

Melanom- Behandlungsmöglichkeiten im Stadium IV

Treffen Sie die Entscheidungen, die für Sie richtig sind



INHALTSVERZEICHNIS IN KÜRZE

EINLEITUNG	1
ÜBERBLICK ÜBER DAS MELANOM IM STADIUM IV	2
BEHANDLUNGSPLANUNG FÜR KRANKHEIT IM STADIUM IV	3
Testung	3
Abwägen Aller Faktoren	8
THERAPEUTISCHE OPTIONEN FÜR MELANOM IM STADIUM IV	10
Therapien im Überblick	10
Wie gut Diese Therapien Funktionieren	19
Nebenwirkungen von Therapien im Stadium IV	32
Wie die Medikamente Verabreicht Werden	41
Schwangerschaft, Fruchtbarkeit und Familienplanung	44
GEMEINSAME ENTSCHEIDUNGSFINDUNG	46
SURVIVORSHIP UND ADVANCED CARE PLANNING	49
INFORMATIONSSRESSOURCEN	50
VERTIEFENDE LEKTÜRE AUS WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN	51
DANKSAGUNG	53
ANHANG: DIAGNOSE UND ÜBERWACHUNG DES MELANOMS IM STADIUM IV	54
Klinische Anzeichen Einer Erkrankung im Stadium IV	54
Bildgebung	55
Biopsie	57



EINLEITUNG

Wenn Sie diese Broschüre lesen, wurde wahrscheinlich bei Ihnen (oder jemandem, der Ihnen nahesteht) ein Melanom im Stadium IV diagnostiziert oder es wird darauf hin untersucht.* Stadium IV ist ein fortgeschrittenes Melanom, was bedeutet, dass es sich von seinem ursprünglichen Standort im Körper ausgebreitet hat. Obwohl diese Diagnose bedrückend scheinen kann, ist es wichtig zu wissen, dass ein Stadium IV Melanom nicht "Melanom im Endstadium" bedeutet. Glücklicherweise haben wir in den letzten 10 bis 15 Jahren bedeutende Fortschritte bei der Behandlung dieses Melanomstadiums gemacht. Es stehen jetzt mehrere wirksame Behandlungen zur Verfügung und viele weitere werden gerade erforscht. Patienten mit einem Melanom im Stadium IV können aufgrund dieser Fortschritte ein langes, produktives Leben führen.

Dieses Dokument soll Ihnen und Ihrem Onkologieteam helfen, Behandlungsmöglichkeiten zu bewerten und die verschiedenen Überlegungen zu identifizieren, die Ihnen bei der Entscheidung über Ihren Behandlungsverlauf wichtig sind. Mit diesem Leitfaden können Sie und Ihr Team die Optionen abwägen, um die für Sie richtige Entscheidung zu treffen.

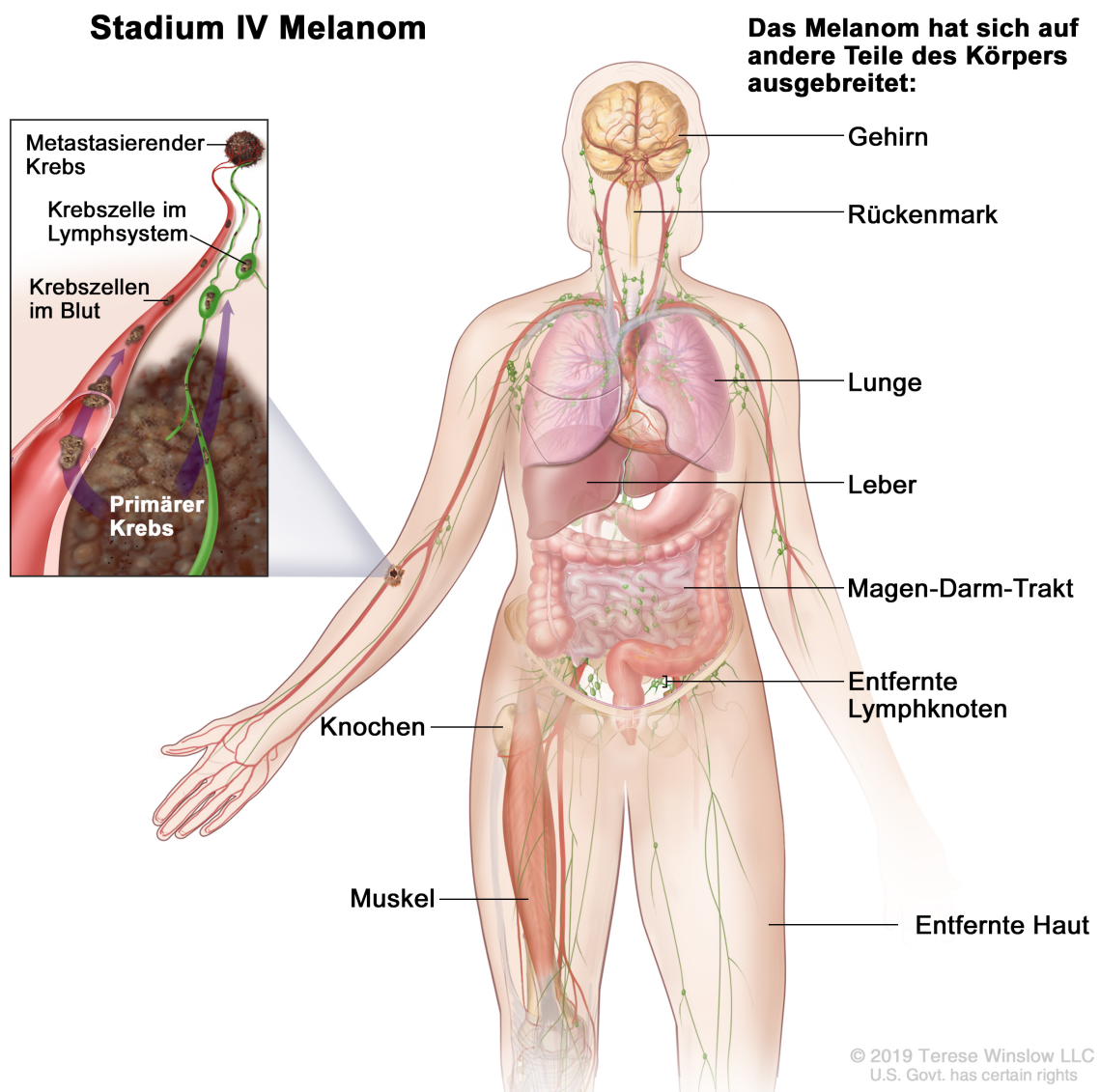
Personen, bei denen bereits ein Melanom im Stadium IV diagnostiziert wurde, empfehlen wir mit dem Kapitel Behandlungsplanung am Anfang dieses Dokuments zu beginnen. Falls bei Ihnen zunächst noch Untersuchungen anstehen, um den Verdacht auf ein Melanom im Stadium IV zu bestätigen (und Sie mehr über die Bildgebungs- und Biopsietechniken erfahren möchten), empfehlen wir Ihnen, zuerst den Anhang mit dem Titel **DIAGNOSE UND ÜBERWACHUNG DES MELANOMS IM STADIUM IV** zu lesen. Dieser Hintergrundbericht enthält Details zu den Tests, die eingesetzt werden, um die Diagnose zu sichern.



*Dieses Dokument wurde als Entscheidungshilfe für das kutane Melanom im Stadium IV entwickelt, insbesondere für den Melanom-Typ, der auf sonnenexponierter Haut auftritt. Es gibt andere Arten von Melanomen - Augen-, Schleimhaut- und akrale Lentiginose -, die hier nicht diskutiert werden. Weitere Informationen zu diesen anderen Arten von Melanomen und ihrer Behandlung finden Sie in <https://www.aimatmelanoma.org/melanoma-101/types-of-melanoma/>.

ÜBERBLICK ÜBER DAS MELANOM IM STADIUM IV

Das Melanom im Stadium IV ist ein Melanom, das sich, ausgehend von seinem Ursprungsort (dem **primären Melanom**) weiter ausgebreitet (**metastasiert**) hat. Wie in Grafik 1 gezeigt, können solche Stellen die Lunge, die Leber, das Gehirn, den Knochen oder sogar die Haut oder Lymphknoten umfassen, die weit von der primären (ursprünglichen) Stelle des Melanoms entfernt sind. Im Gegensatz dazu bedeutet Melanom im Stadium III, dass sich der Krebs nur auf die nächsten Lymphknoten oder die Hautregion direkt um das primäre Melanom ausgebreitet hat.



Grafik 1. Visuelle Darstellung des Melanoms im Stadium IV. Angepasst mit freundlicher Genehmigung von Terese Winslow.

BEHANDLUNGSPLANUNG FÜR KRANKHEIT IM STADIUM IV

Im Folgenden finden Sie eine Diskussion über einige der Tests und andere Faktoren, die in der Erstellung Ihres Behandlungsplans einfließen werden. Dieser Leitfaden unterstützt Sie und Ihr Gesundheitsteam bei der Bewertung dieser Faktoren, damit Sie gemeinsam die für Sie besten Entscheidungen treffen können.

TESTUNG

Um das Melanom im Stadium IV zu untersuchen, wird Ihr Onkologie-Team eine Reihe von Pathologie- oder Labortests bestellen, von denen sich einige auf den Tumor und andere auf das Blut beziehen. Dem Tumor wird durch eine Biopsie eine Gewebeprobe entnommen. Sie werden höchstwahrscheinlich auch einige bildgebende Verfahren durchlaufen. Die Details der verschiedenen Arten von Biopsien und der bildgebenden Verfahren werden im Appendix diskutiert.

Einige der Tests, die Ihr Onkologie-Team bestellen wird, dienen der Überprüfung auf **Biomarker**, bei denen es sich um Substanzen in Ihrem Gewebe, Blut, Körperflüssigkeit oder dem Tumor selbst handelt, die uns wichtige Informationen über Ihren Krebs mitteilen. Ein Biomarker könnte uns Hinweise darauf geben, wie aggressiv Ihr Krebs ist, ob er auf eine bestimmte Therapie anspricht, oder wie Ihr Körper auf das Vorhandensein des Krebses reagiert. Im Folgenden werden einige wichtige Melanom-Biomarker diskutiert.

Übernehmen Sie Verantwortung für Ihre Gesundheit

Sie werden höchstwahrscheinlich sehr damit beschäftigt sein, sich zur Bewertung Ihres Melanoms im Stadium IV verschiedenen pathologischen, labor- und bildgebungstechnischen Tests zu unterziehen. Wenn Sie sich mit Ihrem Onkologen zusammensetzen, um Behandlungsentscheidungen zu treffen, ist es am besten, so viele Testergebnisse wie möglich zur Verfügung zu haben. Stellen Sie zumindest sicher, dass Ihr Onkologe die Ergebnisse des BRAF-Tests hat, denn das ist der Schlüssel, um alle Ihre Behandlungsmöglichkeiten zu kennen. Die Details des BRAF-Tests sind im Text beschrieben.



Pathologie-Tests am Tumor

Wenn der Tumor aus der Biopsie in das Pathologielabor gelangt, führt der Pathologe spezifische Tests am Tumorgewebe durch, um mehr über das Gewebe zu lernen.

BRAF

Einer der wichtigsten Tumor-Biomarker-Tests, die der Pathologe durchführen wird, ist der Test auf die BRAF-Mutation. *BRAF* (ausgesprochen "Bee-Raf" oder "Bie-Raff") ist ein Gen, das ein Protein namens BRAF bildet, welches am Senden von Signalen in Zellen und am Zellwachstum beteiligt ist. Jeder hat dieses Gen in seinen normalen Körperzellen, aber einige Tumore tragen eine mutierte (oder veränderte) Form von *BRAF*. Wenn *BRAF* verändert wird, verändert es, wie das Melanom wächst. Etwa die Hälfte aller Hautmelanome aus sonnenexponierter Haut tragen diese Mutation. Diese Melanome werden *BRAF*-positiv genannt. Melanome, die diese Mutation nicht aufweisen, werden als Wildtyp- oder *BRAF*-negativ bezeichnet. Wenn eine *BRAF*-Mutation gefunden wird, bedeutet dies nicht, dass Ihr Melanom genetisch vererbt ist oder dass Sie Gefahr laufen, ein Melanom-Anfälligkeitengen im Zusammenhang mit BRAF an Verwandte ersten Grades wie Kinder weiterzugeben. Es bedeutet einfach, dass es ein abnormales Protein in Ihren Melanomzellen gibt.

Es ist wichtig, dass Ihr Onkologie-Team die Ergebnisse Ihres BRAF-Tests so schnell wie möglich erhält, da dies dazu beiträgt, festzustellen, welche Therapieoptionen Ihnen zur Verfügung stehen. Da BRAF-Tests für alle Patienten mit Melanomen im Stadium III und IV dringend empfohlen werden, wurde Ihr Tumor möglicherweise bereits getestet. Falls das nicht der Fall ist, sollten Sie mit Ihrem Onkologen darüber sprechen, einen *BRAF*-Test durchführen zu lassen. Derzeit erfordern *BRAF*-Tests Tumorgewebe. Ihr Onkologe wird prüfen, welches Tumorgewebe zum Testen verfügbar ist. DNA wird aus dem Gewebe extrahiert, um nach der Mutation zu suchen. Um eine ausreichend große Probe zu gewährleisten, können zusätzliche Biopsien erforderlich sein.

PD-L1

Wenn Sie an einer klinischen Studie teilnehmen, kann Ihr Onkologe Sie einen Test durchführen lassen, um den PD_1 Wert ("*Programmed Death Ligand 1*"—Programmierter Zeltod-Ligand 1), zu messen. PD-L1 ist ein sogenannter Immun-Checkpoint - ein Protein, welches das Immunsystem "bremst" -, und den Krebs somit unkontrolliert wachsen lassen kann. Checkpoint-Inhibitoren sind eine Art Immuntherapeutikum, um diese "Bremsen" des Immunsystem "zu lösen", damit das Immunsystem den Krebs bekämpfen kann. Bei einigen anderen Krebsarten ist es wichtig, auf den PD-L1-Spiegel zu testen, um zu sehen, ob ein Checkpoint-Inhibitor funktionieren kann. Derzeit erfordern die beim Melanom verwendeten Checkpoint-Inhibitoren in der täglichen Praxis keine Tests des PD-L1-Spiegels. Aber wie bereits erwähnt, wird in einigen klinischen Studien zum Melanom die Verwendung von PD-L1-Spiegeln zur Steuerung der Therapie erforscht. Sie könnten bereits gehört haben, dass solche Tests für andere Krebsarten erforderlich sind, die mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden.

Andere Mutationen

Derzeit erhalten einige Patienten mit Melanom einen Test, der als gezielte Exom-Sequenzierung bekannt ist. Dieser Test gibt Ihrem Onkologen eine Übersicht über Hunderte von Genen im Tumor, einschließlich einiger seltener Mutationen. Melanome, die einige dieser weniger häufigen Mutationen enthalten, sind wichtig zu identifizieren, da sie, wie weiter unten beschrieben, anders behandelt werden können. Zu diesen weniger häufigen Mutationen gehört eine neurotrophe Tropomyosin-Rezeptorkinase-Fusion (NTRK), die mit einer besonderen Therapie speziell für diese Mutation behandelt werden kann. Eine weitere Mutation, die der oben genannte Test finden könnte, ist eine Mutation im *c-KIT-Gen*. *c-KIT* ist ein Protein, das auch am Wachstum von Krebserkrankungen beteiligt ist. *c-KIT* ist häufig bei anderen Krebsarten und bei nichtkutanen Melanomen (wie denen in den Schleimhäuten) mutiert. Bei den kutanen Melanomen treten *c-KIT-Mutationen* häufiger in Verbindung mit chronisch sonnengeschädigter Haut auf. *c-KIT* - mutiertes Melanom kann auf bestimmte Arten von Therapien ansprechen, die weiter unten beschrieben werden.

Wenn Ihr Onkologe den gezielten Exom-Sequenzierungstest durchführt, ist es hilfreich, die Ergebnisse zu besprechen und zu klären, ob die gewonnenen Informationen zur Steuerung der Behandlung verwendet werden können. Während der Test zahlreiche Mutationen nachweisen kann, für die es spezifische Therapien gibt, zeigen die Ergebnisse manchmal auch Mutationen an, welche die Ärzte noch nicht zu behandeln wissen. Daher ist es wichtig, dass Ihr Team einen Plan hat, wie alle Ergebnisse durchforstet und die Informationen aus dem Test am besten genutzt werden können.

Blutuntersuchungen

Bluttests informieren Ihr Onkologie-Pflegeteam über Ihren allgemeinen Gesundheitszustand sowie über einige spezifischere Informationen über den Krebs und wie Ihr Körper ihn bekämpft.

Einige Biomarker werden im Blut nachgewiesen. Solche Tests sind oft hilfreich, um Ihren Krebs (und die Reaktion Ihres Körpers auf den Krebs) im Laufe der Zeit zu verfolgen.

Laktatdehydrogenase (LDH)

Es könnte der LDH-Spiegel in Ihrem Blutserum gemessen werden. LDH ist ein Protein, das bei der Umwandlung von Zucker in Energie benötigt wird, um Ihre Zellen zu versorgen. Es wird in verschiedenen Teilen Ihres Körpers verwendet. Krebszellen brauchen viel von diesem Protein, da sie viel Energie benötigen, und das Protein hilft ihnen, in sauerstoffarmen Umgebungen zu überleben. Wenn Zellen, wie Krebszellen, beschädigt werden, setzen sie LDH im Blut frei, was zu einem höheren LDH-Spiegel im Blutserum führt, wenn sich Krebszellen schnell ausbreiten. LDH-Spiegel können mit dem Ausmaß der Erkrankung zusammenhängen. Der LDH-Spiegel kann einen Hinweis darauf geben, wie erfolgreich die Behandlung ist.

Zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA)

Der ctDNA-Spiegel können ebenfalls gemessen werden. ctDNA sind kleine DNA-Stücke, die aus Tumorzellen freigesetzt werden und in den Blutkreislauf gelangen. Ein ctDNA-Test ist ein empfindlicher Test, mit dem festgestellt werden kann, ob Tumore in Körper sind - auch wenn die Tumore auf Scans nicht sichtbar sind (ein Zustand, der als **kein Krankheitsanzeichen** bekannt ist). Es handelt sich im Zusammenhang mit Melanom-Erkrankungen um einen experimentellen Test, der derzeit nicht sehr häufig angewendet um, um Behandlungsentscheidungen oder die Tumor-Überwachung zu unterstützen.

FAKTOREN FÜR DIE ENTSCHEIDUNGSFINDUNG

Sobald Ihr Onkologie-Team die Informationen über Ihr Melanom aus den verschiedenen Messungen gesammelt hat, wird sich ein klareres Bild vom Krankheitsgeschehen ergeben. Dabei wird eine Reihe von Punkten über Ihre Krankheit beurteilen.

Ausmaß, Tempo und Ort der Krankheit

Es ist wichtig zu erkennen, dass das Melanom im Stadium IV viele Formen annehmen kann. Sie können eine einzelne Metastasierung (eine Stelle) haben, oder Sie können Metastasen in vielen Teilen Ihres Körpers haben. Das Ausmaß der Krankheit beeinflusst, welche Behandlungen in Betracht gezogen werden. Daher ist es wichtig, das **Ausmaß** der Krankheit zu verstehen.

