



MELANOMDA GÜNCEL TEDAVİ

PROF.DR.EMEL BÜLBÜL BAŞKAN
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, BURSA

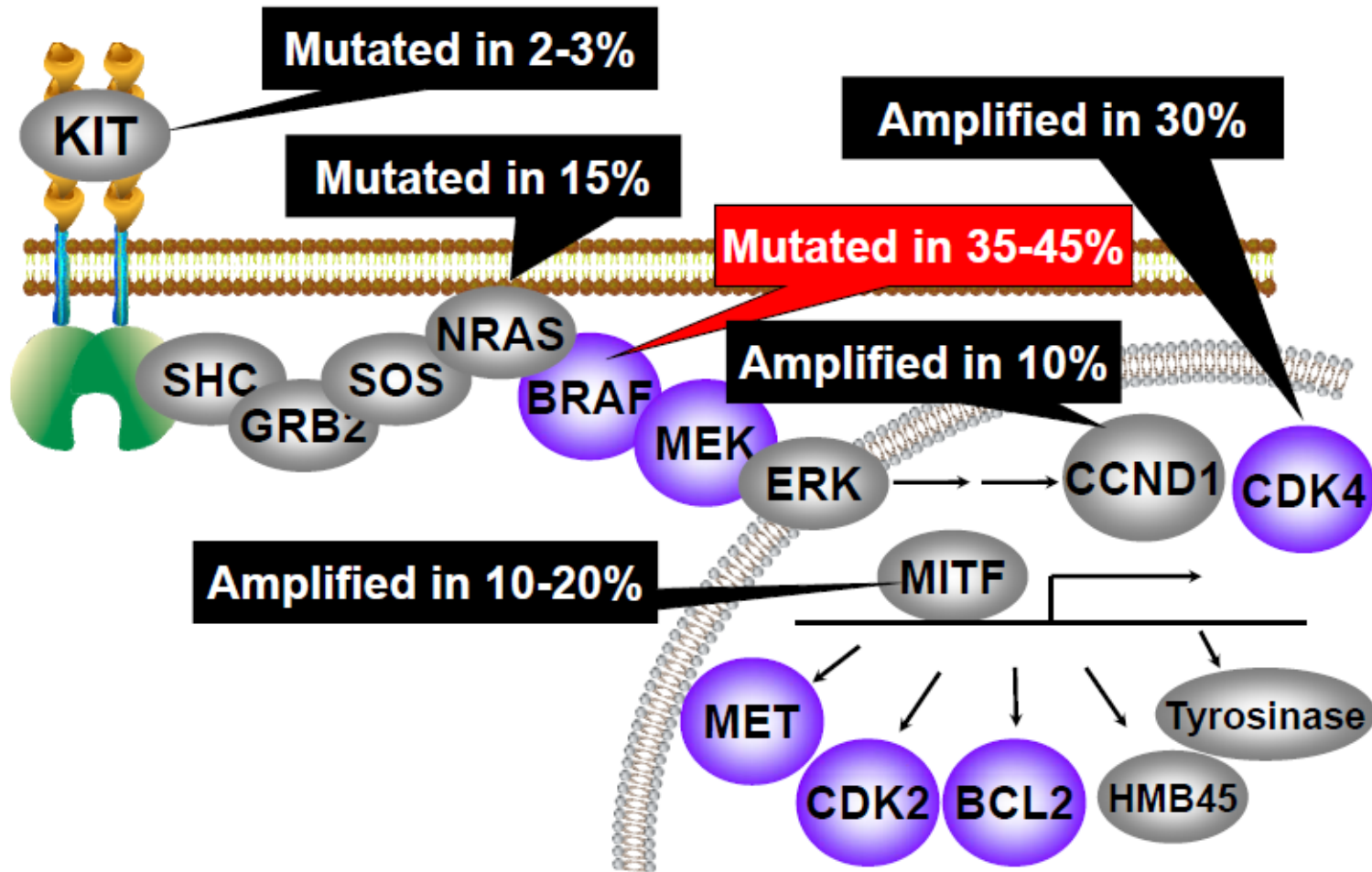


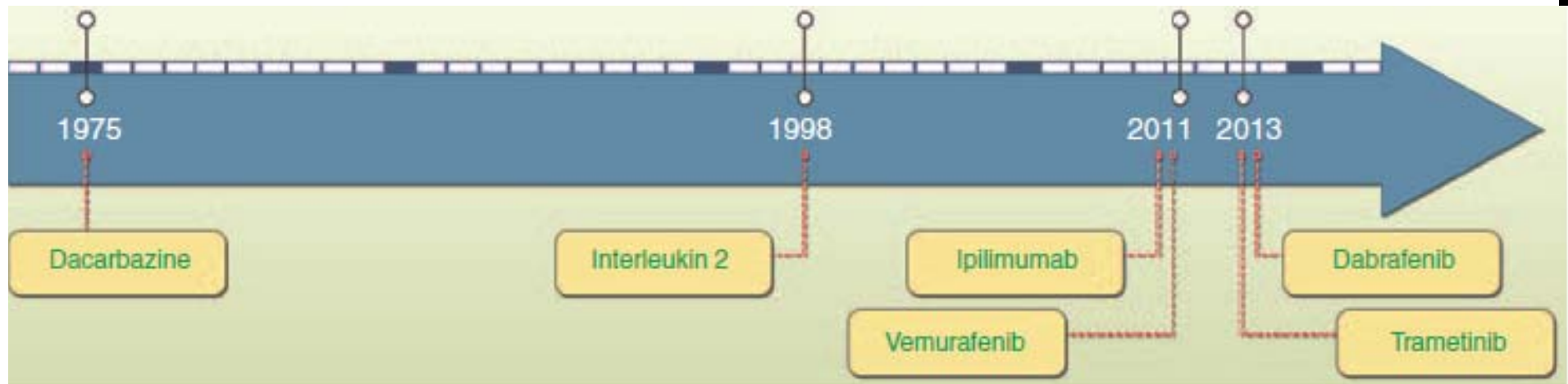


MELANOM TEDAVİSİNDE ADIM TAŞLARI

- **1800-1950: Melanomun erken dönemi**
Hastalığın keşfi ve cerrahi tedavi prensiplerinin belirlenmesi
- **1950-1960: İmmün sistemin rolünün keşfi**
- **1970'ler: Patoloji, lokal ve sistemik tedavilerin keşfi**
- **1980-1990: Cerrahi ve immünoterapide küçük adımlar**
- **20.yy.: Melanom genetiğinde DNA'nın ayak izleri**

KIT/RAF/ERK YOLAĞI VE MELANOMDA TEDAVİ HEDEFLERİ





MELANOMDA GENETİK HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

Skin: non-chronic sun damaged	Braf (60%)	Vemurafenib Dabrafenib MEK inh: trametinib	Phase III
	NRAS (10%)	MEK162	Phase II
Skin: sun damaged	Kit (25%)	Imatinib	
	Braf (5%)	Dasatinib	
Mucoses	Kit (39%) NRAS (5%)		Phase II
Acral	Kit (36%) Braf (15%) NRAS (10%)		
Uveal	GNAQ	MEK inh:trametinib	

İmmunoterapi	GHYT
Güçlü yönleri: Uzun süreli cevap Uzun süreli survi	Güçlü yönleri: Tedavi altında uzun süreli cevap Tedavi altında uzun dönem survi Yüksek cevap oranları Hızlı etki başlangıcı
Zayıf yönleri: Düşük cevap oranı Gecikmiş cevap İmmün ilişkili toksisite Cevap verenler öngörülemez	Zayıf yönleri: Devamlı, günde iki kez doz 6-8 ayda direnç kazanabilir Tedavisiz süregen yanıt nadir
Örnekler: HDIL-2 İpilimumab Nivolumab	Örnekler: Vemurafenib Dabrafenib Trametinib Dabrafenib/trametinib
Süregen etkinlik kanıtı İpilimumab ile %20 hastada 10 yıla kadar uzun dönem survi HDIL-2 ile %10 hastada 10 yıla kadar remisyon	Süregen etkinlik kanıtı Survival verileri yetersiz

İMMUNOTERAPİ

Fizyolojik immun kontrol-noktalarının inhibisyonu, immun sistemin uyarımına göre daha etkin tedavi biçimleridir

