

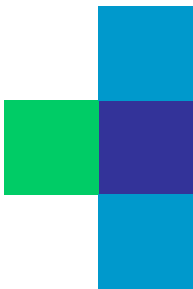
Melanom 2010: Modifizierte Klassifikation, neue Studien, neue Hoffnung !

19. Erlanger Mini-Symposium „Hauttumore“ , Nürnberg - Nov. 27, 2010



Eckhart Kämpgen

**Universitätsklinikum
Erlangen**



ASCO 2010 - Immuntherapie

FOCUS Magazin | Nr. 24 (2010)

DOSIERT

Neues Mittel gegen Hautkrebs

Montag 14.06.2010, 00:00 - von FOCUS-Redakteurin Dr. Regina Albers



Patienten mit einer erblichen Veranlagung für Hautkrebs müssen regelmäßig zum Screening

Colourbox

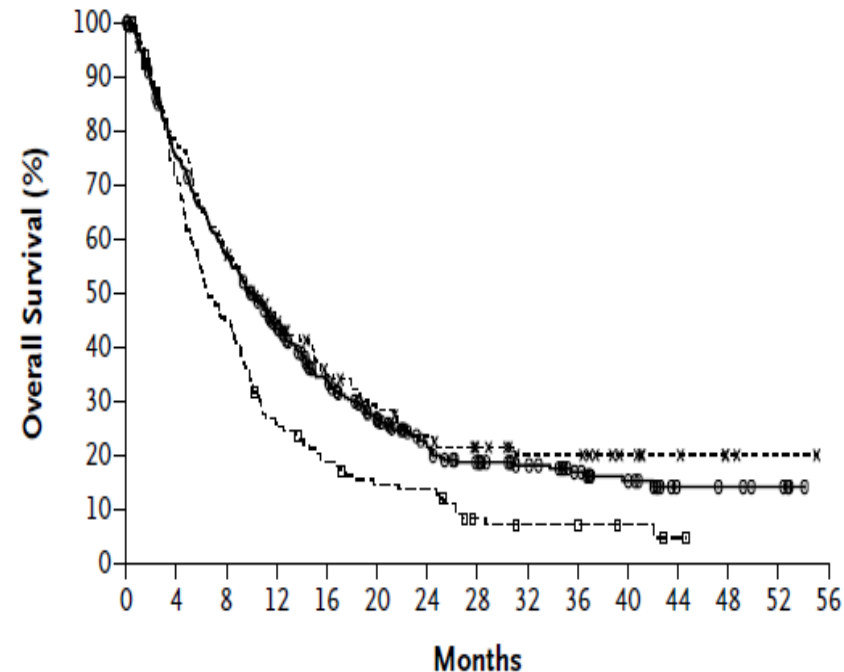
Hoffnungsschimmer für Patienten mit fortgeschrittenem schwarzen Hautkrebs: Ein neues Mittel soll Tumoren zurückbilden und das Überleben verlängern.

Patienten mit fortgeschrittenem schwarzen Hautkrebs können künftig von einer neuen Substanz profitieren. In einer internationalen Studie an 576 Patienten, die jetzt auf der Krebsforscherkonferenz ASCO in Chicago vorgestellt wurde, verlängerte ein Wirkstoff aus Antikörpern, **Ipilimumab**, das Überleben der Behandelten um durchschnittlich zehn Monate.

Ipilimumab habe bei einigen Studienteilnehmern sogar große metastasierte Tumoren lang anhaltend zurückgebildet, erklärt der Leiter des Zentrums für Dermatoonkologie an der Uniklinik Tübingen, Claus Garbe. Er betont: „Angesichts der sehr begrenzten Therapiemöglichkeiten bei fortgeschrittenem Hautkrebs hoffen wir auf eine rasche Zulassung des Präparats.“

In Zusammenarbeit mit jameda

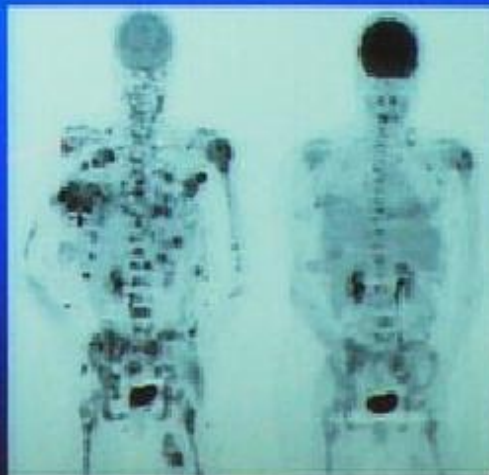
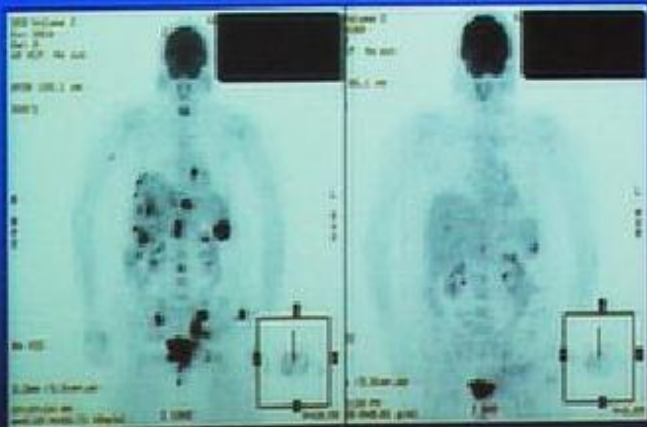
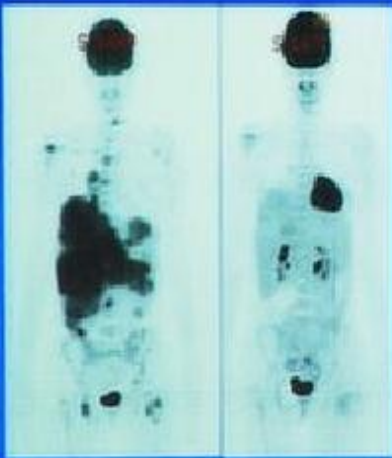
Overall Survival



Universitätsklinikum
Erlangen

ASCO 2010 – Targeted Therapy

PET Scans at Baseline and Day 15 treatment

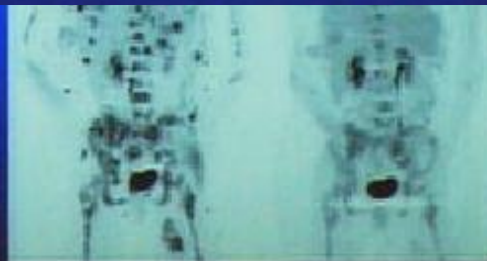
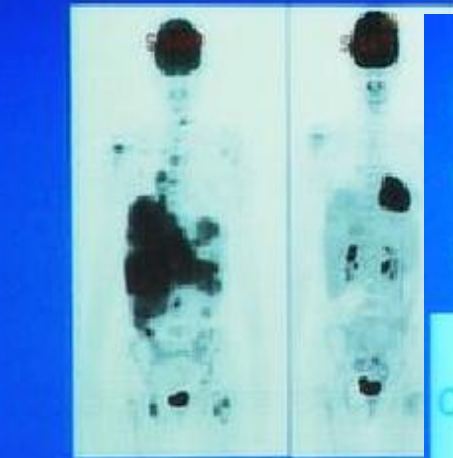
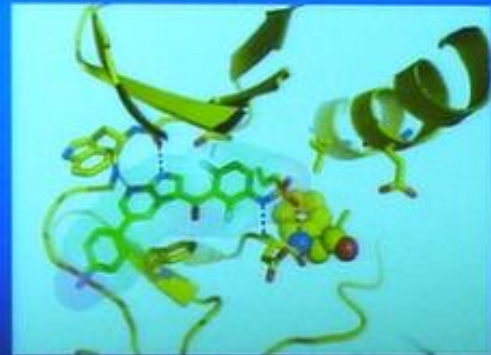
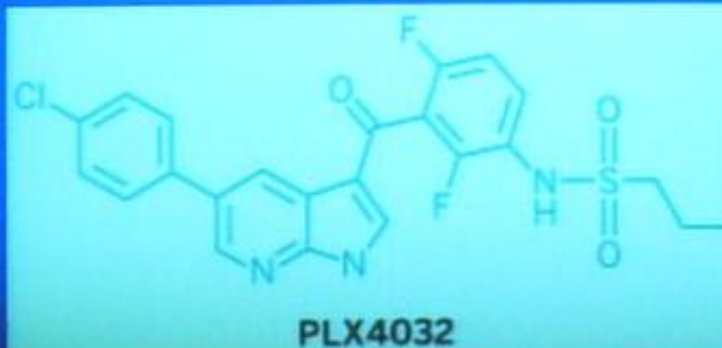


ASCO 2010 – Targeted Therapy

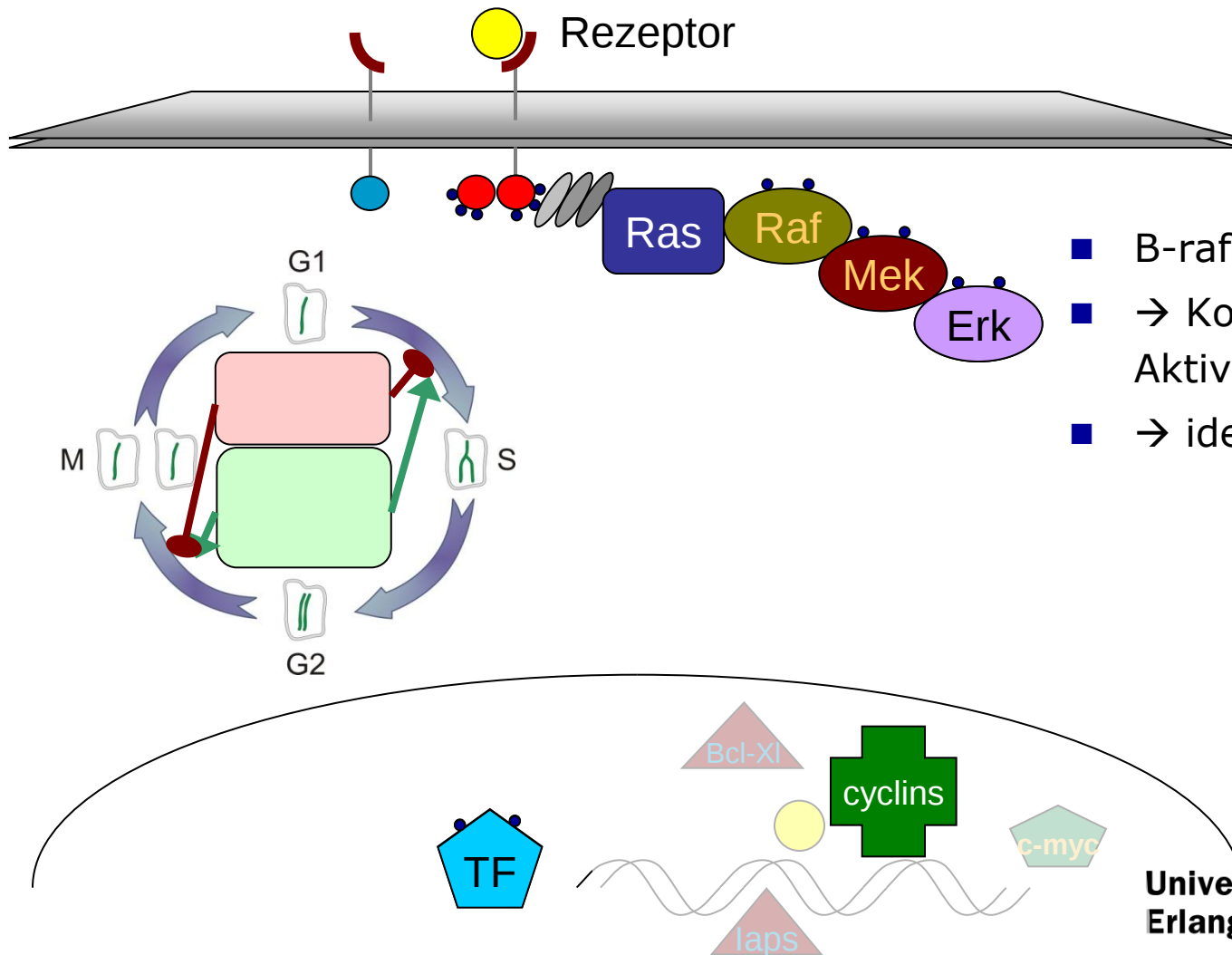
PET Scans at Baseline and Day 15 treatment

PLX4032 (RG-7204) is a novel, small molecule inhibitor

Selectivity for BRAF^{V600E} in vitro and in vivo



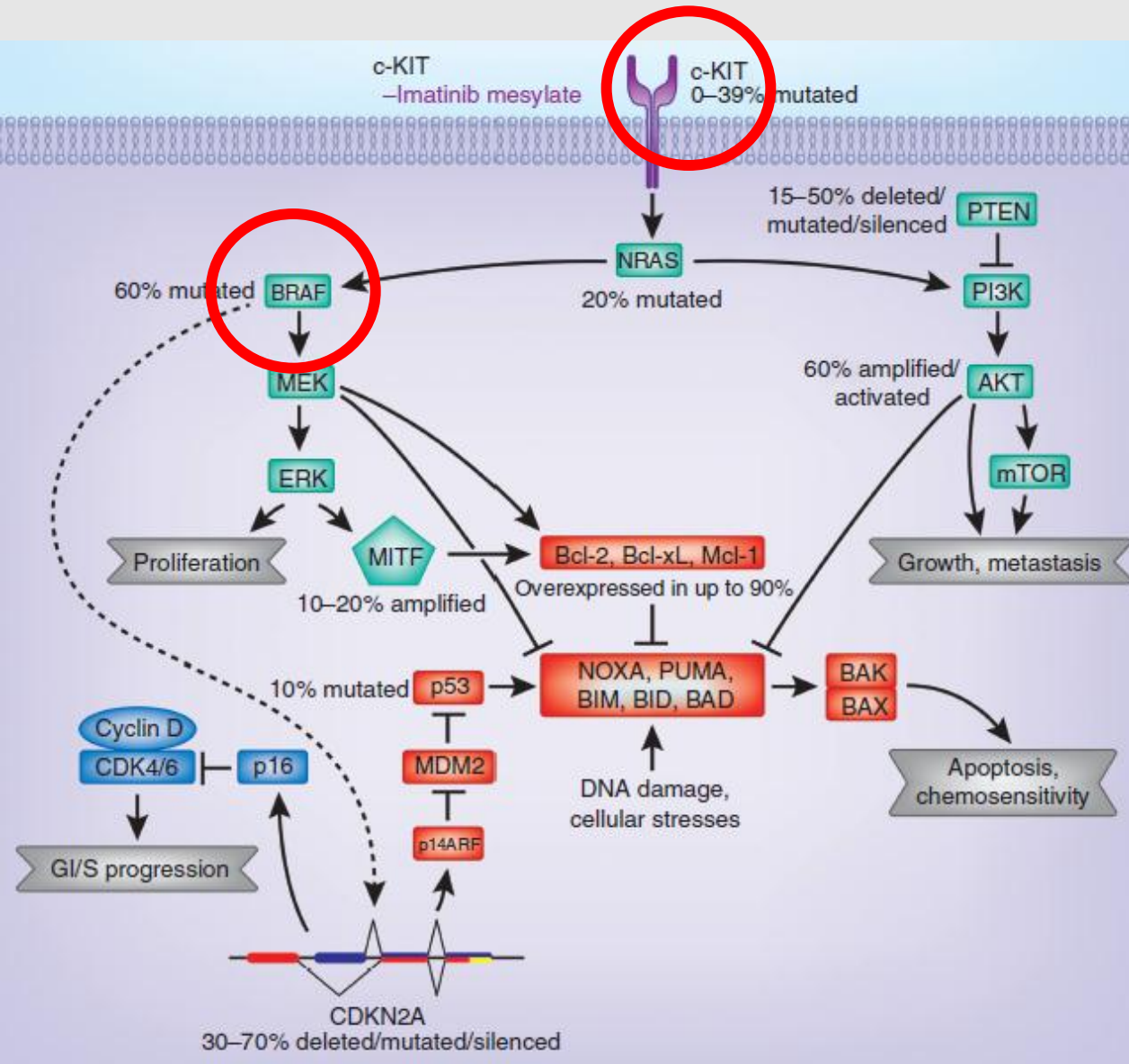
Targeted Therapy



- B-raf Mutationen > 65%
- → Konstitutionelle Aktivierung des Zellzyklus
- → ideales „Target“



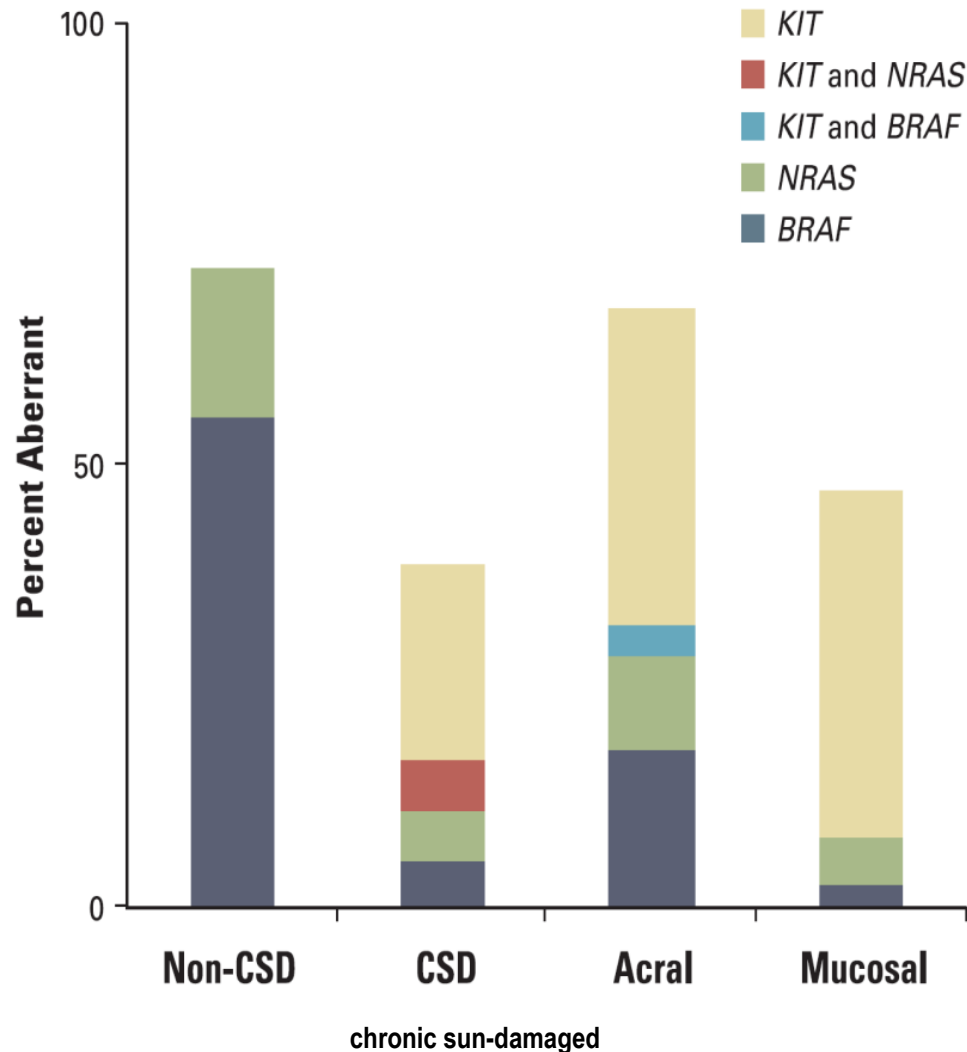
Targeted Therapy



TL Hocker et al.
Melanoma Genetics
and Therapeutic Approaches
JID (2008) 128, 2575–2595;

Universitätsklinikum
Erlangen

c-KIT und BRAF im Melanom



VOLUME 24 • NUMBER 26 • SEPTEMBER 10 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

