

Introductie tot melanoom en zijn behandelingen

25 januari 2020

An Bosschaert

Verpleegkundig consultant Dermatologie – Oncologie UZ Gent

© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

1

INHOUD

Ontstaan van kanker

- Celdeling
- Risicofactoren

Kliniek

- Type melanoom

Diagnose door biopsie /excisie

Beleid

- APD rapport
- Stagingonderzoeken en chirurgie
- Richtlijnen

Multidisciplinair overleg

TNM classificatie

- Stadia

BRAFanalyse

Weefseldiagnostiek

© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

2

2

Systeemtherapie

- Immunotherapie
 - Bijwerkingen
- Doelgerichte therapie
 - Bijwerkingen
- Chemotherapie
 - Bijwerkingen

Radiotherapie/ Chirurgie

MOC: welke therapie?

Adjuvant stadium III

Follow – up

Grafieken lezen

Ontstaan van kanker (www.kanker.nl)

Kanker ontstaat door veranderingen in het DNA: **mutaties**
(Mutaties in genen die een rol spelen bij de groei en deling van de cellen)

- Ongecontroleerde celdeling
- Ongecontroleerde celafbraak

Een mutatie kan op verschillende manier optreden:

- Geërfd van een ouder => mutatie in alle lichaamscellen.
- Fout bij de celdeling => mutatie enkel in de cellen die uit die deling zijn ontstaan.
- Schade aan het DNA door externe factoren (tabak, straling, alcohol,...)

Herstel mutatie door reparatie van DNA, het afweersysteem,...

- Mutaties die zijn opgetreden te herstellen.
- Cellen op te ruimen die mutaties bevatten.

Reparatie van DNA

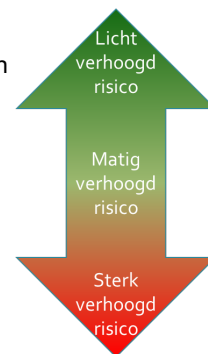
- Continu celdelingen waarbij mutaties kunnen optreden.
- De 'reparatiegenen' repareren foutjes die ontstaan als een cel deelt en het DNA zich verdubbeld.
- Soms ontstaat er een mutatie in een reparatiegen zelf=> verlies functie.
- Mutaties die ontstaan tijdens de celdeling kunnen niet meer hersteld worden => verhoogde kans op kanker.

Afweersysteem

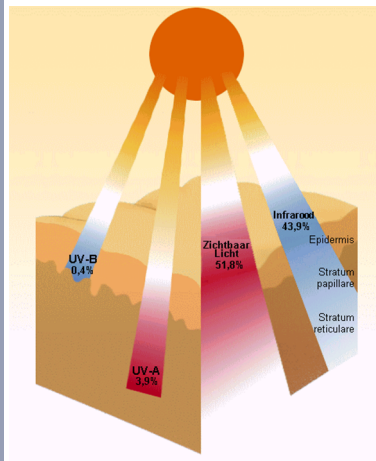
- Bepaalde afweercellen kunnen ziekteverwekkers van buitenaf herkennen en bestrijden, zoals bacteriën, virussen en schimmels.
- Andere afweercellen kunnen afwijkende lichaamscellen met mutaties herkennen en deze opruimen.
- Bij sommige mensen is het afweersysteem niet in staat afwijkende cellen te herkennen => groter risico op het ontstaan van kanker.

Risicofactoren

- DE ZON zorgt voor celschade en DNA schade
- Inwerking chemische / kankerverwekkende stoffen
- Zongevoelig huidtype
- Anamnese van zonverbrandingen
- Immunosuppressie
- Erfelijkheid
 - Persoonlijke anamnese van melanoom
 - Familiale anamnese van melanoom
- Congenitale naevus
- ≥ 50 naevi (moedervlekken)
- Atypische naevi



UV schade



© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent



7

7

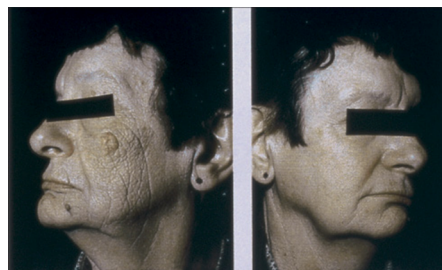
Verdedigingsmechanismen tegen UV schade

Endogeen (van het lichaam zelf)

- Bruinreactie, verdikking van de huid.
- Herstel van DNA schade.
- Verdediging op moment van mutaties in de cel.

Exogeen

- UV bescherming

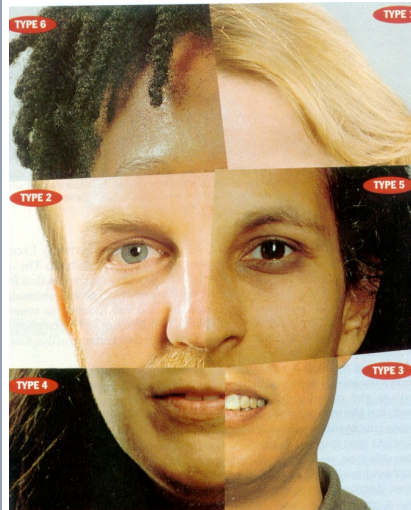


© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

© 2003 Elsevier - Bologna, Jorizzo and Rapini: Dermatology - www.dermtext.com

8

8



© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

Huidtype

Hoe bleker het huidtype:

- ⇒ Minder melanocyten /pigmentkorrels
- ⇒ Minder aanmaak melanine
- ⇒ Minder bescherming voor het DNA

Hoe minder bescherming tegen
UV straling/schade.

