

Introductie tot melanoom en zijn behandelingen

16 januari 2021

An Bosschaert

Verpleegkundig consultant Dermatologie – Oncologie UZ Gent

1

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

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 verdubbelt.
- 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

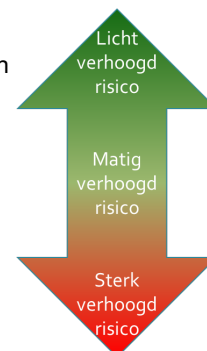
- Bepaalde afweercellen kunnen ziekteverwekkers van buitenaf herkennen en bestrijden, zoals bacteriën, virussen en schimmels.
- Andere afweercellen kunnen afwijkende lichaamscellen met mutaties herkennen en deze opruimen.
- Bij sommige mensen is het afweersysteem niet in staat afwijkende cellen te herkennen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

5

5

Risicofactoren

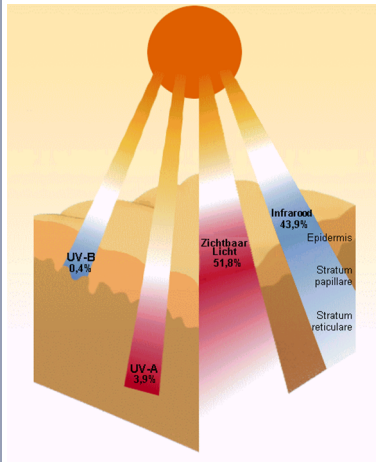
- DE ZON zorgt voor celschade en DNA schade
- Inwerking chemische / kankerverwekkende stoffen
- Zongevoelig huidtype
- Anamnese van zonverbrandingen
- Immunosuppressie
- Erfelijkheid
 - Persoonlijke anamnese van melanoom
 - Familiale anamnese van melanoom
- Congenitale naevus
- ≥ 50 naevi (moedervlekken)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



6

6

UV schade



7

7



Huidtype

Hoe bleker het huidtype:

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

Hoe minder bescherming tegen UV straling/schade.

8

8

Multiple naevi / atypische naevi

ONTSTAAN VAN KANKER
RISICOFACTOREN

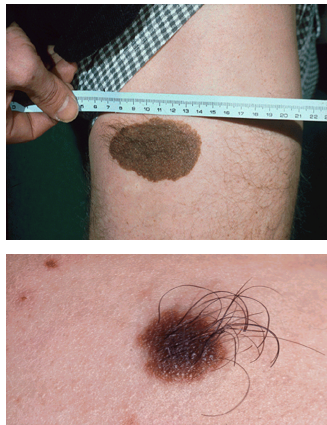


9

9

Congenitale naevi

ONTSTAAN VAN KANKER
RISICOFACTOREN



10

10

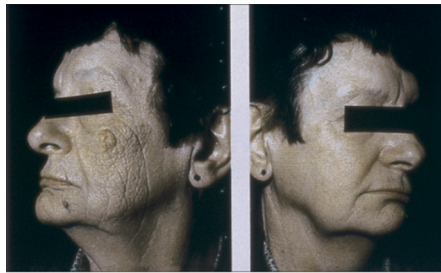
Verdedigingsmechanismen tegen UV schade

Endoogeen (van het lichaam zelf)

