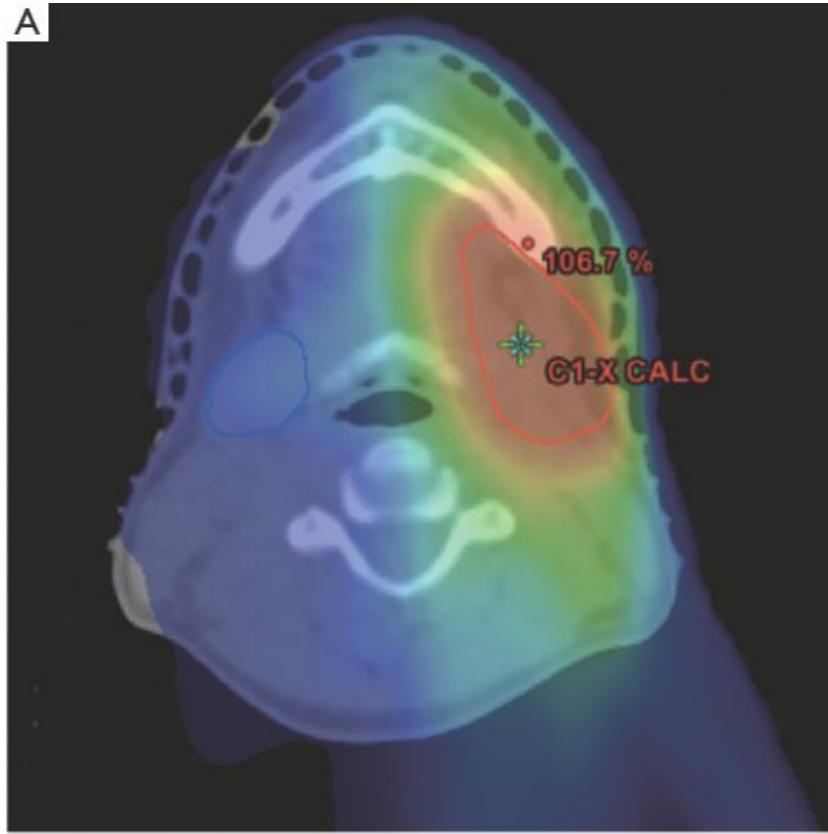


# Conceptos generales en el tratamiento de melanoma avanzado

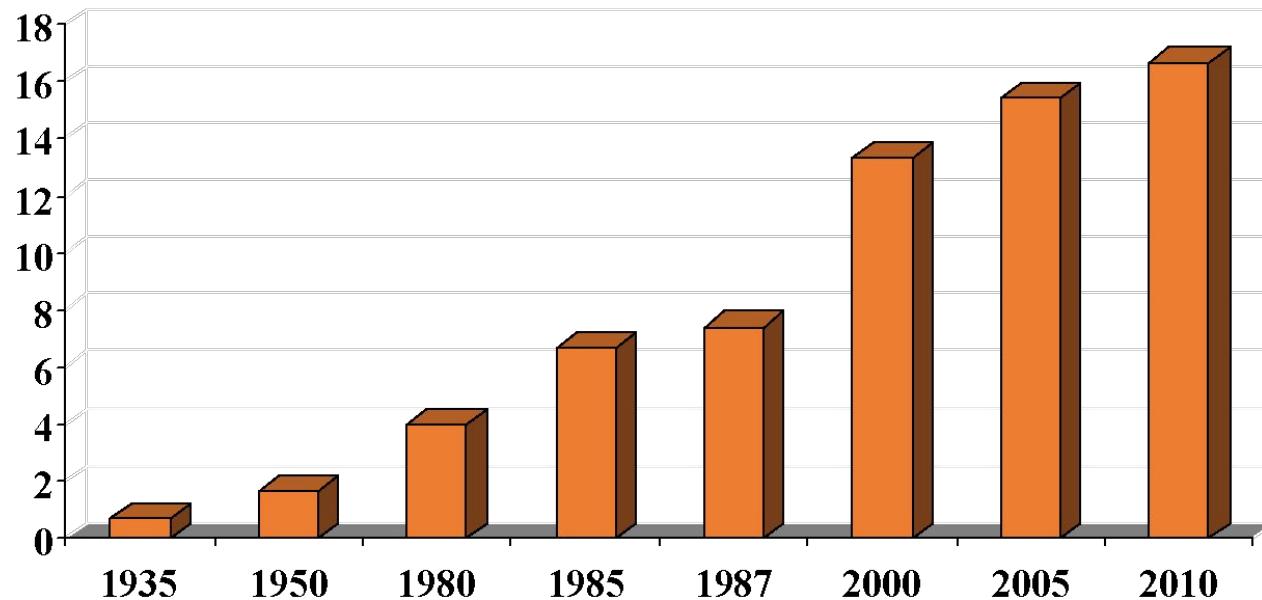


M David Pereira  
Instituto de Oncología Ángel H Roffo  
Universidad de Buenos Aires



# Qué es el Melanoma?

- Un tumor maligno de los melanocitos
- Los melanomas puede originarse en cualquier célula pigmentada, no solo de piel, tambien de mucosas y visceras.



# Risk Factors for Melanoma

## Genetic

- Hair color (red, RR: 3; blond, RR: 1.6)
- More than 20 nevi (RR: 3.4)
- Race (white vs black/Asians, RR: 5-10)
- Skin color (fair, RR: 2.1)
- Burns easily and does not tan
- Previous history of melanoma (RR: 900)
- Familial cases (4% to 10%) of cases in the US)
  - First-degree relatives with sporadic disease
  - B-K dysplastic nevus syndrome
  - DNA repair abnormalities (xeroderma pigmentosum)

## Environmental

- Sunlight, especially UVB
- Areas close to the equator
- First sunburn at a young age

## Others

- Age (80% cases in 50 yrs of age or older)
- Sex (male = female)
- UVA
- Tanning lamps
- High socioeconomic class
- Immunosuppressive states
- Fluorescent lights?
- Halogenated compound?
- Alcohol, tobacco, coffee, tea?

# Melanoma

a  
r  
t  
s  
e  
c  
o  
r  
d  
e  
r  
c  
u  
l  
t  
u  
r  
e  
.

A

B

C

D

E

# AJCC Staging System for Cutaneous Melanoma

	<b>Thickness</b>	<b>Ulceration Status/Mitoses</b>
T1	$\leq 1.0 \text{ mm}$	a: without + mitosis $< 1/\text{mm}^2$ , b: with or mitoses $\geq 1/\text{mm}^2$
T2	1.01- 2 mm	a: without, b: with
T3	2.01- 4 mm	a: without, b: with
T4	$>4.0 \text{ mm}$	a: without, b: with

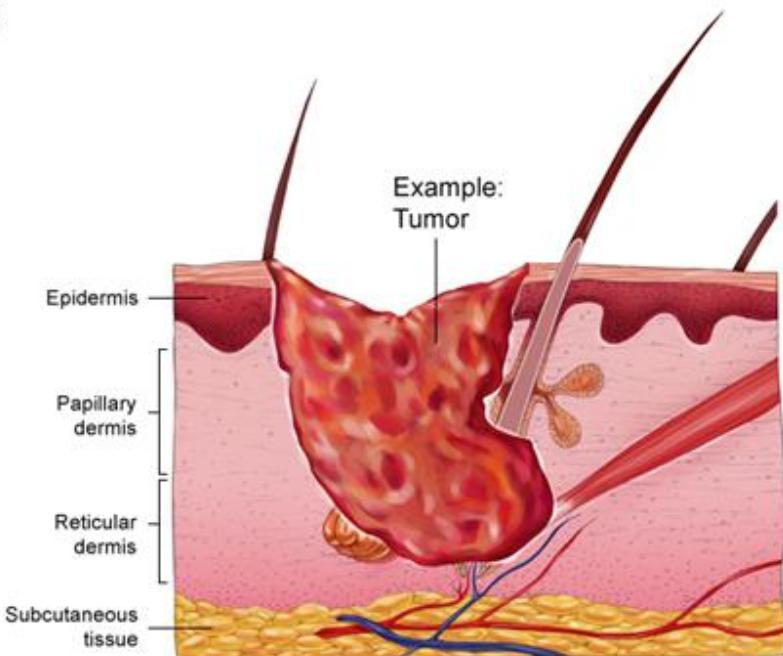
	<b>Met. Nodes, n</b>	<b>Nodal Met. Mass</b>
N1	1 node	a: micro, b: macro
N2	2-3 nodes	a: micro, b: macro, c: in-transit/satellites without metastatic nodes
N3	$\geq 4$ , matted nodes, or in-transit or satellite(s) with metastatic nodes	

	<b>Site</b>	<b>LDH</b>
M1a	Distant skin, SQ, or nodal metastases	Normal
M1b	Lung metastases	Normal
M1c	All other visceral metastases	Normal
	Any distant metastases	Elevated