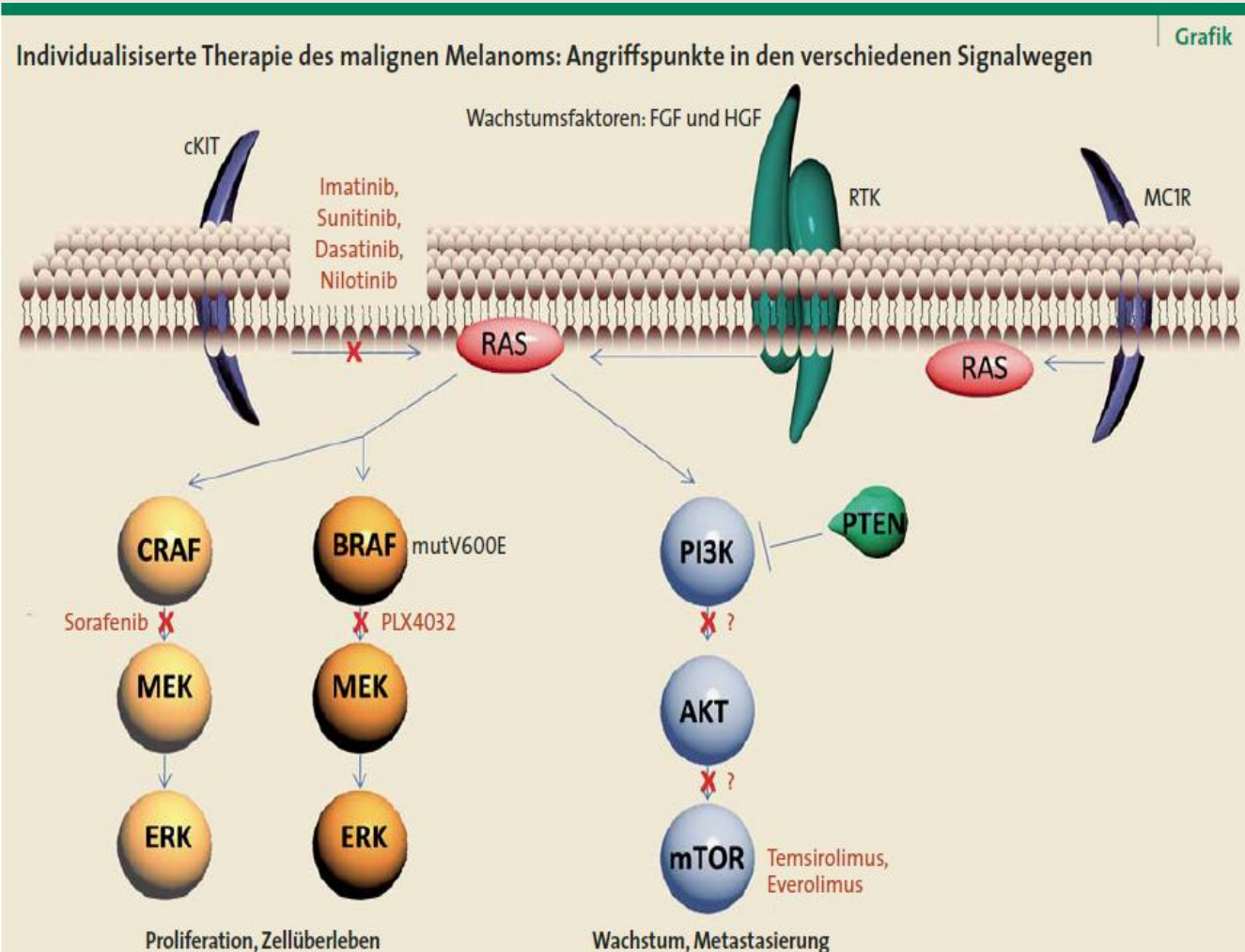
ORIGINAL REPORT

Somatic Activation of KIT in Distinct Subtypes of Melanoma

John A. Curtin, Klaus Busam, Daniel Pinkel, and Boris C. Bastian

Universitätsklinikum
Erlangen

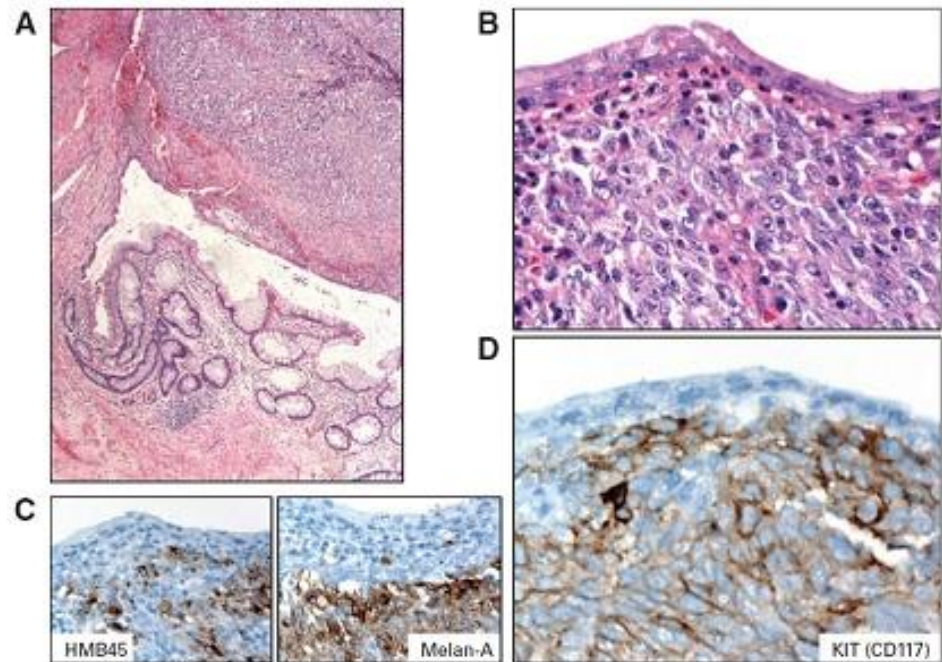
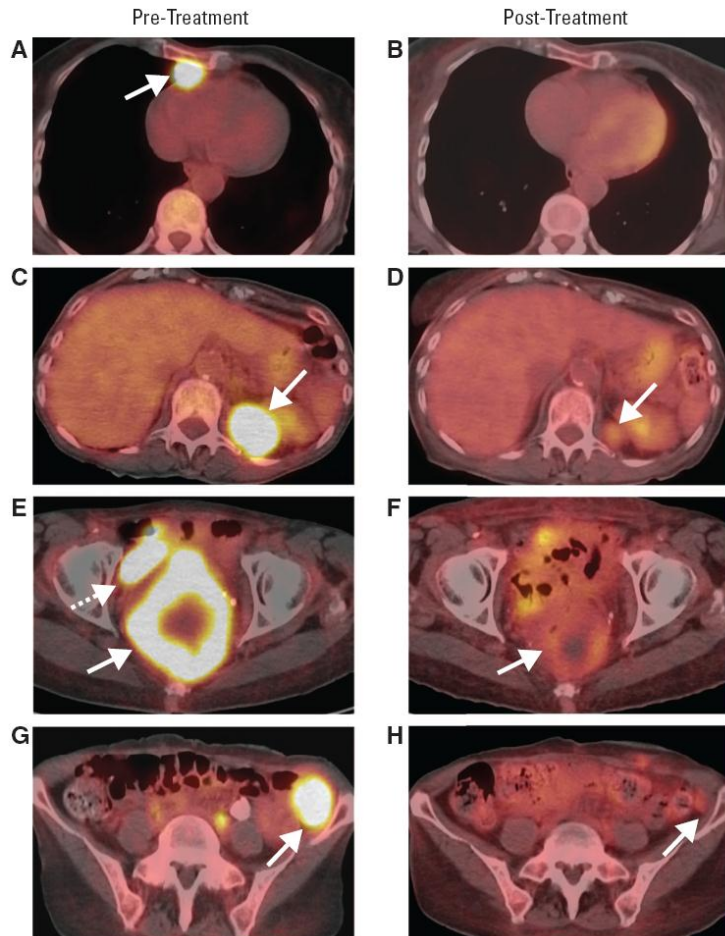
Targeted Therapy - Inhibitoren



Bosserhof et al., 2010
www.im-focus-onkologie.de

Targeted Therapy: c-KIT

Blockierung der KIT-medierten Signaltransduktionswege durch KIT-Inhibitor Imatinib.



Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, Heinrich MC, Mac Rae S, Kruse A, Jagannathan J, Van den Abbeele AD, Velazquez EF, Demetri GD, Fisher DE

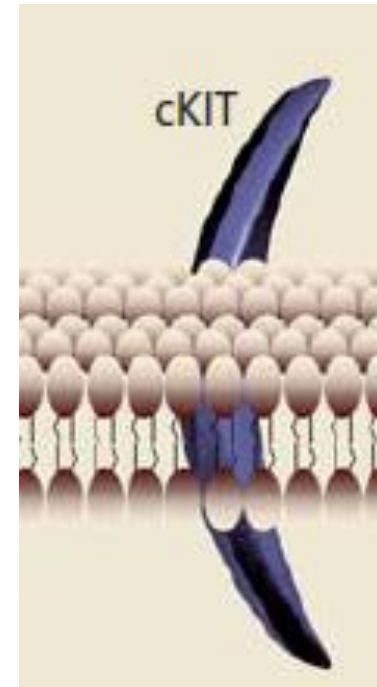
J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):2046-51.

Targeted Therapy: c-KIT

Tab.

cKIT-Veränderungen im Melanom und zielgerichtete Behandlungsmöglichkeiten

cKIT	Medikamentenwirksamkeit
mut D820Y	Sensitiv gegenüber Sunitinib
mut V654A	Sensitiv gegenüber Sunitinib
mut T670I	Sensitiv gegenüber Sunitinib
mut V559A	Sensitiv gegenüber Imatinib
mut K642E	Sensitiv gegenüber Imatinib
mut L576P	Resistent gegenüber Imatinib
mut D820Y	Ohne Zusammenhang mit Imatinib
mut L576P	Sensitiv gegenüber Dasatinib
mut V560A	Sensitiv gegenüber Sorafenib
mut V560del	Sensitiv gegenüber Nilotinib
mut V560G	Sensitiv gegenüber Nilotinib
mut K642E	Sensitiv gegenüber Nilotinib



Bosserhof et al., 2010
www.im-focus-onkologie.de

Targeted Therapy: TEAM Trial

TEAM-Studie bei c-Kit-positiven Melanomen

- Prospektiv randomisierte Phase III-Studie
- 120 Patienten mit ALM oder Schleimhautmelanomen mit c-Kit-Mutationen (nicht Amplifikationen oder Mutationen auf Exons 17 oder 18)
- Patienten mit unbekanntem Primärtumor einschließbar
- TEAM-Studie (Tasigna® Efficacy in Advanced Melanoma)
- Studiendesign: Nilotinib (Tasigna®) 2 x 400 mg/Tag versus DTIC (1000 mg/m²) alle 3 Wochen

Targeted Therapy: PLX4032

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 26, 2010

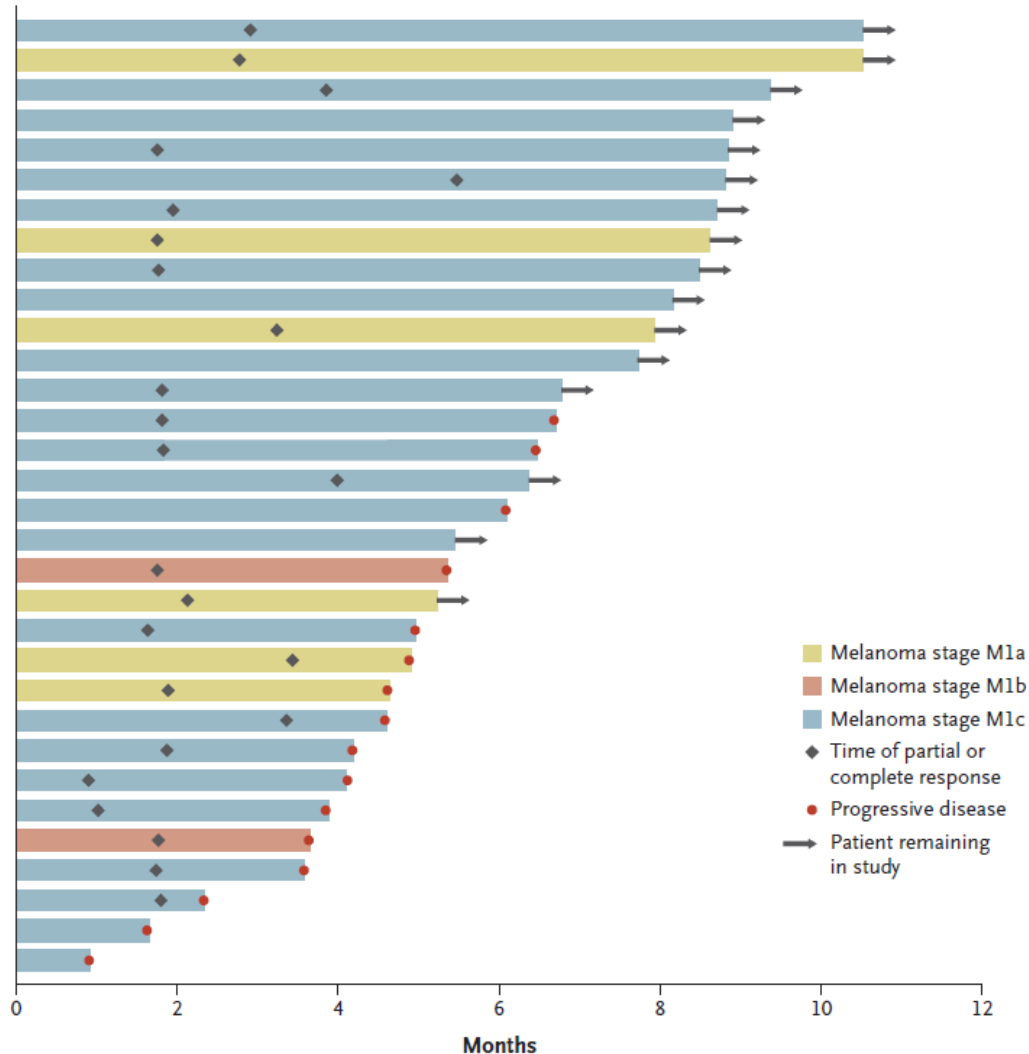
VOL. 363 NO. 9

Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma

Keith T. Flaherty, M.D., Igor Puzanov, M.D., Kevin B. Kim, M.D., Antoni Ribas, M.D.,
Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., Peter J. O'Dwyer, M.D., Richard J. Lee, M.D., Ph.D.,
Joseph F. Grippio, Ph.D., Keith Nolop, M.D., and Paul B. Chapman, M.D.

Targeted Therapy: PLX4032

B Response over Time



**Medianes
PFS
7 Monate !**

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 26, 2010

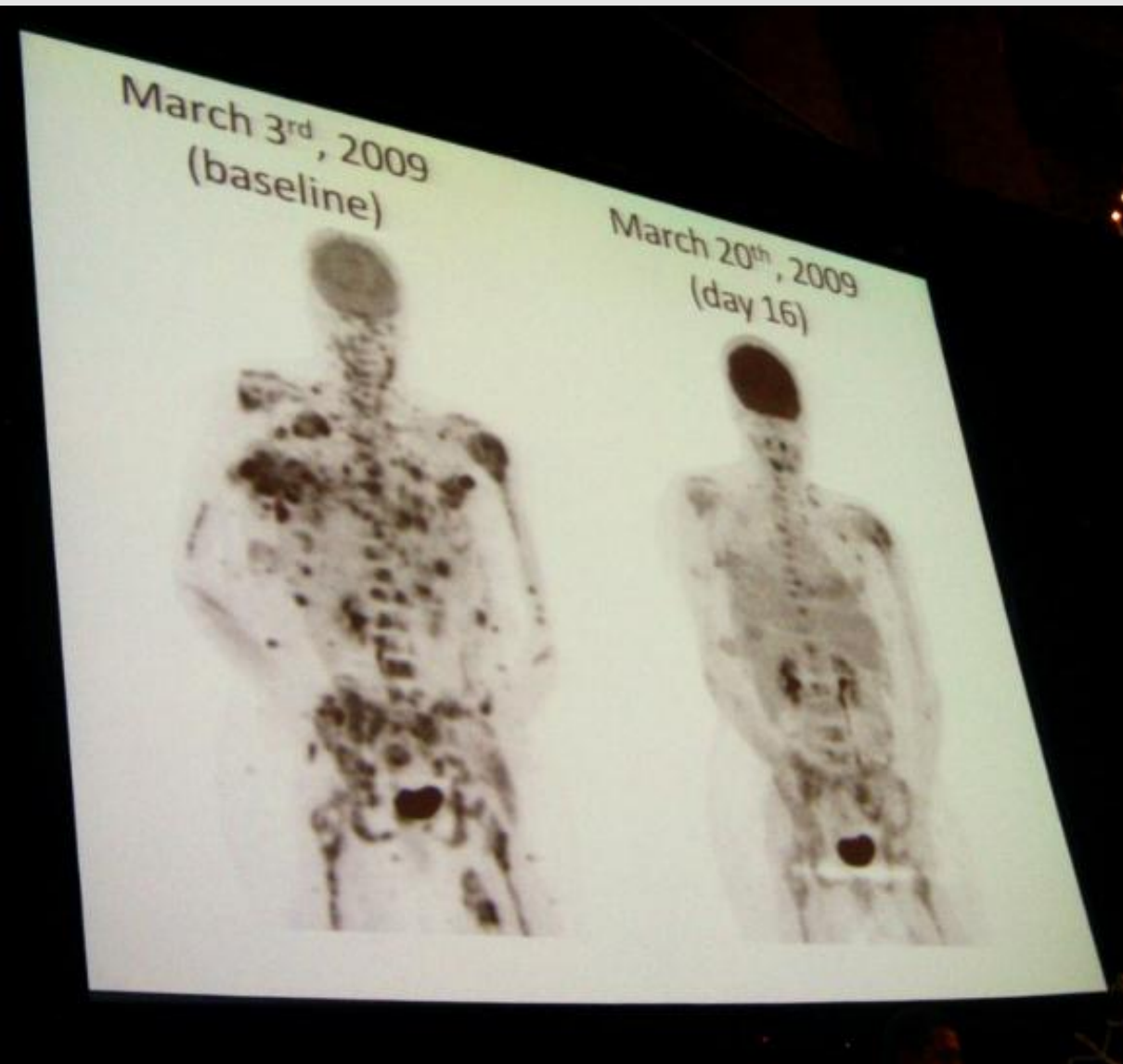
VOL. 363 NO. 9

Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma

Keith T. Flaherty, M.D., Igor Puzanov, M.D., Kevin B. Kim, M.D., Antoni Ribas, M.D.,
Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., Peter J. O'Dwyer, M.D., Richard J. Lee, M.D., Ph.D.,
Joseph F. Grippo, Ph.D., Keith Nolop, M.D., and Paul B. Chapman, M.D.

**Universitätsklinikum
Erlangen**

Targeted Therapy: PLX4032



**Rapides
Ansprechen**

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 26, 2010

VOL. 363 NO. 9

Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma

Keith T. Flaherty, M.D., Igor Puzanov, M.D., Kevin B. Kim, M.D., Antoni Ribas, M.D.,
Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., Peter J. O'Dwyer, M.D., Richard J. Lee, M.D., Ph.D.,
Joseph F. Grippio, Ph.D., Keith Nolop, M.D., and Paul B. Chapman, M.D.

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Targeted Therapy: Sorafenib



12.01.2009

Targeted Therapy: Sorafenib



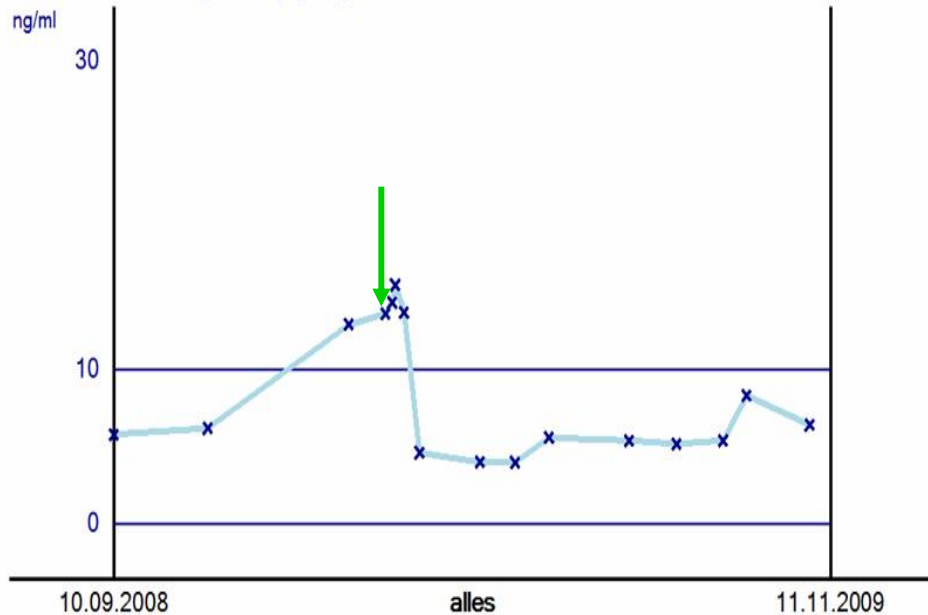
12.01.2009



28.01.2009

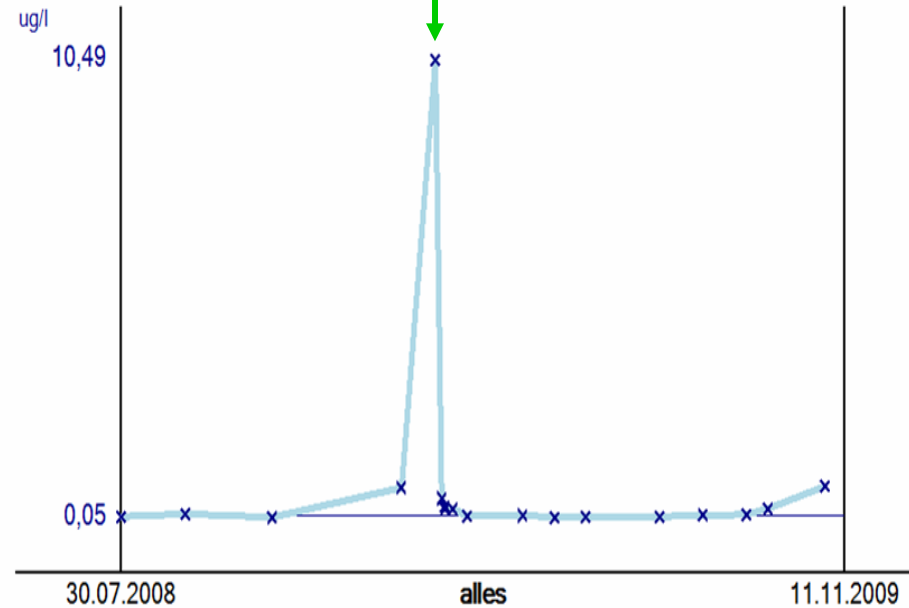
Kinetics of S100 / MIA drop in serum upon Sorafenib initiation

Melanoma Inhibitory Activity (MIA)



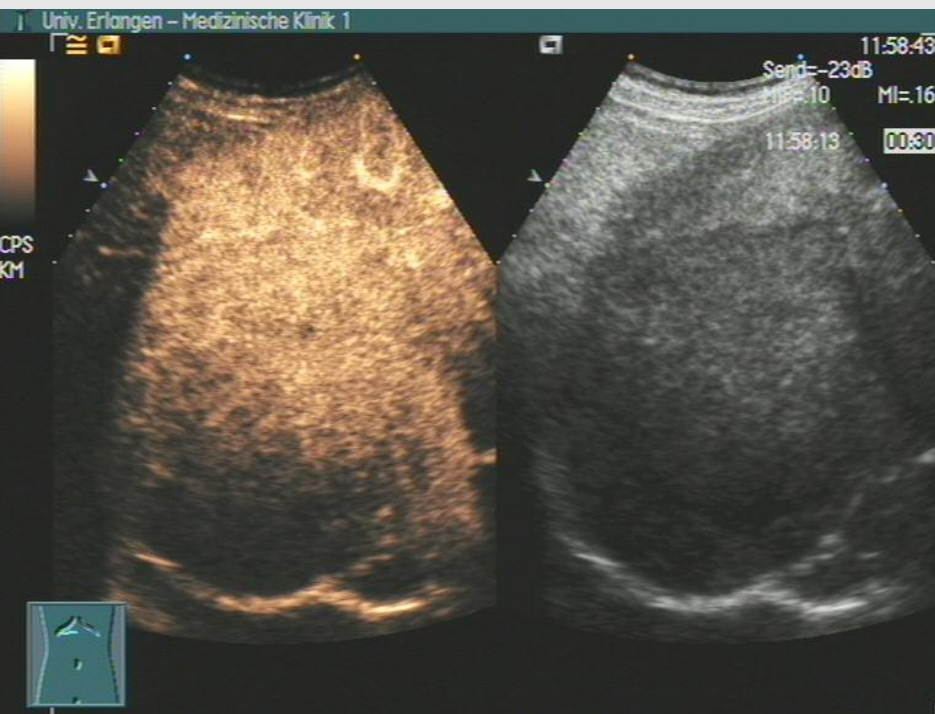
Datum	Auftrag Nr.	Wert	Flag	Einheit	Referenzbereich	Vergleichs-Wert
10.09.2008 15:21	12616676	5.8		ng/ml	0 - 10,0	
05.11.2008 12:24	12746058	6.2		ng/ml	0 - 10,0	
28.01.2009 10:38	12904175	12.9	+	ng/ml	0 - 10,0	
19.02.2009 08:00	12991014	13.6	+	ng/ml	0 - 10,0	
23.02.2009 08:00	12991096	14.3	+	ng/ml	0 - 10,0	
25.02.2009 09:00	13005902	15.5	+	ng/ml	0 - 10,0	
02.03.2009 09:00	13005997	13.7	+	ng/ml	0 - 10,0	
11.03.2009 13:10	12989186	4.6		ng/ml	0 - 10,0	
16.04.2009 13:43	13088687	4.0		ng/ml	0 - 10,0	

S100 (Roche)