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

Exoogeen

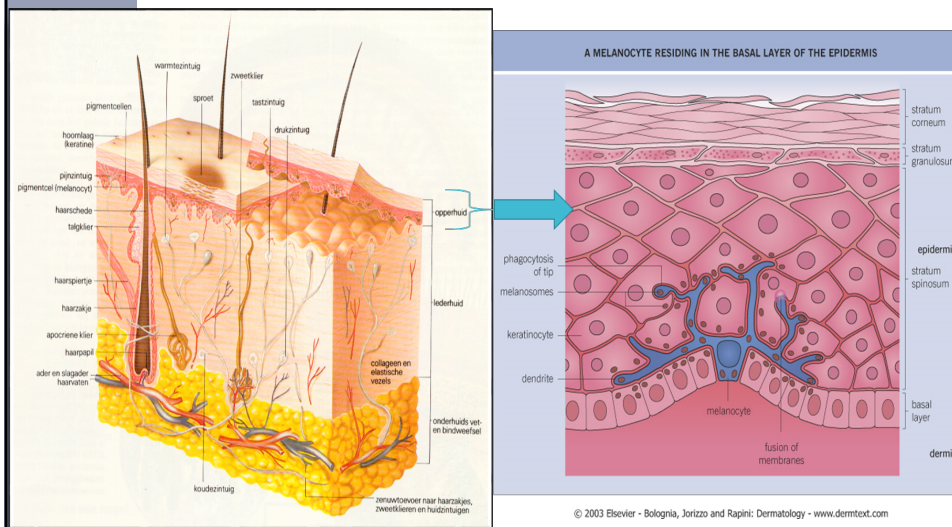
- UV bescherming



© 2003 Elsevier - Bologna, Jorizzo and Rapini: Dermatology - www.dermtext.com 11

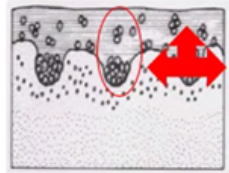
11

KLINIEK



12

KLINIEK



EPIDERMIS

RADIALE GROEIFASE

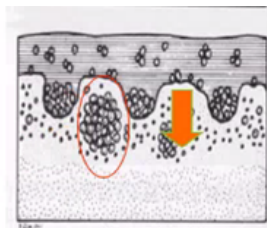
DERMIS



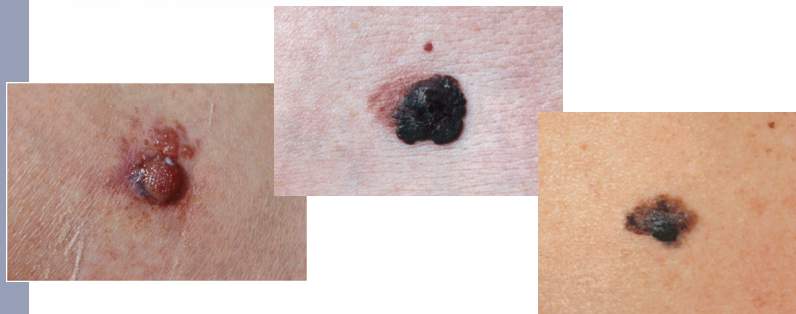
13

13

KLINIEK



VERTICALE GROEIFASE



14

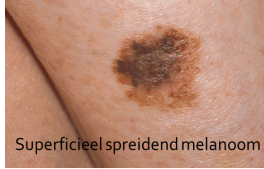
14

KLINIEK
TYPE melanoom

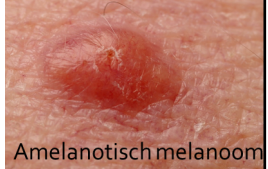
Nodulair melanoom



Superficieel spreidend melanoom



Amelanotisch melanoom



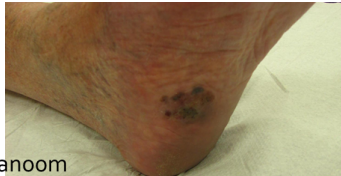
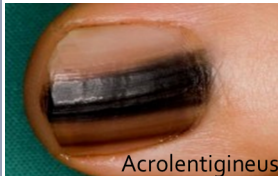
Oculair melanoom



Mucosaal melanoom



Acrolentigineus melanoom



KLINIEK



MET WELK MOEDERVLEKJE NAAR DE DOKTER,

ABCD-E KENMERKEN

GOEDAARDIG

KWAADAARDIG

KLINIEK

symmetrie



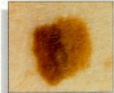
A : asymmetrie

regelmatige rand



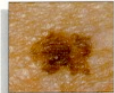
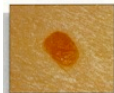
B : onregelmatige rand

homogeen kleurpatroon



C : inhomogeen kleurpatroon

diameter < 6 mm



D : diameter > 6 mm

E : evolutie

17

17

KLINIEK

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 !