Dr Peter Hersey
Professor of Melanoma Biology
University of Sydney

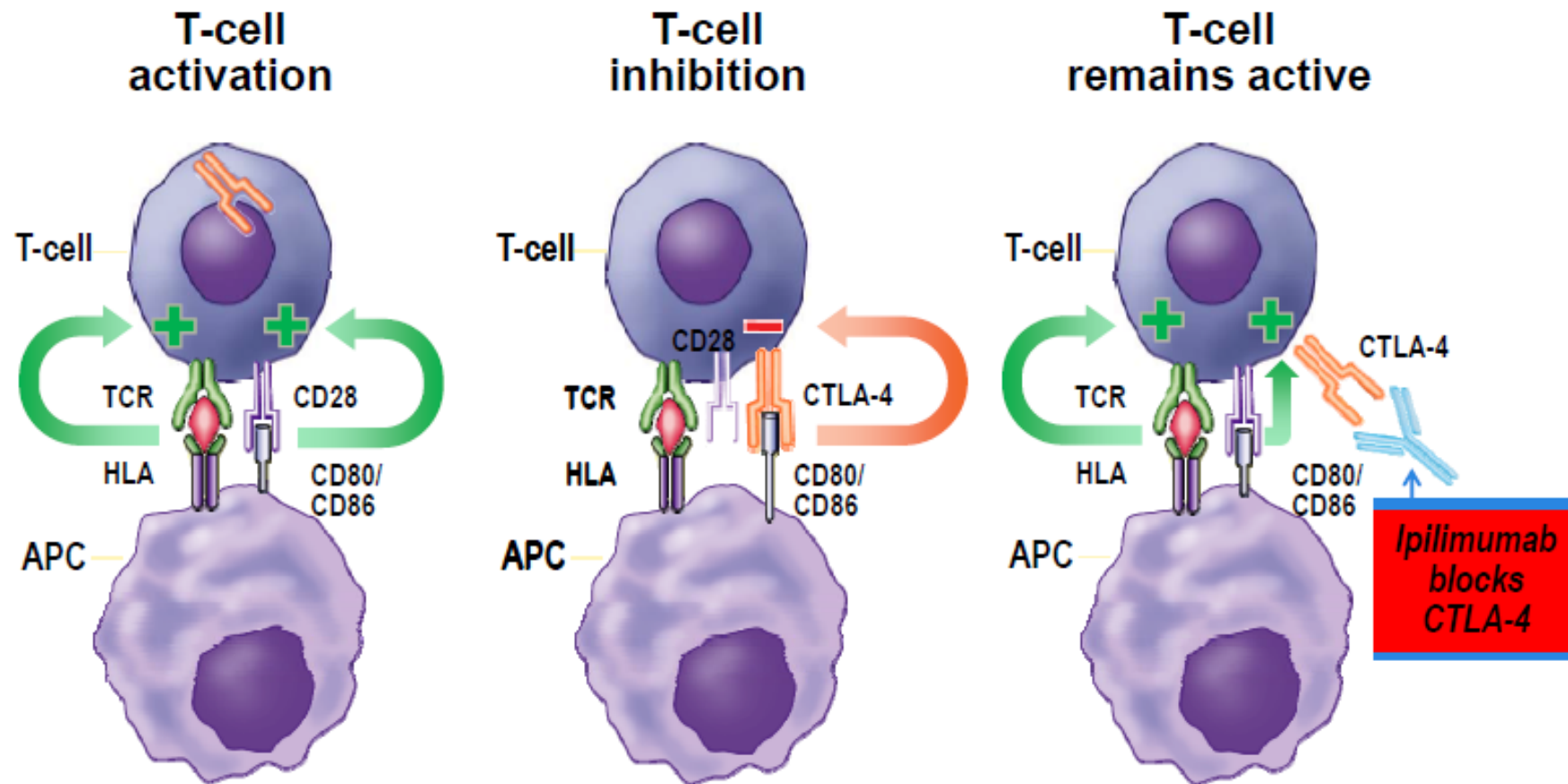
HDIL-2

- 1998 yılında endikasyon aldı
- 600,000 or 720,000 IU/kg IV 8 saatte bir 14 doza kadar
- İkinci tedavi 6-9 gün sonra, 6-12 hft bir tekrar
- %6 tam, %10 kısmi yanıt
- T- hücre aktivasyon ve proliferasyonunu sağlar
- Düşük dozlarda etkisiz
- Yüksek dozlarda uzun süreli remisyon sağlasa da ciddi organ toksisitesi ! Sistemik inflamatuvar sendrom, ARDS
- NRAS mutant melanomda etkili*

**J Immunother. 2012 January ; 35(1): 66–72.*

CTLA-4 INHİPİLİMUMAB

Mart 2011den beri cerrahi çıkarılamayan metastatik melanom da endike



CTLA-4 INH -İPİLİMUMAB

- En az 5 yıllık survi sağlayabilir
- 10 mg/kg üç haftada bir 4 kez
- Tedavisiz survi mümkün
- Cevap oranı %15
- Kolit, hepatit, hipofizit vb. yan etkiler

IPILIMUMAB

Trial	Design	Treatment arms	Patient(s)	Overall survival	Response rate*	Median response duration
Hodi et al. 2010	RCT, double blind	Ipi + gp100 Ipi gp100	403 137 136	10.0 months vs. 10.1 months vs. 6.4 months, sign., HR 0.68; p < 0.001	5.7 % (n = 23) vs. 11 % (n = 15) vs. 1.5 % (n = 2), sign., p = 0.04	11.5 (5.4–NR) vs. NR (28.1–NR) vs. NR (2.0–NR) months therapy-related deaths: n = 14
Robert et al. 2011	RCT, double blind	Ipi + DTIC Placebo + DTIC	250 252	11.2 months (95 % CI 9.4–13.6) vs. 9.1 months (95 % CI 7.8–10.5) HR 0.72; p < 0.001	15.2 % vs. 10.3 %, n.s., p = 0.09	19.3 months (95 % CI 12.1–26.1) vs. 8.1 months (95 % CI 5.19–19.8), p = 0.03
Hersh et al. 2011 [482]	RCT, open label	Ipi Ipi + DTIC	37 35	11.4 months (95 % CI 6.1–15.6) vs. 14.3 months (95 % CI 10.2–18.8), n.s.	5.4 % (95 % CI 0.7–18.2) vs. 14.3 % (95 % CI 4.8–30.3), n.s.	n = 2 (1.6+/1.85+ years) vs. n = 2 (1.73+/1.76+ years)

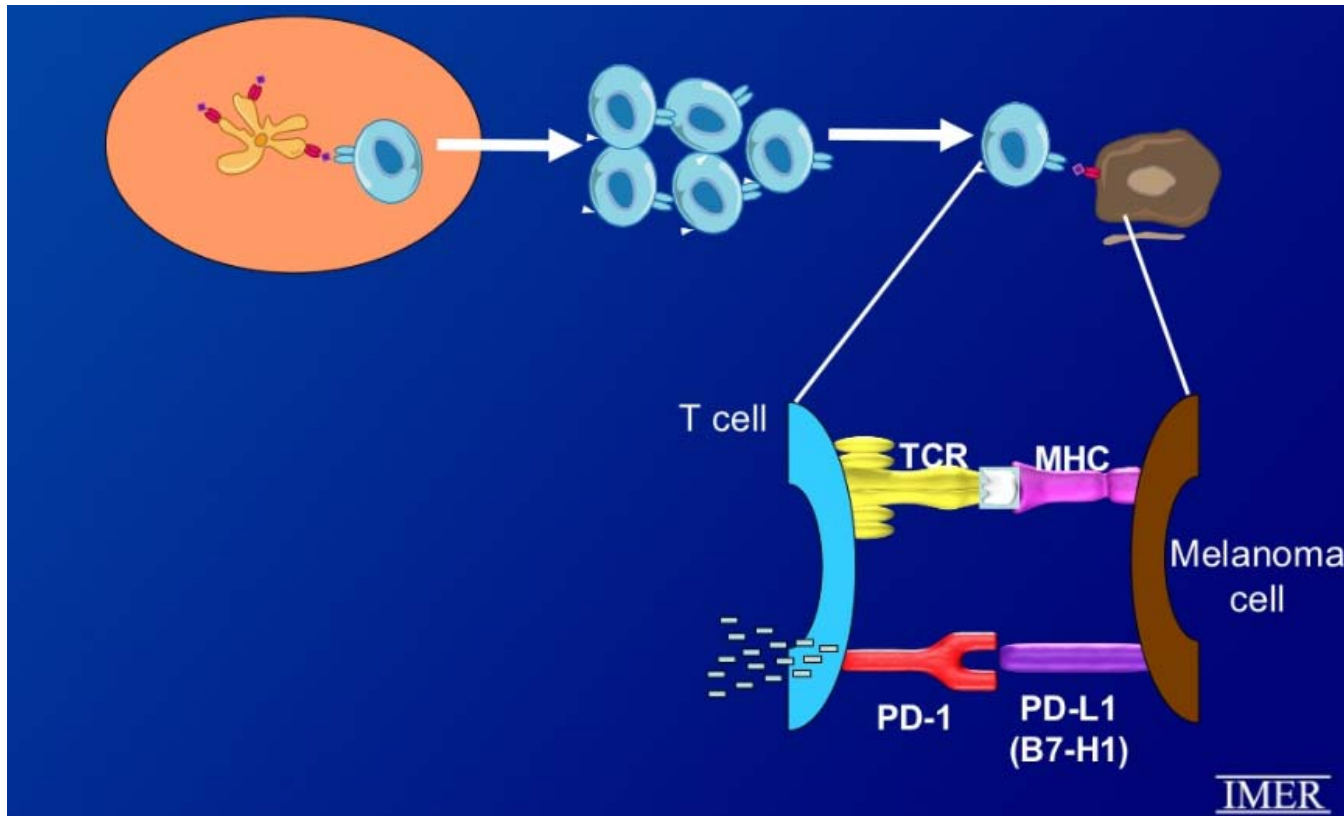
RCT = randomized clinical trial, Ipi = ipilimumab, gp100 = vaccine, HR = hazard ratio, CI = confidence Interval, vs. = versus, sign. = significant, n.s. = not significant, NR = not reached.

*Response rate: complete remission plus partial remission (= decrease in the sum of longitudinal diameters of all measurable metastases by more than 30 %).