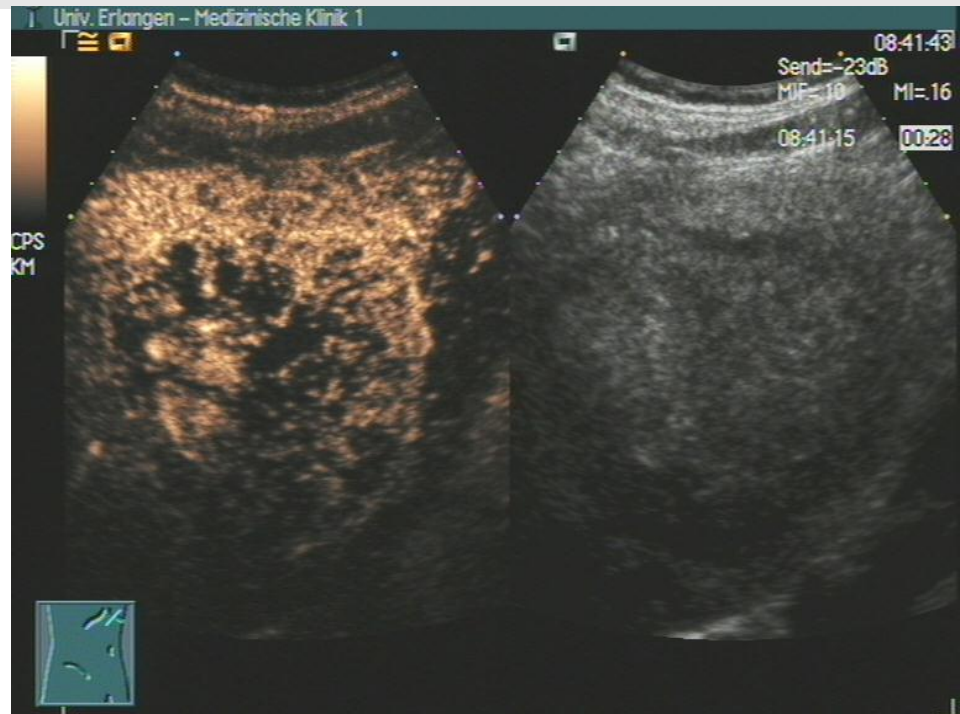


Datum	Auftrag Nr.	Wert	Flag	Einheit	Referenzbereich	Vergleichs-Wert
10.09.2008 15:29	12616677	0.13	+	ug/l	<0,11	
05.11.2008 12:28	12741793	0.06		ug/l	<0,11	
28.01.2009 10:38	12904176	0.73	+	ug/l	<0,11	
19.02.2009 08:00	12991015	10.49	++	ug/l	<0,11	
23.02.2009 08:00	12991095	0.49	+	ug/l	<0,11	
25.02.2009 08:00	12998683	0.26	+	ug/l	<0,11	
25.02.2009 09:00	13005903	0.30	+	ug/l	<0,11	
02.03.2009 09:00	13005996	0.26	+	ug/l	<0,11	
11.03.2009 14:46	12989187	0.09		ug/l	<0,11	
16.04.2009 12:25	13088688	0.10		ug/l	<0,11	

Sorafenib inhibits perfusion of melanoma liver metastases



Liver metastases before
sorafenib treatment

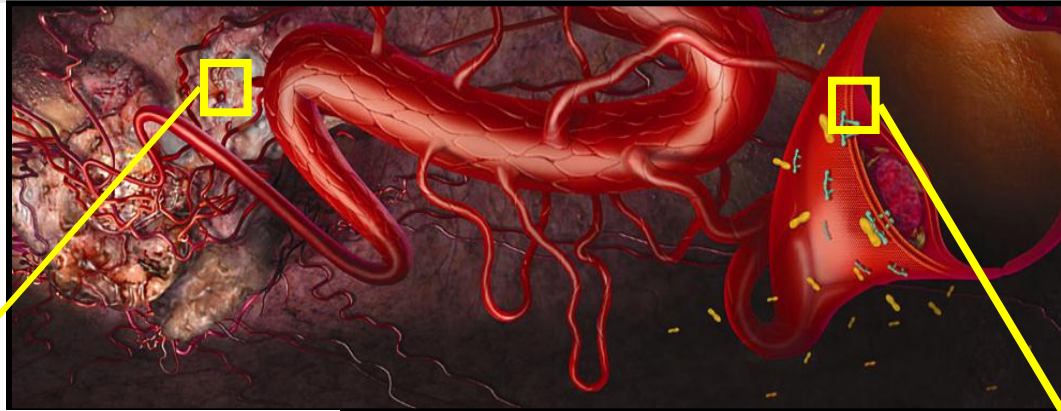


..and 14 days after
sorafenib treatment

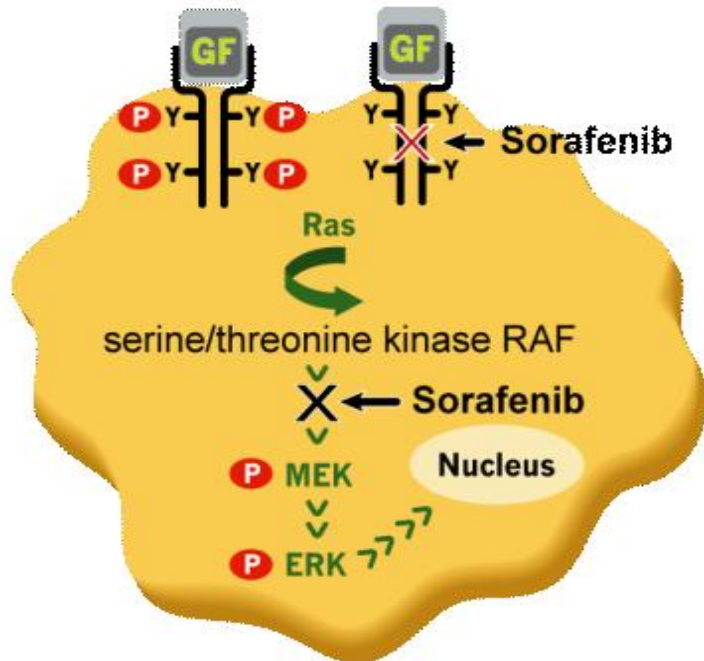
Sorafenib targets receptor signal kinases in tumor cells and vasculature

Wilhelm SM et al.
Cancer Res.
2004;64:7099-7109.

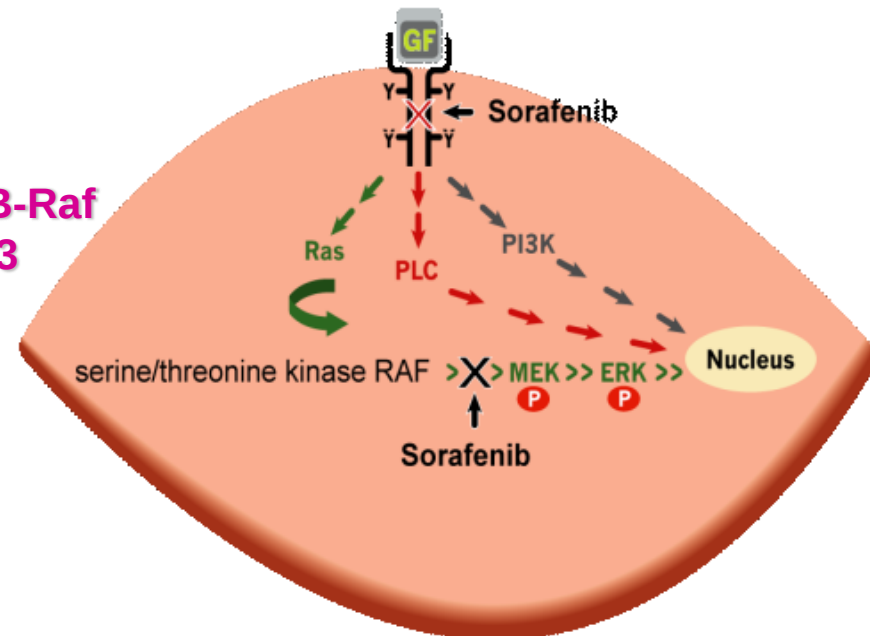
Tumor cell



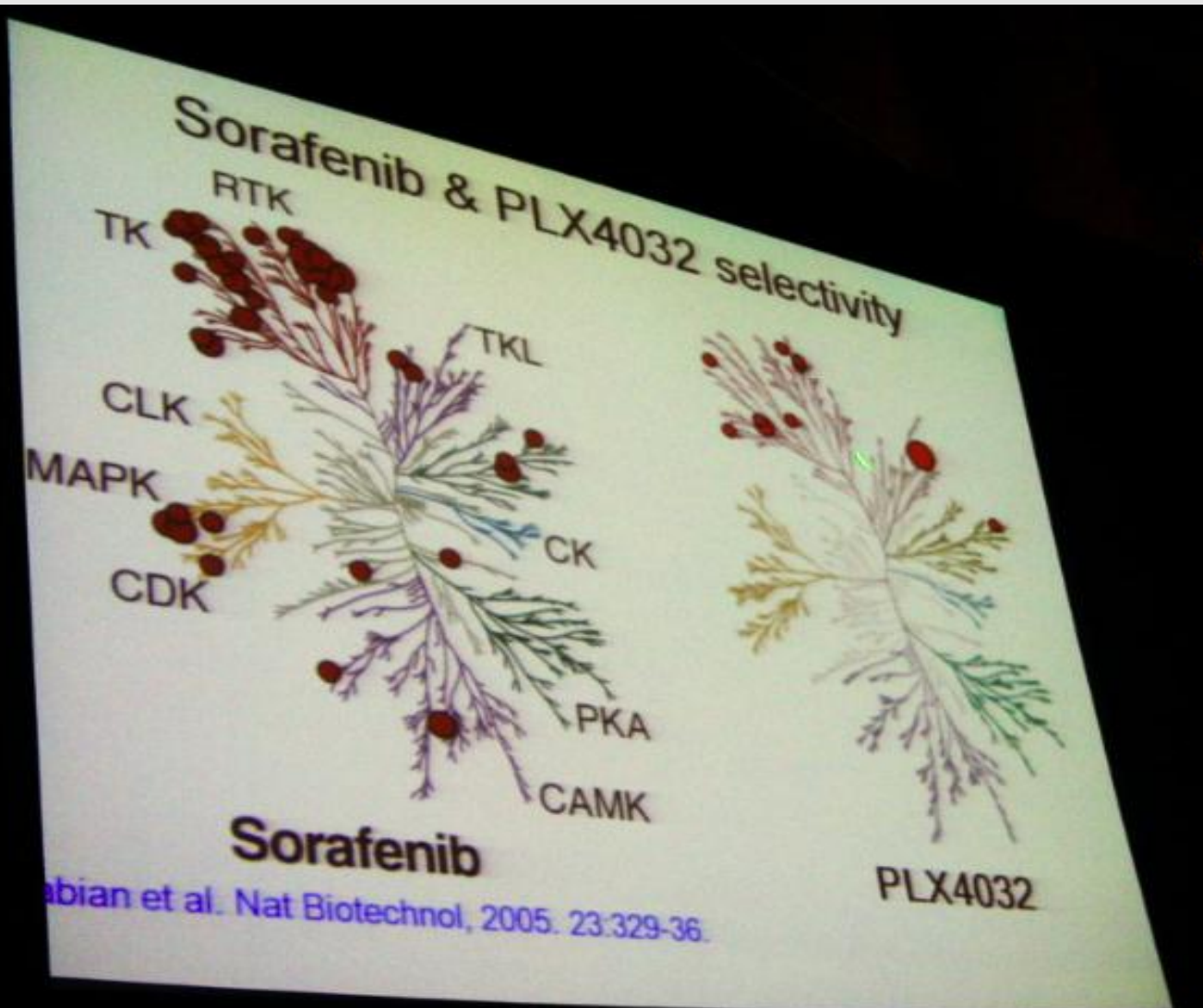
Blood vessel cell



C-Raf
wild-type B-Raf
VEGFR-2/-3
PDGFR-b
c-Kit
Flt-3

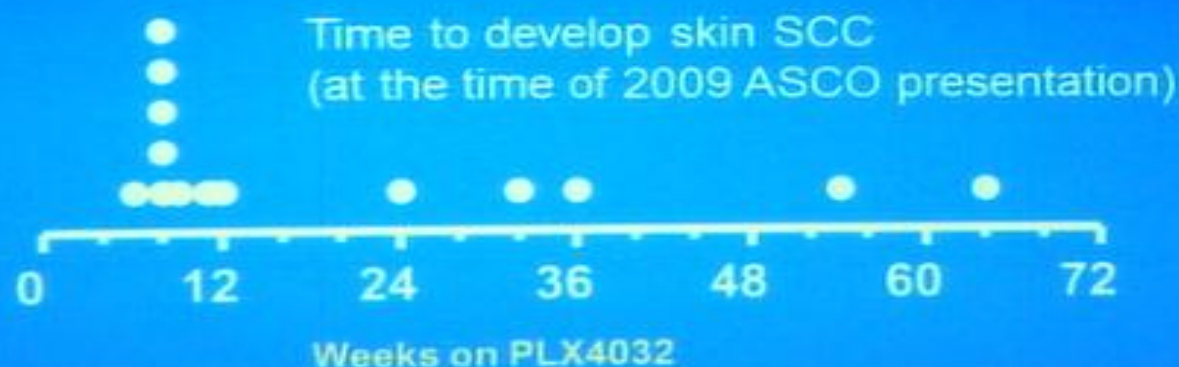


Targeted Therapy: Kinetome



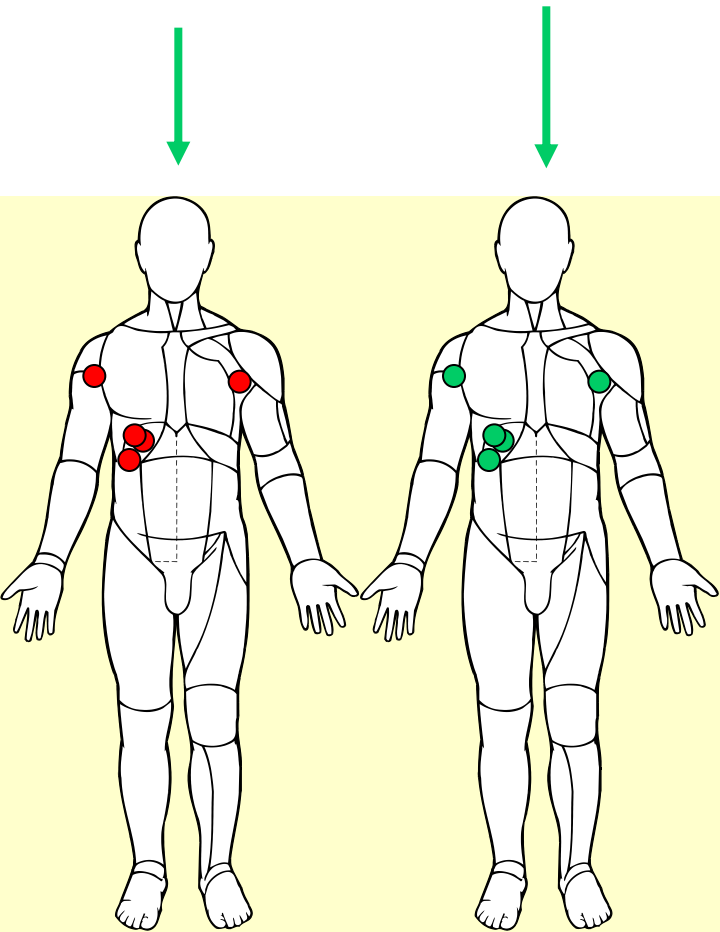
Targeted Therapy: NW PLX4032

Development of Squamous cell carcinoma during PLX4032 treatment



Long time Sorafenib responders in stage IV melanoma

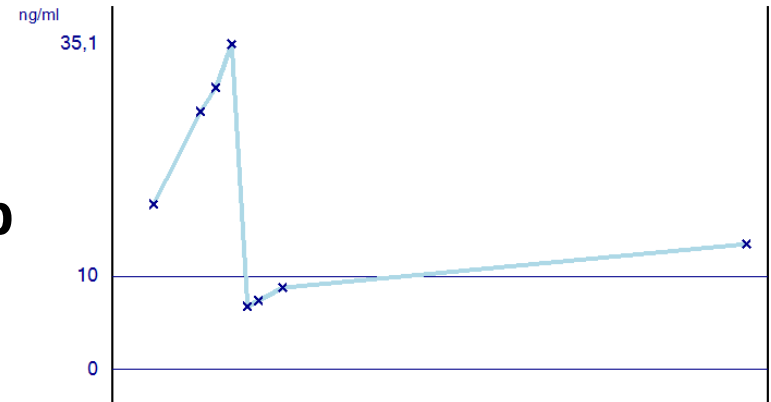
DTIC 01/07 – 03/07
+ Sorafenib 4/07: CR



**2 yrs
Sorafenib
only**

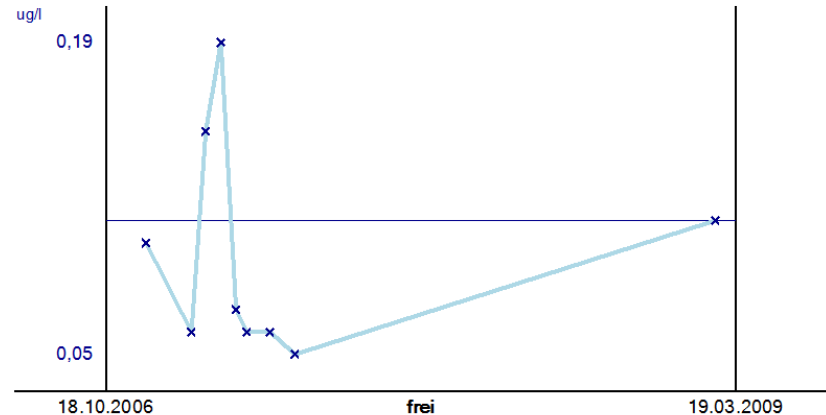
Patient: [redacted]
Geburtsdatum: 03.11.1923 Aufnahme: 18.02.2009
Patient Nr.: 1006745005 Fall Nr.: 3003519141

Melanoma Inhibitory Activity (MIA)



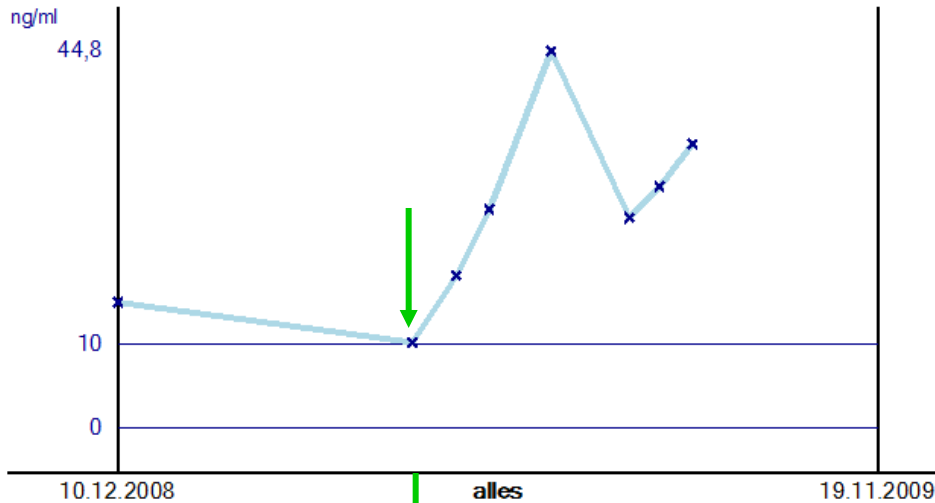
Patient: [redacted]
Geburtsdatum: 03.11.1923 Aufnahme: 18.02.2009
Patient Nr.: 1006745005 Fall Nr.: 3003519141

S100 (Roche)

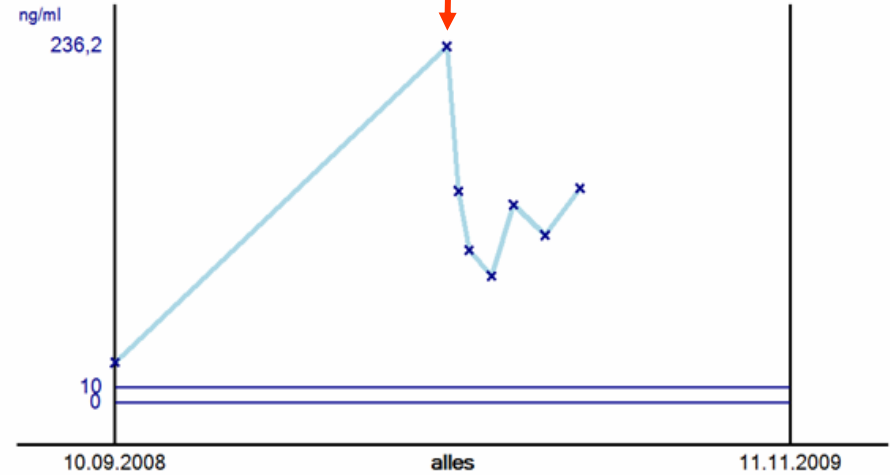


S100 and MIA may respond differently upon Sorafenib initiation and also relapse quickly

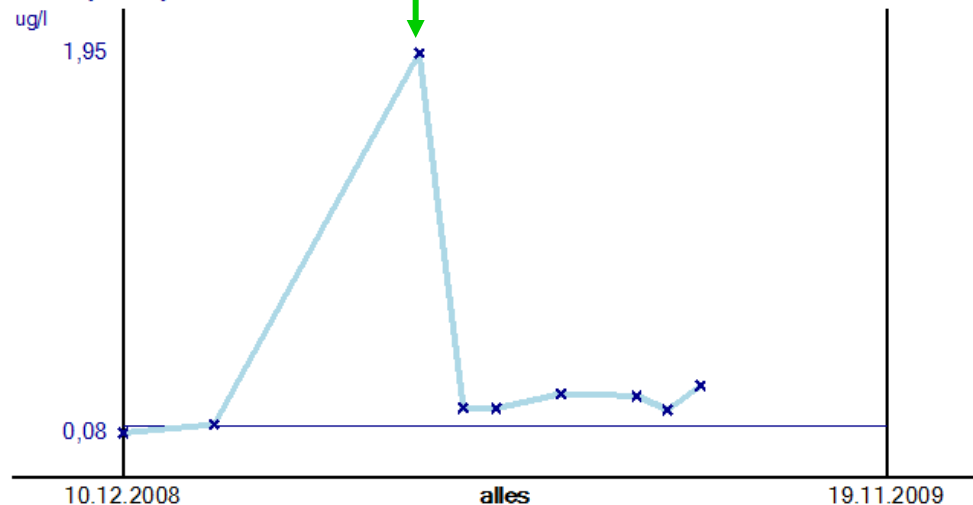
Melanoma Inhibitory Activity (MIA)



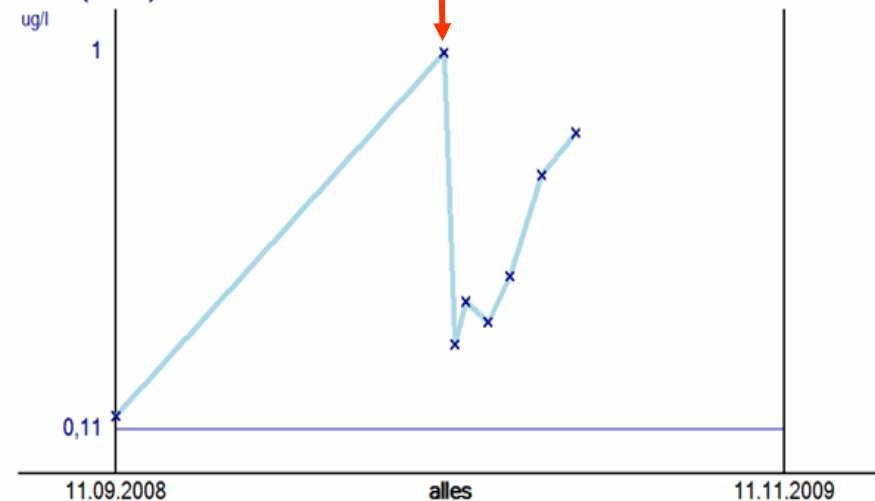
Melanoma Inhibitory Activity (MIA)