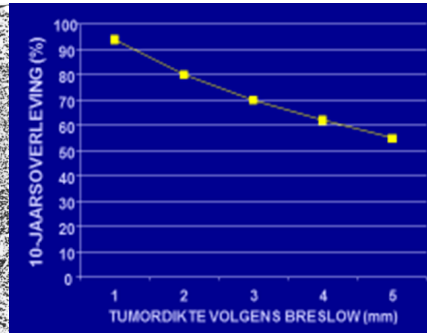
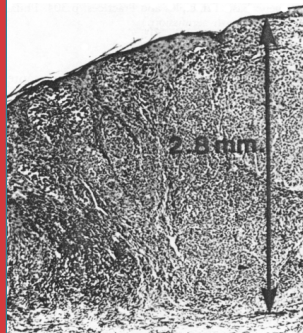
18

18

DIAGNOSE door biopt of excisie

BELANG (VROEG)TIJDIGE DETECTIE

DE DIEPTE VAN DE TUMOR IS VAN BELANG VOOR DE DIAGNOSE



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

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	< 0.8mm	zonder ulceratie
T1b	<0.8mm	met ulceratie
	0.8-1.0mm	
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	> 4.0mm	
T4a	> 4.0mm	zonder ulceratie
T4b	> 4.0mm	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: **p**T**2****b**N**1****c****M**0

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

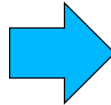
Stadium 0: pTis

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

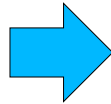


lokale ziekte

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

➔ Uitzaaiingen naar nabijgelegen huidregio:

Satelliet tumoren/ intransit metastasen

➔ In nabijgelegen lymfevaten en/of in één of meer

nabijgelegen lymfeknopen:

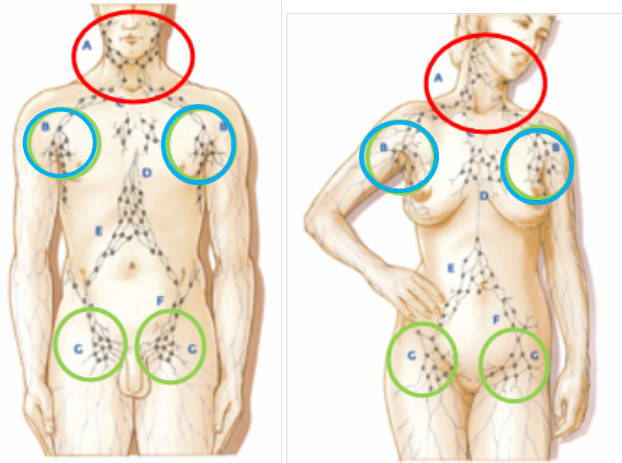
"loco" Regionale ziekte



Oorspronkelijk
melanoom

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

TNM classificatie
STADIA



29

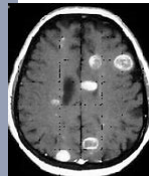
29

stadium IV : alle mogelijke combinaties maar met M1

➔ Uitzaaingen via de bloedbaan naar andere delen in het lichaam:

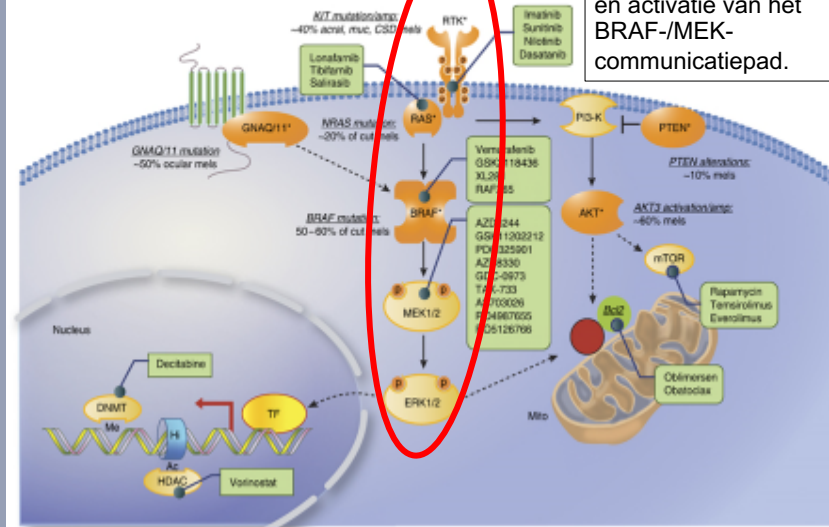
- naar verder afgelegen lymfeklieren
- naar organen zoals longen, lever, hersenen, subcutaan en andere, het kan overal)

