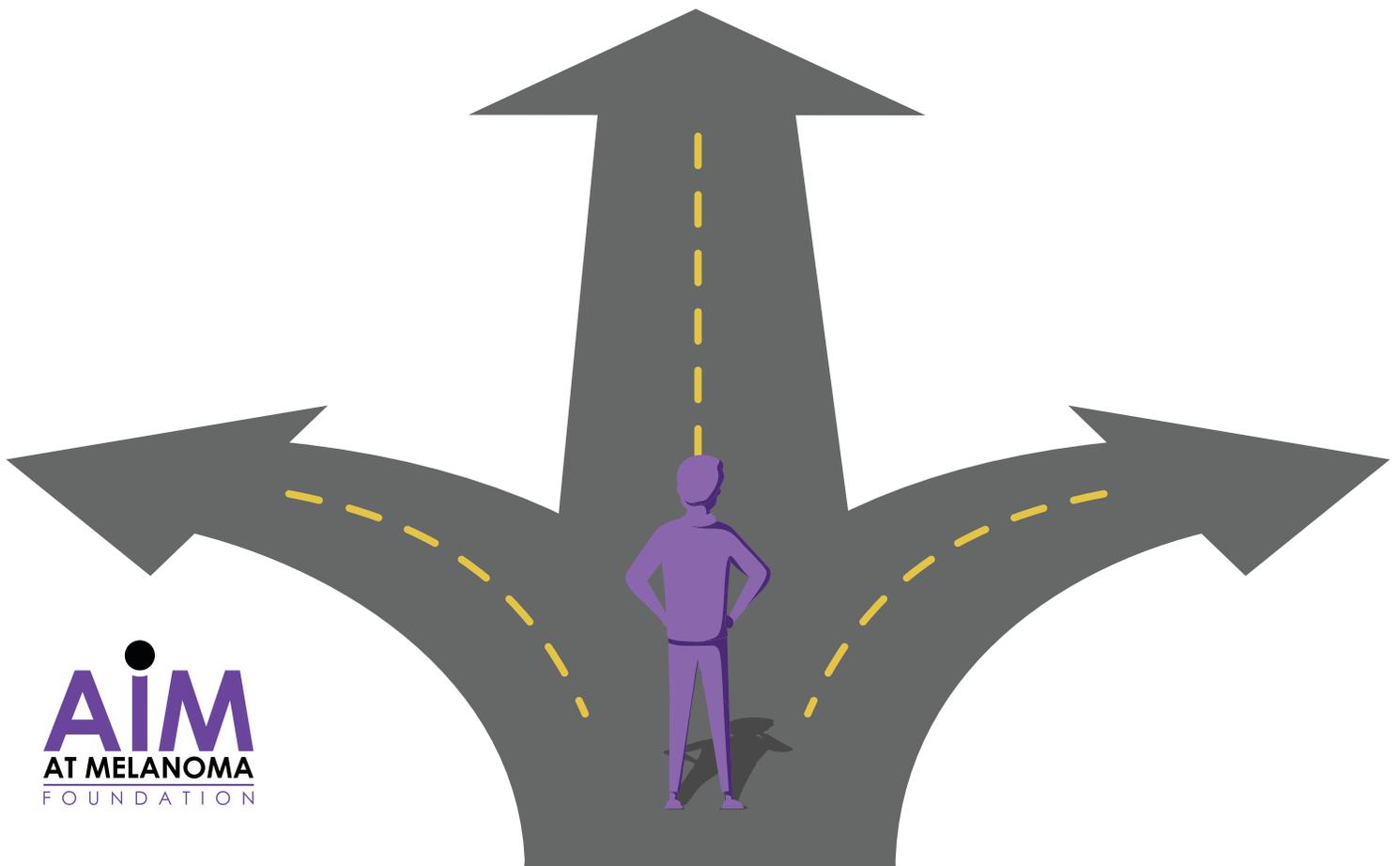


Optionen bei Melanomen im Stadium III

Die richtige Entscheidung treffen



EINLEITUNG

Sie lesen dies, weil bei Ihnen oder bei jemandem der Ihnen nahesteht, ein Stadium-III-Melanom diagnostiziert wurde.

Der Umgang mit der Diagnose eines Melanoms kann eine schwerwiegende Erfahrung sein. Sie (oder Ihr Angehöriger) haben sich möglicherweise bereits einer Operation unterzogen, um den Tumor zu entfernen. Trotzdem besteht für das Melanom ein hohes Risiko, dass es zurückkommt oder sich ausbreitet.

Die gute Nachricht ist, dass Ihnen jetzt mehrere Optionen zur Verfügung stehen und dazu gehören auch Behandlungen, die beitragen können, das Risiko für ein Rezidiv Ihres Melanoms zu verringern. Zusätzlich zur aktiven Überwachung gibt es Medikamente, die mit Melanompatienten getestet wurden, die an einem weiter fortgeschrittenem Tumor erkrankt sind als Sie. Dadurch konnte viel über diese Erkrankung gelernt werden. Darüber hinaus wurden die Medikamente mit Patienten nach chirurgisch entferntem Stadium III-Melanom getestet - Ihrem Stadium. Diese Studien haben gezeigt, dass die neuen Behandlungen dazu beitragen, das Risiko eines erneuten Auftretens von Melanomen für diese Patienten zu verringern. Diese Art der Behandlung wird als adjuvante Therapie bezeichnet, da sie nach der Erstbehandlung (in Ihrem Fall nach einer Operation) verabreicht wird und es sich um eine medikamentöse Therapie handelt. Dieser Leitfaden informiert Sie über Ihre Krankheit, die verfügbaren Optionen und darüber, wie Sie die Optionen mit Ihrem Onkologie-Team abwägen können, um die für Sie passende Entscheidung zu treffen. Im Einzelnen werden folgende Themen behandelt:

● IHR RISIKO VERSTEHEN	2
● WARUM HABEN STADIUM III-PATIENTEN EIN HOHES REZIDIVRISIKO UND SOLLTEN EINE BEHANDLUNG IN BETRACHT ZIEHEN?	4
● OPTIONEN FÜR MELANOME IM STADIUM III	5
○ Gezielte Therapie	5
○ Immuntherapie	6
○ Aktive Überwachung	7
● DIE WIRKSAMKEIT DER MEDIKAMENTE	8
● DIE NEBENWIRKUNGEN DER MEDIKAMENTE	11
● SONSTIGE ÜBERLEGUNGEN	17
○ Medikamentengabe	17
○ Soziale Aspekte	18
○ Fruchtbarkeit/Familienplanung	19
● VERSCHIEDENE OPTIONEN ABWÄGEN	20
● MEINE RESSOURCEN	23
● WEITERE LEKTÜRE ZU DEN STADIEN	25
● DANKSAGUNG	31

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.

Stadien 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, geschwürrig 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 dazwischen ausgebreitet 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**.

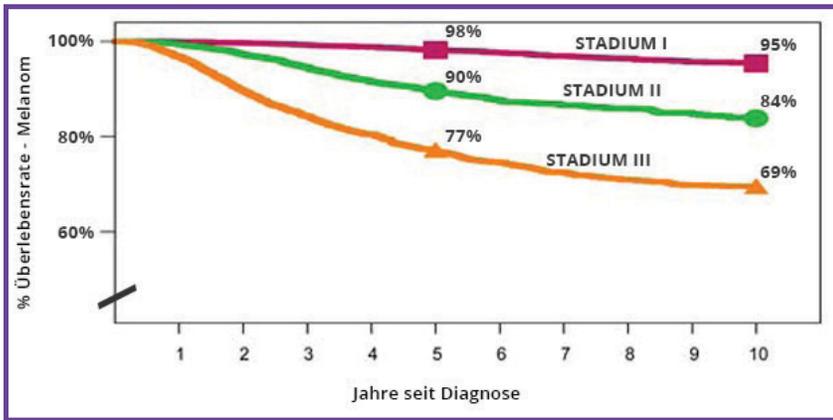
Ein Melanom im **Stadium IV** ist ein Melanom, das sich weiter als regionale Lymphknoten auf andere Regionen wie Lunge, Leber oder Gehirn ausgebreitet hat.

