

Yleislääkäripäivät 2022:

# MELANOMBEHANDLING PÅ 2020-TALET

Micaela Hernberg, docent, linjedirektör  
Linjen för Solida Tumörer, HUS Cancercentrum

25.11.2022

# BINDNINGAR

**Föreläsningar: BMS, MSD, Novartis**

**Advisory Board: BMS, MSD, Novartis, Roche**

**Konsultering: MedEngine, BMS, Pierre Fabre**

# DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING AV MELANOM ÄR TEAMARBETE

## Patienten söker sig för att visa upp/ta bort hudförändring till:

- Arbetshälsovård/HVC-läkare/Dermatolog/Kirurg
- Helst excision med liten marginal vs biopsi
- Vävnadsprovet undersöks av en dermatopatolog: om det är frågan om melanom, krävs vanligtvis ytterligare behandling
- Dermatolog/plastikkirurg gör re-excisionen

## Behandlingen planeras på hudtumörmötet:

- Uppfylls kriterierna för väktarknutsbiopsi?
- Uppföljning
- Recidiv och metastaser

## Undersökningar:

- Patologutlåtande
- Molekylpatologi (BRAF, NRAS, KIT)
- Datortomografi

## Hudtumörteamet



# RISKBEDÖMNING

## Prognostiska faktorer

- Breslow (mm)
- Ulceration, inflammation
- Mitoser
- Histologisk typ
- Mikroskopiska satelliter
- Metastasering i väktarknutor

## Histologiska typer

- Lentigo maligna melanom (5-15 %)
- Superficiellt spridande (50-75 %)
- Nodulärt (15-35 %)
- Akralt (5-10 %)

## Molekylpatologi

- BRAF (40-60 % pos.)
- cKIT (akraliset ja limakalvomelanoomat: 10-20 % pos.)
- NRAS (15-25 % pos.)
- HUSLAB: NGS-paneeli sisältää nämä

## Radiologisk utvärdering

- Ultraljud av lymfkörtelregioner
- Datortomografi
- MRI

# UPPFÖLJNING OCH BEHANDLING ENLIGT RECIDIVRISK

## 1. Låg recidivrisk: 5-årsprognos >95 %

(Premaligna tumörer och < 2 mm icke-ulcererade melanom)

- Behöver inte uppföljning. Patienterna bör informeras om en förhöjd livslång risk för melanom

## 2. Moderat recidivrisk: 5-årsprognos 90-95 %

(Stadium IIA (1-2.0 mm ulcererade melanom och > 2-4.0 mm icke-ulcererade melanom))

- Uppföljning av patienter med medelhög recidivrisk sker i två år vid en palstikkirurgisk enhet, sedan i öppen vård upp till 5 år efter primär operation

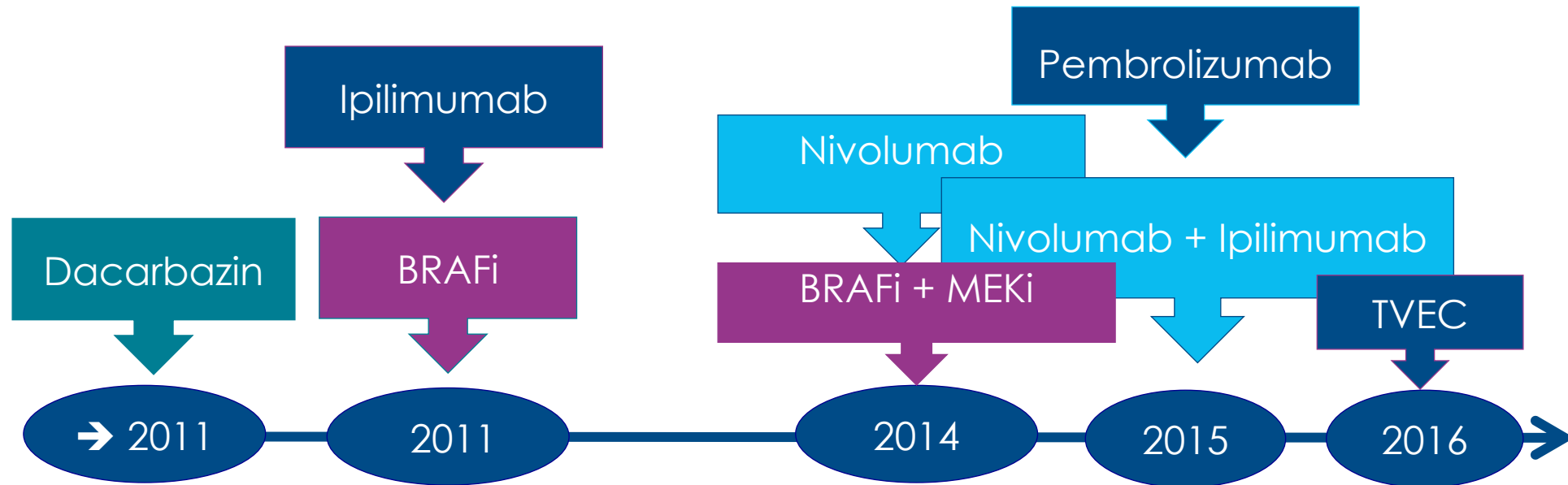
## 3. Medelhög och hög recidivrisk: 5-årsprognos 30–95 %

(Stadium IIBC (lokala > 2-4 mm ulcererade melanom, lokalt spridda melanom (Stadium III) samt metastaserat melanom (Stadium IV)))

- Adjuvantbehandling/uppföljning i fem år på HUS Cancer Centrum. I uppföljningen ingår datortomografier och mottagningar.
- Behandling av metastaserat melanom + därpå följande uppföljning

TNM-luokka ja LEVINNEISYYS: (AJCC V8, Gershenwald et al, CA Cancer J Clin 2017; 67:472-492)					
T-luokka	Breslow	N-luokka	M-luokka	STAGE	5v Ennuste (%)
T3b	> 2.0-4.0 mm + uls	N0	M0	IIB	87
T4a	> 4.0 mm, ei uls	N0	M0	IIB	87
T4b	> 4.0 mm + uls	N0	M0	IIC	82
T0	Tuntematon	N1b, N1c	M0	IIIB	83
T0	Tuntematon	N2b, N2c, N3b tai N3c	M0	IIIC	69
T1a/b-T2a		N1a-N2c	M0	IIIA	93
T1a/b-T2a		N1b/c tai N2b	M0	IIIB	83
T2b/T3a		N1a-N2b	M0	IIIB	83
T1a-T3a		N2c tai N3a/b/c	M0	IIIC	69
T3b/T4a		Mikä tahansa N ≥ N1	M0	IIIC	69
T4b		N1a-N2c	M0	IIIC	69
T4b		N2a/b/c	M0	IIID	32
Any T, Tis		Any N	M1	IV	Ei määritetty