Melanoom metastasen op afstand



TNM classificatie
STADIA

30

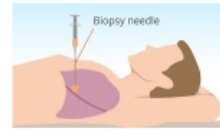
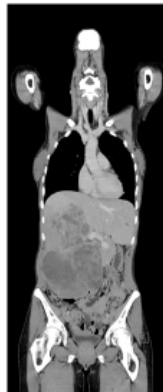
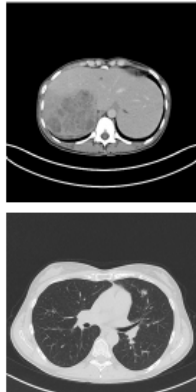


Melanoom: BRAF-gen en activatie van het BRAF-/MEK-communicatiepad.

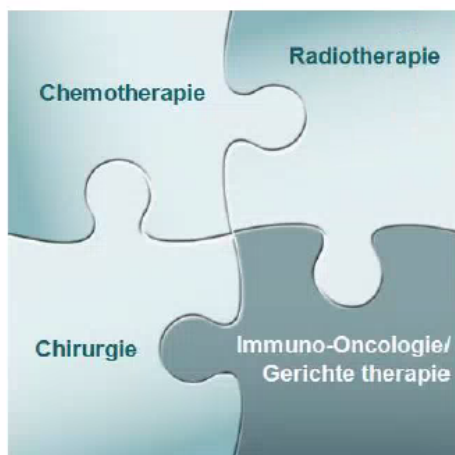
Braf mutatie bepaling

- 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 BRAFremmer /inhibitor geen enkel nut.

Biopsie

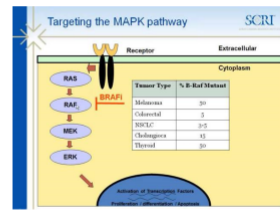
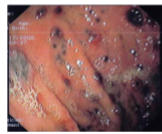


Is noodzakelijk om een juiste behandeling te kunnen instellen



Systemische behandeling

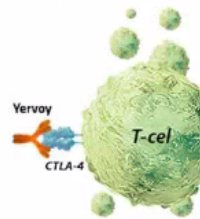
1. Inleiding/diagnostiek



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

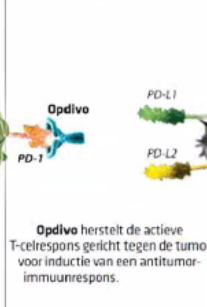
35

Activatie en proliferatie van T-cellen



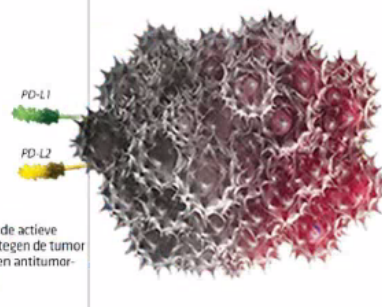
Yervoy versterkt de activatie en proliferatie van T-cellen door het blokkeren van CTLA-4

PD-1 receptorblokkade



Opdivo herstelt de actieve T-celrespons gericht tegen de tumor voor inductie van een antitumor-immunrespons.