An Überlebens-Statistiken 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 angeben, 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 Blutkörperchen enthalten, die Krankheiten bekämpfen. Sie befinden sich am ganzen Körper, aber hauptsächlich in Achselhöhle, Leiste und Nacken.

Ulzeriert: Bedeutet, dass die oberste Hautschicht eines Melanomtumors beschädigt ist oder fehlt.



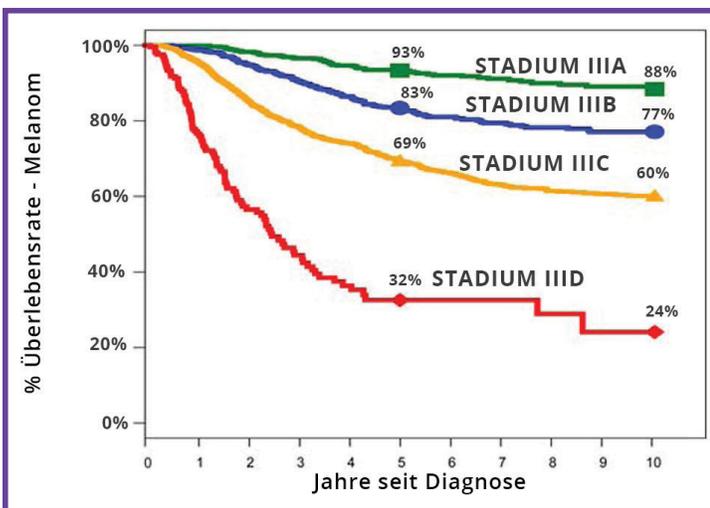
Grafik 1

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

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

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

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



Grafik 2

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.

Stadium	Melanomspezifische Überlebenschance	
	5-Jahre	10-Jahre
Stadium IIIA	93%	88%
Stadium IIIB	83%	77%
Stadium IIIC	69%	60%
Stadium IIID	32%	24%

Grafik 3

Grafik 3. Hebt die Überlebensunterschiede für verschiedene Stadium III-Unterstufen hervor. Adaptiert von Gershenwald et al. 2017.

Kürzlich bewertete eine deutsche Studie aus dem Central Malignant Melanoma Registry (CMMR) 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 CMMR 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 wiederkehren 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 Ärzteteam nicht sehen konnte, übrig geblieben sein. Leider besteht die Möglichkeit, dass sich einige Melanomzellen vom Primärtumor losgelöst haben und sich noch in Ihrem Körper befinden. Obwohl Ihr medizinisches Team sein Möglichstes getan hat, um alle sichtbaren Krebserkrankungen zu beseitigen, ist es nicht möglich, Ihren gesamten Körper nach abtrünnigen Krebszellen abzusuchen. Die adjuvante Therapie soll diese abtrünnigen 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, abtrünnige Krebszellen aufzuspüren 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 giftig 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 Onkologenteam hoffentlich dabei unterstützen, die für Sie richtige Entscheidung zu treffen.

SCHLÜSSELBEGRIFFE

Rezidiv: Melanom, das nach der Behandlung zurückgekehrt ist.

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 Proteinenzyme, die das Wachstum von Melanomzellen 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®) und Trametinib (Mekinist®) 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 anschlagen können.

SCHLÜSSELBEGRIFFE

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

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 auswählen 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 Ärzteteam den Test möglicherweise nicht verordnet. Informieren Sie sich, ob er bevorsteht. 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 Melanomzellen) 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[®]) im Allgemeinen immer weniger schwerwiegende Nebenwirkungen. In einer klinischen Studie konnte Nivolumab (Opdivo[®]) 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[®]), ein weiterer PD-1-Hemmer, wurde kürzlich von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) auch für die adjuvante Therapie zugelassen.

AKTIVE ÜBERWACHUNG

In einigen Fällen könnten Sie und Ihr Onkologe übereinkommen, dass eine aktive Überwachung die beste Vorgehensweise für Sie ist. Eine aktive Überwachung ist eine Möglichkeit, Sie eingehend auf das Wiederauftreten von Melanomen zu überwachen, anstatt Sie sofort zu behandeln, um zu verhindern, dass das Melanom wieder auftritt. Möglicherweise besteht bei Ihrem Tumor ein relativ geringes Risiko für ein Wiederauftreten, oder Sie hatten gesundheitliche Probleme und befürchten, dass Sie eine Behandlung nicht vertragen würden. Unter aktiver Überwachung erhalten Sie keine adjuvante Behandlung, sondern werden regelmäßig nachuntersucht und getestet, um eine Ausbreitung oder ein Wiederauftreten Ihres Krebses frühzeitig festzustellen.

Die Nachuntersuchungen können Folgendes umfassen:

- Mehrmals im Jahr werden körperliche Untersuchungen durchgeführt, bei denen Haut und Lymphknoten im Mittelpunkt stehen
- Bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Röntgen, Computertomographie (CT), PET/CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) prüfen, ob in Ihren Lymphknoten oder in anderen Bereichen Ihres Körpers Anzeichen von Melanomen vorliegen
- Ihr Onkologie-Team empfiehlt möglicherweise Gentests, wenn Sie drei oder mehr invasive Melanome hatten, oder wenn in Ihrer Familie Melanome aufgetreten sind. Mit diesen Tests kann Ihr Gesundheits-Versorger möglicherweise eine geeignete Nachverfolgungsstrategie für Sie definieren.

SCHLÜSSELBEGRIFFE

Aktive Überwachung: Ein „Disease-Management-Plan“, bei dem der Zustand eines Patienten genau beobachtet und regelmäßig Untersuchungen und Tests durchgeführt werden, um festzustellen, ob der Zustand sich verschlechtert hat. Eine Behandlung wird in Betracht gezogen, wenn die Krankheit fortschreitet (in diesem Fall tritt das Melanom erneut auf oder breitet sich aus).

Ultraschall: Ein bildgebendes Verfahren, bei dem mithilfe von Tönen oder Vibrationen ein Bild der inneren Körperteile erstellt wird.

Computertomographie (CT): Eine bildgebende Scan-Technik, die Röntgenstrahlen aus verschiedenen Winkeln verwendet, um ein dreidimensionales Bild des Inneren des Körpers zu erstellen.

Positronenemissionstomographie (PET)/CT: Eine bildgebende Methode, bei der die CT mit einem anderen Kernbildgebungsverfahren (PET) kombiniert wird, um detaillierte Informationen über die Struktur (CT) und die Funktion (PET) von Zellen und Geweben im Körper zu erhalten. Dieser Test ist hilfreich beim Auffinden und Klassifizieren von Tumoren.

Magnetresonanztomographie (MRT): Eine Scan-Technik, bei der mithilfe von Magneten und Radiowellen Bilder der Organe im Körper erstellt werden.

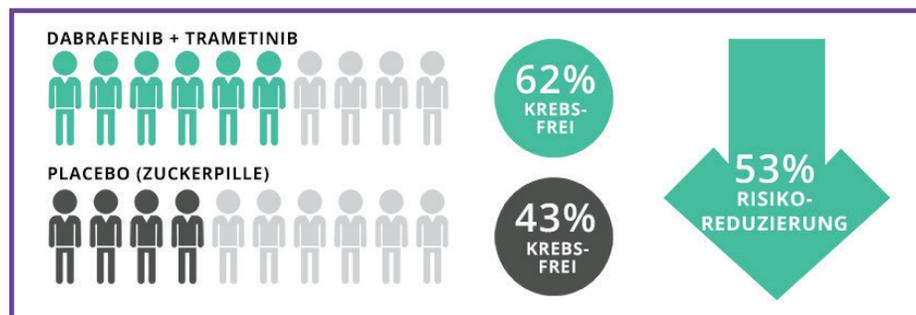
DIE WIRKSAMKEIT DER MEDIKAMENTE

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 krebsfrei 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 entferntem Melanom und hohem Rezidivrisiko. Adaptiert von Long et al. 2017.