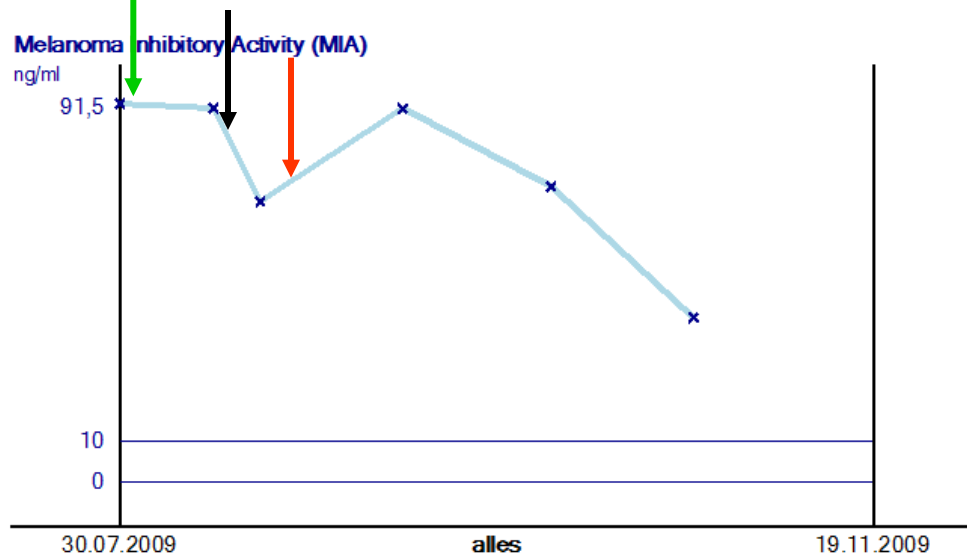
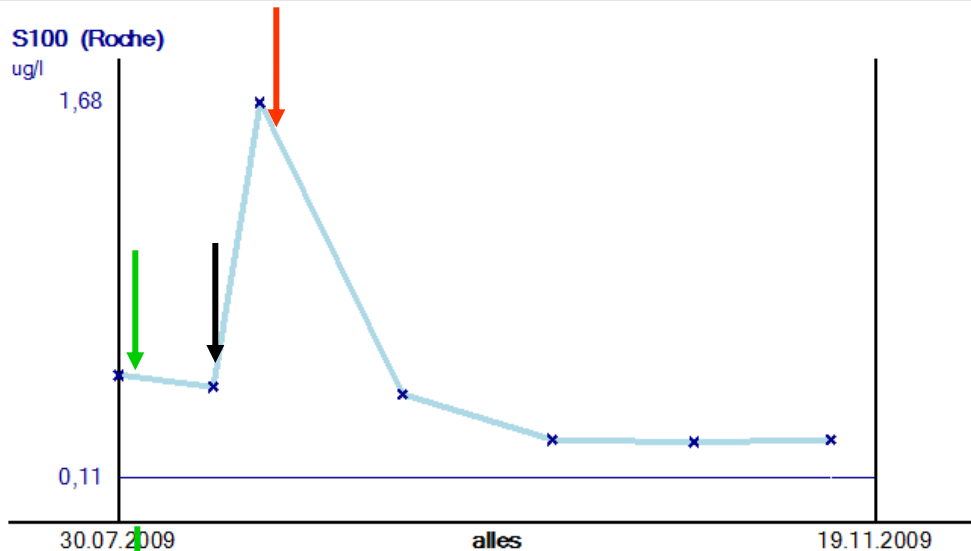
S100 (Roche)



S100 (Roche)



Synergism of Sorafenib (2nd line) with DTIC / TZM / Fotemustin

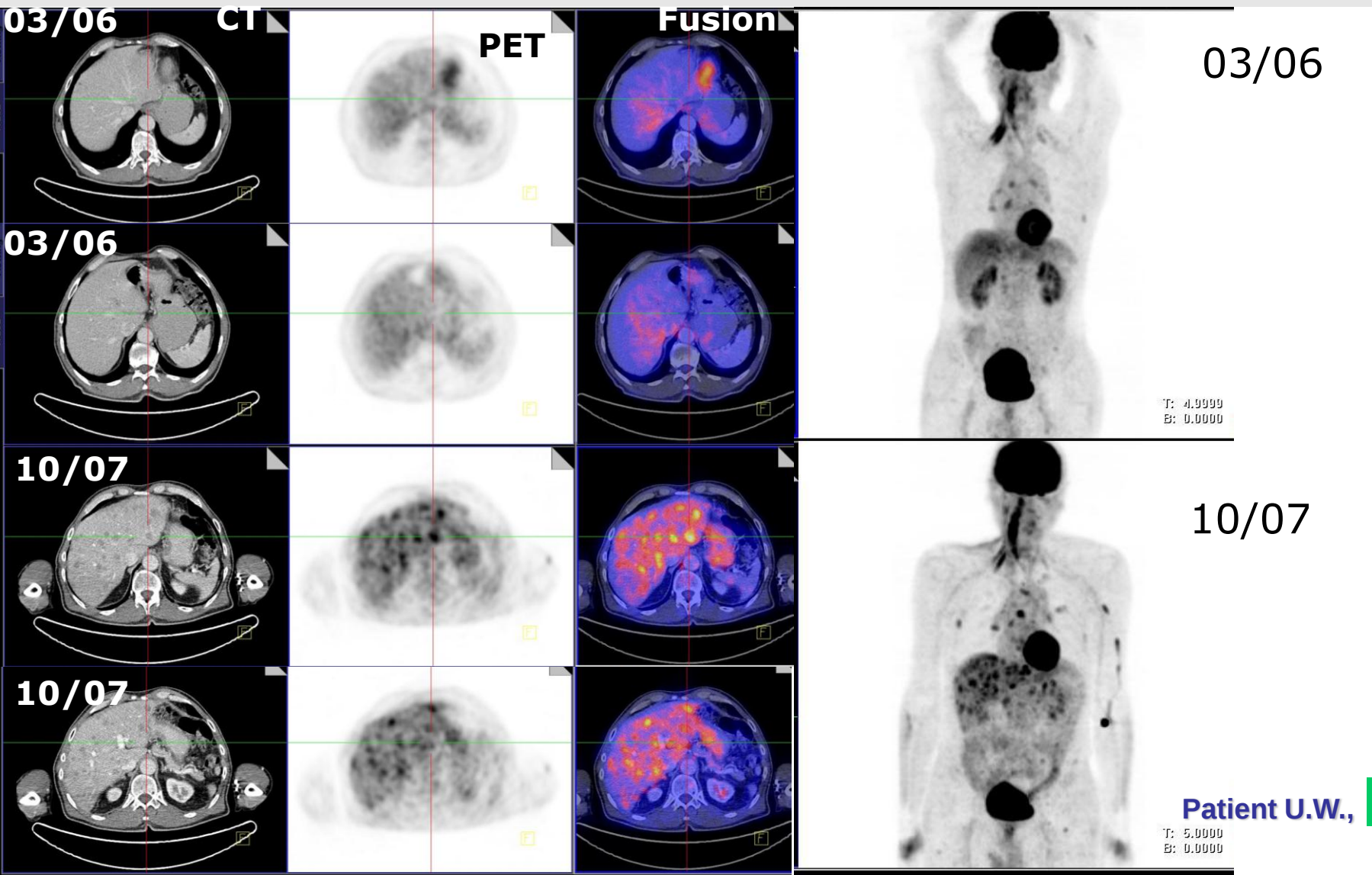


 Sorafenib 2x 200
 Sorafenib 2x 400
 Soraf. 2x 200 + Chemo

PET-CT 11/09, Pat. BM
Regression of all mets
No new mets

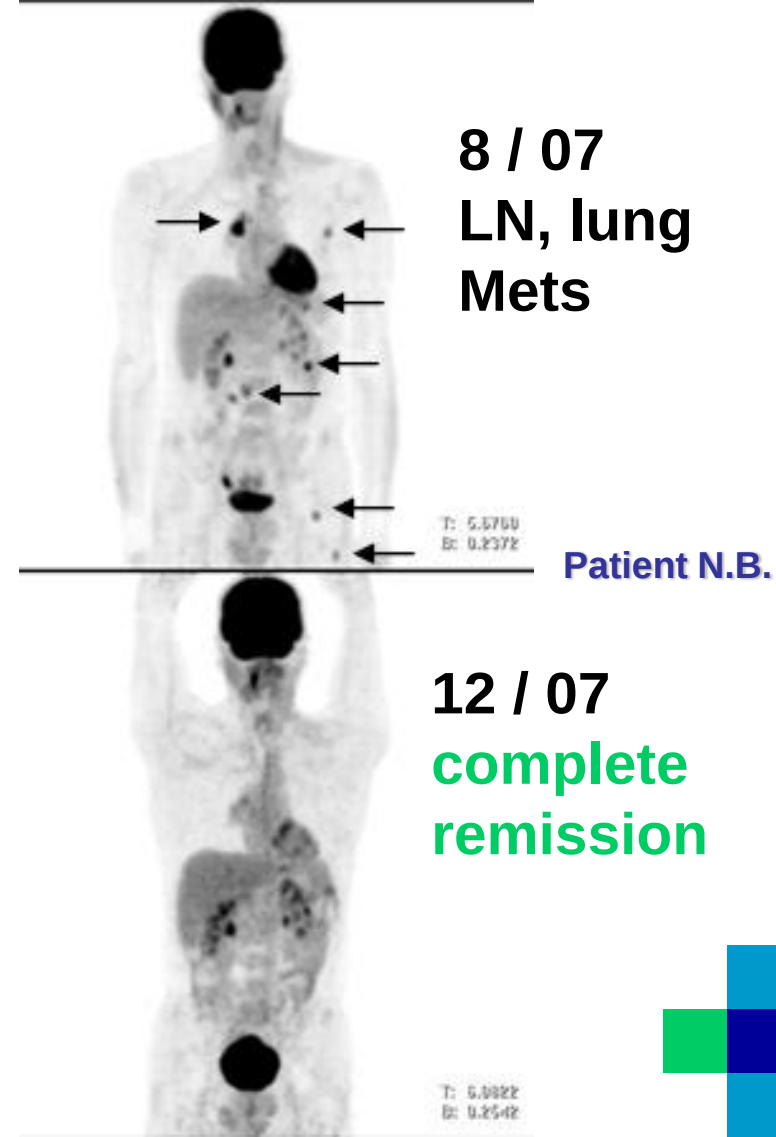
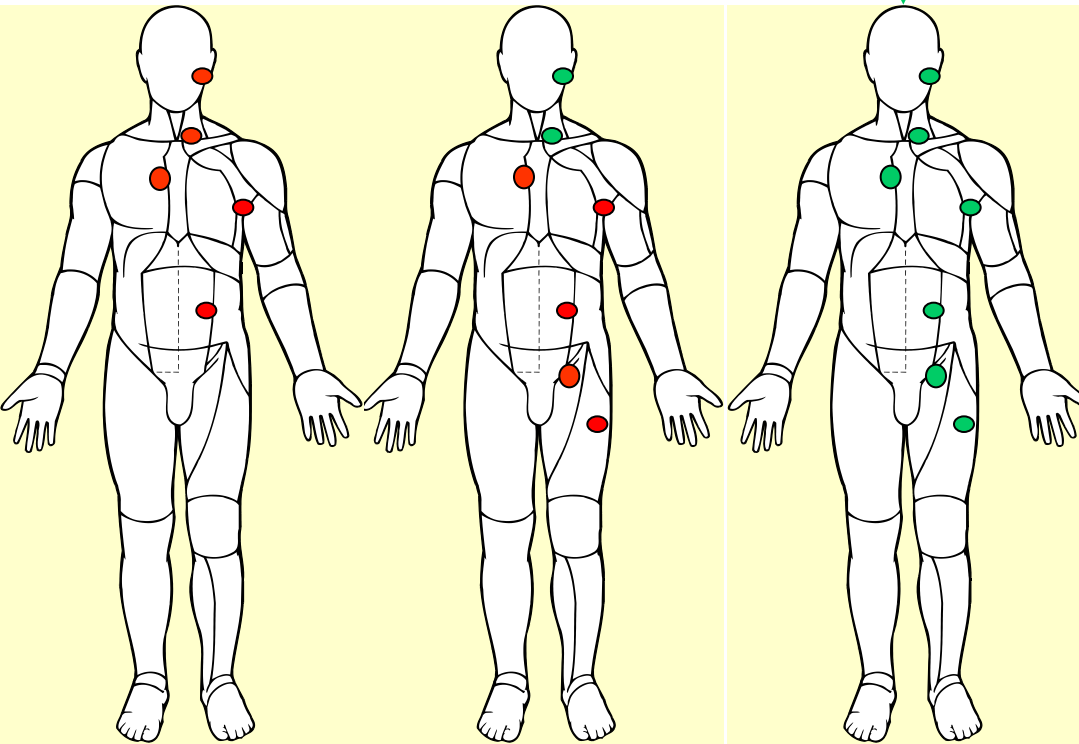
1st. Line ADO ChemoSensMM

Slow progress of liver mets over 1,5 year treatment Sorafenib + Temozolomide

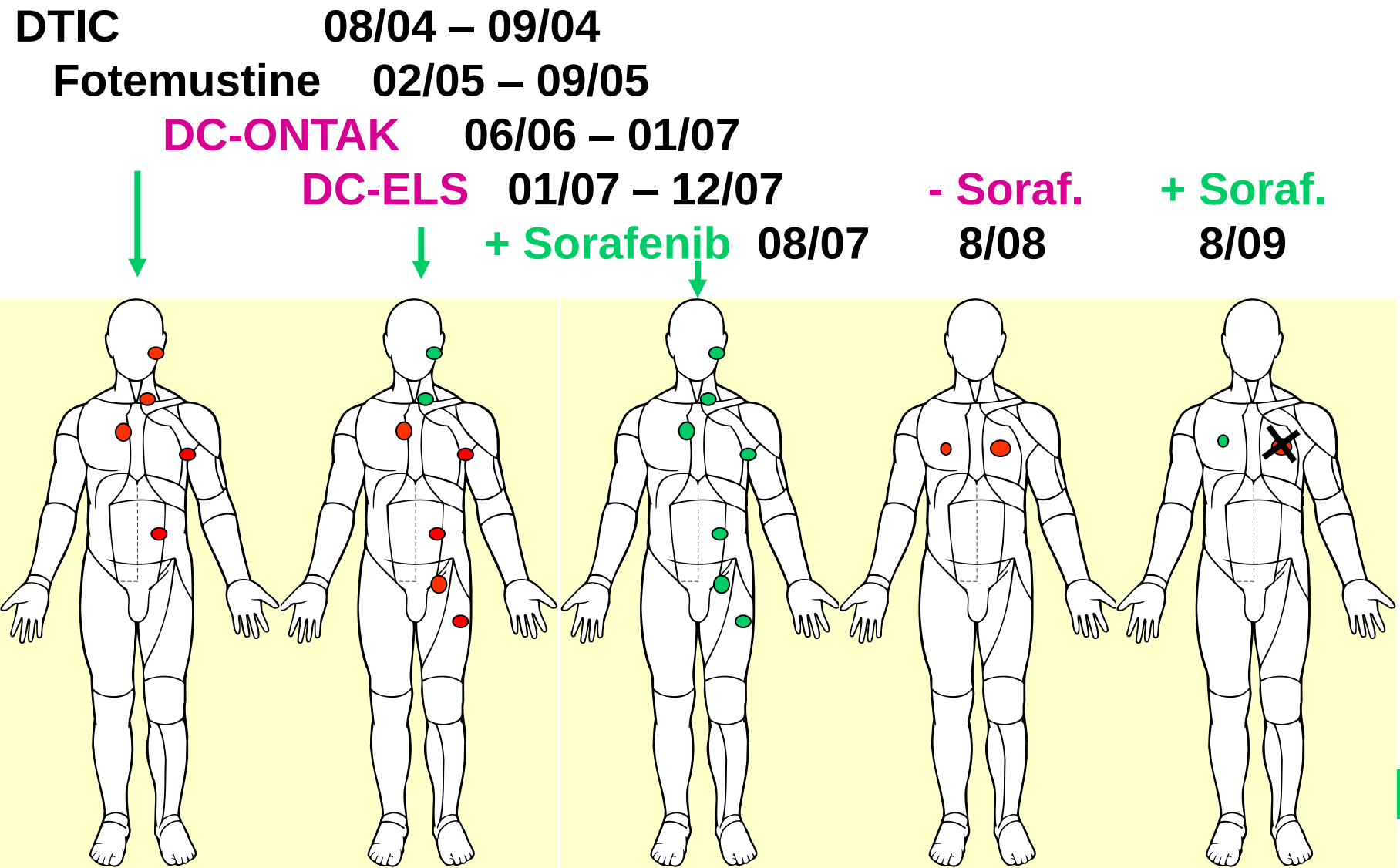


CR in PET after 10wks **Sorafenib** in RNA-DC treated patient

DTIC 08/04 – 09/04
Fotemustine 02/05 – 09/05
DC-ONTAK 06/06 – 01/07
DC-ELS 01/07 – 12/07
+ Sorafenib 08/07



CR in PET after 10wks Sorafenib - relapse after withdrawal of Sorafenib



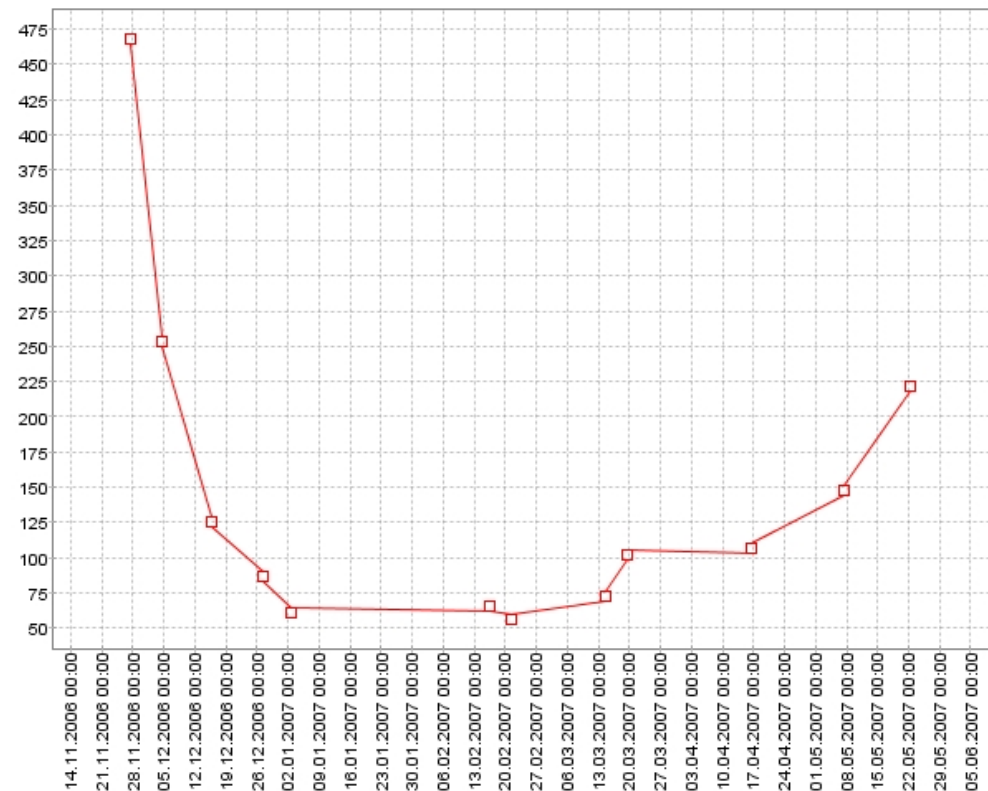
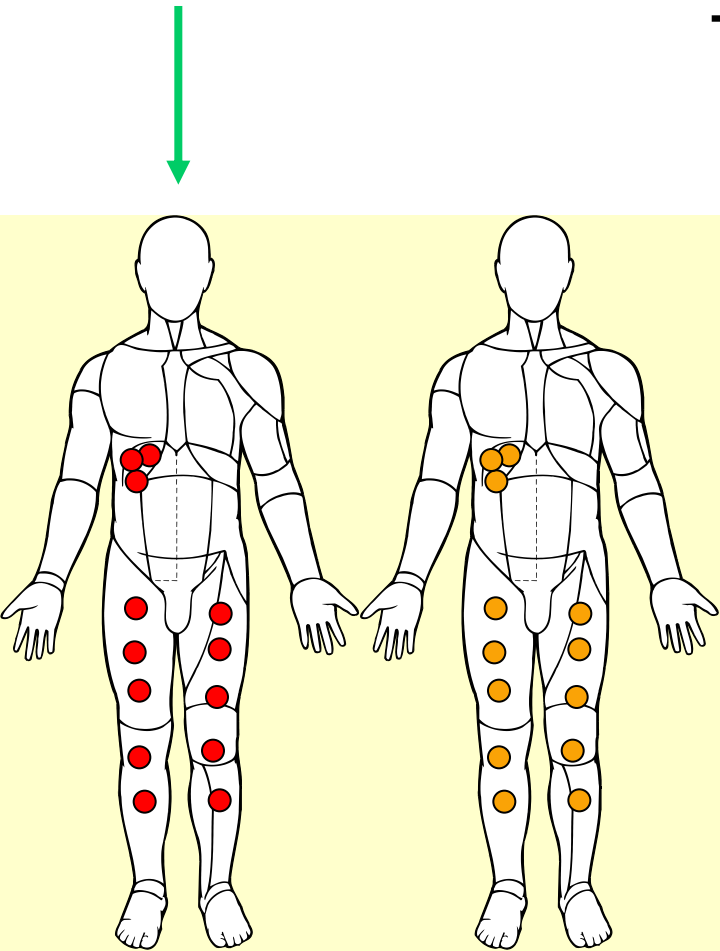
Sorafenib in stage IV uveal melanoma