# NYA MEDICINER FÖR MELANOMBEHANDLING

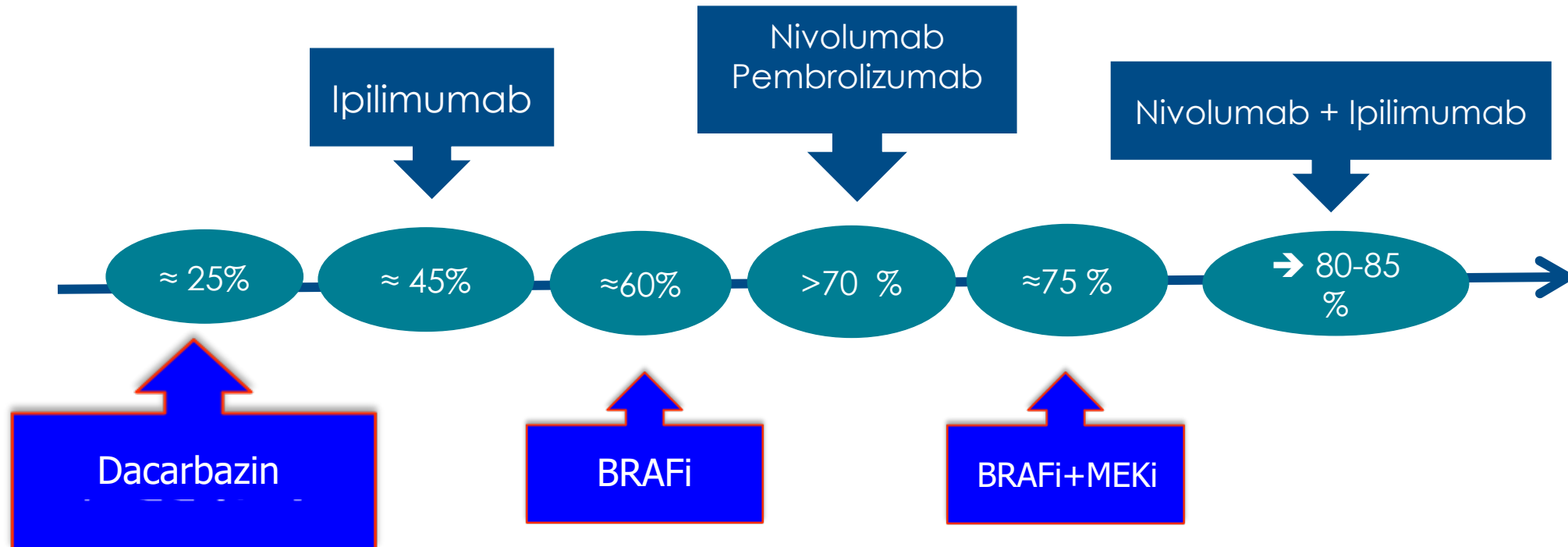


**BRAFi** = BRAF inhibitor

**BRAFi + MEKi** = BRAF + MEK inhibitorkombination

**TVEC** = onkolytisk virusbehandling

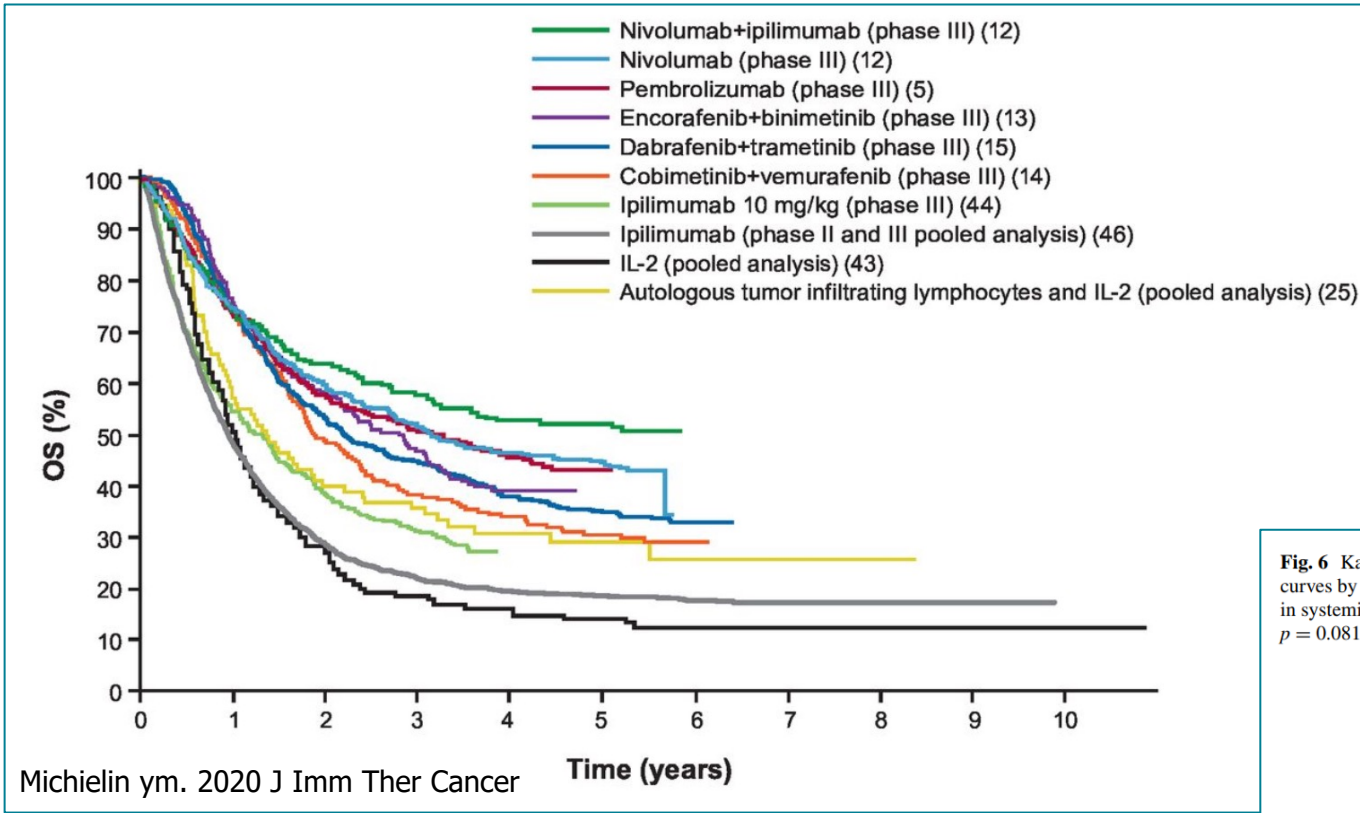
# 1-ÅRS PROGNOS (%) FÖR METASTASERAT MELANOM



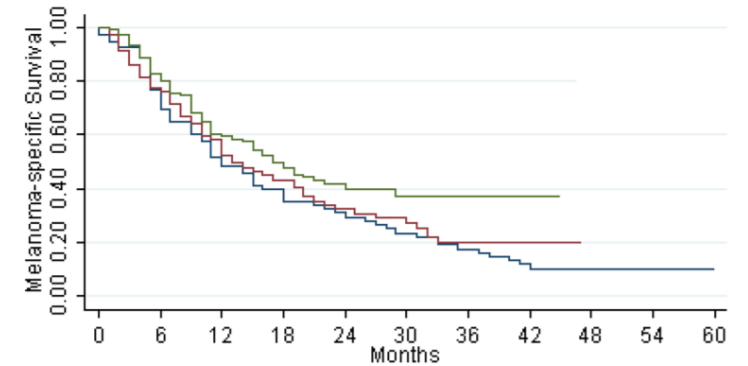
**BRAFi** = BRAF inhibitor

**BRAFi + MEKi** = BRAF + MEK inhibitor combination

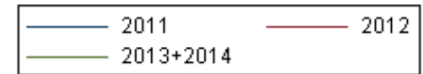
**TVEC** = onkolytisk virusbehandling



**Fig. 6** Kaplan–Meier survival curves by year entry stage IV in systemically treated patients,  $p = 0.081$



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
2011	68	52	35	27	21	16	12	8	7	3	1	
2012	70	54	39	29	20	16	10	5	0	0	0	
2013+2014	114	94	66	47	27	11	3	1	0	0	0	



Forschner ym. 2017, J Cancer Res Clin Oncol



# ONKOLOGISK BEHANDLING AV MELANOM

## Stadium IIBC (lokala >2-4 mm melanom med ulceration):

- Adjuvantbehandlingsindikation för anti-PD1 – behandling 2022

## Lokalt spridda melanom (stadium IIIB-D):

- Adjuvantbehandling med immunoterapi eller B-raf mediciner för patienter med BRAF muterat melanom

## Metastaserat melanom (stadium IV):

- I första hand immunoterapi eller målinriktad behandling för patienter med BRAF muterat melanom
- Cytostat, TVEC

# METASTASERAT MELANOM

- Inoperabelt stadium III eller IV melanom
- En grupp biologiskt heterogena sjukdomar
- Behandlingens mål är att maximera residivfri tid
- 50-75% får i något skede hjärnmetastaser
- Melanomcellernas mutationsbörda är hög
- De vanligaste metastaslokaliseringarna: Hud, lymfkörtlar, subcutis, lungor, lever, hjärna, skelett, övriga organ

# BEHANDLINGSMÖJLIGHETER FÖR METASTASERAT MELANOM

## Solitär metastas

- Operation (lung-, hjärn-, levermetastaser)
- Strålbehandling
- +/- läkemedelsbehandling som adjuvantbehandling efter operation eller som enda behandling

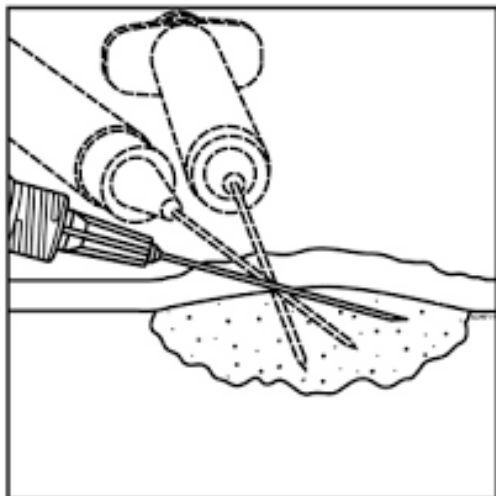
## Lokalt recidiverande melanom

- T-VEC
- ILP (Isolerad extremitetperfusion)
- Strålbehandling
- Kirurgi
- Medicinsk behandling

