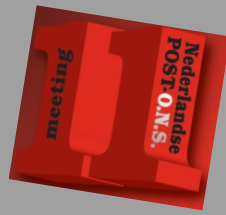


11^e Post O.N.S. Meeting



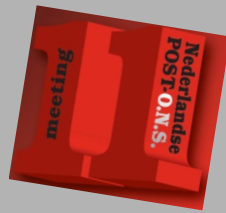
José Koldenhof
Update in melanoma
UMC Utrecht

Inhoud



- Incidentie
- Diagnostiek
- Stagering
- Behandelingen
 - Immunotherapie
 - Targeted therapie
 - PD1
- Huidige stand van zaken

Incidentie (1)



- Kanker nr 1 in Nederland: Huidkanker
- Melanoom:
 - 10% van alle huidkanker
 - 5412 nieuwe gevallen in 2011; > 4% toename per jaar
- Oorzaak mn overdadige blootstelling aan zonlicht in jeugd bij blanke mensen
- Merendeel ontdekt in vroeg stadium
- Komt relatief vaker voor op jonge leeftijd en bij vrouwen
 - Locatie: ♀ onderbenen, ♂ rug

Incidentie (2)



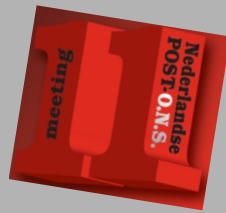
- In 2010: +/- 800 mensen overleden
 - ♀ 350; ♂ 450
- Meer zeldzame vormen
 - Oogmelanoom
 - Melanoom van de slijmvliezen
 - mond, neus-en keelholte, vagina, anus

Diagnostiek (1)



- Belangrijke prognostische factor is de breslowdikte
- Optimaliseren stagering → schildwachtklierprocedure bij stadium \geq IB
- Schildwachtklierprocedure
 - Steeds meer toegepast: +4% tussen 2007-2011
 - Variatie tussen regio's in aantal uitgevoerde procedures
 - Positieve schildwachtklier betekent een ongunstige prognose

AJCC TNM Stagering



- Stadium 1
 - Zonder ulceratie, laesie ≤ 2 mm in diepte
 - Zonder aangedane lymfeklieren of metastasen op afstand
- Stadium II
 - Met ulceratie laesie ≤ 2 mm in diepte of elke laesie >2 mm diep
 - Zonder aangedane lymfeklieren of metastasen op afstand
- Stadium III
 - elke laesie met 1 of meer aangedane lymfeklieren
 - geen metastasen op afstand
- Stadium IV
 - elke laesie met metastasen op afstand

Verschillende vormen van melanoom



Oppervlakkig melanoom



Pigmentloos melanoom



Nodulair melanoom

Diagnostiek (2)



- Radiologie
 - CT scan: vanaf IIIB, IIIC voor een goede stadiering
 - MRI hersenen:
 - » stadium IV altijd (VS)
 - » asymptomatische patiënten niet routinematig (Nederland)
- Lab
 - Leukocytose bij veel ziektevolume
 - Anemie komt veel voor
 - Verhoogd LDH → slechte prognose
- Biopsie van evt. metastase

Behandeling niet gemetastaseerde ziekte



1. Chirurgie

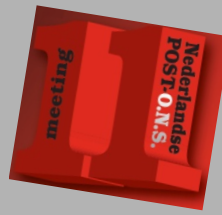
- +/- 90% diagnostische excisie gevolgd door een therapeutische excisie
- Bij ouderen wordt minder vaak een therapeutische excisie verricht na een diagnostische excisie

2. Radiotherapie met curatieve intentie

Behandeling gemetastaseerde ziekte

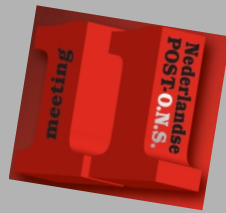
- 75% van de metastasen op afstand treedt binnen 3 jr op
- Palliatieve behandeling: chirurgie, radiotherapie en systeemtherapie
- Systeemtherapie
 - Immunotherapie
 - Targeted therapie
 - PD1

