Uutta melanoomasta

Pia Vihinen
TYKS/Syöpäklinikka

Tutkimukset kun epäilet melanooman leviämistä…

- Vartalon TT tutkimus tai PET-TT
- Verikokeet; Hb, maksa-arvot, krea
- Korkea LDH huonon ennusteen merkki
- PAD: IV asteen potilailta testataan BRAF mutaatio (V600E+K)
- Akraali- ja limakalvomelanooma myös KIT mutaatio
- Jatkossa myös NRAS testaus tulossa

- Mitä kudosta testataan? Suurin pala! Metastaasi tai primaarituumori
- Pos/neg tulos

Levinneen melanooman hoito

- **<u>Palliatiivista</u>, pysyvä paraneminen mahdollista, mutta harvinaista**
- **Leikkaus ?**
- **Isoloitu raajaperfuusio (ILP)**
- **Perinteiset solunsalpaajat**
- **Uudet lääkkeet**
- **-ipilimumabi**
- **-Braf-mutaatioon perustuvat täsmähoidot**
- **-<u>hoitotutkimukset</u>**

Metastaattisen taudin lääkehoito

- Hoitotutkimus
- DTIC/DOBC + IFN
- BRAF-inhibiittorit (vemurafenibi ja dabrafenibi)
- Ipilimumabi
- Paklitakseli + karboplatiini
- Sisplatiini + etoposidi
- temotsolomidi

Hoitotutkimus
COBRA

- Metastaattinen ihomelanooma mut statuksesta riippumatta
- Tuntematon primaari OK
- Ei aiempaa hoitoa
- Z=0-2
- Tutkijalähtöinen, lääkkeet reseptillä ja vemurafenibi annetaan jos BRAF mutaatio

COBRA (TOL+IFN+Vem)

- 1. linjan hoito
- Vinkristiini 1.4 mg/m2 i.v. pv 1
- Temotsolomidi 150 mg/m2 pv 1-5
- Lomustiini 40 mg/m2 pv 1
- IFN 3 MIU s.c./ Päivä 1-8 vkoa; harvenee
- Arvio 2 syklin jälkeen/BRAF inhibiittorin lisäys hoitoon

Perinteisen solunsalpaajahoidon vaikuttavuus

- **Hoidosta hyötyy alle 50% (etäpesäkkeet pysähtyvät tai pienenevät). Hyöty yleensä lyhyt.**
- **Auttaa parhaiten rajoittuneessa melanoomassa (vain muutamia iho tai imusolmukemet, keuhkomet)**

Pitkäaikaisselviytyjiä 8-12%

- **PFS median 3.6 kk, OS median 8.1 kk**
- **18 kk elossa 23.6 %, 5-v elossa 8.5%**