Grafik 4

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.

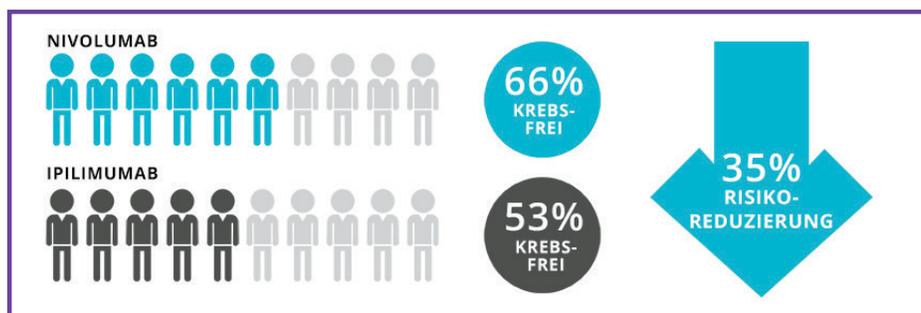
IMMUNTHERAPIE

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.



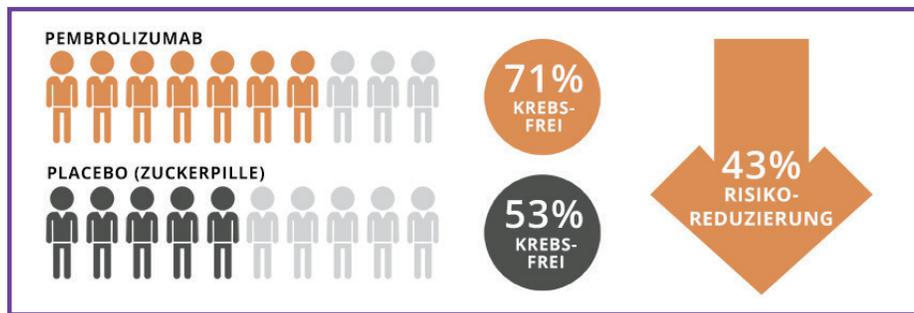
Grafik 5. Ergebnisse der Studie mit Nivolumab vs. Ipilimumab bei Patienten mit vollständig chirurgisch entferntem Melanom, bei denen ein hohes Rezidivrisiko besteht. Nach Weber et al. 2017.

Graphic 5

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

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 (einige Stadium IIIA-Patienten sowie Patienten mit schwererer Stadium III-Erkrankung), deren Melanom operativ entfernt wurde. Wie Grafik 6 zeigt, waren nach 18 Monaten 71 % der mit Pembrolizumab behandelten Patienten krebsfrei, während 53 % der mit Placebo behandelten Patienten krebsfrei 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 entferntem Stadium III-Melanom. Adaptiert von Eggermont 2018.

Graphic 6

Bei einem 3-Jahres-Follow-up hielt der Effekt an: 64% der mit Pembrolizumab behandelten Patienten waren krebsfrei, 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-III-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.

DIE NEBENWIRKUNGEN DER MEDIKAMENTE

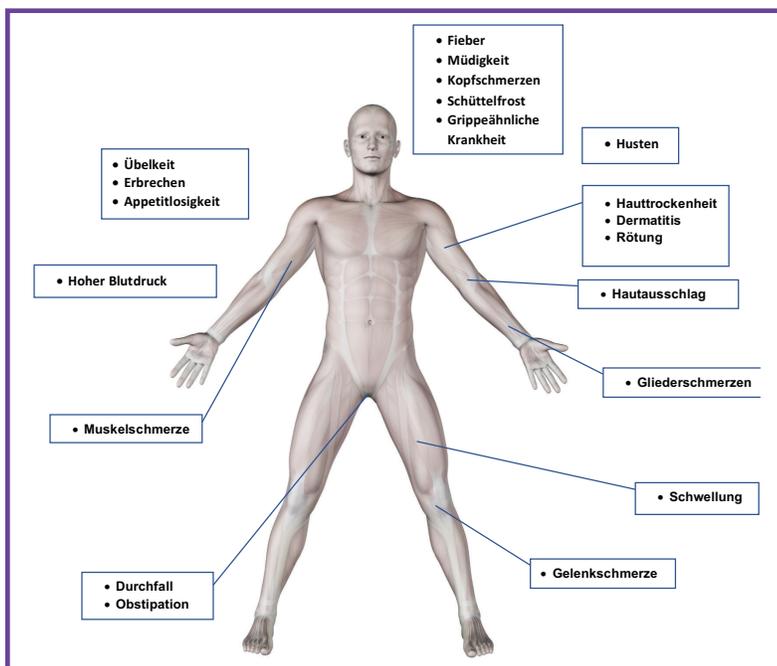
GEZIELTE THERAPIE

Eine gezielte Therapie ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden. In der klinischen Studie, die zur Zulassung von Dabrafenib + Trametinib als adjuvante Therapie führte, gaben 97 % der Patienten nach Einnahme von Dabrafenib + Trametinib an, mindestens eine Nebenwirkung zu haben. Häufige Nebenwirkungen von Dabrafenib + Trametinib sind in Grafik 7 und Grafik 8 dargestellt.

Häufig Nebenwirkungen von Dabrafenib + Trametinib

- Fieber (63 %)
- Müdigkeit (59 %)
- Übelkeit (40 %)
- Kopfschmerzen (39 %)
- Schüttelfrost (37 %)
- Hautausschlag (37 %)
- Durchfall (33 %)
- Erbrechen (28 %)
- Gelenkschmerzen (28 %)
- Muskelschmerzen (20 %)
- Husten (17 %)
- Grippeähnliche Krankheit (15 %)
- Gliederschmerzen (14 %)
- Schwellung (13 %)
- Hauttrockenheit (13 %)
- Akneähnliche Hautentzündungen (12 %)
- Obstipation (12 %)
- Hoher Blutdruck (11 %)
- Appetitlosigkeit (11 %)
- Rötung (11 %)

Grafik 7



Grafik 8

Grafik 7 (über). Häufige Nebenwirkungen von Dabrafenib + Trametinib und der Prozentsatz der Patienten, bei denen sie in klinischen Studien auftraten. Diese Nebenwirkungen werden in absteigender Reihenfolge von den häufigsten zu den seltensten aufgeführt. Entnommen aus der Verschreibungsinformation des Herstellers.

Grafik 8 (links). Körperbild mit häufigen Nebenwirkungen während einer gezielten Therapie.

Gezielte Therapien neigen dazu, Nebenwirkungen zu verursachen, die normalerweise nicht so schwerwiegend sind wie die mit Immuntherapien verbundenen Nebenwirkungen, aber dennoch können sie eine Herausforderung darstellen (so kann z. B. Fieber zu vermehrtem Unwohlsein führen). Einige der Nebenwirkungen - insbesondere kardiale Nebenwirkungen

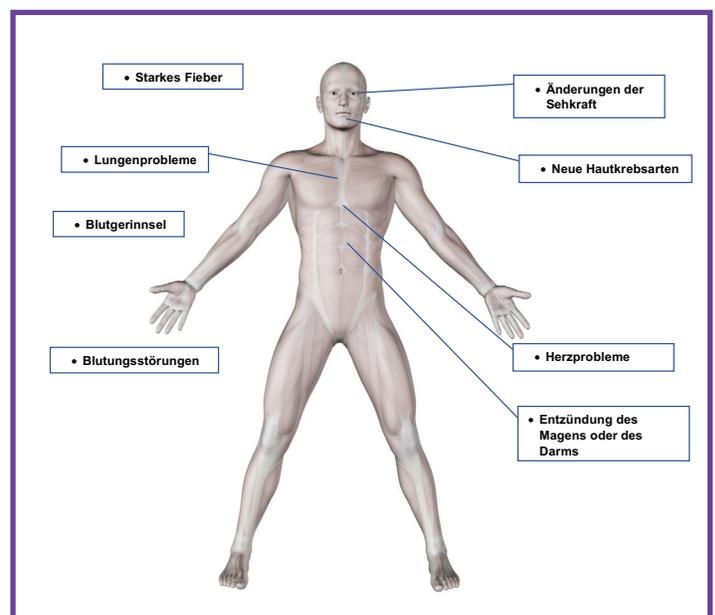
und Sehstörungen - können sehr schwerwiegend sein und müssen sofort gemeldet werden. Die Reihe schwerwiegender Nebenwirkungen ist in Grafik 9 und Grafik 10 unten dargestellt. Beachtenswert ist, dass sich das mit Dabrafenib + Trametinib häufig verbundene Fieber verschlimmert und zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann, wenn es nicht umgehend behandelt wird.

