



Post ASCO 2009 Breaking News Malignes Melanom

Cornelia Mauch

26.8.2009, Gürzenich Köln



Breaking News 2009

1. Operative Therapie
2. Adjuvante Therapie
3. Palliative Therapie



Operative Therapie

Long-term follow-up of patients with minimal sentinel node tumor burden (< 0,1 mm) according to Rotterdam criteria: a study of the EORTC Melanoma Group – # 9005, 595 P.

van Akkooi A.C. ... and Eggermont A.M.

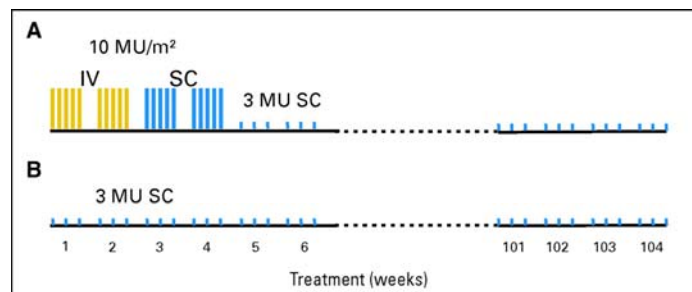
Metastasen- durchmesser	Anzahl (%)	Häufigkeit zusätzlicher LK-Metastasen (%)	5J.-melanomspez. Überlebensrate (%)
< 0.1 mm	67 (11)	5	94
0.1 – 1.0 mm	226 (38)	17	70
> 1.0 mm	302 (51)	29	57

- Patienten mit minimalem Tumorbefall im SN weisen deutlich geringe Rezidivquoten auf
- Das melanomspezifische 5 Jahresüberleben ist exzellent und ist mit SN-negativen Patienten vergleichbar, exzellente 10 JÜZ werden erwartet



Adjuvante Therapie

Prospective Randomized Multicenter Adjuvant Dermatologic Cooperative Oncology Group Trial of Low-Dose Interferon Alfa-2b With or Without a Modified High-Dose Interferon Alfa-2b Induction Phase in Patients With Lymph Node – Negative Melanoma - 647 Patienten



Hauschild et al. *JCO*, Vol 27, No 21 (July 20), 2009: 3496-3502

- Aufgrund des fehlenden Vorteils der höheren IFNa2b-Gabe kann diese nicht empfohlen werden!

Adjuvante Therapie

Intermittent high-dose intravenous interferon alpha 2b (IFNa2b) for adjuvant treatment of stage III malignant melanoma: An interim analysis of a randomized phase III study NCT00226408).

Mohr et al. – 600 P. , Rekrutierung abgeschlossen

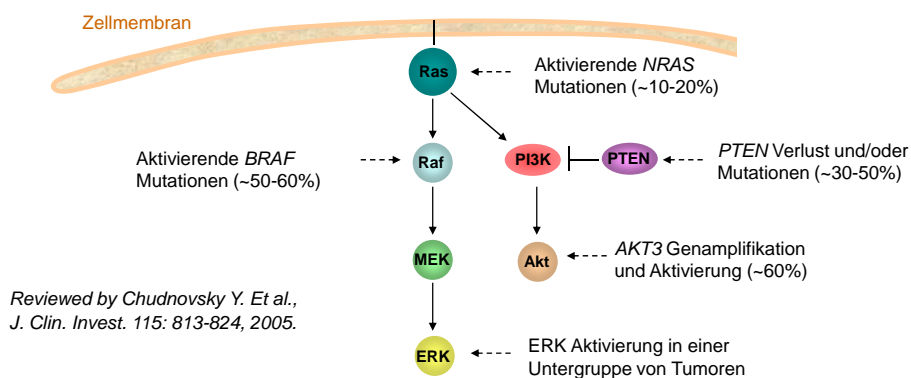
Vergleich der IFN-a2b Applikation:

- A. Kirkwood-Schema (20 Mio/m² 5 Tage/ Woche über 4 Wochen i.v., 10 Mio/m² über 11 Monate s.c.)

versus

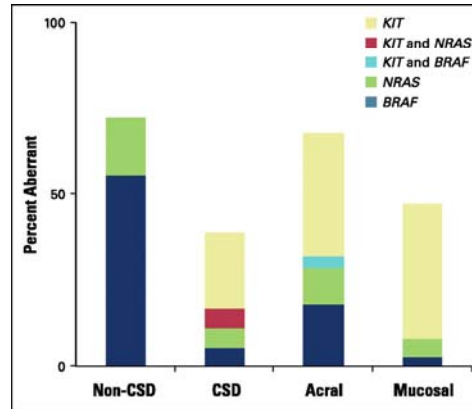
- B. intermittierender Gabe (20 Mio IU/m² i.v. 5 Tage/Woche über 4 Wochen, 3 Zyklen alle 4 Monate)

- **Kein Unterschied in der Effektivität der Behandlung (Rezidivfreiheit)**
- **Beendigung der Therapie aufgrund von nicht tolerablen Nebenwirkungen oder starker Einschränkung der Lebensqualität ist signifikant häufiger im Arm A**



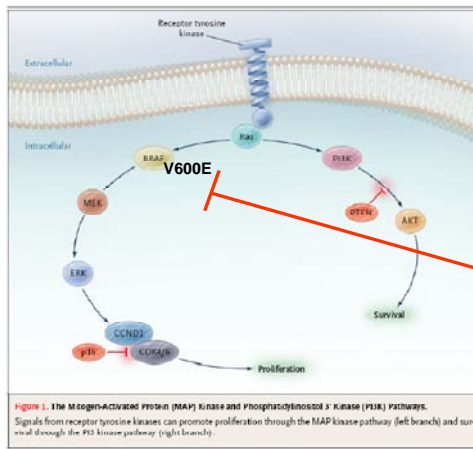
Neue Klassifikation des Melanoms basierend auf Mutationen? Einfluß auf Therapie?

Malignes Melanom: genetische Komplexität



Curtin, J. A. et al. J Clin Oncol; 24:4340-4346 2006

Malignes Melanom: BRAF-Mutationen (V600E)



Häufigkeit BRAF Mutationen:

- 50-60% Melanome
- 10% Kolorektale Karzinome
- 6-8% aller Krebsarten

<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>

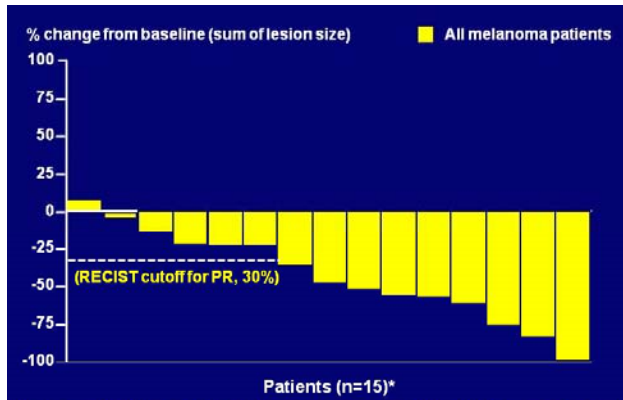
PLX4032
Selektiver, oraler Inhibitor der mutierten V600E-RAF-Kinase

Curtin NEJM 2005



Phase I Studie: Proof of concept Studie zur Evaluation der V600E Mutation als therapeutisches Target für PLX4032