Immunotherapie



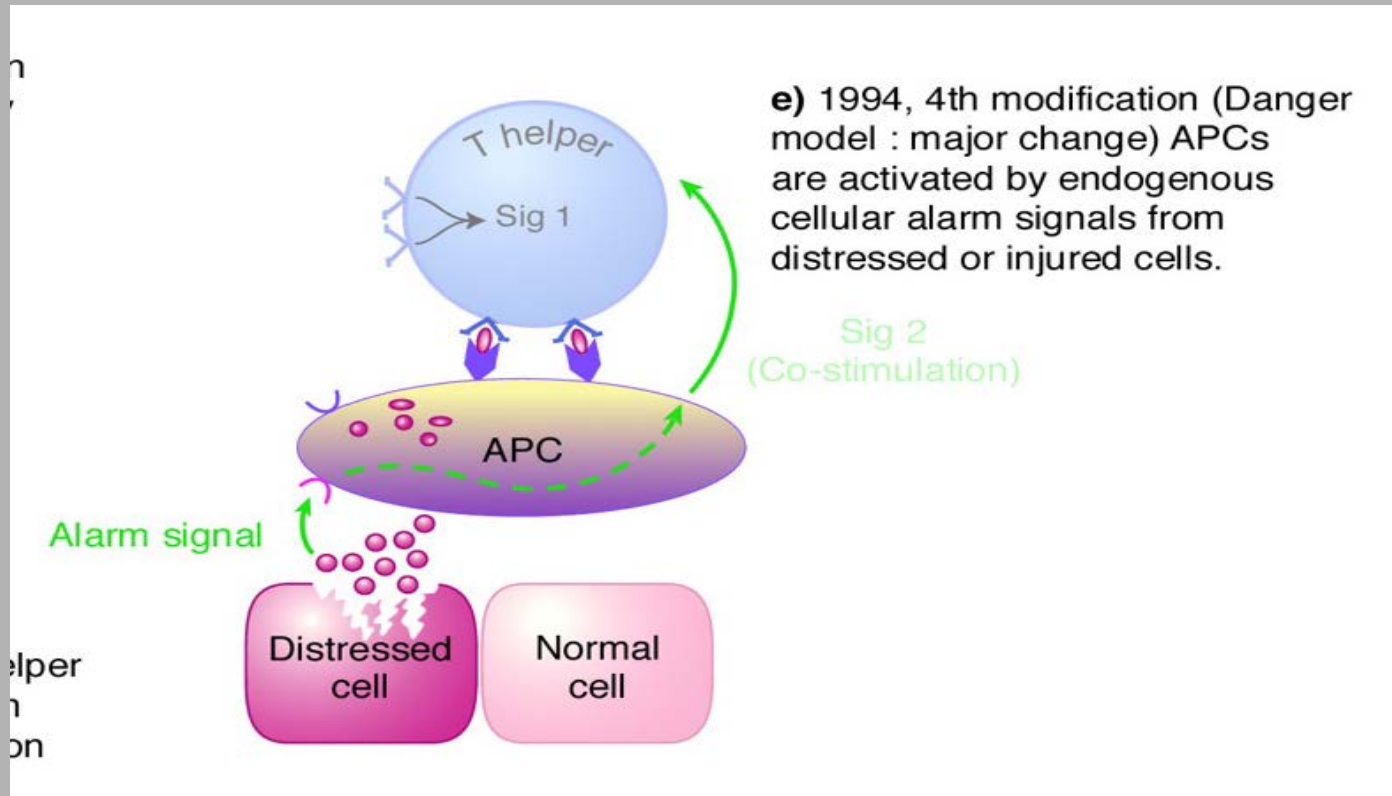
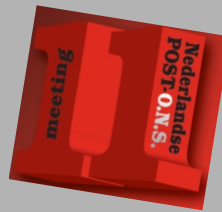
- Langdurige responses bij verschillende vormen van kanker
- Tumoren hebben verschillende manieren om het immuunsysteem te onderdrukken of eraan te ontsnappen
 - Herkennen van defecten waardoor T-cellen toenemen en verspreiden
 - Geprogrammeerde celdood
 - Tumorsuppressorgenen
- Immuno-checkpoint remmers: ipilimumab

