kennen, da es medikamentöse Behandlungen gibt - *BRAF* / *MEK*- Inhibitorkombinationen - die dann eine Option für eine adjuvante Therapie sind, falls Ihr Tumor die *BRAF*- Mutation hat. Aber diese Medikamente wirken nicht, wenn Sie die *BRAF*- Mutation nicht haben.

Um auf die *BRAF*- Mutation getestet zu werden, muss Ihr Pathologe, Chirurg, Dermatologe oder Onkologe den entsprechenden Test anordnen. Falls Ihr Arzt den Test noch nicht veranlasst hat, sollten Sie entweder mit Ihrem Chirurgen, Dermatologen oder Onkologen über eine Testung sprechen.

**Leitfaden Hinweise:**  
Der Leitfaden enthält eine Diskussion der *BRAF*- Tests und -Behandlungen für das *BRAF*-positive Melanom (Seiten 5-6).

### OPTIONEN FÜR MELANOME IM STADIUM III

Sie werden jetzt mit Ihrem Onkologie-Team zusammenarbeiten, um herauszufinden, was als nächstes zu tun ist. Wenn Sie ein Stadium III Melanom haben, gibt es 3 mögliche Optionen. Hierbei handelt es sich um die gezielte Therapie, die Immuntherapie oder die sogenannte aktive Überwachung (keine Medikamente erforderlich).

Um festzustellen, ob eine gezielte Therapie für Sie in Frage kommt, müssen Sie Ihren Tumor auf einen Marker namens *BRAF* untersuchen lassen. Wenn der *BRAF*-Test zeigt, dass Ihr Tumor die *BRAF*-Mutation aufweist, können Sie möglicherweise von einer gezielten Therapie profitieren. Wenn Ihr Tumor jedoch keine *BRAF*-Mutation aufweist, können Sie keine gezielte Therapie erhalten.

Die zweite Option ist die Immuntherapie. Die Immuntherapie verwendet Medikamente, die das körpereigene Immunsystem „aufwecken“ und dabei helfen, verbleibende Krebszellen zu bekämpfen. Sie haben unabhängig vom *BRAF*-Status Ihres Tumors die Möglichkeit eine Immuntherapie durchzuführen.

Die dritte Option ist die aktive Überwachung, bei der Sie keine Medikamente einnehmen müssen, sondern zusammen mit Ihrem Onkologie-Team Ihren Zustand sorgfältig überwachen, um frühzeitig zu erkennen, falls wieder ein Melanom auftreten sollte.

Jede dieser Optionen wird im Folgenden mit einer Überprüfung der potenziellen Probleme und Nachteile erörtert.

#### GEZIELTE THERAPIE

Sowohl *BRAF*- als auch *MEK*-Kinasen sind wichtige Proteine, die das Wachstum von Melanzellen unterstützen. Etwa die Hälfte aller Melanompatienten hat eine mutierte Form des Codes für das *BRAF*-Protein in ihren Tumoren. Dies wird als *BRAF*-Mutation bezeichnet.

Für Patienten mit einer *BRAF*-Mutation besteht die Möglichkeit, als adjuvante Therapie eine Kombination aus oralen (durch den Mund einzunehmenden) Medikamenten namens Dabrafenib (Tafinlar<sup>®</sup>) und Trametinib (Mekinist<sup>®</sup>) zu verwenden. Wenn diese Medikamente zusammen verabreicht werden, können sie helfen, bestimmte Proteine zu blockieren und so das Wachstum des Melanoms zu stoppen. Beachten Sie bitte, dass diese Medikamente nur bei Menschen mit der *BRAF*-Mutation anschließen können.

#### SCHLÜSSELBEGRIFFE

**Mutation:** Veränderung einer Genstruktur, die häufig zu einer Veränderung eines Proteins führt.



Optionen bei Melanomen im Stadium III: Die richtige Entscheidung treffen

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. Alle Rechte vorbehalten. Dokument wurde am 16. März 2021 überarbeitet.