In der Folgestudie zur Dabrafenib / Trametinib-Kombination in der adjuvanten Therapie, gab es keine Unterschiede in der Häufigkeit oder Schwere von schwerwiegenden Nebenwirkungen zwischen den mit der Kombination und den mit einem Placebo behandelten Patienten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der gezielten Therapie

- Blutungsstörungen (19 %)
- Starkes Fieber (17 %)
- Hoher Blutzucker (Hyperglykämie) (<6 % schwerwiegend oder lebensbedrohlich)
- Herzprobleme (einschließlich Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen) (3 %)
- Blutgerinnsel (2 %)
- Änderungen der Sehkraft (2 %)
- Neue Hautkrebsarten (<2 %)
- Lungenprobleme (<1 %)
- Einrisse des Magen- oder Darmtrakts (0,3 %)
- Abbau der roten Blutkörperchen (Anämie) bei Menschen mit einer relativ seltenen Erkrankung, die als Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel bezeichnet wird

Grafik 9



Grafik 10

Grafik 9 (links). Schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Dabrafenib + Trametinib und die Häufigkeit ihres Auftretens in der adjuvanten Gruppe. Aus dem Beipackzettel des Arzneimittelherstellers.

Grafik 10 (über). Körperbild mit schwerwiegenden Auswirkungen bei Einnahme von Dabrafenib + Trametinib.

WIE WIRD MIT DIESEN NEBENWIRKUNGEN UMGEGANGEN?

Bei einer gezielten Therapie kann manchmal eine einzelne Nebenwirkung mit bestimmten Medikamenten (z. B. Paracetamol gegen Fieber) und unterstützender Pflege (Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr bei Fieberpatienten) behandelt werden. In anderen Fällen können diese Nebenwirkungen entweder durch eine Verringerung der Dosierung behoben werden, oder durch kurzes Absetzen eines oder beider Arzneimittel mit anschließender Wiedereinnahme, nachdem die Symptome verschwunden sind.

Manchmal, wenn die Einnahme des Medikaments oder der Medikamente wieder aufgenommen wird, erfolgt sie in einer niedrigeren Dosierung. In einigen seltenen Fällen muss das Medikament möglicherweise dauerhaft abgesetzt werden. Sobald die Patienten die Einnahme der Medikamente abbrechen, werden die Medikamente innerhalb weniger Monate aus dem Körper ausgeschieden und die Symptome hören in der Regel auf.

Ein sicherheitsrelevanter Aspekt einer zielgerichteten Therapie ist das Potenzial zu Arzneimittel-Wechselwirkungen, da diese Arzneimittel von einem gemeinsamen Enzym abgebaut werden, das auch andere Arzneimittel abbaut. Wenn Sie andere Medikamente einnehmen, sollten Sie dies berücksichtigen. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie Medikamente einnehmen, die Herzrhythmusstörungen verursachen können, oder hormonelle Kontrazeptiva

einnehmen, da dies zu Arzneimittel-Wechselwirkungen mit der gezielten Therapie führen kann. Wechselwirkungen zwischen Medikamenten spielen bei Immuntherapien eine geringere Rolle, da sie nicht von denselben Enzymen abgebaut werden, die auf die meisten verschreibungspflichtigen Medikamente einwirken.

IMMUNTHERAPIE

Die Immuntherapie ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden. In den klinischen Studien mit Nivolumab und Pembrolizumab hatten die meisten Patienten Nebenwirkungen, die mit der Therapie in Verbindung gebracht werden konnten. Schwerwiegende oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten bei weniger als 20 % der Patienten auf. Grafik 11 listet die häufigsten Nebenwirkungen von Nivolumab auf, Grafik 12 zeigt die mit Pembrolizumab verbundenen Nebenwirkungen und Grafik 13 zeigt ein Körperbild mit diesen Nebenwirkungen.

Häufige Nebenwirkungen von Nivolumab

- Abgeschlagenheit (57 %)
- Durchfall (weicher Stuhl) (37 %)
- Hautausschlag (35 %)
- Schmerzen in Muskeln, Knochen (32 %)
- Hautjucken (28 %)
- Kopfschmerzen (23 %)
- Übelkeit (23 %)
- Infektion der oberen Atemwege (22 %)
- Bauchschmerzen (21 %)
- Husten (19 %)
- Gelenkschmerzen (19 %)
- Schilddrüsenunterfunktion (12 %)
- Schwindel (11 %)
- Kurzatmigkeit (10 %)
- Obstipation (10 %)

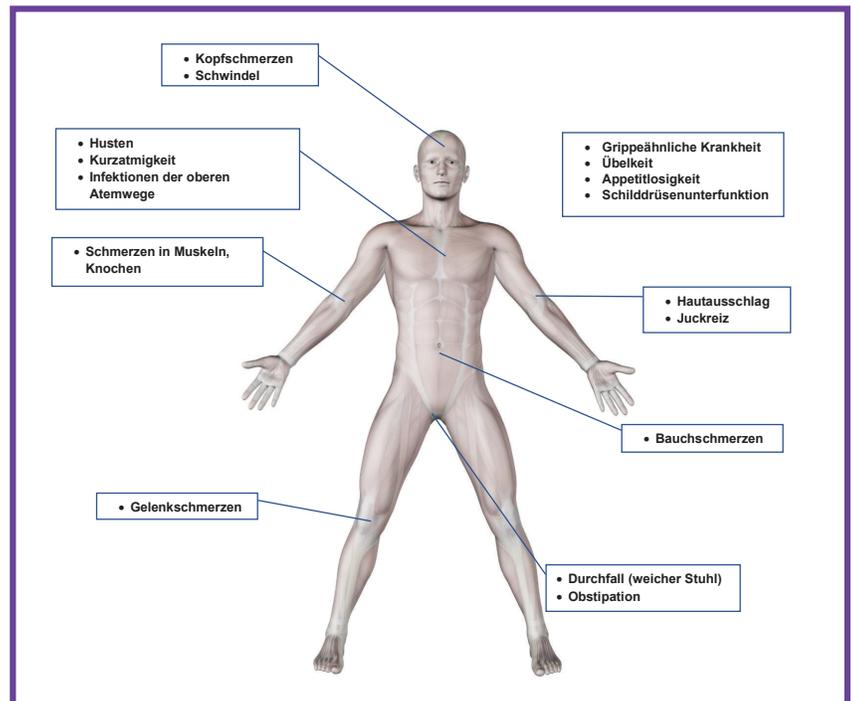
Grafik 11

Grafik 11 (über). Häufige Nebenwirkungen von Nivolumab und der Prozentsatz der Patienten, bei denen diese in klinischen Studien auftraten. Diese Nebenwirkungen werden in absteigender Reihenfolge von den häufigsten zu den seltensten aufgeführt. Den Verschreibungsinformationen des Herstellers entnommen.

Häufige Nebenwirkungen von Pembrolizumab

- Durchfall (weicher Stuhl) (28 %)
- Juckreiz (19 %)
- Übelkeit (17 %)
- Gelenkschmerzen (16 %)
- Schilddrüsenunterfunktion (15 %)
- Husten (14 %)
- Hautausschlag (13 %)
- Muskelschwäche (11 %)
- Grippeähnliche Krankheit (11 %)
- Gewichtsverlust (11 %)
- Hyperthyreose (10 %)

Grafik 12



Grafik 13

Grafik 12 (links). Häufige Nebenwirkungen von Pembrolizumab und der Prozentsatz der Patienten, bei denen diese in klinischen Studien auftraten. Diese Nebenwirkungen werden in absteigender Reihenfolge von den häufigsten zu den seltensten aufgeführt. Den Verschreibungsinformationen des Herstellers entnommen.

