



Behandeling van van gemetastaseerd melanoom en de rol van de dermatoloog hierbij

Ellen Kapiteijn

Jaarlijks wordt er bij meer dan zesduizend mensen melanoom gediagnosticeerd. Een stijgend aantal, van wie ongeveer één op de vijf patiënten een gemetastaseerde ziekte ontwikkelt. Een groot deel van deze patiënten komt in aanmerking voor systemische behandeling met doelgerichte en/of immunotherapie.

Doelgerichte therapie met BRAF-/MEK-remmers werkt door de sterke remming van het gemuteerde BRAF-eiwit, ongeveer de helft van de patiënten met gemetastaseerd melanoom heeft deze mutatie. Deze therapie is initieel erg effectief, maar doorgaans ontstaat er binnen een jaar na start van de behandeling resistentie tegen deze middelen. Inmiddels zijn er 3 verschillende combinaties op de markt: vemurafenib/cobimetinib, dabrafenib/trametinib en encorafenib/binimetinib. Immunotherapie met checkpoint-remmers kan ongeacht de mutatiestatus worden ingezet. De systemische behandeling met checkpoint-remmers bestaat uit antilichamen die T-lymfocytactivatie stimuleren door bij deze de remmende signalen te blokkeren. Ipilimumab is een antilichaam tegen CTLA-4 op T-lymfocyten, terwijl nivolumab en pembrolizumab, twee monoklonale antilichamen tegen PD-1 op T-lymfocyten zijn. Behandelingen met deze therapieën, eventueel in combinatie met elkaar, kunnen leiden tot langdurige responsen die jarenlang kunnen aanhouden.

De afgelopen jaren is er met de hierboven beschreven therapieën veel vooruitgang geboekt in de behandeling van patiënten met gemetastaseerd melanoom. Tevens worden deze behandelingen nu ook in de adjuvante setting ingezet na resectie van stadium III of IV melanoom.

De behandelingen hebben echter ook kansen op bijwerkingen. Braf/mek-remmers hebben een heel ander bijwerkingenprofiel dan checkpoint-remmers en de bijwerkingen zijn over het algemeen self-limiting als de medicatie gestopt wordt. Vaak voorkomende bijwerkingen van de immunotherapieën zijn auto-immuun gerelateerd en treden over het algemeen pas na een aantal weken op en kunnen aanhouden ook al zijn de kuren gestopt. Dit kan met name vervelend zijn voor adjuvante patiënten (met een betere prognose dan stadium IV patiënten) omdat zij langdurige gevolgen kunnen overhouden aan de behandeling door bijwerkingen als thyroïditis en adrenalitis en dan levenslang hormoon-suppletie moeten

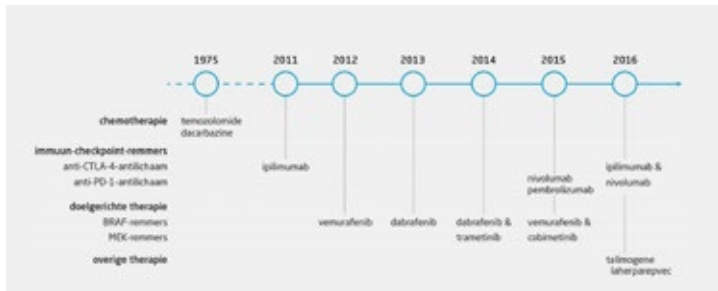


Ellen Kapiteijn: "Er is veel vooruitgang geboekt in de behandeling van patiënten met gemetastaseerd melanoom."

blijven gebruiken. Andere relatief vaak voorkomende bijwerkingen zijn colitis, hepatitis, dermatitis en hypofysitis. In een deel van de patiënten zijn immuunsuppressiva nodig zoals prednisolon, infliximab (bijvoorbeeld bij een steroid-refractaire colitis), mycophenolaatmofetil of tacrolimus.

In 2012 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport – mede door de hoge kosten van de nieuwe geneesmiddelen – besloten ipilimumab en vemurafenib in het verzekerde pakket op te nemen op twee voorwaarden: (a) de behandeling van patiënten met gevorderd melanoom moet worden gecen-