11/06 uveal MM

Fotemustin 11/06 – 12/06

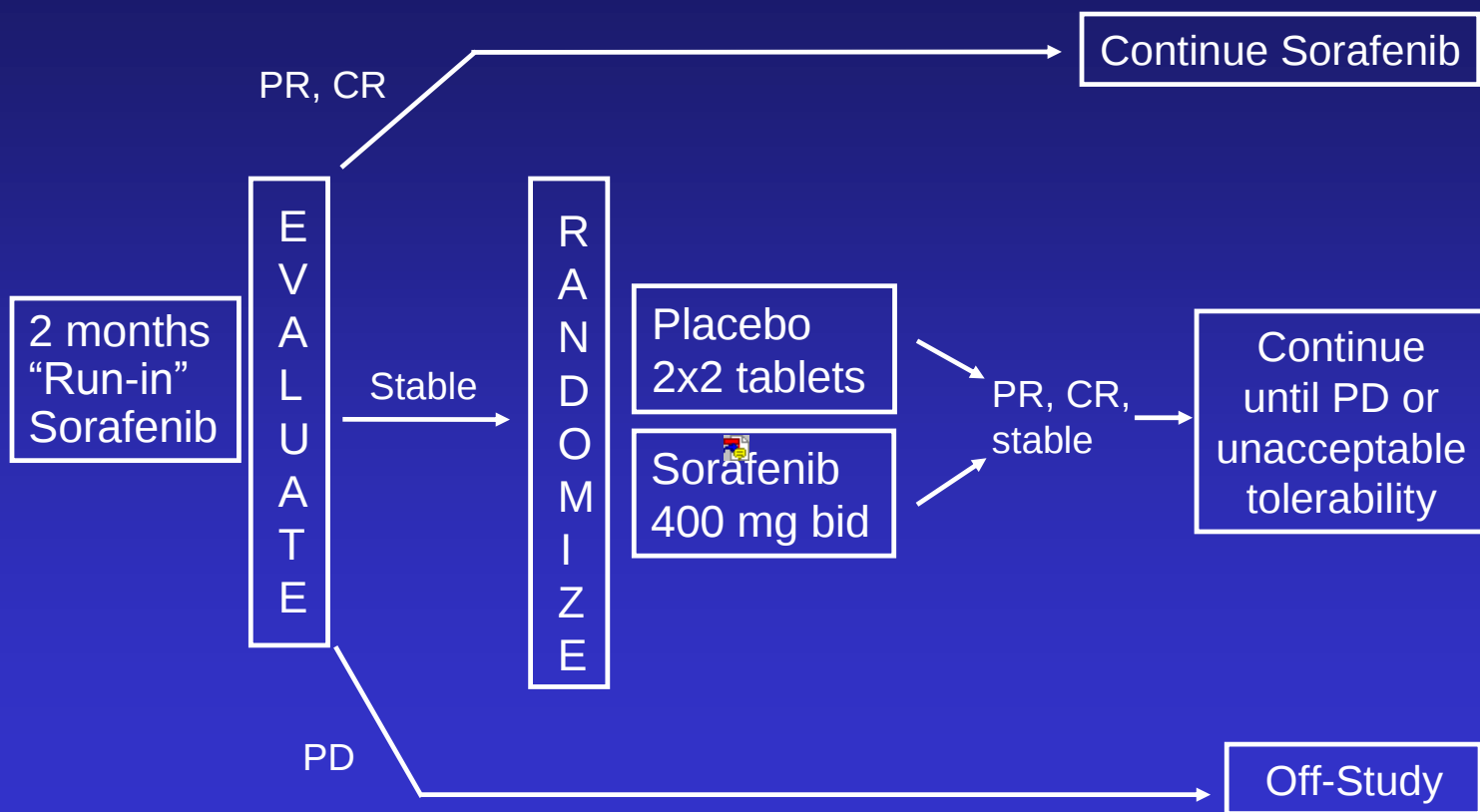
+ Sorafenib

drop in serum MIA



STREAM: phase II trial in metastatic uveal melanoma –Sorafenib 1st line

A Randomized Discontinuation, Blinded, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sorafenib in patients with Chemonaïve Metastatic Uveal Melanoma (Sorafenib Treatment of Metastatic Uveal Melanoma) (EudraCT-No.: 2010-022687-12) Start 02/2011



Targeted Therapy: Trials

BRIM 3: First-Line-Therapie beim Malignen Melanom im Stadium IIIC, nicht resezierbar oder Stadium IV mit V600E-BRAF-Mutation

Prüfplancode
NO25026-EU

ISRCTN

EudraCT
2009-012293-12

Clinicaltrials.gov
NCT01006980

DRKS

BRIM 3: Randomisierte, unverblindete, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie bei zuvor unbehandelten Patienten mit Melanom im Stadium IIIC, nicht resezierbar, oder Stadium IV mit V600E-BRAF-Mutation, die mit RO5185426 oder Dacarbazin behandelt werden

↙
= PLX4032

Status: Aktiv (Rekrutierung geschlossen)

Targeted Therapy: Trials

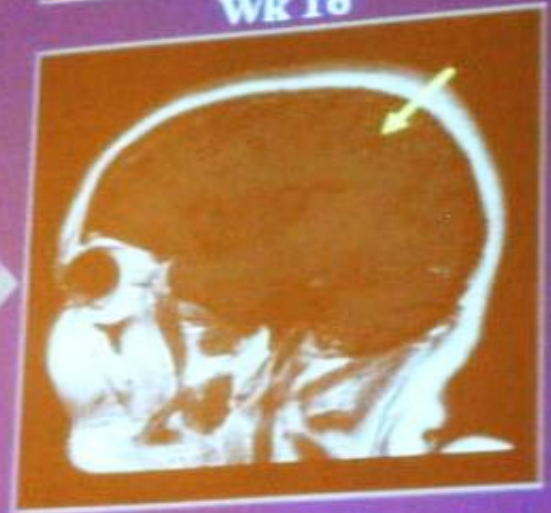
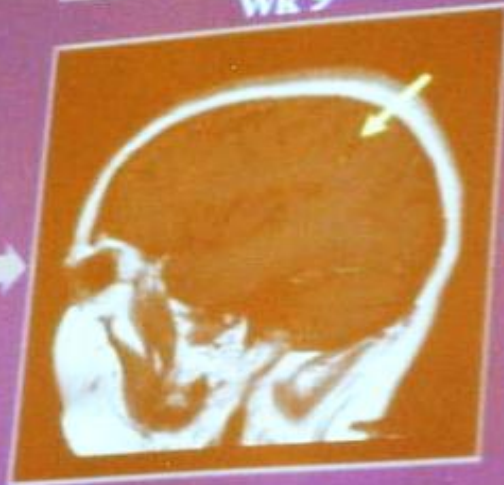
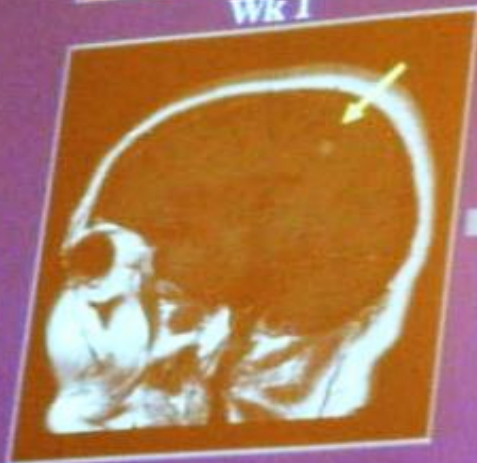
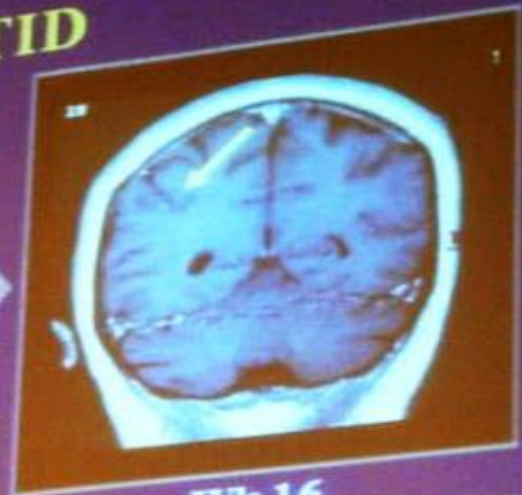
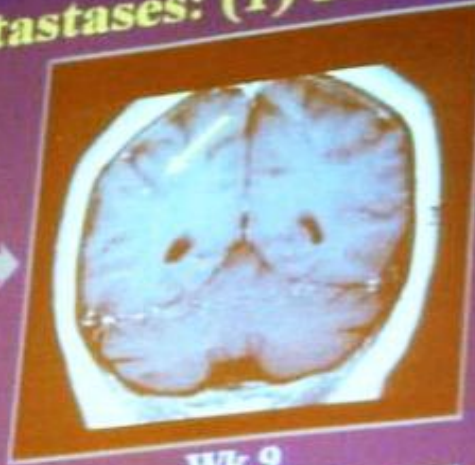
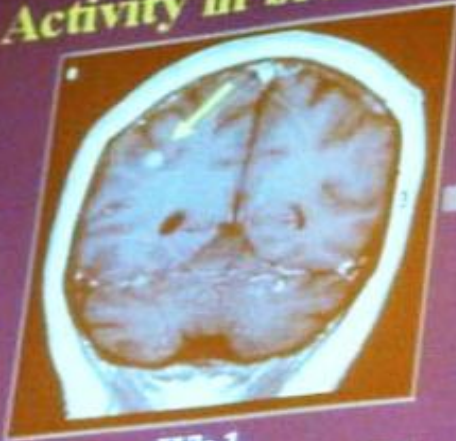
Phase 1/2 Study of GSK2118436, a Selective Inhibitor of
Oncogenic Mutant BRAF Kinase in Patients with Metastatic
Melanoma and Other Solid Tumors

R Kefford, H-T Arkenau, MP Brown, M Millward, J Infante, G Long,
D Ouellet, M Curtis, P Lebowitz, G Falchook

Melanoma Institute of Australia and Westmead Hospital, University of Sydney, Australia; The Prince of Wales
Hospital, University of NSW, Sydney, Australia; Cancer Institute of NSW; Royal Adelaide Hospital, Adelaide,
Australia; Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, Australia; The Sarah Cannon Research Institute, Nashville, TN;
GlaxoSmithKline, Upper Providence, PA; MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

Targeted Therapy: GSK2118436

Activity in brain metastases: (1) 100 mg TID

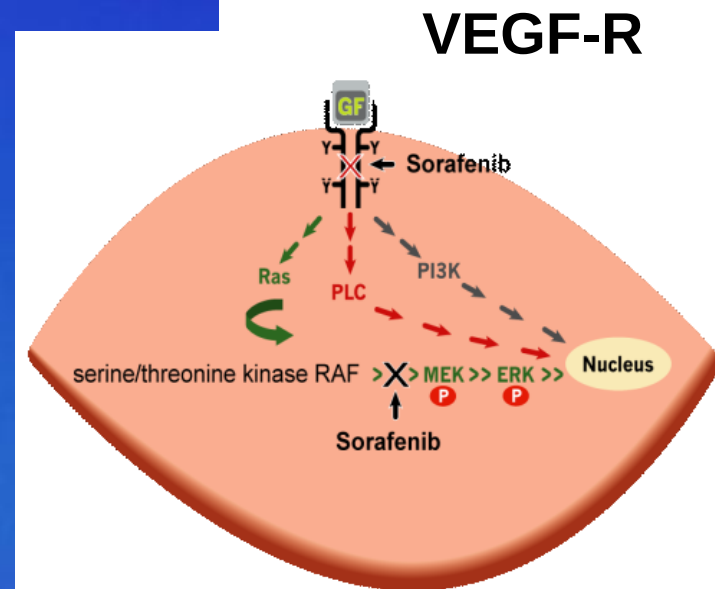


Targeted Therapy: BEAM Studie

Bevacizumab in Malignant Melanoma – DATA from the BEAM Study

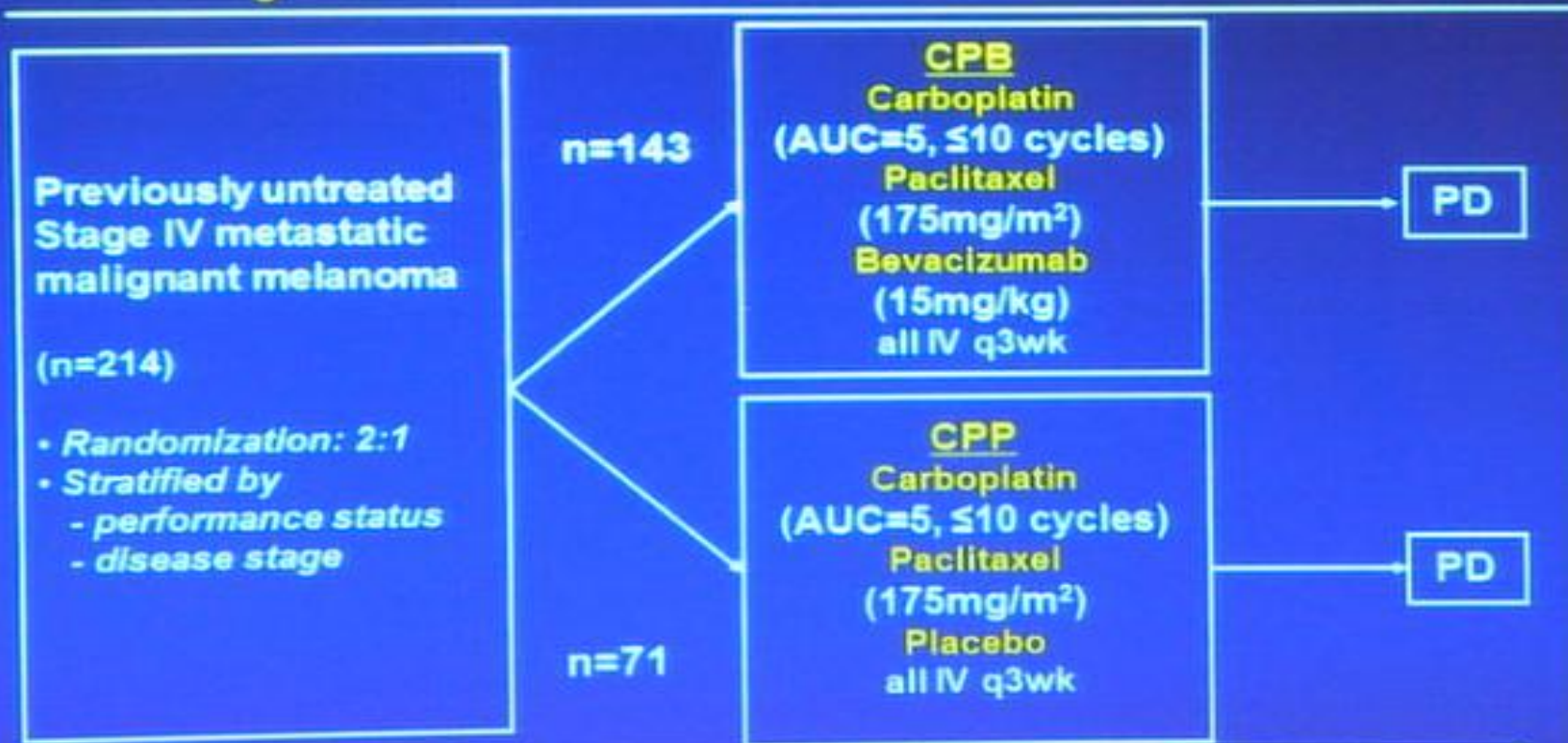
ADO Skin Cancer Congress
Kiel, Germany
September 24, 2010

Steven O'Day, MD
Chief of Research
Director of the Melanoma Program
The Angeles Clinic and Research Institute
Santa Monica, CA USA



Targeted Therapy: BEAM Studie

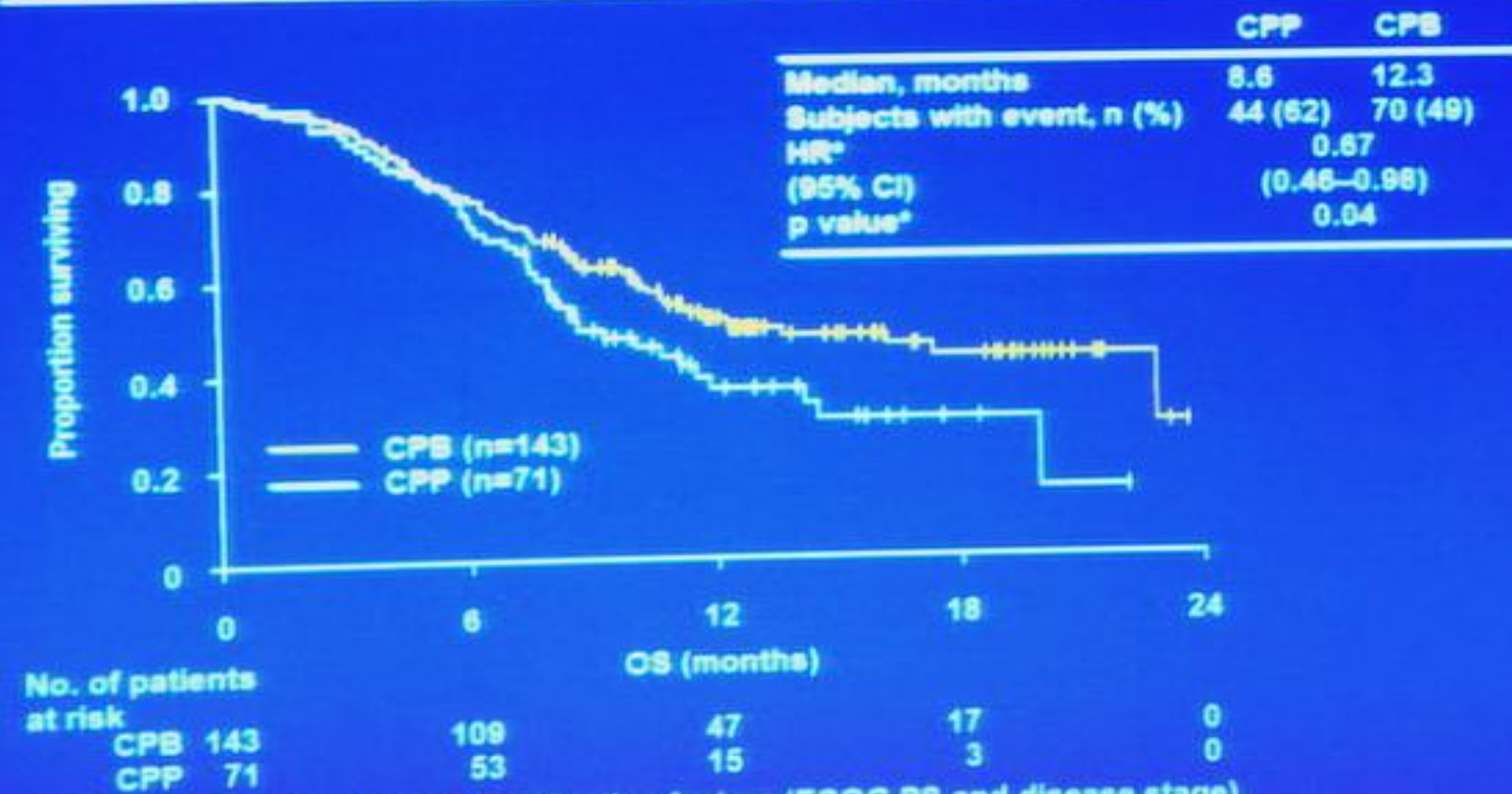
BEAM: phase II study design and objectives



Patients who discontinued treatment for reasons other than disease progression were followed with tumor assessment q6w, until PD or initiation of non protocol treatment

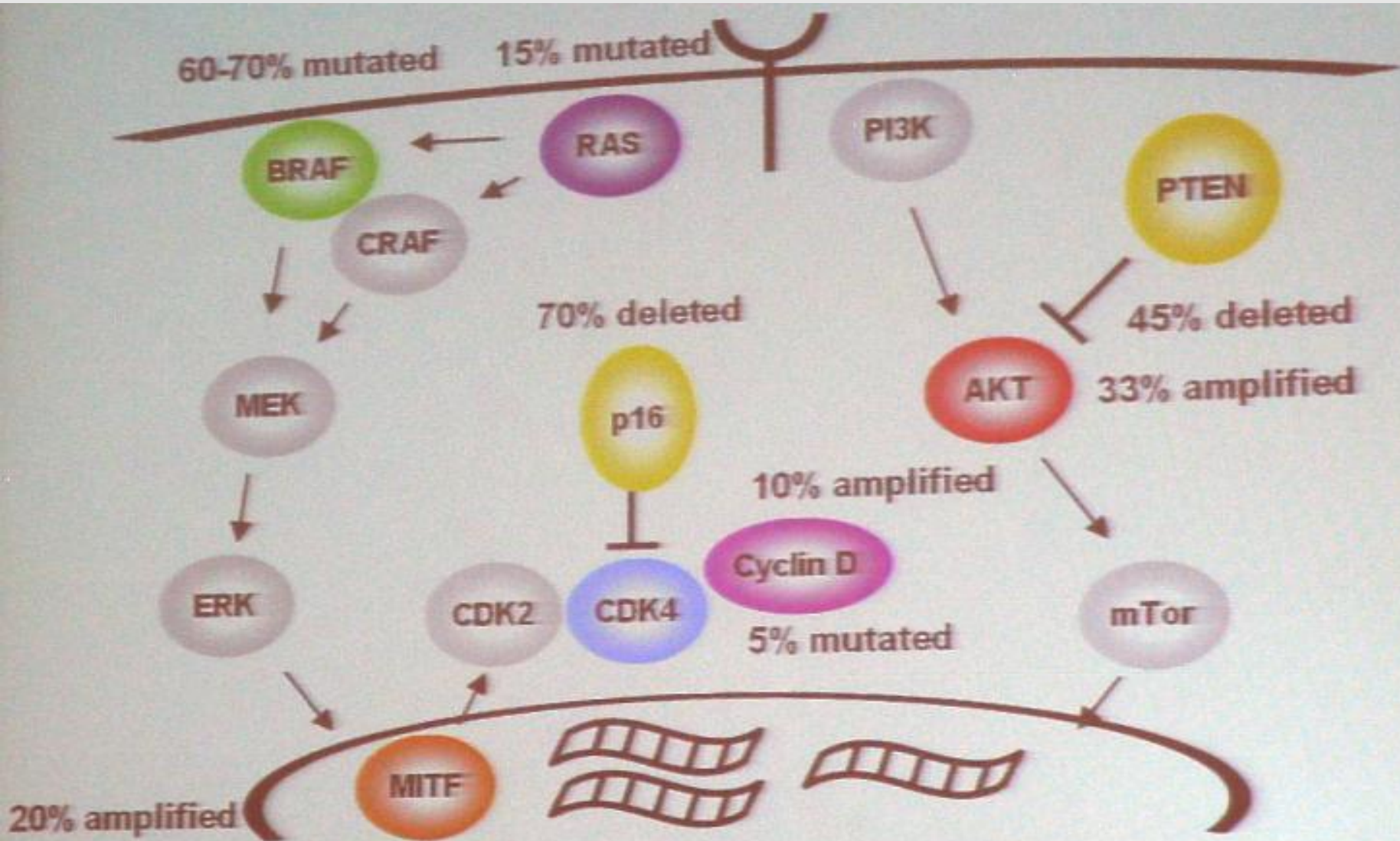
Targeted Therapy: BEAM Studie

Predefined OS KM plots (46% censored at time of analysis)