## Multipla metastaser

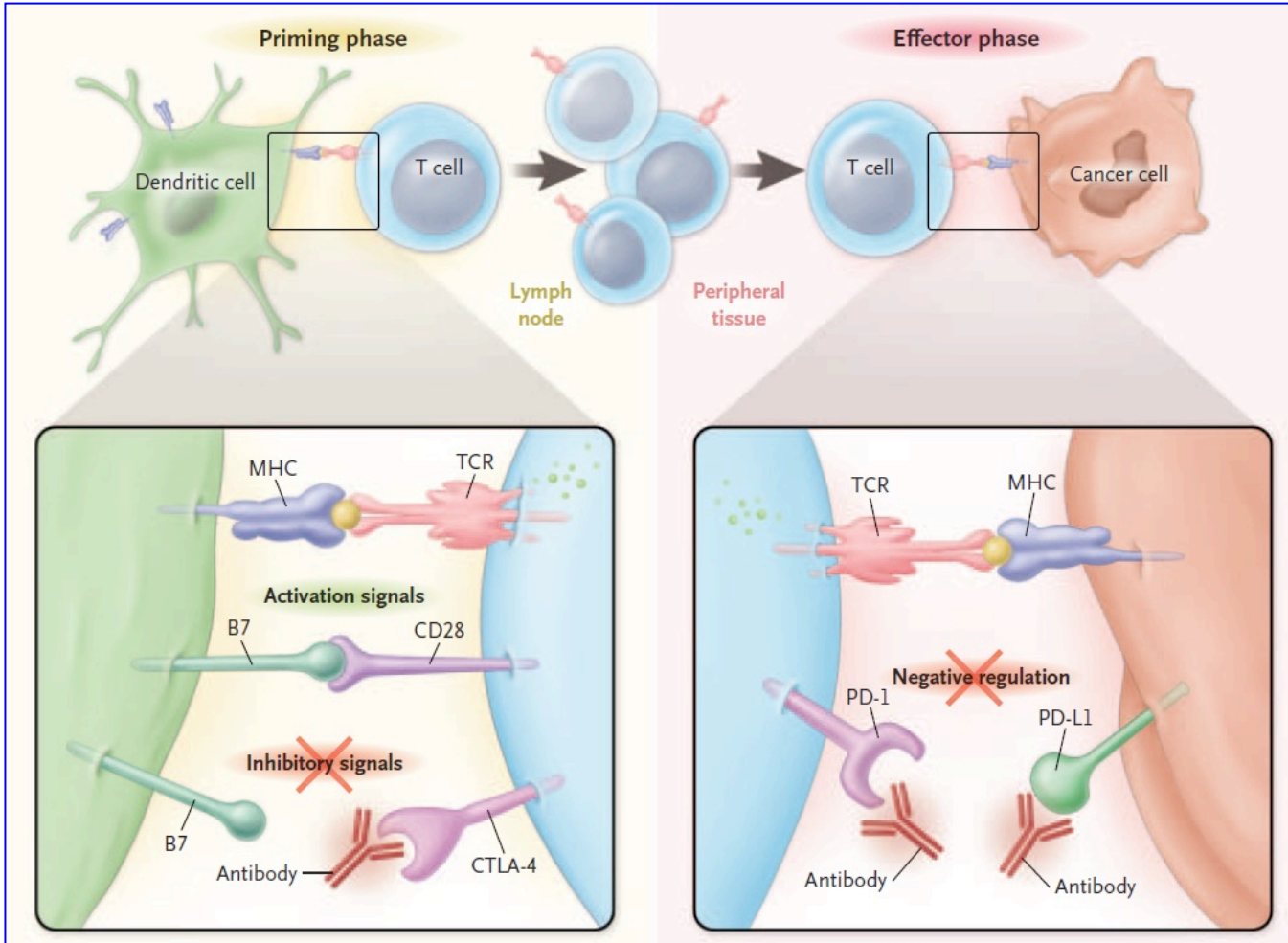
- Läkemedelsbehandling: immunoterapi, målinriktade mediciner, cytostat
- Palliativ behandling

# T-VEC (TALIMOGENLAHERPAREPVEK, IMLYGIC)



- Immunoterapi med onkolytiskt HSV-1 virus
- **Indikation:** inoperabelt lokalt spritt eller metastaserat melanom utan visceralmetastaser (stadium IIIB, C, IV M1a)
- **Vanligaste biverkningar:** trötthet (50,3 %), frossa (48,6 %), feber (42,8 %), illamående (35,6 %), influensaliknande symptom (30,5 %) och smärta vid injektionsstället (27,7 %)
- **ORR 26.4%**, långvariga (6 mån) behandlingsvar 16.3%
- Injiceras direkt in i metastasen
- Maximalvolym 4 ml delas enligt metastasernas storlek upp
- Dosering med 2-3 veckors mellanrum
- Behandlingstid 6 månader eller tills lesionerna försvinner

# IMMUNOTERAPI: CHECKPOINT INHIBITORER



Blockering av inhibitoriska signaler

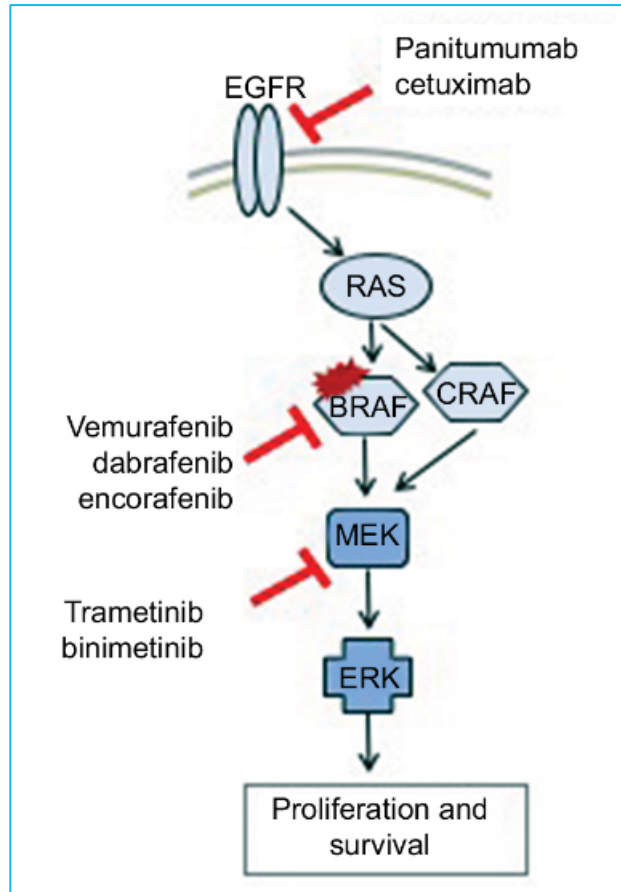


Förstärkning av co-stimulatoriska signaler

# MÅLINRIKTAD BEHANDLING

Hud med ljusskada:

HUS<sup>+</sup>



Hud utan ljusskada:

60% BRAF  
20% NRAS  
0% KIT

Melanom som utgår  
från slemhinnor:

10% BRAF  
5% NRAS  
39% KIT

10% BRAF  
10% NRAS  
28% KIT

Akrala melanom  
(fotsulor, under naglar)

20% BRAF  
10% NRAS  
36% KIT

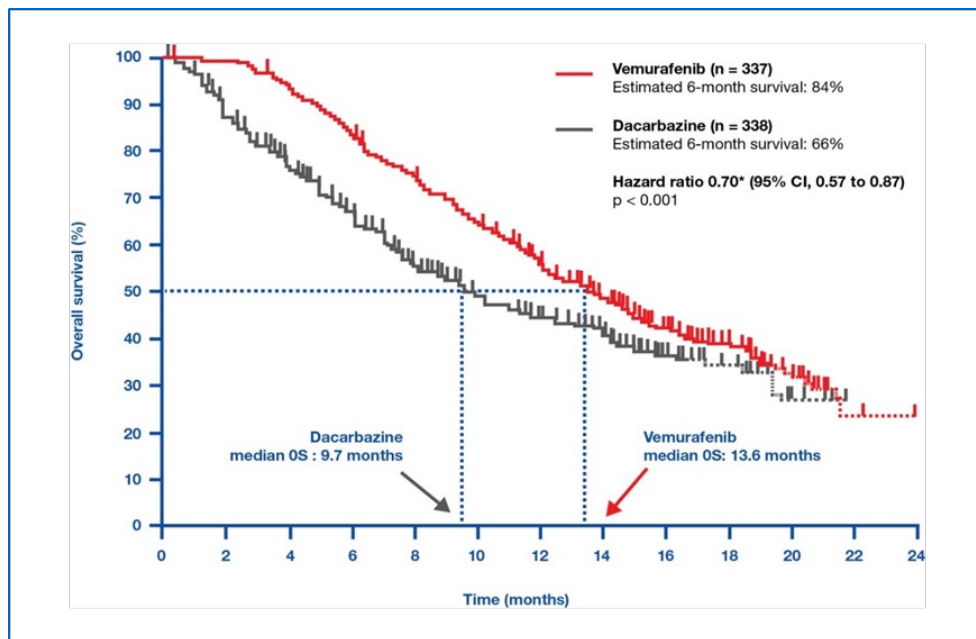
- Förekommer i cancerceller
- Förutsättning för BRAF-inhibitorbehandling är förekomsten av BRAF-V600 mutationen (40-50% av alla melanom).
- V600E 80-90%, V600K 5-12%, övriga sporadiskt
- Bestäms från primär tumör eller metastas i första hand med BRAF V600E immunfärgning
- För negativa görs PCR-baserad NGS-panelmutation (BRAFFV600K, NRAS, KIT)