PD-1 İNHİBİTÖR

PD-1 “programlanmış hücre ölümü-1” , T hücre yüzey molekülü; immun kontrol noktalarından biri; normal dokuları koruyabilmek için aktive T hücrelerini durduracak kritik sinyaller oluşturur

Cevap oranı %28

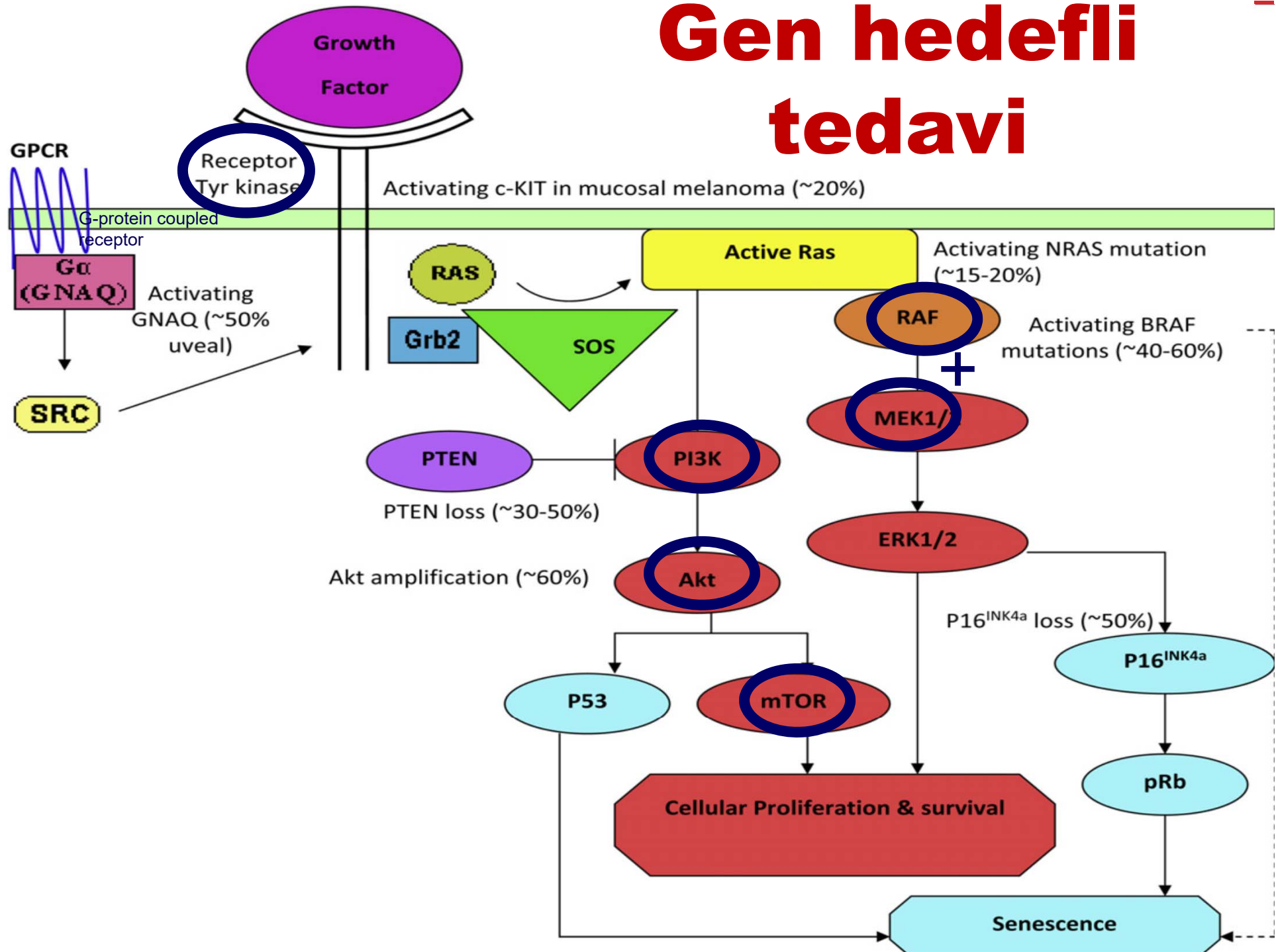


**PD-1'e karşı
geliştirilmiş insan
IgG4 monoklonal
Ab**

PD-1/PD-L1 İNH.

Target	Agent	Class
PD-1	Nivolumab (MDX1106, BMS936558, BMS-ONO)	IgG4 fully human antibody
	MK-3475 (lambrolizumab, Merck)	IgG4 engineered humanized antibody
	Pdilizumab (CT-011, CureTech-Teva)	IgG1 humanized antibody
	AMP-224 (Amplimmune-GSK)	Fc-PD-L2 fusion protein
PD-L1	BMS935559 (MDX-1105, BMS-ONO)	IgG4 fully human antibody
	MPDL3280A (Genentech)	IgG1 engineered fully human antibody
	MEDI4736 (MedImmune, AZ)	IgG1 engineered fully human antibody
	MSB0010718C (Merck-Serono)	NA

Gen hedefli tedavi



BRAF İNH:VEMURAFENİB

FDA onayı: 8.2011, 950mgX2/G, p.o.

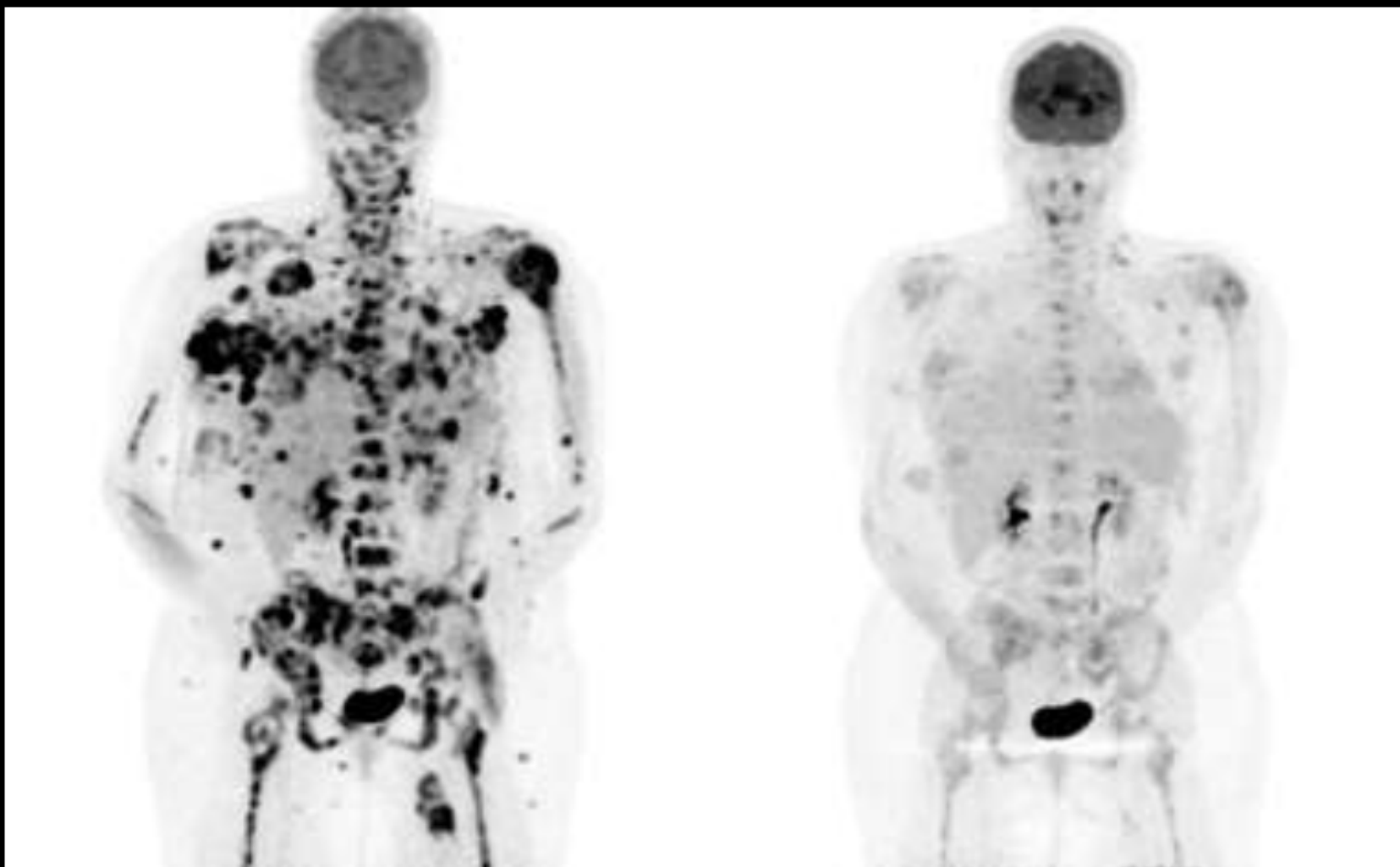
BRAF V600E

Metastatik MM ortalama yaşam süresi 6-10 ay
vemurafenib 18 ay

Yan etkiler: SCC (%20-30), KA (%10), verrü,
akneiform erupsiyon, folliküler hiperplazi,
palmar/planter hiperkeraz, pannikülit, alopesi,
şiddetli fotosensitivite, eklem ağrısı

Hızlı etkinlik ancak etkinlik zamanla azalır, uzun süre
kullanımında direnç

FDG-PET response to vemurafenib (PLX4032) V600E+ melanoma



Day 1

Day 15

Image courtesy of Grant McArthur, Peter MacCallum Cancer Institute, Melbourne

İKİNCİL DERİ TÜMÖRLERİ NİÇİN OLUYOR?