Tumorcel degeneratie



CTLA-4

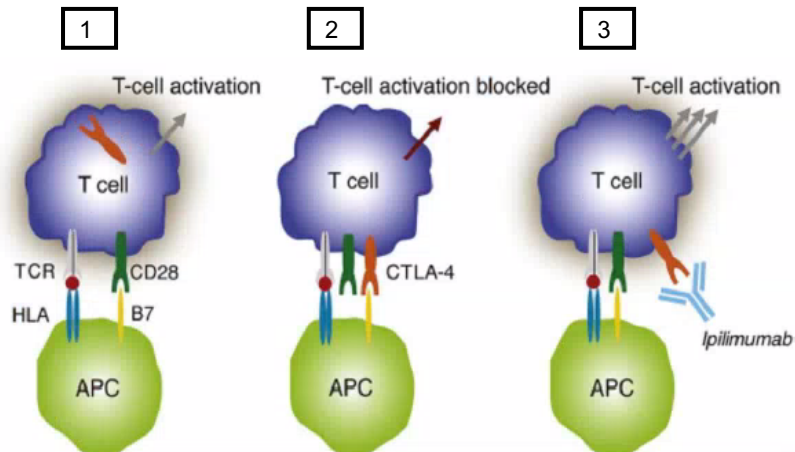
is ook de receptor om de T cel af te remmen => door CTLA-4 te blokkeren met een anti CTLA-4 (IPI) blijft de T cel actief

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

36

- 1/ Antigenpresenterende 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



37

IMMUUNTHERAPIE

- Toediening via infuus
- Vooraf steeds bloedanalyse en klinische analyse
- Ipilimumab / Yervoy® om de 3 weken (max 4 x)
- Nivolumab / Opdivo® om de 2 tot 4 weken
- Pembrolizumab / Keytruda® om de 3 weken tot 6weken
- Regelmatige staging noodzakelijk
- Indien CR kan heel lang stabiel blijven

38

38

Immunotherapie (terugbetaald)



Anti-CTLA4



Anti-PD1



39


39


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
- Bijwerkingen wil niet zeggen dat de therapie wel/niet werkt
- Controle en follow-up
- Empowerment patiënt (vroegtijdige detectie en management)
- Kan optreden na stop therapie

