

# Melanoom: kantekekeningen

Prof. Dr. Pol Specenier, MD, PhD  
Kliniekhoofd Medische Oncologie UZA  
pol.specenier@uza.be



## Kanttekeningen

**Melanoom is meer dan stadium IV**

Welke therapie eerst en waarom?

Wanneer schakelen we over van behandeling?

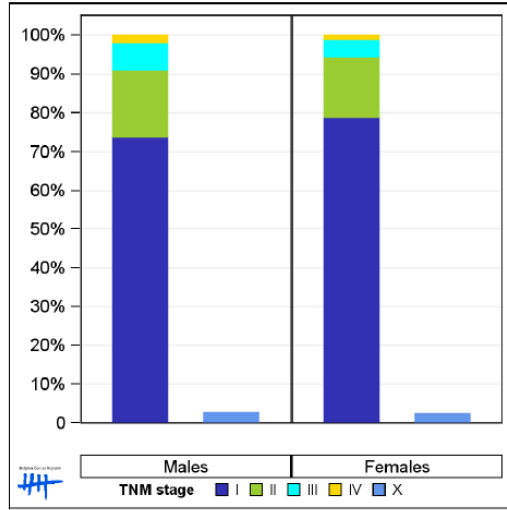
Strategie bij hersenmetastasen

Hoe behandelen we nevenwerkingen?

Studies



Malignant Melanoma: Bar chart of known combined stage by sex, Belgium 2015

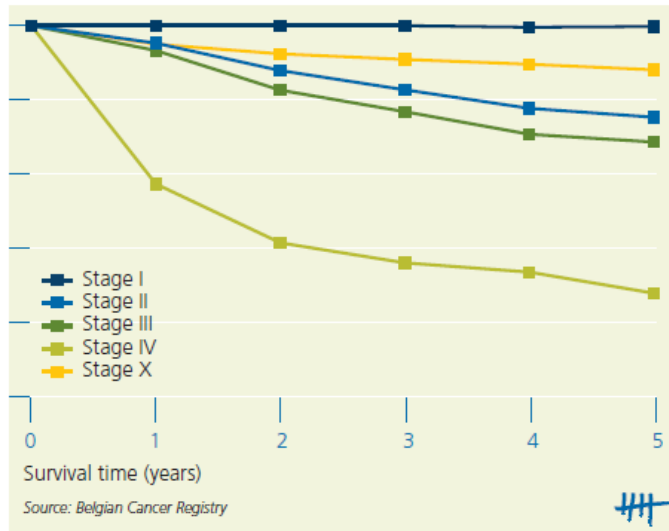


[http://www.kankerregister.org/media/docs/CancerFactSheets/Cancer\\_Fact\\_Sheet\\_MalignantMelanoma\\_2015.pdf](http://www.kankerregister.org/media/docs/CancerFactSheets/Cancer_Fact_Sheet_MalignantMelanoma_2015.pdf)

3



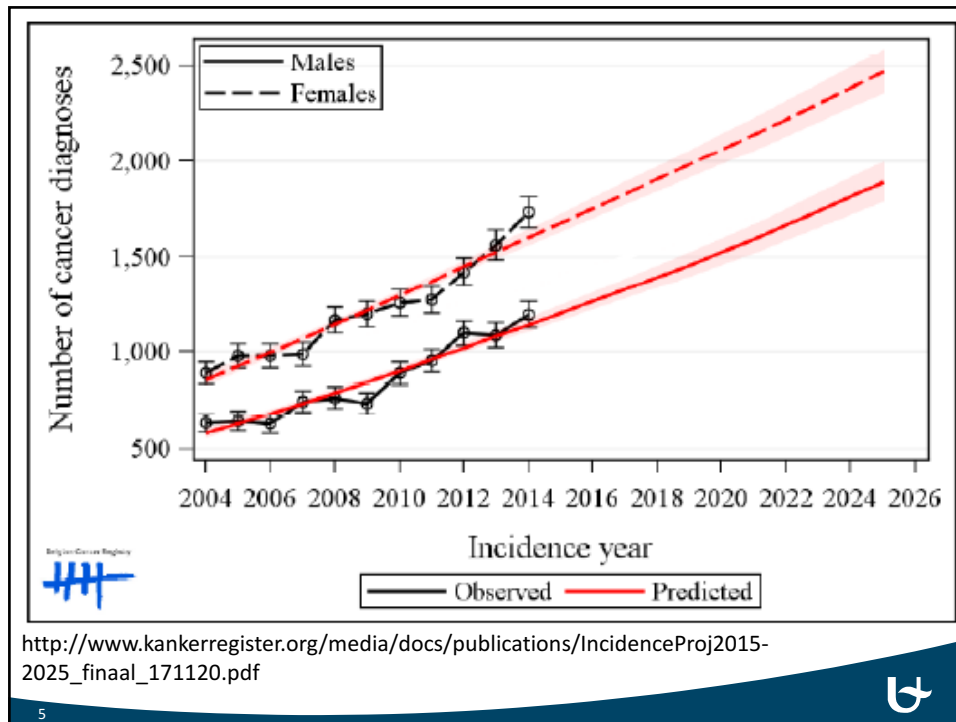
FIGURE 83 - MALIGNANT MELANOMA OF SKIN: RELATIVE SURVIVAL BY STAGE IN FEMALES (BELGIUM, 2004-2008)



<http://www.kankerregister.be/media/docs/publications/CancerSurvivalinBelgium.PDF>

4





5



## Kanttekeningen

Melanoom is meer dan stadium IV

**Welke therapie eerst en waarom (stadium IV)?**

Wanneer schakelen we over van behandeling?