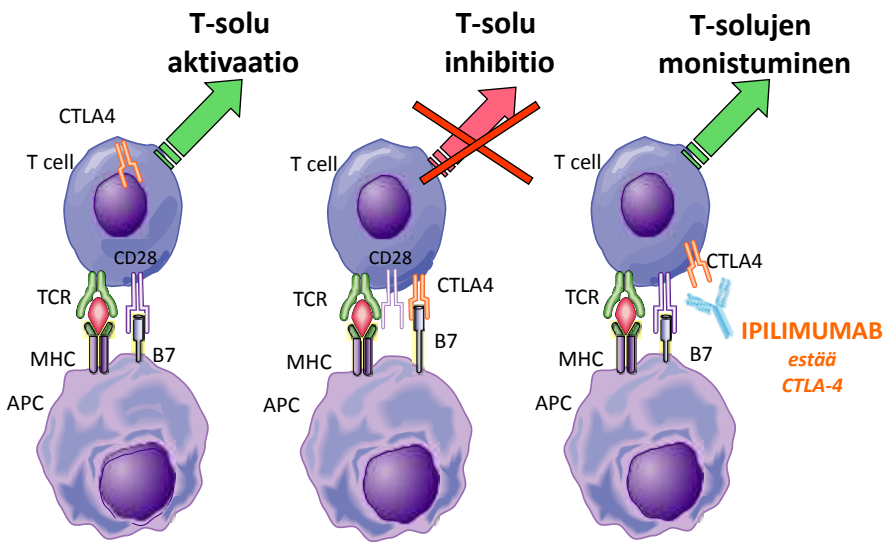
Immunologinen hoito

Ipilimumabi

Pembrolizumabi

Nivolumabi

Ipilimumabi: Toimintamekanismi

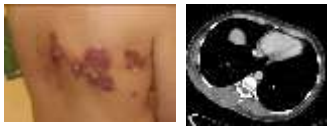


9

Evolution of Response: Patient Example

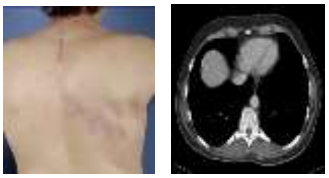
Screening

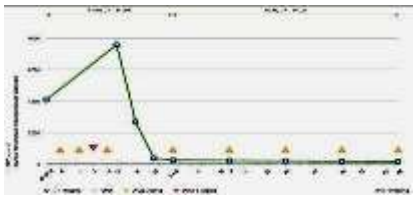
Week 12
Initial increase in total tumour burden (mWHO PD)



Week 16
Responding

Week 96
Durable & ongoing response without signs of IRAEs





Courtesy of K. Harmankaya, Vienna

Harmankaya et al. Presented at EADO 2009, Vienna, Austria

Ipilimumabi-hoidon indikaatiot

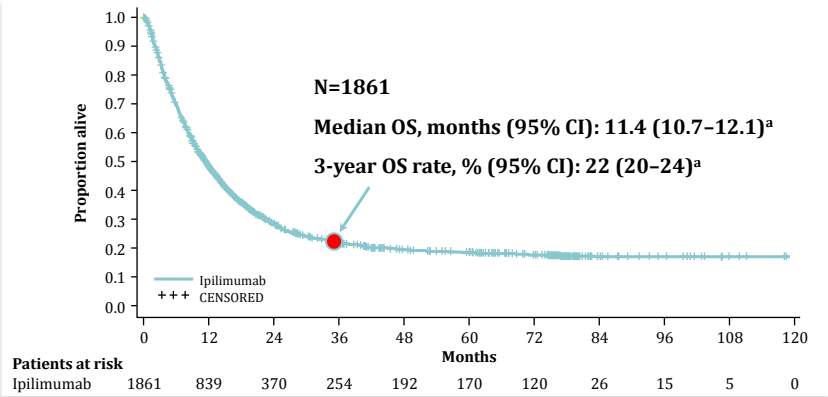
- Mahdollinen 1. linjassa 3 mg/kg 3 vkon välein x 4 i.v.
- Käytetty 2. linjassa jos aiemmin saatu hoidolle vastetta > varmistaa että tauti on hidas
- WHO 0-1
- Ei merkittäviä muita sairauksia
- Ei autoimmuunisairauksia
- Rajallinen tautitaakka
- Hitaasti etenevä tauti
- Kallis, voi tulla työläitä haittoja
- Kliininen hyöty? Vaikea ennustaa Ei markkeria

Ipilimumabi

- Gradus 3/4 haittoja 23%
- -suoli, hypofysiitti,hepatiitti,iho
- Korkea LDH; ei tehoa ?
- Liitännäishoitotutkimus: RFS verrattuna placeboon 26 vs 17 kk
- OS etu ?
- Poikkeava annos 10 mg/kg
- G3/4 haittoja 36%

CTLA-4 Immune Checkpoint Pathway Inhibition Using Ipilimumab: Pooled OS Data From Melanoma Patients

- In a pooled analysis of 12 studies, an OS plateau starts at approximately 3 years with follow-up of up to 10 years in some patients