Grafik 13 (über). Körperbild mit häufigen Nebenwirkungen der Immuntherapie.

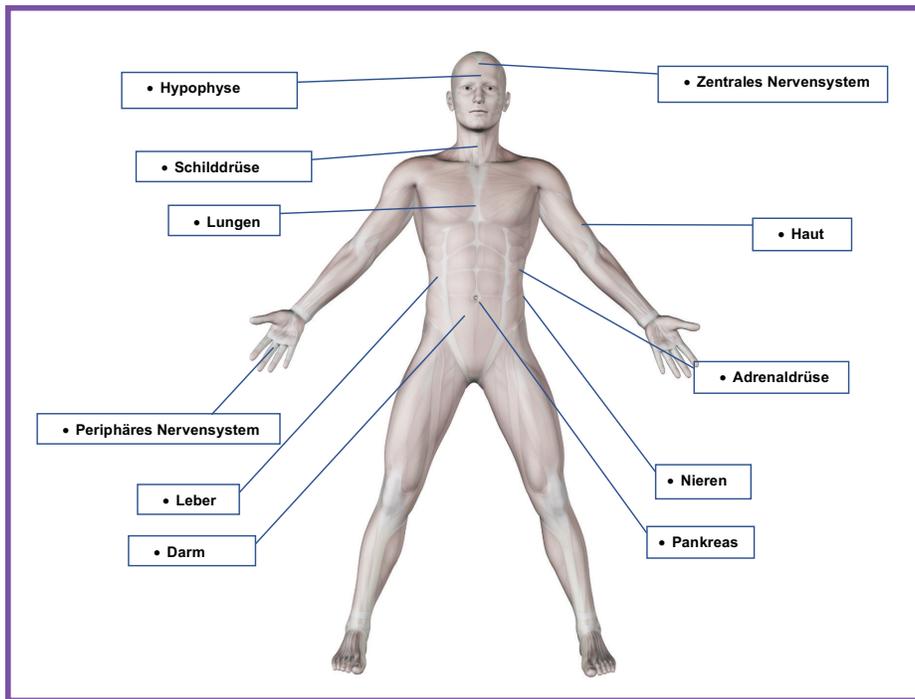
Wie zuvor erwähnt, löst die Immuntherapie die Bremsen des körpereigenen Immunsystems, um den Krebs zu bekämpfen. Dabei kann das Immunsystem unbeabsichtigt dazu gebracht werden auch gesundes Gewebe anzugreifen. Jedes Organ könnte hiervoor betroffen sein. Dies bedeutet, dass Sie durch eine Immuntherapie eine Reihe von Nebenwirkungen haben können, die sich auf den ganzen Körper auswirken. Da diese Nebenwirkungen durch Veränderungen Ihres Immunsystems und nicht direkt durch das Medikament an sich verursacht werden, können Nebenwirkungen jederzeit während der Behandlung oder sogar nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen der Immuntherapie können lebensbedrohlich werden. Diese Nebenwirkungen sind in Grafik 14 dargestellt. Grafik 15 zeigt ein Körperbild mit den betroffenen Organen und Organsystemen. Diese Liste ist nicht vollständig - wie oben erwähnt, kann jedes Organ oder Körpersystem betroffen sein. Im Follow-up der adjuvanten Studien zu Nivolumab und Pembrolizumab traten bei einigen Patienten nach Absetzen der Therapie späte Nebenwirkungen auf.

Potenziell schwerwiegende Nebenwirkung	Gesamthäufigkeitsrate (% der betroffenen Patienten)	Schweres oder lebensbedrohliches Auftreten (% der betroffenen Patienten)
Hautprobleme (wie Hautausschlag und Juckreiz)	Bis zu 40 %	Weniger als 2 %
Darmprobleme		
Durchfall , der zu Dehydration führen kann	8 % bis 20 %	Weniger als 2 %
Kolitis (Entzündung des Dickdarms)	1 % bis 3 %	Weniger als 1 %
Hormonelle Probleme		
Schilddrüse (am häufigsten)	3 % bis 10 %	Weniger als 1 %
Sonstige Endokrinopathien der Bauchspeicheldrüse (Diabetes), der Nebennieren oder der Hypophyse (Kontrollzentrum des Gehirns)	Weniger als 3 %	Weniger als 3 %
Leberprobleme	Weniger als 10 %	Weniger als 1 %
Lungenprobleme (Pneumonitis genannt)	1 % bis 6 %	1 % bis 2 %
Neurologische Probleme (einschließlich Entzündung des Gehirns)	Weniger als 3 %	Weniger als 1 %
Nierenprobleme	Weniger als 2 %	Weniger als 1 %

Grafik 14

Grafik 14. Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei einer Immuntherapie auftreten können. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse ist in klinischen Studien aufgeführt. Sie können in der realen Welt höher sein. Diese werden im Allgemeinen von am häufigsten bis am wenigsten häufig gruppiert.



Grafik 15. Von Immuntherapie betroffene Organe und Organsysteme. Das Ergebnis können schwerwiegende Nebenwirkungen sein.

Grafik 15

WIE WIRD MIT DIESEN NEBENWIRKUNGEN UMGEGANGEN?

Bei Immuntherapien wird eine Dosisreduktion generell nicht empfohlen. Das Management der Nebenwirkungen umfasst typischerweise das Stoppen der Immuntherapie mit anschließender Behandlung der Nebenwirkungen. In vielen Fällen werden Kortikosteroide eingesetzt, um das Immunsystem zu beruhigen. Danach kann die Immuntherapie wieder aufgenommen werden. In schweren Fällen muss das Medikament jedoch möglicherweise abgesetzt werden.

ENTSCHEIDUNGSPUNKTE:

- Eine Immuntherapie kann hormonelle Nebenwirkungen hervorrufen, die kontrollbar sind. Möglicherweise müssen Sie jedoch den Hormonersatz ein Leben lang einnehmen. Viele der anderen Nebenwirkungen sind reversibel, obwohl es einige Fälle gibt, in denen Patienten dauerhafte Probleme mit der Leber, den Nieren oder anderen Organen haben. Nebenwirkungen können auch lange nach Abschluss der Immuntherapie auftreten.

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.

SOZIALE ASPEKTE

1. 1. Werden Sie während der Therapie arbeiten können?

Hier ein paar Fragen, die Sie sich diesbezüglich stellen sollten:

- Können Sie sich frei nehmen um die Infusionen zu erhalten, oder aufgrund möglicher Nebenwirkungen der Therapie.
- Bringt es Ihre Arbeit mit sich, dass Sie oft reisen müssen?
- Wenn Sie zum Beispiel Vollzeit arbeite, können Sie Ihren Kalender so flexibel gestalten, dass sie die nötigen Termine Ihrer Behandlung wahrnehmen?

2. Wiedereingliederung

Arbeitnehmer, die im Laufe der vergangenen 12 Monate länger als 6 Wochen krankheitsbedingt arbeitsunfähig waren, haben Anspruch auf eine Wiedereingliederung im Rahmens des "betrieblichen Eingliederungsmanagements" (BEM). Sprechen Sie mit Ihrem BEM-Verantwortlichen oder dem Betriebsarzt, über diese Möglichkeit. Viele Modelle zur Wiedereingliederung bieten zB die Möglichkeit einer stufenweise Rückkehr an den Arbeitsplatz, mit einer zunächst reduzierten Arbeitszeit, die dann schrittweise erhöht wird.

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 Fruchtbarkeitsspezialisten 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.



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

Arbeitsblatt 2: Immuntherapie

Zu berücksichtigende Faktoren	Meine Gedanken	Wichtigkeit des Faktors für Sie				
		1	2	3	4	5
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

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.