9

9

Multiple naevi / atypische naevi



© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

10

10

Congenitale naevi

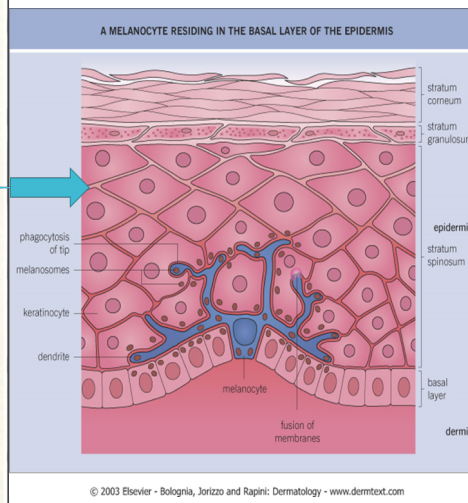
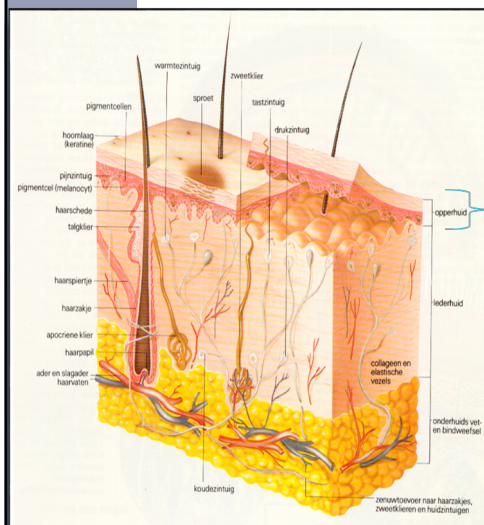


© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

11

11

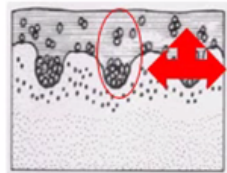
KLINIEK



© 2003 Elsevier - Bologna, Jorizzo and Rapini: Dermatology - www.dermtext.com

12

KLINIEK



EPIDERMIS

DERMIS

RADIALE GROEIFASE

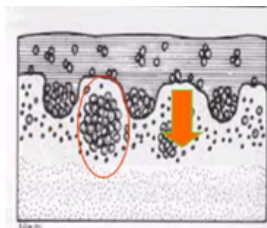


© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

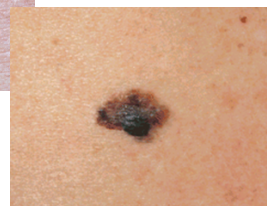
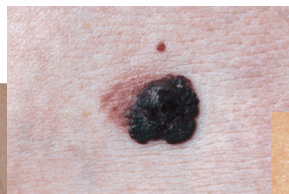
13

13

KLINIEK



VERTICALE GROEIFASE



© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

14

14

KLINIEK
TYPE melanoom

Nodulair melanoom



Superficieel spreidend melanoom



Amelanotisch melanoom



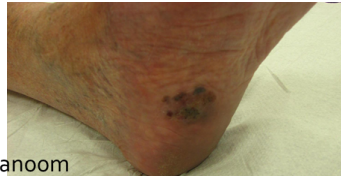
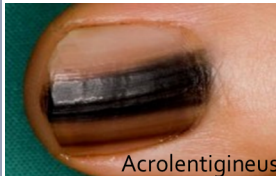
Oculair melanoom



Mucosaal melanoom



Acrolentigineus melanoom



15

15

KLINIEK



© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

16

16



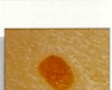
Universitair Ziekenhuis Gent



MET WELK MOEDERVLEKJE NAAR DE DOKTER,

ABCD-E KENMERKEN

KLINIEK

GOEDAARDIG	KWAADAARDIG	
symmetrie		A : asymmetrie
regelmatige rand		B : onregelmatige rand
homogeen kleurpatroon		C : inhomogeen kleurpatroon
diameter < 6 mm		D : diameter > 6 mm
		E : evolutie

© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent
17

17



Universitair Ziekenhuis Gent



VERDACHT !

- 1 of meer risicofactoren = jaarlijkse controle van de naevi/moedervlekken
- Nieuw/ groei/ verandering van een naevus na de leeftijd van 30j

➡

verdacht !
- 80% van de melanomen ontstaan niet in een bestaande naevus

➡

preventieve wegname is niet zinvol (tenzij op vraag van de dermatoloog)
- Wondje dat niet geneest ondanks behandeling: verdacht !

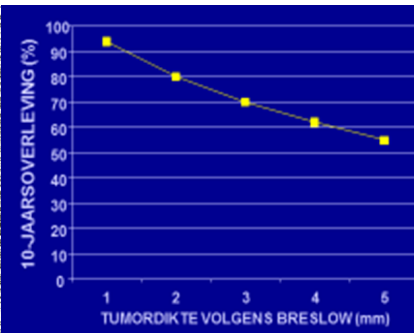
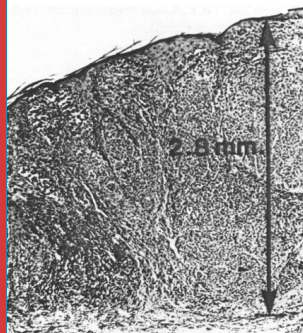
© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent
18

18

DIAGNOSE door biopt of excisie

BELANG (VROEG)TIJDIGE DETECTIE

DE DIEPTE VAN DE TUMOR IS VAN BELANG VOOR DE DIAGNOSE



© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

19

19

BELEID
APD - RAPPORT

Begrippen in het APD rapport

- Breslow:** geeft de dikte in mm + info over de huidlagen.
- Clark:** geeft aan in welke huidlagen de tumor zit (5 niveaus)
- Ulceratie:** ontsteking (activiteit)
- Tumorregressie:** de tumor was oorspronkelijk groter
- Positieve of negatieve marges/snijrand**
- Lymfovasculaire invasie:** aanwezigheid tumorcellen in lymfe/bloedbaan van het biopt of de excisie
- Tumorinfiltrerende lymfocyten:** WBC van het afweersysteem worden in de tumor gevonden

© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

20

20

STAGING ONDERZOEKEN

- ⇒ Onderzoeken : uitsluiten uitgebreidere ziekte
- ⇒ Afhankelijk van TNM biopt echo en RX / CT's of Pet/CT's

Stagingonderzoeken tonen GEEN afwijkingen?