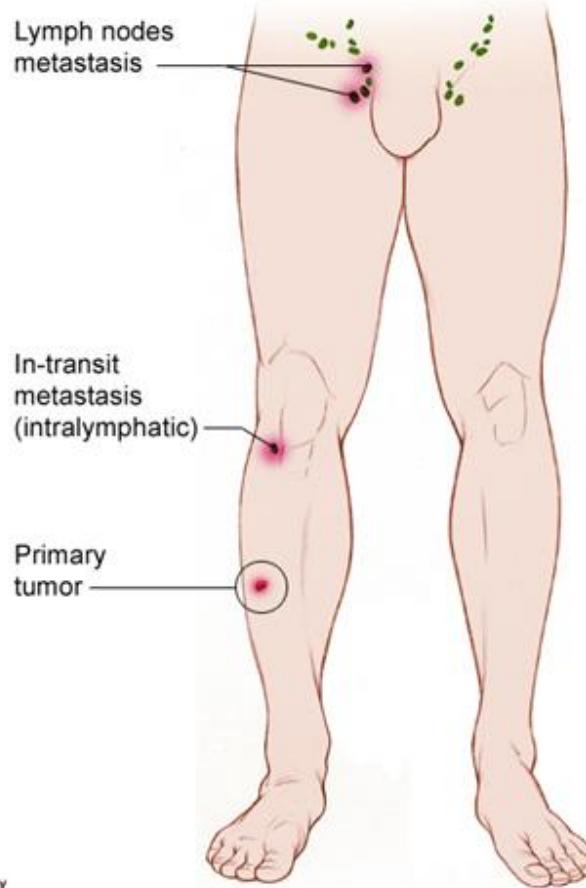
# In Transit Melanoma

Robert Morreale/Visual Explanations, LLC

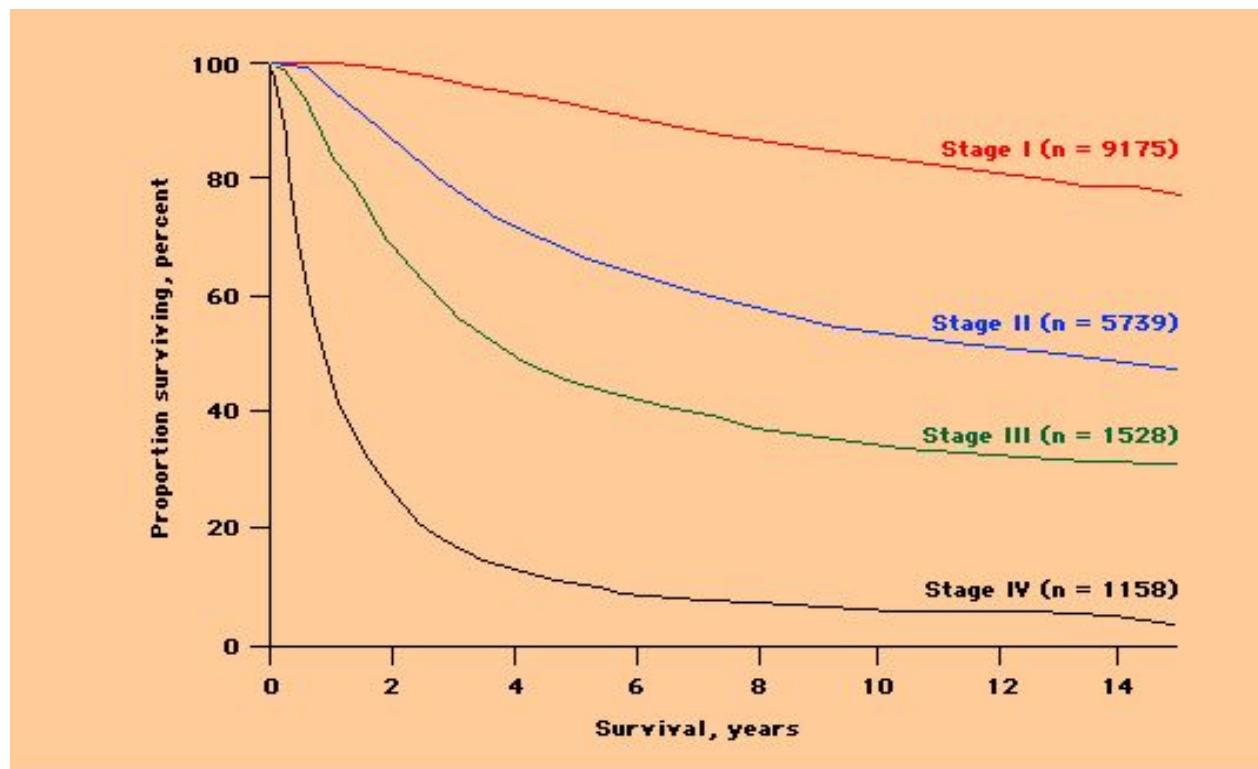
## T(any) N2c M0 Melanoma



© 2005 American Society of Clinical Oncology

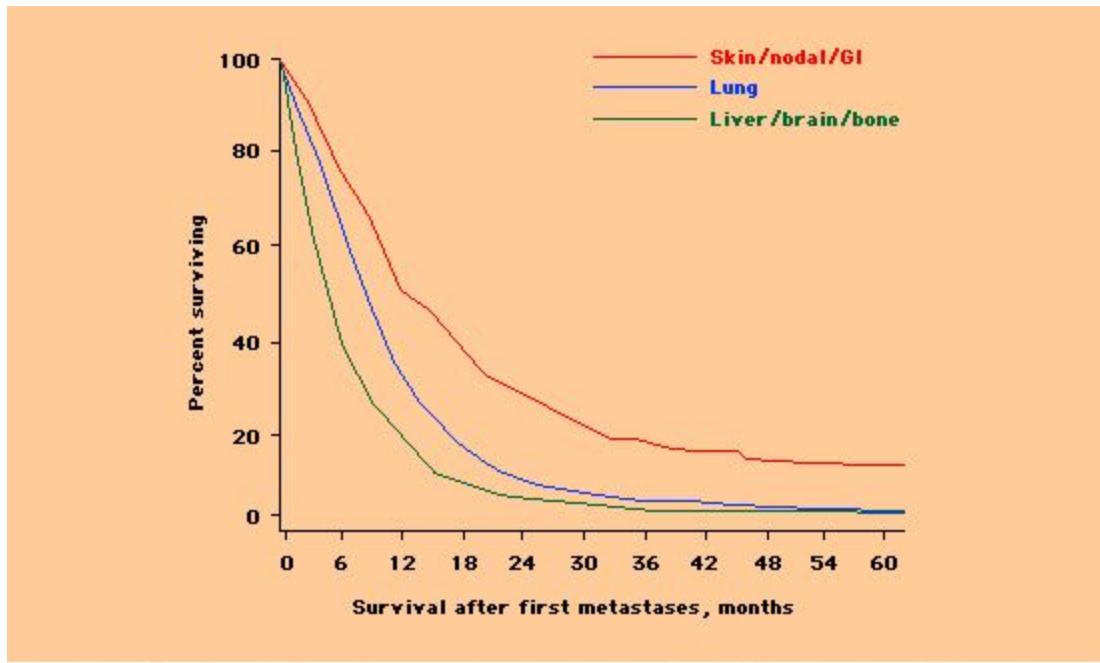


# Staging and Survival



**Fifteen-year survival curves for patients with stage I to IV melanoma, according to the new proposed stage groupings** These graphs compare the relative survival up to 15 years for patients with localized melanoma (stages II and I), regional metastases (stage III), and distant metastases (stage IV). The numbers in parentheses represent the number of patients from the AJCC melanoma staging database used to calculate the survival rates. The differences between the curves are significant ( $p < 0.0001$ ). Data from: Balch, CM, Buzaid, AC, Seng-Jaw, S, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:3636.

# Stage 4 Melanoma



**Survival in stage IV melanoma** Survival rates for 1521 patients with American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma: 372 patients with skin/lymph node/gastrointestinal metastases, 515 patients with pulmonary metastases, and 634 patients with liver/brain/bone metastases. The estimated 5-year survival rates were 14 percent, 4 percent, and 3 percent, respectively. GI = gastrointestinal tract; n = number. Data reproduced with permission from Barth, A, Wanek, LA, Morton ,DL, J Am Coll Surg 1995; 181:193.

# Stage IV

Median survival is 9 months and less than 5% probability of survival beyond 5 years.

# Como era, hace no tanto tiempo, el pronóstico en melanoma avanzado

Puntos de referencia históricos de supervivencia de pacientes con melanoma en estadio IV, basándose en un meta-análisis de pacientes de ensayos clínicos hecho por Korn et al

- Meta-analysis of 2100 pts, stage IV, treated on 70 cooperative groups
- **Median OS 6.2 mo**
- **12-mo survival rate 25.5%**
- **24-mo survival rate 10%**
- **Median PFS 1.7 months**

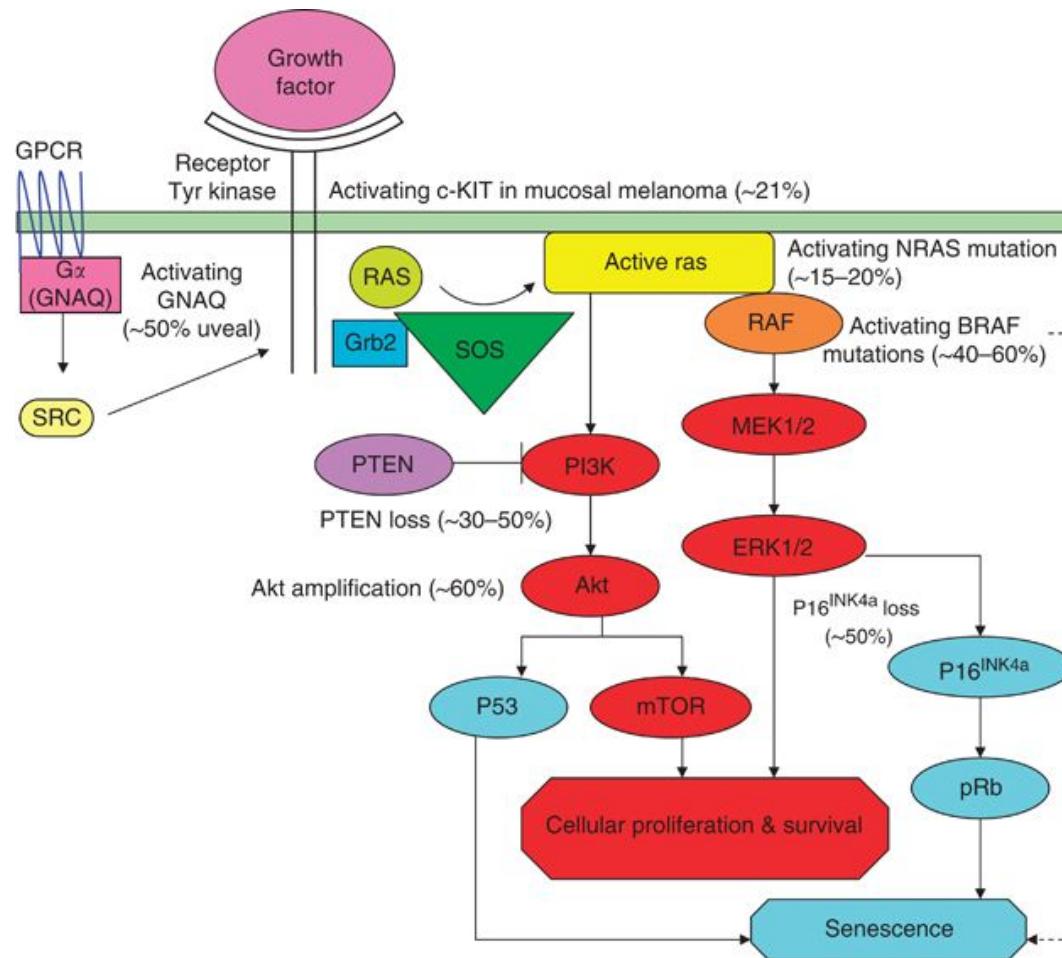
Mo=months; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; pts=patients.

Korn EL et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:527–534.