Strategie bij hersenmetastasen

Hoe behandelen we nevenwerkingen?

Studies

6



update 11/2017

**BADO**

**RECOMMENDATION MANAGEMENT STAGE IV MELANOMA**

*These recommendations may serve as a guidance but need to be tuned according to the specific situation, among which the tumor kinetics, the type of clinical trial, ...  
The most important options are in bold, the options are not necessarily in order of preference.*

	1° line	2° line	3° line
BRAF negative	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <b>anti-PD1</b></li> <li>&gt; ipilimumab + anti-PD1</li> <li>&gt; for solitary/few metastases: consider surgery* or gamma knife**</li> <li>&gt; consider clinical trial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <b>ipilimumab</b></li> <li>&gt; anti-PD1</li> <li>&gt; chemotherapy</li> <li>&gt; ( imatinib in case of c-kit mutation)</li> <li>&gt; consider clinical trial</li> <li>&gt; consider best supportive care***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; chemotherapy</li> <li>&gt; ( imatinib in case of c-kit mutation)</li> <li>&gt; consider clinical trial</li> <li>&gt; consider best supportive care***</li> </ul>
BRAF positive	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <b>BRAF+MEKinhibitor</b></li> <li>&gt; as in BRAF negative</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; as in BRAF negative</li> <li>&gt; BRAF+MEKinhibitor in patients not responding to immunotherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <b>rechallenge with BRAF/MEK inhibitor****</b></li> <li>&gt; as in BRAF negative</li> </ul>

\* mostly for one or few metastases of the brain, lung; for some metastases of GI tractus, skin/soft tissue, other  
 \*\* mostly for one or few metastases of the brain  
 \*\*\* may also include surgery / radiotherapy  
 \*\*\*\* rechallenge after progression on BRAF/MEK inhibitor in first line and immunotherapy in second line (preferably min 12 weeks)

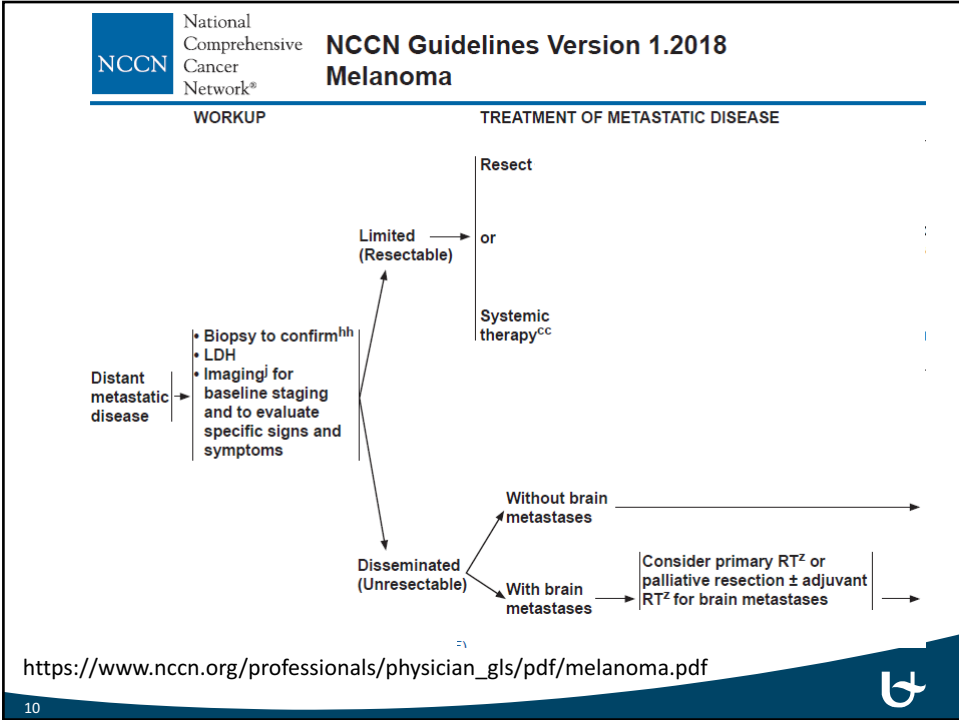
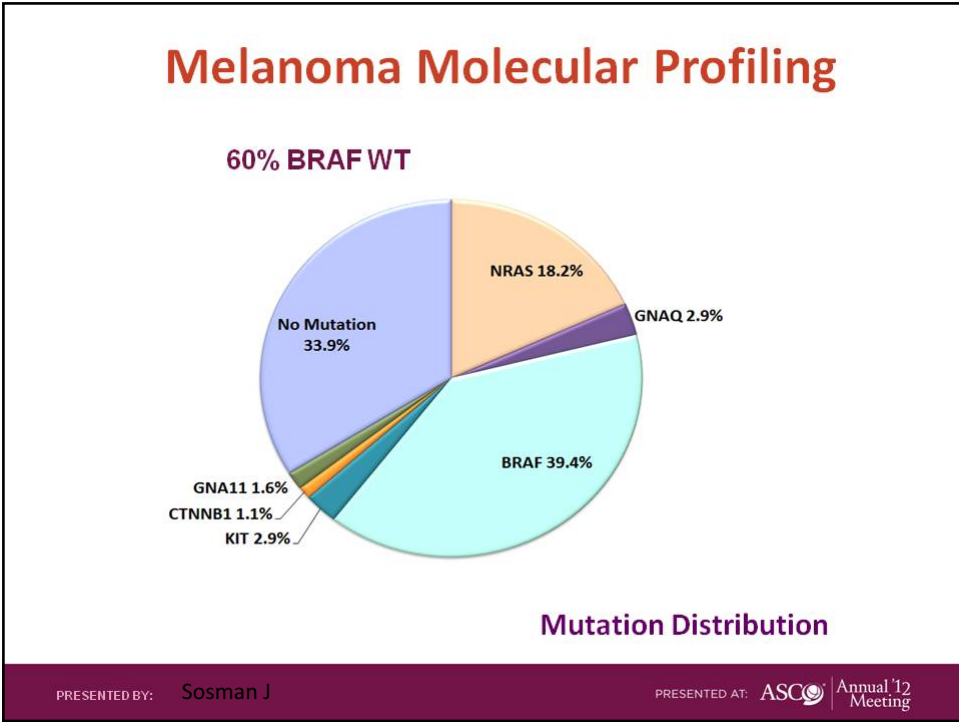
[http://www.huidkanker-bado.be/docs/5\\_2017\\_BADO2017\\_stadiumIV.pdf](http://www.huidkanker-bado.be/docs/5_2017_BADO2017_stadiumIV.pdf)