Ihr Onkologie-Team kann auch untersuchen, wie schnell sich das Melanom ausgebreitet hat (das **Tempo der Krankheit**), basierend auf früheren Scans und Tests sowie wie viele Stellen des Körpers befallen sind. Wenn sich der Tumor schnell ausbreitet, kann Ihr Team einen aggressiveren Behandlungsansatz empfehlen.

Die genaue **Lokalisierung** der Krankheit im Körper ist ebenfalls wichtig. Einige Therapien können den ganzen Körper erreichen, sind aber nicht wirksam, wenn das Melanom im Gehirn sitzt. Andere können effektiv im Gehirn arbeiten. Manchmal breitet sich das Melanom aus, auf vom seinem ursprünglichen Sitz entfernte Stellen der Haut und der Lymphknoten, und kann herausgeschnitten oder mit Medikamenten injiziert werden, sodass die Lokalisierung der Krankheit bei der Auswahl der Therapie ebenfalls zu berücksichtigen ist.



WEITERE ASPEKTE DER BEHANDLUNGSPLANUNG

Während die oben genannten Faktoren sich auf Ihr Melanom beziehen, ist es ebenfalls wichtig sind Sie als Patienten - Ihre allgemeine Gesundheit und Ihre persönlichen Therapieziele - zu berücksichtigen.

Ihre Fitness

Sie und Ihr Onkologie-Team werden Ihren allgemeinen Gesundheitszustand bei der Auswahl der Therapie und bei der Beurteilung der Art der Unterstützung, die Sie benötigen, berücksichtigen. Onkologen verwenden bei der Bewertung der Fitness gerne objektive Kriterien. Eine Skala, die verwendet wird, ist das System der Eastern Co-Operative Oncology Group / Weltgesundheitsorganisation (ECOG / WHO) für den Leistungsstatus. Dieses System bewertet Ihre Fähigkeit, Aufgaben auszuführen, auf einer Skala von 0-5. Grafik 2 zeigt einen Überblick über die ECOG/WHO-Leistungsstatusskala.

Grafik 2. ECOG/WHO-Leistungsstatus.

Leistungsstatus	Beschreibung
0	Voll aktiv, keine Einschränkungen der Aktivitäten. Ein Leistungsstatus von 0 bedeutet keine Einschränkungen in dem Sinne, dass jemand in der Lage ist, alles zu tun, was er vor seiner Diagnose tun konnte.
1	Unfähig, anstrengende Tätigkeiten zu verrichten, aber in der Lage, leichte Hausarbeit und sitzende Tätigkeiten auszuführen. Dieser Status bedeutet im Grunde, dass Sie keine schwere Arbeit verrichten können, aber alles andere tun können.
2	In der Lage zu gehen und die Selbstpflege zu verwalten, aber nicht in der Lage zu arbeiten. Aus dem Bett mehr als 50% der wachen Stunden. In dieser Kategorie sind die Menschen in der Regel nicht in der Lage, irgendwelche Arbeitsaktivitäten, einschließlich leichter Büroarbeit, auszuführen.
3	Mehr als 50 Prozent der wachen Stunden an bett- oder stuhlgebunden. Fähig zu begrenzter Selbstversorgung.
4	Vollständig deaktiviert. Völlig auf ein Bett oder einen Stuhl beschränkt. Nicht in der Lage, sich selbst zu pflegen.
5	Tod

Ihre Ziele für die Therapie

Ihr Onkologie-Team wird mit Ihnen zusammenarbeiten, um Ihre Therapieziele zu erreichen. Es ist wichtig, dass Sie darüber nachdenken, wie aggressiv Sie den Kampf gegen den Krebs führen möchten und wie Sie diese Aggressivität gewichten, gegenüber den Kompromissen Sie dafür eingehen müssen in Bezug auf Komfort, Lebensqualität und anderen Faktoren, die für Sie wichtig sein könnten. Jede Therapie hat ihre Vor- und Nachteile in Bezug darauf, wie gut sie funktioniert, welche Nebenwirkungen sie mit sich bringt, wie sie verabreicht wird (und wie komfortabel das für Sie ist), die Kosten und die Auswirkungen auf die Familienplanung. Dies sind alle Punkte, die es zu berücksichtigen gilt, und der Rest dieses Dokuments enthält viel mehr Informationen zu diesen Themen.

Über die unmittelbare Entscheidungsfindung in Bezug auf Ihre Behandlung hinaus müssen Sie viele andere Entscheidungen über Ihre Zukunft treffen. Weitere Informationen zu dieser Art der Planung finden Sie im Abschnitt **SURVIVORSHIP AND ADVANCED CARE PLANNING** am Ende dieses Dokuments.

ABWÄGEN ALLER FAKTOREN

Um Entscheidungen über die Behandlung zu treffen, berücksichtigen Sie und Ihr Onkologie-Team alle oben beschriebenen Faktoren: Ihre Scans und Testergebnisse; das Ausmaß, das Tempo und die Lokalisierung Ihres Krebses; Ihre allgemeine Gesundheit; und Ihre persönlichen Ziele. Darüber hinaus werden. Beziehen Sie und Ihr Team mit ein, was über die Wirksamkeit einer Behandlung, etwaige Kostenfaktoren und die Nebenwirkungen bekannt ist.



Grafik 3. Faktoren, die bei der Entscheidungsfindung in Phase IV zu berücksichtigen sind.

Ausmaß und Ort der Krankheit
Auf wie viele Stelle (und an welchen Orten) hat sich der Tumor ausgebreitet? Ist es im Gehirn? Gibt es Tumore in oder unter der Haut oder in den Lymphknoten, die injiziert werden können?
Tempo der Krankheit
Schreitet die Krankheit schnell voran? Verursacht der Krebs Schmerzen und andere Symptome? Wenn ja, wie stark sind diese Symptome? Macht der Krebs Sie sehr krank? Was ist der LDH-Wert?
Andere Tumormerkmal
Was ist Ihr <i>BRAF</i> -Status? Trägt der Tumor seltene Mutationen, die angegriffen werden könnten?
Vorherige Therapie
Haben Sie eine adjuvante Therapie erhalten (Therapie nach chirurgischer Entfernung, um ein Wiederauftreten des Krebses zu verhindern)? Haben Sie schon einmal eine Therapie gegen eine Erkrankung im Stadium IV erhalten? Haben Sie kürzlich Kortikosteroide erhalten?
Überlegungen zur Therapie
Wie gut kann eine Therapie bei Ihnen wirken? Welche Nebenwirkungen hat die Therapie und wie gut vertragen Sie diese? Wie wird die Therapie durchgeführt? Was kostet Sie die Therapie?
Persönliche Überlegungen
Wie wird sich die Wahl der Therapie auf Ihre Familienplanung auswirken, falls dies ein wichtiger Aspekt ist? Wie angenehm ist jede Therapie für Sie? Wie viel sind Sie bereit, in Bezug auf andere Faktoren (Nebenwirkungen usw.) für eine gut funktionierende Therapie Kompromisse einzugehen?

THERAPEUTISCHE OPTIONEN FÜR MELANOM IM STADIUM IV

Dieser Abschnitt beginnt mit einem Überblick über die verschiedenen Therapieformen zur Behandlung des Melanoms im Stadium IV in Deutschland. Wir untersuchen dann im Detail die Medikamente, die zur Behandlung von Melanomen verwendet werden: Wie gut sie wirken, ihre Nebenwirkungen, wie sie verabreicht werden, finanzielle und Zugangsfragen sowie Überlegungen zu Schwangerschaft und Familienplanung. Unser Ziel ist es, all diese Überlegungen abzudecken, um die Informationen bereitzustellen, die Sie benötigen, um den gemeinsamen Entscheidungsprozess zu unterstützen.

THERAPIEN IM ÜBERBLICK

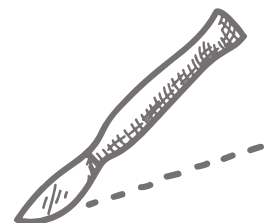
In diesem Unterabschnitt überprüfen wir Therapien in der Reihenfolge, in der sie typischerweise als Optionen für Sie in Betracht gezogen oder angeboten werden: Operation (wenn möglich), Medikamente und Strahlentherapie. Wir diskutieren dann spezifische Therapien zur Behandlung von Hirnmetastasen, da diese eine Sonderstellung einnehmen. Am Ende kommen wir zum Thema klinische Studien, da klinische Studien jede dieser Behandlungsarten beinhalten können.

Chirurgie

In einigen Fällen kann sich Ihr Krebs vom primären Melanom auf eine oder nur wenige Stellen ausgebreitet haben und chirurgisch entfernt werden. Wenn der sichtbare Krebs vollständig entfernt werden kann, wird Ihr Erkrankungs-Status bezeichnet werden mit dem Kürzel **NED** für „**no evidence of disease**“ (deutsch: kein Hinweis auf eine Erkrankung). Aber selbst wenn die Operation nicht in der Lage ist, den gesamten Krebs zu entfernen, kann sie immer noch die Menge an Tumormaterial in Ihrem Körper (**Krankheitslast**) reduzieren, was sehr hilfreich sein kann. Viele der Medikamente, die Ihr Onkologe Ihnen anbieten kann, funktionieren besser, wenn die Krankheitslast gering ist. Eine chirurgische Behandlung kann also sinnvoll sein, wenn es möglich ist. Nur Sie und Ihr Behandlungsteam können entscheiden, ob Ihr(e) Tumor(e) chirurgisch sicher entfernt werden kann/können. Tumore, die im Gehirn gefunden werden, werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

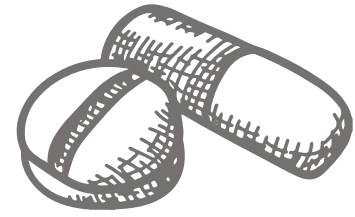
Sobald die Operation abgeschlossen ist, wird Ihr Team feststellen, ob Sie NED sind. Wenn das gesamte Melanom operativ entfernt wurde, wird eine **adjuvante Therapie** angeboten, bei der es sich um eine Therapie handelt, die ein Wiederauftreten der Krankheit verhindern soll. Falls es durch Operation nicht gelungen ist, den gesamten Tumor zu entfernen, wird das Ausmaß des verbleibenden Krebses bestimmt. Wenn eine weitere Operation durchführbar ist, kann Ihnen dies angeboten werden. Höchstwahrscheinlich werden Ihnen jedoch zu diesem Zeitpunkt Medikamente angeboten, die normalerweise systemisch verabreicht werden, um den Krebs zu bekämpfen.

Derzeit laufen viele Studien, um die Rolle von Medikamenten zu untersuchen, die vor der Operation verabreicht werden. Diese **neoadjuvanten Therapien** können den Tumor schrumpfen oder abtöten und ihn operabler machen. Es lohnt sich also, diese Option mit Ihrem Chirurgen und medizinischen Onkologen zu besprechen.



Medikamente für Stadium IV Krankheit

Hier geben wir einen Überblick über die Medikamente, die im Stadium IV des Melanoms eingesetzt werden. Wir haben die Medikamente danach geordnet, wie sie wirken - was eine übliche Art ist, nach der auch Onkologen sie klassifizieren und den Patienten präsentieren. Viele dieser Medikamente gelten als **systemische Therapien**, was bedeutet, dass sie im ganzen Körper wirken, um das Melanom zu bekämpfen.



Zielgerichtete Therapien

Zielgerichtete Therapien sind Medikamente, die auf bestimmte Prozesse oder Proteine in Melanomzellen "abzielen". Wir werden mit den gezielten BRAF/MEK-Therapien beginnen, da sie die am häufigsten bei Melanomen eingesetzten zielgerichteten Therapien sind.

Wie bereits erwähnt, ist BRAF ein Schlüsselprotein, das Melanomzellen beim Wachstum hilft. Patienten, deren Melanom ein mutiertes *BRAF*-Gen trägt, kommen für eine auf BRAF ausgerichtete Therapie in Frage, die dazu beiträgt, das Protein zu blockieren und so das Wachstum des Melanoms zu verlangsamen. Als solche BRAF-Inhibitoren zum ersten Mal eingeführt und als alleinige Therapie verwendet wurden, konnten sie das Melanomwachstum noch nicht sehr effektiv verlangsamen und hatten einige problematische Nebenwirkungen. Die begrenzte Wirksamkeit und die zusätzlichen Nebenwirkungen wurden dadurch verursacht, dass die Krebszelle Wege fand, um die Blockierung ihre Prozesse zu umgehen. Die Forschung entdeckte aber, dass, ein BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor, der auf ein anderes Protein im selben Zell-Prozess abzielt, das Melanomwachstum stärker verlangsamt und einige der lästigen Nebenwirkungen, die mit der alleinigen Gabe von BRAF-Inhibitoren allein verbunden waren, eliminiert oder zumindest reduziert. Es war, als ob die Kombination von Medikamenten das Melanom mit einem effektiveren Doppelschlag traf.

BRAF / MEK-Inhibitoren sind orale (durch den Mund verabreichte) Medikamente. Für Patienten mit einer BRAF-Mutation stehen die auf BRAF/MEK-Inhibitoren ausgerichteten Therapien sowohl für die adjuvante Behandlung als auch für die Behandlung von Erkrankungen im Stadium IV zur Verfügung, die nicht operativ (inoperabel) behandelt werden können.

Die verfügbaren BRAF/MEK-zielgerichteten Therapien sind:

- Dabrafenib (TAFINLAR®) + Trametinib (MEKINIST®)
- Vemurafenib (ZELBORAF®) + Cobimetinib (COTELLIC®)
- Encorafenib (BRAFTOVI®) + Binimetinib (MEKTOVI®)

Wie bereits erwähnt, funktionieren die BRAF- und MEK-Inhibitoren am besten, wenn sie kombiniert werden. Daher werden diese Medikamente, obwohl sie auch für den alleinigen Gebrauch erhältlich sind, selten alleine verwendet. Typischerweise werden sie nur dann allein verwendet, wenn eine Kontraindikation gegen eines der Medikamente vorliegt, oder eines der Medikaments in der Kombination nicht vertragen wird. Daher werden wir an dieser Stelle die Verwendung der Medikamente als Einzelwirkstoffe nicht weiter vertiefen. Wenn Sie aus irgendeinem Grund eine Therapie mit einem Einzelwirkstoff benötigen, wird Ihr Onkologe Ihnen helfen, diese Behandlungsoption zu bewerten.

Es gibt andere Therapien, die auf weniger häufige Mutationen abzielen, die in Melanomen auftreten können. Für Patienten mit Melanomen, die die NTRK-Fusionen tragen, stehen Medikamente wie Larotrectinib (VITRAKVI®) und Entrectinib (ROZLYTREK®) zur Verfügung. Diese Medikamente sind nicht speziell für Melanome zugelassen, aber Ihr Onkologe kann Ihnen eines verschreiben, wenn er / sie es für angemessen hält. NTRK-Fusionen werden oft durch breite genetische Screenings identifiziert. Für c-KIT-Mutationen wurden Inhibitoren wie Imatinib (GLEEVEC®), Nilotinib (TASIGNA®), Dasatinib (SPRYCEL®) und Sunitinib (SUTENT®) in kleinen Studien untersucht. Kombinationsansätze, darunter Strategien mit c-KIT-gerichteter Therapie plus Immuntherapie, werden in klinischen Studien untersucht.

Immuntherapie

Immuntherapie ist eine Behandlung, die Ihrem Immunsystem mehr Kraft gibt, um gegen den Krebs zu kämpfen. Jeden Tag erkennt unser Immunsystem verschiedene Gefahren - Krebszellen, fremde Eindringlinge wie Bakterien und einige Viren - und jagt sie und zerstört sie. Einige Krebszellen (einschließlich Melanomzellen) haben jedoch Möglichkeiten, Ihr Immunsystem zu umgehen und es daran zu hindern, seine Arbeit zu erledigen. Tatsächlich erkennt das Immunsystem diese Krebszellen möglicherweise nicht einmal, und so können sie weiter wachsen und sich vermehren.

Derzeit werden die Immuntherapien, die wir im Folgenden diskutieren werden, intravenös verabreicht, mit Ausnahme des Talimogens Laherparepvec, das intraläsionell (intratumoral, das heißt: direkt in den Tumor) verabreicht wird.



Checkpoint-Inhibitoren

Checkpoint-Inhibitoren ermöglichen es die "Bremsen" des Immunsystems lösen, die es daran hindern Krebszellen zu identifizieren und zu zerstören. Derzeit gibt es beim Melanom eine Reihe von Checkpoint-Inhibitoren, die beim Melanom verwendet werden:



PD-1-Hemmer:

- Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
- Nivolumab (OPDIVO®) (allein und in Kombination mit YERVOY®)

PD-L1-Inhibitoren:

- Atezolizumab (TECENTRIQ®) (in Kombination mit ZELBORAF® + COTELLIC®) CTLA4 inhibitors:

CTLA4-Inhibitoren:

- Ipilimumab (YERVOY®) (allein und in Kombination mit OPDIVO®)

PD-1-, PD-L1- und CTLA-4-Inhibitoren sind verschiedene Arten von Checkpoint-Inhibitoren. PD-1- und PD-L1-Inhibitoren verursachen im Allgemeinen weniger und weniger schwere Nebenwirkungen im Vergleich zu CTLA-4-Inhibitoren wie Ipilimumab. Dennoch gilt die Kombination des PD-1-Inhibitors Nivolumab und des CTLA-4-Inhibitors Ipilimumab als hochwirksam, wenn eine starke Reaktion erforderlich ist, obwohl die Anwendung dieser Kombination mit einem schwereren Nebenwirkungsprofil verbunden ist. Es handelt sich auch um eine Kombinationstherapie aus Atezolizumab (PD-L1-Hemmer) + Vemurafenib + Cobimetinib (beide zielgerichtete Therapien), die ein längeres Ansprechen bietet als eine gezielte Therapie allein. Auch hier ist es wichtig, sich daran zu erinnern, dass diese Dreifachkombination nur bei Patienten angewendet wird, deren Melanom BRAF-positiv ist.

Es ist auch wichtig zu erwähnen, dass der CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab 2011 vor den PD-1- und PD-L1-Inhibitoren verfügbar wurde. Es war die erste neue Behandlung für Melanome seit Jahrzehnten und leitete eine neue Ära der Melanomforschung und -behandlung ein. Wie Sie jedoch unten im Kapitel **Wie gut diese Therapien funktionieren**, sehen werden, haben die PD-1-Inhibitoren ein besseres Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Daher wird Ipilimumab selten als Einzelwirkstofftherapie verschrieben. Stattdessen wird es häufiger in Kombination mit Nivolumab verwendet. Aus diesem Grund werden wir an dieser Stelle Ipilimumab nicht als Einzelwirkstofftherapie diskutieren.

Ein Hinweis zu Kortikosteroiden

Kortikosteroide werden manchmal verwendet, um Schwellungen im Gehirn durch Melanommetastasen oder Operationen zu reduzieren. Patienten, die Kortikosteroide erhalten, sind manchmal nicht sofort für eine Immuntherapie geeignet. Daher ist die Verwendung von Kortikosteroiden ein wichtiger Faktor, der bei der Wahl der Therapie zu berücksichtigen ist.

