



Prognostische factoren voor verschillende melanoompopulaties

N.A. Ipenburg

Op 2 maart 2022 promoveerde N.A. Ipenburg aan de Universiteit Leiden op het proefschrift getiteld *Prognostic factors in distinct melanoma types*. Het promotieonderzoek werd begeleid door prof. dr. Nieweg (afdeling oncologische chirurgie, Melanoma Institute Australia, Sydney) en prof. dr. Vermeer en dr. Van Doorn (beiden van de afdeling dermatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum). De belangrijkste bevindingen worden hieronder beschreven.

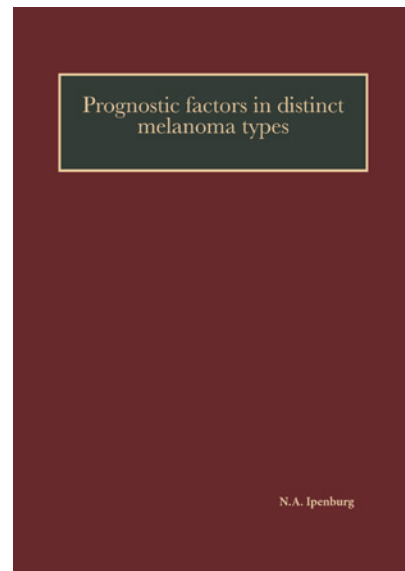
INLEIDING

Klinisch melanoomonderzoek focust zich voornamelijk op relatief gezonde 20 tot 70 jaar oude patiënten. Specifieke patiëntgroepen, zoals ouderen, kinderen en patiënten met erfelijk melanoom worden frequent onderbelicht. Dit proefschrift onderzoekt prognostische factoren voor patiënten met klinisch gelokaliseerd melanoom, in het bijzonder bij de eerdergenoemde melanoompopulaties.

SENTINEL-NODEBIOPSIE

Om patiënten met een sentinel node (SN)-positief melanoom vroegtijdig te identificeren, introduceerde Donald Morton sentinel-nodebiopsie (SNB) in 1992. [1] De prognostische waarde van de SN is onomstreden en de introductie van adjuvante therapie heeft het belang van SNB alleen maar doen toenemen. [2-4] Helaas is SNB niet geschikt voor alle patiënten. De uitgebreidheid van de operatie, noodzaak tot algehele anesthesie en het risico op morbiditeit wegen bij sommige patiënten zwaarder dan de voordelen. Vanwege substantiële comorbiditeit, hoge leeftijd of een complex lymfedrainagepatroon wordt SNB bij sommige patiënten niet verricht. Bij het Melanoma Institute Australia worden de lymfeklieren van deze patiënten in kaart gebracht middels lymfescintigrafie en ieder controlebezoek vindt er echografisch onderzoek plaats van deze lymfeklieren. Lymfescintigrafie is weinig belastend voor de patiënt en het onderzoek kost circa 500 tot 800 euro. Wij vergeleken de uitkomsten van patiënten die SNB ondergingen (SNB-groep) met die van patiënten die geen SNB kregen vanwege hoge leeftijd of onderliggend lijden (observatiegroep). Een lymfeklierrecidief werd bij 1 op de 3 patiënten in de observatiegroep gevonden door middel van het echografisch onderzoek. De melanoom-specifieke overleving was gelijk tussen de beide groepen.

Bij een vervolgstudie vergeleken wij dezelfde 2945 patiënten uit de SNB-groep met 203 patiënten waarbij de SNB werd gecancelld (gecancelede-groep). Bij deze patiënten was de SNB wel gepland, maar na het maken van het lymfescintigram



werd besloten om de SNB te annuleren. De belangrijkste reden voor het annuleren van de SNB was de aanwezigheid van meerdere SNs of meerdere drainagegebieden. Patiënten in de beide groepen hadden een vergelijkbaar risico om te overlijden aan het melanoom. Beide studies tonen aan dat lymfescintigrafie gevolgd door echo-onderzoek bij ieder controlebezoek een goed alternatief is voor SNB bij patiënten op leeftijd, met onderliggend lijden of een complex lymfedrainagepatroon.

KINDEREN EN ADOLESCENTEN

Bij volwassenen is het aantal dermale mitosen in het melanoom een belangrijke prognostische factor. [5,6] Eerdere studies toonden aan dat mitosen minder frequent worden gezien in pediatrische melanomen dan in die van volwassenen. Wij onderzochten de prognostische waarde van dermale mitosen bij 156 patiënten onder de 20 jaar. De aanwezigheid van dermale mitosen was onafhankelijk geassocieerd met een

Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie Universiteit van Amsterdam



slechtere recidiefrije-overleving. Deze studie benadrukt het belang van het beoordelen van de aanwezigheid van dermale mitosen bij kinderen en adolescenten met een melanoom. Bij aanwezigheid van dermale mitosen kan meer frequente follow-up overwogen worden.