7

	1° line
BRAF negative	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <b>anti-PD1</b></li> <li>&gt; ipilimumab + anti-PD1</li> <li>&gt; for solitary/few metastases: consider surgery* or gamma knife**</li> <li>&gt; consider clinical trial</li> </ul>
BRAF positive	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <b>BRAF+MEKinhibitor</b></li> <li>&gt; as in BRAF negative</li> </ul>

[http://www.huidkanker-bado.be/docs/5\\_2017\\_BADO2017\\_stadiumIV.pdf](http://www.huidkanker-bado.be/docs/5_2017_BADO2017_stadiumIV.pdf)

8



## Recidief of metastasen

```

    graph LR
      A[Disseminated (Unresectable)] --> B[Without brain metastases]
      A --> C[With brain metastases]
      C --> D[Consider primary RT² or palliative resection ± adjuvant RT² for brain metastases]
      B --> E[Options include:ff]
      D --> E
  
```

Options include:<sup>ff</sup>

- Systemic therapy<sup>cc</sup>
- For extracranial lesions: intralesional injection with T-VEC<sup>pp</sup>
- Consider palliative resection and/or RT<sup>z</sup> for symptomatic extracranial disease
- Best supportive/ palliative care

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)

11

## Recidief of metastasen

```

    graph LR
      A[Disseminated (Unresectable)] --> B[Without brain metastases]
      A --> C[With brain metastases]
      C --> D[Consider primary RT² or palliative resection ± adjuvant RT² for brain metastases]
      B --> E[Options include:ff]
      D --> E
  
```

Options include:<sup>ff</sup>

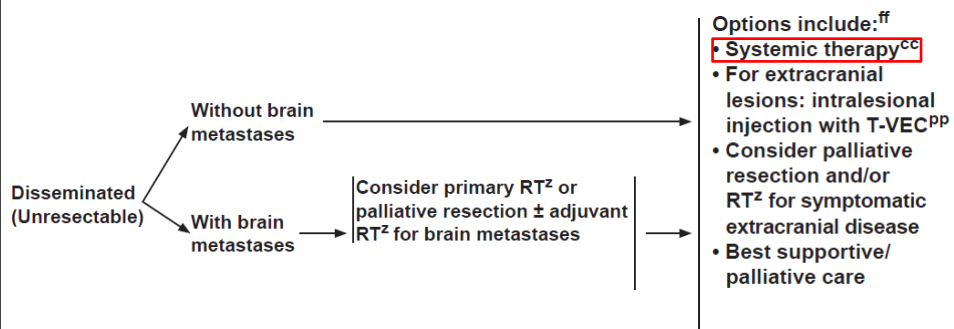
- Systemic therapy<sup>cc</sup>
- For extracranial lesions: intralesional injection with T-VEC<sup>pp</sup>
- Consider palliative resection and/or RT<sup>z</sup> for symptomatic extracranial disease
- Best supportive/ palliative care

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)

12



## Recidief of metastasen



[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)

