



# Voorspellingen bij het cutaan melanoom

M.A. El Sharouni

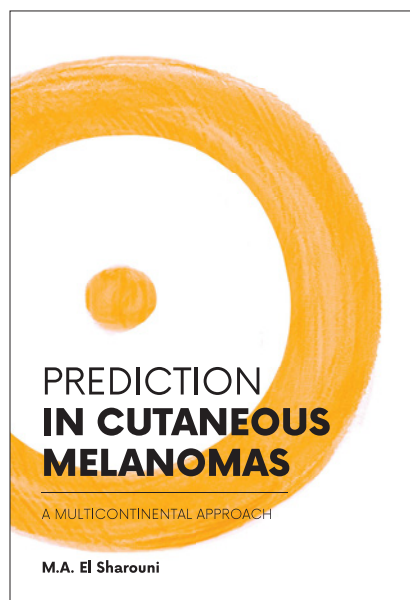
Op 25 januari jl. verdedigde Mary-Ann El Sharouni aan de Universiteit Utrecht haar proefschrift met de titel *Prediction in cutaneous melanomas: a multicontinental approach*. Haar promotoren waren prof. dr. Paul van Diest (Pathologie, UMCU), prof. Carla van Gils (epidemioloog, Julius Centrum) en haar copromotoren dr. Arjen Witkamp (Chirurgie, UMCU) en dr. Vigfús Sigurdsson (Dermatologie, UMCU). Haar proefschrift was een samenwerking tussen het UMC Utrecht en het Melanoma Institute Australia (MIA). Zij behaalde hierbij het predicaat cum laude.

Ondanks dat het melanoom maar 10% van alle vormen van huidkanker omvat, is het verantwoordelijk voor 90% van al het huidkanker-gerelateerd overlijden. Wat betreft de incidentie van het melanoom staat Australië op nummer 1, maar Nederland doet het niet heel veel beter met een 5e plek.

## SCHILDWACHTKLIERPROCEDURE

In **Hoofdstuk 2** is in kaart gebracht hoe vaak schildwachtklierprocedures in Nederland worden uitgevoerd in de periode van 2003 tot en met 2014 op basis van de 6e en 7e American Joint Committee on Cancer (AJCC) richtlijnen die op dat moment golden. Het bleek dat in de praktijk gemiddeld maar 39.7% van alle 24603 patiënten die hiervoor in aanmerking kwam deze procedure ondergaan heeft, met een stijging van 39.1% in 2003 tot nog steeds maar 47.8% in 2014. De kans dat de schildwachtklierbiopsie niet was verricht was groter bij vrouwen, hogere leeftijd en bij patiënten met een melanoom in het hoofdhalsg gebied. In **Hoofdstuk 3** is de kans uitgerekend dat de schildwachtklierbiopsie positief is en waar dit van afhangt. Uit eerdere literatuurstudies blijkt dat gemiddeld genomen 1 op de 5 schildwachtklierprocedures positief is. De data uit **Hoofdstuk 3** laat zien dat de kans op een positieve schildwachtklier van 3.4% in het laagste stadium (T1a) tot 47.4% in het hoogste stadium (T4b) liep. Binnen de groep van patiënten met T1 melanoom (Breslow dikte  $\leq 1.0$ mm varieerde de kans op een positieve schildwachtklierbiopsie aanzienlijk. Dit liep van 3.4% bij patiënten met een T1 melanoom waarbij het onbekend was of er ulceratie aanwezig was tot 19.3% bij patiënten met een T1 melanoom met ulceratie. Hieruit is geconcludeerd dat er ruimte is voor een meer gepersonaliseerde aanpak om patiënten te selecteren voor een schildwachtklierprocedure.