BRAF'ı inhibe ederken ERK sinyalini indükler

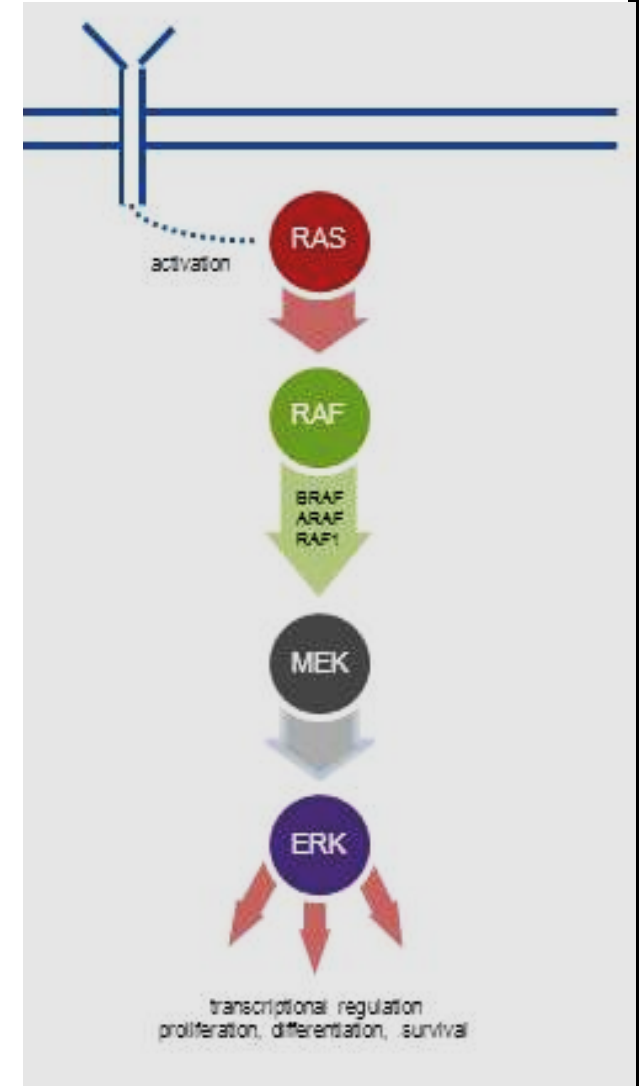
RAS mutasyonları indüklenir

c-RAF sinyal yolu artar

İkincil deri tümörleri gelişimi

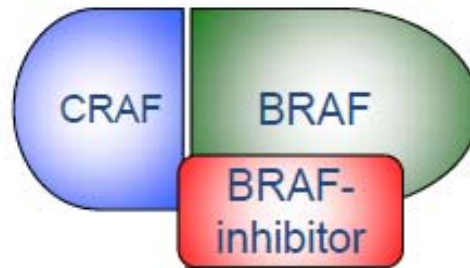
**RAS mutasyon testi ile
SCC'ye yatkın kişiler**

**belirlenip dikkatle takip
edilmeli**

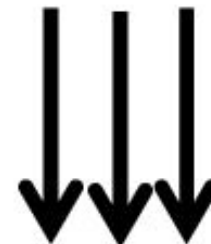
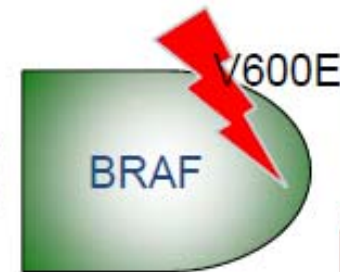




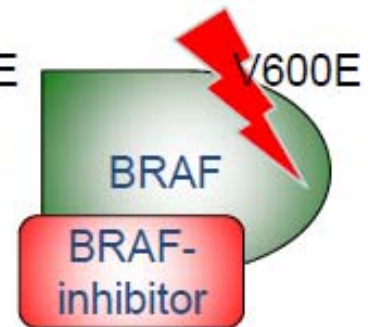
Proliferation
Survival



Proliferation
Survival

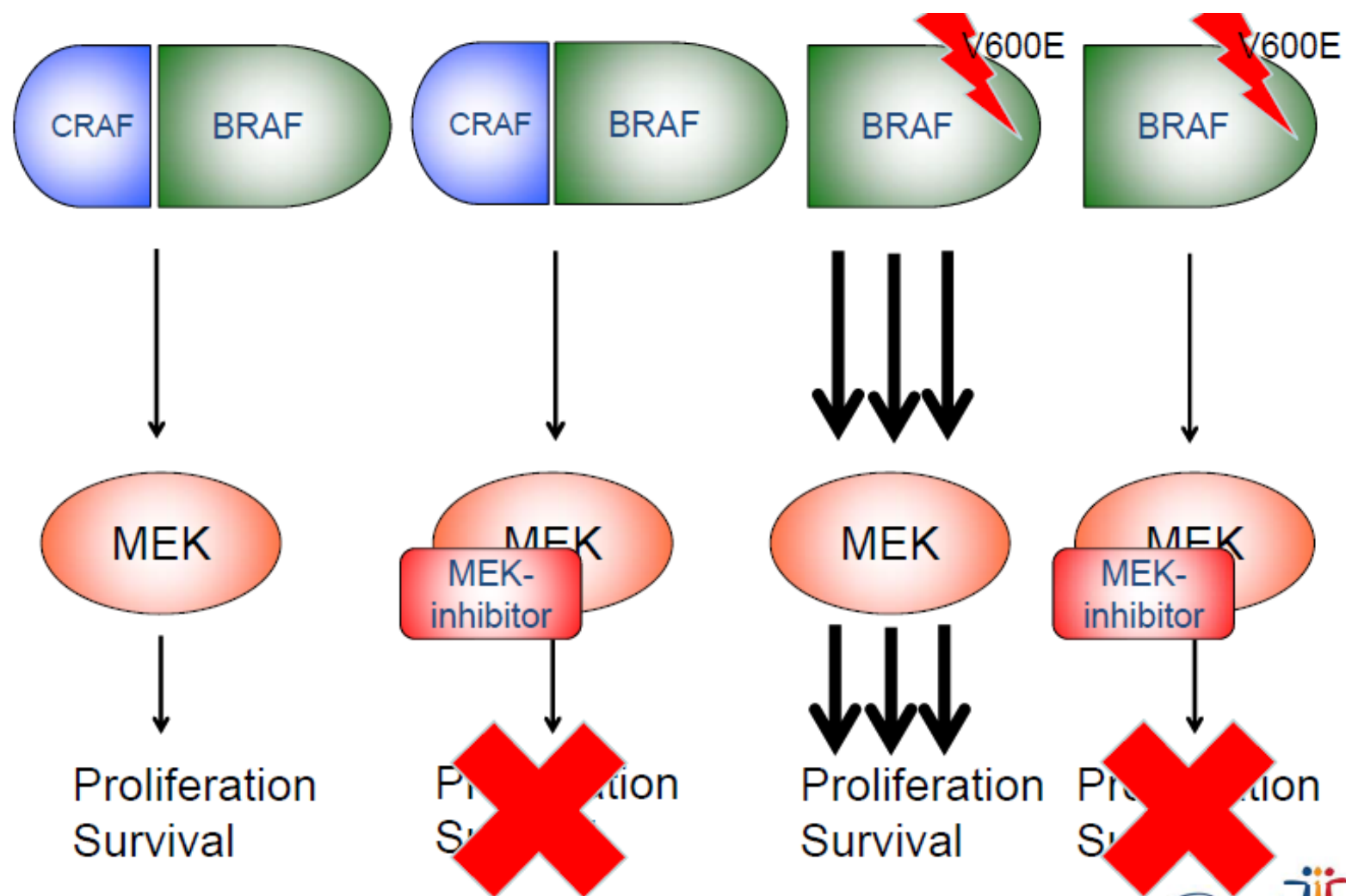


Proliferation
Survival



Proliferation
Survival





BRAF İNH: Dabrafenib

- BRAF kinaz INH (FDA Mart 2013) 150 mgx2/g
- *BRAF V600E mutasyonlu metastatik melanom*
- Beyin metastazlarına etkili
(yaşam suresi < 5 ay /12 ay)
- Etkinlik 2 hf sonra başlar
- Nörotoksik; kan/beyin barierini geçmemek üzere sentez edilmiş

Beyin makrometazlar kan-beyin bariyerini bozar

- **wild-tip BRAF etkisiz**
- Güvenlik ve etkinlik vemurafenib ile kıyaslanabilir:
fotosensitivite yok ancak yüksek ateş daha fazla
- Dabrafenib rezistansı : ort 5.5 ay

BRAF INH:

DABRAFENİB

Doz şeması

Başlangıç dozu: 150 mg günde iki kez

İlk doz azaltımı: 100 mg günde iki kez

İkinci doz azaltımı: 75 mg günde iki kez

Üçüncü doz azaltımı: 50 mg günde iki kez

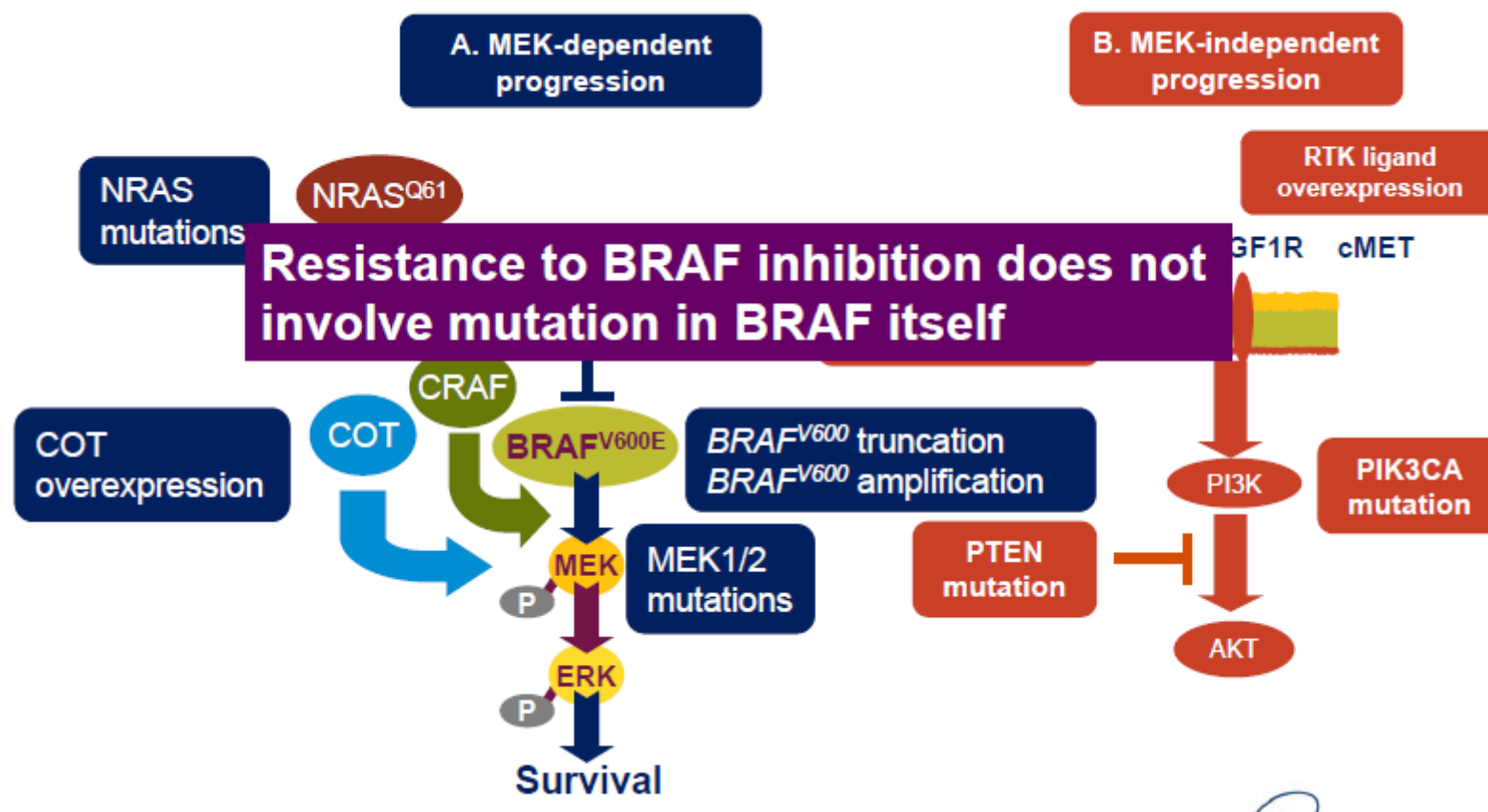
50 mg günde iki kez tolere edemezse tedavi tamamen kesilir

Trial	Design	Treatment arms	Patient(s)	Overall survival	Median progression-free survival	Response rate*	Median response duration
Chapman et al. 2011	RCT, open label	Vemurafenib DTIC	337 338	Rate after 6 months: 84 % vs. 64 % HR 0.37 (95 % CI 0.26–0.55; p < 0.001) sign.	5.3 months vs. 1.6 months HR 0.26 (95 % CI 0.20–0.33; p < 0.001) sign.	48 % vs. 5 %, p < 0.001, sign.	Not yet ascertainable
Hauschild et al. 2012	RCT, open label	Dabrafenib DTIC	187 63	HR 0.61 (95 % CI 0.25–1.48)	5.1 months vs. 2.7 months HR 0.30 (95 % CI 0.18–0.51; p < 0.0001) sign.	50 % vs. 6 %	5.5 months vs. not yet ascertainable

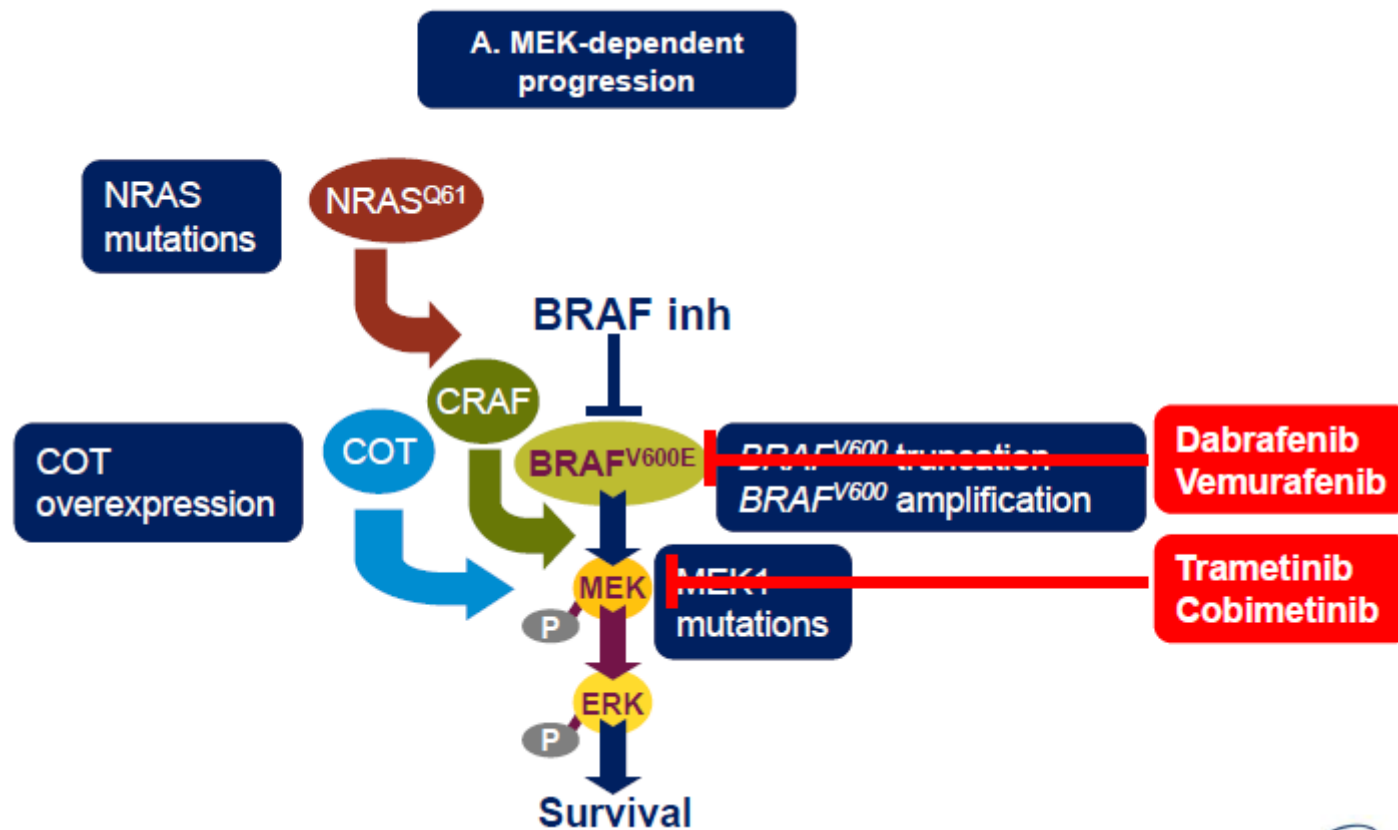
RCT = randomized clinical trial, HR = hazard ratio, CI = confidence interval, vs. = versus, sign. = significant.

*Response rate: complete remission plus partial remission (= decrease in the sum of longitudinal diameters of all measurable metastases by more than 30 %). (Note: in the trial by Chapman et al., response assessment was performed by the examiners themselves, not blinded).