## Recidief of metastasen

Metastatic or unresectable disease

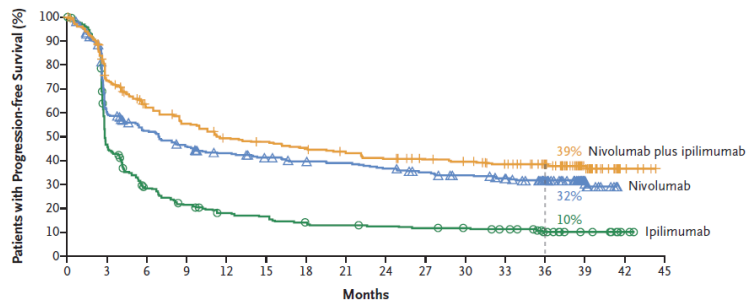
- Immunotherapy
  - Anti PD-1 monotherapy<sup>3</sup>
    - ◊ Pembrolizumab (category 1)<sup>4</sup>
    - ◊ Nivolumab (category 1)<sup>4</sup>
  - Nivolumab/ipilimumab<sup>3,4,5</sup>
- Targeted therapy if *BRAF* V600 activating mutation;<sup>6</sup> preferred if clinically needed for early response
  - Combination therapy<sup>4,7,8</sup>
    - ◊ Dabrafenib/trametinib (category 1)
    - ◊ Vemurafenib/cobimetinib (category 1)

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)

15



A Progression-free Survival



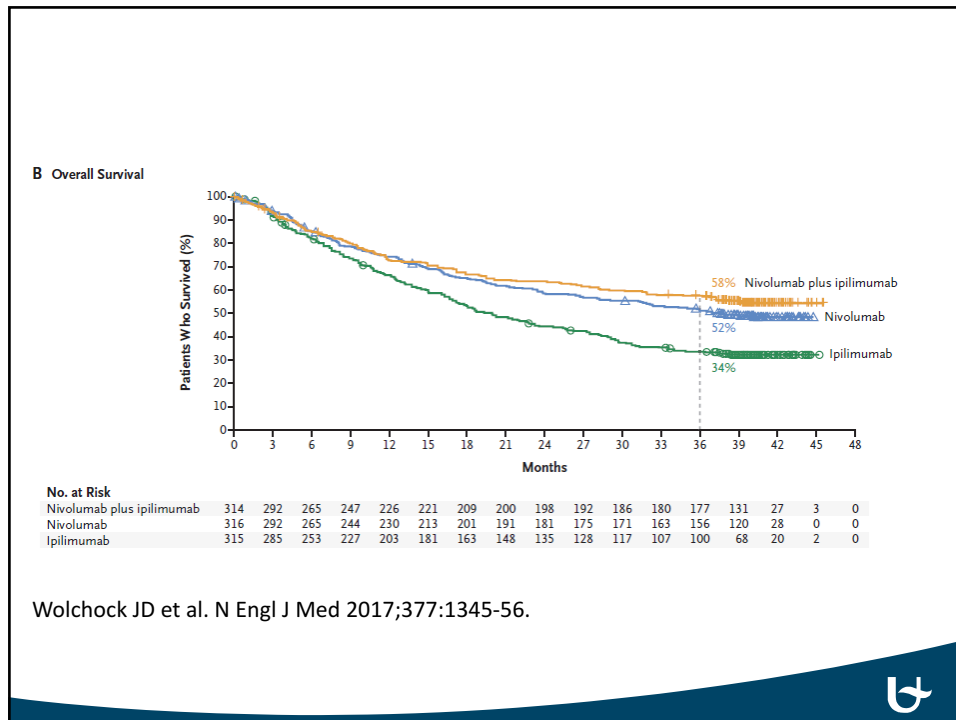
No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	314	218	175	155	136	131	124	117	110	104	100	92	75	29	5	0
Nivolumab	316	177	151	131	119	111	105	102	96	87	81	75	61	24	0	0
Ipilimumab	315	136	78	58	46	42	34	32	30	28	26	23	15	8	2	0

Wolchock JD et al. N Engl J Med 2017;377:1345-56.