# Targeted Therapy

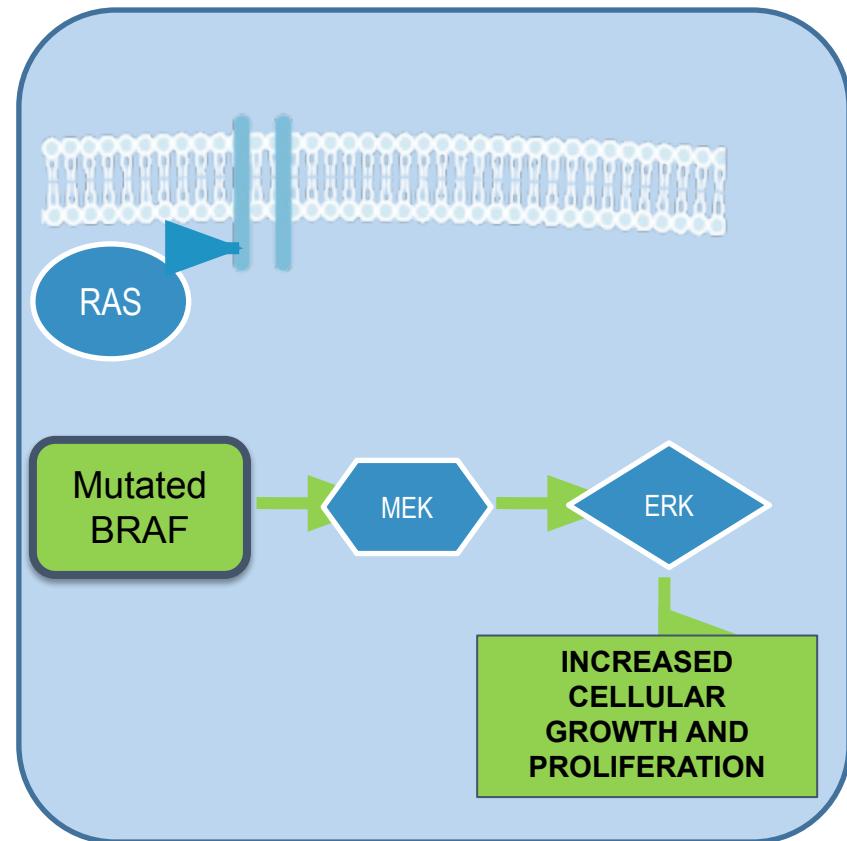
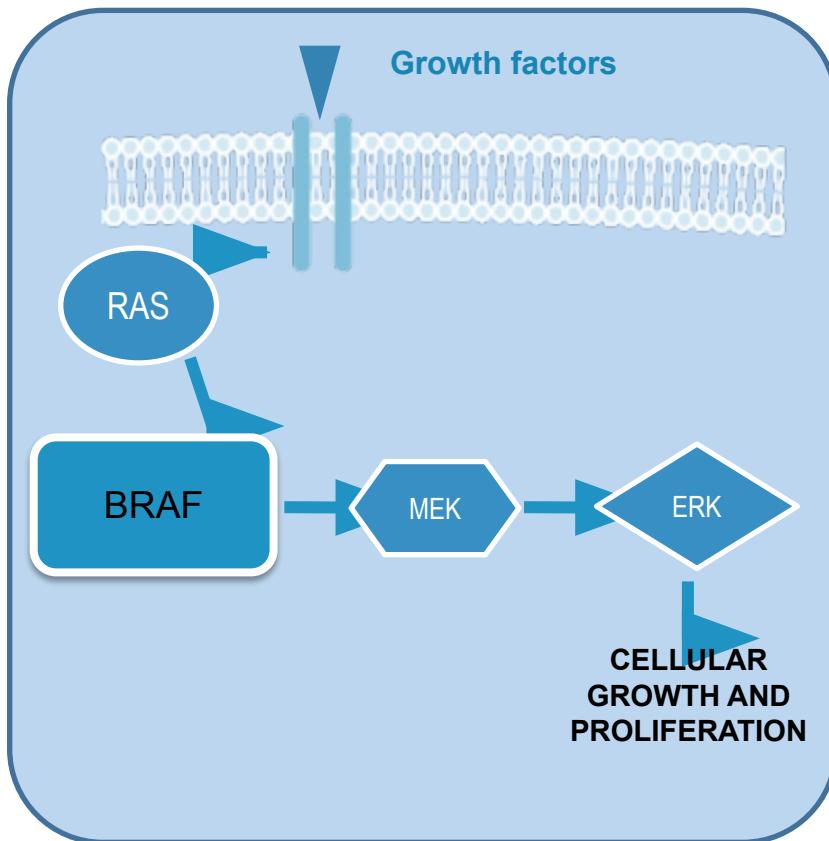


# BRAF, NRAS, PTEN y cKIT son genes relacionados con el desarrollo de melanomas



# *BRAF* Mutations Lead to Constitutive Activation of the MAPK Pathway

- In normal cells, the pathway is activated **only** in response to ligand binding to receptors
- In tumour cells, mutated *BRAF* leads to **constitutive activation** without ligand binding to receptors



- MAPK, mitogen-activated protein kinase.
- Vultur A, et al. *Clin Cancer Res*. 2011;17:1658-1663.

# BRAF Inhibitors

- Vemurafenib (Aug 2011)
- Dabrafenib (May 2013)
- Oral inhibitors of BRAF tyrosine kinase
- Can have dramatic tumor regression
  - Subject of 3 part series in New York Times, Feb 2010

# Phase 3 Trial Results

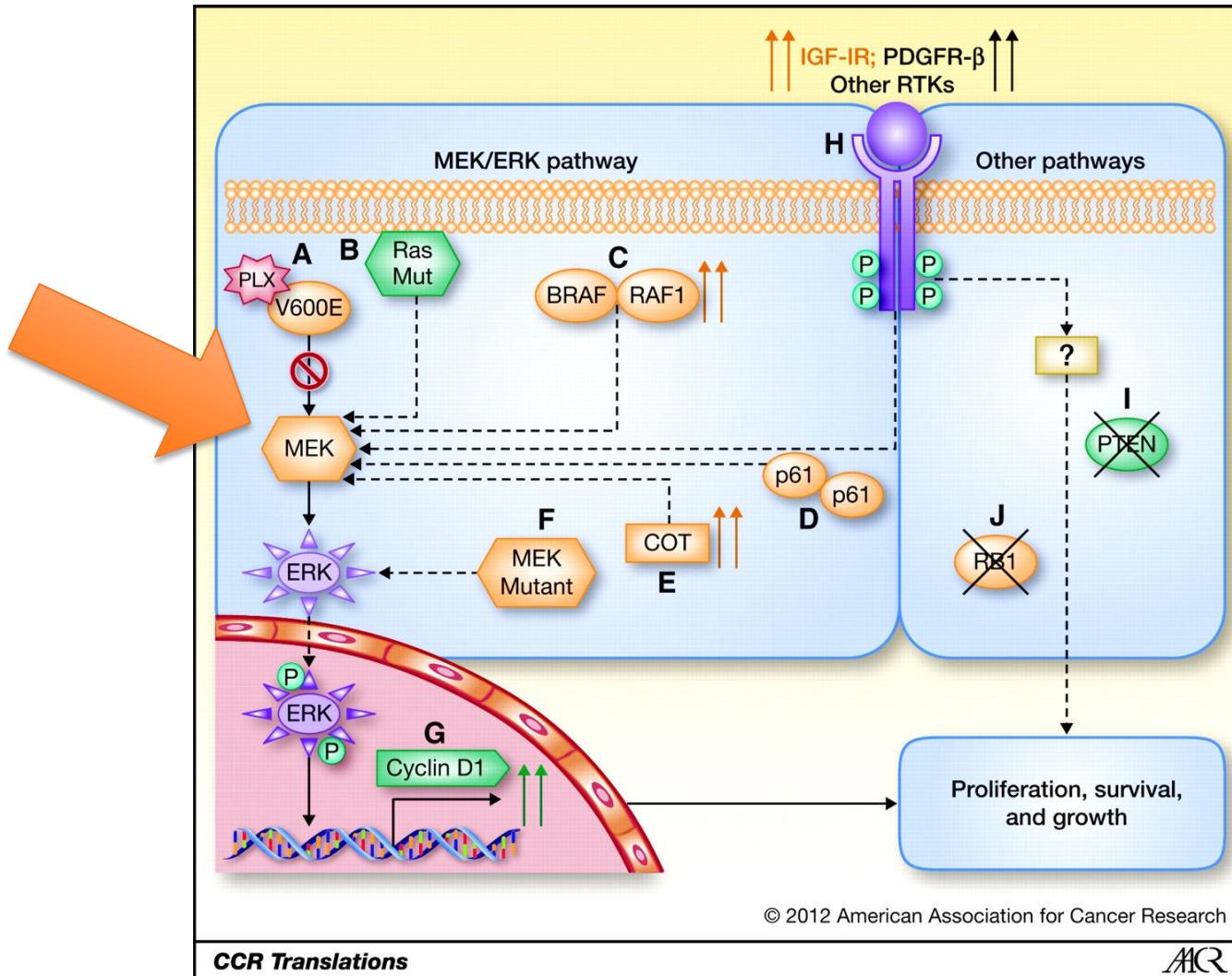
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

### RESULTS

At 6 months, overall survival was 84% (95% confidence interval [CI], 78 to 89) in the vemurafenib group and 64% (95% CI, 56 to 73) in the dacarbazine group. In the interim analysis for overall survival and final analysis for progression-free survival, vemurafenib was associated with a relative reduction of 63% in the risk of death and of 74% in the risk of either death or disease progression, as compared with dacarbazine ( $P<0.001$  for both comparisons). After review of the interim analysis by an independent data and safety monitoring board, crossover from dacarbazine to vemurafenib was recommended. Response rates were 48% for vemurafenib and 5% for dacarbazine. Common adverse events associated with vemurafenib were arthralgia, rash, fatigue, alopecia, keratoacanthoma or squamous-cell carcinoma, photosensitivity, nausea, and diarrhea; 38% of patients required dose modification because of toxic effects.

# Aparición de resistencia



# Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations

## BACKGROUND

Resistance to therapy with BRAF kinase inhibitors is associated with reactivation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. To address this problem, we conducted a phase 1 and 2 trial of combined treatment with dabrafenib, a selective BRAF inhibitor, and trametinib, a selective MAPK kinase (MEK) inhibitor.

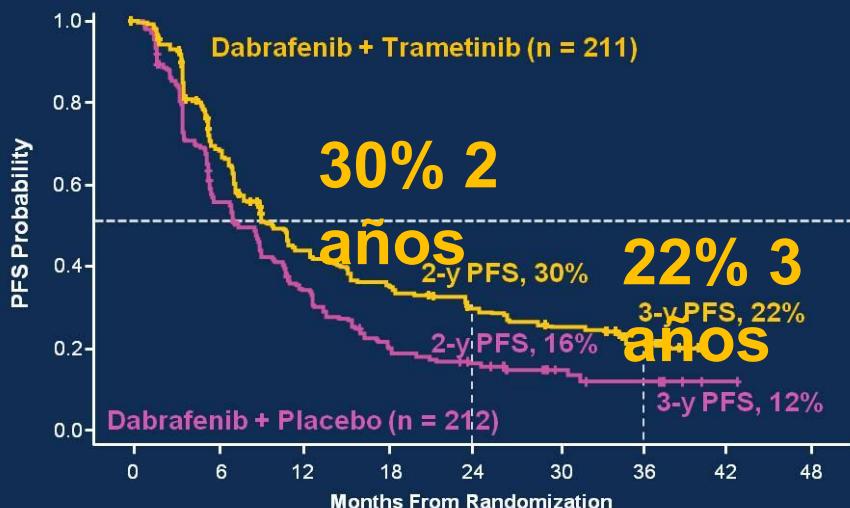
## CONCLUSIONS

Dabrafenib and trametinib were safely combined at full monotherapy doses. The rate of pyrexia was increased with combination therapy, whereas the rate of proliferative skin lesions was nonsignificantly reduced. Progression-free survival was significantly improved. (Funded by GlaxoSmithKline; ClinicalTrials.gov number, NCT01072175.)

Primera línea en Pacientes BRAF mutados:  
 Que impacto en sobrevida esperamos con la terapia combinada BRAFi/MEKi?  
 (En el COMBI-d todos los pacientes son naïve)

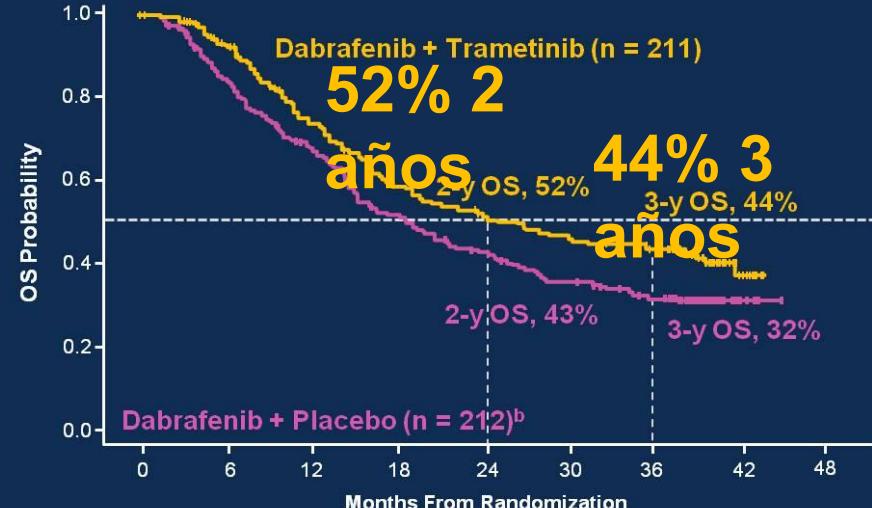
## COMBI-d: PFS and OS<sup>a</sup>

### Progression-Free Survival



58% of D+T patients alive at  
 3 years still on D+T

### Overall Survival



Median OS 6.2 mo

12-mo survival rate 25.5%

24-mo survival rate 10%

Median PFS 1.7 months

<sup>a</sup> Intent-to-treat population; <sup>b</sup> Dabrafenib

, censored.