In de literatuur wordt soms de aanvullende waarde van de schildwachtklierprocedure in twijfel getrokken. **Hoofdstuk 4** beantwoordt daarom de lang bestaande vraag of de schildwachtklierstatus de nauwkeurigheid van de voorspelling van de overleving verbetert die verkregen kan worden door



standaard bekende klinische en pathologische karakteristieken. Om dit te analyseren, is data van een Nederlandse en Australische groep patiënten geanalyseerd. Dit betrof respectievelijk 9272 en 5644 patiënten met een melanoom. De overlevingsmodellen lieten een statistisch significante verbetering zien in nauwkeurigheid wanneer schildwachtklierstatus in het model werd opgenomen naast de Breslow dikte, leeftijd, lokalisatie, aan- of afwezigheid van mitosen en ulceratie, regressie en type melanoom. De C-statistiek (ookwel bekend als Area Under the Curve (AUC)) in de twee onafhankelijke cohorten verbeterde met 3% voor overall survival (OS). For recurrence-free survival (RFS) was er een verbetering van 2% in het Nederlandse cohort en 4% in het MIA cohort. Een 4% verbetering werd gezien voor het Australische cohort voor melanoom-specifieke overleving. De sensitiviteit van de 3-jaar OS-voorspellingen verbeterden met 10-12% door de schildwachtklierstatus te includeren. Bovendien werd over alle drie

de overlevingsuitkomsten een net benefit stijging waargenomen voor alle mogelijke drempelwaarschijnlijkheden, wat aangeeft dat patiënten nauwkeuriger werden geïdentificeerd als patiënten met een hoog-risico melanoom wanneer schildwachtklierstatus in het model was opgenomen in vergelijking met een model zonder schildwachtklierstatus. Dit gold voor beide datasets. Ondanks dat al deze statistieken een verbetering in nauwkeurigheid laten zien, moet er ook rekening worden gehouden met de mogelijke morbiditeit van een schildwachtklierprocedure. Dit heeft ons doen concluderen dat de grootte van de nauwkeurigheidsverbetering tegen de nadelen van een schildwachtklierbiopsie moet worden afgewogen.



In **Hoofdstuk 5** zijn de histopathologische coupes van 322 patiënten met een positieve schildwachtklierbiopsie opnieuw beoordeeld door een patholoog met expertise op het gebied van melanoom. Bij een positieve schildwachtklier worden kwaadaardige cellen in de lymfeklier gezien, maar er kunnen ook goedaardige pigmentcellen in een lymfeklier voorkomen, die een zogenaamde nodale naevus vormen. In 38 patiënten (11.8%) werd de diagnose van kwaadaardig naar goedaardig bijgesteld. Met inachtneming van de inclusiecriteria van de fase 3 adjuvante trials, zou 4.3% van de patiënten onterecht in aanmerking zijn gekomen voor adjuvante systeemtherapie. Hierom wordt in **Hoofdstuk 5** aanbevolen dat schildwachtklierbiopsieën die ervan verdacht worden uitzaaiingen te bevatten, moeten worden geëvalueerd door een patholoog met expertise op het gebied van melanoom, zeker wanneer adjuvante therapie wordt overwogen.

Het is onbekend wat de optimale timing is van het uitvoeren van de schildwachtklierprocedure nadat de diagnose melanoom is gesteld. Daarom wordt de relatie tussen de tijd tot de schildwachtklierprocedure en schildwachtklierstatus en overleving geanalyseerd in **Hoofdstuk 6**. In totaal werden 7660 Nederlandse en 3478 Australische patiënten bestudeerd. Patiënten bij wie de schildwachtklierprocedures werden uitgevoerd binnen 100 dagen na het stellen van de diagnose werden geïncludeerd. Dit waren vrijwel alle patiënten. Er werd geen statistisch significant verband gevonden tussen tijd tot schildwachtklierprocedure en de schildwachtklier-

status binnen deze tijdsperiode. Ook was er geen verband tussen tijd tot schildwachtklierprocedure en de overleving. In **Hoofdstuk 7** is bij dezelfde groep patiënten nagegaan wat de relatie tussen tijd tot schildwachtklierprocedure en de grootte van de uitzaaiing was. Er was geen verband tussen interval tot de schildwachtklierprocedure en de grootte van de uitzaaiing in de schildwachtklier in de Australische groep. In de Nederlandse groep werd wel een grotere uitzaaiing gezien bij een later uitgevoerde schildwachtklierprocedure. Om dit goed uit te zoeken, is verder onderzoek nodig.