5

Dabrafenib + Trametinib ist für Patienten mit Stadium III-Melanom zugelassen, deren Melanom operativ entfernt und positiv auf die *BRAF*-Mutation getestet wurde. Die Therapie ist nicht zugelassen für Patienten ohne *BRAF*-Mutation (Wildtyp-Tumoren). Deshalb ist es wichtig zu wissen, ob Ihr Tumor diese genetische Mutation aufweist, bevor Sie eine auswählende Behandlung entscheiden.

Um auf die *BRAF*-Mutation zu testen, muss eine Probe Ihres Melanoms auf eine bestimmte Weise untersucht werden. Idealerweise sollte Ihr Melanom mit einem vom CE-IVD zugelassenen Test auf die *BRAF*-Mutation getestet werden.

Da die adjuvante Therapie mit Dabrafenib + Trametinib noch relativ neu ist, hat Ihr Arztteam den Test möglicherweise nicht verordnet. Informieren Sie sich, ob er vorsteht. Wenn nicht, sollten Sie sich auf die *BRAF*-Mutation untersuchen lassen, bevor Sie sich mit Ihrem Onkologen zusammensetzen, um Ihre Optionen zu besprechen. Gelegentlich ist nicht genügend Tumorgewebe vorhanden, um den Test durchzuführen. In diesem Fall wird Ihr Onkologe das weitere Vorgehen mit Ihnen besprechen. Mit zunehmender Erfahrung und neuen Testoptionen sind Onkologenteams immer besser in der Lage, mit diesen herausfordernden Situationen umzugehen.

#### IMMUNTHERAPIE

Die Immuntherapie ist eine Behandlung, die Ihrem Immunsystem mehr Kraft verleiht, um Ihren Krebs zu bekämpfen. Täglich erkennt unser Immunsystem gefährliche Dinge - Krebszellen, fremde Eindringlinge wie Bakterien und einige Viren - und jagt sie und zerstört sie. Einige Krebszellen (einschließlich einiger Melanzellen) können sich jedoch dem Immunsystem entziehen oder es ausbremsen und so verhindern, dass es seine Aufgabe erfüllt. Tatsächlich erkennt das Immunsystem diese Krebszellen möglicherweise nicht einmal, weshalb diese ungestört weiterwachsen und sich vermehren können.

Immun-Checkpoint-Hemmer lösen die Bremsen des Immunsystems und ermöglichen es, Krebszellen zu identifizieren und zu zerstören. PD-1-Inhibitoren und CTLA4-Inhibitoren sind Arten von Immun-Checkpoint-Inhibitoren. PD-1-Inhibitoren verursachen im Vergleich zu CTLA4-Inhibitoren wie Ipilimumab (Yervoy<sup>®</sup>) im Allgemeinen immer weniger schwerwiegende Nebenwirkungen. In einer klinischen Studie konnte Nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) im Vergleich zu Ipilimumab das Wiederauftreten von Stadium III-Krebs besser verhindern. Nivolumab ist ein PD-1-Hemmer, der für die Verwendung in der adjuvanten Einstellung für Melanome zugelassen ist. Pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>), ein weiterer PD-1-Hemmer, wurde kürzlich von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) auch für die adjuvante Therapie zugelassen.



Optionen bei Melanomen im Stadium III: Die richtige Entscheidung treffen

Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. Alle Rechte vorbehalten. Dokument wurde am 16. März 2021 überarbeitet.

6





## Wie lange dauert eine medikamentöse Behandlung?

Gezielte Therapien und PD-1-Hemmer können bis zu einem Jahr lang angewendet werden - sofern Sie die Nebenwirkungen tolerieren und das Melanom nicht zurückgekehrt ist.

**Leitfaden Hinweise:** Auf Seite 17 wird erläutert, wie die Medikamente verabreicht werden.

## Funktionieren die medikamentösen Behandlungen?

Diese Medikamente zielen ab, auf eine Verringerung Ihres Rezidivrisikos und der Verbesserung der Überlebensraten bei Melanompatienten. Wir lernen ständig über die langfristigen Vorteile dieser Medikamente für das Überleben.