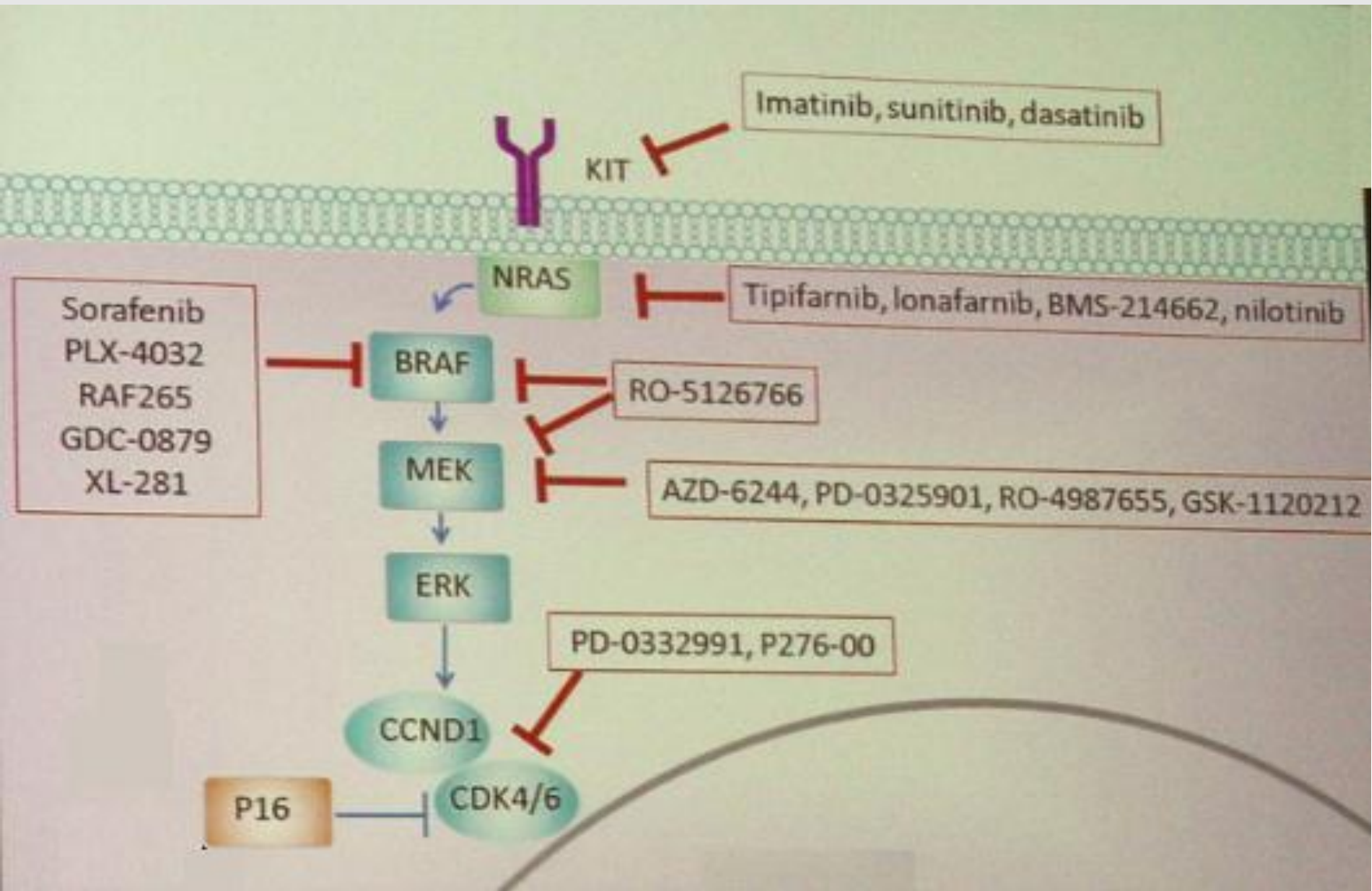


*Stratified by randomization stratification factors (ECOG PS and disease stage)

Targeted Therapy: Zukunft



Kombinationstherapie



Adjuvante Therapie: Interferon

Patientenpfad MM I / II / III

- Low-dose
- High-dose
- Intermittend-high dose
- PEG-dose
- No-dose



Adjuvante Therapie: Interferon

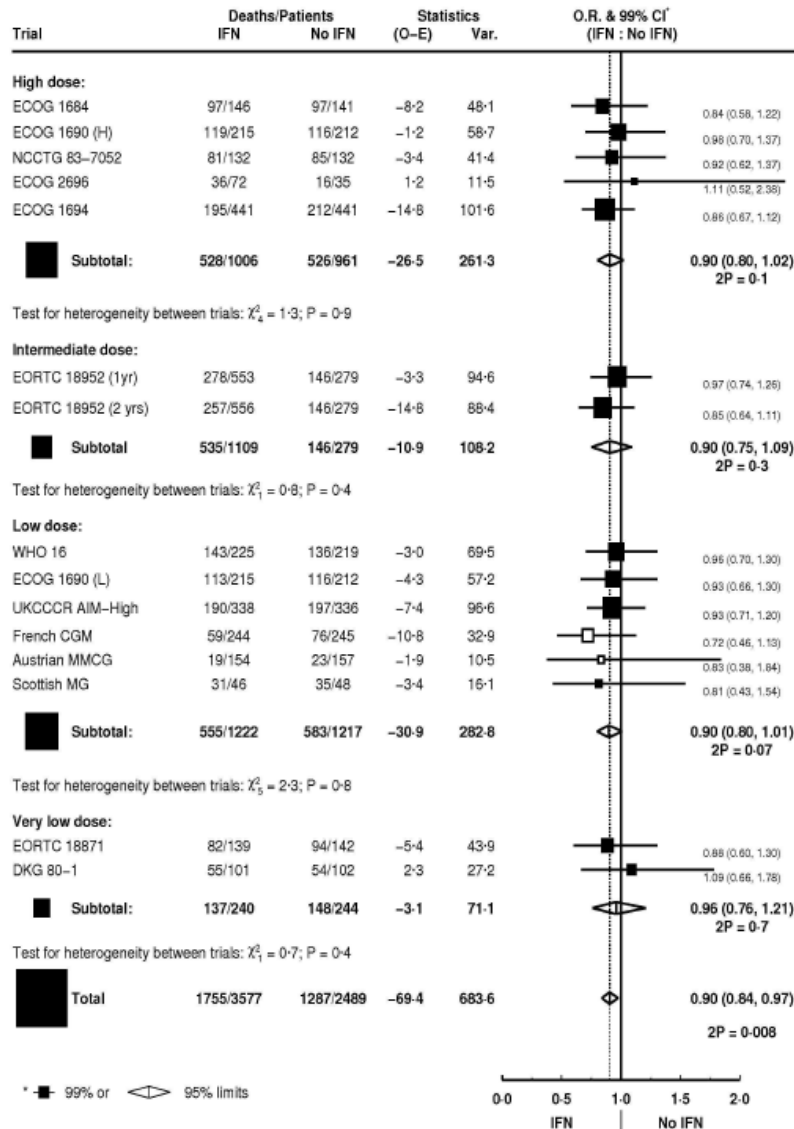
Patientenpfad MM I / II / III

Meta-Analyse Wheatley u. Mocellin

Reduktion des relativen Risikos	Wheatley 2003 RFS	Mocellin 2010 RFS
High-dose	26 % $p=0.00009$	25% $p=0.00004$
Intermediate-dose	17 % $p=0.046$	int. + low-dose 15%
Low-dose	17 % $p=0.001$	
Ges.	17 % $p=0.000003$	18 % $p=0.001$

Adjuvante Therapie: Interferon

Patientenpfad MM I / II / III

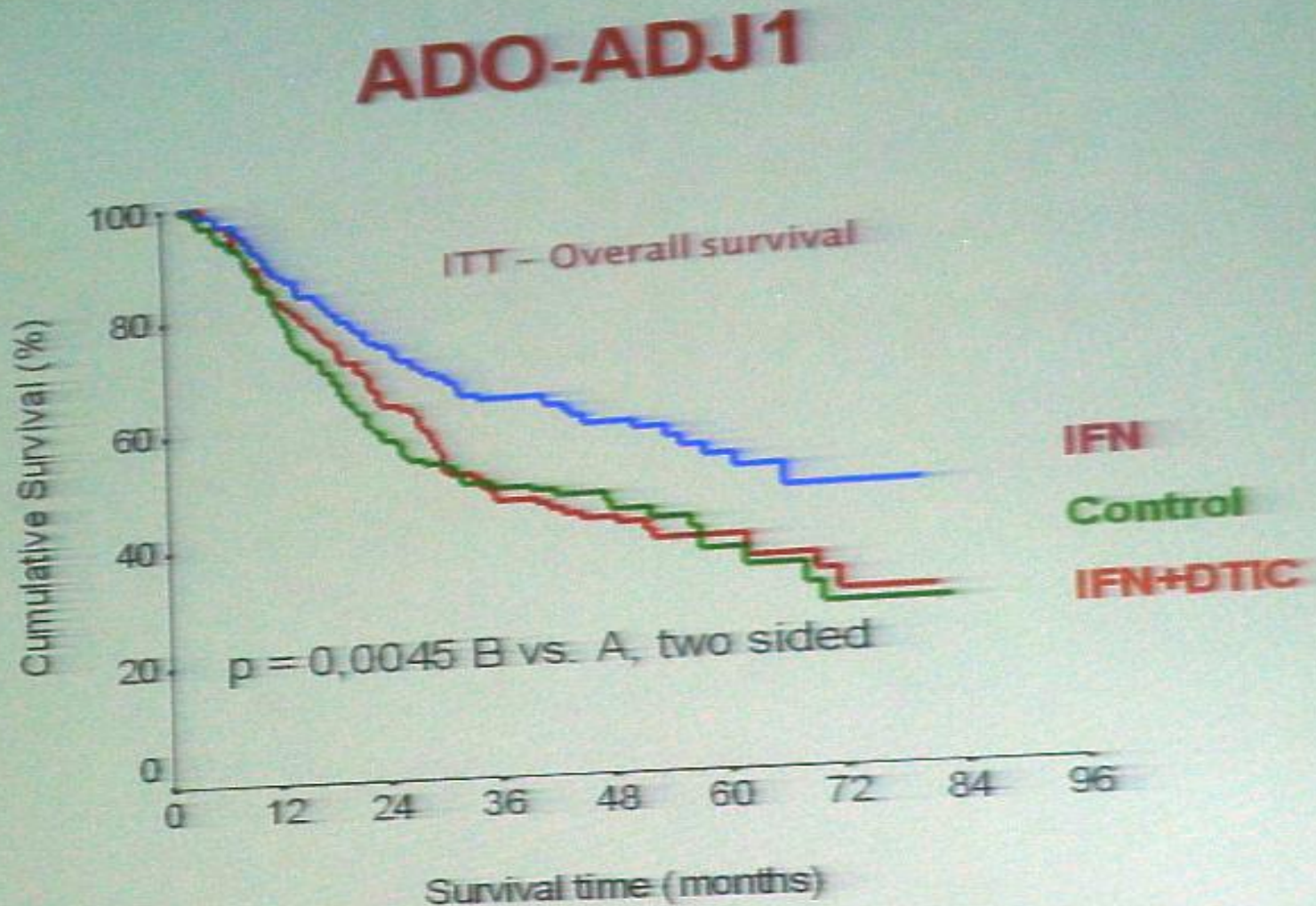


Kein statistischer Anhalt
für Überlegenheit einer
Hochdosis Interferon Therapie
vs. Low-Dose IFN

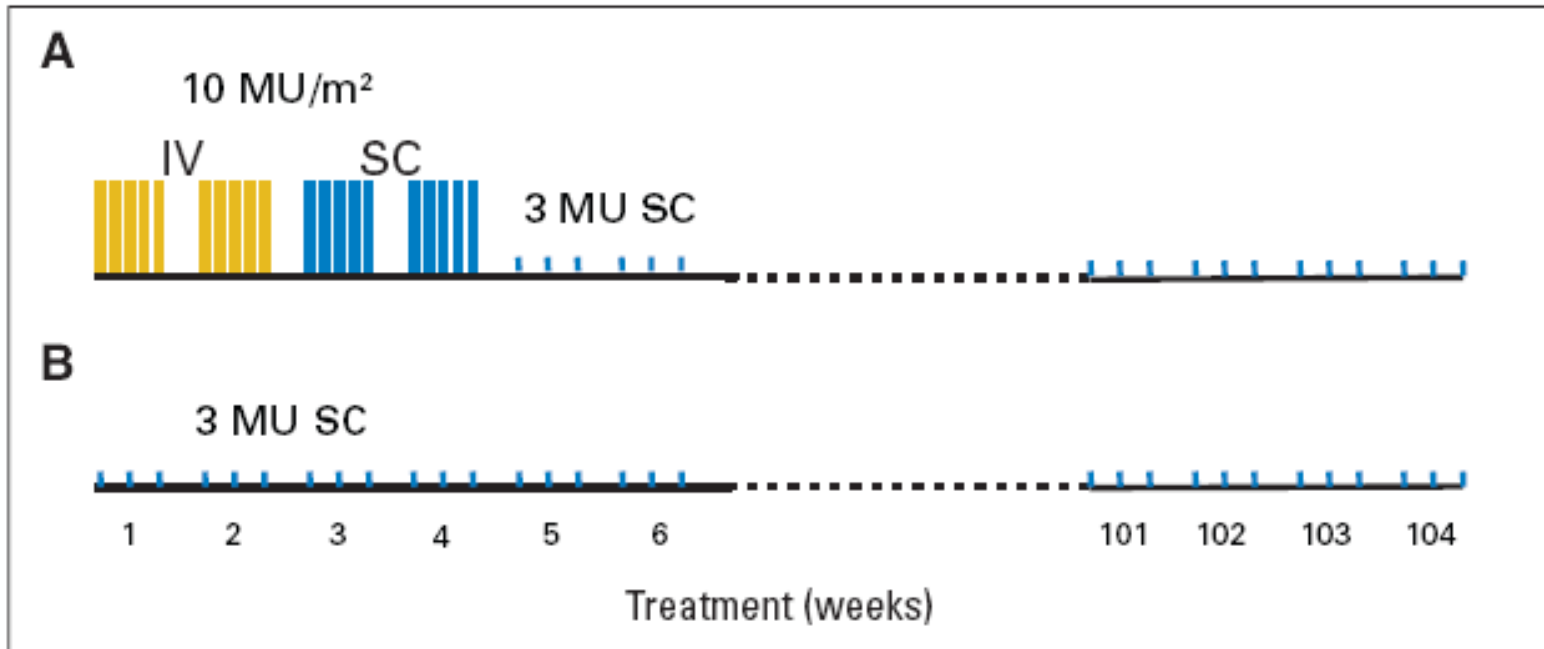
Wheatley, 2003

Universitätsklinikum
Erlangen

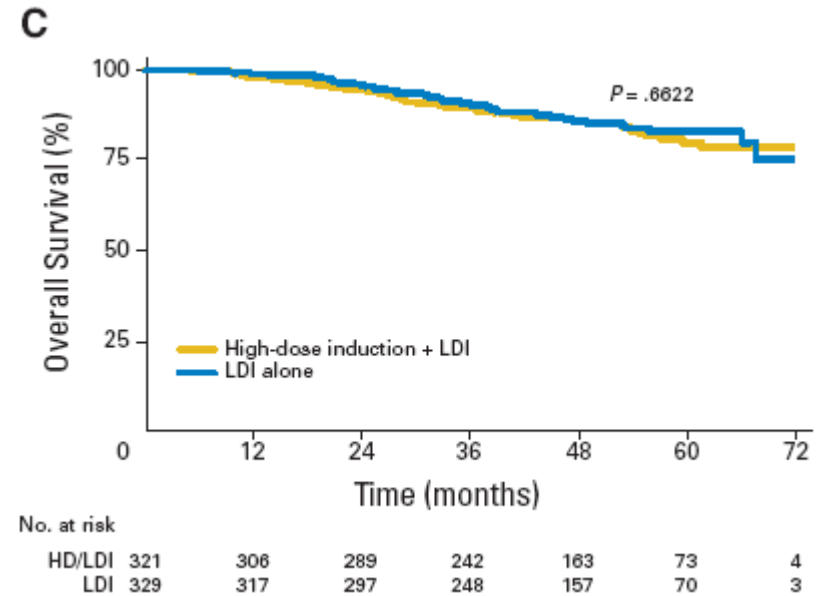
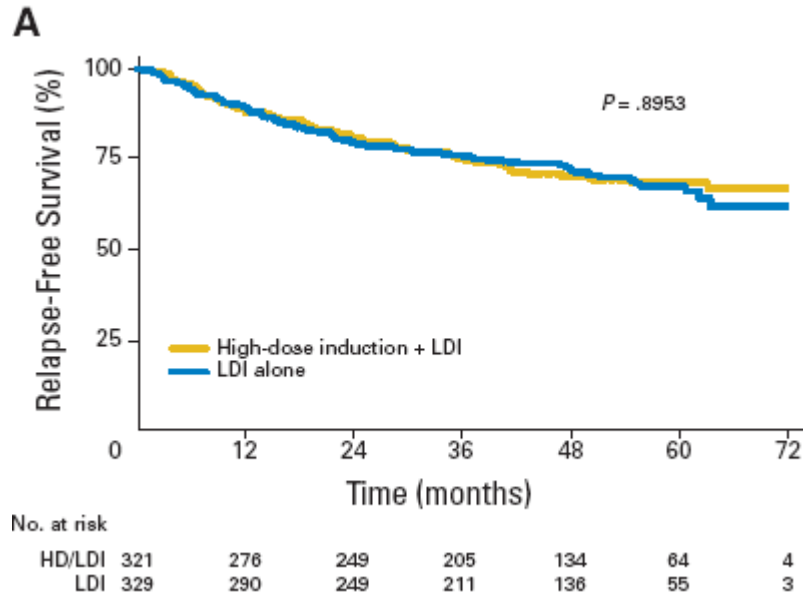
Adjuvante Therapie mit IFN – ADO ADJ1



Adjuvante Therapie mit IFN – ADO ADJ2



Adjuvante Therapie mit IFN – ADO ADJ2



Adjuvante Therapie mit IFN – ADO ADJ4

18 vs 60 Monate

Adjuvant IFN α Treatment for CM Is Prolonged Treatment More Effective?

Efficacy of Low-dose Interferon alpha 2a 18 versus 60 Months of Treatment in Patients with Primary Melanoma of ≥ 1.5 mm Tumor Thickness: Results of a Randomized Phase III DeCOG Trial

Axel Hauschild¹, Michael Weichenhath¹, Knuth Rass², Ruthild Linse³, Carola Böhning⁴, Jörg Boettjer⁵, Thomas Vogt⁶, Konstanze Spieth⁷, Thomas Eigentler⁸, Norbert H. Brockmeyer⁹, Annette Stein¹⁰, Helmut Nähler¹¹, Dirk Schadendorf¹², Peter Möhr¹³, Martin Kaatz¹⁴, Michael Tronnier¹⁵, Rüdiger Hein¹⁶, Gerold Schuler¹⁷, Friederike Eberts¹, and Claus Garbe¹ for the DeCOG Melanoma Study Group

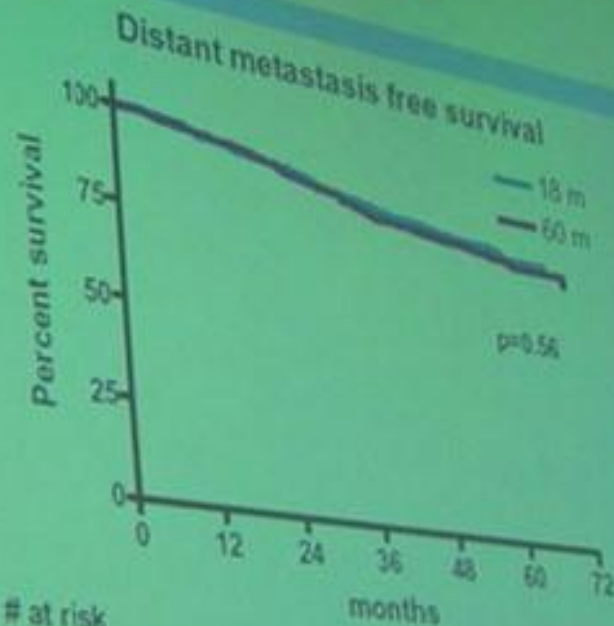
Arbeitsgemeinschaft Dermatol. Onkologie (ADO)
Dermatological Coop. Oncology Group (DeCOG)

Hauschild A, et al., JCO, in press: 2009

Universitätsklinikum
Erlangen

Adjuvante Therapie mit IFN – ADO ADJ4

18 vs 60 Monate



# at risk							
18 mth	421	396	371	341	243	121	19
60 mth	419	397	370	329	232	129	28

Hauschild A, et al., JCO, in press; 2009

Adjuvante Therapie: ADJ-5

Noch keine Daten

MM-ADJ-5

MM-ADJ-6

MM-Sora-Peg-2007

AK-Solaraze-3-6

Randomized, Multicenter Study for Adjuvant Treatment of Stage III Malignant Melanoma: Intermittent, High-Dose Intravenous Interferon Alpha-2b Versus Standard High-Dose Interferon Alpha-2b Therapy

Vorgesehene Patientenzahl : 600 / 300 pro Behandlungsarm

Aktuelle Rekrutierung:

100 %

Stand: 03.08.2009

Behandlungsmodus:

Arm A:

Adjuvante Behandlung mit Interferon-alfa-2b (Intron A) 20 Mi Woche i.v., gefolgt von 48 Wochen 3x 10 Mio. I.E. m² s.c.