# MÅLINRIKTAD BEHANDLING AV MELANOM

- Snabba behandlingsvar (<1 mån)
- Ca 50 % får ett signifikant behandlingsvar och upp till 90% av patienterna har nytta av behandlingen

## Vemurafenib vs Dacarbazine; BRIM3, Chapman et al 2012

- Median OS: 13.6 vemurafenib vs 9.7 mån DTIC
- Median PFS: 6.9 vemurafenib vs 1.6 mån DTIC
- ORR 57% vemurafenib vs. 8.6% DTIC

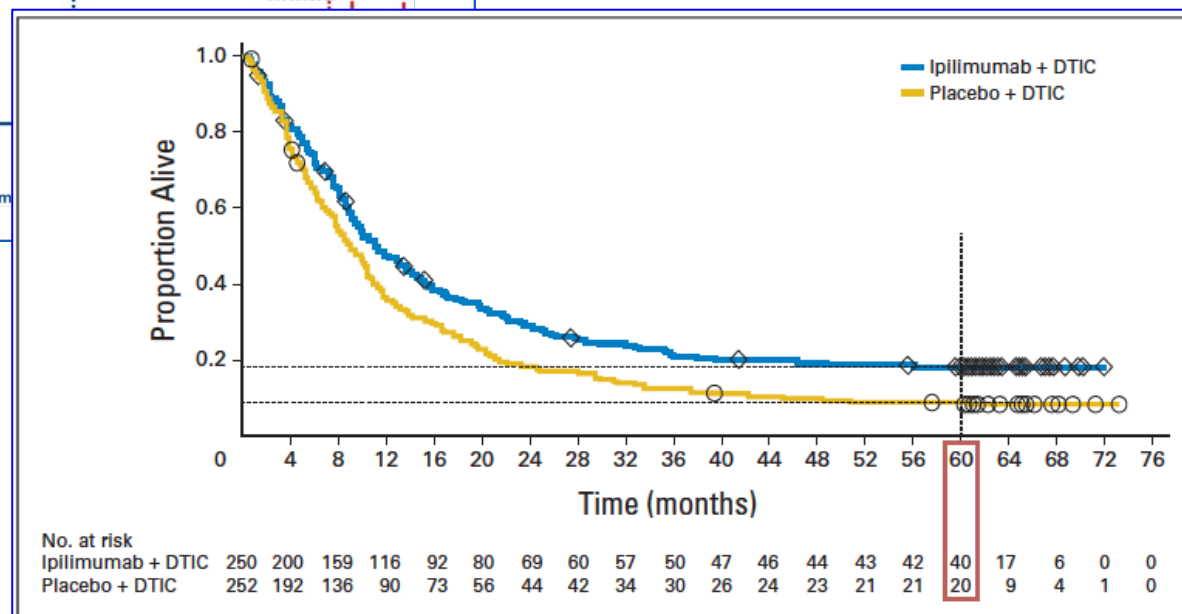
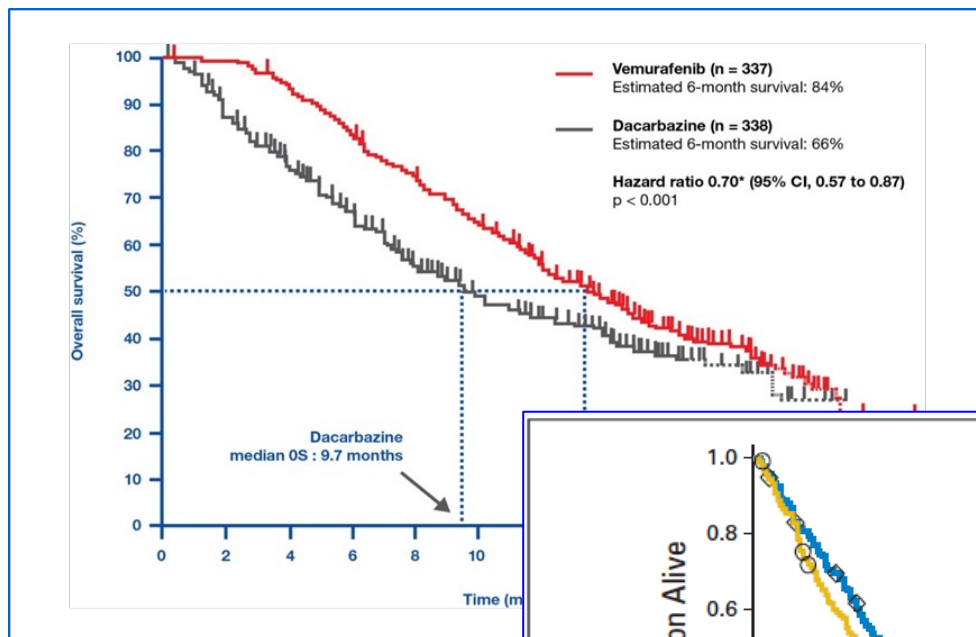




### Vemurafenib vs Dacarbazine; BRIM3, Chapman et al 2012

- Median OS: 13.6 vemurafenib vs 9.7 mån DTIC
- Median PFS: 6.9 vemurafenib vs 1.6 mån DTIC
- ORR 57% vemurafenib vs. 8.6% DTIC