Interleukin-2 Therapie

Eine weitere Immuntherapie, die seit Jahrzehnten zur Behandlung von Melanomen eingesetzt wird, ist hochdosiertes Interleukin-2 (IL-2). Interleukin-2 ist ein natürlich vorkommendes Protein, das das Wachstum und die Aktivität einer Vielzahl von Immunzellen erhöht. Wenn IL-2 als Hochdosistherapie für Melanome verwendet wird, verbessert es die Fähigkeit von Zellen im Immunsystem, Krebszellen anzugreifen und abzutöten. Hochdosiertes IL-2 ist eine sehr wirksame Therapie, die im Krankenhaus verabreicht werden muss, da sie einige schwere Nebenwirkungen verursachen kann. Für eine kleine Untergruppe von Patienten kann die IL-2-Therapie jedoch dazu führen, dass der Krebs für einen sehr langen Zeitraum verschwindet. Wie unten im Abschnitt über klinische Studien diskutiert wird, wird auch synthetisch modifiziertes IL-2 erforscht, mit dem Ziel es beim Abtöten von Krebszellen noch wirksamer zu machen und gleichzeitig seine Toxizität zu verringern. Es wird auch in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren und in Kombination mit einer tumorinfiltrierenden Lymphozytentherapie (TIL) untersucht. Die TIL-Therapie wird im Abschnitt "Klinische Studien" weiter unten beschrieben.

Onkolytische Virotherapie

Talimogene laherparepvec (IMLYGIC®, T-VEC) ist eine Immuntherapie, die durch Modifikation eines Herpesvirus hergestellt wird, um seine Fähigkeit zu erhöhen, sich in Tumorzellen einzunisten. Wenn T-VEC an den Tumor abgegeben wird, führt die virale Vermehrung in den Tumorzellen dazu, dass die Zellen platzen (**Lyse**). T-VEC bewirkt auch die Produktion von Proteinen, die das Immunsystem stimulieren, um an die Tumorstelle zu gelangen und zusätzliche Zellen abzutöten. Im Gegensatz zu den anderen oben genannten Immuntherapien ist T-VEC eine intraläsionale Therapie - es wird direkt in den Melanomtumor auf der Haut, unter der Haut oder im Lymphknoten injiziert, falls dieser nicht operativ entfernt werden kann. Wie bereits erwähnt, stimuliert T-VEC das Immunsystem des Körpers dazu, das Melanom anzugreifen. Davon betroffen sind auch Tumore abseits der Injektionsstelle, da sowohl eine lokale als auch eine körperweite Immunantwort hervorgerufen wird. Neben der Verwendung im Stadium III (In-Transit-Krankheit) wird T-VEC bei Patienten im Stadium IV angewendet, bei denen sich das Melanom das sich auf das Unterhautgewebe oder auf Lymph-Knoten weit entfernt vom ursprünglichen Tumor (entfernte **Knoten**) ausgebreitet hat.



Zytotoxische Therapien (Chemotherapie)

Chemotherapeutika wirken im Allgemeinen so, dass sie die Zellteilung stören. Die meisten Chemotherapeutika haben den größten Einfluss auf sich schnell teilende Zellen. Während dies Krebszellen mit einschließt, umfasst es aber auch andere sich schnell teilende Zellen im Körper. Da diese Wirkung den gesamten Organismus betrifft, wird die Chemotherapie nicht als eine zielgerichtete Therapie eingestuft. Eine Chemotherapie kann für Patienten mit Melanom im Stadium IV in Betracht gezogen werden, wenn keine immunbasierte Therapie gegeben werden kann, sie nicht für BRAF/MEK-Inhibitoren oder klinische Studien in Betracht kommen, oder bei denen diese Ansätze nicht wirksam waren. Die bei Melanomen getesteten Chemotherapeutika mit der besten Evidenz, sind Kombinationen von Carboplatin (PARAPLATIN®) und Paclitaxel (TAXOL®) oder der Einzelwirkstoff Temozolomid (TEMODAR®). Andere Mittel, die ebenfalls für die Verwendung in Betracht gezogen werden können, sind Dacarbazin (DTIC-Dome®), albumingebundenes Paclitaxel (ABRAXANE®) oder die Kombination von Cisplatin / Vinblastin / Dacarbazin (CVD).

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie spielt, wie unten beschrieben, eine große Rolle bei der Behandlung von Hirnmetastasen. Die Strahlentherapie kann auch als adjuvante Therapie nach einer Operation bei Hochrisikomelanomen in Lymphknoten und zur Verbesserung von Symptomen, wie z. B. Knochenschmerzen durch das Melanom im Stadium IV eingesetzt werden. Zu den Nebenwirkungen der Strahlentherapie gehören Hautabbau (Geschwüre), Schmerzen, Rötungen an der Bestrahlungsstelle sowie Müdigkeit.



Lokalisierte Behandlungen für Hirnmetastasen

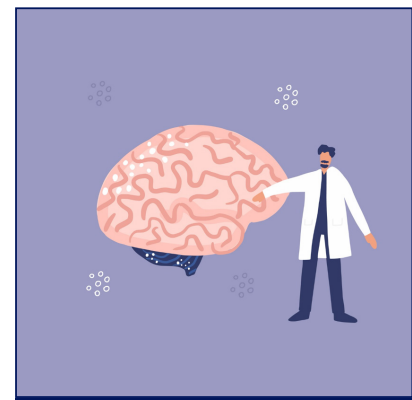
Neurochirurgie

Eine Operation des **zentralen Nervensystems** (Gehirn und Rückenmark) wird von einem spezialisierten Neurochirurgen durchgeführt. Die Operation von Hirnmetastasen ist in der Regel an bestimmte Voraussetzungen gebunden:

- Patienten mit weniger als drei Metastasen
- Patienten, die sich nicht für die Behandlung mit einer Strahlentherapie eignen (weil die Metastasen zu groß sind)
- Patienten mit signifikanten Symptomen oder Blutungen aus dem Tumor
- Patienten, deren Tumore nach der Strahlentherapie nachwachsen.

Um eine Gehirnoperation durchzuführen, ist eine **Kraniotomie** erforderlich. Bei diesem Verfahren macht der Neurochirurg eine Öffnung in den Schädel, um auf den Tumor zuzugreifen. Der Neurochirurg versucht typischerweise, den Tumor vollständig zu entfernen, oder in seiner Größe zu reduzieren, um andere Behandlungen effektiver zu machen. Das Tumorgewebe wird in der Regel untersucht, um die besten Behandlungs-Optionen zu bestimmen (siehe Biomarker-Diskussion oben). In der Regel sind nach der Neurochirurgie zusätzliche Behandlungen erforderlich, einschließlich Strahlen- und systemischer Therapien, wie unten beschrieben.

Komplikationen während oder nach jeder Art von Operation können Blutungen, Infektionen oder Reaktionen auf Anästhesie umfassen, wobei diese selten auftreten. Ein häufiges Problem nach der Operation ist eine Schwellung im Gehirn. Entzündungshemmende Medikamente, sogenannte Kortikosteroide, werden typischerweise vor und für mehrere Tage nach der Operation verabreicht, um dieses Risiko zu verringern. Wie bereits erwähnt, kann die Verwendung von Kortikosteroiden die Wahl der systemischen Therapie beeinflussen.



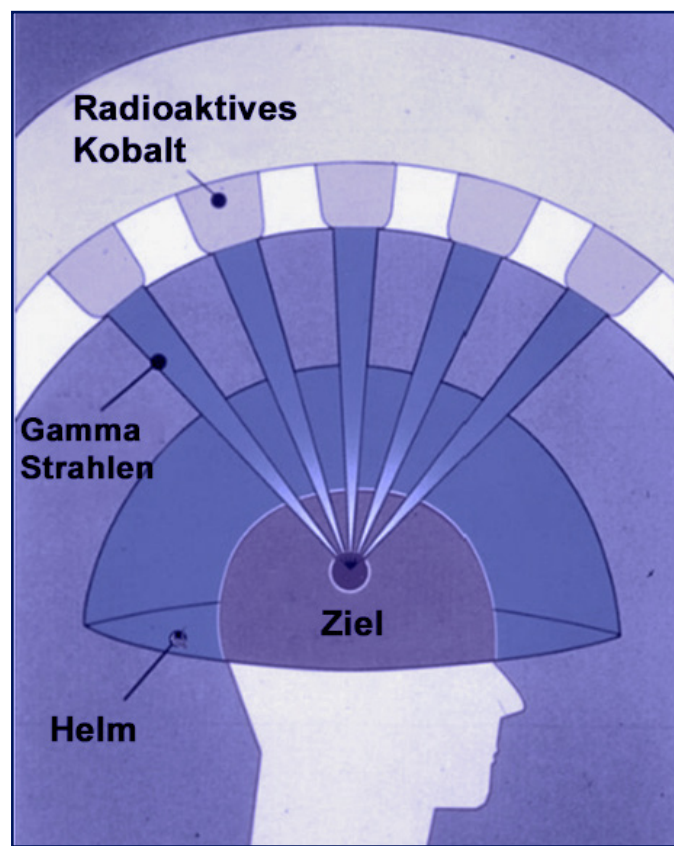
Strahlentherapie bei Hirnmetastasen

Stereotaktische Chirurgie (SRS oder Gamma Knife) ist eine computergesteuerte Behandlung, die Tumore im Gehirn einer hochfokussierten Bestrahlung aussetzt. Anders als der Name suggeriert, wird hierbei kein Messer („knife“) verwendet. Der Begriff spiegelt wider, dass die Strahlung so präzise wie ein Messer verwendet wird. Dabei wird, wie in Grafik 4 gezeigt, ein helm-artiger Rahmen zielgerichtet auf Ihren Kopf gesetzt. Der Rahmen wird mit Stiften an Ihrem Kopf befestigt. Über einen intravenösen Zugang wird Ihnen ein Kontrastmittel gegeben, das den Tumor in einem bildgebenden Verfahren sichtbar werden lässt. Die meisten Patienten sind hierbei wach. Die Bildgebung erfolgt mit dem helm-artigen Rahmen auf Ihrem Kopf. Ihr Neurochirurg / Radioonkologe wird dann die Dosis und den Ort der Behandlung planen. Das Gamma Knife liefert dann die Behandlung.

Die Ganzhirn-Strahlentherapie (WBRT) ist ein Prozess, bei dem das gesamte Gehirn mit Strahlung behandelt wird. Dies ist in der Regel in folgenden Situationen vorgesehen:

- Es sind zu viele Metastasen für eine Operation oder stereotaktische Chirurgie vorhanden.
- Patienten mit **Leptomeningealerkrankung**, bei denen sich das Melanom auf die **Zerebrospinalflüssigkeit** ausgebreitet hat. (Die Flüssigkeit, die das Gehirn und das Rückenmark umgibt.)
- Wenn die Tumore nach einer stereotaktischen Operation weiter wachsen
- Wenn die Tumore trotz Immuntherapie weiter wachsen.

Eine Strahlentherapie für das Gehirn kann eine Reihe von Nebenwirkungen verursachen. WBRT ist mit mehr Nebenwirkungen verbunden als SRS, da es breiter verwendet wird. Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit, Hörverlust und Probleme mit dem Gedächtnis und der Sprache sein.



Grafik 4. Eingerichtet für Gamma Knife zur Behandlung von Hirnmetastasen. Reproduziert von Wikimedia Commons, mit freundlicher Genehmigung von NRC.

Klinische Studien/Neue Ansätze

Viele Patienten glauben, dass klinische Studien ein letzter Ausweg sind, aber dieser Glaube ist ein Missverständnis. Robuste Forschung bringt regelmäßig neue Behandlungen hervor, so dass klinische Studien immer eine gute Option sein können, unabhängig davon, in welchem Stadium Ihrer Krebsreise Sie sich befinden. Sie sollten die Möglichkeiten zur Teilnahme an klinische Studien mit Ihrem Onkologen besprechen, bevor Sie eine Behandlungsentscheidung treffen - sogar Ihre allererste Behandlungsentscheidung -, da einige Studien speziell darauf ausgelegt sind, Therapien bei Patienten zu testen, die zuvor noch keine Behandlung erhalten haben. Diese Studienmedikamente werden evaluiert, um zu sehen, ob sie die beste Option für die "Erstlinientherapie" oder sogar vor der Operation (neoadjuvante Therapie) sind.

Ein weiteres Missverständnis über klinische Studien ist, dass Sie riskieren können, ein Placebo (Zuckerpille) zu bekommen, wenn Sie das Studienmedikament nicht erhalten. Das stimmt nicht. Im Gegensatz zu klinischen Studien der Vergangenheit gibt es keine Studien im Stadium IV Melanom, in denen eine Gruppe der Teilnehmer nur ein Placebo erhält. Wenn Sie nicht zu der Gruppe gehören, die das Studienmedikament erhält, dann erhalten Sie garantiert die Therapie, die der aktuelle Standard in der Behandlung ist.



Ein Vorteil der Teilnahme an einer klinischen Studie liegt darin, dass Sie von einem Experten auf diesem Gebiet sehr genau überwacht werden. Ein Nachteil ist jedoch, dass klinische Studien manchmal Zeitaufwände für zusätzliche Untersuchungen, Termine und andere Kontrollen mit sich bringen können.



Neue Ansätze zur Behandlung von Melanomen entwickeln sich in Echtzeit. Zu den Ansätzen, die in der Entwicklung weit fortgeschritten sind und zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments vielversprechend sind, gehören:

- **Kombinationstherapie mit LAG-3- und PD-1-Inhibitoren.** Forscher haben kürzlich einen weiteren Immun-Checkpoint namens Lymphozytenaktivierungsgen-3 (LAG-3) identifiziert. Der Checkpoint LAG-3 blockiert das Wachstum und die Aktivität bestimmter Arten von T-Zellen, bei denen es sich um weiße Blutkörperchen handelt, die den Körper vor Krebs und anderen Bedrohungen schützen. LAG-3 ist etwas anderes als PD-1 / PD-L1, und wenn beide Signalwege gehemmt werden, werden T-Zellen freigesetzt und der krebstötende Effekt verstärkt. Relatlimab ist der am weitesten fortgeschrittene LAG-3-Inhibitor in der Entwicklung. Neuere Studien für Patienten mit Melanom im Stadium IV haben gezeigt, dass die Kombination von Relatlimab + dem PD-1-Inhibitor Nivolumab das Fortschreiten der Krankheit besser verhindert als der PD-1-Inhibitor Nivolumab allein.
- **T-Zell-Transfertherapien (Adoptive Zelltherapien).** Bei dieser Art der Immuntherapie werden Ihnen Immunzellen entnommen, die dann im Labor angezchtet und anschließend an Sie zurückgegeben werden (entweder in größerer Anzahl oder mit Verbesserungen), um den Krebs zu bekämpfen. Bei der tumorinfiltrierenden Lymphozytentherapie (TIL) werden T-Zellen aus der Umgebung Ihres Tumors im Labor untersucht, um zu testen, wie gut sie den Tumor angreifen können. Die am besten geeigneten Zellen werden ausgewählt, auf große Zahlen vermehrt und Ihnen zurückgegeben. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments ist Lifileucel die Therapie, die in der klinischen Entwicklung am weitesten fortgeschritten ist, mit ITIL-168, einer weiteren TIL-Therapie, die sich ebenfalls in der Entwicklung befindet. Eine andere Art des T-Zell-Transfers ist die T-Zell-Therapie mit chimären Antigenrezeptoren (CAR), bei der die T-Zellen im Labor so verändert werden, dass sie bestimmte Proteine auf der Oberfläche von Krebszellen besser angreifen können. Diese Super-T-Zellen werden Ihnen dann zurückgegeben, um den Krebs zu bekämpfen. Es gibt mehrere CAR-T-Zell-Therapien, die gegen Blutkrebs eingesetzt werden, und diese Therapie wird jetzt auch beim Melanom erforscht.
- **Onkolytische Viren.** Wie bereits für T-VEC beschrieben, verwendet diese Art von Immuntherapie Viren, um Krebszellen zu infizieren und zu zerstören. Eine onkolytische intraläsionale Therapie, die entwickelt wird, nutzt die Immunität des Patienten gegen Polio. Mit einem modifizierten Polio-Impfstoff, der auf ein Protein abzielt, welches sowohl im Poliovirus als auch in den Krebszellen gefunden wird (Dadurch wird Ihr Immunsystem angewiesen, das Melanom anzugreifen). Diese Therapie, PVSRIPO, hat bei Patienten mit schwer zu behandelndem Melanom im Stadium IV ihren Nutzen gezeigt.
- **IL-2-basierte Therapien der nächsten Generation.** Wie bereits erwähnt, kann hochdosiertes IL-2 bei einer Untergruppe von Patienten ein lang anhaltendes Ansprechen hervorrufen. Dies ist jedoch mit einem Sicherheitsrisiko verbunden. IL-2 bindet an verschiedene Rezeptoren, um seine Wirkungen zu entfalten: Ein Rezeptor ist mit seiner krebstötenden Aktivität und ein anderer mit Nebenwirkungen und einer tatsächlichen Verringerung der Immunantwort verbunden. Die Forscher arbeiten an IL-2-basierten Therapien der nächsten Generation, um bevorzugt den Rezeptor zu aktivieren, der für die krebstötende Aktivität von IL-2 verantwortlich ist, gegenüber dem Rezeptor, der mit den Nebenwirkungen und der Verringerung der Immunantwort verbunden ist. Eine überarbeitete IL-2-Therapie (Nemvaleukin), die den Rezeptor "selektiert", der die gewünschte Anti-Tumor-Aktivität bietet, befindet sich in einem späten Stadium der klinischen Entwicklung. Ein weiteres Mittel, Bempedaldesleukin, ist ein IL-2-Molekül, das an eine chemische Kette gebunden ist, die das Medikament gezielter auf die krebstötenden Immunzellen in der Tumormikroumgebung einwirken lässt und weniger auf die Zellen, die das Immunsystem dämpfen. Auch dieser Wirkstoff befindet sich in der Spätphase der Entwicklung.

WIE GUT DIESE THERAPIEN FUNKTIONIEREN

In diesem Abschnitt betrachten wir Ergebnisse klinischer Studien zur Wirksamkeit von bereits zugelassenen Therapien für das Melanom im Stadium IV. Zusätzlich zu all den anderen Faktoren, die Sie bei Ihrer Behandlungsentscheidung abwägen werden, ist die Wirksamkeit jedes Medikaments eine wichtige Überlegung.

Obwohl wir uns hier auf die neuesten verfügbaren Daten beziehen, sind einige dieser Statistiken wahrscheinlich bereits veraltet, da diese Statistiken längerfristige Behandlungserfolge von Patienten widerspiegeln. Die Statistiken beziehen sich auf Patienten die vor mehr als fünf Jahren diagnostiziert wurden. Es wird erwartet, dass insbesondere das Gesamtüberleben für Patienten, die heute diagnostiziert werden, besser ist die Überlebensraten der Patienten aus den vorliegenden Langzeitstudien.