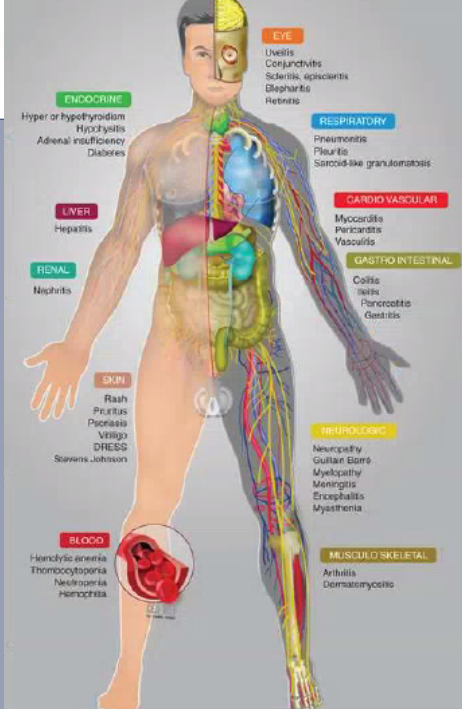
40

40






IMMUNOTHERAPIE
BIJWERKINGEN




Champiat et al,
2016

41

41




Universitair Ziekenhuis Gent



SYSTEMTHERAPIE
DOELGERICHTE THERAPIE/
TARGET - THERAPY

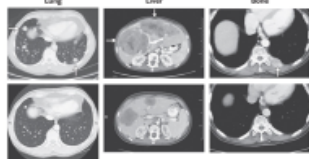
Doelgerichte therapie /Targeted therapy

BRAF gemuteerd melanoom





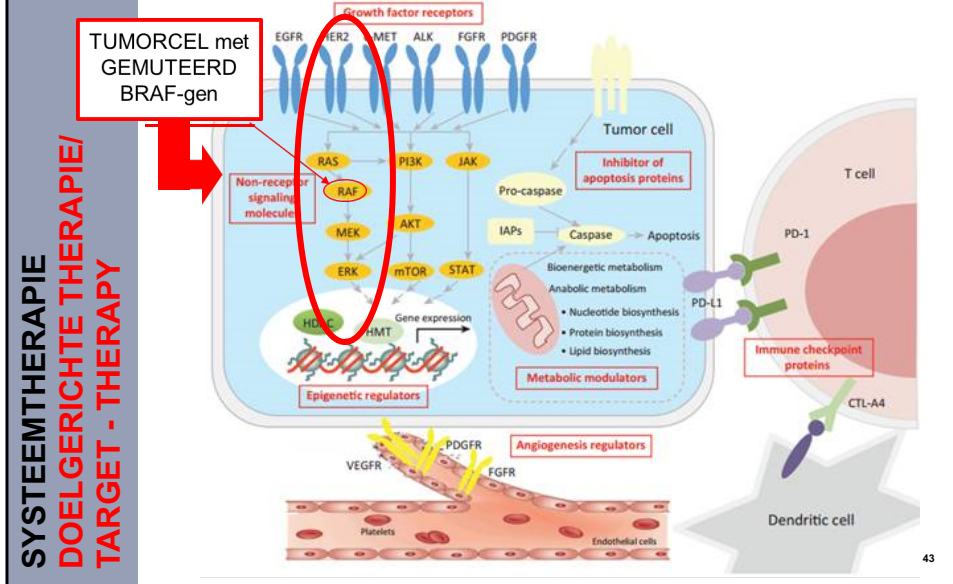




Vibekta Kruse 2017

42

42



43

BRAF MUTATIE

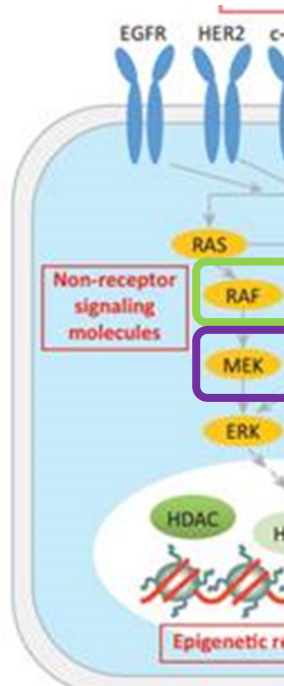
- BRAFgen heeft een belangrijke rol in de celdeling. Een mutatie kan zorgen dat er een ongecontroleerde deling van cellen ontstaat => kanker / melanoom
- Een BRAF inhibitor/remmer/blokkeer blokkeert het gen
- Daardoor wordt de productie van het B-Raf eiwit geblokkeerd en stoppen de kankercellen met groeien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

44

44

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.



BRAF INHIBITOR/ REMMER

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

MEK INHIBITOR / REMMER

Cobimetinib/ Cotellic®
Trametinib/ Mekinist®
Binimetinib/ Mektovii®

**SYSTEMTHERAPIE
DOELGERICHTE THERAPIE/
TARGET - THERAPY**



**SYSTEMTHERAPIE
DOELGERICHTE THERAPIE/
TARGET - THERAPY**



BRAFI

MEKI

Dosering



Nieuwste BRAF- MEK inhibitor



49

49

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 mogelijk

Voordeel:

werkt heel snel

50

50

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

Temodal / orale medicatie met schema

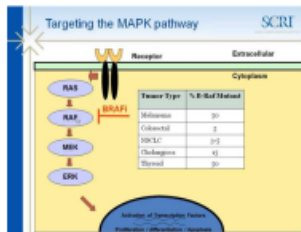
RT (optie en casus afhankelijk)

- 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.

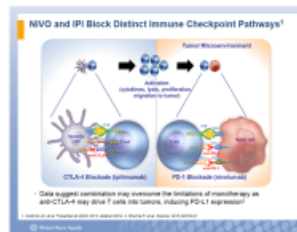
CHIRURGIE (optie en casus afhankelijk)

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

MOC: Welke therapie ?