Ipilimumab (anti-CLTA-4)



- Patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom (stadium 3 of 4)
- Goede conditie (WHO 0-1)
- Goede orgaanfunctie (mn. $AST < 2 \times ULN$)
- Patiënten mogen een eerdere systemische behandeling hebben gehad

Ipilimumab (anti-CTLA-4) werkingsmechanisme (1)

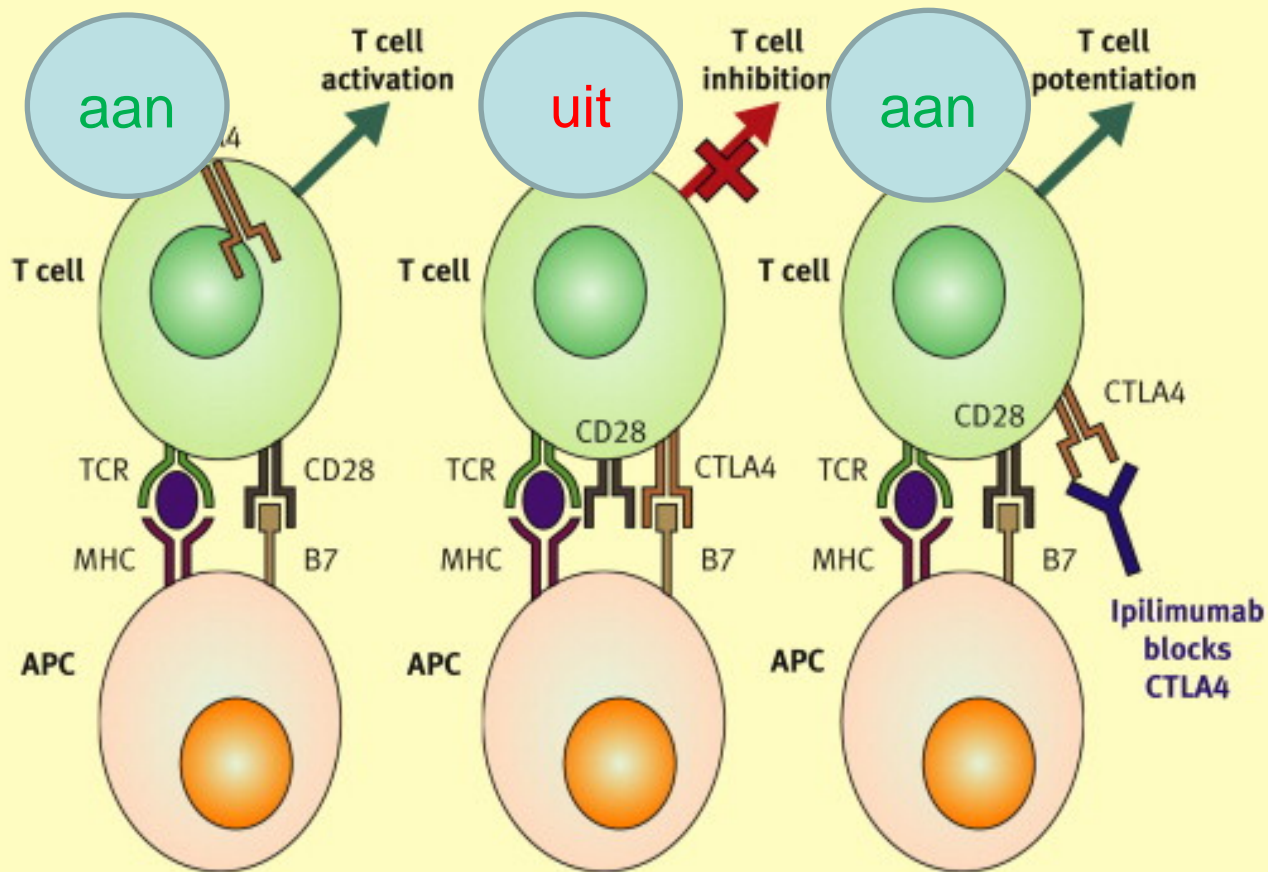


- Volledig human monoklonaal antilichaam (Yervoy©)
- Start activering immuunsysteem wanneer een T cel bep. intracellulaire eiwitfragmenten herkent op de celwand (APC)