BRAF INH. DİRENCİ



BRAF DİRENCİNİN ÖNLENMESİ



MEK İNHİBİTÖRLERİ

- TRAMETİNİB (Mekinist) Mayıs 2012'de endikasyon aldı
- 2 mg/gün i.v. 2 haftada bir
- Daha önce BRAF inhibitörleri ile tedavi edilen ve dirençli olgularda etkisiz
- BRAF- inh naiv hastalarda verilmeli
- Kombinasyon tedavisi tek başına BRAF inh. daha etkili
- NRAS mutasyonlu melanomda da etkin

KİT İNHİBİTÖRLERİ

Imatinib (Gleevec-Novartis)

400-800 mg/g p.o.

iki faz II çalışmada cevap oranları %16-23

akral ve mukozal melanomda etkili

Sunitinib (Sutent-Phizer)

Nilotinib (Tasigna-Novartis)

Dasatinib (Sprycel-BMS)

Masitinib (AB Science)

	Number of patients	Patient population	Response rate (95% CI)	Median PFS	Median OS	6-month OS rate	12-month OS rate	Subsequent treatments
Vemurafenib	337	Previously untreated	48% (42–55)	5.3 months	13.2 months	84%	56%	18% Ipilimumab
Dacarbazine	338		5% (3–9)	1.6 months	9.6 months	66%	44%	22% Ipilimumab, 26.5% BRAF inhibitor
Dabrafenib	187	Previously untreated (except HD IL-2)	50% (42–57)	5.1 months	18.2 months	NR	NR	NR
Dacarbazine	63		7% (2–16)	2.7 months	15.6 months	NR	NR	57% Crossover to dabrafenib
Trametinib	214	One previous treatment allowed, except BRAF or MEK inhibitors or ipilimumab	22% (17–22)	4.8 months	NR	81%	NR	8% Vemurafenib, 5% ipilimumab
Dacarbazine or paclitaxel	108		8% (4–15)	1.5 months	NR	67%	NR	6% Vemurafenib, 0% ipilimumab

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

ARDIŞIK TEDAVİLER

GHYT+ IMMUNOTERAPİ (CTLA4 İNH İPİLİMUMAB)

- Erken dönem ve yavaş ilerleyen metastatik melanomda ipilimumab
- Yüksek tm yükü varsa vemurafenib
- Preklinik tedaviler, hedef tedavilerin aktif immün sistem ile birlikte en iyi çalıştığını göstermiştir

Vemurafenib ve ipilimumab kombinasyon çalışması şiddetli hepatotoksiste nedeniyle durduruldu

İpilimumab (+) sonra Vemurafenib ya da vemurafenib + sonra ipilimumab ardışık tedavi

Cancer Invest. 2014 May;32(4):144-9.

GHYT+GHYT

MEK İNH. ve kombine tedavileri

TRAMETİNİB + Dabrafenib (Ocak 2014) FDA tarafından ilk onaylanan kombinasyon

MEK +BRAF inh:

- BRAF Inh direnç gelişimi
- Tedavi cevabı ve yaşam süresi (6ay vs 11 ay)
- Deri tm minimize (SCC: %20 vs %3)

+ PI3kinaz INH.....FAZ I

+ AKT protein kinaz INH.....FAZ II

İMMUNOTERAPİ+İMMUNOTERAPİ CTLA-4 İNH + PD-1 İNH İPİLİMUMAB VE NİVOLUMAB KOMBİNASYONU

- **Kombine kullanım cevap oranları monoterapi değerlerinden daha yüksek**
- **Cevap hızı da monoterapilerden kesinlikle farklı**
 - **Hızlı ve yüksek veya tam cevap**
- **Yan etkiler standart protokolle kontrol edilebilir; tedaviye bağlı ölüm görülmemiş**



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Melanoma

Version 4.2014

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients

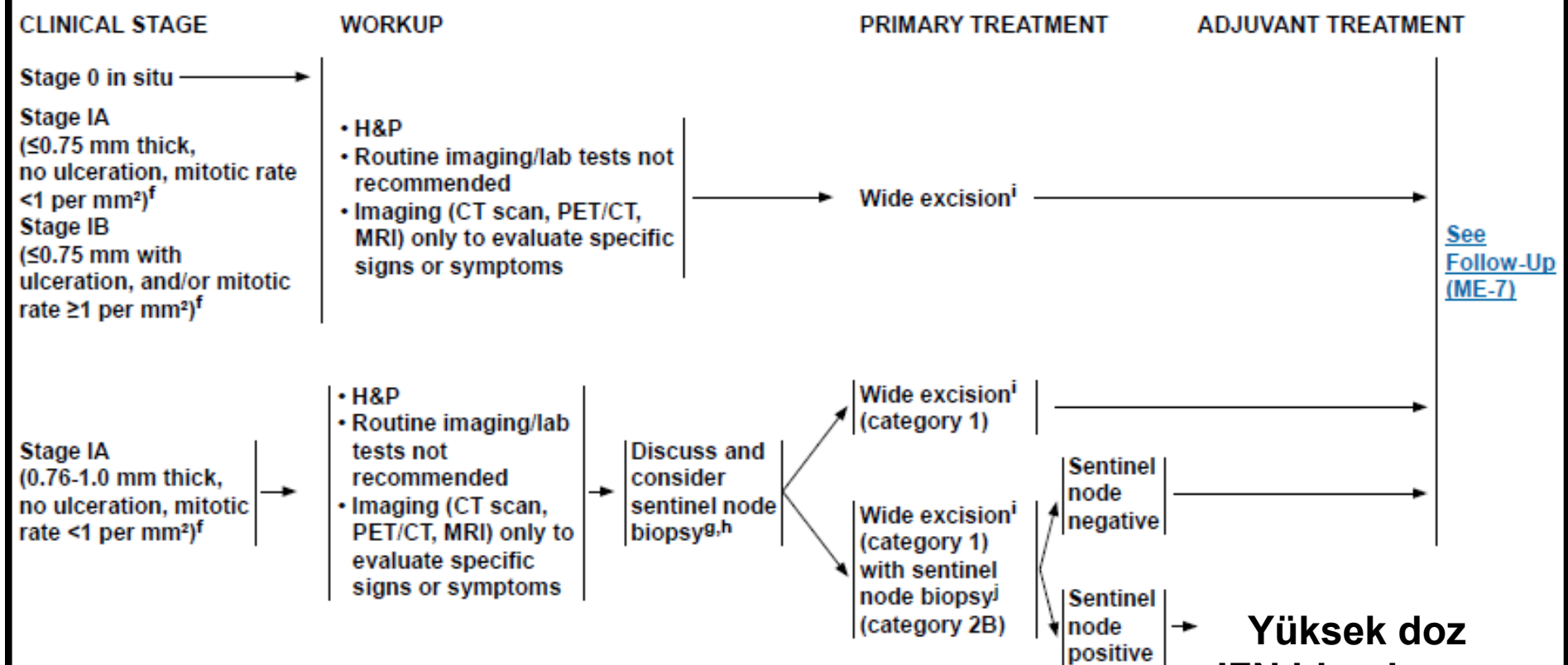
ABD'de

21 adet lider kanser merkez

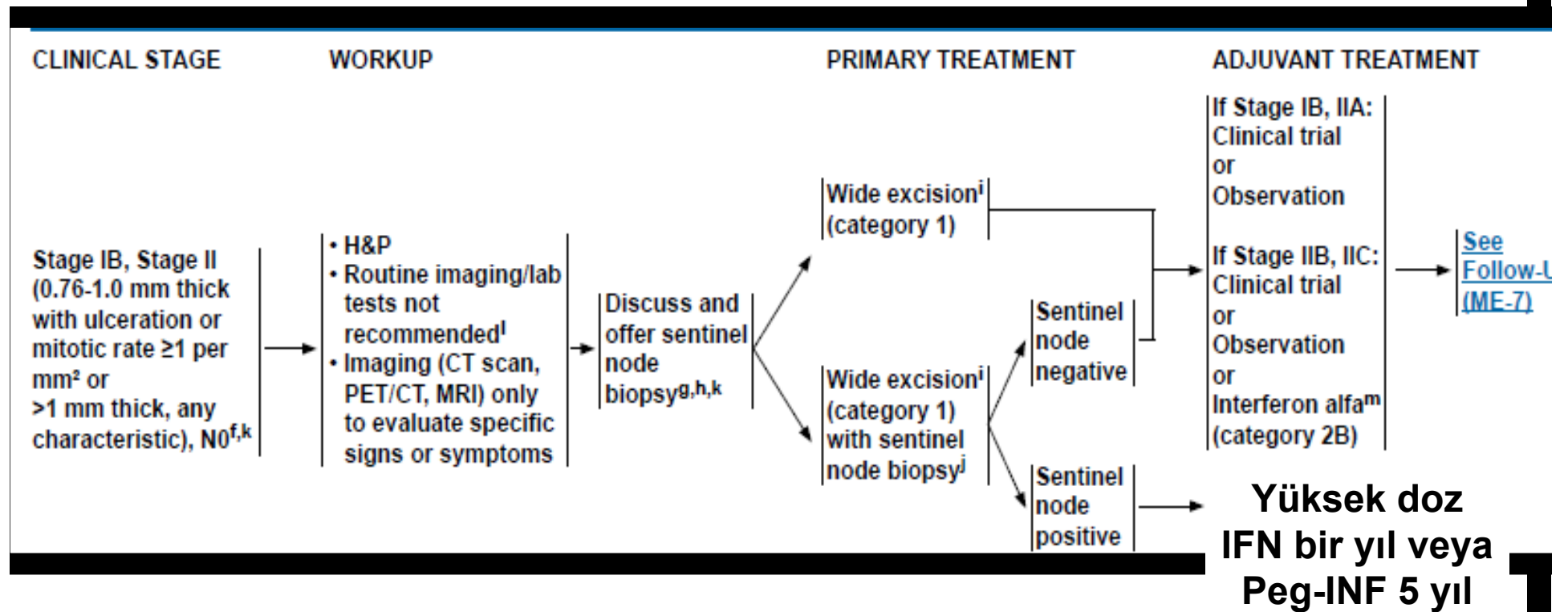
300 kilinisyen

her yıl güncellenen

Continue



**Yüksek doz
IFN bir yıl veya
Peg-INF 5 yıl**



EKSİZYON

In situ melanom	0.5-1 cm
In situ lentigo maligna melanom	>0.5 cm
Melanom < 1 mm	1 cm
Melanom 1-2 mm	1-2 cm
Melanom > 2 mm	2 cm