- ⇒ Chirurgie (uitgebreidheid afhankelijk van TNM)
 - ⇒ Bredere excisie 0,5 -1 of 2 cm (met of zonder huident/flap)
 - ⇒ Sentinelklierbiopsie ja/nee
 - ⇒ Bepalen B-raf status of andere mutaties

Stagingonderzoeken tonen WEL afwijkingen?

- ⇒ Verder onderzoek noodzakelijk
- ⇒ Afhankelijk van resultaten bespreking verdere strategie



update 4/2019

RECOMMENDATION MANAGEMENT PRIMARY CUTANEOUS MELANOMA

These recommendations may serve as a guidance but need to be tuned according to the specific situation

	T in situ	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
pre-operative	full skin examination	full skin examination; no medical imaging*	full skin examination + medical imaging**	full skin examination + medical imaging**	full skin examination + medical imaging**	full skin examination + medical imaging**	full skin examination + medical imaging**	full skin examination + medical imaging**	full skin examination + medical imaging**
		if staging negative:	if staging negative:	if staging negative:	if staging negative:	if staging negative:	if staging negative:	if staging negative:	if staging negative:
wide excision	0.5cm depth level: subcutis	1cm depth level: fascia*	1cm depth level: fascia*	1-2cm depth level: fascia*	1-2cm depth level: fascia*	2cm depth level: fascia*	2cm depth level: fascia*	2cm depth level: fascia*	2cm depth level: fascia*
sentinel node biopsy	/	/	advised as the result will influence further treatment plan	advised as the result will influence further treatment plan	advised as the result will influence further treatment plan	advised as the result will influence further treatment plan	advised as the result will influence further treatment plan	advised as the result will influence further treatment plan	advised as the result will influence further treatment plan
clinical trial			possible	possible	possible	possible	possible	possible	possible

* potentially: ultrasonography draining lymph nodes; optional: ultrasonography abdomen, chest radiograph

** ultrasonography draining lymph nodes; ultrasonography abdomen, chest radiograph

*** ultrasonography draining lymph nodes (strongly advised) AND ultrasonography abdomen/chest radiograph OR CT thorax/CT abdomen/CT brain :

PET-CT only reimbursed from stage IIC (pT4b)

* depth level fascia means that excision involves the whole subcutis and stops at the fascia

1. Inleiding/diagnostiek

- Wat is het stadium van de ziekte?
- Welke therapie ?



MOC

Multidisciplinair Oncologisch Consult

TNM classificatie

Tx	onbeoordeelbaar	
T0	geen primaire	
Tis	in situ	
T1	≤ 1.0 mm	
T1a	< 0.8 mm	zonder ulceratie
T1b	< 0.8 mm	met ulceratie
	0.8-1.0 mm	
T2	> 1.0 - ≤ 2.0 mm	
T2a	> 1.0 - ≤ 2.0 mm	zonder ulceratie
T2b	> 1.0 - ≤ 2.0 mm	met ulceratie
T3	> 2.0 - ≤ 4.0 mm	
T3a	> 2.0 - ≤ 4.0 mm	zonder ulceratie
T3b	> 2.0 - ≤ 4.0 mm	met ulceratie
T4	> 4.0 mm	
T4a	> 4.0 mm	zonder ulceratie
T4b	> 4.0 mm	met ulceratie

Nx	niet beoordeelbaar
N0	klieren tumorvrij
N1	1 lymfeklier of in-transit zonder lymfeklier aantasting
N1a	microscopisch (inclusief isolated tumor cells)
N1b	macroscopisch
N1c	satelliet of in-transit zonder lymfeklier aantasting
N2	2 of 3 lymfeklieren of in-transit met 1 lymfeklier
N2a	microscopisch
N2b	macroscopisch
N2c	satelliet of in-transit met 1 lymfeklier
N3	4 of meer lymfeklieren
	matted metastatic regional lymph nodes
	in-transit met 2 of meer lymfeklieren

M0	geen metastasen op afstand
M1	metastasen op afstand
M1a	huid, subcutaan weefsel, extra-regionale klieren
M1a(0)	normaal LDH
M1a(1)	verhoogd LDH
M1b	long
M1b(0)	normaal LDH
M1b(1)	verhoogd LDH
M1c	andere organen (zonder hersenen)
M1c(0)	normaal LDH
M1c(1)	verhoogd LDH
M1d	hersenen
M1d(0)	normaal LDH
M1d(1)	verhoogd LDH

TNM

bv: **pT2bN1cM0**

p of **c**:

TNM gebaseerd op klinisch onderzoek: **c**

TNM gebaseerd op pathologisch onderzoek: **p**

T = tumor

geeft de dikte van de tumor weer van **Tis** – **T1** tot **T4** weer en of er **ulceratie** (ontsteking) is: wel **b** / niet **a**

N = nodus (lymfeklieren) regionale metastasering: wel 1/ niet 0

c = satelliet of intransit

M = metastasen op afstand in organen wel 1 / niet 0

TNM classificatie bepalen van STADIUM

0	Tis	N0	M0
Stage I-II	any T	N0	M0
IA		T1a N0	M0
		T1b N0	M0
IB		T2a N0	M0
IIA		T2b N0	M0
		T3a N0	M0
IIB		T3b N0	M0
		T4a N0	M0
IIC		T4b N0	M0
Stage III	any T	N1,N2,N3	M0
IIIA	T1a,T1b,T2a	N1a,N2a	M0
IIIB		T0 N1b, N1c	M0
	T1a,T1b,T2a	N1b, N1c, N2b	M0
	T2b,T3a	N1,N2a, N2b	M0
IIIC		T0 N2b,N2c,N3b,N3c	M0
	T1a,T1b,T2a, T2b,T3a	N2c,N3	M0
	T3b,T4a	N1,N2,N3	M0
	T4b	N1,N2	M0
IIID		T4b N3	M0
Stage IV	any T any N		M1