Werkingsmechanisme (2)

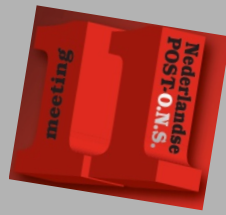


Ipilimumab mechanism of action. Note the blockade of the checkpoint molecule CTLA-4 leading to T cell potentiation



APC, antigen-presenting cell; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T cell receptor.

dus.....

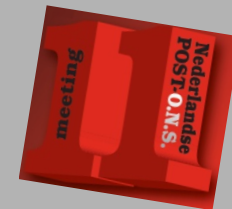


- Ipilimumab potentieert alle actieve immun-responsen
- Normaliter is CTLA-4 een “natuurlijke” rem op T-Cell activatie, die is nu weg
- Daardoor kunnen nu tumorcellen worden afgestoten
- Maar....ook gezonde weefsels kunnen “afgestoten” worden!

Ipilimumab toediening

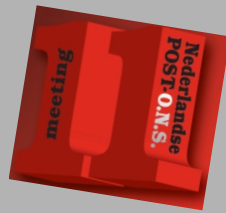
- 3-wekelijkse infusen à 90 minuten
- Geen premedicatie nodig
- Totaal 4 kuren
- Bij respons en meer dan 3 mnd stabiele ziekte kan een nieuwe reeks worden overwogen
- Toxiciteit, gr. 3 of hoger is contra-indicatie voor herbehandeling

Specifieke bijwerkingen



- Werkingsmechanisme kan leiden tot in potentie ernstige en/of levensbedreigende auto-immuniteitgerelateerde bijwerkingen (10-15%)
- Meest voorkomende bijwerkingen
 - Enterocolitis
 - Hepatitis
 - Dermatitis
 - Endocrinologische afwijkingen
- Belangrijk bijwerkingen te behandelen als auto-immuun fenomeen → direct medisch handelen, al dan net tijdelijk stoppen met behandeling, start corticosteroiden

Specifieke bijwerkingen Colitis (1)



- Kan ernstig zijn en komt relatief vaak voor (30-35%).
- Treedt op ci. 5 wkn na 1^e toediening
- Klachten: diarree, buikpijn, misselijkheid, niet kunnen eten/drinken, bloed bij ontlasting

Specifieke bijwerkingen Colitis (2)



- Behandeling
 - Gr. 1 symptomatisch behandelen, loperamide
 - Gr. 2. coloscopie en start orale corticosteroiden
 - Onvoldoende resultaat < 24 uur → stop ipilimumab
 - Gr. 3-4: staken therapie, ziekenhuisopname, start hoge doses iv steroiden
 - consult MDL overwegen anti-TNF therapie (influximab) bij onvoldoende reactie < 1 week

Specifieke bijwerkingen Hepatitis



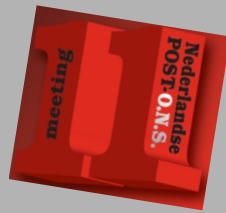
- Prevalentie 2-9%
 - vaker bij combinatie therapie
- Dosis afhankelijk
- Treedt op 6-7 wkn na 1^e toediening
- Diagnostiek: uitsluiten alternatieven zoals virale hepatitis en ziekteprogressie
- Behandeling
 - Gr. 3-4: therapie staken, corticosteroiden
 - Onvoldoende effect: overweeg CellCept 2dd500mg