MEINE RESSOURCEN

AIM at Melanoma

Allgemeine Informationen: <https://www.aimatmelanoma.org>

Für Pflegekräfte: <https://www.aimatmelanoma.org/support-resources/caregiving>

Hautkrebs-Netzwerk Deutschland e.V. <http://hautkrebs-netzwerk.de/>

National Comprehensive Cancer Center Ressourcen für Patienten und Pflegekräfte. NCCN Guidelines for Patients. Melanoma. 2018. Erhältlich unter <https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma>

Patientenressourcen. Melanom: Klassifizieren und Inszenieren von Melanomen der Haut
Erhältlich unter https://www.patientresource.com/Melanoma_Staging.aspx

VERTIEFENDE LEKTÜRE - WISSENSCHAFTLICHER LITERATUR

Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1465-1477.

Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1139-1148.

Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:519-527.

Eggermont AMM, Robert C, Suciú S. Adjuvant pembrolizumab in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018;379:593-595.

Garbe C, Keim U, Suciú S, et al.; German Central Malignant Melanoma Registry and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Prognosis of patients with stage III melanoma according to American Joint Committee on Cancer Version 8: a reassessment on the basis of 3 independent stage III melanoma cohorts. *J Clin Oncol.* 2020;38:2543-2551.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:474-492.

Keung EZ, Balch CM, Gershenwald JE, Halpern AC. Key changes in the AJCC eighth edition melanoma staging system. *Melanoma Lett.* 2018;36:1-10.

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1813-1823.

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al; for the CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824-1835.

WEITERE LEKTÜRE ZU DEN STADIEN

IHR STADIUM

Wie bestimmen Ärzte, wie weit ein Melanom fortgeschritten ist? Der Prozess, mit dem Ihr Gesundheitsteam ermittelt, wie weit Ihr Krebs fortgeschritten ist, wird als Staging bezeichnet und basiert auf einem System, das vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) entwickelt wurde. Dieses Staging-System wurde zuletzt im Jahr 2017 aktualisiert. Mithilfe des Stagings können Ärzte die besten Behandlungen für Ihren Krebs ermitteln.

Ihr Stadium wird anhand klinischer und pathologischer Informationen bestimmt. Klinische Informationen bestehen aus einer körperlichen Untersuchung Ihres gesamten Körpers, einschließlich einer Ganzkörper-Hautuntersuchung und eventuell durchgeführter Tests wie Röntgenaufnahmen, CT-Scans usw. Pathologische Informationen umfassen die Ergebnisse Ihrer ursprünglichen Biopsie (eine mikroskopische Untersuchung der Gewebeprobe, die Ihrem ursprünglichen Melanom entnommen wurde) und die Biopsie der Lymphknoten, die der Tumorstelle am nächsten liegen, falls diese chirurgisch entfernt wurden.

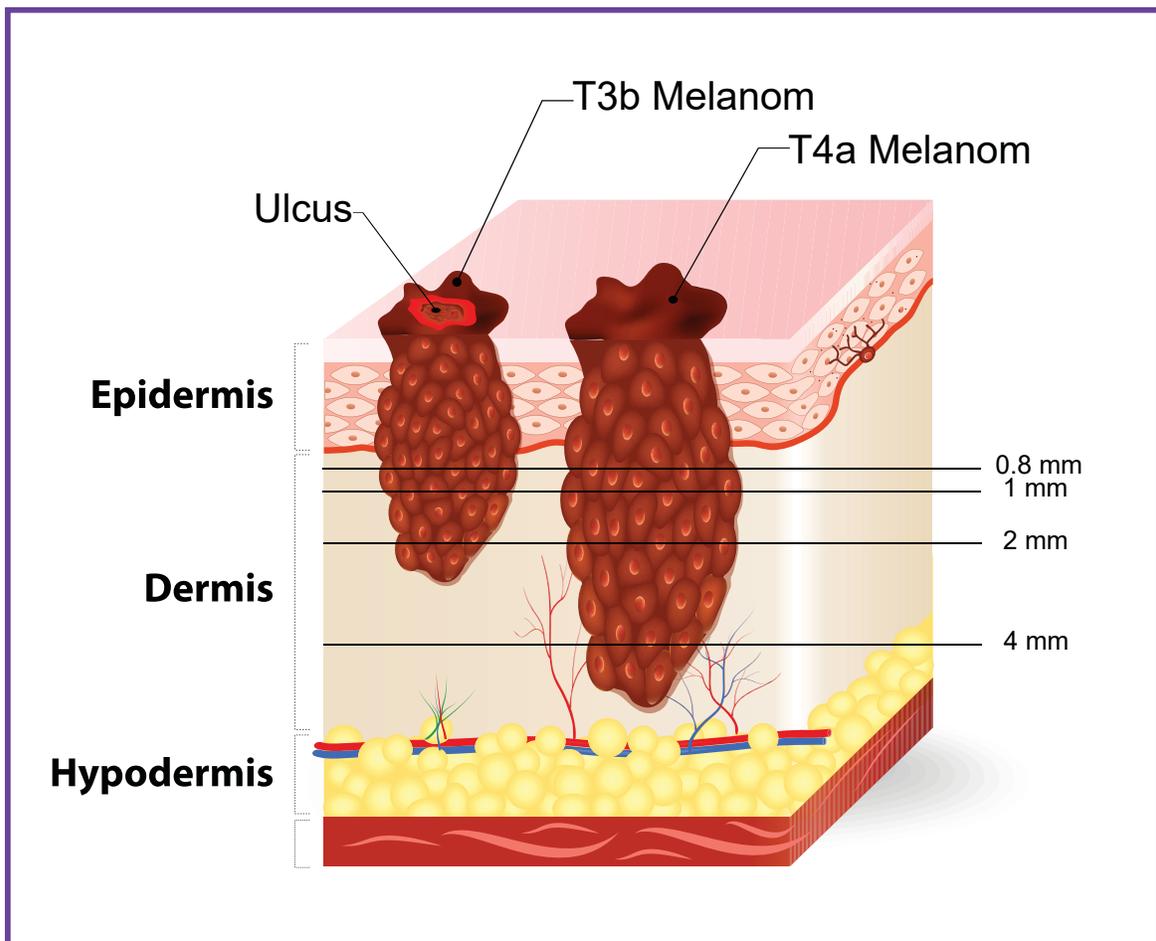
Die am weitesten verbreitete Methode zur Bestimmung des Krebsstadions ist das TNM-System (Tumor-Node-Metastasis). Eine Reihe von klinischen und pathologischen Faktoren bestimmen das Stadium des Melanoms.

T = TUMOR-KLASSIFIKATION

Die **Tumor**-Klassifikation beim Melanom wird durch 2 Faktoren, die Tumordicke und die Ulzeration, bestimmt. Je dicker der Tumor ist, desto weiter ist das Melanom in die tieferen Schichten der Dermis eingedrungen und desto wahrscheinlicher ist es, dass es sich ausbreitet. Es gibt 5 T-Bezeichnungen: Die erste ist in situ, dann gibt es 4 zusätzliche Bezeichnungen, von denen jede unterteilt ist.

Der andere Hauptfaktor bei der Tumorklassifizierung ist die Ulzeration. Wie in Grafik 16 dargestellt, ist ein Geschwür ein Bruch (eine offene Wunde) der Haut. Es kann einen Teil oder den größten Teil des Melanoms bedecken und Schorf an den Rändern aufweisen. Es heilt normalerweise nicht. Die Geschwürbildung ist ein Schlüsselement

des neu überarbeiteten AJCC-Staging-Systems, da gezeigt wurde, dass sich ulzerierte Melanome mit größerer Wahrscheinlichkeit ausbreiten und im Vergleich zu Melanomen, die nicht ulzeriert sind, eine schlechtere Überlebensrate aufweisen. Die Ulzeration wird vom Pathologen bestimmt, wenn er Ihre Biopsie unter dem Mikroskop betrachtet.



Grafik 16. Beispiel für die T-Klassifikation eines lokalisierten Melanoms.