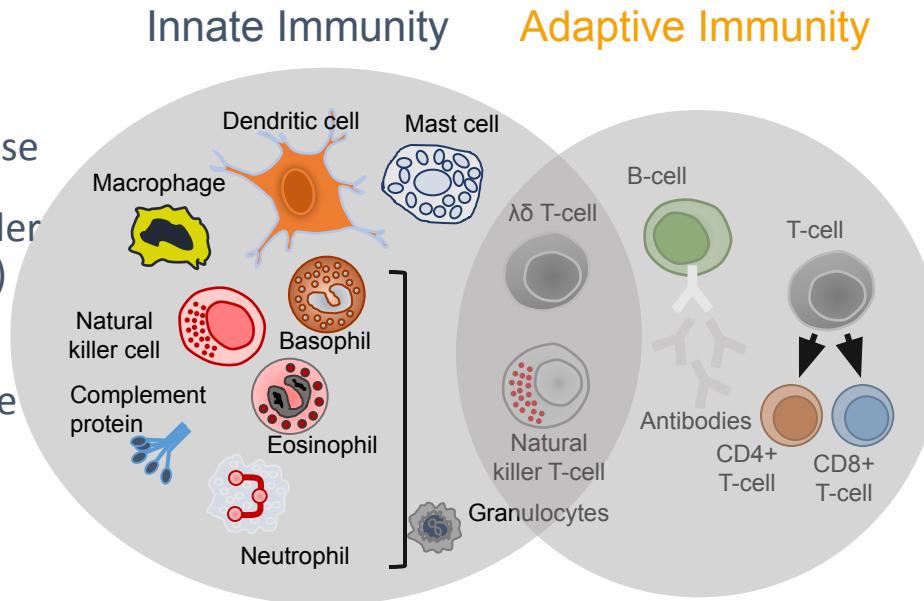
# Tumor Immunology



# Immune System Function and Immune Response

Identify and destroy foreign or abnormal cells in the body

- Nonspecific
- First line of defense
- WBCs (natural killer cells, neutrophils)
- Activation of adaptive response

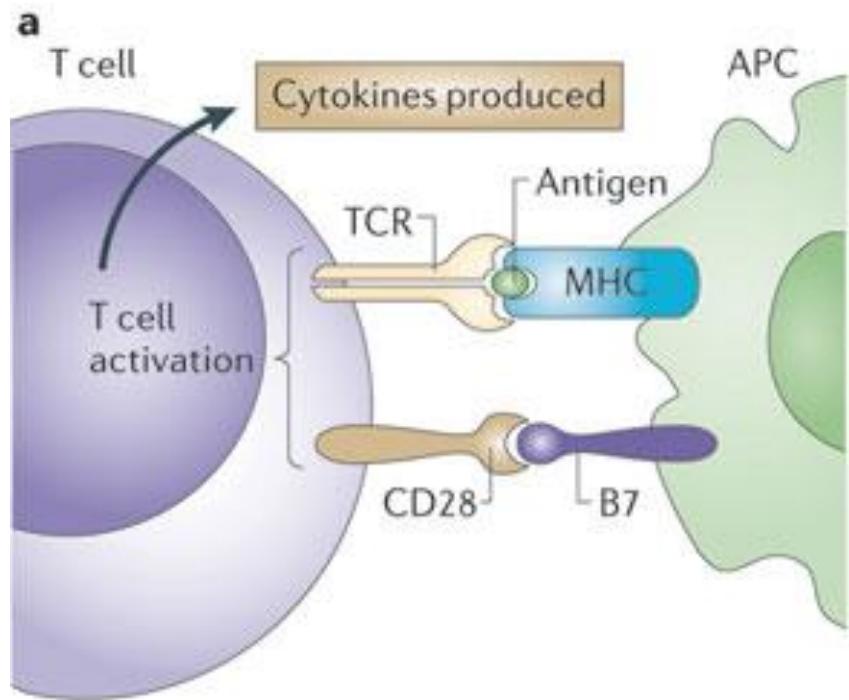


- Specific
- Adapts specifically to diverse stimuli
- B-cell antibody production
- T-cell stimulation
- Memory functions

## Immune surveillance:

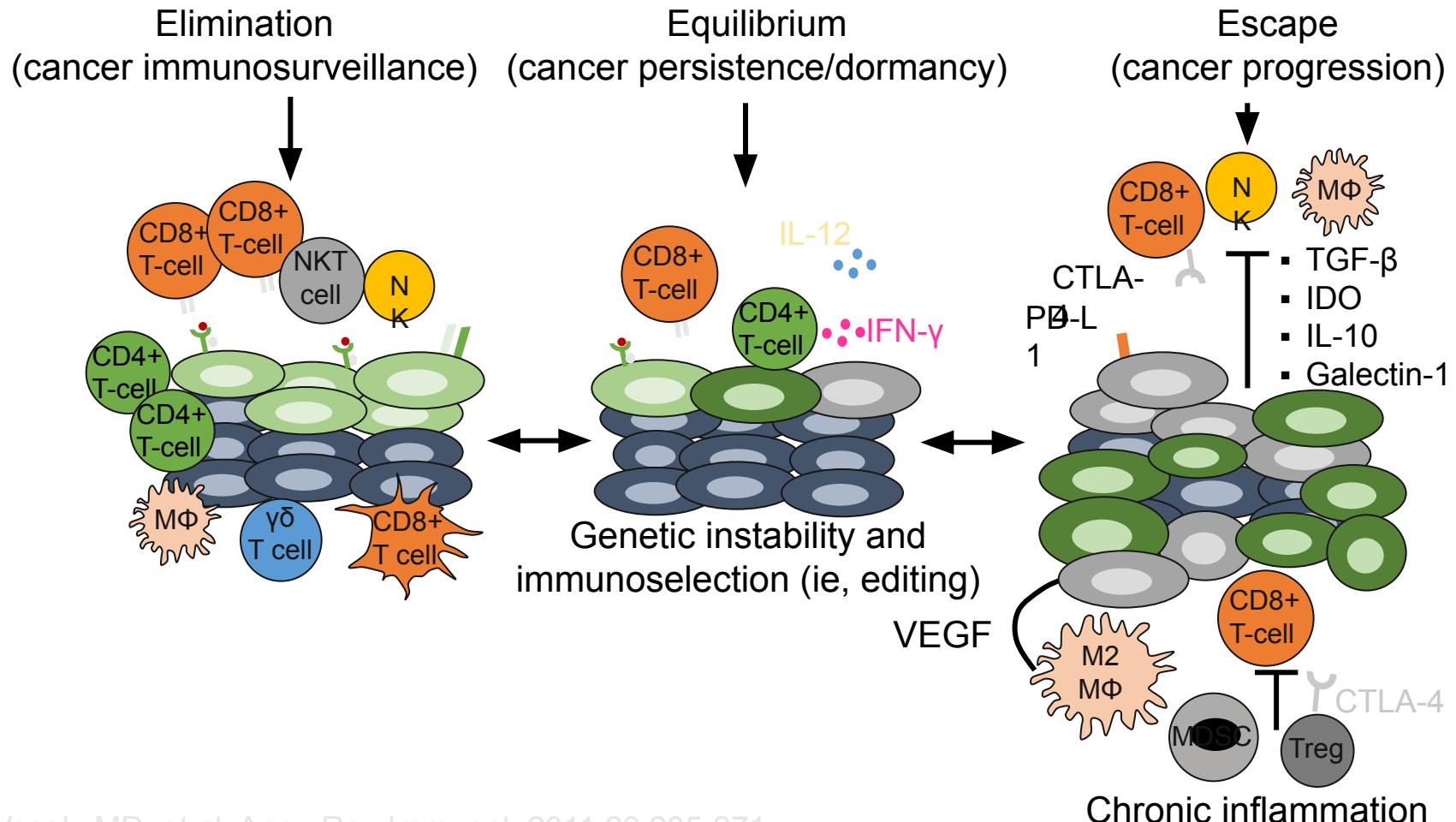
- Involves both innate and adaptive immune mechanisms
- Goal of immunotherapy for cancer: to “educate and liberate” underlying anticancer immune responses

# Tumor Immunology: Overview



Nature Reviews | **Cancer**

# Multiple Mechanisms of Immune Escape



Vesely MD, et al. Annu Rev Immunol. 2011;29:235-271.

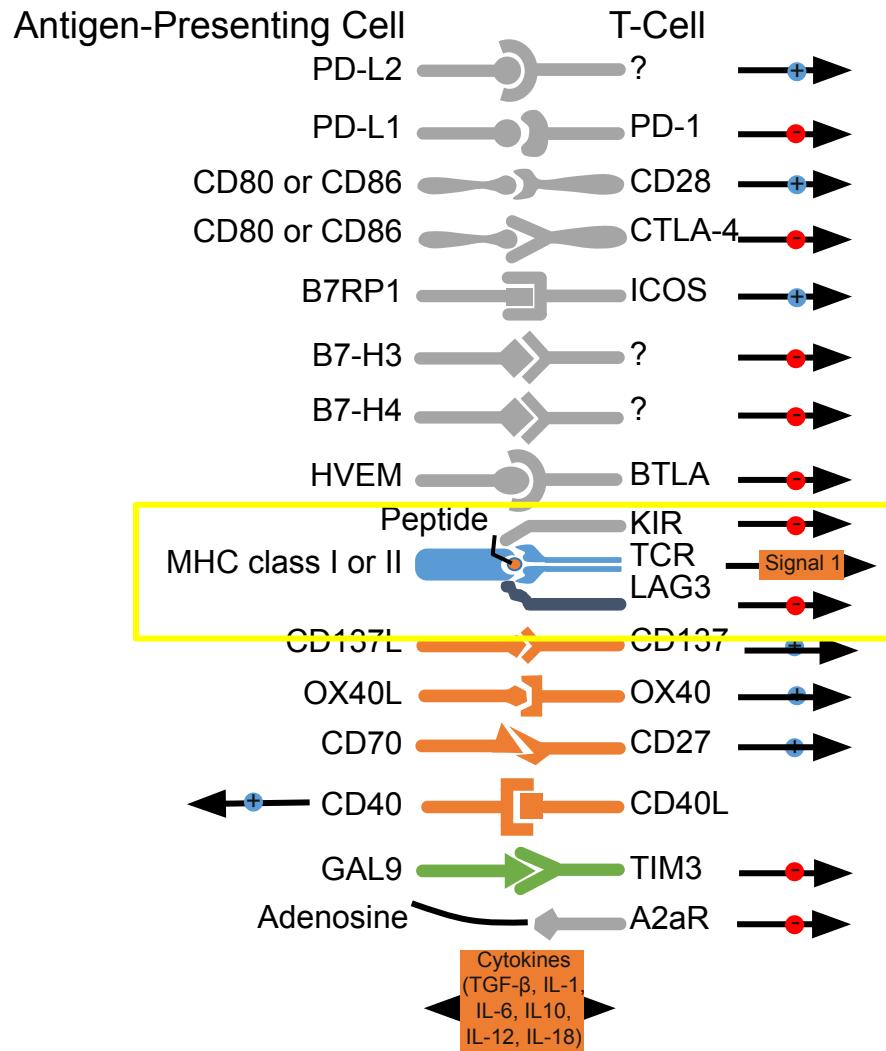
Reproduced with permission of Annual Review of Immunology, Volume 29