## INDIVIDUELE VOORSPELLERS VOOR OVERLEVING

In **Hoofdstuk 8** wordt de invloed van regressie op OS en RFS onderzocht in een Nederlandse en Australische set van patiënten. Dit is in twee verschillende groepen patiënten onderzocht (17271 Nederlandse en 4980 Australische patiënten). Het bleek dat patiënten met regressie in hun melanoom een betere overleving hadden. De hazard ratio's (HRs) voor patiënten met regressie was 0.55 voor RFS en 0.87 voor OS voor de Nederlandse patiënten; voor de Australische patiënten waren de HRs respectievelijk 0.61 en 0.73. Verdere subgroup-analyses lieten zien dat de aanwezigheid van regressie vooral de overleving positief beïnvloedde van patiënten met een T1 melanoom ( $\leq 1$ mm) of een melanoom van gemiddelde dikte (1-4mm), en in patiënten met een superficiael spreidend melanoom (SSM). In **Hoofdstuk 9** is gekeken of het hebben van een bepaald subtype melanoom invloed heeft op de OS van een patiënt. In 48361 Nederlandse patiënten met een stadium I-III melanoom gediagnosticeerd tussen 2000 en 2014 werd (gecorrigeerd voor Breslow dikte, ulceratie status, leeftijd, geslacht, stadium van de ziekte en lokalisatie) gevonden dat patiënten met een acrolentigineus melanoom een slechtere overleving (HR 1.26) hadden dan patiënten met een SSM. Binnen de groep van patiënten met een T1 melanoom, hadden patiënten met een nodulair melanoom een slechtere overleving dan patiënten met een SSM. In het geval van een melanoom van 1.0mm of dikker, werd dit verschil niet meer gezien. Het subtype melanoom heeft dus invloed op de overleving van de patiënt en is daarom geïncludeerd in het voorspelmodel wat in **Hoofdstuk 14** is ontwikkeld.

De vergelijking op de kans op overleving tussen 54645 Nederlandse patiënten met één melanoom en 2284 Nederlandse patiënten met meerdere melanomen staat beschreven in **Hoofdstuk 10**. Ongeveer 4% van alle patiënten in Nederland met een melanoom ontwikkelt een tweede melanoom. Middels een multivariabele Cox regressieanalyse die corrigeert voor zogenaamde 'immortal time bias' (een techniek waarbij gecorrigeerd wordt voor het feit dat er om een tweede melanoom te kunnen ontwikkelen, je een bepaalde tijd overleefd moet hebben), bleek dat de kans op overleving van patiënten met meerdere melanomen slechter was dan die van patiënten met één melanoom met een HR van 1.31. De gemiddelde Breslow dikte van het eerste melanoom was 0.9mm, en van het tweede melanoom 0.65mm. In meer dan 27% van de gevallen ontstond het tweede melanoom meer dan 5 jaar na de eerste. Intensievere follow-up wordt dan ook aanbevolen voor patiënten met meerdere melanomen.