**Leitfaden Hinweise:** Auf den Seiten 8 bis 10 finden Sie eine Erläuterung der Daten zu den einzelnen adjuvanten Therapien.

### DIE WIRKSAMKEIT DER MEDIKAMENTE

Onkologen haben unterschiedliche Sichtweisen, was die Wirkungsweise von Krebsmedikamenten angeht. Zunächst wird in der Regel untersucht, wie viele Menschen nach 5 Jahren und nach 10 Jahren noch am Leben sind. Dies wird als Gesamtüberlebensvorteil bezeichnet, d.h. wie lange eine Person lebt, wenn sie eine dieser Behandlungen wahrnimmt, unabhängig davon, ob der Krebs zurückgekehrt ist oder nicht. Die andere Möglichkeit ist, das rezidivfreie Überleben (oder krankheitsfreie Überleben) zu betrachten, d.h. wie lange eine Person kreisfrei leben kann, ohne erneut an Krebs zu erkranken. Es ist wichtig zu bedenken, dass die gezielte Therapie nicht direkt (Kopf-an-Kopf) mit der Immuntherapie des Stadium-III-Melanoms verglichen wurde.

#### GEZIELTE THERAPIE

Bei dieser gezielten Therapie wurde in einer Studie die Kombination Dabrafenib + Trametinib mit einem Placebo (Zuckerpille) verglichen. An dieser Studie nahmen 870 Patienten mit Stadium-III-Melanom teil, die die BRAF-Mutation hatten. Die Hälfte der Patienten erhielt die Kombinationstherapie und die Hälfte ein Placebo.

Wie Grafik 4 zeigt, waren nach 2,8 Jahren 62 % der Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, melanomfrei, verglichen mit 43 % der Patienten, die das Placebo erhielten. Insgesamt konnte das Rückfallrisiko bei mit der Kombination behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo um 53 % gesenkt werden.



Grafik 4: Ergebnisse der adjuvanten Studie mit Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo bei Patienten mit chirurgisch entfernten Melanomen und hohem Rezidivrisiko. Adaptiert von Long et al. 2017.

Dieser Vorteil hält an - jüngste Ergebnisse zeigen, dass nach 5 Jahren 52% der Patienten behandelt wurden mit der Kombination waren immer noch melanomfrei, verglichen mit 36% derjenigen, die erhalten hatten Placebo. Die Wissenschaftler konnten jedoch keine endgültige Aussage über die Auswirkung auf das langfristige Überleben treffen, da es nicht genügend Ereignisse (Todesfälle) gab, um diese Schlussfolgerung zu ziehen.

### IMMUNTHERAPIE

#### Nivolumab

Für die Zulassung von Nivolumab wurde in einer Studie Nivolumab mit Ipilimumab verglichen. An dieser Studie nahmen 906 Personen teil, die Melanome in ihren Lymphknoten (Stadium III), ausgenommen Stadium IIIa) oder Fernmetastasen (Stadium IV) hatten, die operativ entfernt wurden.

Wie in Grafik 5 gezeigt, waren nach 18 Monaten 66 % der mit Nivolumab behandelten Patienten melanomfrei, verglichen mit 53 % der mit Ipilimumab behandelten Patienten. Insgesamt konnte das Rückfallrisiko bei mit Nivolumab behandelten Patienten im Vergleich zu Ipilimumab um 35 % gesenkt werden. Es ist wichtig zu bedenken, dass in dieser Studie Nivolumab mit einem Medikament verglichen wurde, von dem bereits bekannt ist, dass es unter diesen Bedingungen wirkt (Ipilimumab) und nicht mit einem Placebo. Und es nahmen auch Patienten an dieser Studie teil, die ein Stadium-IV-Melanom hatten - bei denen die Erkrankung also sehr fortgeschritten war.

Es bedarf mehr Zeit, um festzustellen, ob sich das Gesamtüberleben von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab verbessert.



Grafik 5: Ergebnisse der Studie mit Nivolumab vs. Ipilimumab bei Patienten mit vollständig chirurgisch entfernten Melanomen, bei denen ein hohes Rezidivrisiko besteht. Nach Weber et al. 2017.