Targeted therapy (BRAFi/MEKi)



Immunotherapy (Checkpoint inhibitor)



Chirurgie



Radiation therapy

Waarom adjuvant?

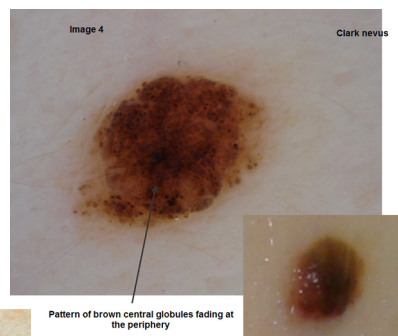
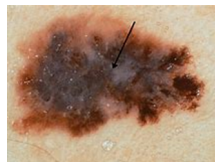
1. Immuunsysteem in betere conditie
2. Kortere behandelingsduur
3. Voorkomen van herval
4. Betere performance status patiënt

Stadium III (terugbetaald)

- **Immunotherapie:**
Nivolumab /2w
Pembrolizumab /3w
- **Targeted therapy:**
Dabrafenib/Trametinib

Follow-UP

Dermatoscopie



Na chirurgie → Follow UP !!

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

Follow-UP met beeldvorming

Volgens de richtlijnen:

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



	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 klierstatio 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
Richtlijnen worden jaarlijks herbekeken en zo nodig aangepast



Belgian Association of Dermatologists-Oncologists

update 4/2019

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, (tamigene 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)

Grafieken lezen

Phase 3 data in 1st Line advanced melanoma*

- ORR:** Objective Respons Percentage
Afmeting van de tumor neemt af
- PFS:** Progression free survival
Ziektevrije periode
- OS:** Overall survival
- DOR:** Duration Of Respons
Periode dat de medicatie werkt

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}	VEMUCOBI ⁶
	IPI ^{1,2}	PEMBRO ⁷ 10mg/kg q2w or 400mg ⁸	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) ^{9,9phase2}	73-74	75
OS 2y (%)	43	55	58	(64) ^{9,9phase2}	51-52	48
OS 3y (%)	34 ¹⁰	(40-45) ^{3,7}	52 ¹⁰	58 ¹⁰	44	-
mDOR (months)	14.4	Not yet reached	22.3	Not yet reached	10.6-13.8	13.0
CTC-4 AEs (%)	19-27	17	13-19.8	56.5	41-52	60

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

¹ 3mg/kg q2w in the interim dose for patients
² Fixed pembrolizumab doses of 2 mg/kg q2w
³ 240mg q2w from phase 1
⁴ 10 mg/kg q2w from phase 1
⁵ 10 mg/kg q2w from phase 1
⁶ 10 mg/kg q2w from phase 1
⁷ 10 mg/kg q2w from phase 1
⁸ 10 mg/kg q2w from phase 1
⁹ 10 mg/kg q2w from phase 1
¹⁰ 10 mg/kg q2w from phase 1

¹ For summary purposes only. Cross-trial comparisons cannot be made.
² 3mg/kg q2w in the interim dose for patients
³ Fixed pembrolizumab doses of 2 mg/kg q2w
⁴ 240mg q2w from phase 1
⁵ 10 mg/kg q2w from phase 1
⁶ 10 mg/kg q2w from phase 1
⁷ 10 mg/kg q2w from phase 1
⁸ 10 mg/kg q2w from phase 1
⁹ 10 mg/kg q2w from phase 1
¹⁰ 10 mg/kg q2w from phase 1

Tabellen lezen

- CR:** Complete Respons
Geen aantoonbare ziekte meer
- PR:** Partial Respons
Gedeeltelijke Ziektecontrole
Tumor neemt af, niet volledig weg
- SD:** Stable Disease
Stabiele ziekte, tumor groeit niet, neemt ook niet af
- PD:** Progression Disease
Progressieve ziekte, ziekte is terug actief, groeit, nieuwe etsels
- 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

prior local brain Rx & asymptomatic

No prior local brain Rx & asymptomatic

Previously treated or symptomatic or leptomeningeal, with MRI progression