Grafik 16

N= KNOTEN-KLASSIFIKATION

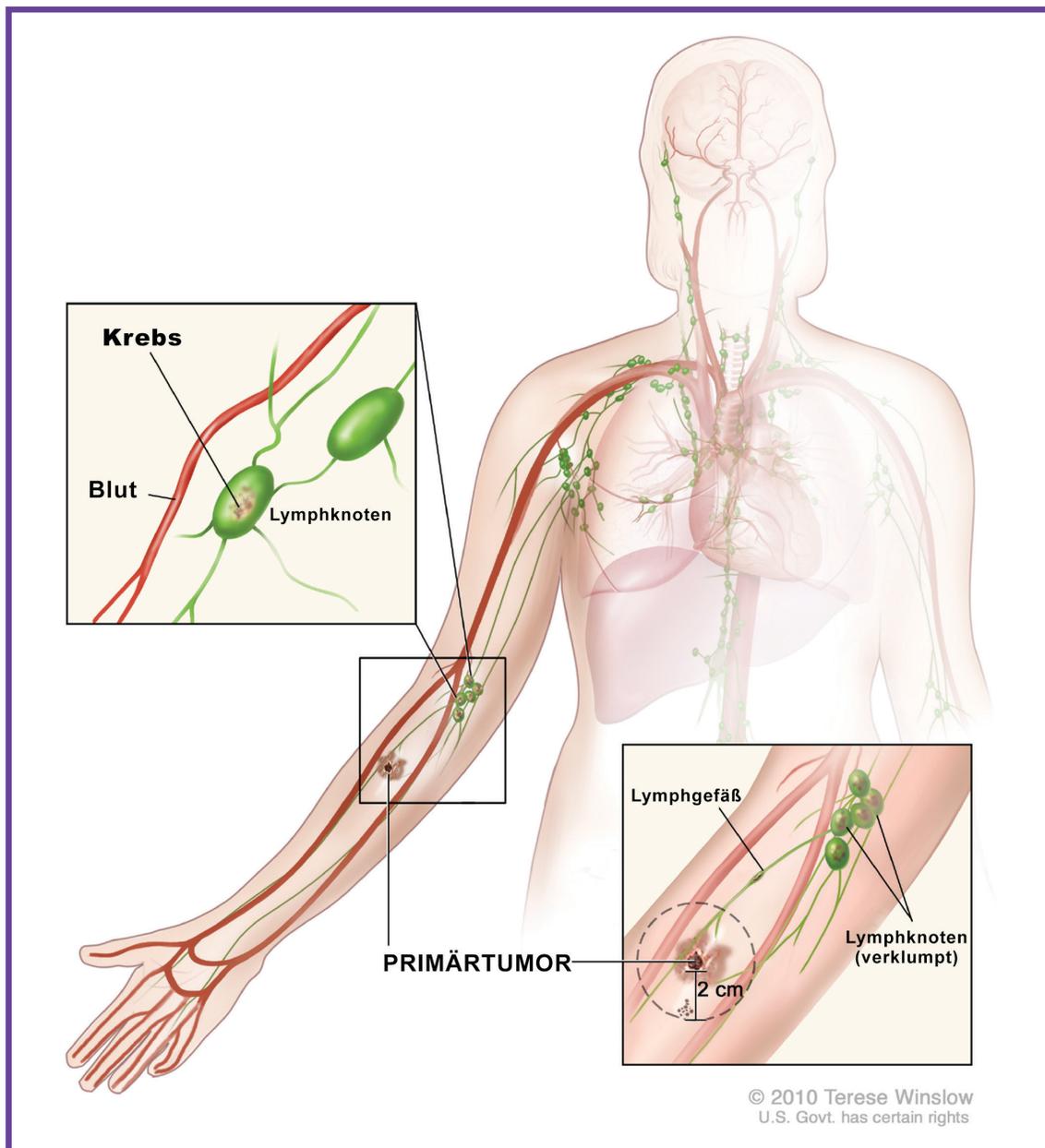
Die Knoten-Klassifikation beim Melanom gibt Auskunft darüber, ob sich Melanomzellen vom Primärtumor auf nahe (regionale) Lymphknoten oder Haut/Lymphknoten ausgebreitet haben. Wie in Grafik 17 gezeigt, sind Lymphknoten kleine, samenförmige Strukturen, die Cluster von Immunzellen enthalten. Ihre Funktion ist es, die Lymphflüssigkeit zu filtern. Sie sind im ganzen Körper zu finden, insbesondere im Nacken, in der Achselhöhle und in der Leiste. Wie bereits erwähnt, breiten sich Krebszellen typischerweise vom Primärtumor zum nächsten Lymphknoten aus, bevor sie in andere Körperteile wandern.

Die Beteiligung der Lymphknoten am Krankheitsbild wird anhand einer Reihe von Faktoren bewertet. Ein Faktor ist, wie viele Lymphknoten bei einer Biopsie Melanomzellen aufweisen. Es gibt 4 N-Bezeichnungen: N0 bedeutet, dass keine Lymphknotenbeteiligung vorliegt, während N1-3-Bezeichnungen für 1 bis mehr als 4 betroffene Knoten verwendet werden. Es gibt weitere Untergruppen, die sich darauf stützen, ob die Knoten mit bloßem Auge sichtbar sind bzw. fühlbar sind (was bedeutet, dass sie mit der Hand gefühlt werden können). Einige betroffene Knoten sind nicht sichtbar/fühlbar und werden nur durch eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLN) gefunden.

SLNs sind die ersten Knoten (oder ein einzelner Knoten), zu denen Lymphflüssigkeit fließt und zu denen sich Krebs möglicherweise bewegt, wenn er die Dermis verlässt. Um eine SLN-Biopsie durchzuführen, injiziert ein Arzt einen radioaktiven Tracer oder Farbstoff (Marker) in den Bereich nahe der primären Tumorstelle. Der Marker wandert über die Lymphknoten zu den Sentinel-Knoten, und dies hilft dem Chirurgen, diese zu visualisieren/zu identifizieren. Die SLNs werden dann entfernt und auf Krebszellen untersucht. Lymphknoten, in denen Melanomzellen nur durch eine SLN-Biopsie

nachgewiesen wurden, werden als okkult eingestuft, da sie mit bloßem Auge nicht sichtbar bzw. fühlbar sind. Im Allgemeinen bedeutet ein okkultes Lymphknotenbefall gegenüber sichtbaren oder fühlbaren Lymphknoten einen besseren Krankheitsverlauf.

Schließlich umfasst die N-Klassifizierung die Bewertung von Satelliten, Transitmetastasen und Mikrosatelliten. Während sie mit unterschiedlichen Begriffen gekennzeichnet sein können, werden diese alle als intralymphatische regionale Metastasen zusammengefasst und als regionale Krankheit betrachtet. Sie alle repräsentieren kleine Metastasen, die nahe am Primärtumor liegen, sich aber von diesem unterscheiden. Sie haben den regionalen (nahe gelegenen) Lymphknoten nicht erreicht. Wie in Grafik 17 gezeigt sind die Knoten „verklumpt/mattiert“, was bedeutet, dass der Streuungsprozess sie zusammengefügt hat. Es ist auch ein Marker für eine Krankheit im fortgeschrittenem Stadium.



Grafik 17. Stadium III Melanom. Die Abbildung zeigt die Knoten in Beziehung zum primären Melanom sowie die Lymphgefäße, die das den Tumor umgebende Gewebe entwässern. In der Einfügung sind einige der Lymphknoten verklumpt/mattiert, was ein Marker für eine fortgeschrittene Erkrankung ist. Verwendung mit Genehmigung von Terese Winslow, LLC.