STADIA

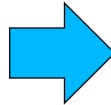
Stadium 0: pTis

In de opperhuid, niet in de lederhuid: melanoma in situ

Stadium I: pT1a – pT1b – pT2a N0 en M0

Geen klieren aangetast

Geen meta's op afstand

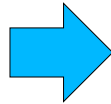


lokale ziekte

Stadium II: pT2b - pT3a – pT3b – pT4a - pT4b N0 en M0

Geen klieren aangetast

Geen meta's op afstand



lokale ziekte

stadium III: alle T's alle N's geen M

➡ Uitzaaïingen naar nabijgelegen huidregio:

Satelliet tumoren/ intransit metastasen

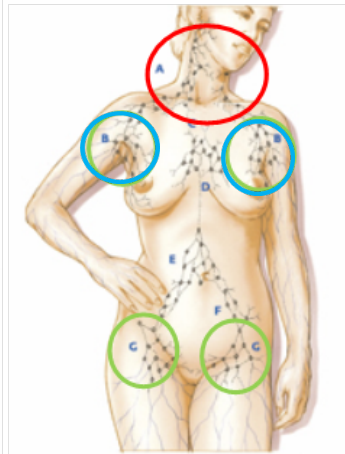
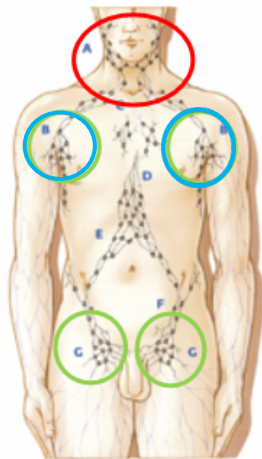
➡ In nabijgelegen lymfevaten en/of in één of meer nabijgelegen lymfeknopen:

"loco" Regionale ziekte



Oorspronkelijk
melanoom

A de hals (bij een melanoom t.h.v. het hoofd-/halsgebied)
B de oksel (bij een melanoom t.h.v. de arm/romp)
C de lies (bij een melanoom t.h.v. het been/romp)



© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

29

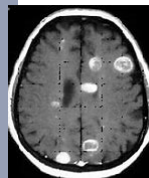
29

stadium IV : alle mogelijke combinaties maar met M1

➡ Uitzaaïngen via de bloedbaan naar andere delen in het lichaam:

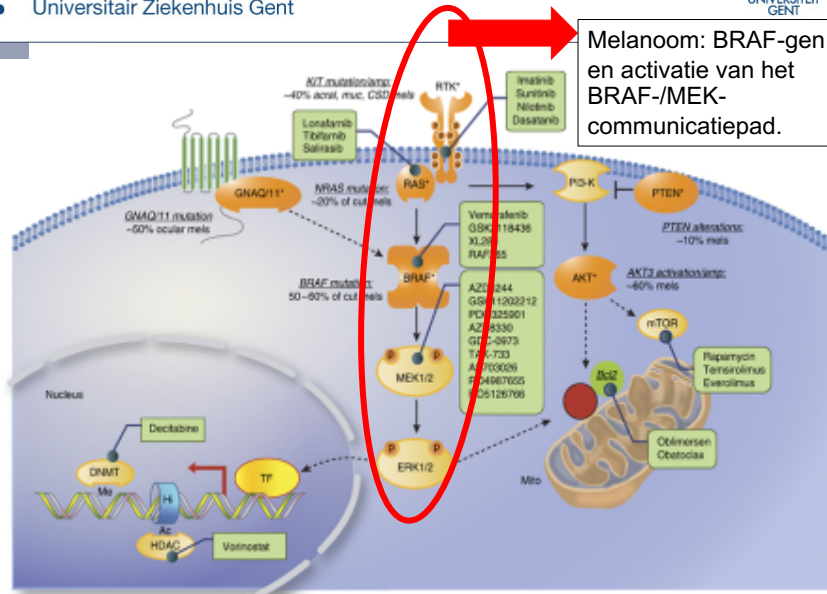
- naar verder afgelegen lymfeklieren
- naar organen zoals longen, lever, hersenen, subcutaan en andere, het kan overal)

Melanoom metastasen op afstand



© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

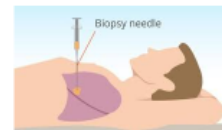
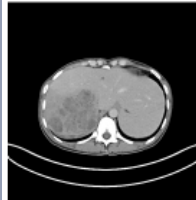
30



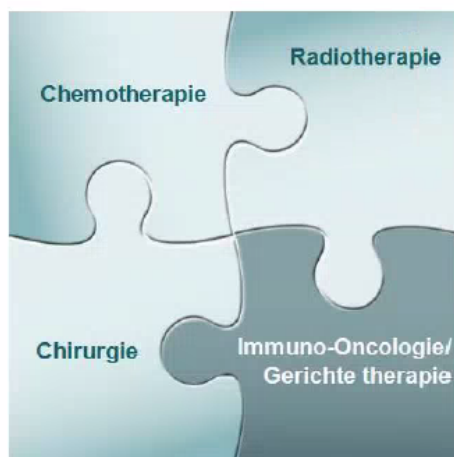
Braf mutatie bepaling

- Weefselmateriaal waarbij gezocht wordt naar bepaalde eiwitmutatie in het weefsel
- Bij 50% van de melanoompatiënten is een BRAF mutatie aanwezig.
- Als de patiënt in aanmerking komt voor een systemische behandeling kan een BRAF remmer een optie zijn.
- Indien er geen BRAF mutatie is heeft een Bremmer /inhibitor geen enkel nut.

Biopsie

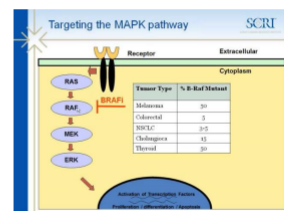
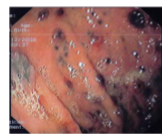


Is noodzakelijk om een
juiste behandeling te
kunnen instellen



Systemische behandeling

1. Inleiding/diagnostiek



Bij diagnose van gemetastaseerde ziekte altijd bepaling van de BRAF-status !



update 4/2019

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.