Endpunkte oder Ergebnis-Messungen helfen Forschern, objektiv festzustellen, ob die untersuchte Behandlung vorteilhaft ist oder nicht. Diese Ergebnis-Messungen sind die wichtigsten Informationen, die eine Studie liefert. Wo immer möglich, stellen wir Daten zu folgenden wichtigen Endpunkten zur Verfügung:

- **Gesamtüberleben**, englisch: „overall survival“ (**OS**): Die Zeitspanne, gemessen ab Beginn der Behandlung, die Krebspatienten leben, unabhängig davon, ob sich der Krebs ausbreitet, wächst, schrumpft, verschwindet oder gleich groß bleibt. Das OS wird gelegentlich als Medianwert angegeben, das ist ein Mittelwert aus einer Reihe von Werten. Oft wird OS als Prozentsatz der Menschen angegeben, die zu einem bestimmten Zeitpunkt am Leben sind. Im Folgenden haben wir die neuesten Überlebensdaten bereitgestellt, die zu bestimmten Studienzeitpunkten verfügbar sind. OS-Statistiken werden auf der Grundlage sämtlicher Todesfälle berechnet, die während der Studie auftreten, nicht nur auf die durch das Melanom verursachten Todesfällen.
- **Progressionsfreies Überleben**, englisch: „progression-free survival“ (**PFS**): Die Zeitspanne im Leben der Patienten die vergeht, ohne dass der Krebs wächst oder sich ausbreitet. Wie das Gesamtüberleben kann das progressionsfreie Überleben als Medianwert angegeben werden, aber es kann auch als Prozentsatz der Menschen angegeben werden, die sich zu einem bestimmten Zeitpunkt (z. B. nach drei Jahre) noch in der Phase des progressionsfreien Überlebens befinden. Während wir uns weiter unten zumeist nicht auf das PFS beziehen, kann es dennoch in einigen Studienberichten gefunden werden.
- **Gesamtansprechrare**, englisch „Overall Response Rate“ (**ORR**): Das ist der Prozentsatz der Patienten, bei denen die Tumore erheblich schrumpfen (um 30% oder mehr), oder als Folge der Behandlung ganz verschwinden. Ein **vollständiges Ansprechen (CR)** bedeutet, dass die Tumore vollständig verschwinden, während ein **partielles Ansprechen (PR)** auftritt, wenn Tumore um mindestens 30% geschrumpft sind, aber nicht vollständig verschwunden sind. Gesamtansprechrare = vollständiges Ansprechen + partielles Ansprechen. Selbst wenn die Behandlung einen Tumor, der ansonsten wachsen würde, schrumpfen oder in seiner Größe stagnieren lässt, wird innerhalb einer klinischen Studie nur dann von einer erfolgreichen "Reaktion" gesprochen, wenn die messbaren Tumore um mindestens 30% oder mehr schrumpfen. **Dies bedeutet, dass die objektive Ansprechrare (ORR) den Anteil der Patienten unterschätzt, bei denen die Behandlung tatsächlich wirksam ist.**

Oft basieren Entscheidungen über Ihre Therapie auf solchen "objektiven" Tumorkriterien, weil sie uns eine Momentaufnahme über der Wirkung des Medikaments geben. Aus diesem Grund stellen wir Ihnen, wenn möglich, für jedes Medikament sowohl die Ansprechraten des Tumors als auch die Ergebnisse bezüglich der Überlebensrate (Gesamtüberleben) zur Verfügung. Darüber hinaus stellen wir Daten zu den Ergebnissen für bestimmte Untergruppen von Patienten zur Verfügung, die für Sie und Ihr Team ebenfalls hilfreich sein können, um die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens abzuschätzen, basierend auf den Ergebnissen für die jeweilige Untergruppe von Patienten, zu der Sie gehören.

Wenn Sie die folgenden Informationen überprüfen, ist es wichtig zu bedenken, dass diese Studien zu unterschiedlichen Zeiten durchgeführt wurden und verschiedene Gruppen von Personen und Kontrollgruppen betrafen, was bedeutet, dass es nicht angebracht ist, die Ergebnisse zwischen den Studien zu vergleichen. Nichtsdestotrotz liefert jede Studie Informationen über die Wirksamkeit jeder der getesteten Behandlungen.

Forscher beginnen mit Studien, die diese Therapien direkt vergleichen. Beispielsweise verglich die DREAMSeq-Studie die Therapie aus Dabrafenib + Trametinib mit der Kombination von Nivolumab + Ipilimumab als Ersttherapie für BRAF-positive Patienten mit Stadium IV. Während vorläufige Daten aus der Studie darauf hindeuten, dass der Immuntherapieansatz besser funktioniert, wurden die endgültigen Ergebnisse zum Zeitpunkt dieses Dokuments noch nicht veröffentlicht. Aus diesem Grund ist es wichtig, mit Ihrem Onkologie-Team zu sprechen – das Onko-Team wird bezüglich der Daten auf dem Laufenden sein und Ihnen helfen diese zu bewerten, um die für Sie beste Behandlung zu bestimmen.

BRAF/MEK-Inhibitoren

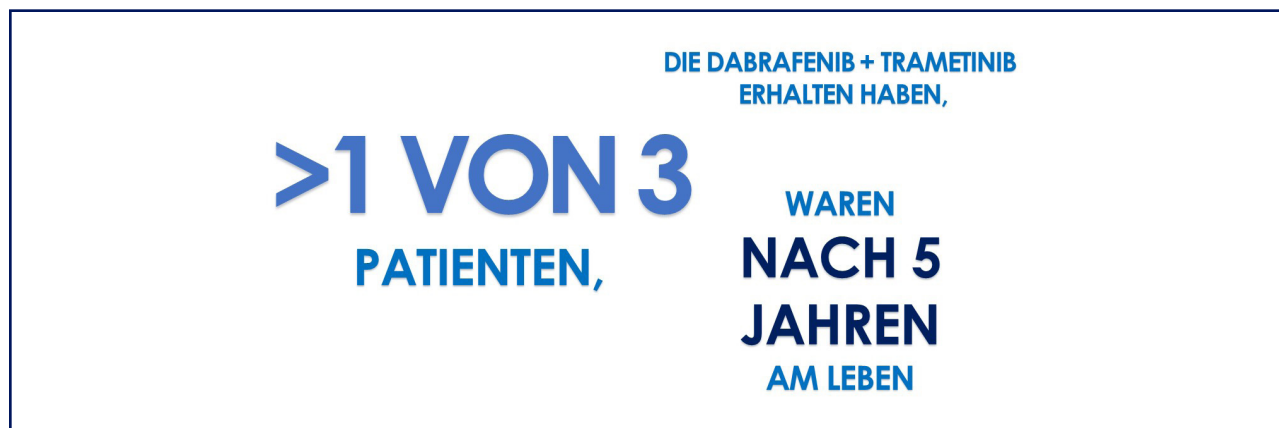
Bitte denken Sie daran, dass BRAF / MEK-Inhibitoren nur Patienten gegeben werden können, deren Melanom BRAF-positiv ist, so dass die folgenden Informationen nur für diese Patientengruppe relevant ist. Falls Ihr Melanom BRAF-negativ ist, können Sie zum nächsten Abschnitt, Immuntherapie, übergehen.

Die Kombination von BRAF/MEK-Inhibitoren wurden in einer Reihe klinischer Studien mit der alleinigen Gabe von BRAF-Inhibitoren verglichen, die als aktive Kontrollgruppe dienten. Wie bereits erwähnt, werden auf Einzelwirkstoffe ausgerichtete Therapien aber selten eingesetzt und daher ist es wichtiger zu sehen, wie sich diese Kombinations- Therapien insgesamt weiter entwickelt haben, als wie sie im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen abschneiden.

Der andere zu berücksichtigende Punkt ist, dass sich alle drei erhältlichen Medikamenten-Kombination für die BRAF/MEK-Inhibitoren Therapie als wirksam erwiesen haben. Es ist wichtig, im Hinterkopf zu behalten, dass wir nicht wissen, welche Kombination die beste ist. Wenn Sie und Ihr Onkologe sich für eine gezielte Therapie entscheiden, können Sie gemeinsam die Gesamtprofile dieser verschiedenen Kombinationen darauf prüfen, welche am besten zu Ihnen passt.

Dabrafenib + Trametinib

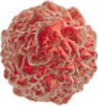
Die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination wurde in mehreren Studien untersucht. Wir werden uns auf die Daten aus der COMBI-d-Studie (in der Dabrafenib + Trametinib mit Dabrafenib + Placebo verglichen wurde), der COMBI-v-Studie (in der Dabrafenib + Trametinib mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib verglichen wurde) sowie einer Folgestudie, die sich mit langfristigen (Fünf-Jahres-) Ergebnissen beider Studien befasste, konzentrieren. Wenn Sie sich näher mit diesen Studien befassen möchten, lesen Sie bitte nach unter „Long 2015“, „Robert 2015a“ und „Robert 2019a“, wie im Kapitel **VERTIEFENDE LEKTÜRE AUS WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN** aufgeführt.



Grafik 5. Dabrafenib + Trametinib Gesamtüberlebensergebnisse nach 5 Jahren.

Gesamtüberleben

Wie in Grafik 5 dargestellt, war in der jüngsten Aktualisierung der klinischen Studien mehr als jeder dritte (34%) der mit Dabrafenib + Trametinib behandelten Patienten nach fünf Jahren noch am Leben. Fast jeder Fünfte hatte bei der Fünfjahresmarke keine Krankheitsverschlechterung (Patienten waren in PFS).

	Tumor schrumpft um 30 % oder mehr (PR)	Tumor Verschwindet (CR)	Insgesamt = (PR+CR)
Dabrafenib + trametinib	53%	16%	69%
Dabrafenib	40%	13%	53%

Grafik 6. Tumorreaktionen in der COMBI-d Studie.

Tumor-Response-Ergebnisse

Wie Grafik 6 zeigt, abgeleitet aus dem frühen Bericht der COMBI-d-Studie, war die Gesamtansprechrate der Studienteilnehmer die die Kombination Dabrafenib + Trametinib erhielten mit 69% höher, als mit Dabrafenib allein (53%). Die Patienten die die Kombinations-Therapie erhielten, sahen gegenüber der Mono- Therapie sahen häufiger eine teilweise oder vollständige Reaktion.

Ein Vorteil in der Gesamtansprechrate wurde auch bei Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib beobachtet (die COMBI-v-Studie). Die Gesamtansprechrate war bei Patienten, die Dabrafenib + Trametinib erhielten, signifikant höher (64 %) als bei Patienten, die Vemurafenib erhielten (51%).

Ergebnisse für bestimmte Untergruppen

Die berichteten Langzeitergebnisse von Dabrafenib + Trametinib waren in bestimmten Untergruppen von Patienten besser.

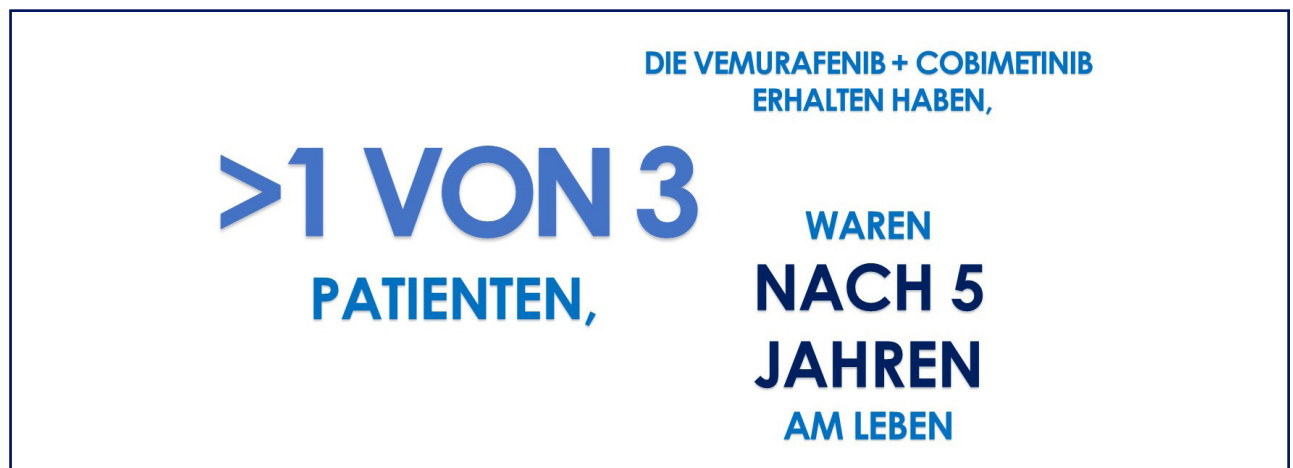
- **Patienten mit niedriger Tumorbelastung:** Als Patienten mit niedriger Tumorlast klassifizierte diese Studie Patienten, bei denen die LDH-Basislinie unter oder an der oberen Grenze des Normalwerts lag und es nicht mehr als drei Organstellen mit Metastasen gab. Solche Patienten mit niedriger Tumorlast schnitten besonders gut ab: Nach fünf Jahren waren noch 55% am Leben - verglichen mit den 34% für die gesamte Studiengruppe
- **Complete-Responder:** Bei den 109 Patienten, die ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie zeigten, betrug die Gesamtüberlebensrate nach fünf Jahren 71%.

Vemurafenib + Cobimetinib

Diese Kombination wurde in mehreren Studien untersucht. Wir werden uns konzentrieren auf die Daten der CO-BRIM-Studie (in der Vemurafenib + Cobimetinib mit Vemurafenib + Placebo verglichen wurde), der BRIM-7-Studie (in der Vemurafenib + Cobimetinib bei Personen untersucht wurde, die noch nie BRAF-Inhibitoren erhalten hatten und deren Erkrankung kürzlich nach der Therapie mit Vemurafenib fortgeschritten ist), sowie auf eine Folgestudie, die sich mit Langzeitergebnissen (fünf Jahre) der BRIM-7-Studie befasst. Wenn Sie sich näher mit diesen Studien befassen möchten, lesen Sie bitte nach unter „Ribas 2014“, „Larkin 2014“ und „Ribas 2019“, wie im Kapitel der **VERTIEFENDE LEKTÜRE AUS WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN** aufgeführt.

Gesamtüberleben

Wie in Grafik 7 dargestellt, war jeder dritte (39%) der mit Vemurafenib + Cobimetinib behandelten Patienten nach fünf Jahren noch am Leben. Dieser Anteil war derselbe wie zuvor schon bei der Vierjahresmarke, was darauf hindeutet, dass diese Untergruppe von Patienten ein günstiges Langzeitergebnis erfährt.



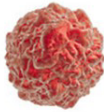
Grafik 7. Vemurafenib + Cobimetinib Gesamtüberleben nach 5 Jahren.

Tumor-Response-Ergebnisse

Wie Grafik 8 aus der CO-BRIM-Studie zeigt, betrug die Gesamtansprechrates 68% für diejenigen, die die Kombinationstherapie erhielten, was im Vergleich zu den Patienten, die nur BRAF-Inhibitor erhielten (45%), signifikant höher ist.

Ergebnisse für bestimmte Untergruppen von Patienten

Patienten mit normalen LDH-Spiegeln und einem Tumordurchmesser ≤ 45 mm haben mit der Kombinationstherapie eine Drei-Jahres-Überlebensrate von 53%, verglichen mit einer Überlebensrate von $< 10\%$ bei Patienten mit einem LDH, der größer als das Doppelte der Obergrenze des Normalwerts ist.

	Tumor schrumpft um 30% oder mehr (PR)	Tumor Verschwindet (CR)	Insgesamt = (PR+CR)
Vemurafenib + cobimetinib	57	10	68
Vemurafenib + placebo	40	4	45

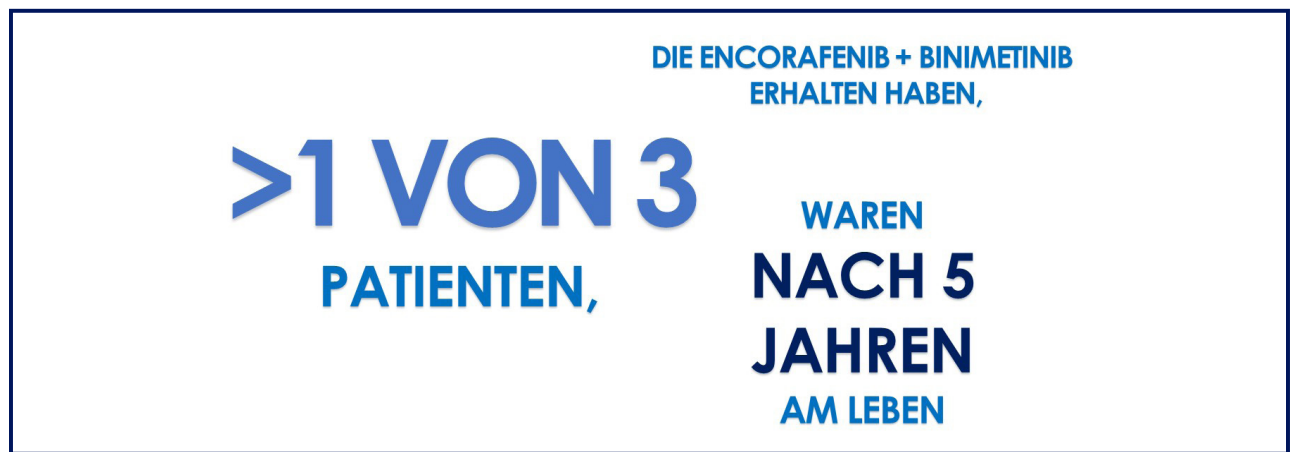
Grafik 8. Tumorreaktionen in der CO-BRIM-Studie.

Encorafenib + Binimetinib

Für die Kombination von Encorafenib + Binimetinib werden wir uns auf die Daten aus der COLUMBUS-Studie (in der Encorafenib + Binimetinib mit Encorafenib allein und Vemurafenib allein verglichen wurde) sowie auf eine Folgestudie konzentrieren, die sich mit Langzeitergebnissen (fünf Jahre) befasst. Wenn Sie sich näher mit diesen Studien befassen möchten, lesen Sie bitte nach unter „Dummer 2018“, „Ascierto 2020“ und „Dummer 2021“, wie im Kapitel **VERTIEFENDE LEKTÜRE AUS WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN** aufgeführt.

Gesamtüberleben

Wie in Grafik 9 gezeigt, waren nach fünf Jahren mehr als ein Drittel (35%) der mit Encorafenib + Binimetinib behandelten Patienten am Leben.



Grafik 9. Encorafenib + Binimetinib Gesamtüberleben nach 5 Jahren.

Tumor-Response-Ergebnisse

Wie in Grafik 10 dargestellt, war die Gesamtansprechrates in der COLUMBUS-Studie für Encorafenib + Binimetinib (64%) gegenüber Encorafenib (52%) oder Vemurafenib (41%) signifikant höher

	Tumor schrumpft um 30 % oder mehr (PR)	Tumor Verschwindet (CR)	Insgesamt = (PR+CR)
Encorafenib + binimetinib	51%	13%	64%
Encorafenib	45%	7%	52%
Vemurafenib	33%	8%	41%

Grafik 10. Tumorreaktionen in der COLUMBUS-Studie.

Ergebnisse für bestimmte Patientenuntergruppen

In der Folgestudie waren die Langzeitergebnisse des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens in allen Untergruppen ähnlich. Patienten mit erhöhtem LDH-Spiegel schnitten jedoch nicht so gut ab wie Patienten mit normalem LDH-Spiegel, wie das auch bei anderen BRAF/ MEK-Inhibitoren der Fall war.

Andere zielgerichtete Therapien

Imatinib oder Nilotinib, Inhibitoren des mutierten *c-KIT*, wurden in einer kleinen Anzahl von Fällen untersucht. Für das metastasierende Melanom können diese Therapien als Zweitlinientherapie (nach Immuntherapie) für Tumore mit Mutationen des c-KIT in Betracht gezogen werden. Während diese Wirkstoffe Gesamtantwortraten von bis zu 30% erzeugen, sind die Antworten in der Regel kurzlebig. Daher werden Imatinib oder Nilotinib als Zweitlinien- oder Folgetherapie empfohlen. Ebenso werden Larotrectinib oder Entrectinib für NTRK-Genfusions-positive Tumoren in der Zweitlinientherapie empfohlen.