### Ipilimumab + Dacarbazine vs Dacarbazine; JCO Maio et al, 2015

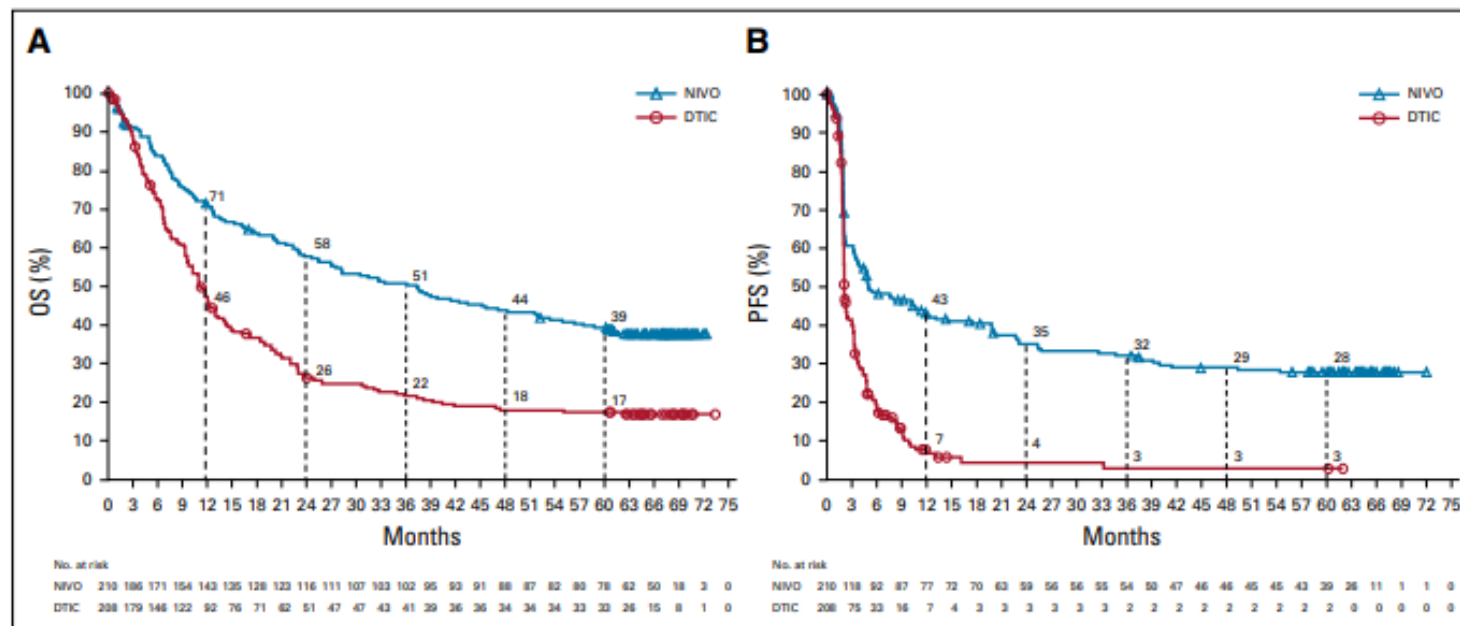
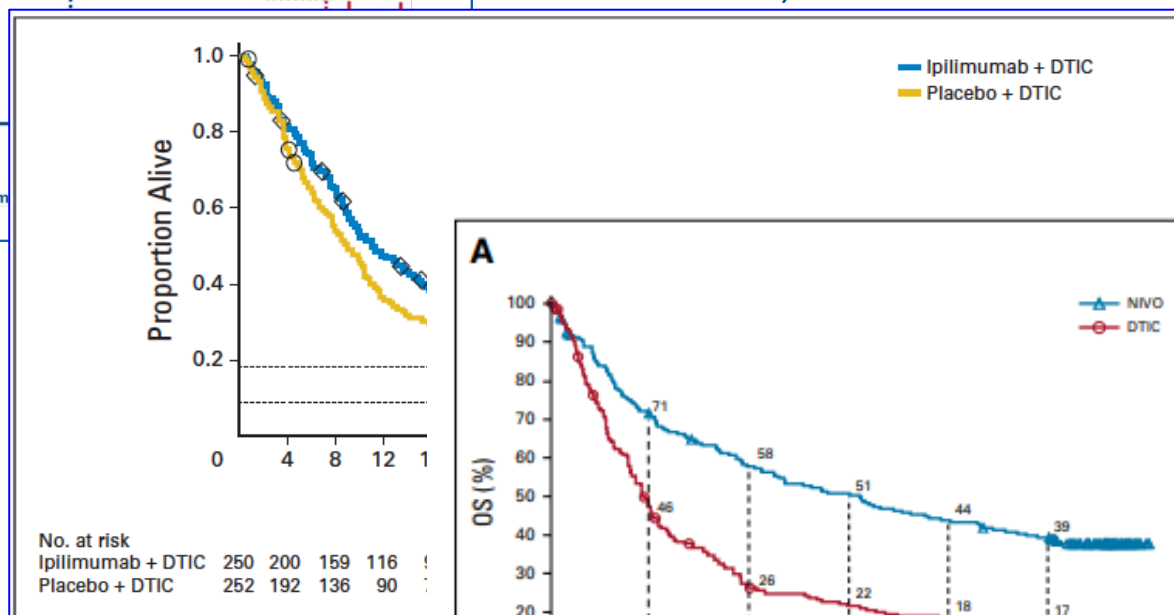
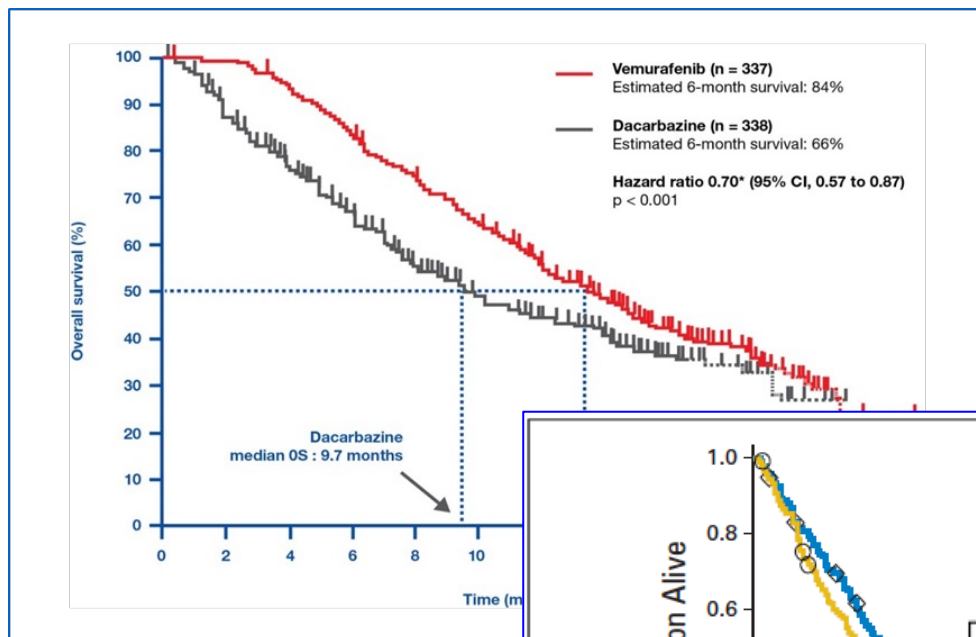


### Vemurafenib vs Dacarbazin; BRIM3, Chapman et al 2012

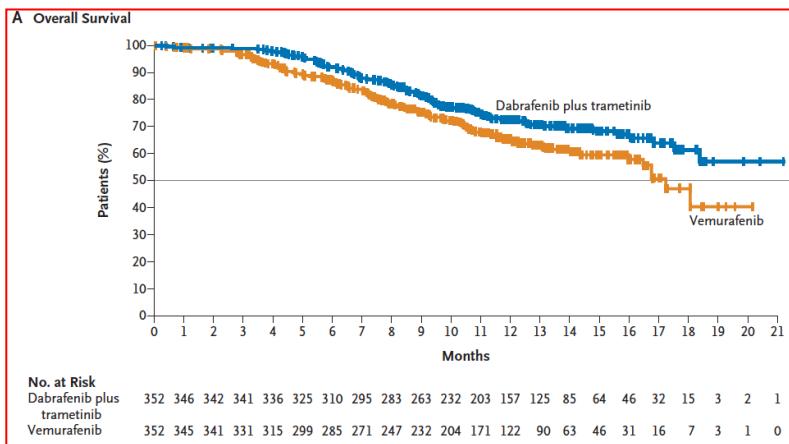
- Median OS: 13.6 vemurafenib vs 9.7 mån DTIC
- Median PFS: 6.9 vemurafenib vs 1.6 mån DTIC
- ORR 57% vemurafenib vs. 8.6% DTIC

### Ipilimumab + Dacarbazin vs Dacarbazin; JCO Maio et al, 2015

### Nivolumab vs Dacarbazin; JCO Robert et al, 2020



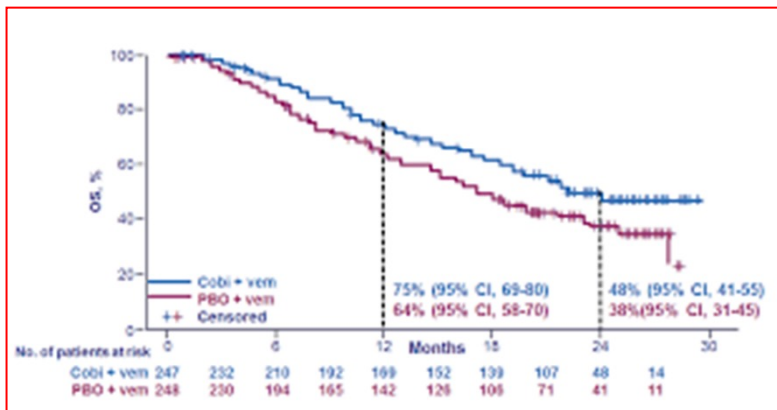
**COMBI-V: Robert 2014: Dabrafenib + trametinib vs vemurafenib**



12 mån OS: 72% vs 65%  
 24 mån OS: 51% vs 38%  
 Median OS: 25.8 vs 18.0 mån  
 Median PFS: 11.4 vs 7.3 mån  
 RR: 64% vs 51%

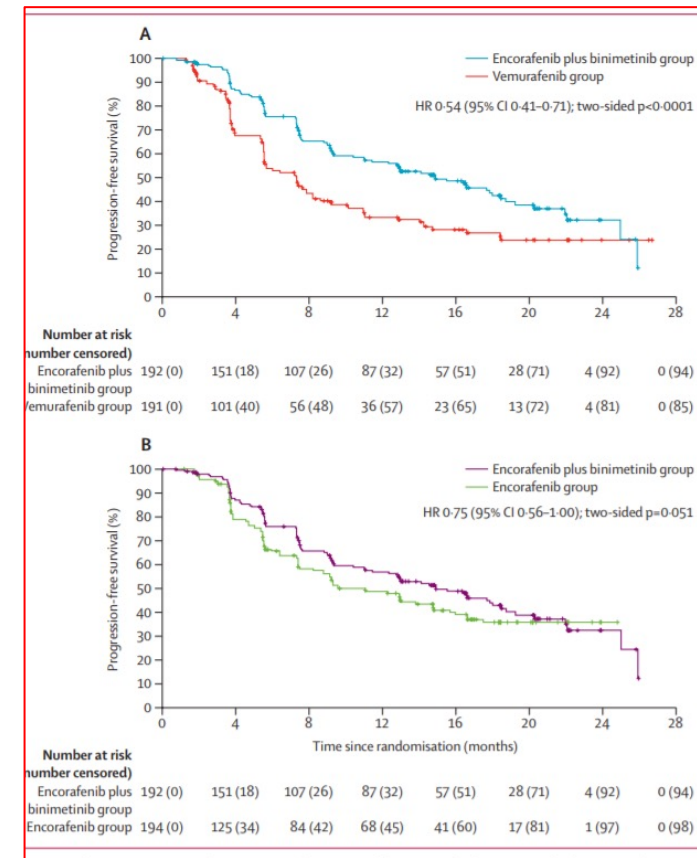
- Dabrafenib+trametinib (Tafinlar-Mekinist)
- Encorafenib+binimetinib (Braftovi+Mektovi)
- Dabrafenib-trametinib & encorafenib-binimetinib och vemurafenib är ersatta för BRAF V600 muterat metastaserat melanom
- Dabrafenib-trametinib är desutom ersatt för adjuvantbehandling