Grafik 17

M = METASTASEN (FERN)

Die M-Klassifikation (Fernmetastasierung) befasst sich mit den Stellen, an denen sich der Krebs im Körper ausgebreitet hat - entweder in weiter entfernte Lymphknoten oder in Lunge, Gehirn oder andere Organe, die als Fernmetastasen bezeichnet werden. Stadium III würde als M0 (keine Fernmetastasen) klassifiziert. M1 bedeutet, dass sich der Krebs über die regionalen Lymphknoten hinaus auf entfernte Stellen im Körper ausgebreitet hat. Dies ist das Stadium IV. M1 kann anhand der Stellen der Fernmetastasen unterteilt werden, einschließlich der Haut, des Weichgewebes oder der Muskeln, anderer Lymphknoten, der Lunge, der Eingeweide (Verdauungsorgane wie Dünne- und Dickdarm - Darm) und des Gehirns/ Rückenmarks (Zentrales Nervensystem).

Nachdem bei Ihnen ein Stadium III-Melanom diagnostiziert wurde, können Sie mit Ihrem Onkologie-Team anhand der Grafik 18 die Faktoren identifizieren, die für die Bestimmung Ihres Substadiums verantwortlich sind (IIIA, IIIB, IIIC oder IIID). Möglicherweise möchten Sie Ihren Arzt bitten, die Tumor- und Knotenfaktoren einzukreisen, die für Ihr persönliches Unterstadium relevant sind.

Primärtumor, T-Kategorie mit Dicke, Ulzerationen	Knotenkategorie	Stadium	Melanomspezifisches Überleben	
			5-Jahre	10-Jahre
T1a ODER T2a : Weniger als 2.0 mm, <i>nicht ulzeriert</i> ODER T1b : Weniger als 0.8 mm, <i>ulzeriert</i> ODER 0.8 – 1.00 mm, <i>unabhängig der Ulzeration</i>	N1a : 1 Knoten gefunden, nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen) ODER N2a : 2-3 Knoten gefunden, nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen)	Stadium IIIA	93 %	88 %
T3a : 2.1 - 4.0 mm, <i>nicht ulzeriert</i> ODER T2b : 1.1– 2.0 mm, <i>ulzeriert</i>	N1a : 1 Knoten gefunden, nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen) ODER N2a : 2-3 Knoten gefunden, nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen)	Stadium IIIB	83 %	77 %
T1a-T3a : Weniger als 4.0 mm, <i>nicht ulzeriert</i> ODER T1b, T2b : Weniger als 2.0 mm, <i>ulzeriert</i>	N1b : 1 Knoten sichtbar/fühlbar ODER N1c : Transit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen, aber keine Erkrankung im regionalen Lymphknoten ODER N2b : 2-3 Knoten, mindestens 1 sichtbar/fühlbar			
T0 : Primäres Melanom wurde nicht gefunden	N1b : 1 Knoten sichtbar/fühlbar ODER N1c : Transit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen, jedoch keine Erkrankung im regionalen Lymphknoten			
T1a-T3a : Weniger als 4.00 mm, <i>nicht ulzeriert</i> ODER T1b-T2b : Weniger als 2.00 mm and <i>ulzeriert</i>	N2c : 1 Knoten nicht sichtbar oder tastbar (durch SLN-Biopsie nachweisbar) oder 1 Knoten sichtbar/tastbar bei Transit-, Satelliten- oder Mikrosatelliten-Metastasen ODER N3a : 4 oder mehr Knoten, nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen) ODER N3b : 4 Knoten oder mehr, mindestens 1 sichtbar oder fühlbar oder Verklumpungen ODER N3c : 2 oder mehr Knoten, entweder sichtbar/fühlbar oder nicht sichtbar/fühlbar, und/oder Verklumpungen sowie Metastasen von Transit-, Satelliten- oder Mikrosatelliten	Stadium IIIC	69 %	60 %
T3b : 2.1 – 4.0 mm, <i>ulzeriert</i> ODER T4a : Mehr als 4.0 mm, <i>nicht ulzeriert</i>	Beliebige N1 -, N2 - oder N3 -Metastasen (Knotenbeteiligung, Transit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen)			
T4b : Mehr als 4.00 mm, <i>ulzeriert</i>	N1a-N2c : Bis zu 3 beteiligte Knoten, unabhängig davon, ob sichtbar/fühlbar oder Transit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen ohne regionale Knotenbeteiligung oder nur ein regionaler Knoten erkannt			
T0 : Primärmelanom unbekannt	N2b : 2-3 Knoten, mindestens 1 sichtbar/fühlbar ODER N2c : 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 N3b : 4 oder mehr Knoten, mindestens 1 sichtbarer oder fühlbarer Knoten, oder Verklumpungen ODER N3c : 2 oder mehr Knoten, entweder sichtbar/fühlbar oder nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen) und/oder Verklumpungen plus Transit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen			
T4b : Mehr als 4.00 mm, <i>ulzeriert</i>	N3a : 4 oder mehr Knoten, nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen) ODER N3b : 4 oder mehr Knoten, mindestens 1 sichtbarer oder fühlbarer Knoten, Verklumpungen ODER N3c : 2 oder mehr Knoten, entweder sichtbar/fühlbar oder nicht sichtbar oder fühlbar (durch SLN-Biopsie nachgewiesen) und/oder Verklumpungen plus Transit-, Satelliten- oder Mikrosatellitenmetastasen	Stadium IIID	32 %	24 %

Grafik 18. Stadium III Melanom-Unterstufen-Kriterien

DANKSAGUNG

Diese Broschüre entstand aus der Zusammenarbeit von AIM at Melanoma-Foundation und Terranova Medica, LLC.

Wir bedanken uns bei unserer Beraterfakultät für die Leitung und Überprüfung der Inhalte:

- Dr. Eric D. Whitman, MD, FACS; Ärztlicher Direktor der Oncology Service Line von Atlantic Health System; Morristown, New Jersey
- Janice M. Mehnert, MD; Regionaler Leiter des klinischen Programms der Phase 1; Medizinischer Onkologe; Rutgers Krebs Institut; New Brunswick, New Jersey
- Lisa A. Kottschade, APRN, MSN, CNP; Koordinatorin, Praxis für ambulante Onkologie-Melanome; Mayo-Klinik; Rochester, Minnesota

Die Entwicklung dieser Broschüre wurde durch uneingeschränkte Ausbildungsbeihilfen von Bristol Myers Squibb unterstützt; Merck & Co., Inc; und Novartis Pharmaceuticals Corporation.

Außerdem bedanken wir uns bei dem Patientenvertreter Christian Schmitt-Plank, für seine Überprüfung dieser Materialien.

Über AIM at Melanoma

AIM at Melanoma engagiert sich weltweit und investiert vor Ort, um den Kampf gegen Melanome durch innovative Forschung, Gesetzesreform, Aufklärung sowie Patienten- und Betreuungsunterstützung voranzutreiben.

AIM at Melanoma wurde im Jahr 2004 gegründet und ist die größte internationale Melanom-Stiftung, die sich für die Heilung von Melanomen einsetzt. Wir widmen uns:

Innovation in der Melanomforschung

Wir glauben, dass Heilmittel für Melanome schneller gefunden werden können, wenn führende globale Forscher zusammengebracht werden und gemeinsame Forschung finanziert wird. Unsere drei paradigmenswechselnden globalen Forschungsinitiativen, darunter das Melanoma Tissue Bank Consortium, sind bereit, die Zukunft des Melanoms neu zu gestalten.

Gesetzgebung, Politik und Anwaltschaft

Wir sind [in den Vereinigten Staaten] eine anerkannte Stimme der Melanom-Patienten. Bei der Zulassung von Arzneimitteln, der Ausarbeitung von Gesetzen und der Bewertung von Forschungsergebnissen ist AIM am Tisch und spricht laut und deutlich für die Patienten und ihre Familien. Wir sind vertrauenswürdige Berater für Pharmaunternehmen, medizinische Gremien und Regierungsbehörden zu kritischen Themen, die Melanompatienten betreffen.

Informationsressourcen

Sowohl in den USA als auch weltweit stellen wir Patienten und medizinischem Fachpersonal umfassende, leicht zugängliche Melanominformationen und -ressourcen zur Verfügung.

Weitere Informationen zu AIM at Melanoma finden Sie unter www.AIMatMelanoma.org.