Checkpoint-Inhibitor-Immuntherapie

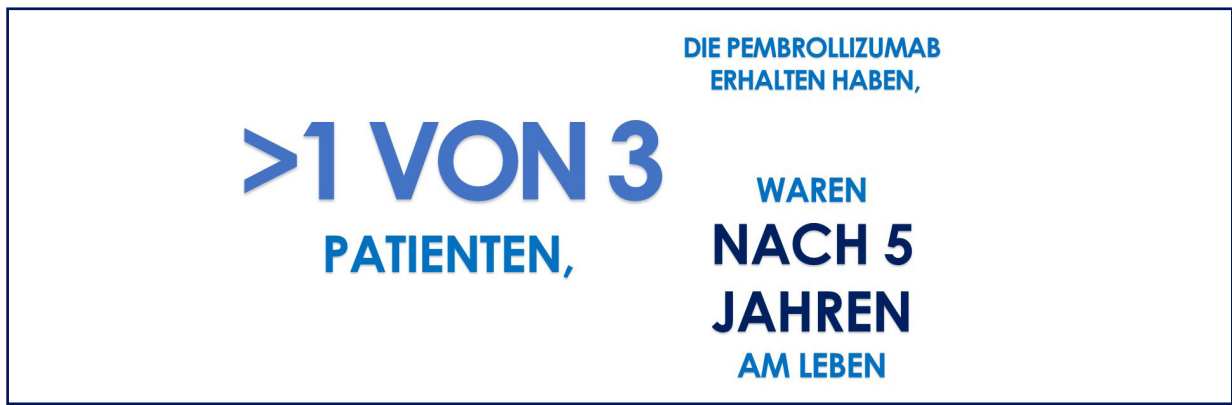
Der folgende Inhalt zeigt Daten für die Checkpoint-Inhibitor Monotherapie und Kombinationsschemata. Ipilimumab ist in vielen dieser Studien die Vergleichs-Therapie, da es zu der Zeit Behandlungsstandard war, als die PD-1-Inhibitoren untersucht wurden. Wie die Daten zeigen, haben PD-1-Inhibitoren als Monotherapie eine bessere Wirksamkeit als eine Monotherapie mit Ipilimumab. Aus diesem Grund wird Ipilimumab nicht mehr häufig als Monotherapie eingesetzt, und wir werden die Studien dazu näher beleuchten. Ipilimumab wird jedoch immer noch als Teil der Kombinationsimmuntherapie eingesetzt. Die Kombination von Nivolumab + Ipilimumab hat eine größere Wirksamkeit als Nivolumab oder Ipilimumab allein. Dies gibt uns zwei verschiedene Checkpoint-Inhibitor-Ansätze – Einzelwirkstoff-PD-1-Inhibitor-Therapie und kombinierte Immuntherapie – die als der aggressiverer Ansatz betrachtet wird.

Pembrolizumab

Die Pembrolizumab-Monotherapie wurde in mehreren Studien untersucht. Wir werden uns auf die Daten der KEYNOTE-006-Studie konzentrieren, in der Pembrolizumab mit Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom verglichen wurde, die zuvor höchstens eine Therapie erhalten hatten. Wenn Sie sich näher mit dieser Studie befassen möchten, lesen Sie bitte nach unter „Robert 2015b“ und „Robert 2019b“, wie im Kapitel **VERTIEFENDE LEKTÜRE AUS WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN** aufgeführt.

Gesamtüberleben

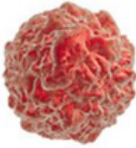
In der KEYNOTE-006-Studie war mehr als jeder Dritte (39%) aller Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die mit einer Pembrolizumab-Monotherapie behandelt wurden, nach fünf Jahren Follow-up am Leben (Grafik 11).



Grafik 11. Gesamtüberlebensrate nach fünf Jahren mit Pembrolizumab in der KEYNOTE-006-Studie.

Tumor-Response-Ergebnisse

Wie in Grafik 12 gezeigt, war die Gesamtansprechrate bei Patienten in der KEYNOTE-006-Studie, die Pembrolizumab erhielten, signifikant höher als bei Patienten, die Ipilimumab erhielten.

	Tumor schrumpft um 30 % oder mehr (PR)	Tumor Verschwindet (CR)	Insgesamt = (PR+CR)
Pembrolizumab (every 2 weeks)	29%	5%	34%
Pembrolizumab (every 3 weeks)	27%	6%	33%
Ipilimumab	10.4%	1.4%	12%

Grafik 12. Tumorantworten in der KEYNOTE-006-Studie

Ergebnisse für bestimmte Untergruppen

- **PD-L1-Spiegel:** In der KEYNOTE-006-Studie schnitten Untergruppen gut ab, mit Ausnahme einer kleinen Untergruppe von Patienten mit negativem PD-L1-Spiegel. Die geringe Anzahl von Personen in dieser Gruppe erschwert jedoch die Interpretation der Daten. Die Forscher bewerten weiterhin die Rolle des PD-L1-Spiegels auf die Tumor-Reaktion. Im Moment ist das Testen der PD-L1-Spiegel für die Checkpoint-Inhibitor-Therapie jedoch nicht erforderlich
- **Ohne Vorbehandlung:** In einer zusätzlichen Pembrolizumab-Studie (KEYNOTE-001) war das Gesamtansprechen in der Untergruppe der Patienten ohne vorherige Behandlung (sogenannte behandlungsnaive Patienten) höher als in der Gesamtgruppe der Patienten. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da eine Krankheit, die trotz Behandlung fortschreitet, im Allgemeinen schwieriger zu behandeln ist.

Nivolumab

Die Nivolumab-Monotherapie wurde in mehreren Studien untersucht. Wir werden uns auf die Daten aus dem Langzeitbericht der CheckMate 067-Studie konzentrieren (in der Nivolumab allein oder Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab allein bewertet wurden). Wenn Sie sich näher mit dieser Studie befassen möchten, lesen Sie bitte nach unter „Larkin 2019“, wie im Kapitel **VERTIEFENDE LEKTÜRE AUS WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN** aufgeführt.

Gesamtüberleben

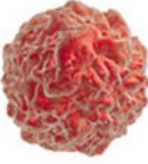
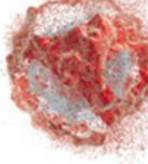

Wie in Grafik 13 dargestellt, waren vier von zehn Patienten (44%), die allein Nivolumab erhielten, nach fünf Jahren noch am Leben. Dieser Prozentsatz ist höher als der Prozentsatz bei Patienten, die allein Ipilimumab erhielten (26%). Wie auf der Tagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021 berichtet würde, handelt es sich um einen anhaltenden. Nach 6,5 Jahren waren 42% der mit Nivolumab behandelten Patienten noch am Leben.



Grafik 13. Fünf-Jahre Gesamtüberleben der Patienten, die Nivolumab in der Checkmate 067 Studie erhielten.

Tumor-Response-Ergebnisse

Wie aus Grafik 14 der Checkmate 067 Studie hervorgeht, war die Gesamtansprechrates bei Patienten, die allein Nivolumab erhielten (45%), signifikant höher als bei Patienten, die allein Ipilimumab erhielten (19%).

	Tumor schrumpft um 30 % oder mehr (PR)	Tumor Verschwindet (CR)	Insgesamt = (PR+CR)
			
Nivolumab	26%	19%	45%
Ipilimumab	13%	6%	19%

Grafik 14. Tumorreaktionen in der CheckMate-067-Studie.

Ergebnisse für bestimmte Untergruppen

- **BRAF-Status:** Das fünf-Jahre Gesamtüberleben von Patienten, die Nivolumab erhielten, war etwas höher bei Patienten mit BRAF-positivem Melanom (46%), im Vergleich zu BRAF-negativen Melanomen (43%)
- **LDH:** Das fünf-Jahre Gesamtüberleben von Patienten, die Nivolumab erhielten, war bei einem normalen LDH Spiegel höher (53%), als bei Patienten mit erhöhten LDH Spiegel (28%)
- **PD-L1-:** Der PD-L1 Spiegel allein hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse.



Kombinationsimmuntherapie (Ipilimumab + Nivolumab)

Diese Kombination wurde in mehreren Studien untersucht. Wir werden uns hier auf die dem Langzeitbericht der CheckMate 067 Studie konzentrieren (in der Nivolumab + Ipilimumab mit Nivolumab allein oder Ipilimumab allein bewertet wurde). Wenn Sie sich näher mit diese Studie befassen möchten, lesen Sie bitte nach unter „Larkin 2019“, wie im Kapitel **VERTIEFENDE LEKTÜRE AUS WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN** aufgeführt.

Gesamtüberleben

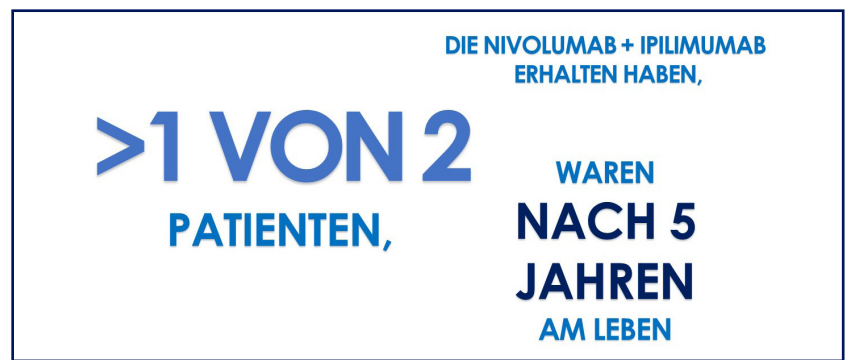
Wie in Grafik 15 dargestellt, waren mehr als die Hälfte (52%) der mit Nivolumab + Ipilimumab behandelten Patienten nach fünf Jahren noch am Leben, verglichen mit 44% der Patienten, die allein Nivolumab erhielten, und 26% der Patienten, die allein Ipilimumab erhielten. Diese Effekt war nachhaltig. Nach 6,5 Jahren waren 49% der Patienten, die die Kombination erhielten, am Leben (ASCO 2021).

Tumor-Response-Ergebnisse

Wie Grafik 16 der CheckMate 067-Studie zeigt, war die Gesamtansprechrate bei Patienten, die Nivolumab + Ipilimumab erhielten, signifikant höher als bei Patienten, die Nivolumab oder Ipilimumab allein erhalten hatten.

Ergebnisse für bestimmte Untergruppen

- **BRAF-Status:** Das fünf-Jahre Gesamtüberleben bei den mit Nivolumab + Ipilimumab behandelten Patienten war höher bei BRAF-positiven Patienten (60%), als bei BRAF-negativen Patienten (48%)
- **LDH:** Das fünf-Jahre Gesamtüberleben war bei Patienten, die mit diese Kombination behandelt wurden und einen normalen LDH-Spiegel hatten höher (60%), höher als bei Patienten mit erhöhtem LDH-Spiegel (38%)
- **PD-L1:** Der PD-L1 Spiegel allein hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse.



Grafik 15. Fünf-Jahre Gesamtüberleben, der Patienten die Nivolumab + Ipilimumab in der Checkmate 067-Studie erhielten.

	Tumor schrumpft um 30 % oder mehr (PR)	Tumor Verschwindet (CR)	Insgesamt = (PR+CR)
Nivolumab + ipilimumab	46%	12%	58%
Nivolumab	35%	9%	44%
Ipilimumab	17%	2%	19%

Grafik 16. Tumorreaktionen in der CheckMate 067-Studie.

Kombination Targeted & Immunotherapie: Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab

Diese Therapie-Kombination wurde kürzlich bei Melanom Patienten im Stadium IV, mit einer spezifischen BRAF-Mutation (BRAF^{V600}), untersucht. Wir werden uns auf die Daten der IMspire150-Studie konzentrieren (in der der Vergabe von Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab an Personen mit einem BRAF^{V600} positivem, metastasierendem Melanom untersucht wurde). Wenn Sie sich näher mit dieser Studie befassen möchten, lesen Sie bitte nach unter „Gutzmer 2020“, wie im Kapitel **EINGEHENDEN LEKTÜRE AUS DER WISSENSCHAFTLICHEN LITERATUR** aufgeführt.

Gesamtüberleben

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,9 Monaten war das PFS im Dreifachtherapiearm signifikant länger (15,1 Monate) als im Vemurafenib + Cobimetinib Arm (10,6 Monate). Bei der Zwischenanalyse zeigte das Gesamtüberleben ähnliche Raten zwischen den Gruppen, mit 64% Gesamtüberleben für Patienten, die mit Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab behandelt wurden, verglichen mit 57% Gesamtüberleben für Patienten, die mit Vemurafenib + Cobimetinib behandelt wurden. Die geschätzten 2-Jahres Gesamtüberlebensraten betragen 60% in der Dreifachtherapiegruppe und 53% in der Vemurafenib + Cobimetinib Gruppe.

Tumor-Response-Ergebnisse

Wie aus Grafik 17 der IMspire150-Studie hervorgeht, war die Gesamtansprechrate bei Patienten, die mit der Kombination von Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab behandelt wurden, ähnlich wie bei Patienten, die mit Vemurafenib + Cobimetinib behandelt wurden.

	Tumor schrumpft um 30 % oder mehr (PR)	Tumor Verschwindet (CR)	Insgesamt = (PR+CR)
Vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab	51%	16%	67%
Vemurafenib + cobimetinib	48%	17%	65%

Grafik 17. Tumorreaktionen in der IMspire150-Studie.
ORR = Gesamtansprechrate; CR = vollständige Antwort; PR = Teilantwort.

Ergebnisse für bestimmte Untergruppen

Erste Ergebnisse der IMspire150-Studie deuten darauf hin, dass die Kombination von Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab in Bezug auf das progressionsfreie Überleben über alle prognostischen Untergruppen hinweg begünstigt wurde, unabhängig vom LDH-Spiegel und PD-L1-Status.

Zu jetzigen Zeitpunkt ist noch nicht bekannt, wie die kombinierte Gabe von Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab in der Erstbehandlung abschneidet im Vergleich mit der Immuntherapie als Erstbehandlung und der anschließenden sequentiellen Gabe von Vemurafenib + Cobimetinib.

Hoch-Dosis IL-2 Immuntherapie

Hochdosiertes IL-2 führt bei einem kleinen Gruppe von Patienten zu einem lang anhaltenden Ansprechen. Die Gesamtansprechrates liegt bei etwa 16%, wobei bei 6% der Patienten ein vollständiges Ansprechen auftritt. Bei Patienten, bei denen ein vollständiges Ansprechen auftrat, hält dies oft lange an – Bei 60% der Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreichten, blieb dieser Zustand 3,5 bis 10 Jahre erhalten. Es wird erwartet, dass einige Patienten für noch längere Zeiträume im Zustand des vollständigen Ansprechens bleiben.

Intraläsionelle Immuntherapie Plus PD-1-Inhibitor Therapie

Mehrere Studien untersuchten bzw. untersuchen T-VEC in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit injizierbaren und bei Patienten mit nicht injizierbaren Metastasen. Wenn Sie sich näher mit diesen Studien befassen möchten, lesen Sie bitte nach, unter „Gogas 2021“ und „Chesney 2018“, wie im Kapitel **VERTIEFENDE LEKTÜRE AUS WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN** aufgeführt.

Die Kombination von T-VEC plus Pembrolizumab wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit alleinigen Gabe von Pembrolizumab verglichen. Während das mediane progressionsfreie Überleben für die Kombination 14,3 Monate betrug, verglichen mit 8,5 Monaten für Pembrolizumab allein, war dies kein signifikanter Unterschied. Es wurde nicht erwartet, dass das Gesamtüberleben bei der geplanten. Die Gesamtansprechrates betrug 48,6% für die T-VEC + Pembrolizumab-Gruppe im Vergleich zu 41,3% für die Pembrolizumab-Gruppe, was ebenfalls keinen statistisch bedeutenden Unterschied macht. Daher wurde die Studie als fehlgeschlagen angesehen.

Die Kombination von T-VEC plus Ipilimumab wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit Ipilimumab allein verglichen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Gesamtansprechrates, die im T-VEC plus Ipilimumab-Arm (39%) im Vergleich zum Ipilimumab-Arm (18%) signifikant verbessert war. Die Studie brachte bisher noch keine Daten zum Gesamtüberleben der Patienten, da die Patienten zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Studie noch medizinisch beobachtet wurden. Die Werte für das progressionsfreie Überleben wurden mit der Kombination T-VEC + Ipilimumab jedoch verbessert (8,2 Monate), im Vergleich zur Ipilimumab-Gruppe (6,4 Monate).

Auch wenn diese Studien noch laufen, sind die Daten bisher nicht sehr ermutigend. In der klinischen Praxis wird T-VEC wahrscheinlich nicht in Verbindung mit einer PD-1-Inhibitor-Therapie angewendet, um die Wirksamkeit des PD-1-Inhibitors zu verbessern.

Zytotoxische Therapien

Die zytotoxischen Therapien (Chemotherapien) wie Dacarbazin, Temozolimid, Paclitaxel und albumingebundenes Paclitaxel können einigen Patienten (~20%) mit Melanomen helfen. Sie bleiben eine Option für Patienten, bei denen andere Therapien versagt haben, oder die andere Therapien nicht vertragen.

Medikamente gegen Hirnmetastasen

Viele der ersten Studien der oben diskutierten Behandlungen schlossen Patienten mit Hirnmetastasen aus. Es wurden jedoch zusätzliche Studien durchgeführt, die uns helfen, die Rolle verschiedener Therapien für Hirnmetastasen herauszufiltern. Die Überprüfung der Daten, die die Verwendung dieser Wirkstoffe bei Hirnmetastasen liefert, zeigt einige Vorbehalte:

- BRAF / MEK-Inhibitor-Kombinationen zeigen Wirkung gegen Hirnmetastasen, aber die Ansprechraten sind niedriger als bei Erkrankungen außerhalb des Gehirns (**extrakranielle Erkrankung**). Diese Wirkstoffe wirken immer noch bei Patienten, die BRAF-positiv sind und eine symptomatische Erkrankung haben, die den Einsatz von Kortikosteroide erfordert
- Sie bleiben eine Option für Patienten, bei denen andere Therapien versagt haben, oder die andere Therapien nicht vertragen
- Checkpoint-Inhibitoren, allein oder in Kombination, sind wirksam gegen Hirnmetastasen. Viele der Studien sind noch nicht abgeschlossen. Da Kortikosteroide jedoch die Aktivität von Checkpoint-Inhibitoren beeinträchtigen können, ist ihre Verwendung bei Patienten, die Kortikosteroide für symptomatische Hirnmetastasen erhalten, begrenzt
- Einige Experten schlagen vor, dass Checkpoint-Inhibitoren - insbesondere eine kombinierte Therapie - in Kombination mit SRS bei Patienten mit wenigen oder einem einzelnen Hirnmetastasen angewendet werden sollten. Bei Patienten mit einer Hirnerkrankung, die symptomatisch ist oder schnell fortschreitet, kann die BRAF/MEK-Inhibitor-Therapie bei Patienten angewendet werden, die BRAF-positiv sind.



NEBENWIRKUNGEN VON THERAPIEN IM STADIUM IV

Die Nebenwirkungen der Medikamente zur Behandlung von Melanomen im Stadium IV sind unten dargestellt. Für jede Art von Therapie beschreiben wir die häufigen Nebenwirkungen, die bei 10% oder mehr der Patienten auftreten, unabhängig davon, wie schwerwiegend sie sind. Wir listen auch separat die schwerwiegenden Nebenwirkungen auf - diejenigen, die als schwerwiegend oder lebensbedrohlich gelten. Bei der Auflistung der häufigsten Nebenwirkungen konzentrierten wir uns auf Anzeichen (objektive Beweise für die Nebenwirkung, die jemand anderes beobachten kann, wie z. B. einen Knoten) und Symptome (die subjektive Erfahrung der Nebenwirkung, die Sie erleben, wie Müdigkeit) und nicht auf Laboranomalien wie Leberenzym erhöhungen. Wir haben jedoch Laboranomalien in der Diskussion über schwerwiegende Nebenwirkungen berücksichtigt, bei denen sie nach Organsystemen gruppiert sind (z. B. Nieren- und Leberprobleme).

