



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Characteristics and clinical outcomes of mucosal melanoma

Boer, F.L.

Citation

Boer, F. L. (2024, March 19). *Characteristics and clinical outcomes of mucosal melanoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3725231>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3725231>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting

Deel 1: mucosaal melanoom

In dit proefschrift presenteren we studies over een zeldzaam subtype van het melanoom, het mucosaal melanoom (MM). Net als alle andere varianten van het melanoom ontstaat MM vanuit de maligne proliferatie van melanocyten, welke in dit specifieke subtype gelegen zijn in het slijmvlies. Het merendeel van de MM is gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied, het maag-darmkanaal en de vrouwelijke geslachtsorganen. De laatstgenoemde omvat 15-20% van alle gevallen van MM, en verklaart daarmee de hogere incidentie van MM bij vrouwen. In [Hoofdstuk 1](#) geven we een uitgebreid overzicht van de epidemiologie, pathogenese, behandeling en klinische uitkomsten van het MM. Het MM beslaat ongeveer 1.4% van alle melanomen en heeft een incidentie van 2.2 gevallen per één miljoen personen, met ongeveer 850 nieuwe gevallen per jaar in Europa. De hoeksteen van de behandeling van lokaal beperkte ziekte is chirurgie. Dit bestaat uit een ruime lokale excisie, waarbij wordt gestreefd naar tumor-vrije resectiemarges. Er is geen wetenschappelijke consensus over de optimale behandeling voor patiënten met regionale of afstandsmetastasen. De behandeling van regionaal gemetastaseerde ziekte is weinig onderzocht en de uitkomsten van systemische behandelingen (chemotherapie, immunotherapie en doelgerichte therapie) in op afstand gemetastaseerde MM, zijn teleurstellend. Hoewel de etiologie en het ziektebeloop van MM evident verschilt van het cutane melanoom (CM), wordt tot op heden de behandeling van regionaal of op afstand gemetastaseerde MM gebaseerd op behandelingen die ook worden toegepast bij CM.

In [Hoofdstuk 2](#) is de incidentie en overleving van MM over een periode van dertig jaar (1990-2019) in Nederland geanalyseerd. In Nederland zijn vanaf 2014 immunotherapie en doelgerichte therapie voor melanoom geïntroduceerd. In deze studie is de 5-jaars overleving en mediane overleving over de tijd geëvalueerd door de periode van 2014-2019 te vergelijken met de voorgaande jaren. Met behulp van een landelijke database die alle klinische en tumor karakteristieken, behandeling en overleving van alle nieuw gediagnosticeerde kankerpatiënten in Nederland registreert, zijn alle patiënten met MM tussen 1990–2019 geanalyseerd. In deze dertig jaar werden 1496 patiënten gediagnosticeerd met MM. In tegenstelling tot het steeds vaker voorkomende CM, bleef de incidentie van MM over de decennia gelijk. De 5-jaars overleving was 24% en de mediane overleving 1.7 jaar. De mediane overleving van patiënten die gediagnosticeerd werden tussen 2014-2019 was aanzienlijk langer in vergelijking met de voorgaande jaren. Wij concluderen dat MM ontstaan vanuit het vrouwelijke geslachtsorgaan, een primaire behandeling met immuun- of doelgerichte therapie en het krijgen van de diagnose MM tussen 2014-2019, onafhankelijke voorspellers zijn voor een betere overleving, en MM gelokaliseerd in de luchtwegen, een hogere leeftijd bij diagnose en een hoger stadium bij diagnose, voorspellers zijn voor een slechtere overleving.

Hoofdstuk 3 richt zich op het vergelijken van uitkomsten van gemetastaseerd MM in vergelijking met CM. Met behulp van gegevens uit de Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR) hebben we de klinisch-pathologische kenmerken en overleving van 120 patiënten met MM en 2960 patiënten met CM die tussen 2013 en 2017 zijn gediagnosticeerd, geanalyseerd. De mediane overleving in gemetastaseerd MM was lager dan die van CM (8.7 maanden versus 14.5 maanden). In dit cohort werden vanaf 2015 de eerste patiënten met immuun- en doelgerichte therapieën behandeld. Hoewel de overleving van patiënten met gemetastaseerde CM gediagnosticeerd in 2015-2017 verbeterde in vergelijking met die van patiënten gediagnosticeerd in 2013-2014, verbeterde gedurende dezelfde tijdsperiode de overleving voor patiënten met MM niet. Dit illustreert dat, hoewel de introductie van immunotherapie en doelgerichte therapie heeft geresulteerd in een betere overleving van patiënten met CM, dit in MM niet het geval is, en er voor gemetastaseerd MM nog vooruitgang moet worden geboekt.