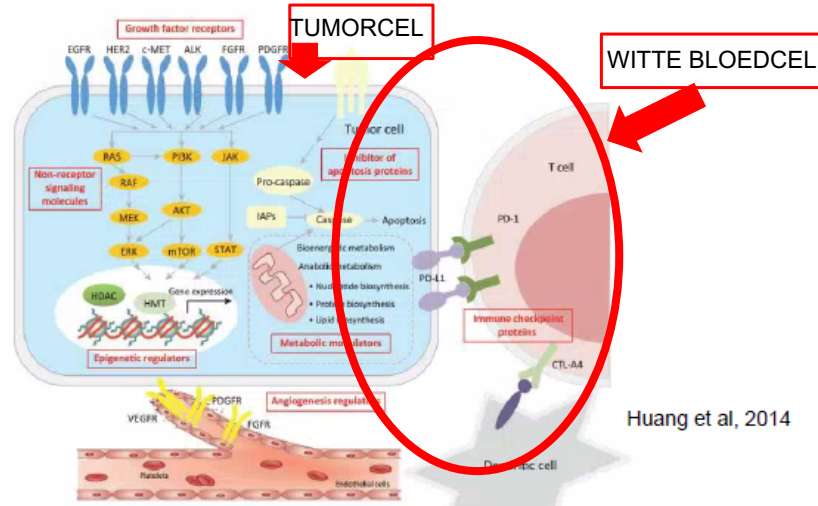
	1 ^o line	2 ^o line	3 ^o line
BRAF negative	> anti-PD1 (if metastatic disease did not evolve under immunotherapy) > anti-PD1 + ipilimumab > for solitary/few metastases: consider surgery* or gamma knife**; adjuvant systemic treatment will be started afterwards > consider clinical trial	> ipilimumab (if progressive disease under anti-PD1) > chemotherapy > (imatinib in case of c-kit mutation) > consider clinical trial > consider best supportive care***	> chemotherapy > (imatinib in case of c-kit mutation) > consider clinical trial > consider best supportive care***
BRAF positive	> BRAF+MEKinhibitor (if metastatic disease did not evolve under BRAF/MEKinhibitor) > as in BRAF negative	> BRAF+MEKinhibitor (if progressive disease under immunotherapy) > anti-PD1 (+ ipilimumab) (if progressive disease under BRAF/MEKinhibitor)	> rechallenge with BRAF/MEKinhibitor**** > as in BRAF negative 2^o line

* 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/MEKinhibitor in first line and immunotherapy in second line (preferably min 12 weeks)



37

IMMUUNTHERAPIE

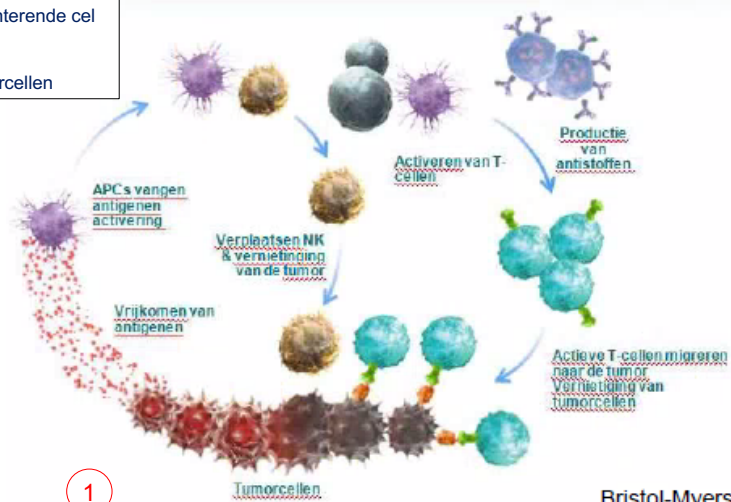
- Toediening via infuus
- Vooraf steeds bloedanalyse en klinische analyse
- Ipilimumab / Yervoy® om de 3 weken
- Nivolumab / Opdivo® om de 2 tot 4 weken
- Pembrolizumab / Keytruda® om de 3 weken
- Regelmatige staging noodzakelijk
- Indien CR kan heel lang stabiel blijven

38

APC
Antigeen presenterende cel

NK
Neutrofiële Killer cellen

SYSTEEMTHERAPIE IMMUNOTHERAPIE



Bristol-Myers Squibb.

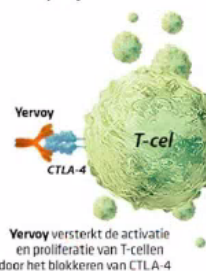
© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

39

39

SYSTEEMTHERAPIE IMMUNOTHERAPIE

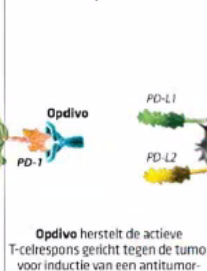
Activatie en proliferatie van T-cellen



CTLA-4

is ook de receptor om de T cel af te remmen => door CTLA-4 te blokkeren met een anti CTLA-4 (IPI) blijft de T cel actief

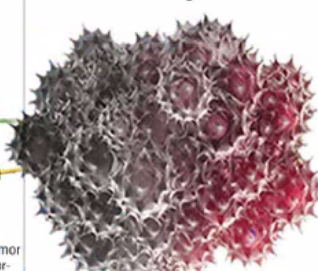
PD-1 receptorblokkade



Anti PD-1:

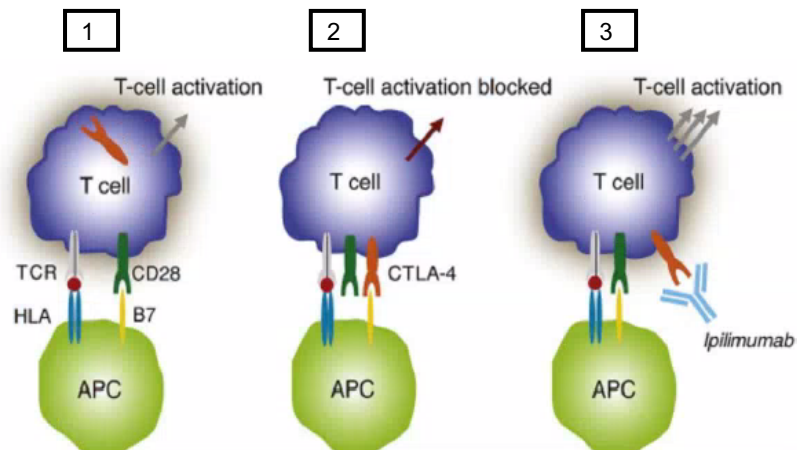
PD1 receptor intrageert met de PD -L1 receptor van de tumorcel en wordt zo afgeremd =>Opdivo bezet de PD-1receptor => T cel blijft actief

Tumoreel degeneratie



40

- 1/ Antigen presenterende cel toont een stukje van de tumor aan de T-Cel.
- 2/ Door de activatie komt de rem tot expressie CTLA-4
- 3/ Ipilimumab/Yervoy blokkeert CTLA-4 waardoor de T cel actief blijft



41

Immunotherapie (terugbetaald)



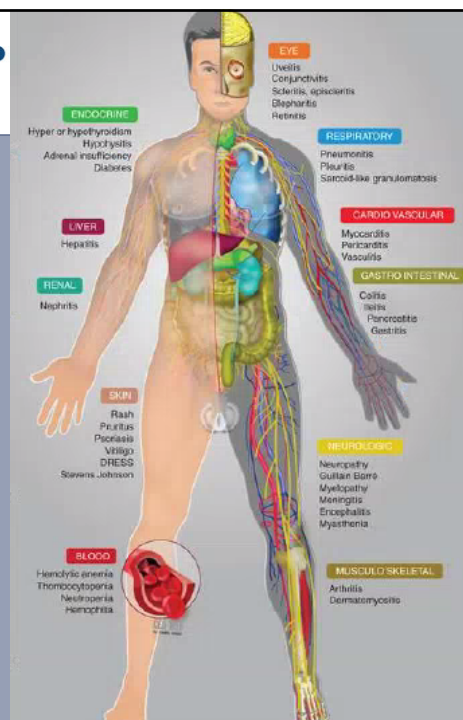
© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

42

42

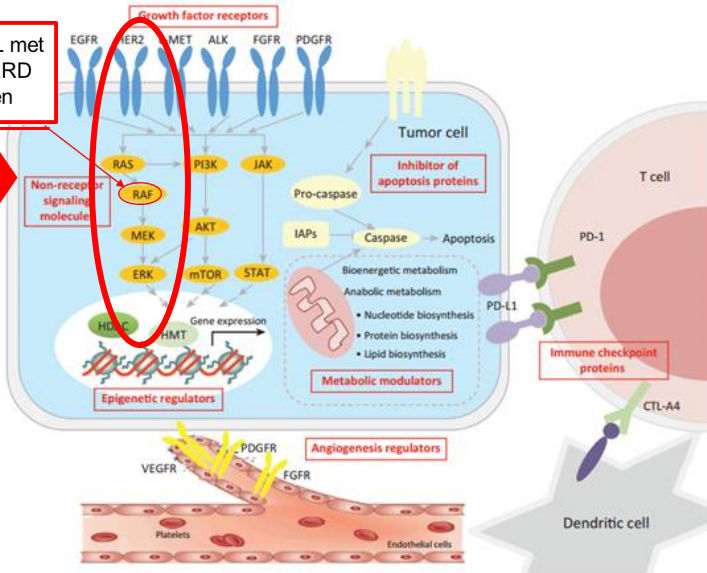
Bijwerkingen

- Aanval van immuunsysteem op gezonde cellen in het lichaam => ontstekingsreactie overal mogelijk
- Optreden valt niet te voorspellen
- Differentiaal diagnose
- Interdisciplinaire aanpak
- Bijwerkingen ≠ stop therapie
- Controle en follow-up
- Empowerment patiënt (vroegtijdige detectie en management)
- Kan optreden na stop therapie



Champiat et al,
2016

TUMORCEL met
GEMUTEERD
BRAF-gen



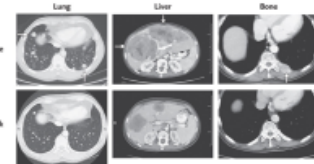
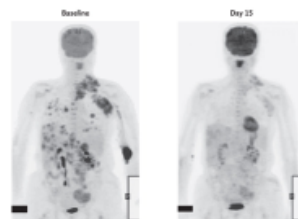
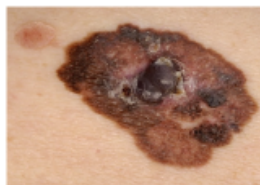
© 2017 Un

45

45

Doelgerichte therapie /Targeted therapy

BRAF gemuteerd melanoom



Vibek Kruse 2017

46

46

BRAF MUTATIE

- BRAFgen heeft een belangrijke rol in de celdeling. Een mutatie kan zorgen dat er een ongecontroleerde deling van cellen ontstaat => kanker / melanoom
- Een BRAF inhibitor/remmer/blokker blokkeert het gen
- Daardoor wordt de productie van het B-Raf eiwit geblokkeerd en stoppen de kankercellen met groeien
- BRAF remmers of inhibitoren zijn medicamenten die bij deze melanomen de groei van de kankercellen kunnen afremmen tot zelfs stopzetten.