## Kanttekeningen

Melanoom is meer dan stadium IV

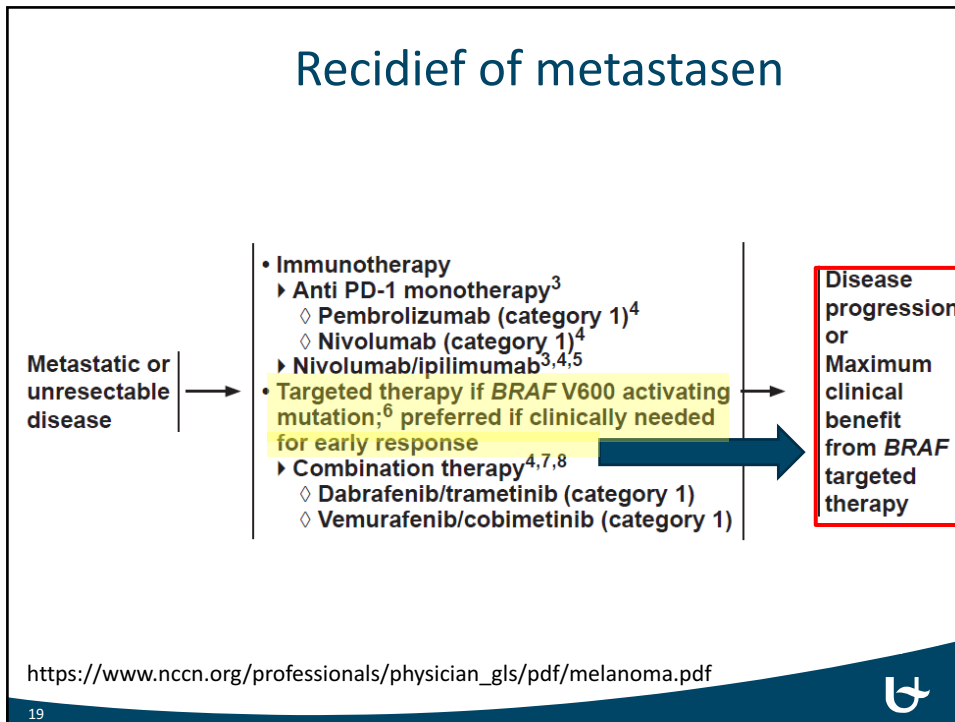
Welke therapie eerst en waarom (stadium IV)?

Wanneer schakelen we over van behandeling?

Strategie bij hersenmetastasen

Hoe behandelen we nevenwerkingen?

Studies



2° line	3° line
<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; ipilimumab</li> <li>&gt; anti-PD1</li> <li>&gt; chemotherapy</li> <li>&gt; ( imatinib in case of c-kit mutation)</li> <li>&gt; consider clinical trial</li> <li>&gt; consider best supportive care***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; chemotherapy</li> <li>&gt; ( imatinib in case of c-kit mutation)</li> <li>&gt; consider clinical trial</li> <li>&gt; consider best supportive care***</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; as in BRAF negative</li> <li>&gt; BRAF+MEKinhibitor in patients not responding to immunotherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; rechallenge with BRAF/MEK inhibitor****</li> <li>&gt; as in BRAF negative</li> </ul>

[http://www.huidkanker-bado.be/docs/5\\_2017\\_BADO2017\\_stadiumIV.pdf](http://www.huidkanker-bado.be/docs/5_2017_BADO2017_stadiumIV.pdf)



## Recidief of metastasen


SECOND-LINE OR  
SUBSEQUENT THERAPY<sup>9</sup>

Disease progression or Maximum clinical benefit from *BRAF* targeted therapy

→

- Anti PD-1 monotherapy<sup>3</sup>
  - Pembrolizumab<sup>4</sup>
  - Nivolumab<sup>4</sup>
- Nivolumab/ipilimumab<sup>3,4,5</sup>
- Targeted therapy if *BRAF* V600 activating mutation
  - Combination therapy<sup>4,7,8</sup>
    - ◊ Dabrafenib/trametinib
    - ◊ Vemurafenib/cobimetinib
- Ipilimumab<sup>4</sup>
- High-dose IL-2<sup>10</sup>
- Cytotoxic agents<sup>11</sup>
- Imatinib for tumors with activating mutations of *KIT*
- Consider best supportive care for poor performance status

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)



21

## Recidief of metastasen


SECOND-LINE OR  
SUBSEQUENT THERAPY<sup>9</sup>

Disease progression or Maximum clinical benefit from *BRAF* targeted therapy

→

- Anti PD-1 monotherapy<sup>3</sup>
  - Pembrolizumab<sup>4</sup>
  - Nivolumab<sup>4</sup>
- Nivolumab/ipilimumab<sup>3,4,5</sup>
- Targeted therapy if *BRAF* V600 activating mutation
  - Combination therapy<sup>4,7,8</sup>
    - ◊ Dabrafenib/trametinib
    - ◊ Vemurafenib/cobimetinib
- Ipilimumab<sup>4</sup>
- High-dose IL-2<sup>10</sup>
- Cytotoxic agents<sup>11</sup>
- Imatinib for tumors with activating mutations of *KIT*
- Consider best supportive care for poor performance status

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)



22

## Kanttekeningen

Melanoom is meer dan stadium IV

Welke therapie eerst en waarom (stadium IV)?

Wanneer schakelen we over van behandeling?

**Strategie bij hersenmetastasen**

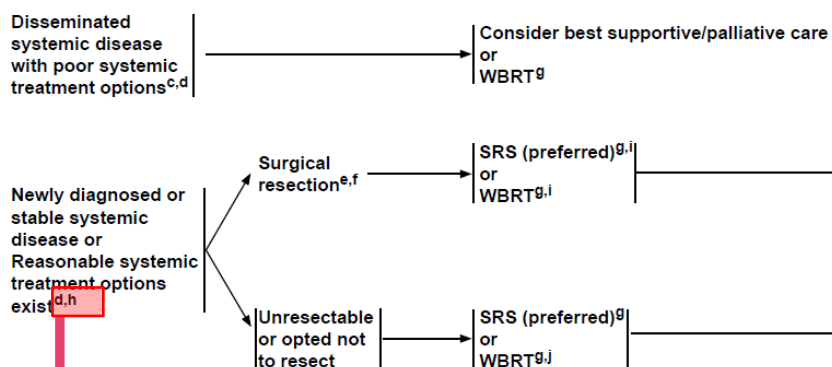
Hoe behandelen we nevenwerkingen?