**COBRIM: Larkin ym. 2014: Vemurafenib + Cometinib vs Vemurafenib + placebo**



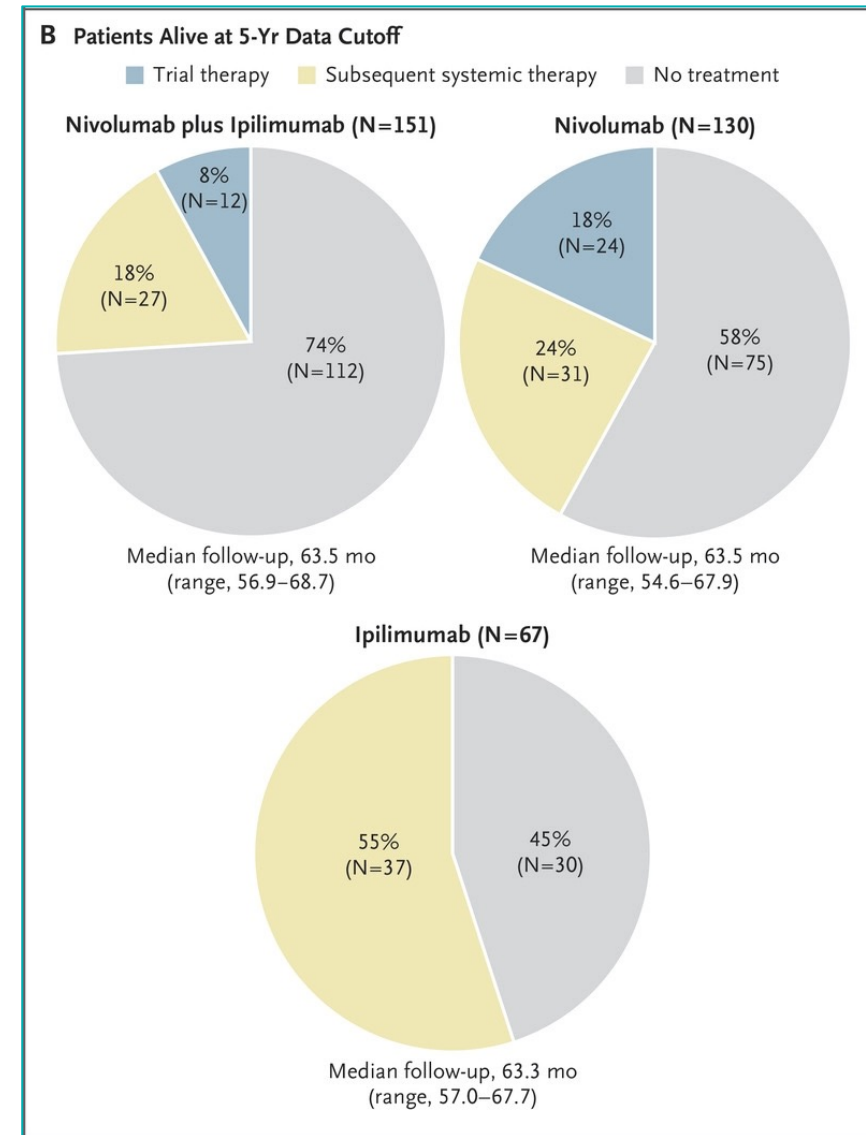
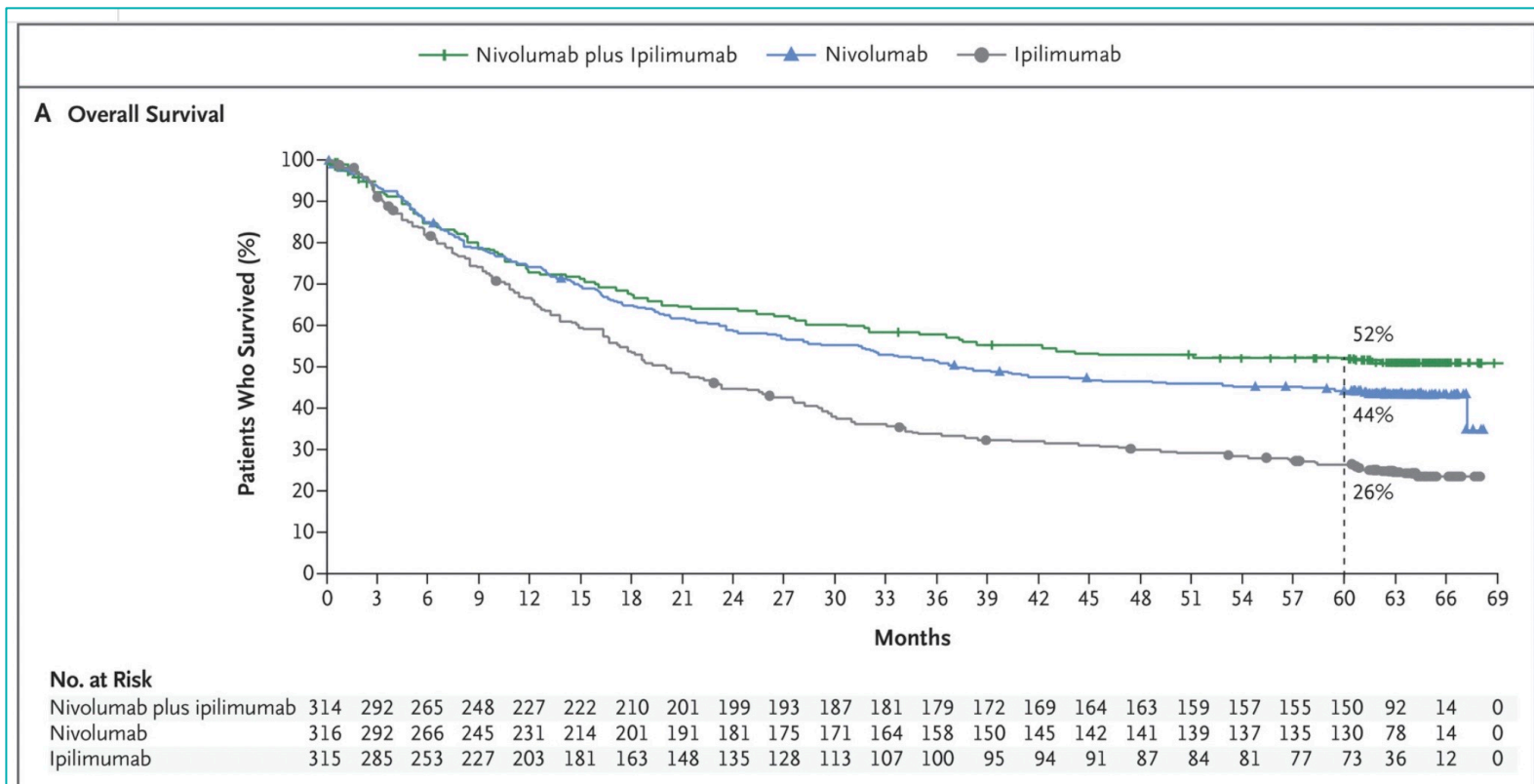
12 mån OS: 75% vs 64%  
 24 mån OS: 48 % vs 38%  
 Median OS: 22.3 vs. 17.4 mån  
 Median PFS: 9.9 vs 6.2 mån  
 RR: 68% vs 45%