Bei der 4-Jahres-Nachuntersuchung waren 52% der mit Nivolumab behandelten Patienten kreisfrei, während 41% der Patienten, die Ipilimumab erhielten, kreisfrei waren.

## SONSTIGE ÜBERLEGUNGEN

### ARZNEIMITTLERVERABREICHUNG

Während einer gezielten Therapie nehmen Sie bis zu einem Jahr lang zweimal täglich Kapseln/ Tabletten ein, sofern Sie die Medikamenten-Kombination gut vertragen und das Melanom in dieser Zeit nicht zurückkehrt.

Nivolumab wird in der Regel in der Praxis Ihres Onkologen als intravenöse Infusion in Ihren Arm verabreicht. Das Medikament wird normalerweise alle 2 Wochen verabreicht (kann aber auch alle 4 Wochen verabreicht werden) und diese Behandlung wird bis zum Ablauf eines Jahres fortgesetzt, sofern Sie das Medikament vertragen und das Melanom nicht zurückkehrt. Die Infusionsverabreichung dauert 30 oder 60 Minuten.

Pembrolizumab wird in der Regel in der Praxis Ihres Onkologen als intravenöse Infusion in Ihren Arm verabreicht. In der Regel wird das Medikament alle 3 oder 6 Wochen verabreicht und diese Behandlung wird bis zum Ablauf eines Jahres fortgesetzt, sofern Sie das Medikament vertragen und das Melanom nicht wieder auftritt. Die Infusionsverabreichung dauert 30 Minuten.

Nachdem Sie nun besser verstanden haben, wie die einzelnen Behandlungen durchgeführt werden, sollten Sie folgende Faktoren bei der Auswahl Ihrer Behandlungsoption berücksichtigen:

#### Gezielte Therapie

- Wie ist Ihre Haltung gegenüber der Notwendigkeit zur täglichen Einnahme von „Tabletten“
- Würden Sie daran denken, Ihre Medikamente zweimal täglich einzunehmen?
- Die Trametinib-Komponente für die gezielten Therapie muss gekühlt gelagert werden. Wäre dies ein Problem für Sie (zum Beispiel, wenn Sie das Medikament auf Reisen auf der richtigen Temperatur halten müssen)?
- Wie gewissenhaft würden Sie diese Tabletten einnehmen? Sie müssen auf nüchternen Magen eingenommen werden (mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit).

#### Immuntherapie

- Wären Sie bereit, alle 2, 3, 4, oder 6 Wochen ein Infusionszentrum aufzusuchen?
- Verfügen Sie über die nötigen Transportmöglichkeiten, um in das Infusionszentrum zu gelangen?
- Können Sie Ihren Zeitplan so gestalten, dass Sie alle 2, 3, 4, oder 6 Wochen das Infusionszentrum aufsuchen?

Viele Patienten gehen davon aus, dass Tabletten weniger Nebenwirkungen hervorrufen als IV-Medikamente, aber das ist nicht immer der Fall. Wie bei einer Infusion könnten Sie auch von der oralen Einnahme Hautausschläge und Schmerzen bekommen, mit dem Unterschied, dass Sie möglicherweise psychisch weniger auf Nebenwirkungen durch orale Medikamente vorbereitet sind.

### Pembrolizumab

Für die Zulassung von Pembrolizumab wurde Pembrolizumab in einer Studie mit einem Placebo (Zuckerpille) verglichen. Diese Studie umfasste 1.019 Patienten mit Melanomen in den Lymphknoten (einge Stadium IIIa-Patienten sowie Patienten mit schwerer Stadium III-Erkrankung), deren Melanom operativ entfernt wurde. Wie Grafik 6 zeigt, waren nach 18 Monaten 71 % der mit Pembrolizumab behandelten Patienten kreisfrei, während 53 % der mit Placebo behandelten Patienten kreisfrei waren. Insgesamt konnte das Rückfallrisiko bei mit Pembrolizumab behandelten Patienten im Vergleich zum Placebo um 43 % gesenkt werden.