ADJUVAN TEDAVİ

Düşük doz veya aralıklı interferon

- Eksize edilmiş yüksek riskli melanom hastaların overall survisine etkisi yok.
- NCCN önermemektedir

Yüksek doz interferon ve pegile interferon

Yüksek doz interferon (bir ay i.v.indüksiyon tedavisi sonrası 11 ay boyunca subkutan uygulama)

İNTERFERON DOZ ŞEMASI

Şema	Doz	Sıklık	Süre	Endikasyon
Düşük doz	3 milyon IU	1,3,5 g, her hafta	18 ay	Evre II-III
Yüksek doz Başlangıç	20 milyon IU iv. /m ² Hızlı infüzyon	1-5 g, her hafta	4 hafta	Evre III
İdame	10 milyon IU/m ² sc	1,3,5 g, her hafta	11 ay	Evre III
Pegile Başlangıç	6 µg/kg sc	1 g her hafta	8 hafta	Evre III
İdame	3 µg/kg sc	1 g her hafta	5 yıla kadar	Evre III



CLINICAL/ PATHOLOGIC STAGE	WORKUP	PRIMARY TREATMENT	ADJUVANT TREATMENT
Stage III (sentinel node positive)	→ Consider baseline imaging for staging (category 2B) and to evaluate specific signs or symptoms (CT, PET/CT, MRI)	→ Clinical trial ⁿ or Complete lymph node dissection ^o	→ Clinical trial or Observation or Interferon alfa ^m (category 2B)
Stage III (clinically positive node[s])	→ • FNA preferred, if feasible, or lymph node biopsy • Recommend baseline imaging for staging and to evaluate specific signs or symptoms (CT, PET/CT, MRI)	→ Wide excision of primary tumor ⁱ (category 1) + complete lymph node dissection ^o	→ Clinical trial or Observation or Interferon alfa ^m (category 2B) and/or Consider RT to nodal basin in selected patients based on location, size and number of involved nodes, and/ or macroscopic extranodal extension ^p (category 2B)

(See
Follow-up
ME-7)

RADYOTERAPİ

Primer hastalık

Dar sınırlı eksize edilen desmoplastik melanom, lokal rekürren ve yaygın nörotropizm gösteren melanom

Rejyonel hastalık

Adjuvan olarak LDH $\leq$ üst sınırınx1.5 ve gros nodal ekstrakapsüler yayılım ve/veya

- Parotid $\geq$ 1 nod tutulum
- Servikal $\geq$ 2 nod tutulum ve/veya nodda $\geq$ 3 cm tümör
- Aksiller $\geq$ 3 nod tutulum ve/veya nodda $\geq$ 4 cm tümör
- İnguinal $\geq$ 3 nod tutulum ve/veya nodda $\geq$ 4 cm tümör

Palyatif

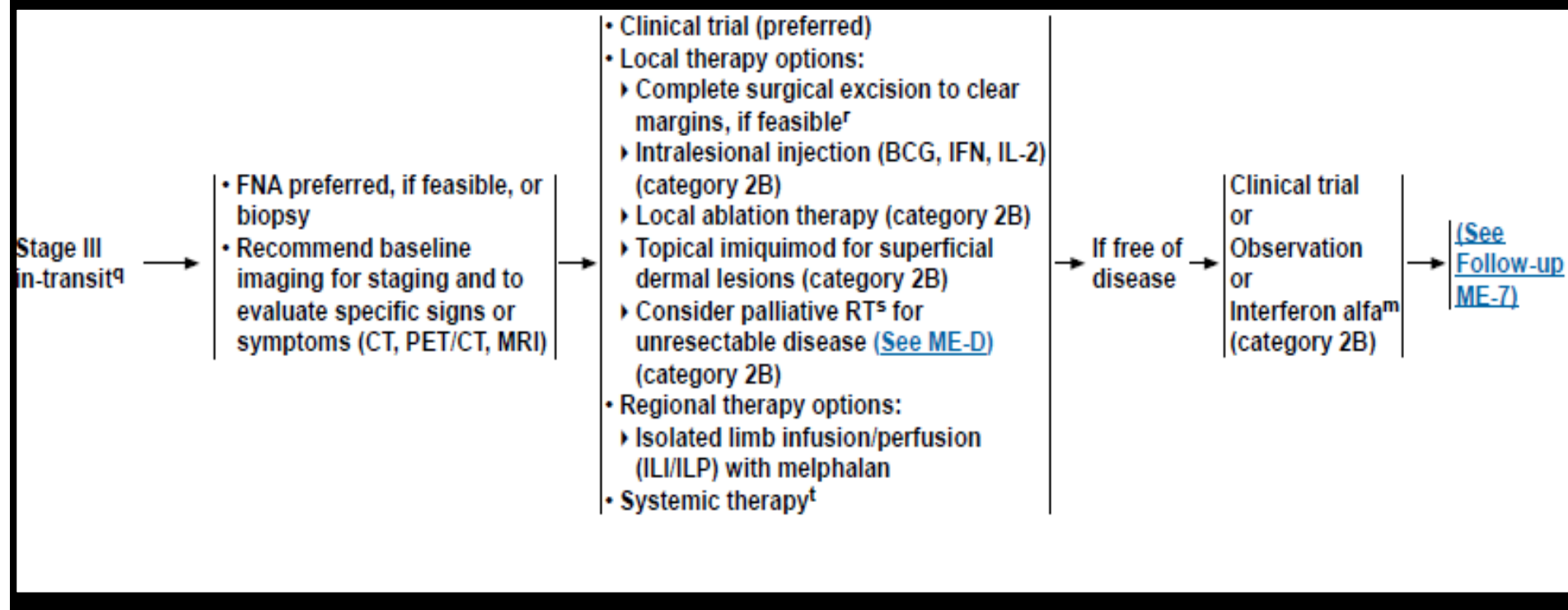
Rezeksiyon yapılamayan nodal, satellit, in transit hastalık

Metastatik hastalık

Beyin metastazı

Stereotaktik radyocerrahi, ve/veya tüm beyin radyasyon tedavisi

Diğer semptomatik kemik ve/veya yumuşak doku metastazı



Stage IV
Metastatic

- Biopsy preferred over FNA if archival tissue not available for genetic analysis^u
- LDH
- Recommend chest/abdominal/pelvic CT, brain MRI, and/or PET/CT for baseline imaging and to evaluate specific signs and symptoms

[See Treatment for Limited \(Resectable\) or Disseminated Disease \(Unresectable\) ME-10\)](#)

İLERİ VEYA METASTATİK MELANOMDA SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Tercihen