**COLUMBUS: encorafenib-binimetinib Dummer ym. 2018 The Lancet Oncol**

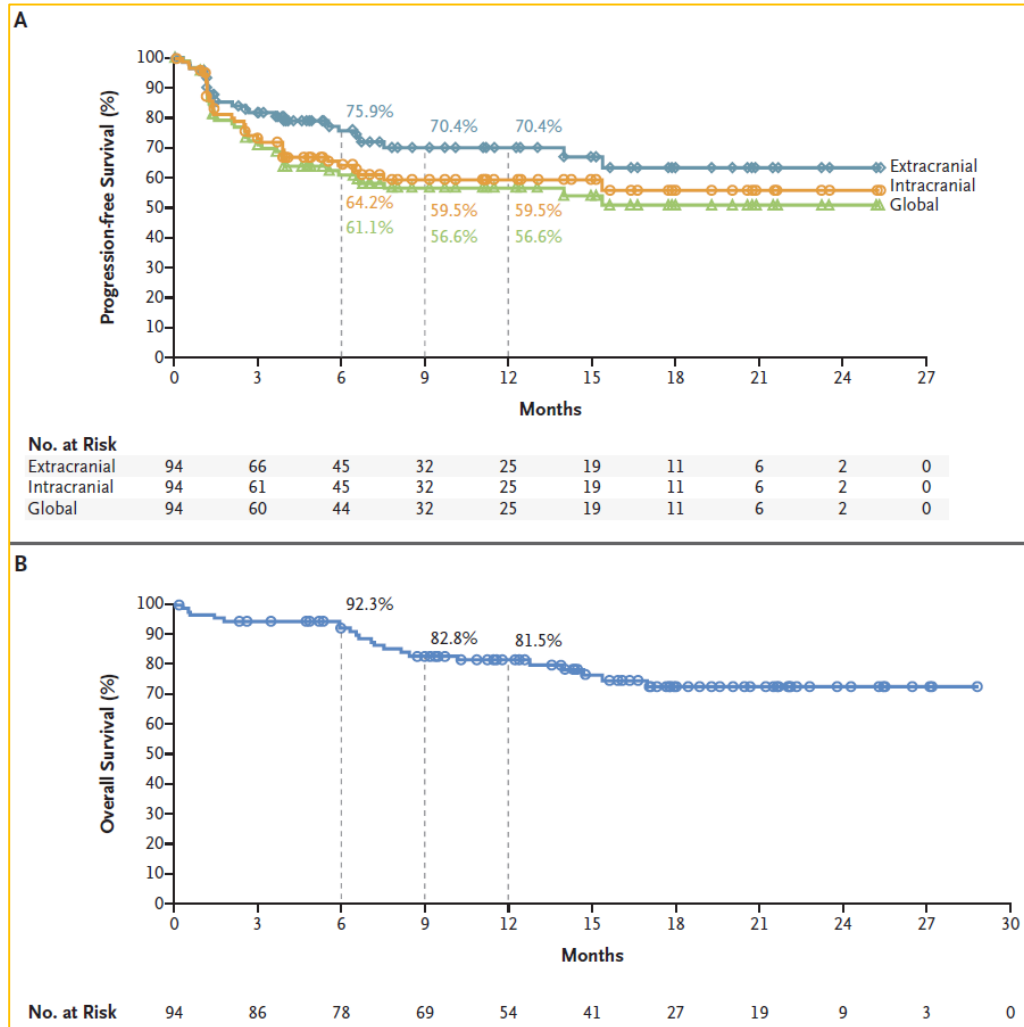


Median PFS: 14.9 vs 7.3 kk  
 RR: 63% vs 40%

# James Larkin et al, NEJM 2019 Oct 17;381 (16): 1535-1546: Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma



# LÄKEMEDELSBEHANDLING AV HJÄRNMETASTASER:



**Table 2. Response to Treatment.**

Variable	Intracranial (N=94)	Extracranial (N=94)	Global (N=94)
Best overall response — no. (%) <sup>*</sup>			
Complete response	24 (26)	7 (7)	8 (9)
Partial response	28 (30)	40 (43)	40 (43)
Stable disease for ≥6 mo	2 (2)	6 (6)	5 (5)
Progressive disease	31 (33)	28 (30)	33 (35)
Could not be evaluated <sup>†</sup>	9 (10)	13 (14)	8 (9)
Objective response <sup>‡</sup>			
No. of patients	52	47	48
Percent of patients (95% CI)	55 (45–66)	50 (40–60)	51 (40–62)
Clinical benefit <sup>§</sup>			
No. of patients	54	53	53
Percent of patients (95% CI)	57 (47–68)	56 (46–67)	56 (46–67)

# CYTOSTATBEHANDLING

- Dacarbazinkombinationer(TOL, DOBC)
- Paklitaxel-karboplatin
- TOL-behandling med cytostater har också CNS-effekt;  
Temozolomid, Oncovin, Lomustine
- Ca 10-20% behandlingssvar, ingen påvisad överlevnadsfördel
- Nyttan oftast övergående
- Ca 5-10% har långverkande nytta (> 5 år)

# VAL AV BEHANDLING

- Livsituation?
- Autoimmunsjukdomar?
- BRAF-mutation?
- Snabbt/långsamt sjukdomsförlopp?
- Sjukdomens spridning?
- Prestationsförmåga/AT?
- Läkemedelsstudie?



# IMMUNOLOGISKA BIVERKNINGAR (IRAE)

- Inflammationen kan förekomma precis i vilket organ som helst eller i flera organ samtidigt
- Alla avvikelser i måendet eller i laboratorievärden bör ses som en immunologisk biverkning tills man påvisar någon annan orsak


**NEUROLOGIC**

- Posterior Reversible Encephalopathy
- Neuropathy
- Guillian-Barre Syndrome
- Myelopathy
- Autoimmune Encephalitis
- Aseptic Meningitis
- Myasthenia gravis
- Transverse Myelitis
- Non-specific symptoms: headache, tremor, lethargy, memory disturbance, seizure

**RESPIRATORY**

- Cough/dyspnea
- Laryngitis
- Pneumonitis
- Bronchitis
- Pleuritis
- Sarcoid-like granulomatosis

**RENAL**



- Tubulointerstitial nephritis
- Acute renal failure
- Lupus nephritis
- Granulomatous lesions
- Thrombotic microangiopathy

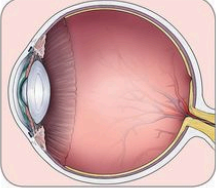
**HEMATOLOGIC**

- Autoimmune hemolytic anemia
- Red cell aplasia
- Thombocytopenia
- Leukopenia/Neutropenia
- Acquired hemophilia
- Myelodysplasia

**DERMATOLOGIC**

- Rash/Pruritis
- Mucositis
- Psoriasis
- Vitiligo
- Bullous pemphigoid
- Steven-Johnson syndrome
- DRESS syndrome

**OCULAR**



- Uveitis
- Conjunctivitis
- Scleritis, episcleritis
- Optic neuritis
- Blepharitis
- Retinitis
- Peripheral ulcerative keratitis
- Vogt-Koyanagi-Harada

**CARDIOVASCULAR**

- Myocarditis
- Pericarditis
- Pericardial effusion
- Arrhythmia
- Hypertension
- Congestive heart failure

**ENDOCRINE**

- Hyper or hypothyroidism
- Hypophysitis
- Adrenal insufficiency
- Diabetes

**GASTROINTESTINAL**

- Diarrhea
- Gastritis
- Colitis
- Ileitis
- Pancreatitis
- Hepatitis

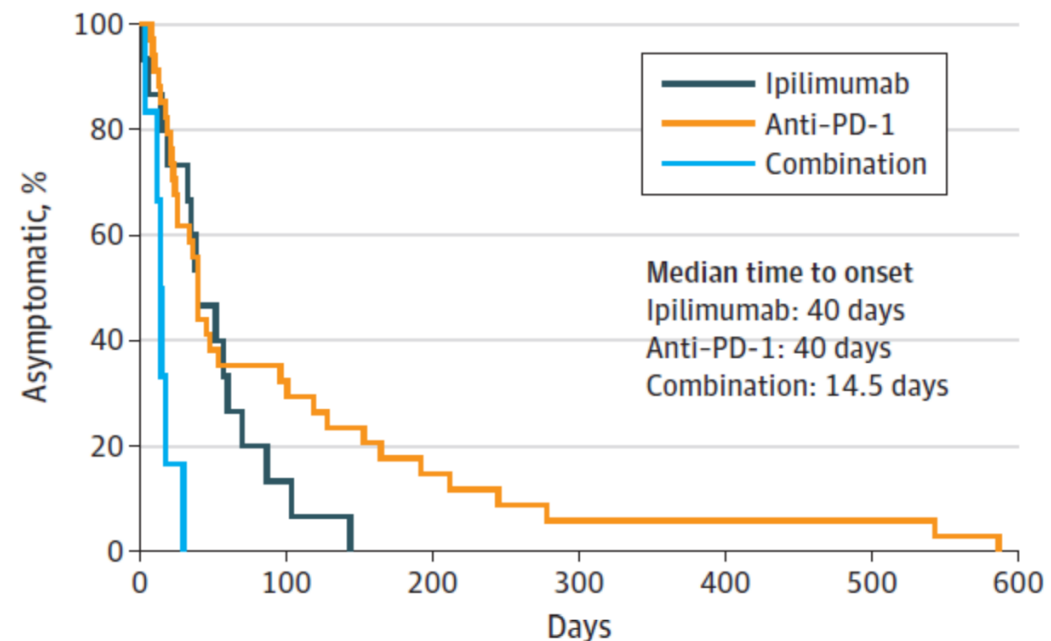
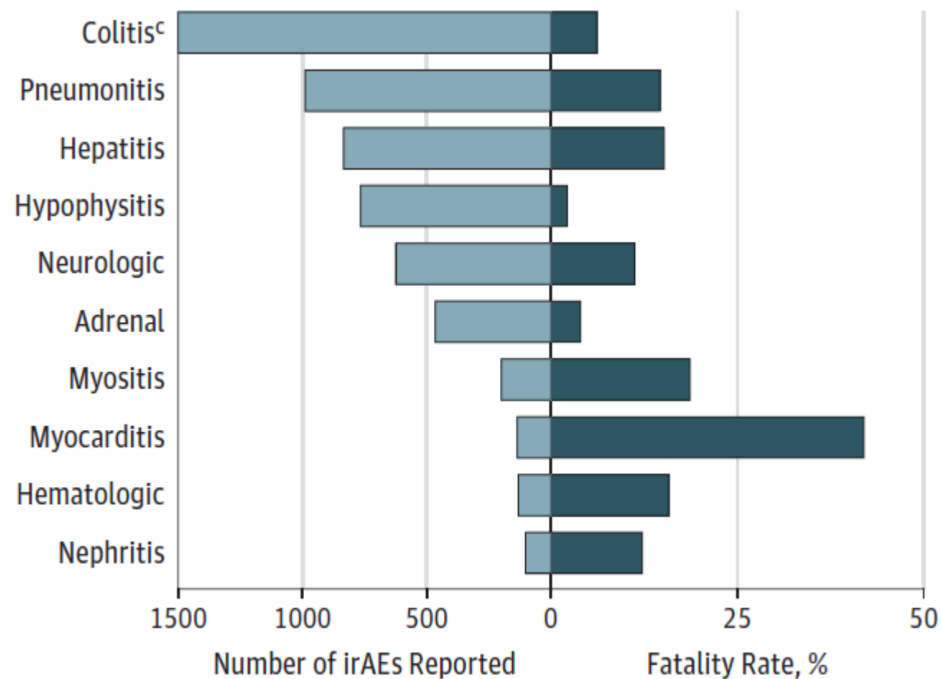
**RHEUMATOLOGIC**