© by Annual Reviews, <http://www.annualreviews.org>.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

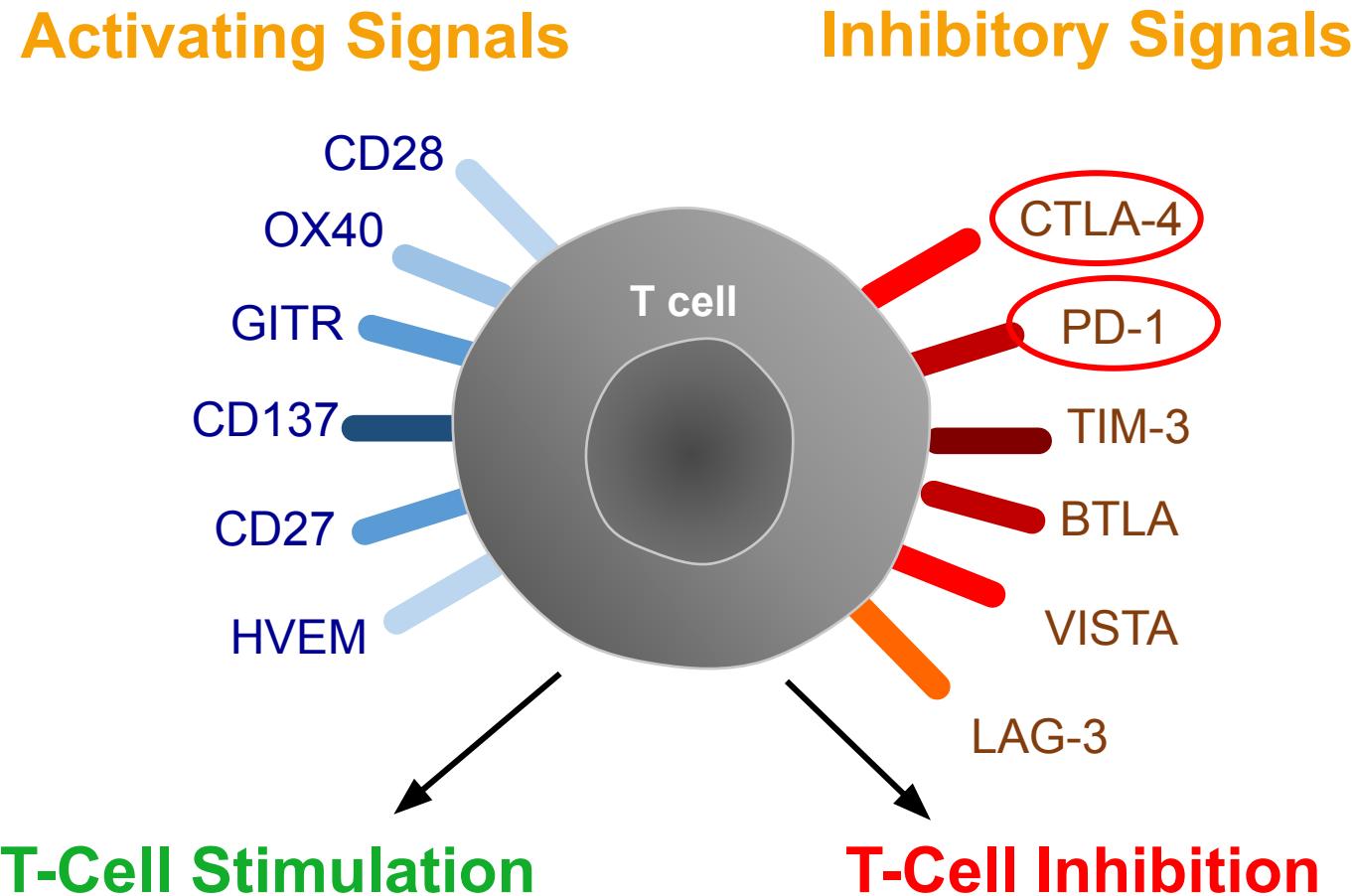


# T-Cell Regulation via Multiple Costimulatory and Inhibitory Interactions

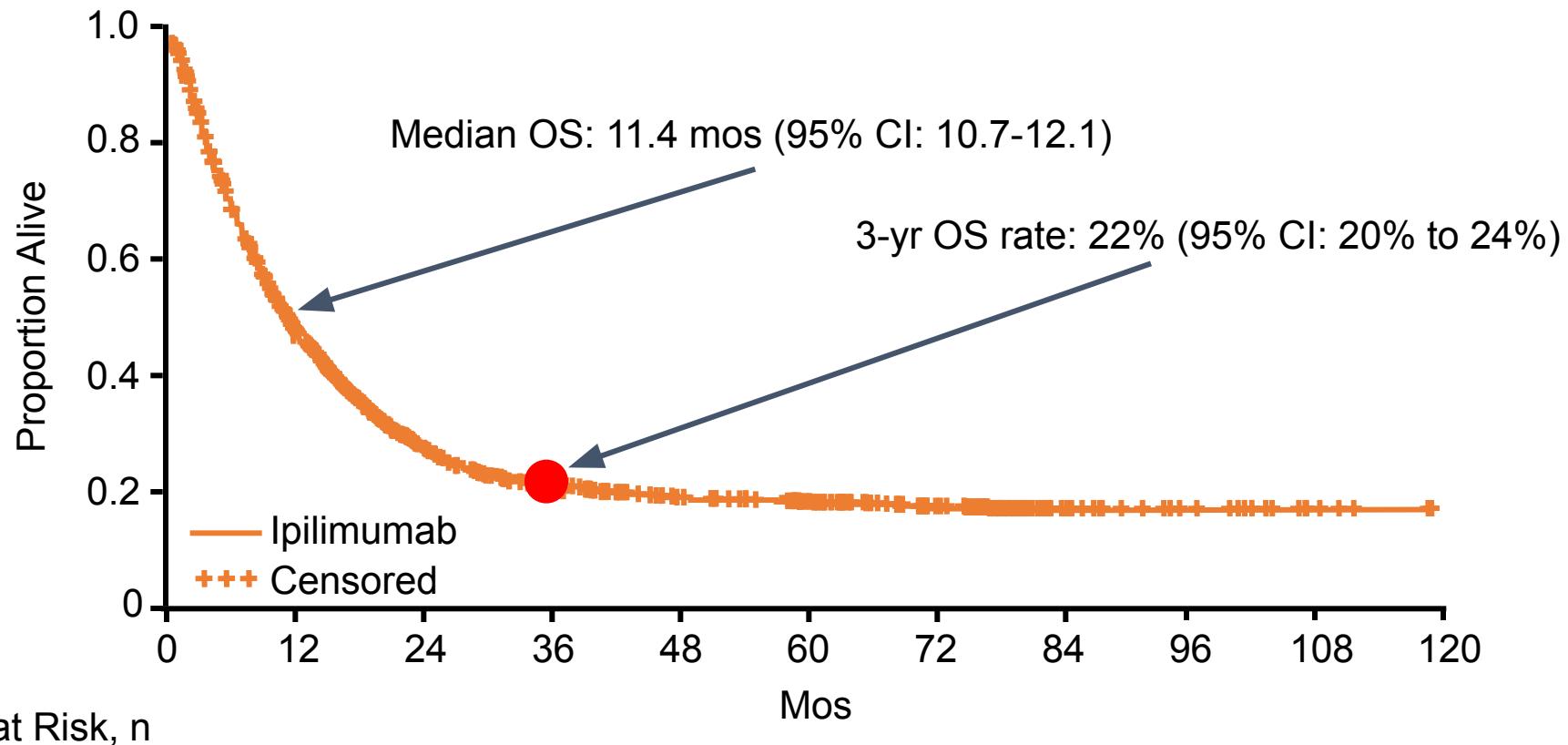


- T-cell response to antigen is mediated by peptide-MHCs recognized specifically by TCR (first signal)
- B7 family of membrane-bound ligands binds both activating and inhibitory receptors (second costimulatory signal)
- Targeting CTLA-4 and PD-1 inhibitory receptors has been a major clinical focus

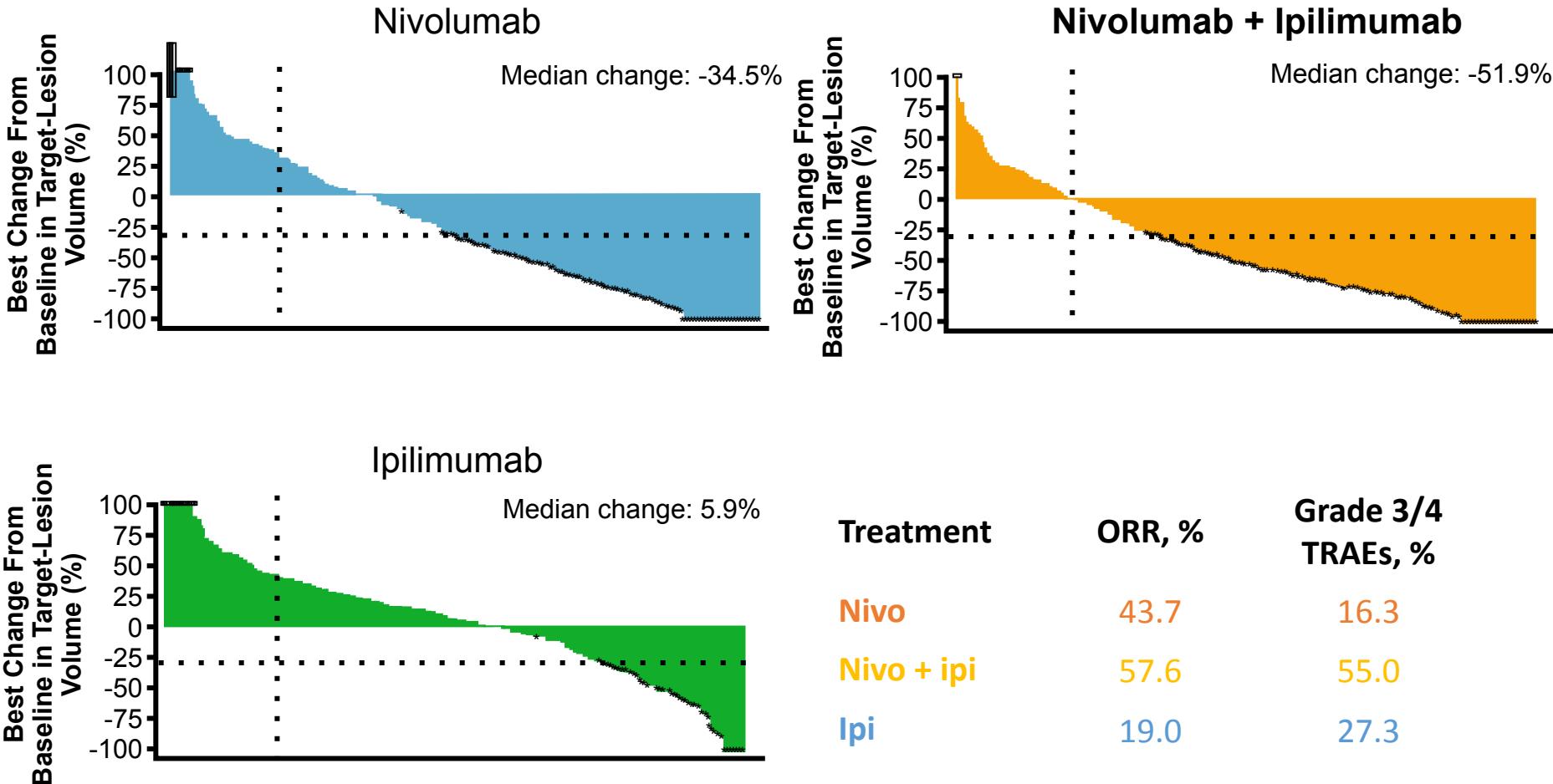
# T-Cell Response: Accelerate or Brake?