Grafik 6: Ergebnisse der Studie mit Pembrolizumab vs. Placebo bei Patienten mit vollständig chirurgisch entfernten Stadium III-Melanomen. Adaptiert von Eggermont 2018.

Bei einem 3-Jahres-Follow-up hielt der Effekt an: 64% der mit Pembrolizumab behandelten Patienten waren kreisfrei, verglichen mit 44% bei denen, die mit Placebo behandelt wurden. Das Gesamtüberleben wurde nicht berichtet.

### ENTSCHEIDUNGSPUNKTE:

Wenn Sie die BRAF-Mutation haben, können Sie entweder eine gezielte Therapie oder eine Immuntherapie erhalten. Wir wissen nicht, ob es für Stadium-III-Patienten besser ist, eine gezielte Therapie oder eine Immuntherapie zu erhalten.

- Sowohl bei der Immuntherapie als auch bei der gezielten Therapie wissen wir noch nicht, welche Patienten gut auf diese Medikamente ansprechen und welche nicht.
- Nivolumab hat die EMA-Zulassung für alle Patienten mit Stadium-III-Melanom erhalten, die operativ entfernt wurden, obwohl die klinische Studie Stadium IIIa nicht umfasste.
- Pembrolizumab hat die EMA-Zulassung für alle Patienten mit Stadium-III-Melanom erhalten, die operativ entfernt wurden. Es wurde bei einigen Stadium-IIIa-Melanomen sowie bei schwereren Stadium-III-Erkrankungen getestet.
- Es ist wichtig, nicht nur die „Momentaufnahmen“ der Daten zu betrachten, die wir Ihnen hier gegeben haben, und anhand dieser zu versuchen, die Behandlungen miteinander zu vergleichen. Die klinischen Studien, die hinter den Daten stehen, wurden bei verschiedenen Personengruppen zu verschiedenen Zeiten durchgeführt und wurden unterschiedlich aufgebaut. Außerdem geben wir Ihnen nur einen Einblick in einen Teil der Daten. Es ist daher erforderlich, dass Sie mit Ihrem Onkologie-Team über die Daten und deren Bedeutung sprechen.



## Beeinträchtigen diese Medikamente meine Fähigkeit, Kinder zu bekommen?

Diese Medikamente können fetale Schäden verursachen. Daher wird allgemein empfohlen, dass Paare eine Schwangerschaft vermeiden, während diese Medikamente eingenommen werden - egal ob es sich bei der betroffenen Person um einen Mann oder eine Frau handelt. Stellen Sie während der Therapie sicher, dass Sie zwei Verhütungsmethoden anwenden. Dies können Kondome sein, weibliche Verhütungsmittel, was auch immer für Sie machbar ist. Wenn Sie eine Frau sind, die eine gezielte Therapie erhält, müssen Sie jedoch mit oralen Kontrazeptiva vorsichtig sein, da diese mit Ihrem Arzneimittel interagieren können. Während die Experten nicht glauben, dass diese Medikamente einen direkten Langzeiteffekt auf die Fruchtbarkeit haben, können die Immuntherapien das Hormonsystem aufgrund eines möglichen hormonellen Effekts längerfristig beeinflussen. So haben einige Betroffene von Schwierigkeiten berichtet, bis etwa ein Jahr nach dem Absetzen der Behandlung schwanger zu werden.

Die meisten Kliniken werden Ihnen raten, in den ersten sechs Monate nach Beendigung der Immuntherapie nicht schwanger zu werden. Mittlerweile regeneriert man sich von einer gezielten Therapie etwas schneller und laut Herstellerempfehlung sollten Sie nach der Therapie mindestens vier Monate lang nicht schwanger werden.

Bevor Sie über die nächsten Schritte in der Familienplanung nachdenken, wenden Sie sich an Ihr Gesundheitsteam.

**Leitfaden Hinweise:** Auf Seite 19 finden Sie eine Erläuterung der Fruchtbarkeits- / Familienplanung in Zusammenhang mit diesen Therapien.