Zielgerichtete Therapien

Eine gezielte Therapie kann einer Reihe von Nebenwirkungen mit sich bringen.

In der 5-Jahres-Analyse aus den Studien zu Dabrafenib + Trametinib berichteten 98% der Patienten, die diese Kombination erhielten, über Nebenwirkungen. Häufige Nebenwirkungen von Dabrafenib + Trametinib werden in Grafik 18 dargestellt.

In der Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib berichteten 99% der Patienten über Nebenwirkungen. In der 18-monatigen Folge-Studie wurden die häufigen Nebenwirkungen von Cobimetinib und Vemurafenib gefunden, wie in Grafik 19 dargestellt. Laboranomalien haben wir hier nicht berücksichtigt.

Grafik 18. Häufige Nebenwirkungen von Dabrafenib + Trametinib (aufgetreten bei 10% der Patienten, oder häufiger).

Häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Dabrafenib + Trametinib	
• Fieber (58%)	• Gelenkschmerzen (29%)
• Übelkeit (37%)	• Bluthochdruck (29%)
• Durchfall (36%)	• Hautausschlag (28%)
• Kopfschmerzen (35%)	• Husten (25%)
• Fatigue (35%)	• Schwellung (19%)
• Schüttelfrost (34%)	• Muskelschmerzen (18%)
• Erbrechen (31%)	

Grafik 19. Häufige Nebenwirkungen von Vemurafenib + Cobimetinib (aufgetreten bei 10% der Patienten, oder häufiger).

Häufige Nebenwirkungen/Laboranomalien im Zusammenhang mit Vemurafenib und Cobimetinib	
• Hautausschlag (73%)	• Erbrechen (26%)
• Durchfall (61%)	• Netzhautprobleme (27%)
• Lichtempfindlichkeit (48%)	• Verminderter Appetit (20%)
• Übelkeit (43%)	• Haarausfall (17%)
• Gelenkschmerzen (38%)	• Verminderte Herzfunktion (12%)
• Fieber (29%)	• Hautverdickung (10%)

In der Studie mit Encorafenib + Binimetinib traten bei einem großen Teil der Patienten Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen werden in Grafik 20 gezeigt.

Grafik 20. Häufige Nebenwirkungen von Encorafenib + Binimetinib (aufgetreten bei 10% der Patienten, oder häufiger).

Häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Encorafenib + Binimetinib	
• Fatigue (43%)	• Hautausschlag (22%)
• Übelkeit (41%)	• Verstopfung (22%)
• Durchfall (37%)	• Kopfschmerzen (22%)
• Erbrechen (30%)	• Sehstörungen (20%)
• Abdominal pain (28%)	• Fieber und Schüttelfrost (18%)
• Gelenkschmerzen/Schwellungen (26%)	• Trockene Haut (16%)
• Muskelprobleme (23%)	• Haarausfall (14%)
• Verdickende Haut (23%)	• Juckreiz (13%)

Es ist wichtig, die schwerwiegenden Nebenwirkungen gezielter Therapien zu berücksichtigen.

In der Produktinformation zu Dabrafenib/Trametinib wird vor folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen gewarnt:

- Risiko für erneutes Auftreten von Hautkrebs, Blutungsprobleme, Magen- oder Darmprobleme; Blutgerinnsel; Herzprobleme; Augenprobleme; Lungenprobleme; schweres Fieber; schwere Hautprobleme; erhöhter Blutzucker; Abbau der roten Blutkörperchen (Anämie) bei Menschen mit einer Erkrankung namens G6PD-Mangel; Schädigung eines sich entwickelnden Fötus

Bei Vemurafenib/Cobimetinib wird vor den folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen gewarnt:

- Risiko für erneutes Auftreten von Hautkrebs, Blutungsprobleme, allergische Reaktionen, schwere Hautreaktionen, Herzrhythmusstörungen, Leberprobleme, Augenprobleme, Muskelprobleme, Lichtempfindlichkeit; Verschlechterung der Nebenwirkungen durch eine Strahlentherapie, Bindegewebsprobleme (Verdickung der Hände / Füße)

Bei Encorafenib/Binimetinib wird vor den folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen gewarnt:

- Risiko für erneutes Auftreten von Hautkrebs, Herzprobleme (einschließlich Herzinsuffizienz), Blutgerinnsel, Blutungsprobleme, Augenprobleme, Lungen- oder Atemprobleme, Leberprobleme, Muskelprobleme, Veränderungen des Herzrhythmus, Schädigung eines sich entwickelnden Fötus.

Wie werden die Nebenwirkungen von gezielten Therapien behandelt?

Bei einer gezielten Therapie kann manchmal eine einzelne Nebenwirkung mit spezifischen Medikamenten (z. B. Paracetamol gegen Fieber) und unterstützender Pflege (z. B. Erhöhung der Flüssigkeit bei Patienten mit Fieber) behandelt werden. In anderen Fällen können diese Nebenwirkungen entweder mit einer Abnahme der Dosierung oder durch kurzes Absetzen eines oder beider Medikamente und anschließender Wiederaufnahme, nachdem die Symptome verschwunden sind, behandelt werden. Manchmal, wenn das Medikament oder die Medikamente wieder eingenommen werden, geschieht dies mit einer niedrigeren Dosierung, um die Nebenwirkungen zu eliminieren, oder zu reduzieren. In einigen seltenen Fällen muss das Medikament möglicherweise dauerhaft abgesetzt werden. Sobald Patienten aufhören, die Medikamente einzunehmen, waschen sich die Medikamente innerhalb weniger Monate aus dem Körper aus und die Symptome verschwinden typischerweise.

Ein Sicherheitsaspekt der gezielten Therapie sind mögliche Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln, da diese Medikamente durch ein Enzym abgebaut werden, das auch andere Medikamente abbaut. Wenn Sie andere Medikamente einnehmen, besprechen Sie dieses Thema mit Ihrem Onkologen. Diese Sicherheitsaspekte sind besonders wichtig, wenn Sie Medikamente einnehmen, die Herzrhythmusstörungen verursachen können, oder wenn Sie hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, da diese beiden Klassen von Arzneimitteln Wechselwirkungen mit der zielgerichteten Therapie verursachen können. Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln sind bei Immuntherapien weniger ein Problem, da sie nicht durch die gleichen Enzyme abgebaut werden, die auf die meisten verschreibungspflichtigen Medikamente wirken.

AIM hat für diese zielgerichteten Therapien Side-Effect-Management-Sheets entwickelt. Sie helfen Ihnen, die Nebenwirkungen zu erkennen und zu wissen, was Sie dagegen tun können. Siehe unten:

AIM-RESSOURCEN

(Klicken Sie auf die Kreise, um die Blätter anzuzeigen)

MEKTOVI-BRAFTOVI
Aktionsplanblatt

TAFINLAR-MEKINIST
Verwaltungsblatt

COTELLIC-ZELBORAF
Verwaltungsblatt

Immuntherapie

Die Immuntherapie kann einer Reihe von Nebenwirkungen mit sich bringen. Einige davon stehen in direktem Zusammenhang mit dem Medikament; andere werden durch die Aktivierung des Immunsystems durch das Medikament verursacht.

Checkpoint-Inhibitoren

Da der Wirkmechanismus von Checkpoint-Inhibitoren darauf beruht, das körpereigene Immunsystem zur Bekämpfung des Krebses einzusetzen, kann das Immunsystem so beschleunigt werden, dass es auch Organe oder andere Gewebestrukturen angreifen kann. Wenn Sie eine Immuntherapie erhalten, können Sie eine Reihe von Nebenwirkungen haben, die jeden Teil Ihres Körpers betreffen können. Da diese Nebenwirkungen durch Veränderungen in Ihrem Immunsystem und nicht direkt durch das Medikament verursacht werden, können sie jederzeit während der Behandlung oder sogar nach Beendigung der Behandlung auftreten.

In den klinischen Studien mit Pembrolizumab und Nivolumab hatten die meisten Patienten Nebenwirkungen, die mit der Therapie in Verbindung gebracht werden konnten. Schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten im Allgemeinen bei weniger als 20% der Patienten auf. Grafik 21 listet die häufigsten Nebenwirkungen von Pembrolizumab auf, Grafik 22 die mit Nivolumab assoziierten und Grafik 23 die mit Nivolumab + Ipilimumab assoziierten Nebenwirkungen.

In der Keynote 006-Studie hatten 98% der mit Pembrolizumab behandelten Patienten mindestens eine Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Behandlung. Sie häufigsten davon sind unten aufgeführt.

In der Analyse der CheckMate 067-Studie hatten 87% der Patienten, die Nivolumab allein erhielten, Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung. Die häufigsten Nebenwirkungen sind in Grafik 22 dargestellt.

Grafik 21. Häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Pembrolizumab (aufgetreten bei 10% oder mehr der Patienten).

Häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Pembrolizumab	
• Fatigue (26%)	• Übelkeit (14%)
• Juckende Haut (21%)	• Gelenkschmerzen (14%)
• Durchfall (weicher Stuhl) (19%)	• Schwäche (13%)
• Hautausschlag (17%)	• Vitiligo (Pigmentverlust) (13%)

Grafik 22. Häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Nivolumab (aufgetreten bei 10% oder mehr der Patienten).

Häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Nivolumab	
• Fatigue (36%)	• Übelkeit (13%)
• Hautausschlag (24%)	• Gelenkschmerzen (11%)
• Juckende Haut (23%)	• Verminderter Appetit (11%)
• Durchfall (22%)	• Niedrige Schilddrüse (10%)

In der Analyse der CheckMate 067-Studie hatten 96% der Patienten, die Nivolumab/Ipilimumab erhielten, Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung. Die häufigsten Nebenwirkungen sind in Grafik 23 dargestellt.

Grafik 23. Häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Nivolumab/Ipilimumab (aufgetreten bei 10% oder mehr der Patienten).

Häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Nivolumab/Ipilimumab	
• Durchfall (45%)	• Erbrechen (15%)
• Schwach müde (38%)	• Gelenkschmerzen (14%)
• Juckende Haut (36%)	• Entzündung des Dickdarms (13%)
• Hautausschlag (30%)	• Kurzatmigkeit (12%)
• Übelkeit (28%)	• Flacher oder erhöhter Hautausschlag (12%)
• Fieber (19%)	• Schilddrüsenüberfunktion (11%)
• Verminderter Appetit (19%)	• Kopfschmerzen (11%)
• Niedrige Schilddrüse (17%)	• Schwäche (10%)



Potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren können lebensbedrohlich werden. Diese Nebenwirkungen sind in Grafik 24 dargestellt. Diese Liste ist nicht vollständig - wie bereits erwähnt, kann jedes Organ oder Körpersystem betroffen sein. Einige der folgenden Zahlen enthalten stattdessen längerfristige Daten.

Grafik 24. Allgemeine und schwerwiegende Nebenwirkungen mit Checkpoint-Inhibitoren. *

Potenziell schwerwiegende Nebenwirkung	Häufigkeit des Auftretens (% der betroffenen Patienten) Insgesamt		Schwere oder lebensbedrohliche Häufigkeit (% der betroffenen Patienten)	
	PD-1-Inhibitor allein (wie Nivolumab oder Pembrolizumab)	Kombinationstherapie (Nivolumab + Ipilimumab)	PD-1-Inhibitor allein (wie Nivolumab oder Pembrolizumab)	Kombinationstherapie (Nivolumab + Ipilimumab)
Hautprobleme				
Ausschlag	9% bis 40%	53%	1% oder weniger	15%
Jucken	14% bis 27%	39%	0%	2%
Darmprobleme				
Durchfall , der zu Austrocknung führen kann	15% bis 36%	54%	2.5 % bis 5 %	11%
Colitis (Entzündung des Dickdarms)	1% bis 4%	25%	3% oder weniger	14%
Hormonelle Probleme				
Schilddrüse (am häufigsten)	10% bis 11%	20% oder mehr	1% oder weniger	1% oder weniger
Andere Endokrinopathien , die die Bauchspeicheldrüse (Diabetes), die Nebennieren oder die Hypophyse (Kontrollzentrum des Gehirns) betreffen	Weniger als 3%	Weniger als 0%	Weniger als 1%	Weniger als 3%
Leberprobleme	Weniger als 5%	25%	1 % bis 2 %	15%
Lungenprobleme (Pneumonitis genannt)	1 % bis 5 %	7% bis 10%	1 % bis 2 %	1 % bis 2 %
Neurologische Probleme (einschließlich Kopfschmerzen und periphere Neuropathie)	6%	12%	Weniger als 1%	Weniger als 1%
Nierenprobleme	1% - 5%	4 % bis 5 %	Weniger als 1%	Weniger als 1%

*Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind aus klinischen Studien oder Produktberichten entnommen. Einige der Zahlen enthalten längerfristige Daten. Die Häufigkeiten können in der realen Umgebung höher sein. Nebenwirkungen werden im Allgemeinen von den häufigsten bis zu den am wenigsten häufigen gruppiert.

AIM hat Side-Effect-Management-Sheets für Checkpoint-Inhibitoren entwickelt. Sie helfen Ihnen, die Nebenwirkungen zu erkennen und zu wissen, was Sie dagegen tun können. Siehe

AIM-RESSOURCEN (Klicken Sie auf die Kreise, um die Blätter anzuzeigen)

KEYTRUDA
Nebenwirkungs-
Management-Blatt

OPDIVO
Nebenwirkungs-
Management-Blatt

OPDIVO-YERVOY
Nebenwirkungs-
Management-Blatt

Kombination aus zielgerichteter Therapie und Immuntherapie

Wenn gezielte Therapie und Immuntherapie kombiniert werden, spiegeln die Nebenwirkungen beide Therapiearten wider. In der Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab traten bei 99 % der Patienten Nebenwirkungen auf. Die häufigsten sind unten aufgeführt.

Schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Dreifachtherapie sind immunvermittelte Pneumonitis (Lungenverletzung), immunvermittelte Kolitis (Entzündung des Dickdarms), immune-vermittelte Hepatitis (Leberschäden), Nebenniereninsuffizienz, Probleme mit der Hypophyse, Schilddrüsenprobleme, Diabetes mellitus, Nierenschäden und schwere Hautprobleme.

Grafik 25. Häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab (aufgetreten bei 10% oder mehr der Patienten).

Häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab		
• Durchfall (42%)	• Lichtempfindlichkeit (21%)	• Niedriges Blutbild (Anämie) (11%)
• Hautausschlag (41%)	• Erhöhter/flacher Hautausschlag (20%)	• Rötung (11%)
• Gelenkschmerzen (39%)	• Hohe Schilddrüse (17%)	• Schwellung (11%)
• Fieber (39%)	• Niedrige Schilddrüse (17%)	• Sonnenbrand (11%)
• Müdigkeit (27%)	• Schwäche (16%)	• Verminderter Appetit (10%)
• Übelkeit (23%)	• Netzhautprobleme (15%)	• Trockene Haut (10%)
• Juckreiz (21%)	• Dermatitis (trockene, juckende Haut) (14%)	• Lungenentzündung (10%)
• Muskelschmerzen (21%)	• Erbrechen (13%)	

IL-2

Aldesleukin (IL-2) ist ein sehr wirksames Arzneimittel. Bestimmte Patienten sind eher gut in dieser Therapie, insbesondere diejenigen, die

- Keine Infektion haben
- Keine autoimmunen oder entzündlichen Erkrankungen haben
- Keine Lungen-, Herz-, Nieren-, Gehirn- oder Rückenmarksprobleme haben
- Keine Organtransplantationen hinter sich haben
- Kein Krebs haben, der in das Gehirn oder Rückenmark gestreut hat.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind niedriger Blutdruck (71%), Durchfall (67%), Schüttelfrost (52%), Erbrechen (50%), Atembeschwerden (43%), Hautausschlag (42%) und hohe Bilirubinwerte (40%). Die lebensbedrohlichen Symptome, die bei mehr als 1% der Patienten auftraten, sind in Grafik 26 dargestellt.

Grafik 26. Schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Aldesleukin.

Potenziell schwerwiegende Nebenwirkung	Gesamthäufigkeitsrate (% der betroffenen Patienten)	Lebensbedrohliche Häufigkeit (% der betroffenen Patienten)
Hypotonie	71%	3%
Durchfall	67%	2%
Erhöhtes Bilirubin (Leberproblem)	40%	2%
Schwere Atemwegserkrankungen (z. B. Erfordernis eines Beatmungsgeräts)	11%	3%
Koma	Nicht üblich	2%
Niedrige Urinproduktion	63%	6%
Keine Urinausscheidung	Nicht üblich	5%

T-VEC

Sehr häufige Nebenwirkungen von T-VEC (aufgetreten bei mehr als 20% der Patienten) sind grippeähnliche Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Fatigue sowie Übelkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle und Erbrechen. Da T-VEC lebende Herpesviren enthält müssen eine Reihe von Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, um zu verhindern, dass sich andere Menschen mit dem Herpesvirus infizieren. Eine ausführliche Erörterung der Nebenwirkungen und Sicherheitsvorkehrungen von T-VEC finden Sie unter http://aimwithimmunotherapy.org/wp-content/uploads/2019/11/IMLYGIC_ACTIONPLAN_Final_GER.pdf Wenn T-VEC in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren gegeben wird, zeigt der kombinierte Ansatz nach ersten Erkenntnissen keine neuen, unerwarteten Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, Hautausschlag, Schüttelfrost, Fieber und Gelenkschmerzen. Immunbedingte Nebenwirkungen traten ebenfalls auf.

Wie werden diese Nebenwirkungen behandelt?

Bei der Immuntherapie wird eine Reduzierung der Dosierung im Allgemeinen nicht empfohlen. Die Behandlung der Nebenwirkungen beinhaltet stattdessen typischerweise ein Stopp der Immuntherapie, bei anschließender Behandlung der Nebenwirkungen. In vielen Fällen werden Kortikosteroide verwendet, um die Immunantwort zu reduzieren, bevor die Immuntherapie wieder aufgenommen werden kann. Aber in schweren Fällen muss das Medikament möglicherweise dauerhaft abgesetzt werden.

Bei IL-2 werden die Nebenwirkungen intensivmedizinisch im Krankenhaus behandelt. T-VEC-Nebenwirkungen werden wie die Grippe behandelt, und es werden spezifische Sicherheitsvorkehrungen getroffen, um die Ausbreitung des Herpesvirus zu verhindern.



Wie die Medikamente verabreicht werden

Während einer gezielter Therapie nehmen Sie zweimal täglich Kapseln /Tabletten ein, solange Sie die Kombination vertragen und das Melanom nicht fortschreitet.

Pembrolizumab wird als intravenöse Infusion (IV) in den Arm verabreicht. Typischerweise geschieht dies in der Praxis Ihres Onkologen. Das Medikament wird normalerweise alle drei Wochen verabreicht (kann aber auch alle sechs Wochen verabreicht werden) und die Behandlung wird so lange fortgesetzt, solange Sie das Medikament vertragen und das Melanom nicht fortschreitet. Eine Infusion dauert 30 Minuten.