# Ipilimumab: Phase II/III Pooled Survival Analysis in Advanced Melanoma



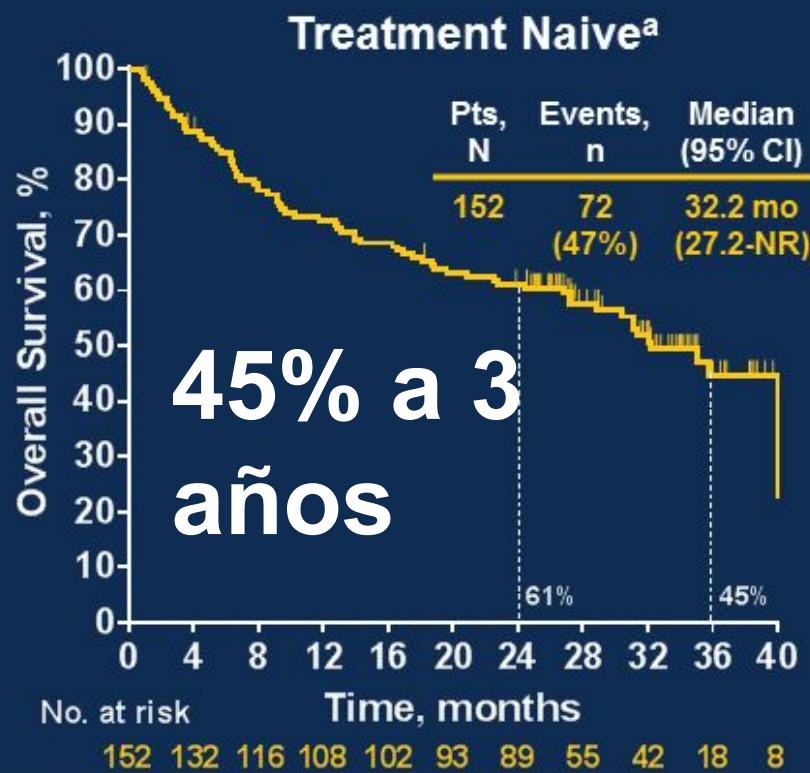
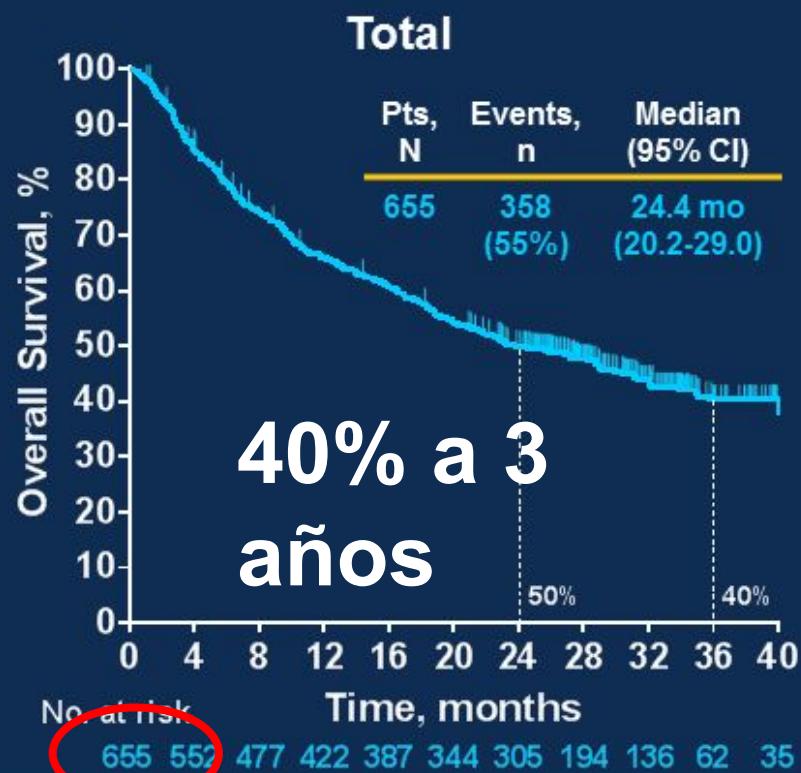
# CheckMate 067: Nivolumab + Ipilimumab vs Monotherapy in Metastatic Melanoma



# Pembrolizumab. KEYNOTE-001- Impacto en Sobrevida Global

C Robert. ASCO 2016.

## Overall Survival

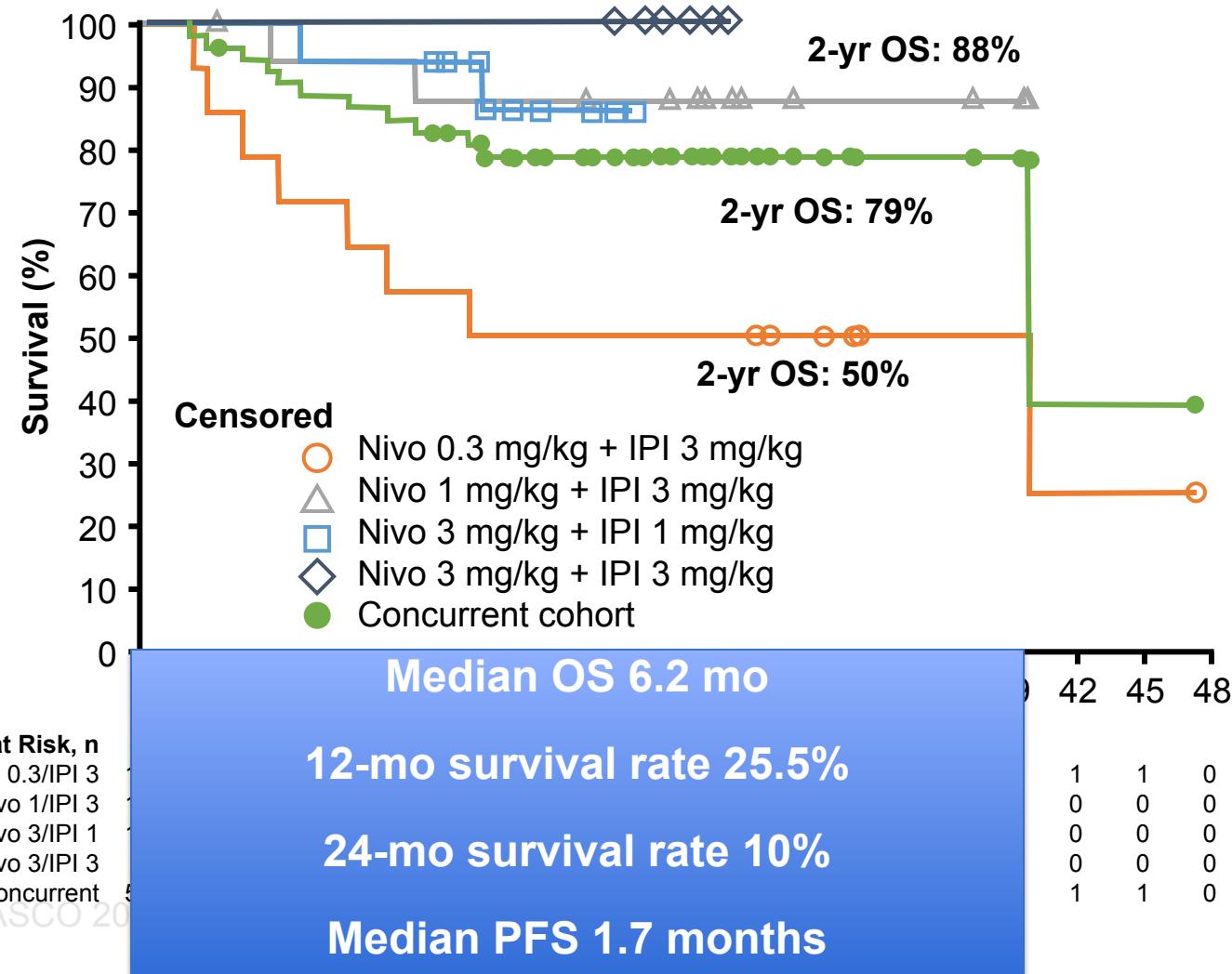


PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '16

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

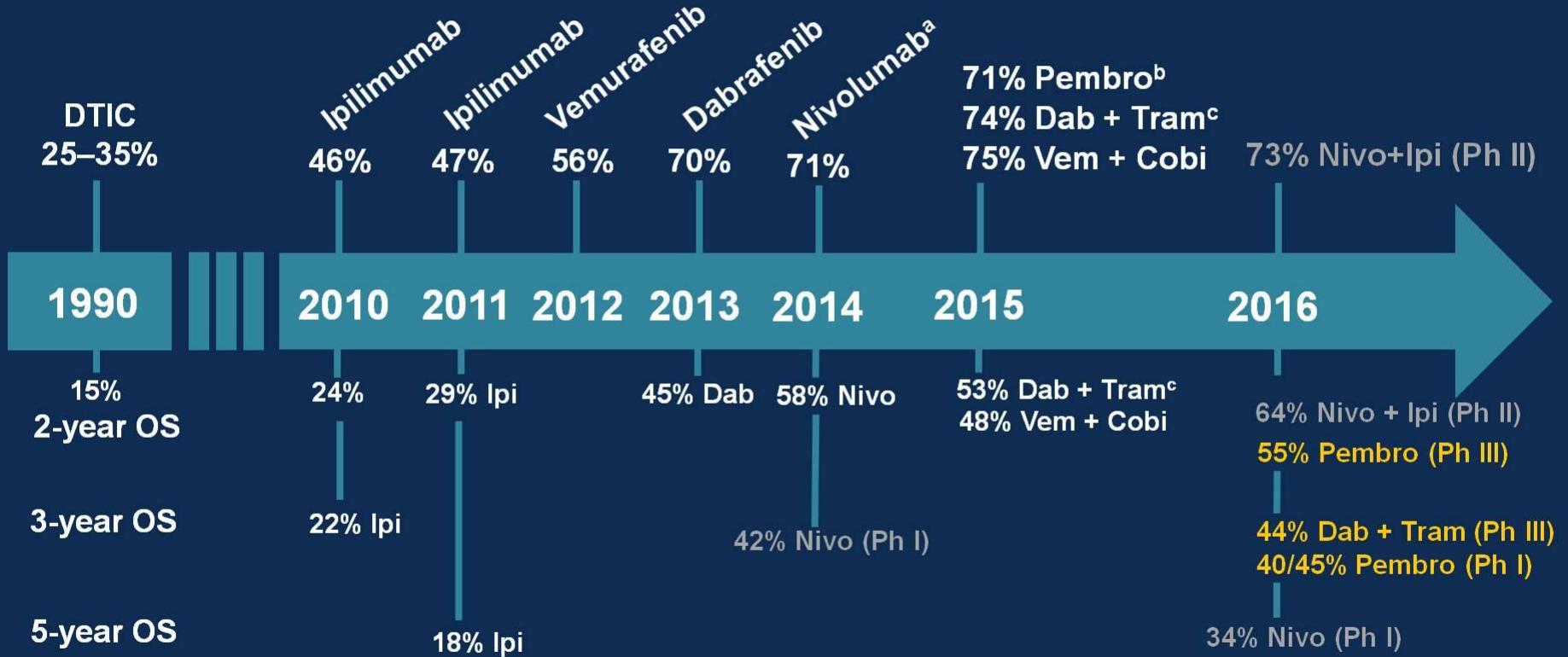
<sup>a</sup>Excludes patients with ocular melanoma.  
Analysis cutoff date: Sep 18, 2015.