21 Melanompatienten, metastasiert, vorbehandelt
16 BRAF V600E positiv / 5 BRAF V600E negativ

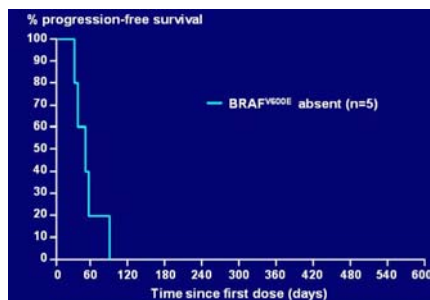
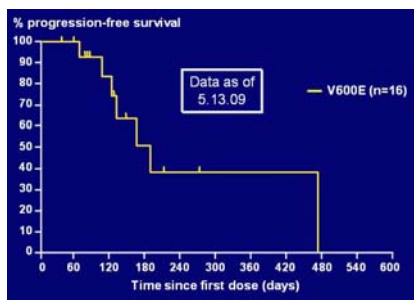


Von 15 auswertbaren
Patienten
9 partielle
Remissionen !

Flaherty # 9000, ASCO 2009



Vorteil im Progressions-freien Überleben für BRAF V600E positive Patienten bei Behandlung mit PLX4032



→ Phase III-Studie wird Ende des Jahres initiiert werden



Phase II Studie: Imatinib in Melanomen mit genetischen KIT- Alterationen

Imatinib: TKI gegen BCR-ABL / PDGF-R / c-KIT
Zulassung bei CML und GIST

Bisher auswertbar: 12 Patienten (Studie läuft noch)

	n	%
CR	2	17
PR	2	17
SD	6	50
Progress	2	17
ORR	4 / 2	33

→ Phase III Studie in Planung

Carvajal # 9001, ASCO 2009



#	Melanoma Subtype	KIT Mutation	KIT Amp	Best Response	Cycles	Wks
1	Mucosal	Exon 11 L576P	Yes	CR	7	37+
2	Acral	Exon 11 L576P	Yes	CR	4	18+
3	Mucosal	Exon 11 L576P	No	PR	7	40+
4	Acral	Exon 13 K642E	No	PR	3	13+
5	Mucosal	Exon 13 K642E	No	SD	3	18
6	Mucosal	Exon 11 L576P	No	SD	2	12
7	Mucosal	None	Yes	SD	2	11
8	Mucosal	None	Yes	SD	2	11
9	Acral	Exon 13 K642E	No	SD	2	8+
10	Acral	Exon 13 K643X	Yes	SD	2	6+
11	Mucosal	Exon 13 V654A	No	POD	1	6
12	Mucosal	Exon 9 N463S Exon13 N655S	No	POD	1	4



Palliative Therapie

Phase III, randomized, double-blind study of elesclomol and paclitaxel versus paclitaxel alone in stage IV metastatic melanoma (MM).

Hauschild et al. # LBA 9012– 651 P.

Vergleich der Applikation:

- A. Elesclomol (213 mg/m²) in Kombination mit 80 mg/m² Paclitaxel (ELPAC)
- B. 80 mg/m² Paclitaxel (P)

→ **Mediane PFS 3,5 vs. 1,9 Monate (411 P.)**

→ **Aufgrund erhöhter Todesfälle Studienabbruch in 2/2009**

→ **Da keine spezifischen Organtoxizitäten beobachtet wurden, ist derzeit unklar, wie die ungleiche Verteilung der Todesfälle zwischen beiden Studienarmen (80 vs. 53) zu erklären ist**



Zusammenfassung

- **Die Tumormasse im SN ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Bei Mikrometastasen (< 0,1 mm) ist eine komplette LAD wahrscheinlich nicht sinnvoll.**
- **In der adjuvanten IFN α -Therapie im Stadium IB/ IIA-C ist die Verlängerung der Gabe oder die höhere Dosierung ineffektiv. Im Stadium III scheint die intermittierende Gabe von hoch-dosiertem IFN- α einen ähnlichen Effekt zu haben und wird besser toleriert.**
- **Für die Anwendung und Entwicklung neuer, spezifischer Therapien wird die Analyse von Mutationen im Tumor zunehmend wichtig und sollte in naher Zukunft daher routinemäßig durchgeführt werden.**