### FRUCHTBARKEIT/FAMILIENPLANUNG

#### Schwangerschaftsverhütung

Unabhängig davon, ob Sie eine Frau im gebärfähigen Alter, oder ein sexuell aktiver Mann sind, ist es wichtig, dass Sie während der Behandlung und für die angegebene Zeit danach eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Die Medikamente, die Sie erhalten, können den Fötus schädigen. Personen, die Dabrafenib + Trametinib einnehmen, sollten während der Behandlung und 4 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame nichthormonale Empfängnisverhütungsmethode wie Kondom, Diaphragma oder Spermizid anwenden. Hormonelle Empfängnisverhütung (Antibabypille) wird nicht empfohlen, da eine Wechselwirkung mit dieser Arzneimittelkombination möglich ist. Bei Nivolumab oder Pembrolizumab sollten Sie während der Behandlung und 6 Monate nach der letzten Dosis der Therapie eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

#### Fruchtbarkeit/Familienplanung

Fruchtbarkeit und Familienplanung können wichtige Aspekte sein. Über die Auswirkungen dieser Medikamente auf die Fruchtbarkeit ist nur wenig bekannt. Es ist bekannt, dass nach Absetzen der zielgerichteten Therapie im Allgemeinen keine langfristigen Nebenwirkungen auftreten und die Medikamente relativ schnell aus dem Körper ausgeschieden sind. Wenn Sie eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden und 4 Monate nach Beendigung der Behandlung keine Schwangerschaft planen, ist es unwahrscheinlich, dass das Medikament einen langfristigen Einfluss auf die Fruchtbarkeit hat.

Bei der Immuntherapie sind Fruchtbarkeitsfragen komplexer, da diese Medikamente das Immunsystem sowohl bei Männern als auch bei Frauen langfristig beeinflussen können. Es können Nebenwirkungen auftreten (einschließlich hormoneller Veränderungen wie Hypophysen- oder Schilddrüsenprobleme), die sich auf die Fruchtbarkeit auswirken können. Diese Auswirkungen wurden jedoch noch nicht ausreichend untersucht. Auch hier sollten Sie es bis mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung vermeiden, schwanger zu werden.

Es ist wichtig, vor Beginn der Behandlung ein offenes Gespräch mit Ihrem Onkologie-Team über Fragen der Familienplanung zu führen. Vielleicht möchten Sie auch einen Fruchtbarkeitspezialisten aufsuchen, der mit diesen Problemen bei Krebspatienten vertraut ist. Möglicherweise möchten Sie besprechen, ob Sie einige Ihrer Eier/Spermien vor der Behandlung einfrieren können, falls Sie mit dem Gedanken spielen, später eine Familie zu gründen. Möglicherweise verfügt Ihr Onkologie-Team über einige Namen von Spezialisten, die Ihnen bei diesen Fragen helfen können.





## Ist ein Ansatz besser als der andere?

Nicht unbedingt. Ihr Onkologe wird mit Ihnen zusammen Ihren spezifischen Behandlungsplan festlegen. Viele Faktoren sind dabei zu berücksichtigen:

- Die Klassifizierung Ihres Tumors und das Risiko eines erneuten Auftretens.
- Ihr *BRAF*- Status.
- Bestehende Autoimmunerkrankungen.
- Ihr allgemeiner Gesundheitszustand.
- Die Sicherheit der Medikamente.
- Komfort / Lebensqualität.
- Fertilität / Familienplanung.

**Leitfaden Hinweise:** Auf den Seiten 20-22 finden Sie Arbeitsblätter, die Ihnen dabei helfen, Ihre Optionen abzuwägen. Sie können diese Arbeitsblätter zusammen mit Ihrem Gesundheitsteam ausfüllen, um Ihre Optionen zu bewerten und den für Sie am besten geeigneten Ansatz auszuwählen.