# Phase I Study of Nivolumab + Ipilimumab in Melanoma: OS for Concurrent Tx



# Overall Survival Metastatic Melanoma

## 1-year OS Phase III Studies



PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '16

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

BRAF wt only; <sup>a</sup> Dabrafenib; <sup>b</sup> Pooled pembrolizumab Q2W and Q3W 10mg/kg; <sup>c</sup> Pooled Dab + Tram data; Cobi=cobimetinib; Ipi=ipilimumab; Nivo=nivolumab; Pembro=pembrolizumab; Tram=trametinib; Vem=vemurafenib.

Presented by Georgina V. Long

# ESTUDIO CLÍNICO FASE I-II DE TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA EN BORO EN MELANOMA CUTÁNEO EN EXTREMIDADES: RESULTADOS PRELIMINARES

Menéndez<sup>1</sup> P. R., Roth<sup>1</sup> B. M. C., Pereira<sup>1-3</sup> M. D., Casal<sup>1</sup> M. R.,  
González<sup>2</sup> S. J., Feld<sup>2</sup> D. B., Santa Cruz<sup>2</sup> G. A., Kessler<sup>2</sup> J.,  
Longhino<sup>2</sup> J., Blaumann<sup>2</sup> H., Jiménez Rebagliati<sup>2</sup> R.,  
Calzetta Larrieu<sup>2</sup> O. A., Fernández<sup>2</sup> C., Nievas<sup>2</sup> S. I., Liberman<sup>2</sup> S. J.

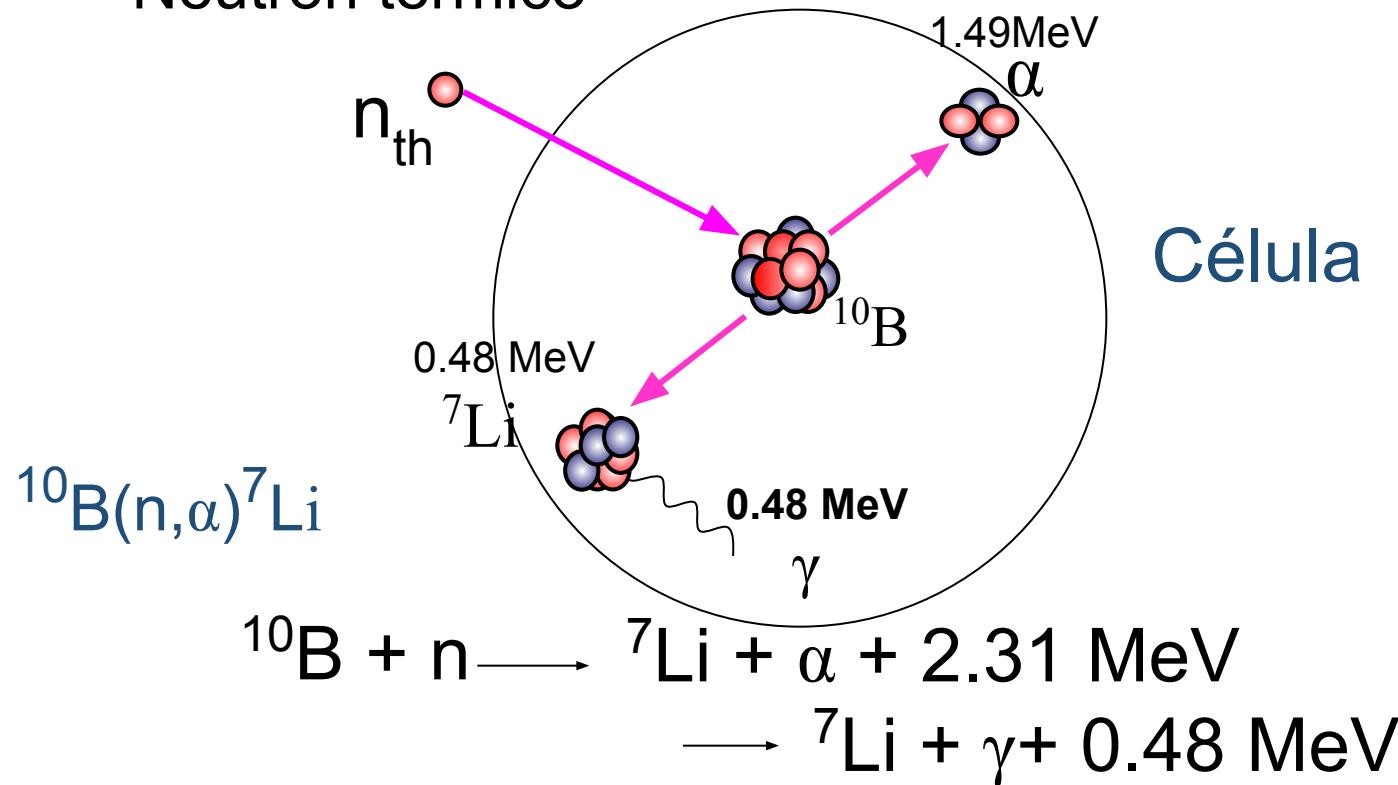
1 - Instituto de Oncología Angel H. Roffo.

2 - Comisión Nacional de Energía Atómica.

3 - Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica.

# Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT)

Neutrón térmico



# Componentes que contribuyen a la dosis absorbida en BNCT

- Dosis Gamma,  $D_g$
- Dosis Neutrón,  $D_n$
- Dosis Protón,  $D_p$



Del haz: **25 %** del efecto biológico

- Dosis Boro,  $D_b$



Debido a la presencia de boro: **75 %** del efecto biológico

# Estudio clínico Fase I/II en melanoma de extremidades

- Iniciado en 2003 para evaluar factibilidad de BNCT .
- Cohorte planeada de 30 pacientes en Argentina.
- Endpoint: Toxicidad local y eficacia para melanoma recurrente o metástasis de melanoma en extremidades.
- Biopsia de tumor para estudios de distribución de  $^{10}\text{B}$ .
- Haz hipertérmico del reactor RA-6.
- Infusión BPA-fructuosa  $14 \text{ g/m}^2$  antes de la irradiación.

# Bases para este estudio

Melanoma es una enfermedad agresiva sin tratamientos claramente útiles para enfermedad avanzada.

Enfermedad locorregional es una forma común de presentación.

La perfusión aislada de miembro es un tratamiento agresivo con indicaciones limitadas.

Melanoma tiene una alta tasa de captación de BPA en términos generales.

# Dosis única para el control del melanoma

Tamaño tumoral (Diámetro)	Dosis única para control tumoral	
	50% control	90% control
1 cm	13.2 Gy	20.0 Gy
2 cm	14.9 Gy	22.6 Gy
3 cm	16.1 Gy	24.2 Gy

## Condición de tratamiento del melanoma BNCT

- Control de melanoma con dosis única  
 $D \geq 24 \text{ Gy-Eq}$
- Dosis de tolerancia máxima en piel  
 $D \leq 16 \text{ a } 24 \text{ Gy-Eq}$

## Biodistribución de BPA en melanoma cutáneo

- (1) Relación piel - sangre:  $1.31 \pm 0.22$   
(0~6 hrs luego del fin de la infusión de  
BPA)
- (2) Relación tumor- sangre:  $3.40 \pm 0.83$   
(0~6 hrs luego del fin de la infusión de  
BPA)

# Características de los tratamientos

- Ocho pacientes: siete mujeres y un hombre.
- Mediana de edad: 64 años (51 – 74).
- Múltiples metástasis subcutáneas de melanoma en miembro inferior, en todos los casos progresados a tratamientos anteriores.
- 10 procedimientos de BNCT entre 2003 y 2015.
- El primer paciente recibió 2 irradiaciones consecutivas de una fracción cada una en dos áreas diferentes, dos procedimientos diferentes.
- El tercer paciente fue irradiado en 3 campos consecutivos durante un solo procedimiento.
- Los 5 pacientes restantes efectuaron un solo procedimiento cubriendo una única localización tumoral

# Pacientes

Paciente	Sexo	Edad	Campo	Fecha irradiac.
#1 D.E.	F	56	Muslo inferior	Oct/03
			Muslo superior	Dic/03
#2 M.A.	F	74	Pierna	Jun/04
#3 L.G.	F	72	Pantorrilla	May/05
			Talón	
			Planta del pie	
#4 M.T.M.	F	51	Pierna	May/06
#5 M.C.G.	F	57	Talón	Dic/06
#6 A.E.S.	F	72	Muslo	May/07
#7 A.P.	M	66	Tobillo	Jun/07
#8 L.L.C.	F	71	Pierna	Oct/15