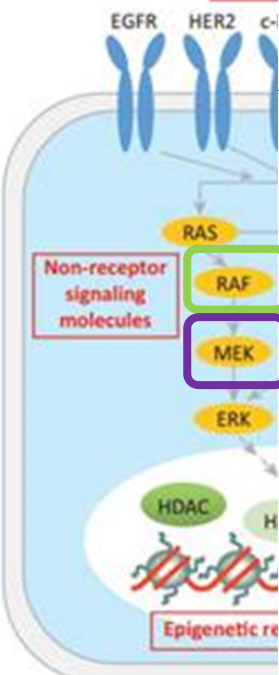
DOELGERICHTE THERAPIE

- Enkel voor BRAF gemuteerde patiënten
- Medicatie om thuis in te nemen, al dan niet nuchter.
- Tabletten of capsules
- Bijwerkingen verschillen van product tot product.





SYSTEEMTHERAPIE
DOELGERICHTE THERAPIE/
TARGET - THERAPY



BRAF INHIBITOR/ REMMER

Vemurafenib /Zelboraf®
Dabrafenib /Tafinlar®
Encorafenib/ Braftovi ®

MEK INHIBITOR / REMMER

Cobimetinib/ Cotellic®
Trametinib/ Mekinist®
Binimetinib/ Mektovi®

49

49



Universitair Ziekenhuis Gent



SYSTEEMTHERAPIE
DOELGERICHTE THERAPIE/
TARGET - THERAPY






50

50

**SYSTEEMTHERAPIE
DOELGERICHTE THERAPIE/
TARGET - THERAPY**



BRAFi

MEKi

Dosering



© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

51

51

**SYSTEEMTHERAPIE
DOELGERICHTE THERAPIE/
TARGET - THERAPY**

Nieuwste BRAF- MEK inhibitor



© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

52

52

DOELGERICHTE THERAPIE

Blokkade van gemuteerde BRAF eiwit al of niet in combi met blokkade van MEK eiwit

- zorgt voor bevrozing gemuteerde eiwit
- stop celdeling en celdood

Nadeel:

- veel tabletten in te nemen, soms nuchter
- tolerantie
- resistentie

Voordeel:

werkt heel snel

BIJWERKINGEN

- Afhankelijk van product
 - Optreden valt niet te voorspellen
 - Kunnen hevig zijn en soms moeilijk onder controle te krijgen.
 - Zoeken naar de ideale dosis/ effectiviteit
 - Controle en follow-up
-
- Koorts, overgevoeligheid voor zon, maaglast, spier en gewrichtsklachten, hoofdpijn, beven, huidreacties,...

Chemotherapie

Werkt vooral op cellen die snel delen. De meeste tumorcellen delen snel. Nadat de medicijnen zijn toegediend, verspreiden ze zich via het bloed door het hele lichaam. ...

Chemotherapie heeft ook effect op de celdeling van gezonde cellen (maag/darm, beenmerg, haargroei,...)

Dacarbazine / DTIC om de 3 weken via infuus

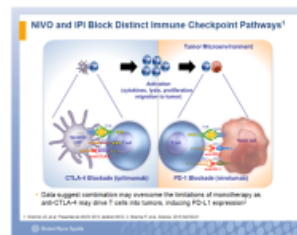
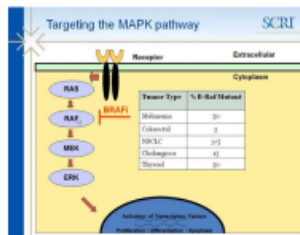
RT

- Behandeling waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling.
- Kankercellen worden kapot gestraald, gezond weefsel wordt zoveel mogelijk gespaard.
- Vaak in combinatie met andere therapieën of als bijkomende therapie.

CHIRURGIE

- Afhankelijk van de situatie kan chirurgie en belangrijke bijkomende behandeling zijn.

MOC: Welke therapie ?



Chirurgie



Radiation therapy

57

Waarom adjuvant?

IMMUNOTHERAPIE &
TARGETED THERAPY
STADIUM III

1. Immuunsysteem in betere conditie
2. Kortere behandelingsduur
3. Preventie gemetastaseerd melanoom
4. Betere performance status patiënt

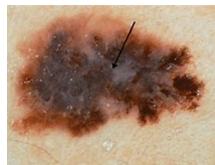
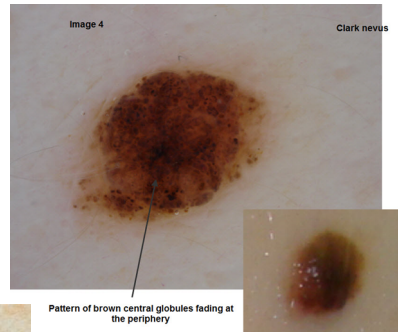
Stadium III (terugbetaald)

- Immunotherapie: nivo /2w en pembro/3w
- Targeted therapy: dabrafenib/trametinib

58

Follow-UP

Dermatoscopie



© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

59

59

Na chirurgie ➡ Follow UP !!

**Na de bredere resectie is opvolging noodzakelijk.
Dit is ook volgens de internationale richtlijnen.**

© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

60

60

FOLLOW-UP

Follow-UP met beeldvorming

Volgens de richtlijnen:

- Echo
- RX stralen
- Pet/CT of CT al of niet gecombineerd met MR

Pet-CT-scan



Gent



MR scan



61

61

Oncologisch Centrum

	stadium IA, IB, IIA, IIB	stadium IIC	stadium IIIA, IIIB, IIIC, IIID
jaar 1-2			
klinisch	om de 3mnd	om de 2mnd om de 4mnd	om de 2mnd om de 4mnd
beeldvorming	op klinische geleide	CTs afgewisseld met RX en echo	CT of PET-CT/MR; echo klierstation tussenin
jaar 3-5			
klinisch	halfjaarlijks	halfjaarlijks	om de 3mnd
beeldvorming	op klinische geleide	jaarlijks: RX en echo	om de 6mnd: CT of PET-CT
jaar 5-10			
klinisch	jaarlijks	halfjaarlijks	halfjaarlijks
beeldvorming	op klinische geleide	op klinische geleide	evt jaarlijks herstaging
> 10 jaar			
klinisch	jaarlijks	jaarlijks	jaarlijks
beeldvorming	op klinische geleide	op klinische geleide	op klinische geleide