In Hoofdstuk 4 focussen we op de effectiviteit van immunotherapie in zeldzame varianten van melanomen. In deze studie zijn 46 patiënten met MM en 13 patiënten met uveaal melanoom (UM) die behandeld zijn met ipilimumab/nivolumab geanalyseerd. In ongeveer de helft van de patiënten was er sprake van een radiologisch bevestigde complete respons, partiële respons of stabiele ziekte. Desondanks was de mediane overleving van patiënten met zowel UM als MM kort. Net als in CM, ervaarde een groot gedeelte van de patiënten toxiciteit door de behandeling met ipilimumab/nivolumab, wat bij het merendeel van de patiënten ook tot het voortijdig beëindigen van de behandeling leidde. De resultaten gepresenteerd in Hoofdstuk 3 en Hoofdstuk 4 laten zien dat hoewel de introductie van immunotherapie de behandeling en overleving van CM drastisch heeft veranderd, de effectiviteit ervan in MM laag is en de overleving niet is verbeterd. Dit benadrukt het belang van klinische studies die zich specifiek richten op nieuwe (combinatie-)behandelingen voor MM.

Deel 2: vulva melanoom

Deel 2 van dit proefschrift richt zich op een belangrijke subgroep van MM, namelijk het vulva-melanoom (VM). Van alle MM is 15-20% gelokaliseerd in de vrouwelijke geslachtsorganen, waarvan 60% gelokaliseerd in de vulva. Hoofdstuk 5 geeft een algemeen overzicht van klinische en pathologische kenmerken, behandeling en prognose van VM. Het VM presenteert zich met een jeukende of bloedende gepigmenteerde laesie in de labia majora, labia minora of de clitoris en wordt gekenmerkt door een slechte prognose met een hoge recidiefkans. Net als in CM zijn hogere leeftijd, hogere Breslow dikte en lymfeklierbetrokkenheid voorspellers voor een slechtere overleving in VM. Vanwege de anatomisch uitdagende locatie, met regelmatig nauwe betrokkenheid van de vagina, urethra en clitoris, kan lokale behandeling mutilerend zijn en daarmee invloed hebben op de kwaliteit van leven. Voor regionaal en gemetastaseerde ziekte, is er nog geen

goede behandeling. Net als MM gelokaliseerd elders in het lichaam, zijn de resultaten van radiotherapie, chemotherapie, doelgerichte therapie en immunotherapie teleurstellend.

In Hoofdstuk 6 zijn de klinische en tumor karakteristieken, overleving en voorspellers voor overleving van een internationaal cohort bestaande uit 198 patiënten met VM, geanalyseerd. In dit cohort was de mediane leeftijd bij diagnose 72 jaar. De meeste patiënten presenteerden zich met klachten van een jeukende, bloedende of veranderende vulvaire afwijking. Toch duurde het gemiddeld vier maanden vanaf het optreden van symptomen tot de diagnose, wat grotendeels te wijten is aan een patient-delay. Bij 76% van de patiënten was er sprake van lokaal beperkte ziekte, in 12% regionaal verspreide ziekte, in 8% op afstand gemetastaseerde ziekte en in 4% van de patiënten was het stadium bij presentatie onbekend. Ondanks overwegend lokaal beperkte ziekte bij presentatie, was er in meer dan de helft van de patiënten sprake van een tumor met een Breslow-dikte van meer dan 4 mm (het hoogste T-stadium). De twee- en vijf-jaars overlevingspercentages van respectievelijk 48% en 31% illustreren de agressiviteit van de ziekte. Bovendien recideerde de ziekte in twee derde van de patiënten. Het merendeel hiervan bestond uit regionale en afstandsmetastasen, met een mediane tijd tot recidiveren van de ziekte van 11 maanden. In deze studie waren hogere leeftijd en een grotere tumordiameter onafhankelijke voorspellers voor overleving. Deze studie laat zien dat ondanks dat de meerderheid van de patiënten zich presenteert met lokaal beperkte ziekte, VM een agressieve ziekte is met een hoog risico op het recidiveren van de ziekte en een slechte prognose.