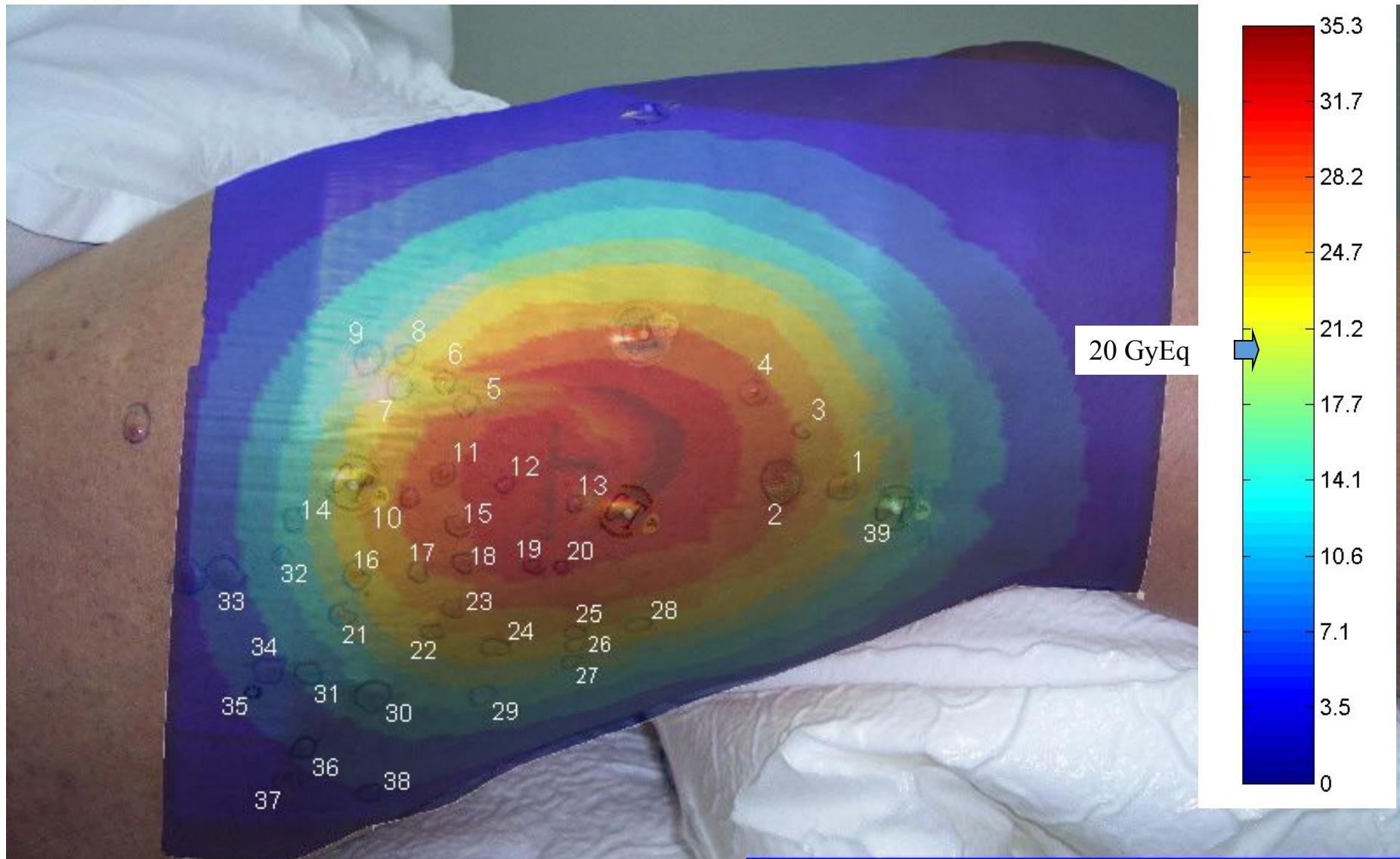
# Prescripción de dosis

- Piel como órgano de riesgo para toxicidad aguda y tardía.
- Para evaluar la distribución de dosis en piel se consideró una capa de tejido de 5 mm de espesor.
- La dosis máxima tolerable (MTD) para la piel fue adoptada como la dosis de prescripción, independientemente de la concentración de boro en el tumor.
  - MTD : de 16.5 a 24 Gy-Eq.
- 20 Gy-Eq. para 90% de probabilidad de control tumoral en lesiones  $\leq 1\text{cm}$ .
- La factibilidad del tratamiento fue decidida si se podía administrar una dosis terapéutica a la mayoría de los nódulos, manteniendo la dosis máxima en piel por debajo del valor de prescripción (MTD).
- Tiempos de tratamiento lo suficientemente cortos para evitar movimientos y/o desconfort del paciente

# Planificación y cálculo de dosis

- Modelo geométrico: aire, músculo, hueso x TAC (ICRU 44)
- Dosis prescripta a órgano en riesgo
- RBE y CBE
  - Fotones: 1
  - Neutrones: 3
  - Dosis boro: **2.5 (piel normal)**  
**3.8 (tumor)**
- Relación de concentración de  $^{10}\text{B}$ 
  - Piel / sangre: 1.5
  - Tumor / sangre: 3.5
- NCTPlan Treatment Planning System (CNEA & Harvard/MIT)  
DVH Tool System  
Distribución de dosis en superficie (Matlab)

# Superposición aproximada de curvas de isodosis



# Tratamiento

- BPA-fructosa 14 g/m<sup>2</sup> en 90 min.
- Muestras de sangre obtenidas antes y después de la irradiación
- TLD 700 en diferentes puntos fuera del haz, para el cálculo de dosis gamma en órganos distantes
- Tiempo de irradiación: 50-85 min



# Resultados: Seguridad

- No se observó toxicidad inmediata
- La dosis gamma medida por TLD se encuentra por debajo de la dosis de tolerancia para órganos normales fuera del haz de irradiación
- La toxicidad tardía mostró un rango entre eritema leve y ulceración
- La diferencia media entre dosis máxima tolerada y dosis máxima entregada (MTD/MDD) fue 0.13% (Rango: -15.3% a +12.7%) obtenida por cálculo de dosis retrospectivo.
- Las áreas distales mostraron pobre tolerancia al tratamiento.
- Peor toxicidad hallada fuera del pie fue solo eritema leve.

24 hs finalizada la irradiación



Pre BNCT



4 semanas



12 meses



MDD= 25.7 Gy-Eq

Paciente  
#3



G3

MDD= 21.2 Gy-Eq



# Resultados: Seguridad

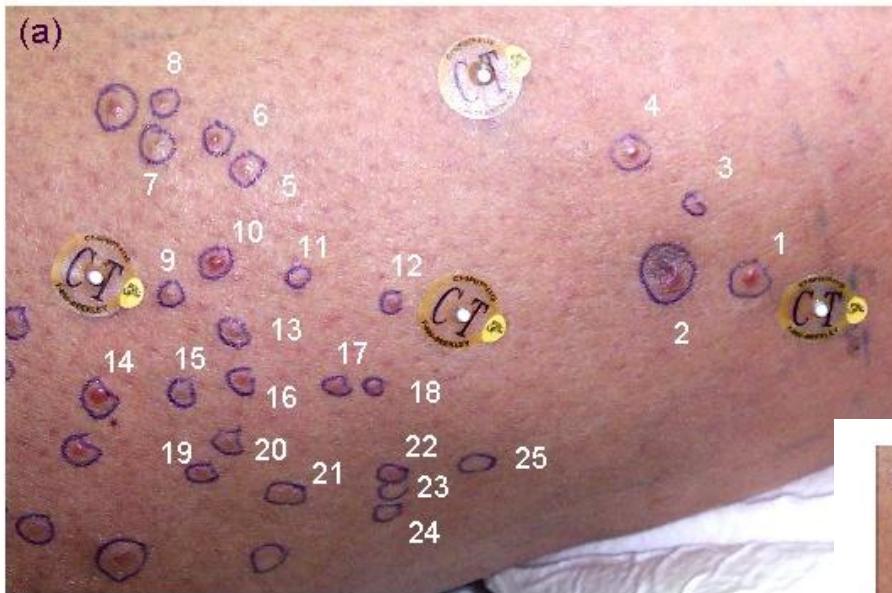
Paciente	Campo	Concentración B	Tejido normal MTD/MDD (Gy-Eq)	Toxicidad aguda
#1 D.E.	Muslo inferior	11,4	16,5/15,8	G1
	Muslo superior	12,8	20,0/18,5	G1
#2 M.A.	Pierna	14,7	22,0/22,6	G1
#3 L.G.	Pantorrilla	15,3	24,0/25,7	G1
	Talón	14,0	20,0/21,5	G3
	Planta del pie	13,0	20,0/21,2	G3
#4 M.T.M.	Pierna	14,3	22,0/21,2	G1
#5 M.C.G.	Talón	16,3	24,0/27,5	G3
#6 A.E.S.	Musio	13,6	24,0/20,8	G1
#7 A.P.	Tobillo	14,8	24,0/23,57	G3
#8 A.L.C.	Pierna	18.8	24.0/25.2	G1

# Resultados: Eficacia

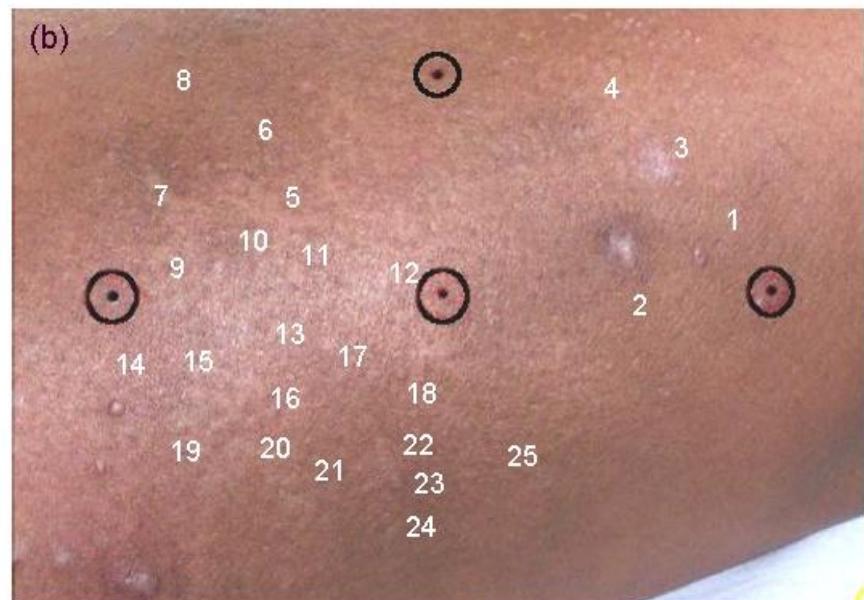
- Se observó una respuesta global del 69.2% (RC+RP) de los nódulos definidos como targets, con 30.7% adicional de estabilización ( NC)
- A la dosis de prescripción actual, no se ha observado progresión dentro del campo de tratamiento durante todo el seguimiento

Paciente	Campo	Dosis Tumor (Gy-Eq)	Respuesta clínica	TIFF (meses)	TOFP (meses)	Status Post BNCT y tiempo de seguimiento ( Mayo'09)
#1 D.E.	Pierna (Inf)	13,4-31,4	21/25 CR 1/25 PR 3/25 NC	3	1	Fallecida 18m MTS: pulmón
	Pierna (Sup)	27,4-36,8	NA	< 1m	0	
#2 M.A.	Pierna	21,7-51,5	1/11 CR 10/11 NC	7m	NA	Fallecida 11m MTS: partes blandas, hígado
#3 L.G.	Pantorrilla	43,1-57,2	4/4 CR 3/3 CR 4/4 CR	-	5m	Viva, perdida seg 2009
	Talon	43,5-48,2				47m
	Planta Pie	51,0-51,5				MTS: Inguinal, en tránsito
#4 M.T.M.	Pierna	16,2-51,1	6/9 CR 1/9 PR 2/9 NC	-	7m	Fallecida 47m MTS: partes blandas/peritoneal
#5 M.C.G.	Talon	22,7-69,3	10/20 CR 5/20 PR 5/20 NC	-	2m	Fallecida 4m MTS: SNC, partes blandas
#6 A.E.S.	Muslo	N1: 37,4-40,79 N2: 25,69-33,11	2/2 CR	-	6m	Viva 119m MTS: en tránsito
#7 A.P.	Tobillo	36.4-55.7	1/10 CR 2/10 PR 7/10 NC	-	2m	Fallecido 35m MTS: partes blandas/ CNS
#8 A.L.C	Pierna	24.2- 26.2			2m	Viva 17 meses MTS partes blandas

# Resultados: Eficacia



Pre-tratamiento



8 semanas luego de  
BNCT

# Resultados: Eficacia

Irradiación  
Mayo 2006



15 Nov 2007



16 Sep 2008

# Conclusiones

BNCT para melanoma cutáneo de extremidades es un procedimiento seguro, con una toxicidad aceptable

El beneficio clínico fue encontrado en todos los pacientes

Con el tiempo hemos aprendido que pacientes podrían ser mejores candidatos para este tratamiento

Se requiere mayor nº pacientes para confirmar las actuales conclusiones.

# Gracias por su atención