İpilimumab

Vemurafenib

Dabrafenib

Dabrafenib + trametinib

HDIL-2

Diğer etkin tedaviler

Trametinib

C-KIT mutant tümörlerde imatinib

Dakarbazin

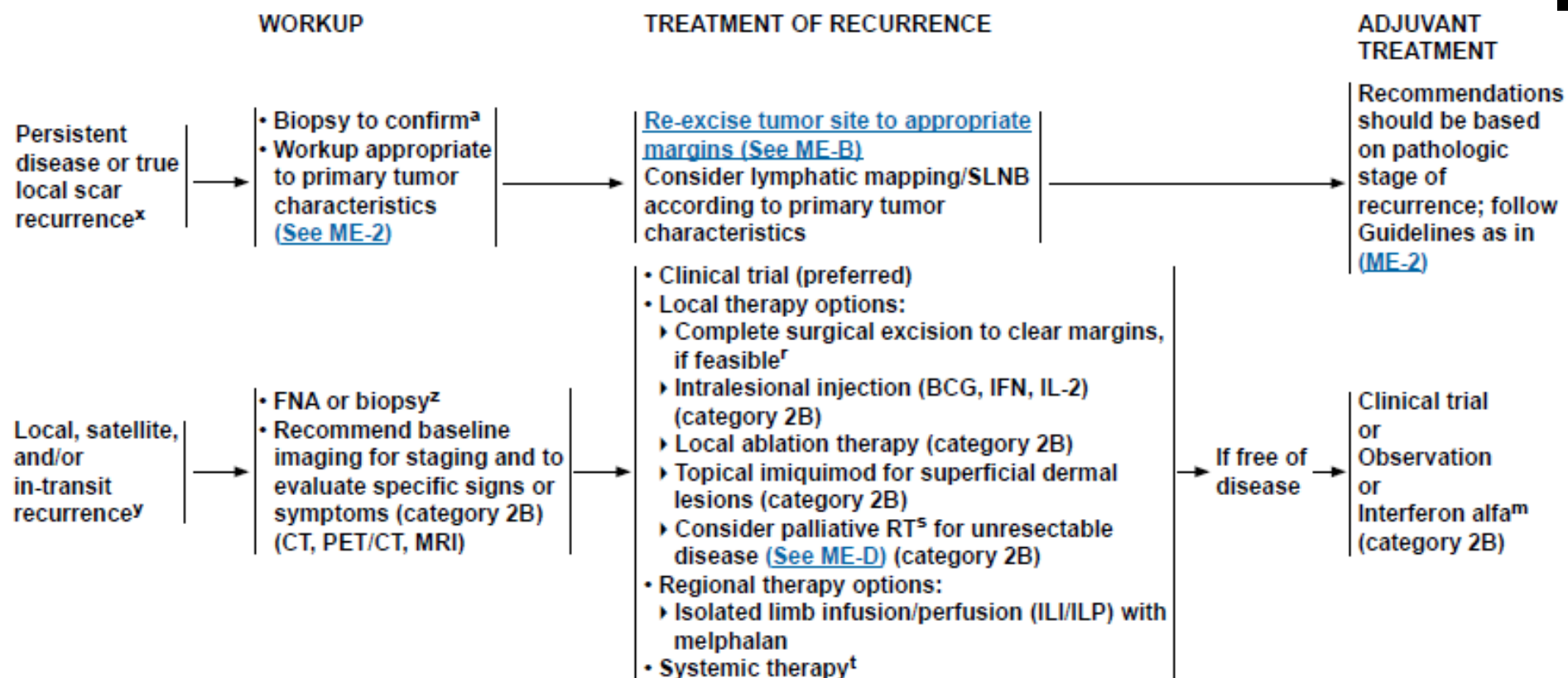
Temozolomid

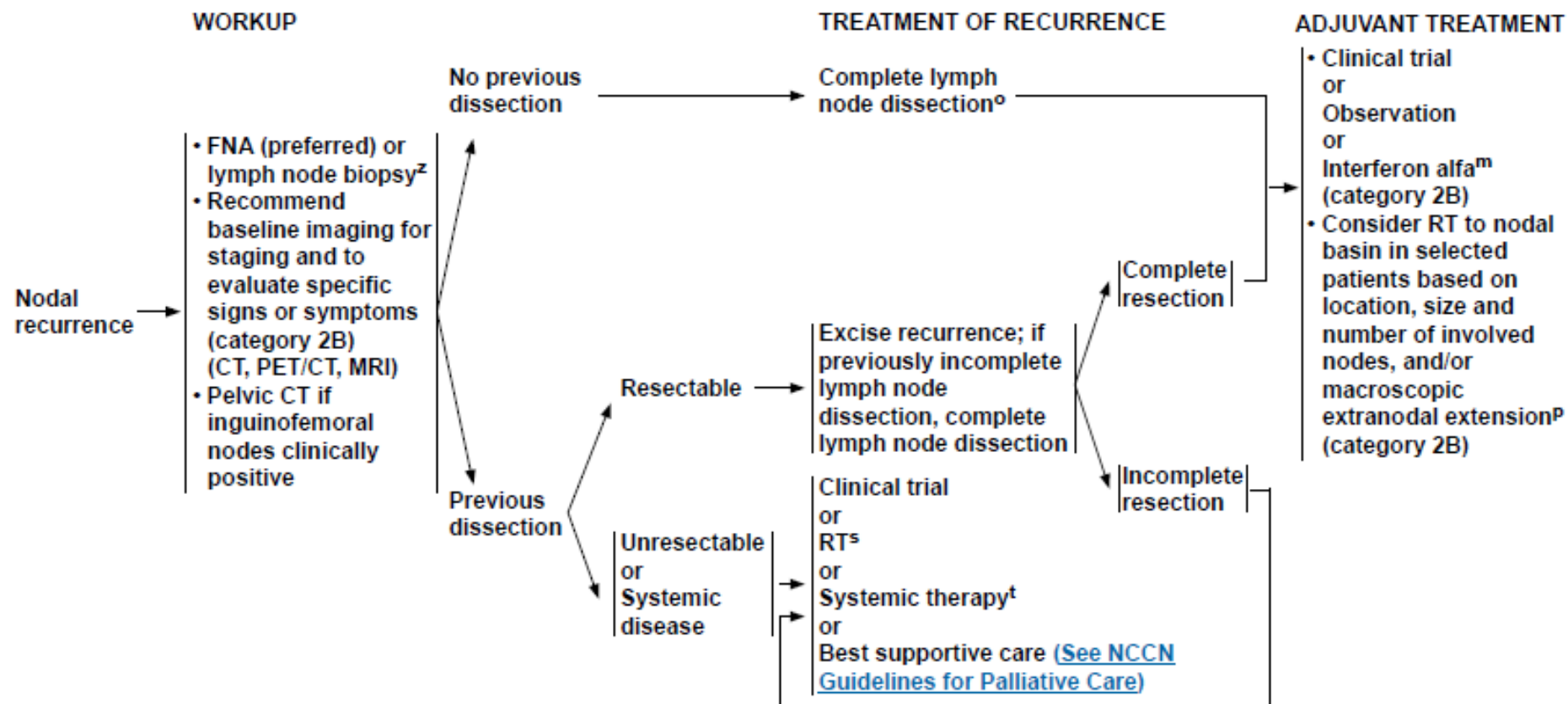
Albümin bağlı paklitaksel

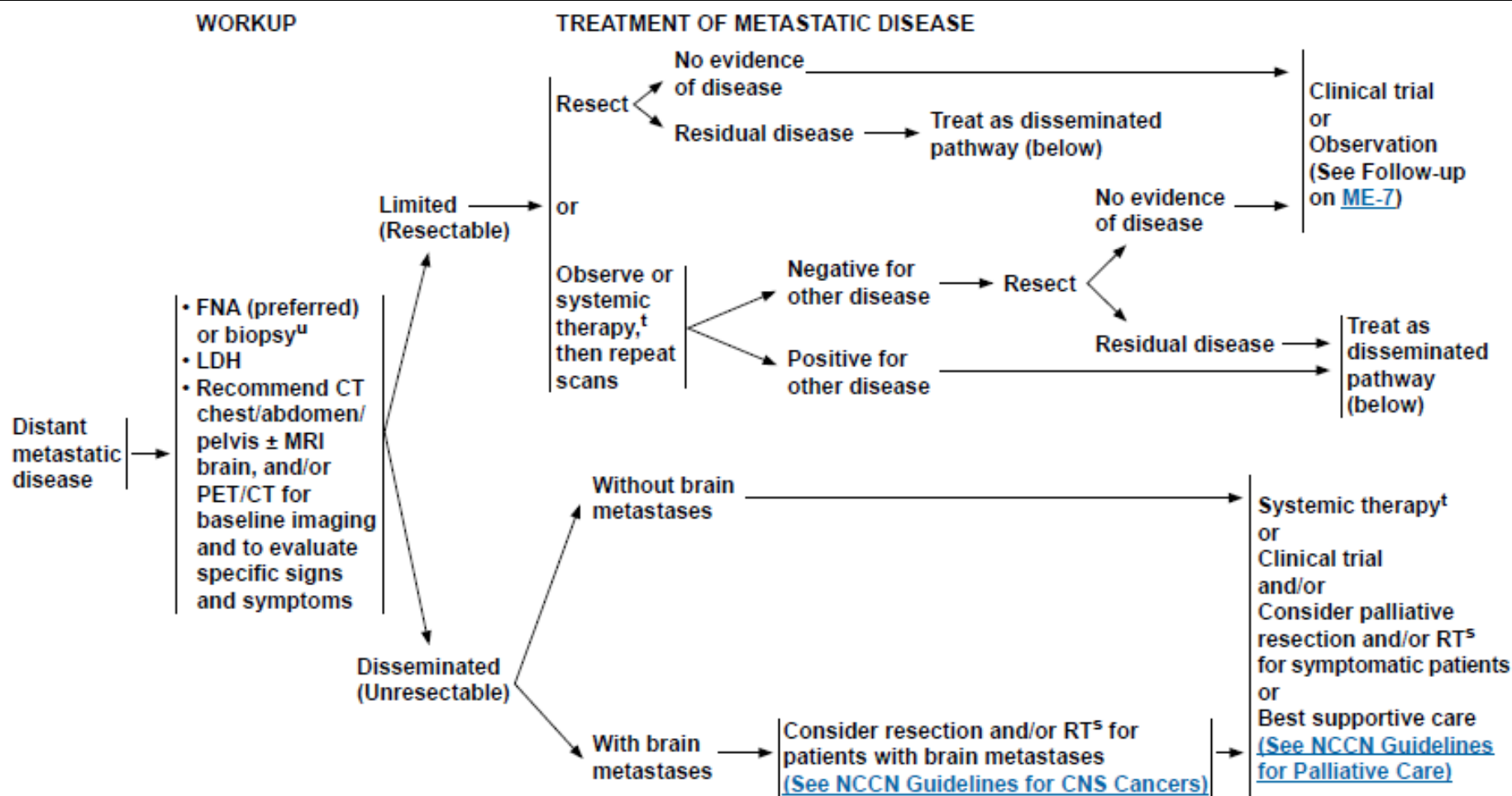
**Dakarbazin veya temozolomid içeren
kemoterapi/biyokemoterapi (sisplatin
ve vinblastin ve/veya IL-2, interferon
alfa)**

Paklitaksel

Paklitaksel/karboplatin







***Melanom kanserin adını kötüye çıkaran bir
tümördür***

**George Canellos,
Dana-Farber Cancer Institute**