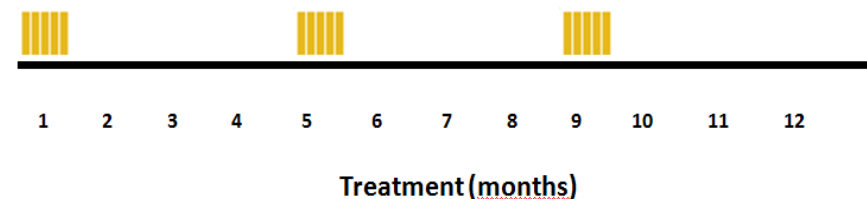
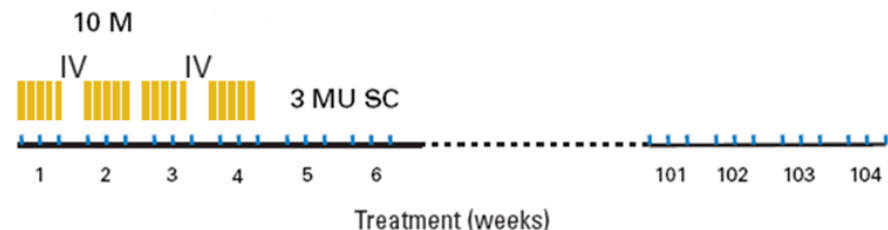
Arm B:

Adjuvante Behandlung mit Interferon-alfa-2b (Intron A) 20 Mi Woche i.v., insgesamt 3x wiederholt, unterbrochen von 12 Wk

Medikation: Interferon-alfa-2b (IntronA®) Injektionslösung, 5

Einschlusskriterien

- Histologisch nachgewiesenes kutanes malignes Melanom
- Patienten mit Mikro- und Makrometastasierung im Stadium III a,b,c (AJCC 2002): Mit histologisch bestätigter Mikro- oder Makrometastasierung in die regionären Lymphknoten (mit oder ohne elektiver Lymphknotendisektion) und oder mit Satellitenmetastasen und, oder mit In-Transit- Metastasen
- R0 - Resektion, die nicht länger als 56 Tage zurückliegt
- Alter 18 bis 70 Jahre
- Ausreichender Allgemeinzustand: ECOG Grad 0 und 1
- keine anderen schwerwiegenden internistischen Erkrankungen
- Adäquate Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion, definiert durch folgende Parameter (zuletzt kontrolliert längstens 14 Tage vor Behandlungsstart) Knochenmarksfunktion: Leukozyten ≥ 3.000 Zellen/ μ l, Thrombozyten ≥ 100.000 Zellen/ μ l, Hämoglobin ≥ 10 g/dl; Leber- und Nierenfunktion: Serum Kreatinin $< 1,5$ x oberer Normalwert, SGOT und SGPT $< 2,5$ x oberer Normalwert, Serum Bilirubin < 2 x oberer Normalwert
- Schriftliche Einverständniserklärung



Adjuvante Therapie: ADJ-6

Noch keine Daten

MM-ADJ-5

MM-ADJ-6

MM-Sora-Peg-2007

AK-Solaraze-3-6

Randomized, Multicenter, Open Label Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon-Alpha-2 (PEG-IFN) to 'Low-Dose' Interferon-Alpha-2a in Patients With Malignant Melanoma in Stages IIA (T3a) - IIIB (AJCC 2002)

Vorgesehene Patientenzahl : 880 / 440 pro Behandlungsarm
Aktuelle Rekrutierung:

100 %

Stand: 03.08.2009

Behandlungsmodus:

Arm A:

Adjuvante Behandlung mit PEG-Interferon-alfa-2a (Pegasys) 180µg 1x/Woche für 24 Monate

Arm B:

Adjuvante Behandlung mit Interferon-alfa-2a (Roferon) 3 Mio. IE. Interferon-alfa-2a sc. 3x/Woche für 24 Monate

Medikation: PEG-Interferon-alfa-2a (Pegasys®) Injektionslösung, Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Weitere Infos [Clinical Trials](#)

Adjuvante Therapie mit IFN

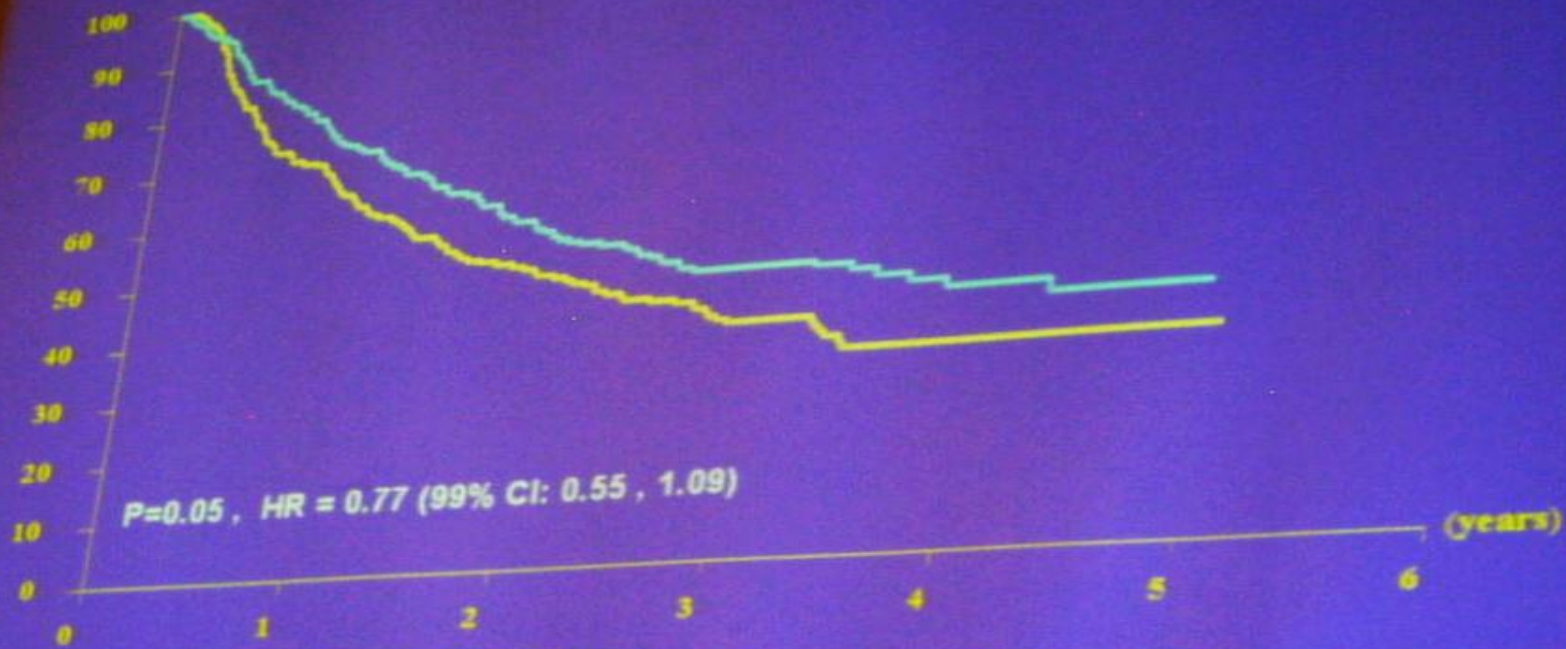
EORTC 18991

PegIntron versus Observation

	<u>DFS</u>	<u>DMFS</u>	<u>OS</u>
<u>N₁</u>	p=0.016	0.03	0.43
<u>N₂</u>	0.12	0.53	0.91

Adjuvante Therapie mit IFN

Ulceration EORTC 18991: RFS ^{13 31}



Number of patients at risk :

O N

105 192

141

110

72

25

6

116 181

115

84

22

3

— Peg-IFN alfa-2b

— OBSERVATION

Adjuvante Therapie mit IFN

ULCERATION and Tumor Load (N1 vs N2)
determine IFN-sensitivity (18952+18991)

endpoint	NON Ulcerated primary (N=1336)			ULCERATED primary (N=849)		
	RFS	DMFS	OS	RFS	DMFS	OS
All pts	-8% p=0.30	+3% p=0.71	+11% p=0.30	-25% p=0.001	-31% p=0.001	-28% p=0.001
IIIb/III-N1	-17% p=0.18%	+1% p=0.80	+11% p=0.59	-31% p=0.003	-41% p=0.001	-42% p=0.003
III-N2	-4% p=0.70	+7% p=0.55	+10% p=0.42	-17% p=0.15	-17% p=0.16	-11% p=0.41

Adjuvante Therapie mit IFN

ULCERATION BIOLOGY

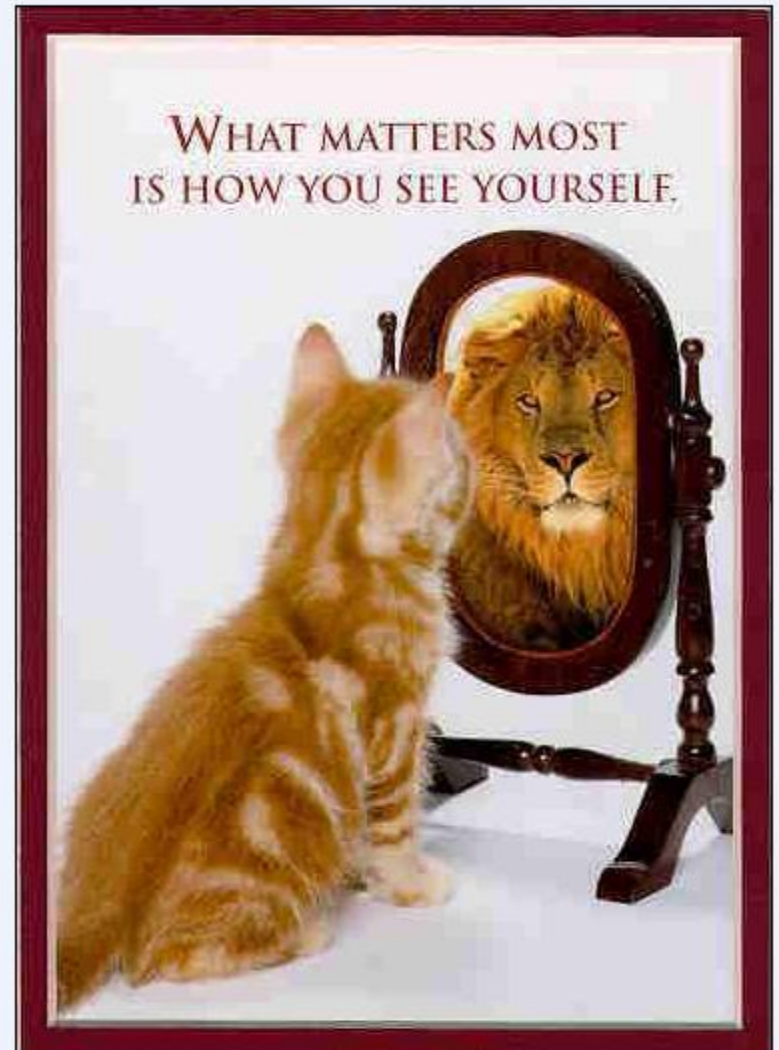
EORTC 18081

RANDOMIZED PHASE III TRIAL in STAGE II
ULCERATED PRIMARY MELANOMA $\geq 1\text{mm}$
2 yrs PEG-IFN vs OBSERVATION

Adjuvante Therapie: Interferon

Patientenpfad MM I / II / III

- Low-dose
- High-dose
- Intermittend-high dose
- PEG-dose
- No-dose



Adjuvante Therapie: anti-CTLA4

Patientenpfad MM I / II / III

NO ADJUVANT IFN EFFECT IN
STAGE III-N2 DISEASE

EORTC 18071

STAGE IIIA macro/III BC
Randomized double blind placebo controlled adjuvant
Ipilimumab vs Placebo

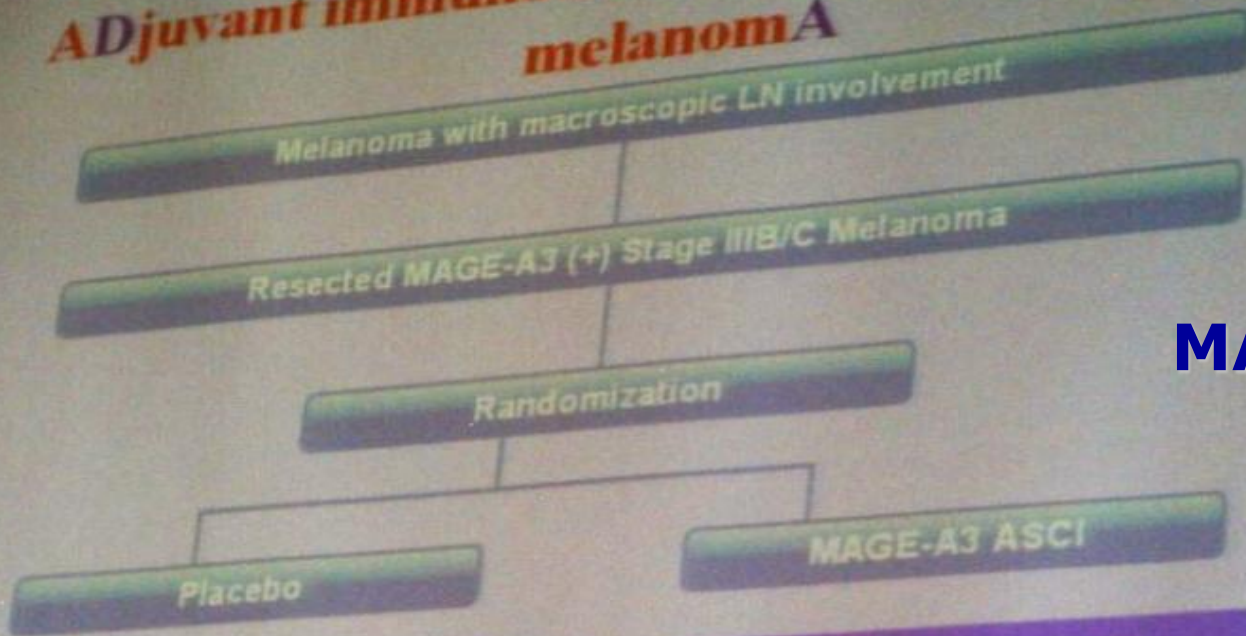
950 pts

world wide activated
480 pts / 1000

Adjuvante Therapie: Vakzine

Patientenpfad MM I / II / III

Phase III study – “DERMA” ADjuvant immunotheRApy with MAGE-A3 in melanoma



IIIB/C

MAGE-A3 +

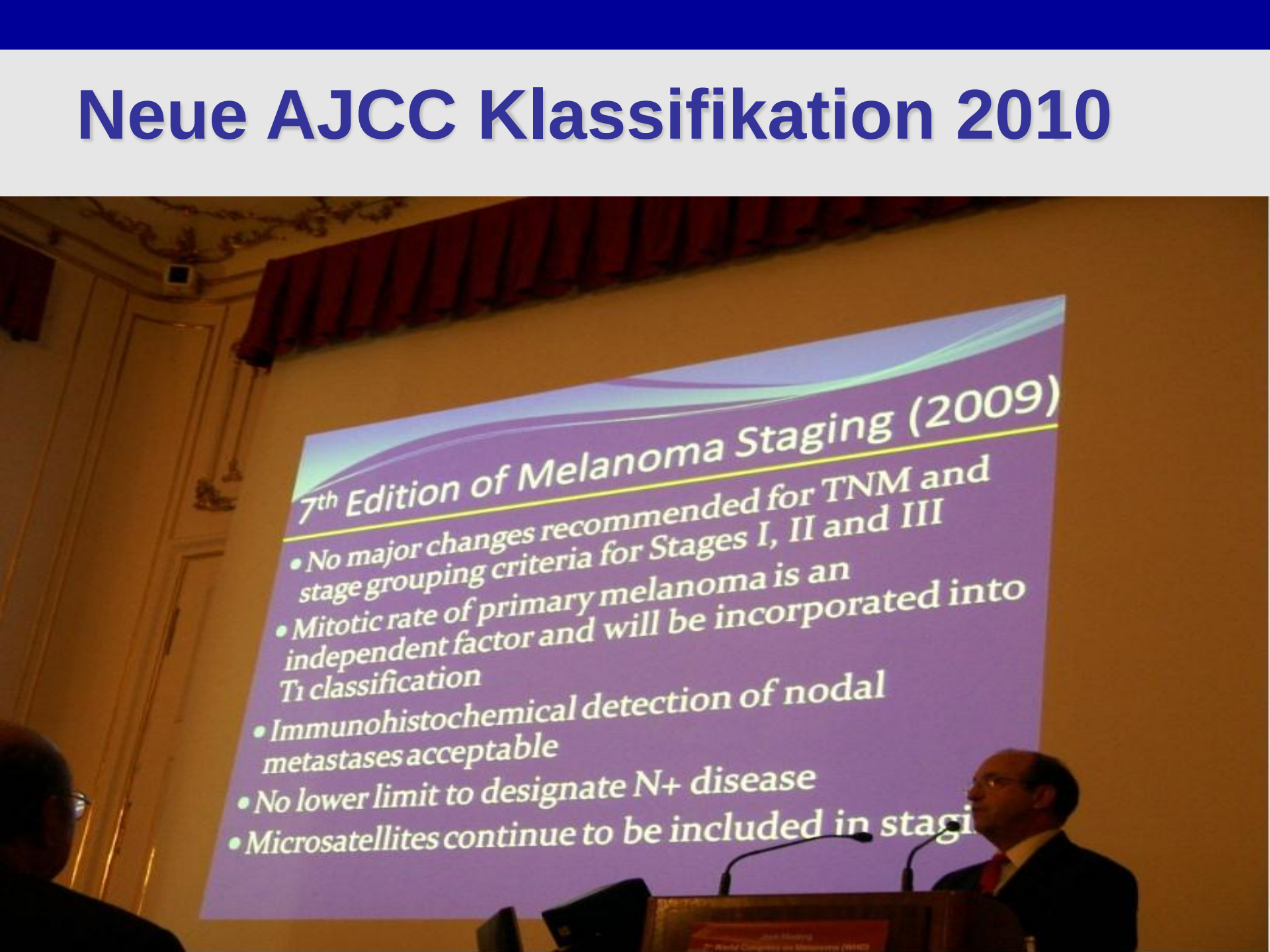
13 administrations over 27 months
1300 patients – double-blind, randomized trial

Adjuvante Therapie:

Interferon – aktuelle Empfehlungen

- Stadium II - IIIA: Low Dose IFN α (3x3 Mio IU)
- Ulz. MM >1 mm: PEG IFN α (EORTC 18081)
- Stadium IIIB: ?
 - High Dose IFN
 - Ipilimumab (EORTC 18071)
 - DERMA Trial (Mage3)
Nürnberg
 - Dendritische Zell Vakzine
Erlangen

Neue AJCC Klassifikation 2010

- 
- 7th Edition of Melanoma Staging (2009)**
- No major changes recommended for TNM and stage grouping criteria for Stages I, II and III
 - Mitotic rate of primary melanoma is an independent factor and will be incorporated into T₁ classification
 - Immunohistochemical detection of nodal metastases acceptable
 - No lower limit to designate N+ disease
 - Microsatellites continue to be included in staging

Neue AJCC Klassifikation 2010

AJCC-Klassifikation 2010

T-Klassifikation - Geänderte Hauptmerkmale gegenüber 2002

- ◆ Hauptparameter bleiben Tumordicke nach Breslow und Ulzeration
- ◆ Neu eingeführt wird die Mitoserate/mm² in T1
- ◆ Invasionslevel nach Clark kein TNM Kriterium mehr

Neue AJCC Klassifikation 2010

Cox regression analysis for 10,233 melanoma patients
with localized melanoma including mitotic rate

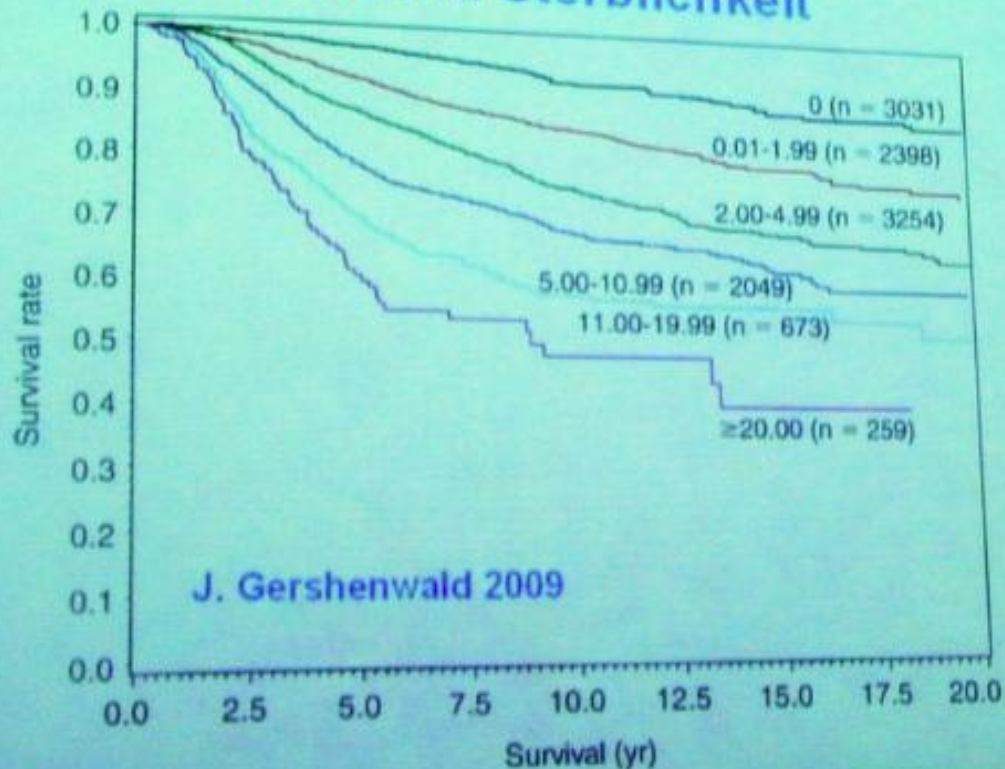
Variable	Chi-square values (1 d.f.)	P	HR	95% CI
Tumor thickness	84.6	<0.0001	1.25	1.91 – 1.31
Ulceration	47.2	<0.0001	1.56	1.38 – 1.78
Clark's Level	8.2	0.0041	1.15	1.04 – 1.26
Mitotic Rate	79.1	<0.0001	1.26	1.20 – 1.32
Site	29.1	<0.0001	1.38	1.23 – 1.54
Gender	32.4	<0.0001	0.70	0.62 – 0.79
Age	40.8	<0.0001	1.16	1.11 – 1.22

*Melanoma of the Skin, 7th Edition AJCC Manual for Staging of Cancer –
In Press, 2009.*

Neue AJCC Klassifikation 2010

TNM Klassifikation 2010

Mitosen/mm² und Sterblichkeit



Neue AJCC Klassifikation 2010

MITOTIC RATE: A NEW FEATURE OF MELANOMA STAGING

- should be assessed on all primary melanomas
- tabulated as the average number of mitoses per millimeter square.
- find the areas in the dermis, specifically within the vertical growth phase containing the most mitotic figures, (so-called "hot spot")
- After counting the mitoses in the hot spot, the count is extended to adjacent fields until an area corresponding to one square millimeter is assessed.