ERFELIJK MELANOOM

In Nederland is een kiembaanmutatie in *CDKN2A* de meest voorkomende oorzaak van erfelijk melanoom. [7] Deze patiënten hebben niet alleen 70% kans om in hun leven een melanoom te krijgen, maar hebben ook een verhoogd risico op pancreascarcinoom, plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied en longcarcinoom. [8] De melanomen van patiënten met een *CDKN2A*-mutatie lijken zich agressiever te gedragen, maar het is onduidelijk of de prognose van deze patiënten ook slechter is. Melanomen bij patiënten met een *CDKN2A*-mutatie waren minder vergevorderd bij diagnose. Nauwkeurige follow-up via tweejaarlijkse dermatologische controle is hiervan een mogelijke oorzaak. Wij vonden geen verschil in overleving tussen 89 melanoompatiënten met een *CDKN2A*-mutatie en 56.929 melanoompatiënten zonder deze mutatie.

VOORSPELMODEL

Patiënten met een SN-negatief melanoom hebben een betere prognose dan SN-positieve patiënten. [2] Ondanks de betere prognose keert het melanoom bij 6 tot 29% van de SN-negatieve patiënten terug. Het is belangrijk om te achterhalen welk risico een individuele SN-negatieve patiënt loopt op terugkeer van het melanoom. De European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) had een voorspelmodel ontwikkeld. [9] Bij dit model wordt de prognose

van een SN-negatieve patiënt ingeschat aan de hand van breslowdikte, ulceratie en anatomische locatie van het melanoom. Wij onderzochten of het EORTC-model toepasbaar was op 4235 SN-negatieve patiënten uit Australië. Het EORTC-model kon bij 69% van de patiënten correct voorspellen of het melanoom recidiveert of dat de patiënt aan het melanoom overlijdt. Toevoeging van geslacht, leeftijd, melanoom subtype en dermale mitosen verbeterde het voorspelmodel met 2%. De resultaten van deze studie tonen aan dat het EORTC-voorspelbaar ook toepasbaar is op andere populaties. Toevoeging van prognostische factoren verbetert het model slechts marginaal.

CONCLUSIE

Dit proefschrift geeft inzicht in de behandeling en prognose van patiënten uit verschillende unieke melanoompopulaties. Deze resultaten kunnen leiden tot een exactere inschatting van de overlevingskansen en geven klinici handreikingen voor het opstellen van een gepersonaliseerd behandelplan.

Met toestemming overgenomen van Ned Tijdschr Oncol 2022;19(4):168-70.

LEERPUNTEN

- Lymfoscintigrafie met gerichte echografie tijdens de poliklinische controle is een redelijk alternatief voor sentinel-nodebiopsie bij patiënten met substantiële comorbiditeit, hoge leeftijd of een complex lymfedrainagepatroon.
- Een kiembaanmutatie in *CDKN2A* is geen belangrijke prognostische factor voor patiënten met melanoom.
- De aanwezigheid van dermale mitosen is een belangrijke prognostische factor en dient bij alle pediatrie melanoompatiënten te worden onderzocht.
- Het EORTC-nomogram, met breslowdikte, ulceratie en anatomische locatie, kan de overleving van sentinel-node-negatieve patiënten nauwkeurig voorspellen.

TREFWOORDEN

melanoom – kinderen – adolescenten - prognostische factoren – overleving - *CDKN2A* - sentinel-node biopsie - mitosen

KEYWORDS

melanoma - children - adolescents - prognostic factors - survival - *CDKN2A* - sentinel node biopsy - mitotic rate

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Morton DL. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-9.
2. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of senti-

- nel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370:599–609.
3. Long G V, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1813–23.
 4. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med.* 2016;375:1845–55.
 5. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: An analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer.* 2003;97:1488–98.
 6. Thompson JF, Soong S-J, Balch CM, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Database. *J Clin Oncol.* 2011;29:2199–205.
 7. Read J, Wadt KAW, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet.* 2016;53:1–14.
 8. Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res.* 2006;66:9818–28.
 9. Verver D, van Klaveren D, Franke V, et al. Development and validation of a nomogram to predict recurrence and melanoma-specific mortality in patients with negative sentinel lymph nodes. *Br J Surg.* 2019;106:217–25.

CORRESPONDENTIEADRES

Norbert Ipenburg

E-mail: n.ipenburg@amsterdamumc.nl