Nivolumab wird als intravenöse Infusion (IV) in dem Arm verabreicht. Typischerweise geschieht dies in der Praxis Ihres Onkologen. Das Medikament wird normalerweise alle zwei Wochen verabreicht (kann aber auch alle vier Wochen verabreicht werden) und die Behandlung wird so lange fortgesetzt, solange Sie das Medikament vertragen und das Melanom nicht fortschreitet. Eine Infusion dauert 30 Minuten.

Wenn Nivolumab und Ipilimumab in Kombination verabreicht werden, werden beide Arzneimittel intravenös verabreicht. Nivolumab wird über einen Zeitraum von 30 Minuten und Ipilimumab über einen von 90 Minuten verabreicht. Die Medikamente werden alle drei Wochen gegeben, bis jeweils vier Dosen verabreicht wurden. Danach wird Nivolumab in der Regel alle zwei oder vier Wochen allein verabreicht. Die Therapie wird in der Regel so lange fortgesetzt, solange Sie die Behandlung vertragen und das Melanom nicht fortschreitet; bis zu einer maximalen Behandlungszeit von zwei Jahren.

Bei der Behandlung mit Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab gibt es einen Zeitraum von 28 Tagen, in dem nur die gezielten Therapien genommen werden (d. h. Kapseln/Tabletten zweimal täglich). Dann folgt der 28-tägige Dreifach-Kombinationsansatz, während dem die gezielten Therapien zusammen mit Atezolizumab alle zwei, drei oder vier Wochen als intravenöse Infusion in Ihren Arm verabreicht werden (über einen Zeitraum von 60 Minuten für die erste Dosis und danach -falls verträglich- über einen Zeitraum 30 Minuten). Typischerweise findet diese Behandlung in der Praxis Ihres Onkologen statt. Die dreifache Medikamentenkombination wird so lange fortgesetzt, solange Sie die Behandlung vertragen und das Melanom nicht fortschreitet.

Wie bereits erwähnt, wird IL-2 im Krankenhaus verabreicht und erfordert Krankenhausaufenthalte von fünf bis sieben Tagen pro Ablauf, meistens auf der Intensivstation oder einer Station für Knochenmarkstransplantationen. Die Infusion selbst wird durch eine intravenöse Leitung verabreicht. Jeder Behandlungszyklus umfasst zwei Zyklen. Jeder Zyklus besteht aus IL-2, das dreimal täglich für fünf Tage verabreicht wird. Dann gibt es eine zweiwöchige Pause vor dem zweiten Zyklus des Behandlungskurses. Also macht man vor dem zweiten Zyklus eine zweiwöchige Pause. Einen Monat nach dem zweiten Zyklus werden Scans durchgeführt, um zu sehen, ob der Krebs schrumpft. Wenn es funktioniert, können Sie insgesamt bis zu sechs Zyklen IL-2 erhalten.

T-VEC wird in der Arztpraxis oder der Klinik direkt in den Tumor injiziert. Wie bereits erwähnt, wird T-VEC aus einem Herpesvirus hergestellt, so dass Sie während einem Bandwechsel vorsichtig sein müssen bezüglich einer möglichen Exposition Ihrer Angehörigen, insbesondere denen, die immungeschwächt oder schwanger sind. Die Injektionen des Tumors finden während Ihres ersten Termins statt, dann drei Wochen später und dann alle zwei Wochen. Sie können sechs oder mehr Monate lang behandelt werden.

Nachdem wir jetzt gesehen haben, wie die Behandlungen durchgeführt werden, kommen wir nun zu einigen Fragen, die Sie sich vielleicht selbst stellen können, um herauszufinden, welche Behandlungsoption für Sie am besten geeignet ist:

Gezielte Therapie

Die gezielte Therapie erfolgt in der Regel oral (über den Mund).

- Wie fühlen Sie sich bei dem Gedanken, jeden Tag "Pillen" nehmen zu müssen?
- Werden Sie daran denken, Ihre Medikamente jeden Tag zweimal täglich einzunehmen?
- Die Trametinib-Komponente der gezielten Therapie muss gekühlt werden. Wäre dies ein Problem für Sie (z. B. wenn Sie das Medikament auf Reisen auf der richtigen Temperatur halten müssen)?
- Wie gewissenhaft werden Sie bei der Einnahme der Tabletten sein? Zum Beispiel, wenn die Einnahme Ihrer Medikamente auf nüchternen Magen erfolgen muss (oder mindestens 1 Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit)
- Wären Sie bereit für die Therapie mit der Dreifach-Kombination, jeden Tag Medikamente einzunehmen und auch für eine Infusion in eine medizinische Einrichtung zu gehen?

Viele Patienten erwarten, dass Tabletten weniger Nebenwirkungen hervorrufen als intravenöse Medikamente, aber das ist nicht immer der Fall. Genau wie nach einer IV-Infusion könnten Sie auch durch eine orale Therapie Hautausschläge oder Schmerzen bekommen. Und möglicherweise wären Sie dann im Falle von Tabletten mental weniger auf Nebenwirkungen vorbereitet, als bei einer intravenösen Gabe der Medikamente.

Immuntherapie

Die Immuntherapie wird typischerweise per Infusion in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht.

- Sind Sie bereit, alle zwei, drei, vier oder sechs Wochen in ein Infusionszentrum / Klinik zu gehen?
- Haben Sie nötigen Mittel bzw. Transportmittel, um in das Infusionszentrum zu gelangen?
- Können Sie Ihren Zeitplan so gestalten, dass Sie alle zwei, drei, vier oder sechs Wochen im Infusionszentrum sind?

Hochdosiertes IL-2

IL-2 erfordert einen Krankenhausaufenthalt, und man weiß nicht im Voraus, wie viele Zyklen benötigt werden.

- Gibt es ein IL-2 Infusionszentrum in Ihrer Nähe? Wenn nicht, sind Sie bereit, dafür zu reisen?
- Sind Sie bereit, für Ihre IL-2-Behandlungen im Krankenhaus zu bleiben?
- Da man nicht im Voraus weiß, wie viele Zyklen Sie tolerieren werden, können Sie in dieser Hinsicht mehrere Monate flexibel sein?

T-VEC

T-VEC beinhaltet Tumorinjektionen in der Arztpraxis, und Sie müssen zu Hause Sicherheitsvorkehrungen treffen.

- Führt die Praxis Ihres Onkologen T-VEC-Injektionen durch? Wenn nicht, wo ist das nächste Zentrum und wären Sie bereit dorthin zu reisen?
- Sind Sie bereit, alle 2 Wochen (und möglicherweise mehr, falls Sie eine zusätzliche Immuntherapie erhalten) die Praxis aufzusuchen?
- Ist jemanden in Ihrem Haushalt schwanger oder immungeschwächt?
- Haben Sie die nötige Unterstützung im Haushalt, um Verbandswechsel durchzuführen und Abfälle zu entsorgen?



SCHWANGERSCHAFT, FRUCHTBARKEIT UND FAMILIENPLANUNG

Schwangerschaftsvorsorge

Unabhängig davon, ob Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, oder ein sexuell aktiver Mann, ist es wichtig, während der Behandlung und für eine gewisse Zeit danach eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden. Diese Medikamente können einen Fötus schädigen. Jedes Medikament variiert in Bezug auf mögliche Schädigungen des Fötus und in den Anforderungen an die Empfängnisverhütung.

Zielgerichtete Therapien

- Menschen, die Dabrafenib + Trametinib einnehmen, sollten während der Behandlung und für vier Monate nach der letzten Dosis eine wirksame nichthormonelle Verhütungsmethode wie Kondom, Diaphragma oder Spermizid anwenden. Hormonelle Verhütungsmethoden werden (wegen möglicher Wechselwirkungen mit den Medikamenten) nicht empfohlen.
- Personen, die Vemurafenib + Cobimetinib einnehmen, sollten während der Behandlung und für zwei Wochen nach der letzten Dosis eine wirksame nichthormonelle Verhütungsmethode wie Kondom, Diaphragma oder Spermizid anwenden. Hormonelle Verhütungsmethoden werden wegen möglicher Wechselwirkungen mit den Medikamenten nicht empfohlen.
- Personen, die Encorafenib + Binimetinib einnehmen, sollten während der Behandlung und für einen Monat nach der letzten Dosis eine wirksame nichthormonelle Verhütungsmethode wie Kondom, Diaphragma oder Spermizid anwenden. Hormonelle Verhütungsmethoden werden wegen möglicher Wechselwirkungen mit den Medikamenten nicht empfohlen.

Immuntherapien

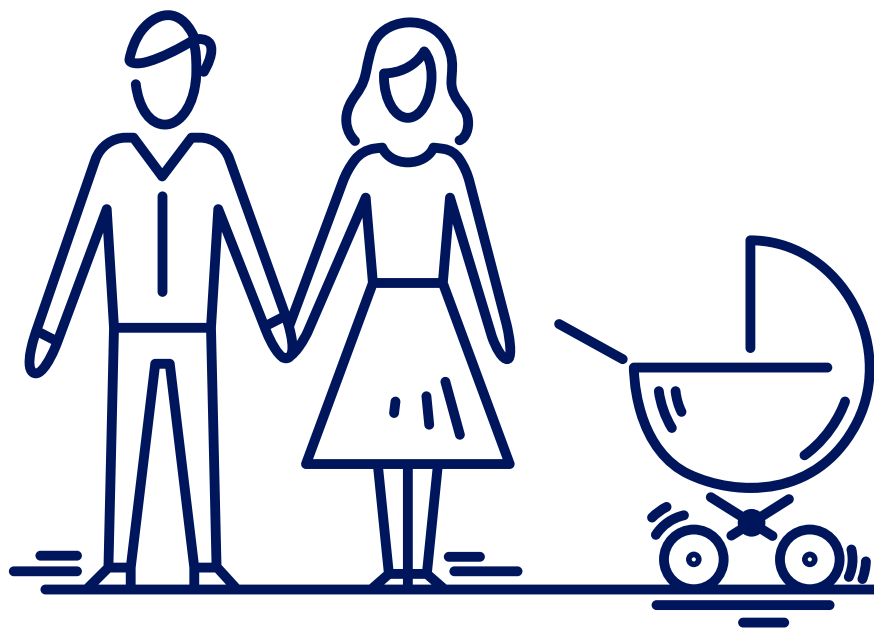
- Bei der Gabe von Nivolumab oder Pembrolizumab oder der Kombination von Nivolumab + Ipilimumab, sollten Sie während der Behandlung und für sechs Monate nach der letzten Therapiedosis eine wirksame Empfängnisverhütung einsetzen.
- Für T-VEC sollten Sie während der Behandlung und für 30 Tage nach der letzten Verabreichung eine wirksame Empfängnisverhütung einsetzen. Geschlechtsverkehr ohne Latexkondom sollte vermieden werden. Eine Patientin, die T-VEC erhalten hat, sollte drei Monate warten, bevor sie schwanger wird. Es muss besonders darauf geachtet werden, dass eine schwangere Frau nicht dem Herpesvirus ausgesetzt wird, da es während der Geburt auf das Baby übertragen werden kann. Enge Kontaktpersonen, die schwanger sind, sollten es vermeiden, während der Therapie den Verband zu wechseln und mit Körperflüssigkeiten von Patienten in Kontakt zu kommen.
- Für IL-2 müssen die Vorteile der Therapie gegen eine mögliche Schädigung eines Fötus abgewogen werden.

FRUCHTBARKEIT/ FAMILIENPLANUNG

Fruchtbarkeit und Familienplanung können wichtige Themen sein, die es zu berücksichtigen gilt. Über die Auswirkungen dieser Medikamente auf die Fruchtbarkeit ist wenig bekannt. Bekannt ist, dass nach Absetzen der gezielten Therapie in der Regel keine langfristigen Nebenwirkungen auftreten und die Medikamente relativ schnell abgebaut werden. Wenn Sie eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden und vier Monate nach Beendigung der Behandlung nicht schwanger werden, ist es unwahrscheinlich, dass das Medikament langfristige Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit haben wird.

Bei der Immuntherapie sind Fruchtbarkeitsfragen aufgrund des Potenzials für langfristige Auswirkungen dieser Medikamente auf das Immunsystem sowohl bei Männern als auch bei Frauen komplexer. Nebenwirkungen können auftreten (einschließlich hormoneller Veränderungen wie Hypophysen- oder Schilddrüsenprobleme), die sich auf die Fruchtbarkeit auswirken können, weil sie zusätzliche Hormonbehandlungen notwendig machen können. Auch hier sollten Sie zumindest vermeiden, die ersten sechs Monate nach Beendigung der Behandlung schwanger zu werden.

Es ist wichtig, vor Beginn der Behandlung ein offenes Gespräch mit Ihrem Onkologie-Team über Ihre Familienplanung zu führen. Vielleicht möchten Sie auch einen Fruchtbarkeitsspezialisten aufsuchen, der mit diesen Problemen bei Krebspatienten vertraut ist. Vielleicht möchten Sie besprechen, ob Sie einige Eizellen / Spermien vor der Behandlung einfrieren können, falls Sie erwägen, später schwanger zu werden. Ihr Onkologie-Team hat vielleicht Adressen von Spezialisten, die hier weiterhelfen können.



GEMEINSAME ENTSCHEIDUNGSFINDUNG

Die folgenden Arbeitsblätter können verwendet werden, um Ihre Behandlungsmöglichkeiten zu bewerten, basierend auf den Faktoren, die für Sie wichtig sind. Es gibt ein Blatt für gezielte Therapie, Immuntherapie und aggressivere immuntherapeutische Optionen (einschließlich Kombinationsansätze).

Arbeitsblatt 1: Gezielte Therapie

Zu berücksichtigender Faktor	Meine Gedanken	Meine Gewichtung				
Mein Tumorstatus (BRAF)		1	2	3	4	5
Erwartete Wirksamkeit der Therapie für meine Situation		1	2	3	4	5
Nebenwirkungen		1	2	3	4	5
Behandlungs-Komfort		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
Sonstige Faktoren		1	2	3	4	5

1 – Überhaupt nicht wichtig

2 – Etwas wichtig

3 – Wichtig

4 – Ziemlich wichtig

5 – Sehr wichtig

Arbeitsblatt 2: Pd-1-gerichtete Einzelwirkstofftherapie (z. B. Nivolumab oder Pembrolizumab)

Zu berücksichtigender Faktor	Meine Gedanken	Meine Gewichtung
Mein Tumorstatus (BRAF)		1 2 3 4 5
Erwartete Wirksamkeit der Therapie für meine Situation		1 2 3 4 5
Nebenwirkungen		1 2 3 4 5
Behandlungs-Komfort		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
Sonstige Faktoren		1 2 3 4 5

1 – Überhaupt nicht wichtig

2 – Etwas wichtig

3 – Wichtig

4 – Ziemlich wichtig

5 – Sehr wichtig

Arbeitsblatt 3: Aggressiver Immuntherapieansatz (Beispiel, Kombinationsimmuntherapie, IL-2)

Zu berücksichtigender Faktor	Meine Gedanken	Meine Gewichtung
Mein Tumorstatus (BRAF)		1 2 3 4 5
Erwartete Wirksamkeit der Therapie für meine Situation		1 2 3 4 5
Nebenwirkungen		1 2 3 4 5
Behandlungs-Komfort		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
Sonstige Faktoren		1 2 3 4 5

1 – Überhaupt nicht wichtig

2 – Etwas wichtig

3 – Wichtig

4 – Ziemlich wichtig

5 – Sehr wichtig

SURVIVORSHIP UND ADVANCED CARE PLANNING

Patienten mit Melanom leben länger als je zuvor, und es ist wichtig, über die Auswirkungen der Krankheit und der Therapien auf Ihr Leben im Allgemeinen nachzudenken. Sie müssen sich mit den emotionalen und physischen Auswirkungen der Behandlung befassen. Angesichts der Herausforderungen, mit denen Sie konfrontiert sind, möchten Sie sich vielleicht mit anderen Patienten vernetzen, die Ihre Erfahrungen mit dem Krebs teilen. Professionelle Hilfe kann ebenfalls in Betracht gezogen werden, um Ängste oder andere starke Emotionen im Zusammenhang mit Ihrer Diagnose anzugehen. Vielleicht wird die Therapie gut anschlagen, aber Sie haben dennoch Angst, dass die Krankheit zurückkommen könnte. Sie können mit Ihrem onkologischen Pflorgeteam zusammenarbeiten, um einen „survivorship care plan“ (etwa: „Pflegeplan für Überlebende“) zu entwickeln. Dieser Plan kann Ihnen dabei helfen, Ihre Gesundheit proaktiv zu erhalten und eine angemessene Krebsnachsorge nach der Behandlung sicherzustellen.

Während Ihr Onkologie-Team daran arbeitet, die bestmöglichen Ergebnisse zu erzielen, ist es unmöglich vorherzusagen, ob sich die Dinge wie erhofft entwickeln. Für eine gute Planung ist es am besten, verschiedene Szenarien zu durchspielen, um sicherzustellen, dass Ihre Wünsche während Ihrer Krebsreise so weit wie möglich berücksichtigt werden. Gute Planung kann alles umfassen, von der Auswahl eines Gesundheitsbevollmächtigten über die Erstellung einer erweiterten Richtlinie bis hin zur Adressierung Ihres Testaments und der Beurteilung, unter welchen Umständen Sie sich aus der Behandlung zurückziehen und in ein Hospiz wechseln möchten.

Diese Art der Planung wird am besten durchgeführt, wenn Sie sich möglichst gut fühlen - wenn Sie diese Art der Planung zu lange aufschieben, sind Sie möglicherweise irgendwann nicht mehr in der Lage, um die Entscheidungen wohlüberlegt zu treffen. Oder Sie haben vielleicht gar keine Möglichkeit mehr, eine entsprechende Planung durchzuführen, was in einer schwierigen Zeit zu zusätzlichem Stress und Unsicherheit für Sie und Ihre Angehörigen führen kann. Eine Hilfestellung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) zur fortgeschrittenen Planung finden Sie im Abschnitt **INFORMATIONSSRESSOURCEN** am Ende dieses Dokuments.

Abschließende Gedanken

Wir hoffen, dass Sie diesen Leitfaden bei der Bewertung Ihrer Behandlungs-Optionen für das Melanom im Stadium IV hilfreich fanden. Unser Ziel war es, Sie in die Lage zu versetzen, mit Ihrem Onkologie-Team zusammenzuarbeiten, um die für Sie beste Entscheidung zu treffen. Wir haben in die Liste unten weitere Ressourcen aufgenommen, die Sie möglicherweise konsultieren möchten, um Ihre Alternativen zu bewerten. Informiert zu sein, versetzt Sie am besten in die Lage, eine aktive Rolle bei diesen wichtigen Entscheidungen zu spielen.



INFORMATIONSSRESSOURCEN

AIM bei Melanom

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

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

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

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



VERTIEFENDE LEKTÜRE AUS WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN

Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020;126:33-44.

Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. (2019). Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:187-194.

Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. (2015). coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med*. 2015;13(Suppl 1):O4.

Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17:2105-2116.

Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36:1658-1667.

Daud A, Pavlick AC, Ribas A, et al. Extended follow-up results of a phase 1B study (BRIM7) of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol*, 2016;34(15 suppl):9510.

Dréno B, Ribas A, Larkin J, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol*. 2017;28:1137-1144.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1315-1327.

Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. 5-year update on COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (enco) + binimetinib (bini) versus enco or vemurafenib (vem) In patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. Abs 1041MO. Presented at the ESMO Congress 2021, September 20, 2021.