Specifieke bijwerkingen Huidafwijkingen



- Jeukende rash +/- 40%
 - Zelden ernstig: toxische epidermale necrolysis, Stevens-Johnson syndroom
- Treedt op 3-4 wkn na 1^e toediening
- Behandeling:
 - Gr. 1-2: topical steroïden en antihistaminica voor jeuk
 - Gr. 2 (aanhoudend) of Gr. 3-4, staken therapie en orale corticosteroïden
 - Antibiotica helpt niet

Specifieke bijwerkingen Endocrinologisch (1)



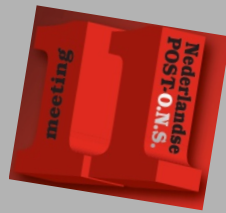
- Onderdrukking van alle hormoonfuncties
 - Hypofysitis, abnormale schildklierfuncties, adrenale insufficiëntie
- Mechanisme nog niet volledig duidelijk
- Hypofysitis
 - Relatief zeldzaam (1-6%)
 - Ontstaat ci. 6-7 wkn na 1^e toediening
 - Mogelijke klachten: hoofdpijn, misselijkheid, draaiduizeligheid, gedragsverandering, visusklachten, hypotensie en moeheid/zwakte

Specifieke bijwerkingen Endocrinologisch (2)



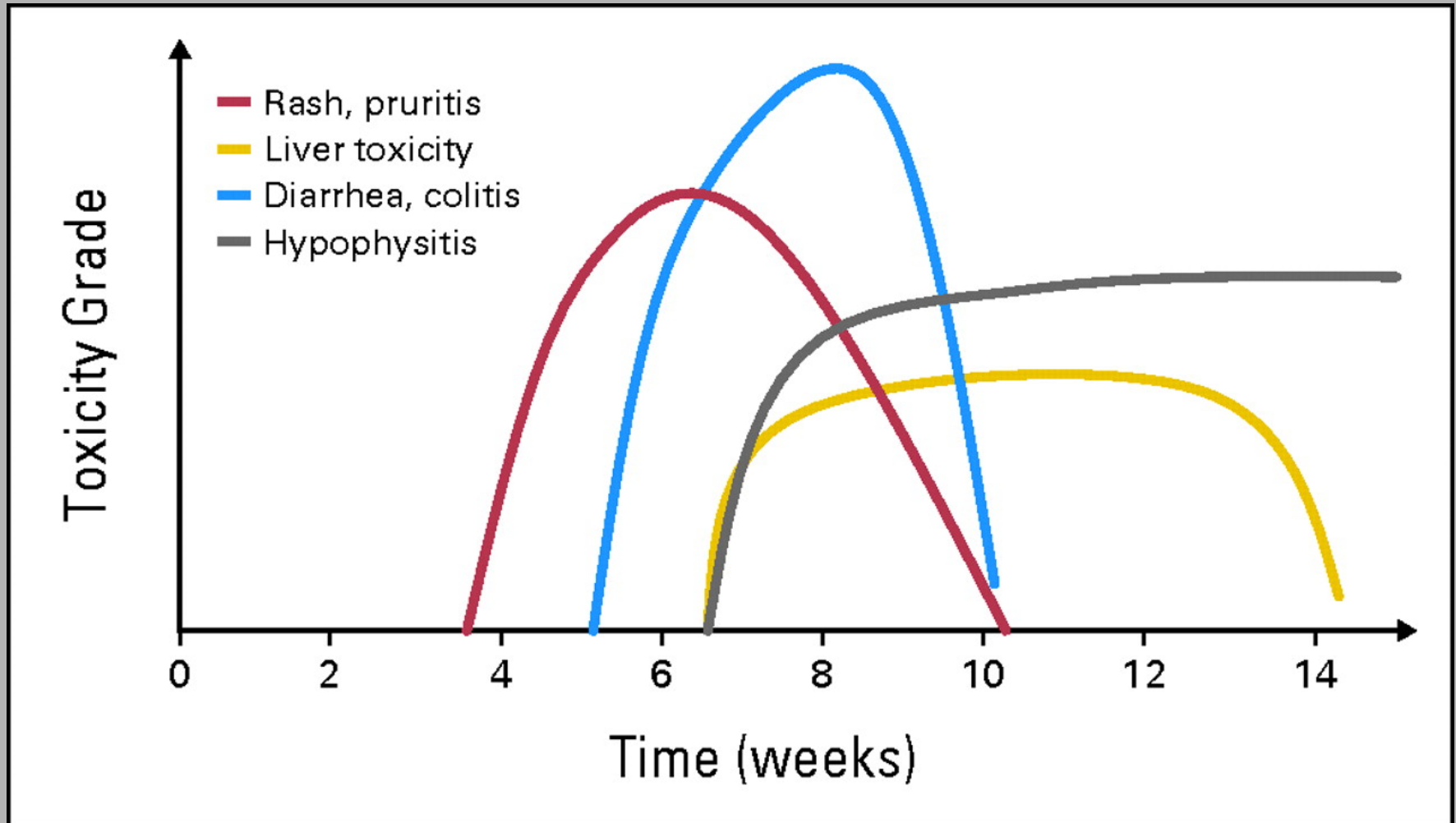
- Behandeling hypofysitis:
 - Adequate hormoonsubstitutie (evt. consult endocrinologie)
 - Gr. 3-4 acute klachten tgv van zwelling hypofyse (MRI)
 - start steroiden en stop therapie
 - Kan blijvende hormoondeficiënties opleveren