Neue AJCC Klassifikation 2010

Nachsorgeschema beim Malignen Melanom*

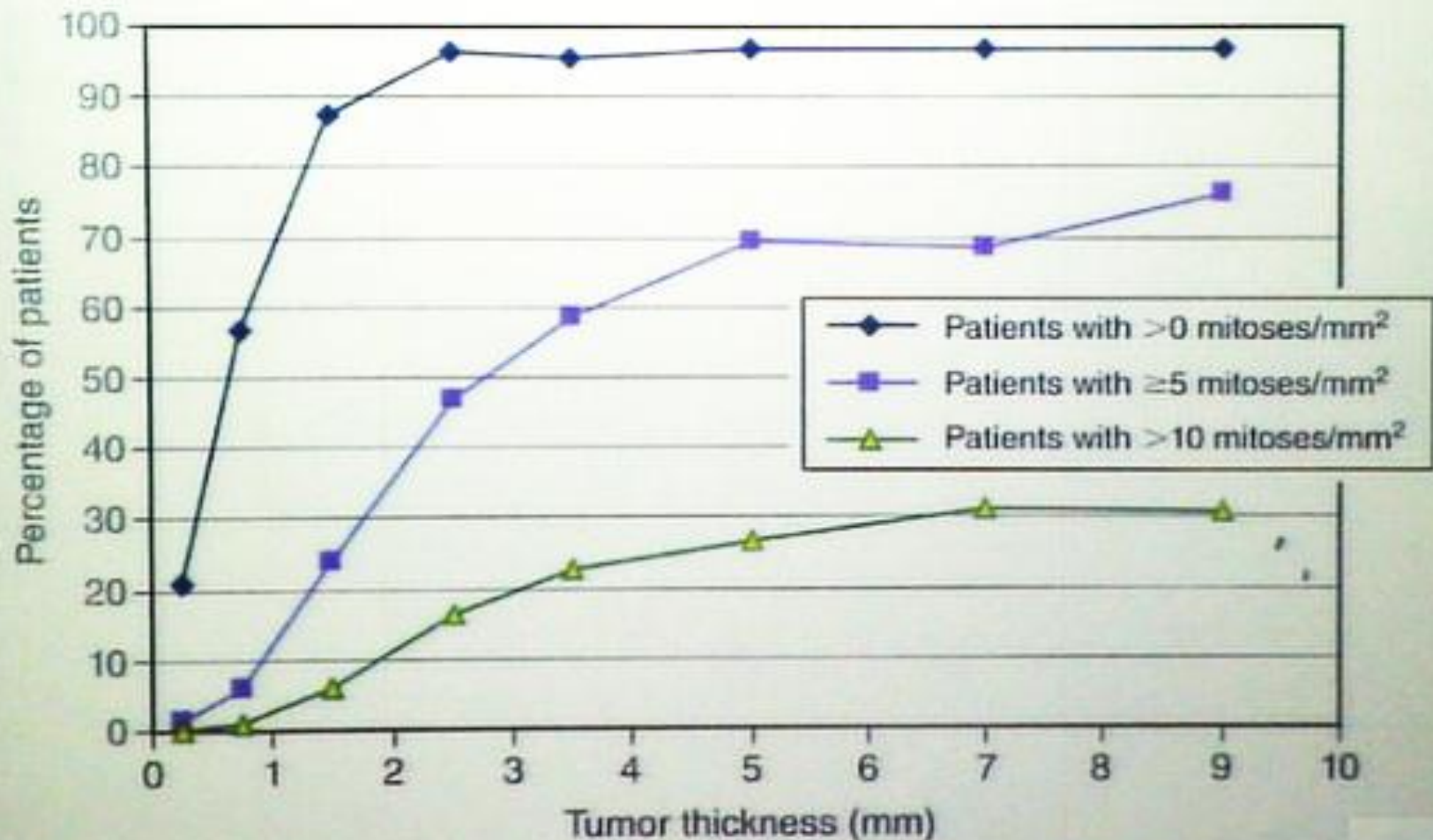
Stadien I-III (Im Stadium IV individuell)

Patientendaten: Name: _____, geb. _____

Zeit nach OP			Melanoma-in- situ (auch bei DNS*)	Stadium IA	Stadium IB/IIA, B	Stadium IIC (pT4b) und III
Jahre	Monate	Datum		TD ≤ 1,0 mm	TD > 1,0 mm	
1	3				1, 5	1, 2, 5
	6		1	1	1, 2, 5, 6	1 - 6
	9				1, 5	1, 2, 5
	12		1	1	1, 2, 5, 6	1 - 6
2	15				1, 5	1, 2, 5
	18		1	1	1, 2, 5, 6	1 - 6
	21				1, 5	1, 5
	24		1	1	1, 2, 5, 6	1 - 6

Neue AJCC Klassifikation 2010

Mitoserate/mm² und Tumordicke



Neue AJCC Klassifikation 2010

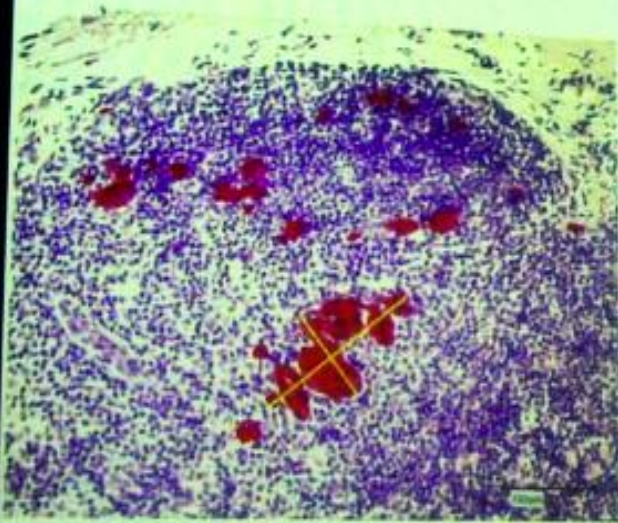
AJCC-Klassifikation 2010

N-Klassifikation - Geänderte Hauptmerkmale gegenüber 2002

- ◆ Mikrometastasierung kann entweder mit HE Färbung oder Immunhistologie entdeckt werden
- ◆ Es gibt keine untere Schwelle für die Einordnung als Mikrometastasierung, eine Zelle reicht.
- ◆ Weichteilmetastasen bei unbekanntem Primärtumor werden als Stadium III eingeordnet

Neue AJCC Klassifikation 2010

Rotterdam-Klassifikation



Parameter:

Länge des größten
Tumorzellkonglomerates

<0.1 mm („sub-micrometastases“)

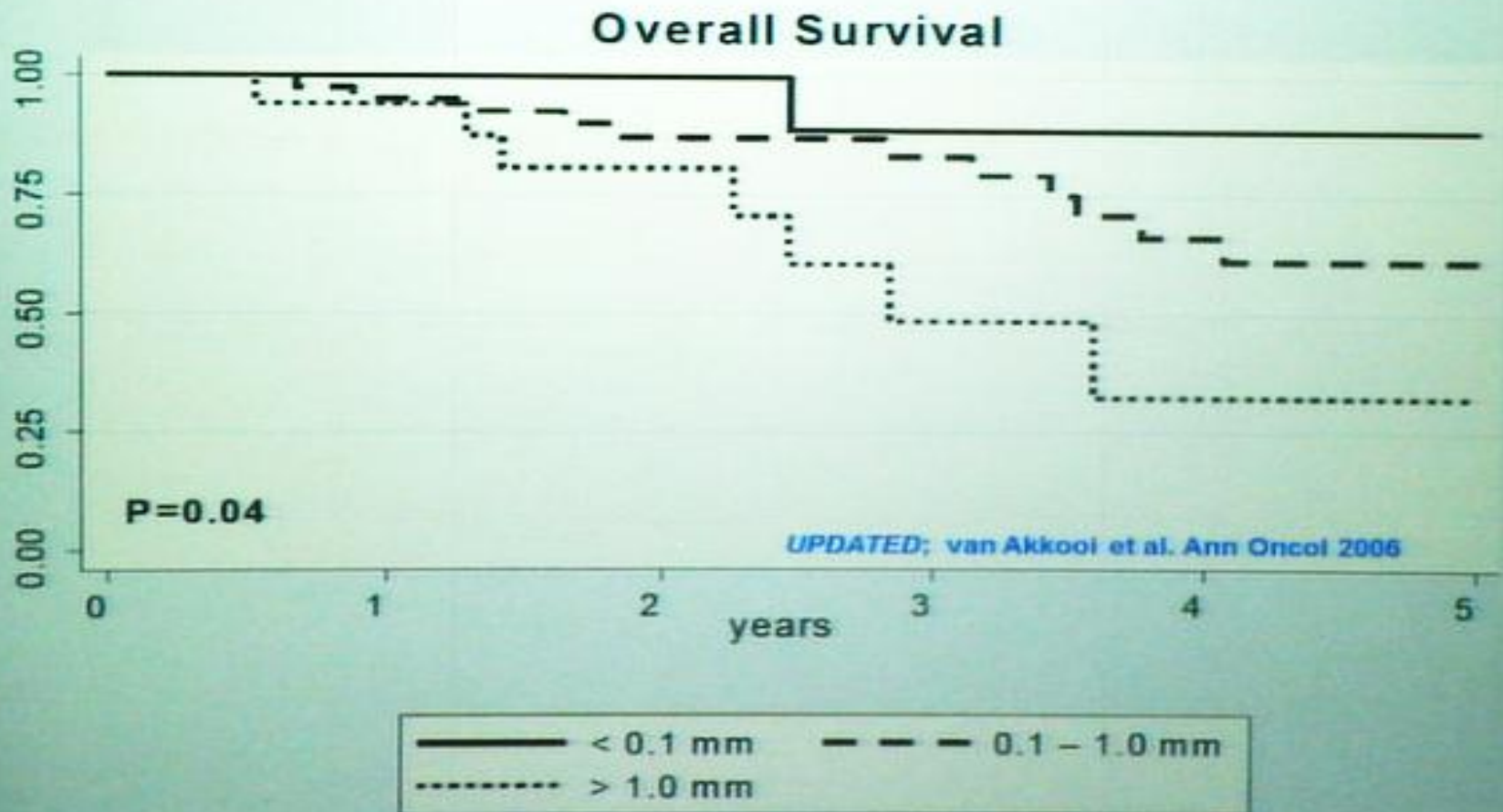
0.1-1 mm

> 1mm

Van Akkoi et al., Ann Surg. 2008

Neue AJCC Klassifikation 2010

Überleben in Abhängigkeit von Tumorlast im LN



Neue AJCC Klassifikation 2010

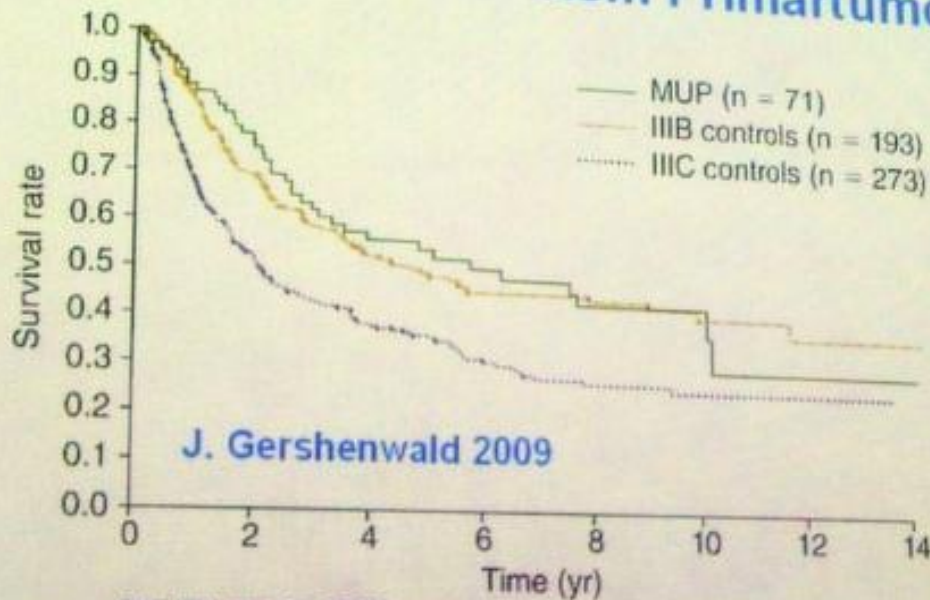
N Klassifikation: Probleme/Fragen und Konsequenzen

- ◆ Wie ist das metastatische Potential einer einzelnen Melan A/HMB 45-positiven Zelle im LK einzuschätzen?
- ◆ Welche Konsequenzen ziehen wir aus einer niedrigen Tumorlast im LK bezüglich Prognose und Vorgehen?
- ◆ Sollen wir eine CLDN bei Patienten mit niedriger Tumorlast (einzelnen Zellen) empfehlen?
- ◆ Bieten wir Patienten mit niedriger Tumorlast eine adjuvante Therapie an?

Neue AJCC Klassifikation 2010

TNM Klassifikation 2010

Melanom mit unbekanntem Primärtumor



PATIENTS AT RISK

MUP	55	36	26	18	7	3
IIIB controls	126	87	58	43	24	8
IIIC controls	142	96	54	31	15	6

Neue AJCC Klassifikation 2010

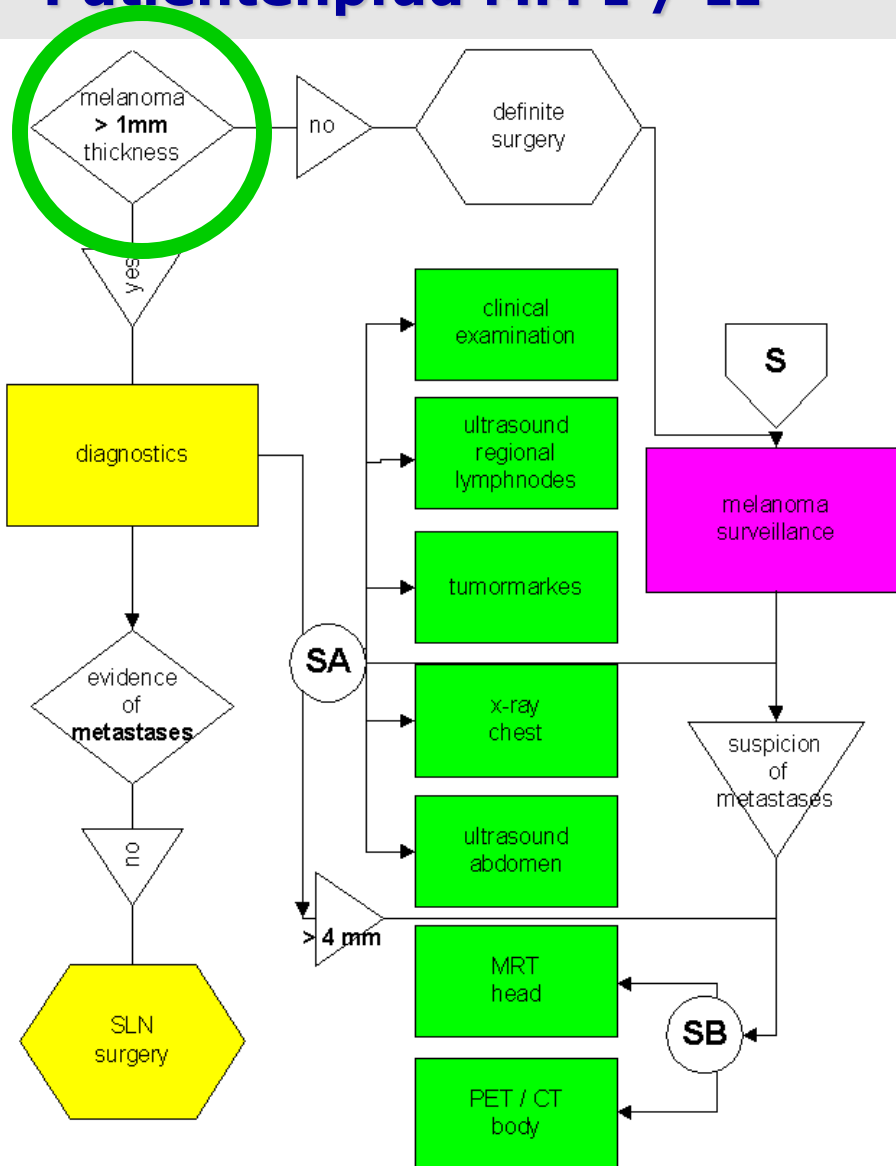
TNM Klassifikation 2010

MUP - Konsequenzen

- ◆ Kutan/subkutane Metastasen und LK-Metastasen bei unbekanntem Primärtumor werden als Stadium III eingeordnet.
- ◆ Radikale chirurgische Therapie ist wie bei regionären Metastasen indiziert.
- ◆ Adjuvante Therapien sollten angeboten werden.

Implikationen für Guideline

Patientenpfad MM I / II



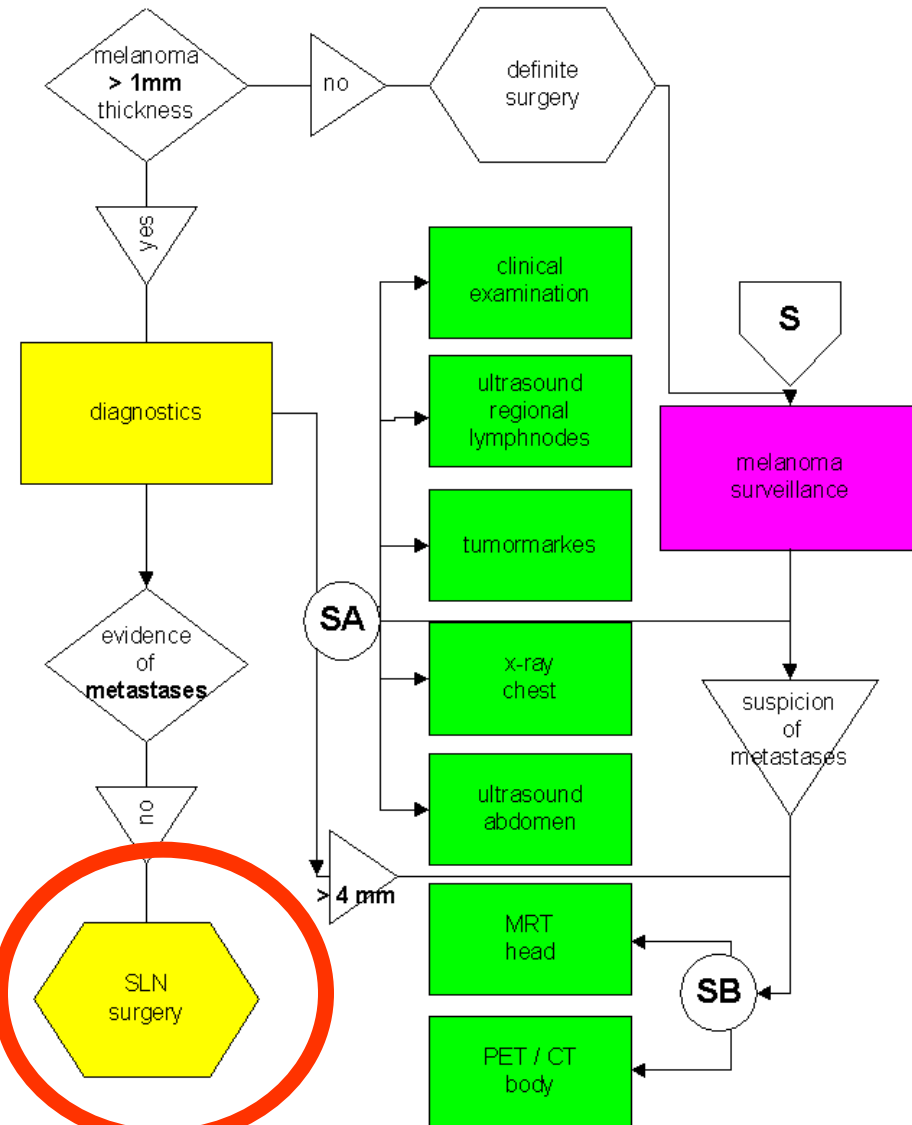
pT1b

Mitoseindex
Ulzeration

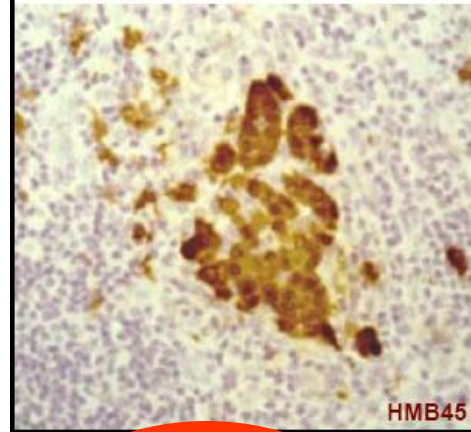


Implikationen für Guideline

Patientenpfad MM I / II



Mikro- metastasierung der LK



**SLN+
1 tumor cell !**

Implikationen für Guideline

A. Hauschild (Kiel)

Was gehört zur MM-Histopathologie 2010?

- Max. Tumordicke (in Millimetern!) n. Breslow
- Mitoserate (pro mm²) bei dünnen Melanomen (< 1 mm)
- Angaben zu einer möglichen Ulzeration, Regression oder einem Gefäßeinbruch
- korrekte TNM-Klassifikations-Verschlüsselung
- Zukünftig: Angaben zu relevanten Mutationen in Primärtumoren (C-kit; B-raf)??

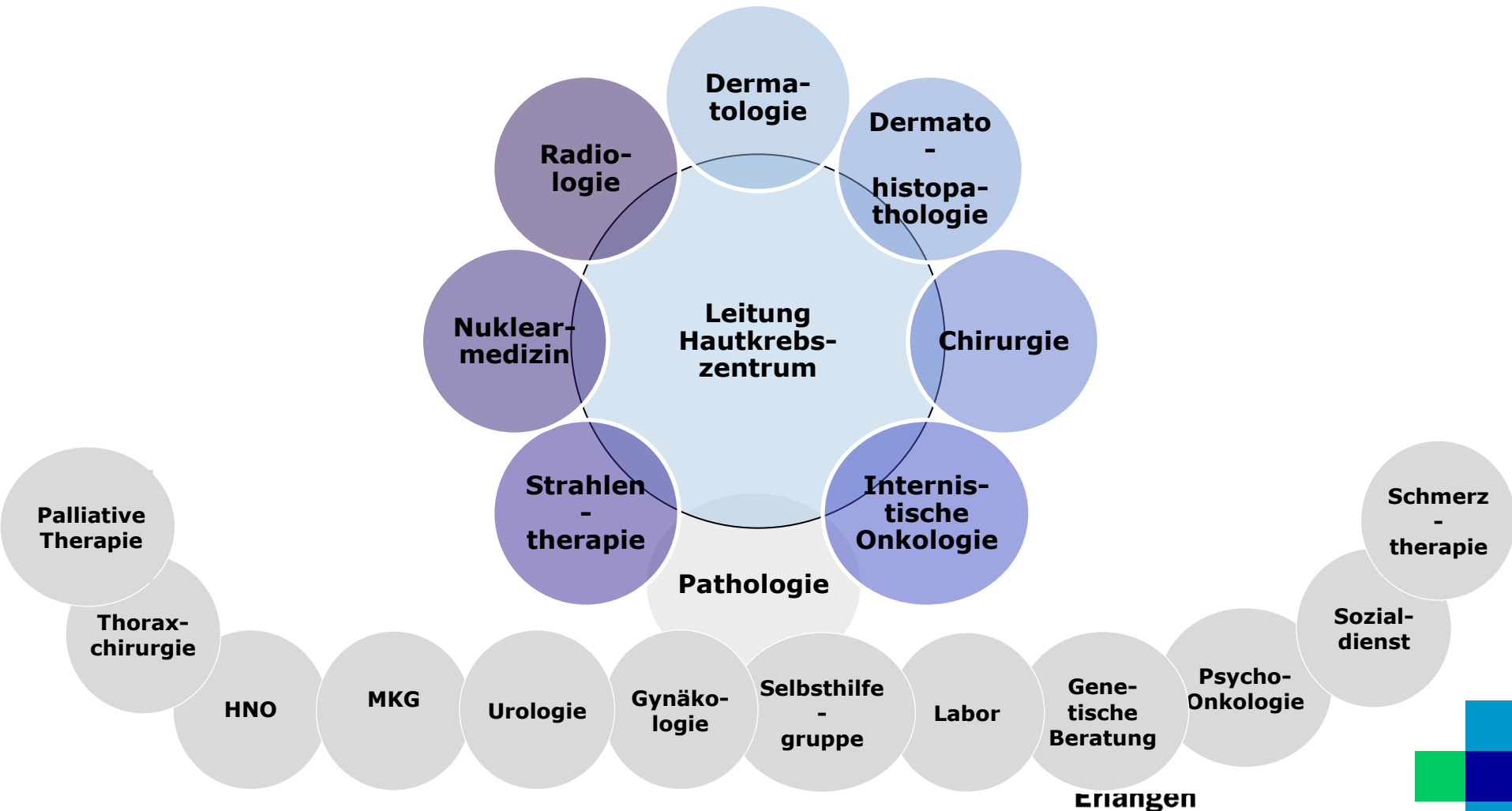
MM 2010...in wenigen Worten

Neue Klassifikation: Mitoseindex für pT1a/b
1 Zelle bedeutet N1a

Neue Hoffnung: Targeted Therapy
Immuntherapie

Neue Studien: EORTC 18081 (PEG-IFN in ulzeriertem MM)
EORTC 18071 (Ipilimumab in MM IIIB/C)
TEAM (Linotinib in c-KIT MM)
STREAM (Sorafenib in Uvea MM)
BEAM (Bevacizumab)
GSK 2118436

Dank – an die Disziplinen



Dank – allen Mitarbeitern der MM Ambulanz + Station

Prof. Schuler

PD Beatrice Schuler-Thurner

OÄ Anke Hartmann

Prof. Franklin Kieseewetter

Prof. Andreas Baur

OA Jürgen Bauerschmitz

Dr. Michael Erdmann

Dr. Petra Keikavoussi

Dr. Cornelia Erfurt

Dr. Lisa Pfoch

Dr. Stefan Schliep

Dr. Heidi Seybold

OÄ Petra Wörl

Dr. Andreas Maronna

Dr. Andreas Colsmann

Dr. Carolin Bosch-Voskens

Dr. Katrin Grüsser

Schwestern + Studynurses

Doris Schuster

Stina Rosenheinrich

Pamela Bach

Ulrike Leonhart

u.v.m.