Studies

23



## Hersenmetastasen



d: operatie of niet: o.a. afhankelijk van aantal, grootte, lokalisatie, symptomen,.....

h: eventueel systemische behandeling zo geen symptomen en actieve systemische behandeling beschikbaar

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf)

24



## Kanttekeningen

Melanoom is meer dan stadium IV

Welke therapie eerst en waarom (stadium IV)?

Wanneer schakelen we over van behandeling?

Strategie bij hersenmetastasen

Hoe behandelen we nevenwerkingen?



**Personaliseren**

25



## Kanttekeningen

Melanoom is meer dan stadium IV

Welke therapie eerst en waarom (stadium IV)?

Wanneer schakelen we over van behandeling?

Strategie bij hersenmetastasen

Hoe behandelen we nevenwerkingen?

Studies

26



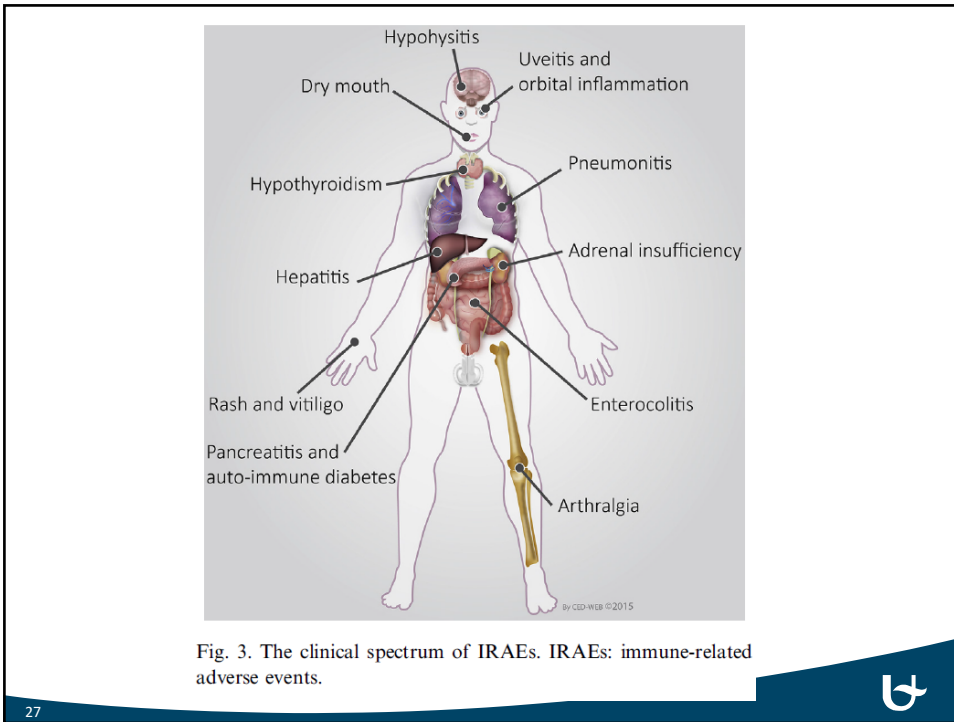
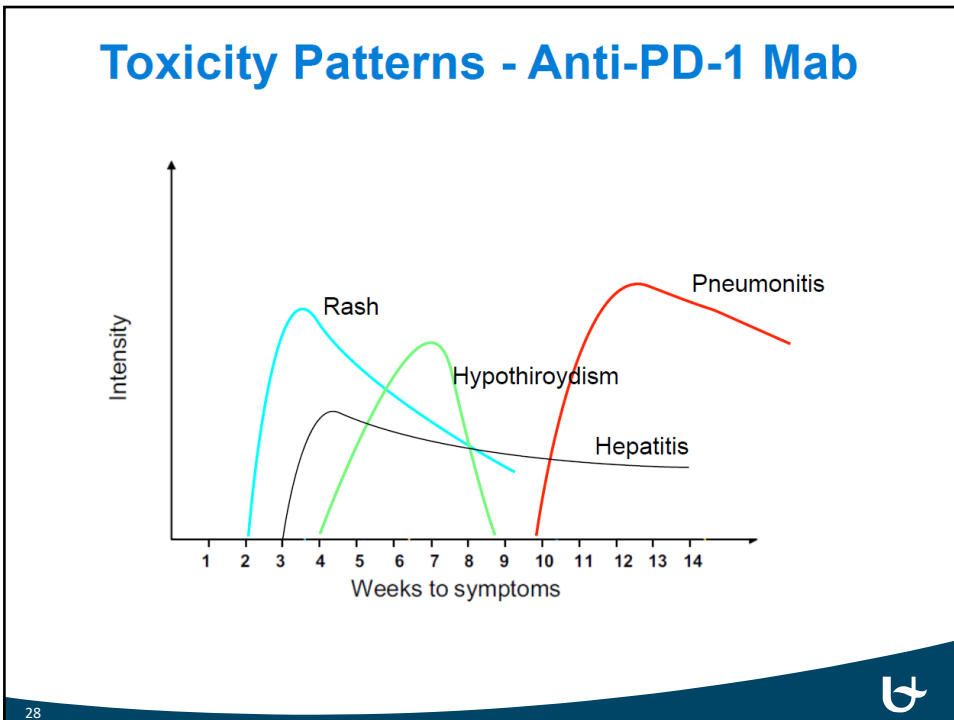