Andere auto-immuungerelateerde bijwerkingen



- Oogafwijkingen
 - conjunctivitis, uveitis, scleritis
- Pneumonitis
- Sarcoidose
- Pancreatitis
- Systemische vasculitis
- Neurologische complicaties
 - posterior reversibele encephalopathie syndroom, temporale arteritis

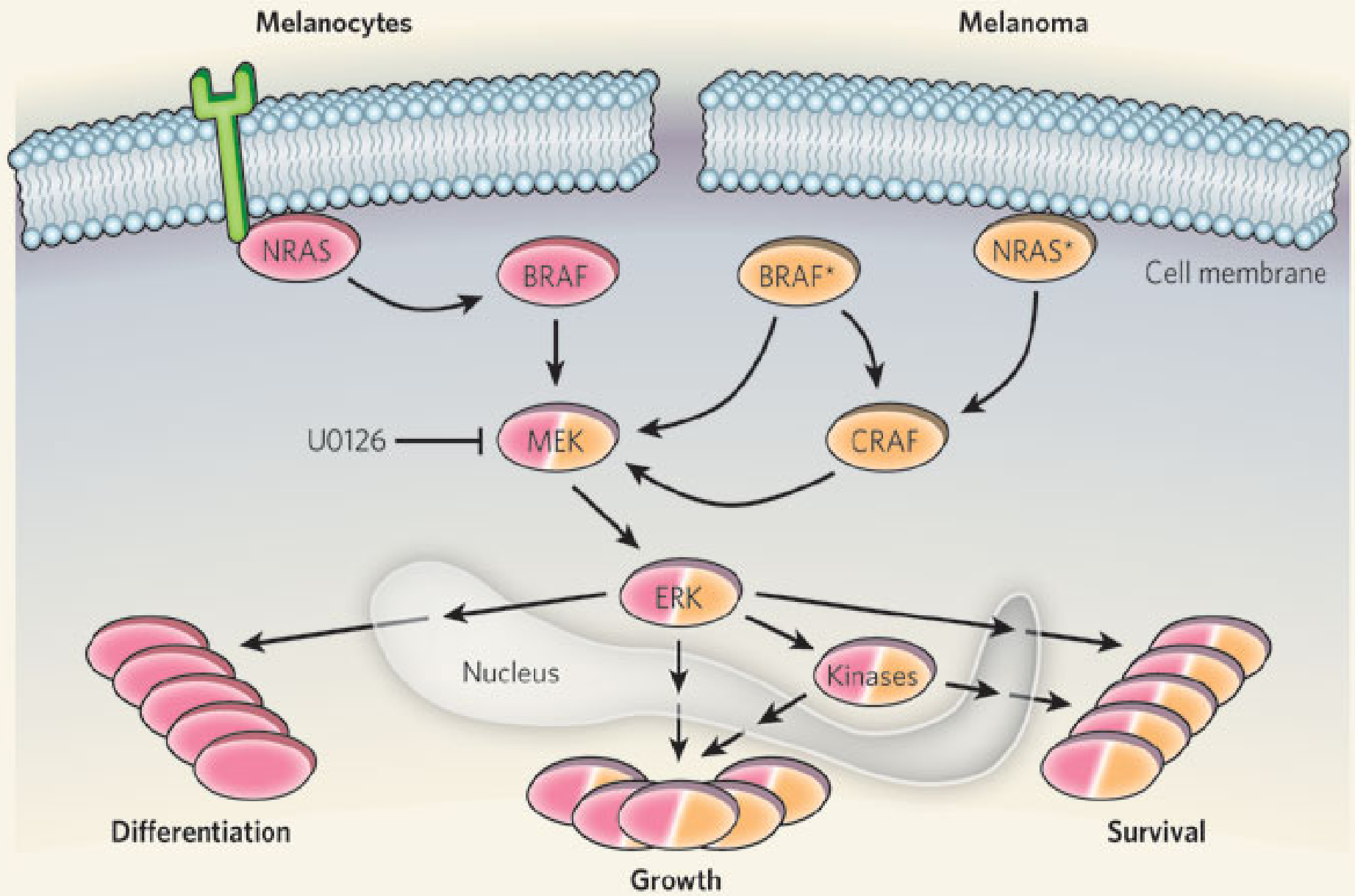
En... Wanneer en in welke mate kunnen we die verwachten