RX en echo: RX thorax en echo abdomen/drainerende klierstreken
CT: CT hersenen/thorax/abdomen ; CT hals toevoegen bij hoofd/hals lokatie
PET-CT/MR: PET-CT evt aangevuld met MR hersenen

FOLLOW-UP

62

62



RECOMMENDATION MANAGEMENT STAGE III MELANOMA

These recommendations may serve as a guidance but need to be tuned according to the specific situation

FOLLOW-UP

	IN-TRANSIT METASTASIS	MICROSCOPICALLY INVADED LYMPH NODE	MACROSCOPICALLY INVADED LYMPH NODE
Pre-operative	Confirm with biopsy CT brain/thorax/abdomen or PET-CT + MR brain	Staging upgrade with CT brain/thorax/abdomen or PET-CT + MR brain	Confirm with FNAC or tru-cut CT brain/thorax/abdomen or PET-CT + MR brain
	staging excludes stage IV	staging excludes stage IV	staging excludes stage IV
Treatment	Excision if possible; if excision is not possible consider isolated limb infusion/perfusion, (tamoxifen laherparepvec (Tvec)) [*] or systemic therapy as in stage IV	For microscopic metastasis : follow-up with ultrasonography; surgery in case of suspected lymph nodes ^{**}	Total lymph node excision
Post-surgery	adjuvant therapy with anti-PD1 or BRAF/MEK	adjuvant therapy with anti-PD1 or BRAF/MEK	adjuvant therapy with anti-PD1 or BRAF/MEK

^{*} not available in Belgium

^{**} 2 RCTs showed no survival benefit from total lymph node excision versus observation in case of positive sentinel (PMID: 27161539; PMID: 28591523)

© 2017 Universitair Ziekenhuis Gent

63

63

Grafieken lezen

Phase 3 data in 1st Line advanced melanoma^{*}

ORR:

Objective Respons Percentage

PFS:

Progression free survival overlevingstermijn zonder ziekteprogressie

OS:

Overall survival

DOR:

Duration Of Respons

Duur van repons

First-Line advanced melanoma	Immune checkpoint blockade				BRAF/MEK inhibition	
	Anti-CTLA-4	Anti-PD-1		Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4	DABRA/TRAME ^{4,5}	VEMURICOB ⁶
	IPI ^{1,2}	PEMBRO ² 10mg/kg q3w or 420 ³	NIVO ^{1,3}	NIVO+IPI ¹		
ORR (%)	13-19	36-37	43-44	58	66-69	70
mPFS (months)	2.8-2.9	4.1-5.6	5.4-6.9	11.5	11.0-12.6	12.3
mOS (months)	16	Not yet reached	Not yet reached	Not yet reached	25.1-25.6	22.3
OS 1y (%)	58	68-74	71	(73) ± 9.9 ^{phase2}	73-74	75
OS 2y (%)	43	55	58	(64) ± 9.9 ^{phase2}	51-52	48
OS 3y (%)	34 ¹⁰	(40-45) ^{9,7}	52 ¹⁰	58 ¹⁰	44	-
mDOR (months)	14.4	Not yet reached	22.3	Not yet reached	10.6-13.8	13.0
G3-4 AEs (%)	19-27	17	13-19.8	56.5	41-52	60

^{*} For summary purposes only. Cross-trial comparisons cannot be made.

¹ Dosing q3w in the standard phase 3 setting. ² Dosing q3w for 10 mg/kg q3w from phase 1 K0601 including IPI naïve and IPI pretreated patients.

³ Dosing q3w from phase 1 K0601 in metastatic melanoma.

⁴ Dosing q3w from phase 2 K0601.

⁵ Dosing q3w from phase 2 K0601.

⁶ Vemurafenib vs. dabrafenib plus trametinib in BRAF V600E-mutant melanoma. Phase 3 trial. N Engl J Med. 2015;373(11):1133-1142.

⁷ Schreier et al. Pembrolizumab Versus Ipilimumab for Advanced Melanoma: Final Overall Survival Analysis of KEYNOTE-006. Presented at ASCO 2018. Abstract 4005.

⁸ Schreier et al. Pembrolizumab Versus Ipilimumab for Advanced Melanoma: Final Overall Survival Analysis of KEYNOTE-006. Presented at ASCO 2018. Abstract 4005.

⁹ Schreier et al. Pembrolizumab Versus Ipilimumab for Advanced Melanoma: Final Overall Survival Analysis of KEYNOTE-006. Presented at ASCO 2018. Abstract 4005.

¹⁰ Schreier et al. Pembrolizumab Versus Ipilimumab for Advanced Melanoma: Final Overall Survival Analysis of KEYNOTE-006. Presented at ASCO 2018. Abstract 4005.

© 2017 Unive

64

Tabellen lezen

CR: Complete Respons
Geen aantoonbare ziekte meer

PR: Partial Respons
Gedeeltelijke Ziektecontrole

SD: Stable Disease
Stabiele ziekte

PD: Progression Disease
Progressieve ziekte, de ziekte is terug actief

NE: Not Evaluable
niet te evalueren of niet geëvalueerd

	A: Nivo+Ipi N=35	B: Nivo N=25	C: Nivo [†] N=16
response, n (%)	16 (46%)	5 (20%)	1 (6%)
CR	6 (17%)	3 (12%)	0 (0%)
PR	10 (29%)	2 (8%)	1 (6%)
SD	4 (11%)	0 (0%)	2 (13%)
PD	14 (40%)	19 (76%)	13 (81%)
NE*	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)

Median duration of intracranial response not reached in any arm

*prior to wk 12 = PD
previous local treatment or symptoms

No prior local brain Rx & asymptomatic

No prior local brain Rx & asymptomatic

Previously treated or symptomatic or leptomeningeal, with MRI progression

65

VRAGEN



66