**VERSCHIEDENE OPTIONEN ABWÄGEN**

Mit den folgenden Arbeitsblättern können Sie und Ihr medizinischer Onkologe beurteilen, ob eine gezielte Therapie, Immuntherapie oder aktive Überwachung der beste Ansatz für Ihr Melanom mit hohem Rezidivrisiko ist. Mithilfe dieser Arbeitsblätter können Sie die möglichen Vor- und Nachteile jeder Option abwägen.

**Arbeitsblatt 1: Gezielte Therapie**

Zu berücksichtigende Faktoren	Meine Gedanken	Wichtigkeit des Faktors für Sie				
Mein Tumor-Status ( <i>BRAF</i> )		1	2	3	4	5
Wirksamkeit des Medikaments		1	2	3	4	5
Nebenwirkungen		1	2	3	4	5
Vorteil der empfangenen Behandlung		1	2	3	4	5
Lebensqualität		1	2	3	4	5
Soziale Aspekte		1	2	3	4	5
Fruchtbarkeit/ Familienplanung		1	2	3	4	5
Andere Faktoren		1	2	3	4	5

Überhaupt nicht wichtig    Wenig wichtig    Wichtig    Ziemlich wichtig    Sehr wichtig

AIM Optionen bei Melanomen im Stadium III: Die richtige Entscheidung treffen. Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. Alle Rechte vorbehalten. Dokument wurde am 16. März 2021 überarbeitet. 20

**Arbeitsblatt 2: Immuntherapie**

Zu berücksichtigende Faktoren	Meine Gedanken	Wichtigkeit des Faktors für Sie				
Mein Tumor-Status ( <i>BRAF</i> )		1	2	3	4	5
Wirksamkeit des Medikaments		1	2	3	4	5
Nebenwirkungen		1	2	3	4	5
Vorteil der empfangenen Behandlung		1	2	3	4	5
Lebensqualität		1	2	3	4	5
Soziale Aspekte		1	2	3	4	5
Fruchtbarkeit/ Familienplanung		1	2	3	4	5
Andere Faktoren		1	2	3	4	5

Überhaupt nicht wichtig    Wenig wichtig    Wichtig    Ziemlich wichtig    Sehr wichtig

AIM Optionen bei Melanomen im Stadium III: Die richtige Entscheidung treffen. Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. Alle Rechte vorbehalten. Dokument wurde am 16. März 2021 überarbeitet. 21

**Arbeitsblatt 3: Aktive Überwachung**

Zu berücksichtigende Faktoren	Meine Gedanken	Wichtigkeit des Faktors für Sie				
Mein Tumor-Status ( <i>BRAF</i> )		1	2	3	4	5
Wirksamkeit des Medikaments		1	2	3	4	5
Nebenwirkungen		1	2	3	4	5
Vorteil der empfangenen Behandlung		1	2	3	4	5
Lebensqualität		1	2	3	4	5
Soziale Aspekte		1	2	3	4	5
Fruchtbarkeit/ Familienplanung		1	2	3	4	5
Andere Faktoren		1	2	3	4	5

Überhaupt nicht wichtig    Wenig wichtig    Wichtig    Ziemlich wichtig    Sehr wichtig

**Schlussworte**

Wir hoffen, Sie fanden diesen Leitfaden hilfreich bei der Bewertung Ihrer Optionen für Ihr Stadium III-Melanom. Unser Ziel war es, Sie so vorzubereiten, dass es Ihnen ermöglicht wird, mit Ihrem Onkologie-Team zusammenzuarbeiten, um die beste Entscheidung für Sie zu treffen. Wir haben in die Liste unten weitere Ressourcen aufgenommen, die Sie ggfs. bei der Evaluierung Ihrer Optionen in Betracht ziehen möchten. Informiert zu sein bedeutet, in der Lage zu sein, eine aktive Rolle bei dieser wichtigen Entscheidung spielen zu können.

AIM Optionen bei Melanomen im Stadium III: Die richtige Entscheidung treffen. Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation and Terranova Medica. Alle Rechte vorbehalten. Dokument wurde am 16. März 2021 überarbeitet. 22

Unterstützt wurde die Entwicklung dieses Begleitdokuments durch ein uneingeschränktes Ausbildungsstipendium von Bristol Myers Squibb.