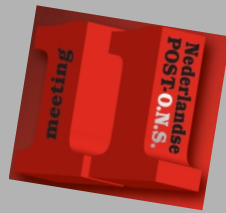
BRAF remmers



- Targeted therapie/ Doelgerichte behandeling
- 40-60% melanomen heeft een BRAF mutatie (meestal V600E-mutatie)
- 2 geregistreerde BRAF remmers
 - Vemurafenib (Zelboraf®, Roche)
 - Dabrafenib (Tafinlar®, GSK)

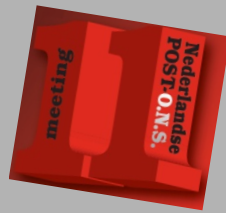


Vemurafenib uitkomsten fase 3 studie



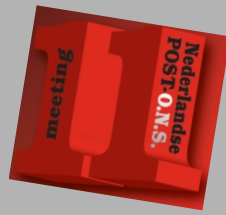
- 675 patiënten inoperabel of gemetastaseerde BRAF+ melanoom
- Vemurafenib vergeleken met dacarbazine
- Resultaten
 - Vemurafenib respons 48% vs dacarbazine 5%
 - Progressievrije overleving: toename 2,5 mnd
 - Totale overleving: toename mediaan 8 mnd
 - Responsen treden snel op, mediaan 1,5 mnd
 - Resistentie treedt op na +/- 6 mnd

Dabrafenib uitkomsten fase 3 studie



- 250 patiënten met inoperabel of gemetastaseerde BRAF+ melanoom
- Dabrafenib versus dacarbazine
- Resultaten
 - Respons: dabrafenib arm 50% versus 6%
 - Progressievrije overleving 3,8 mnd langer dacarbazine arm
 - Na progressie 28 patiënten (44%) cross over van dacarbazine-groep naar dabrafenib.
 - 13 patiënten (46%) partiële respons

Behandeling met Vemurafenib of Dabrafenib



- Oncolytica
- Levering via ziekenhuisapothek
- Vemurafenib: 2 dd 960 mg
- Dabrafenib: 2 dd 150 mg
- Behandelkosten rond €8500/ 4 weken

Bijwerkingen BRAF remmers (1)



- ECG afwijkingen: QT verlenging
- Afwijkende leverwaarden
- Haaruitval
- Gewrichtspijn
- Misselijkheid
- Vermoeidheid