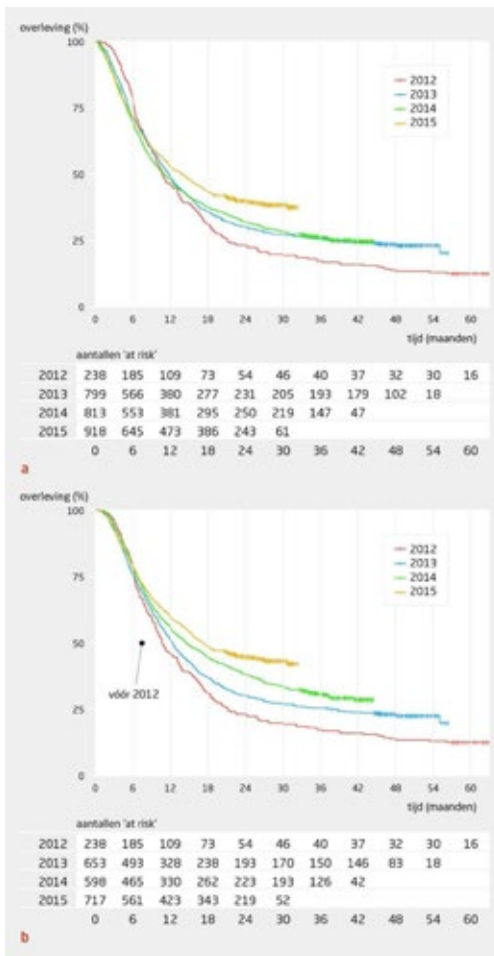
Internist-oncoloog LUMC, Leiden; tevens hoofdredacteur van het *Nederlands Tijdschrift voor Oncologie*



Figuur 1. Sinds 2011 zijn nieuwe (combinaties van) geneesmiddelen beschikbaar voor irresectabel melanoom stadium IIIc en IV. Bron: van Zeijl, et al. [1].

traliseerd en (b) de gegevens van de behandeling van alle patiënten met gevorderd melanoom moet geanonimiseerd worden opgenomen in een register. De Nederlandse Zorgautoriteit heeft in 2012 op voordracht van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie 14 melanoomcentra aangewezen, rekening houdend met expertise en landelijke spreiding, en opdracht gegeven voor de oprichting van de Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR), dat in juli 2013 officieel is gestart voor de prospectieve registratie. Inmiddels zijn er al meerdere publicaties verschenen met de gegevens uit de DMTR. Onder andere een artikel waarin aangetoond wordt dat de overleving van patiënten met irresectabel melanoom stadium IIIc of IV vanaf 2012 elk jaar toenam. De mediane overlevingsduur steeg van 10,7 maanden in 2012 naar 13,8 maanden in 2015 en de 2-jaarsoverleving nam in deze periode toe van 23 tot 40%. Het overgrote deel van de patiënten dat hiervoor in aanmerking kwam, kreeg een van de nieuw geregistreerde geneesmiddelen voor gevorderd melanoom.

De door de toenmalige minister van VWS en beroepsgroep geïnitieerde snelle beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen heeft de behandeling van patiënten met irresectabel melanoom stadium IIIc of IV de afgelopen jaren in hoog tempo veranderd. Zo werd de combinatie van een BRAF- plus MEK-remmer steeds vaker voorgeschreven, en in 2015 hadden anti-PD-1-antilichamen de voorkeur boven de andere systemische therapieën. Verder is de combinatie ipilimumab/nivolumab vanaf 2017 beschikbaar gekomen. De gegevens uit de DMTR duiden op een veilig gebruik van deze nieuwe geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk en een verbetering van de overleving van gevorderd melanoom in de afgelopen jaren. [1]



Figuur 2. De overleving van patiënten met gevorderd melanoom steeg. Kaplan-Meier-curves per diagnosejaar van patiënten met irresectabel melanoom stadium IIIc of IV, (a) alle patiënten die werden gezien in een melanoomcentrum en (b) patiënten die werden behandeld met systemische therapie. Bron: van Zeijl, et al. [1].

DE ROL VAN DE DERMATOLOG

De dermatoloog speelt een belangrijke rol bij het beoordelen en behandelen van de huidbijwerkingen van BRAF/MEK-remmers en immunotherapie met checkpoint-remmers. Traditionele cytostatica remmen de celdeling en vertonen klassieke cytotoxische bijwerkingen zoals toxisch erytheem



van chemotherapie, mucositis, extravasale schade en nagelafwijkingen. Sinds de komst van met name de doelgerichte therapie, maar ook de immunotherapie, zijn de hoeveelheid mogelijke mucocutane bijwerkingen significant toegenomen. Bij doelgerichte therapie zijn de bijwerkingen direct het gevolg van de farmacologische werking van het middel gezien de moleculaire aangrijpingspunten ook in de huid en slijmvliezen aanwezig kunnen zijn.