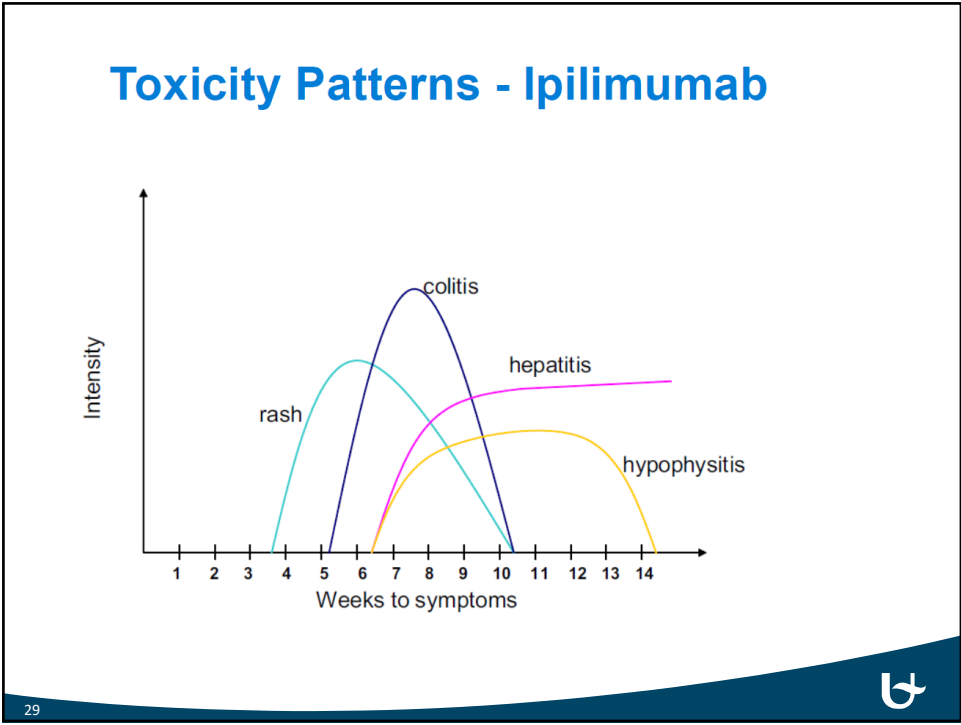
Fig. 3. The clinical spectrum of IRAEs. IRAEs: immune-related adverse events.

27



28





29



Bijwerking	Nivolumab + ipilimumab		Nivolumab	
	Alle graden	Graad 3/4	Alle graden	Graad 3/4
Pneumonitis	7%	1%	2%	<1%
Colitis/diarree	13%	8%	2%	1%
Hypothyroidie	17%	< 1%	11%	0
Hyperthyroidie	11%	1%	4%	0



## Immuungerelateerde pneumonitis

Ernst	Behandeling	Follow-up
Bij (symptomatische) pneumonitis, graad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>De behandeling met [ ] moet worden onderbroken</li> <li>Beginnen met corticosteroïdebehandeling in een dosis van 1 mg/kg/dag methylprednisolon of equivalent</li> </ul>	<p><b>Na verbetering kan [ ] hervat worden na geleidelijk verminderen van de corticosteroïden.</b></p> <p><b>Bij verslechtering of als er geen verbetering wordt waargenomen ondanks het starten met corticosteroïden:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verhogen van corticosteroïdedosis van 2 tot 4 mg/kg/dag methylprednisolon of equivalent</li> <li>Gebruik van [ ] definitief staken</li> </ul>
Bij pneumonitis, graad 3 of 4	<p>[ ] moet definitief worden gestaakt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beginnen met corticosteroïdebehandeling in een dosis van 2 tot 4 mg/kg/dag methylprednisolon of equivalent</li> </ul>	