Bijwerkingen BRAF remmers (2)



- Dermatologisch:
 - lichtgevoeligheid
 - plaveiselcelca vd huid, huidpoliepen, nieuwe melanomen
 - rash
- Oogafwijkingen
 - Uveitis
- Bijwerkingen reden voor dosisaanpassingen
 - Vemurafenib 38%; Dabrafenib 28%



huidpoliepen



Plaveiselcelcarcinoom van de huid



lichtgevoeligheid

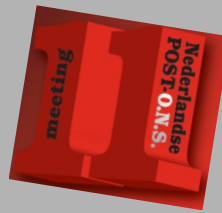
Nieuwe behandelingen (1)



- Nog in onderzoeksverband: anti-PD1
- Programmed death 1 (PD-1)
- Expressie van PD-L1 bij meerdere tumorsoorten
- Voorbeeld monoklonaal antilichaam tegen PD-1 (MK-2475 = nivolumab) en (MPDL-3280, MEDI 4332)

- Immuno-checkpoint remmers
- Herstel van een antitumor respons

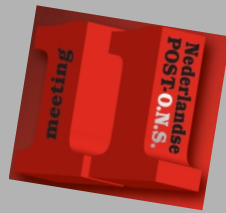
Nieuwe behandelingen (1)



Resultaten fase I/II onderzoek bij 107 melanoom patiënten

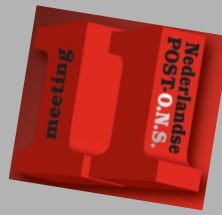
- Nivolumab (anti-PD-1)
- Totale respons 31% / 7% had stabiele ziekte
- mediane duur van respons 24 mnd
- mediane overlevingsduur 17 mnd
- 43% in leven na 2 jaar.

Nieuwe behandelingen (2)



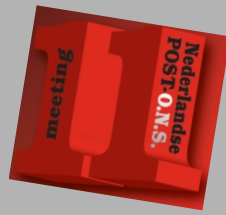
- Minder bijwerkingen dan ipilimumab
- vooral immuno-gerelateerde bijwerkingen (58%)
 - huidafwijkingen (38%)
 - gastrointestinale bijwerkingen (19%)
 - Endocrinologische afwijkingen (14%)
- 5% grade 3-4 immunologische bijwerkingen
- Wordt nu onderzocht in fase 3 verband bij patiënten met een al dan niet eerder behandeld melanoom

Overige mutaties bij melanomen



- Ras-Raf-MEK-ERK signaalpad
 - BRAF inhibitors for V600 mutations
 - MEK inhibitors for BRAF or NRAS mutaties
 - C-KIT mutaties
 - CMET mutaties
 - GNA-Q en GNA-11 bij oogmelanomen

Combinatie behandeling



BRAF remmer (dabrafenib) gecombineerd met MEK remmer (trametinib)

- VS: FDA goedgekeurd via versnelde procedure
- Europa: 'normale' procedure gevolgd
- Minder bijwerkingen
- Minder resistentie
- In Nederland beschikbaar in onderzoeksverband

Huidige stand van zaken in Nederland

- Behandeling enorm veranderd in +/- 3 jaar
- Systemische therapie bij inoperabel of gemetastaseerd melanoom
 - Eerstelijn: Ipilimumab (indien fysiek mogelijk)
 - Tweedelijn bij BRAF+
 - Combinatietherapie: dabrafenib/ trametinib
 - Monotherapie: vemurafenib of dabrafenib

Conclusies

- Er is een tsunami aan nieuwe middelen tegen melanomen
- Er is ineens een behandelperspectief
- Dit gaat gepaard met nieuwe bijwerkingen
- Patiënten moeten hierover goed worden voorgelicht
- Vroegsignalering van symptomen is nodig om dosisaanpassingen te voorkomen
- We hebben kennis nodig over wat patiënten nodig hebben om deze behandelingen vol te houden

Met dank aan
Brianna Hoffner
Matthew Burke