In het geval van immunotherapie betreft het meestal bijwerkingen die secundair zijn aan de modulatie van het immuunsysteem. De bijwerkingen zijn uiteenlopend en bestaan uit huiduitslag (onder te verdelen in maculopapuleus exantheem, lichenoid reacties, psoriasis, Stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, morbus Grover), pruritus, vitiligo, auto-immuunaandoeningen (onder te verdelen in bulleus pemfigoïd, dermatomyositis, vasculitis, morbus Sjögren) of anders (sarcoïdose, syndroom van Sweet, acneiform exantheem en rosacea). Ook haar- en nagelafwijkingen zijn beschreven. De cutane bijwerkingen zijn meestal mild (graad 1-2) en soms matig tot ernstig (graad 3-4). Bij de laatste groep is staken van de immunotherapie nodig en soms ook het geven immuunsuppressiva. [2]

De relatie tussen het optreden van bijwerkingen en een respons zijn conflicterend, waarbij de uitzondering vitiligo lijkt te zijn met een gunstig voorspellende uitkomst. Tevens is het nog onduidelijk of het geven van immuunsuppressiva een ongunstig beloop in de hand werkt. Hier is meer onderzoek naar nodig. Wat betreft huidbijwerkingen verdient de volgende studie aandacht. In een retrospectief onderzoek naar de correlatie tussen huidbijwerkingen en therapie-uitkomsten werden 318 patiënten met gevorderd melanoom geïncludeerd, die waren behandeld met nivolumab met of zonder ipilimumab. Bij 120

patiënten werden huidbijwerkingen gerapporteerd. Deze patiënten hadden vaker een combinatie van ipilimumab/nivolumab gekregen ten opzichte van patiënten zonder huidbijwerkingen. Het onderzoek liet zien dat patiënten met bijwerkingen van de huid beter op de immunotherapie reageerden; zij hadden een langere progressievrije en algehele overleving. Dit gold met name voor patiënten met vitiligo of huiduitslag in vergelijking met patiënten met alleen jeuk. Deze waarneming suggereert mogelijk verschillende mechanismen voor vitiligo, jeuk en huiduitslag. [3] Met de introductie van de nieuwe behandelingen, is ook de noodzaak van een multidisciplinaire benadering duidelijker geworden. In de melanoomcentra zijn de melanoomteams inmiddels behoorlijk groot en gevarieerd en goed op elkaar ingespeeld. In de meeste centra wordt in het wekelijkse MDO patiënten besproken met dermatologen, chirurgen, oncologen, radiotherapeuten, nucleair radiologen en KNO-artsen. Tevens wordt bij ernstige bijwerkingen of snelle progressie los van het MDO snel en efficiënt gehandeld en met elkaar contact gezocht om de patiënt zo snel en goed mogelijk te helpen. Verder zijn er regionale MDO's waarin patiënten worden ingebracht vanuit de andere ziekenhuizen om onder andere de indicaties voor adjuvante behandeling te bespreken.

CONCLUSIE

Concluderend zijn er de afgelopen 10 jaar grote ontwikkelingen geweest in de behandeling van melanoompatiënten. De nieuwe middelen, centralisatie en registratie en een betere multidisciplinaire benadering hebben geleid tot een betere uitkomst voor de patiënt. De komende jaren zal onder andere moeten blijken of neo-adjuvante behandeling bij stadium III melanoom een plaats gaat krijgen, of adjuvante behandeling ook effectief is bij stadium IIB en IIC melanoom en moeten we streven naar een betere selectie van welke patiënten baat hebben van systemische behandeling (ook om levenslange bijwerkingen te voorkomen). Daarnaast zullen nieuwe combinaties en behandelvolgordes hopelijk verder bijdragen aan een langere overleving van ook de stadium IV melanoompatiënten. Nog genoeg werk te doen!

LITERATUUR

1. van Zeijl MCT, van den Eertwegh AJM, Wouters WJM, et al. Recente behandelresultaten van uitgezaaid melanoom. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2018 et al, *NTVG* 2018.
2. Elshot YS, Tio D, Crijns MB, Bekkenk MW. Mucotane afwijkingen bij doelgerichte en immunotherapie. *Ned Tijdschr Dermat Venereol.* 2019;3:29-33.
3. Quach HT, Dewan AK, Davis EJ, et al. Association of anti-programmed cell death 1 cutaneous toxic effects with outcomes in patients with advanced melanoma. *JAMA Oncol.* 2019. Jun 1;5(6):906-8. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0046.

CORRESPONDENTIEADRES

dr. H.W. (Ellen) Kapiteijn
E-mail: H.W.Kapiteijn@lumc.nl