Ernst	Behandeling	Follow-up
Bij diarree of colitis, graad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>De behandeling met [ ] moet worden onderbroken</li> <li>Aanhoudende diarree of colitis moet behandeld worden met corticosteroïden in een dosis van 0,5 tot 1 mg/kg/dag methylprednisolon of equivalent.</li> </ul>	<p><b>Na verbetering kan [ ] hervat worden na geleidelijk verminderen van de corticosteroïden.</b></p> <p><b>Bij verslechtering of als er geen verbetering wordt waargenomen ondanks het starten met corticosteroïdebehandeling:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verhogen van de corticosteroïdedosissen tot 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon of equivalent</li> <li>Gebruik van [ ] definitief staken</li> </ul>
Bij diarree of colitis, graad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>De behandeling met [ ] moet worden onderbroken</li> <li>Beginnen met corticosteroïdebehandeling in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon of equivalent</li> </ul>	<p><b>Na verbetering kan [ ] hervat worden na geleidelijk verminderen van de corticosteroïden.</b></p> <p><b>Bij verslechtering of als er geen verbetering wordt waargenomen ondanks het starten met corticosteroïden, moet [ ] definitief worden gestaakt</b></p>
Bij diarree of colitis, graad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>[ ] moet definitief worden gestaakt</li> <li>Beginnen met corticosteroïdebehandeling in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon of equivalent</li> </ul>	






Ernst*	Behandelingswijziging
Graad 2 verhoging van aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT) of totaal bilirubine	Onderbreek het gebruik van [ ] totdat de laboratoriumwaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroiden, indien nodig, voltooid is
Graad 3 of 4 ASAT, ALAT of totaal bilirubine	[ ] definitief staken
Graad 2 of 3 creatinineverhoging	Onderbreek het gebruik van [ ] totdat de creatininewaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroiden voltooid is
Graad 4 creatinineverhoging	[ ] definitief staken
Symptomatische endocrinopathieën (waaronder hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, hypofysitis, bijnierinsufficiëntie en diabetes)	[ ] De behandeling met [ ] moet worden voortgezet in aanwezigheid van hormonale substitutietherapie zolang er geen symptomen aanwezig zijn
Uitslag, graad 3	Onderbreek de dosissen totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is
Uitslag, graad 4	[ ] definitief staken

 Universiteit Antwerpen

Toxiciteitscriteri:	Graad 1	Graad 2	Graad 3	Graad 4
<b>Pneumonitis</b>	Asymptomatisch, diagnose uitsluitend na klinisch onderzoek; geen behandeling noodzakelijk	Symptomatisch; medische behandeling noodzakelijk; remmende werking op de basiscativiteiten in het dagelijks leven	Symptomatisch; remmende werking op de basiscativiteiten in het dagelijks leven; zuurstofbehandeling noodzakelijk	Levensbedreigende ademhalingsproblemen; noodhulp noodzakelijk (bv. tracheotomie of intubatie)
<b>Diarree</b>	Stijging van het aantal stoelgangsen per dag met 4 of minder vergeleken met de beginstatus; lichte stijging van het stomavolume vergeleken bij de beginstatus	Stijging van het aantal stoelgangsen per dag met 4 tot 6 vergeleken met de beginstatus; matige stijging van het stomavolume vergeleken bij de beginstatus	Stijging van het aantal stoelgangsen per dag met 7 of meer vergeleken met de beginstatus; ziekenhuisopname noodzakelijk; ernstige stijging van het stomavolume vergeleken bij de beginstatus; belemmerende werking op de basiscativiteiten van het dagelijks leven	Levensbedreigend; noodhulp noodzakelijk



## Kanttekeningen

Melanoom is meer dan stadium IV

Welke therapie eerst en waarom (stadium IV)?

Wanneer schakelen we over van behandeling?

Strategie bij hersenmetastasen

Hoe behandelen we nevenwerkingen?

**Studies**

35



**PROTOCOL NUMBER:** NLG2107

**TITLE:** A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma


NCT03301636


36



Pembrolizumab + indoximod	Pembrolizumab
ORR: 60 %	ORR: 42 %
▪ CR: 20 %	▪ CR: 5%
PFS:	PFS:
▪ mediaan: 12,9 maanden	▪ mediaan: 5,5 maanden
▪ 1 jaar: 56%	▪ 6 maanden: 47,3%

<http://www.onclive.com/web-exclusives/update-confirms-benefit-of-pembrolizumab-plus-indoximod-in-melanoma>

37 




*The future of cancer therapy*

EORTC  
Avenue E. Mounierlaan 83/11  
Brussel 1200 Bruxelles  
België – Belgique  
Tel: +32 2 774 16 11  
e-mail: [eortc@eortc.be](mailto:eortc@eortc.be)  
[www.eortc.org](http://www.eortc.org)

**EORTC Melanoma Group**

**Minitub: Prospective registry of Sentinel Node (SN) positive melanoma patients with minimal SN tumor burden who undergo Completion Lymph Node Dissection (CLND) or Nodal Observation.**

**EORTC protocol 1208-MG**  
(NCT01942603)

38 

DELCATH SYSTEMS, INC  
CLINICAL STUDY PROTOCOL

Protocol: PHP-OCM-301

EudraCT No. 2015-000417-44

Version 4.0  
18 January 2017

**A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety  
and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with  
Hepatic-Dominant Ocular Melanoma**

39



Novartis Oncology Belgium  
Interventional non-drug study  
CDRB436BBE03

**A Belgian prospective study assessing PD-L1 expression in  
BRAfV600 mutated metastatic melanoma patients at low  
risk of early progression, before the initiation of first line  
therapy**

40



**Dank U**

**Vragen?**