S. Hodi, ASCO 2014

Tulossa…

- Anti-PD-1 vasta-aineet pembrolizumabi ja nivolumabi
- Programmed death /programmed cell death(PD-1) receptor (T-soluissa)
- PD-L1 ilmentyminen kasvainsoluissa korreloi parempaan hoitotulokseen

Pembrolizumabi

- 411 potilasta; n 50% saanut IPI
- ORR kaikki 34%
- Ipilimumabia aiemmin saaneilla 28%
- IPI naiveilla 40%
- OS 12 kk n 70%
- Gradus 3/4 Haittoja 12%

Nivolumabi

- 107 potilasta
- Aiemmin annettu hoitoja 2-3, ei ipilimumabia
- ORR 32%
- Med OS 17 kuukautta
- OS 1 vuosi 63%
- OS 2 vuotta 48%
- OS 3 vuotta 41%
- G3/4 haittoja 14%

Lääke	vaikuttavuus	haitat	kommentit
Ipilimumabi (anti-CTLA-4)	ORR 15 % ? 1-vuosi OS 45%	Koliitti, endokrinopatiat, immunol haitat	Pitkiä CR, PR
Nivolumabi (anti-PD1)	ORR 30% 1-v OS 63%	Kuume, ihottuma, immunol haitat, keuhkotoks.	PD-L1 ilmentyminen korreloi vasteeseen
Pembrolizumabi (anti-PD1)	ORR 30% CR 9% 1-vuosi OS 70%	Uupumus, ihottuma, ripuli, pneumoniitti	PD-L1 korreloi vasteeseen
IPI+Nivo	ORR 50% Kliin akt 65%	50 % Gr3-4 immunol haittoja	Kokeellinen

Täsmälääkkeet

BRAF-estäjät (potilaille joilla BRAF geenissä mutaatio)

BRAF estäjät täsmälääkkeinä

- Braf mutaatio + (V600E/K)
- Suun kautta
- Jatkuva hoito
- Vemurafenibi tai dabrafenibi
- Elintavat/haittavaikutusprofiili
- Teho sama
- Dabrafenibilla mahdollisuus yhdistelmähoitoon trametinibin kanssa

Vemurafenibi/Dabrafenibi

- Tablettihoito päivittäin jatkuvana
- Vaikuttaa **nopea**sti
- **Vain Braf mut**atoituneisiin kasvaimiin
- Estää melanooman etenemistä ja parantaa elinaikaa n. 3-6 kuukautta ?
- Hyöty kestää yleensä 7-8 kuukautta
- Resistenssi ja haitat ongelmana
- Kallis
- Dabrafenibi peruskorvattava 1.8. alkaen

Uusien BRAFi hoitojen vertailu

Vemurafenibi	Dabrafenibi
960 mg p.o. x 2	150 mg p.o. x 2
V600E+K	V600E+K
Aste III (ei leikattava) tai IV	Aste III (ei leikattava) tai IV
Nivelkivut, ihotoksisuus (valo), SCC, maksa-arvot Sädeherkkyys?	Pyreksia, ihottuma, nivelkipu, yhd trametinibiin mahdollista, peruskorvattu

Täsmähoitojen vaikuttavuus

Lääke	Responssi %	PFS (kuukausia)
BRAFi	53-59%	6.2-6.8
MEKi	25%	4.0
Combi	50-77%	9 kk?
BRAFi>MEKi	5%	1.8
BRAFi>Combi	19%	3.6

Mikä on paras hoitojärjestys ?

- **Kliininen tutkimus aina ensisijainen valinta**
- Potilaalle jolla BRAF mutatoitunut melanooma >Targetoitu hoito ensin jos suuri tuumoritaakka (haitat)
- Immunoterapia (ipilimumabi) ensilinjassakin mahdollinen jos pieni tuumoritaakka ja vähäoireinen potilas
- Potilas joka BRAF WT: immunoterapia/syt ?
- Kemoterapia ”toissijainen” hoito jatkossa?