Elias ML, Behbahani S, Maddukuri S, John AM, Schwartz RA, Lambert WC. Prolonged overall survival following metastasectomy in stage IV melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1719-1725.

Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer*. 2019;119:97-106.

Gogas HJ, Ribas A, Chesney J. MASTERKEY-265: A phase III, randomized, placebo (Pbo)-controlled study of talimogene laherparepvec (T) plus pembrolizumab (P) for unresectable stage IIIB-IVM1c melanoma (MEL). Abstract 10370. Presented on September 18, 2021. ESMO 2021.

Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1835-1844.

Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC, et al. Melanoma brain metastases - interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treat Rev*. 2020;89:102083. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102083.

Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019;30:582–588.

Hauschild A, Larkin J, Ribas A, et al. Modeled prognostic subgroups for survival and treatment outcomes in BRAF V600-mutated metastatic melanoma: pooled analysis of 4 randomized clinical trials. *JAMA Oncol*. 2018;4:1382-1388.

Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1480-1492.

Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013;31:3182-3190.

Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. (2014). Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1867-1876.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373:23-34.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381:1535-1546.

Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017;28:1631-1639.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:444-451.

National Cancer Institute SEER Database Program. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>. Accessed September 7, 2021.

Pavlick AC, Ribas A, Gonzalez R, et al. Extended follow-up results of phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(15_suppl):9020.

Ribas A, Daud A, Pavlick AC, et al. Extended 5-year follow-up results of a phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutant melanoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26:46-53.

Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell*. 2017;170:1109-1119.e10. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.027. Erratum in: *Cell*. 2018 Aug 9;174(4):1031-1032.

Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2014;15:954-965. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70301-8. Epub 2014 Jul 15. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2014;15:417.

Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:908-918.

^aRobert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30-39.

^bRobert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521-32.

^aRobert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381:626-636.

^bRobert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20:1239-1251.

DANKSAGUNG

Diese Broschüre wurde in Zusammenarbeit zwischen der AIM at Melanoma Foundation und Terranova Medica, LLC erstellt.

Wir danken unserer beratenden Fakultät für die Regie und Überprüfung des Inhalts:

Anna Pavlick, BSN, MSc, DO, MBA

Professor für Medizin, Abteilung für Hämatologie & Medizinische Onkologie
Weill Cornell Medizin College
New York, New York

Dr. Michael A. Postow

Co-Leiter, Melanom Disease Management Team
Memorial Sloan Kettering Krebszentrum
Assistenzprofessor für Medizin
Weill Cornell Medizinische Hochschule
New York, New York

Die Entwicklung dieser Broschüre wurde durch nicht-zweckgebundene Bildungszuschüsse unterstützt von Alkermes; Amgen; Bristol Myers Squibb; und Novartis Pharmaceutical Corporation.

ÜBER AIM AT MELANOMA

Durch Leitung und Finanzierung von Forschungsinitiativen die zu echten Paradigmenwechseln führen, sowie durch die Aufklärung von Patienten, Angehörigen der Gesundheitsberufe und der Öffentlichkeit, setzt sich Aim at Melanoma ein für Überlebende, für ihre Familien und dafür diese Krankheit zu unseren Lebzeiten zu beenden und gleichzeitig das Leben derjenigen zu verbessern, die von dieser Erkrankung betroffen sind.

AIM at Melanoma wurde 2004 gegründet und ist eine globale Stiftung, die sich der Suche nach wirksameren Behandlungen und letztendlich der Heilung von Melanom-Erkrankungen widmet.

AIM at Melanoma widmet sich:

Innovation in der Melanomforschung

Wir glauben, dass die Heilung für Melanome schneller gefunden wird, indem führende globale Forscher zusammengebracht und ihre gemeinsame Forschung finanziert werden. Unsere paradigmenschwielenden globalen Forschungsinitiativen, einschließlich des International Melanoma Tissue Bank Consortium, sind bereit, die Zukunft des Melanoms neu zu gestalten.



Gesetzgebung, Politik & Advocacy

Wir sind die respektierte Stimme des Melanoms quer durch die Vereinigten Staaten, Wenn Medikamente zugelassen. Gesetze ausgearbeitet und die Forschung bewertet wird, sitzt AIM mit am Tisch und spricht laut und deutlich im Namen der Patienten und ihrer Familien. Wir sind vertrauenswürdige Berater für Regierungsbehörden, Medizinische Gremien und Pharmaunternehmen zu kritischen Themen, die Melanom-Patienten betreffen.

Sowohl in den Vereinigten Staaten als auch weltweit bieten wir Patienten und medizinischem Fachpersonal umfassende, leicht zugängliche Informationen über Melanome. Vorbildlich sind die Unterstützungsangebote von AIM für Patienten, Familien und Betreuer – etwa unser Ask-an-Expert-Service, bei dem ein Melanom-Gesundheitsdienstleister Patientenfragen beantwortet, und unser Peer Connect-Programm, das neu diagnostizierte Patienten mit Melanom-Veteranen zusammenbringt für andere Krebsstiftungen.

ANHANG: DIAGNOSE UND ÜBERWACHUNG DES MELANOMS IM STADIUM IV

EINLEITUNG

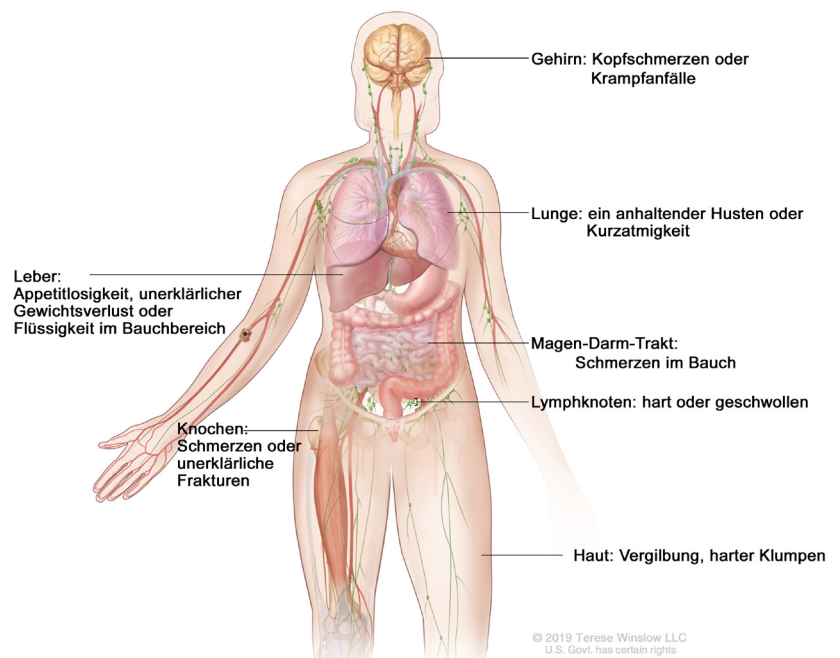
In diesem Abschnitt werden einige der Methoden erläutert, die Ihr Onkologe anwendet, um ein Melanom im Stadium IV zu diagnostizieren und zu bewerten. Sobald bei einem Patienten eine Erkrankung im Stadium IV diagnostiziert wurde, können viele dieser Untersuchungen auch während der Überwachungsphase wiederholt werden.

KLINISCHE ANZEICHEN EINER ERKRANKUNG IM STADIUM IV

Der Verdacht auf ein Melanom im Stadium IV kann aufgrund von bildgebenden Verfahren entstehen, oder Sie Symptome zeigen, die Ihr Gesundheitsteam beunruhigen. Diese Symptome können beinhalten:

- Harte oder geschwollene Lymphknoten
- Harter Knoten auf der Haut
- Fatigue
- Gewichtsverlust
- Gelbfärbung der Haut
- Flüssigkeitsansammlungen im Bauchbereich
- Magenschmerzen

Stadium IV Melanom



Grafik A: Spezifische Symptome im Zusammenhang mit Melanomen, die sich auf verschiedene Regionen des Körpers ausgebreitet haben. Angepasst mit freundlicher Genehmigung von Terese Winslow.

Spezifische Symptome können mit Melanomen in Verbindung gebracht werden, die sich auf bestimmte Regionen des Körpers ausgebreitet haben. Zum Beispiel können Schwierigkeiten beim Atmen oder ein anhaltender Husten mit Lungenmetastasen zusammenhängen. Starke Kopfschmerzen oder Krampfanfälle können auf ein Melanom zurückzuführen sein, das sich auf das Gehirn ausgebreitet hat. Daher ist es wichtig, im Rahmen einer engen Kommunikation Ihr Gesundheitsteam über neue (und unerklärliche) Symptome in Kenntnis zu setzen, nachdem bei Ihnen ein Melanom diagnostiziert wurde - unabhängig vom Stadium. Einige dieser Symptome, die mit der Ausbreitung des Krebses auf bestimmten Körperregionen verbunden werden, sind in Grafik A dargestellt.

Über die klinische Beurteilung hinaus verwendet Ihr Onkologieteam Bildgebung und eine Reihe von Pathologietests, um das Ausmaß von Krebs und seine Eigenschaften zu bestimmen.

BILDGEBUNG

Bildgebung beinhaltet das „Fotografieren“ dessen, was in Ihrem Körper vor sich geht. Bildgebende Verfahren sind sehr wichtige Werkzeuge, die Ihr Onkologie-Team einsetzen wird, um Melanome im Stadium IV zu diagnostizieren und zu überwachen. Diese Verfahren sind hilfreich, um Metastasen zu suchen und auszuwerten. Hier geben wir einen kurzen Überblick über einige dieser bildgebenden Verfahren.

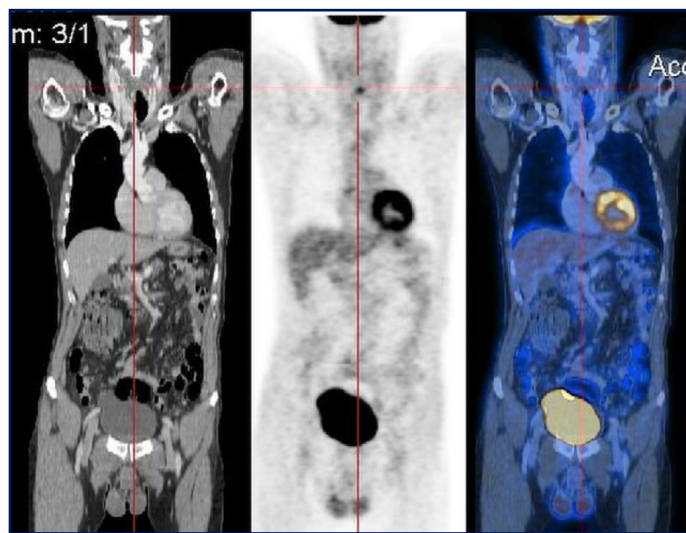
Computertomographie (CT) oder computergestützte Axialtomographie (CAT) ist eine bildgebende Scantechnik, bei der Röntgenstrahlen aus verschiedenen Winkeln benutzt werden, um ein 3-dimensionales Bild Ihres Körperinneren zu machen. CT-Scans können mit oder ohne sogenannte Kontrastmittel durchgeführt werden. **Kontrastmittel** sind Substanzen, die dabei helfen, bestimmte Körperbereiche oder Strukturen hervorzuheben. Dies trägt dazu bei, dass die Bilder, die der Radiologe sieht, leichter zu interpretieren sind. Wir können uns CT-Scans so vorstellen, dass sie uns helfen, Tumore zu finden und ihre Struktur zu erkennen.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET-Scan) ist ein Verfahren, bei dem ein radioaktives Medikament (einen Tracer) verwendet wird. Der Tracer wird in eine Vene injiziert und setzt sich in den Teilen des Körpers ab, die viel Zucker zum Wachstum umsetzen. Wir können uns das Verfahren vorstellen als ein Messung der Funktion (Aktivität) von Zellen. Ein Bereich, der auf einem PET-Scan "aufleuchtet", könnte ein Bereich mit Krebs sein, oder ein Bereich, der durch Arthritis oder Verletzung entzündet ist. Da dieses Verfahren auch auf Aktivitäten anspricht, die nicht mit Krebs in Verbindung stehen, wird ein PET, wie unten beschrieben, oft zusammen mit einem CT-Scan durchgeführt.

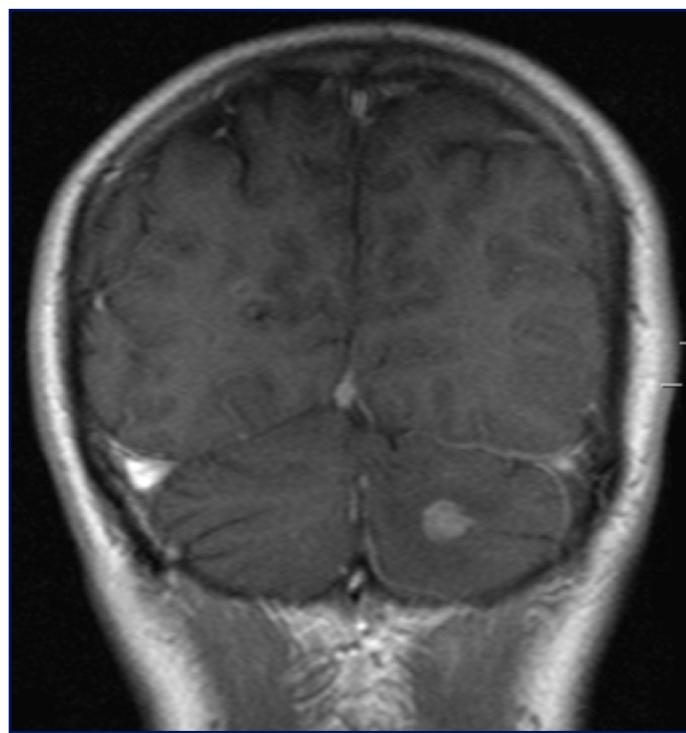


PET / CT ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem CT mit PET kombiniert werden, um detaillierte Informationen über die Struktur (CT) und die Funktion (PET) von Zellen und Gewebestrukturen im Körper zu erlangen. Die Überlagerung von genau ausgerichteten CT- und PET-Bildern hilft dem Radiologen, festzustellen, ob eine verdächtige Region vom Krebs betroffen ist. Ein Beispiel für ein PET/CT-Overlay ist in Grafik B dargestellt.

Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine Scantechnik, bei der Magnete und Radiowellen eingesetzt werden, um Bilder der Organe des Körpers zu erzeugen (siehe Grafik C). Es werden hier keine Röntgenstrahlen verwendet. Manchmal werden bei diesem Verfahren Kontrastmittel eingesetzt, aber das ist nicht immer der Fall. MRT ist das beste Verfahren für die Bildgebung des Gehirns. **Da sich das Melanom häufig auf das Gehirn ausbreitet, sollten alle Patienten mit Melanom im Stadium IV nach Möglichkeit eine MRT des Gehirns haben.** Bei manchen Menschen kann jedoch aufgrund von Metallen in ihrem Körper, oder aus anderen Gründen kein MRT durchgeführt werden. Diese Menschen sollten dann bei Bedarf ein CT des Gehirns erhalten. MRT kann auch verwendet werden, um andere Bereiche des Körpers abzubilden, in denen Weichteile begutachtet werden müssen. Ein MRT-Scan ist strahlungsfrei.



Grafik B. CT (linkes Bild), PET-Scan (mittleres Feld) und PET / CT (rechtes Bild) mit den überlagerten Ergebnissen. Reproduziert von Wikimedia Commons, mit freundlicher Genehmigung von Creative Commons Attribution.



Grafik C. Gehirn-MRT mit Metastasen (weiße Bereiche). Von Wikimedia Commons, mit freundlicher Genehmigung von Nevil Dilmen.

BIOPSIE

Wenn eine bildgebende oder klinische Untersuchung darauf hindeutet, dass Sie ein Melanom im Stadium IV haben, wird höchstwahrscheinlich eine Biopsie durchgeführt, um den Verdacht zu bestätigen. Eine Biopsie kann auch durchgeführt werden, um Gewebe für weitere Analysen durch einen Pathologen zu erhalten. Die verschiedenen Biopsien, die durchgeführt werden können, werden im Folgenden diskutiert.

Hautbiopsie: Wenn bei Ihnen der Verdacht auf Metastasen besteht, die weit von dem primären Tumor entfernt sind, kann eine Hautbiopsie durchgeführt werden. Dabei wird die Stelle oder der Knoten herausgeschnitten und zur Untersuchung an ein Labor geschickt.

Feinnadelbiopsie: Hier entfernt der Gesundheitsdienstleister mit einer dünnen Hohlnadel ein kleines Stück Gewebe, um es auf Krebs zu untersuchen. Das Verfahren wird häufig zur Untersuchung von Lymphknoten oder anderen Strukturen eingesetzt. Manchmal wird ein Lokalanästhetikum verwendet, um den Bereich zu betäuben. Wenn eine Struktur außerhalb der Körperoberfläche untersucht werden muss, wie z. B. Leber oder Lunge, kann eine bildgebende Untersuchung wie Ultraschall (Bildgebung mit Schallwellen) oder ein CT-Scan verwendet werden, um die Nadel zu führen.

Kernnadelbiopsie: Diese Biopsie verwendet eine Nadel mit einem größeren Durchmesser, als bei der Feinnadelbiopsie. Diese Art der Biopsie wird typischerweise verwendet, um Proben aus größeren Tumoren zu entnehmen. Bei diesem Verfahren entfernt der Arzt einen kleinen Gewebezylinder (vielleicht 1.6 millimeter im Durchmesser und einen halben 13 millimeters lang).

Exzisions- oder Inzisionsbiopsie: Bei dieser Art der Biopsie wird der gesamte Tumor (Exzisionsbiopsie) oder ein kleiner Teil eines großen Tumors (Inzisionsbiopsie) entfernt. Diese Art der Biopsie wird oft mit örtlicher oder regionaler Betäubung durchgeführt. Wenn sich der Tumor jedoch in der Brust oder im Bauch (Abdomen) befindet, kann eine Vollnarkose erforderlich sein; d.h. Medikamente werden Sie in einen tiefen Schlaf versetzen.

Lymphknotenexzisionsbiopsie (chirurgische Entfernung): Bei dieser Biopsietechnik wird ein ganzer, vergrößerter Lymphknoten entfernt. Das Verfahren wird manchmal eingesetzt, wenn die Größe des Lymphknotens darauf hindeutet, dass das Melanom den gesamten Lymphknoten übernommen hat.

Endoskopische Biopsie: Dies ist ein Verfahren, bei dem der Arzt einen dicken flexiblen, lichtleitenden Schlauch (ein Endoskop) verwendet, um in verschiedene Teile des Körpers zu schauen. Das Endoskop kann auch verwendet werden, um Gewebeprobe zu entnehmen, die auf Krebs hindeuten. Diese Art der Biopsie kann eingesetzt werden, um eine Probe aus Speiseröhre, Lunge oder Darm zu erhalten.

Laparoskopische, thorakoskopische und mediastinoskopische Biopsien: Diese Biopsien werden eingesetzt, um in Bereiche zu gelangen, die ein Endoskop nicht erreichen kann. Für diese Klasse von Biopsien führt der Chirurg in die betreffenden Körperregion einen Schnitt aus und führt dann einen Schlauch ein, um hinein zu schauen und eine Biopsie vorzunehmen. Der Name des Verfahrens deutet darauf hin, welcher Teil des Körpers untersucht wird (z. B. wird bei der thorakoskopische eine Gewebeprobe aus dem Thorax entnommen).