- Arthralgias/Myalgias
- Inflammatory Polyarthritis
- PMR-like
- Psoriatic Arthritis
- Oligoarthritis
- Vasculitis
- Sicca Syndrome
- Sarcoidosis
- Inflammatory myositis
- Resorptive bone lesions and fractures

Jamal et al, J Rheumatology, Feb 2020, 47, (2) 166-175



## VAKAVIEN HAITTOJEN JAKAUMA JA ILMAANTUMINEN (WANG ET AL JAMA 2018)



No. at risk	0	100	200	300	400	500	600
Ipilimumab	15	2	0	0	0	0	0
Anti-PD-1	34	11	5	2	2	2	0
Combination	6	0	0	0	0	0	0

Number of cases and fatality rate for each class of toxic effect

Time to Symptom Onset of Fatal Toxic Effects by ICI Regimen

## Taso I

- Jatka immunologista hoitoa



- Tiivistä potilaan seurantaa

## Taso II

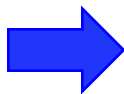
- Lykkää seuraavaa immunologisen hoidon annosta
- Hoida oireenmukaisesti



- Jatka lääkitystä, kun oireet väistyvät tai lievittyvät tasolle I

## Taso III

- Keskeytä immunologinen hoito
- Hoida oireenmukaisesti
- Aloita kortikosteroidihoito i.v. tai p.o
- Harkitse spesialistin konsultaatiota



- Aloita hidaskortikosteroidin purku, kun oireet väistyvät tai lievittyvät vähintään tasolle II

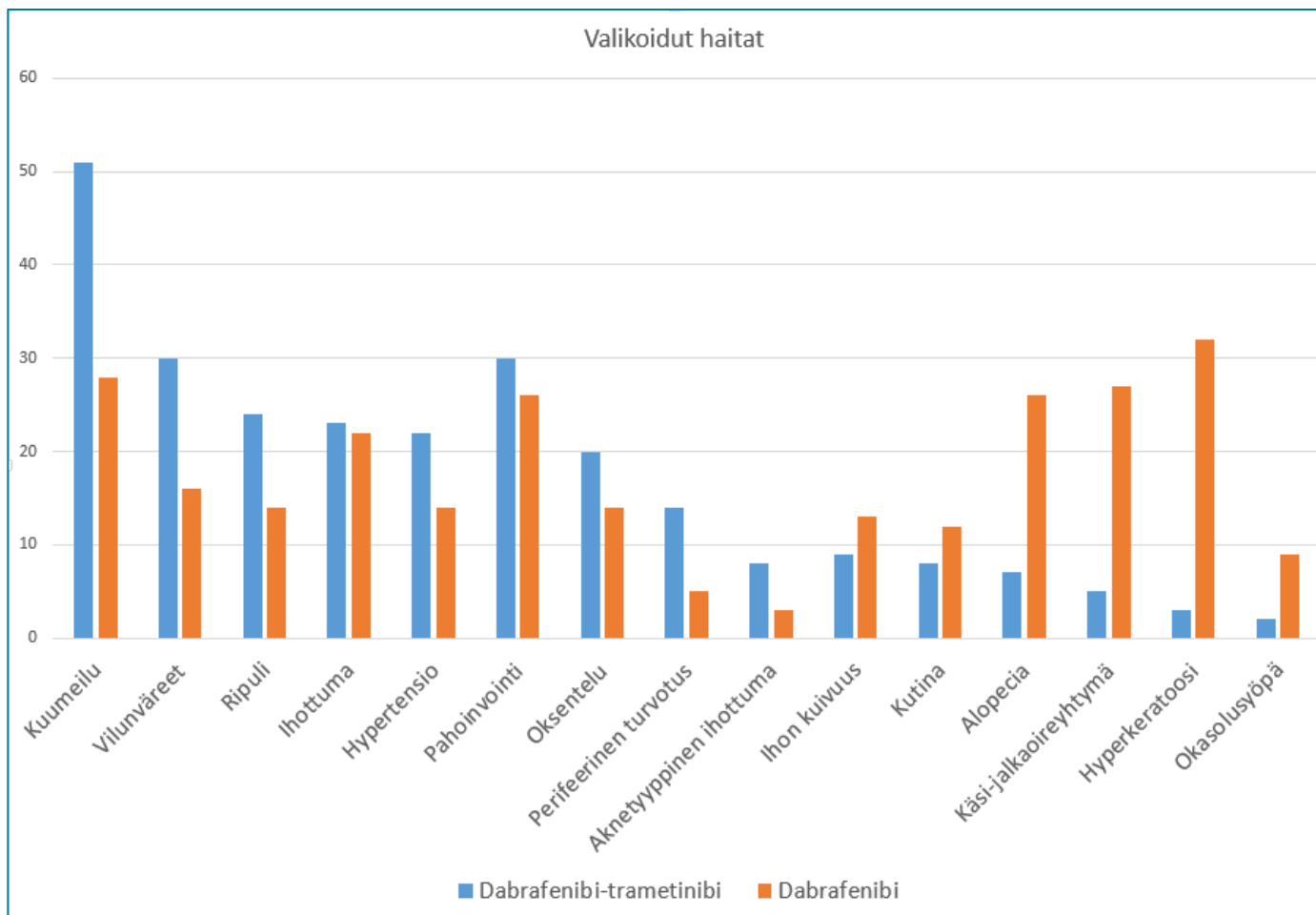
## Taso IV

- Keskeytä immunologinen hoito
- Hoida oireenmukaisesti
- Aloita korkea-annoksinen kortikosteroidi i.v. (esim. metyyliprednisoloni 1-4 mg/kg/vrk)
- Konsultoi spesialistia



- Kun oireet väistyvät tai lievittyvät tasolle II, aloita hidaskortikosteroidin purku
- Jos oireet eivät lieydy tai lisääntyvät, harkitse immunosuppressiivista hoitoa, esim. infliksimabi, mykofenolaatti tai IVIG

# MEKI+BRAFI BIVERKNINGAR:



1. Long ym. 2014
2. Tafinlar produktsammandrag
3. Mekinist produktsammandrag

# PÅGÅENDE LÄKEMEDELSSTUDIER VID HUS CANCER CENTRUM

- **76K** (St IIB/C adjuvantbehandling): Nivolumab vs Placebo
- **030-trial** (1. linjen): Anti-CTLA4 Probody + nivolumab vs ipilimumab + nivolumab
- **020-trial** (2. linjen: Post anti-PD1): Anti-CTLA4 NF ab 7 mg vs 70 mg vs ipilimumab 3 mg/kg 4 infusioner
- **EORTC 1612** (1. linjen): Encorafenib + binimetinib -> ipilimumab + nivolumab vs ipilimumab + nivolumab
- **098-trial** (Adjuvant, St III): Nivolumab + relatlimab vs nivolumab + placebo
- **Starboard** (1.linjen): Encorafenib + binimetinib + Pembrolizumab vs Pembrolizumabi + placebo

# SAMMANFATTNING

Det är viktigt att skydda sig för solen som barn/ung – huden har ett långt minne!



Ca 85 % av alla melanompatienter tillfrisknar



Diagnostiken har utvecklats

Tumörens ulceration  
Väktarknutsdiagnostik  
Molekylpatologi

Mänskor är mer upplysta och  
söker sig tidigare till  
undersökningar

Läkarna tar diagnostiska  
prov oftare



Det finns effektivare läkemedelsbehandlingar som märkbart har förbättrat prognosen för metastaserat melanom

TACK!

감사합니다 Natick  
Grazie Danke Ευχαριστίες Dalu Obrigado  
Thank You Köszönöm  
Спасибо Dank Gracias  
谢谢 Merci Seé  
ありがとう



HUS\*