Een zeer kleine groep van patiënten met een melanoom wordt gediagnosticeerd met een ultra-dik melanoom. Hiervoor is in **Hoofdstuk 11** als definitie 15mm of meer gehanteerd. In het algemeen geldt dat de overleving afneemt, naarmate Breslow dikte toe neemt. Echter, de voorspellende waarde van de Breslow dikte bij patiënten met een erg dik melanoom is onzeker. Omdat het weinig patiënten betreft, zijn de datasets van 4107 Nederlandse en 1488 Australische patiënten samengevoegd. Zij hadden allen een melanoom met een dikte van 4.0mm of meer, waarvan 183 patiënten een melanoom van 15mm of meer hadden. Hieruit bleek dat in deze groep patiënten (met een melanoom van 15mm of meer), de relatie tussen toenemende Breslow dikte en afnemende overleving verloren gaat. Deze nieuwe bevinding kan besproken worden met patiënten met een melanoom van 15mm of meer.

In **Hoofdstuk 12** wordt aandacht gevraagd voor een groep patiënten die vergeten lijkt te zijn: patiënten met een dik (>4.0mm, T4) melanoom en een *negatieve* schildwachtklierbiopsie. Adjuvante systeemtherapie is, zoals eerder gezegd, vandaag de dag beschikbaar voor patiënten met een positieve schildwachtklier (stadium III). Echter, dit is niet beschikbaar voor patiënten met een T4 melanoom en een negatieve schildwachtklier, hoewel we uit de dagelijkse praktijk weten dat deze patiënten een slechtere prognose hebben dan een deel van de patiënten met een positieve schildwachtklier. Daarom is in dit hoofdstuk de overleving van de patiënten in deze “vergeten groep” nader in kaart gebracht en vergeleken met de overleving van patiënten met een T4 melanoom en een positieve schildwachtklier, en ook met de overleving van patiënten met een dunner melanoom ( $\leq 4.0$ mm) met een positieve schildwachtklier. Zoals verwacht, was de overleving van patiënten met een T4 melanoom en een positieve schildwachtklier het slechtst (5-jaars overleving 48%). Echter, de overleving van patiënten met een T4 melanoom en een negatieve schildwachtklierbiopsie ( $n=648$ ) en die van patiënten met een dunner melanoom ( $\leq 4.0$ mm,  $n=2018$ ) was nagenoeg gelijk; een 5-jaars OS van 71.5% en 70.5%, respectievelijk. Deze data laat zien dat het meer dan terecht is dat patiënten uit deze vergeten groep sinds kort mee mogen doen met studies naar adjuvante systeemtherapie.

**Hoofdstuk 13** brengt de verschillen in de kans op overleving van mannen en vrouwen met een melanoom in Nederland in kaart. In totaal betrof dit 23879 mannen en 30766 vrouwen, met een gemiddelde Breslow dikte van respectievelijk 1.0mm en 0.8mm. Bij mannen werd het melanoom vaker gevonden op de romp en in het hoofdhalsg gebied. Mannen hadden een hoger risico (HR 1.37) op overlijden dan vrouwen, ook wanneer rekening gehouden werd met verschillen in leeftijd, Breslow dikte, lokalisatie, ulceratie status, en subtype melanoom. Hoewel dit verschil vandaag de dag nog steeds niet goed begrepen wordt, is het wel belangrijk te erkennen dat oudere mannen (zeker diegene met een melanoom in het hoofdhalsg gebied) een slechtere prognose hebben. Campagnes met speciale focus op deze subgroep kunnen mogelijk melanomen voorkomen, of tenminste leiden tot een eerdere diagnose.

## NOMOGRAM-GEBASEERDE VOORSPELLINGEN: EEN MULTI CONTINENTALE AANPAK

Een nomogram is een simpel, tweedimensionaal diagram van een rekenmodel waaruit een voorspelling kan worden berekend. Voor het ontwikkelen van de nomogrammen in dit deel van het proefschrift is gebruik gemaakt van Nederlandse en Australische data. In **Hoofdstuk 14** wordt gehoor gegeven aan de urgente behoefte om erachter te komen welke patiënten met een T1 melanoom uitzaaiingen ontwikkelen. Ondanks dat de overleving van patiënten met een T1 melanoom doorgaans erg goed is (5-jaar overleving 89% tot 100%), ontwikkelt een deel van hen toch uitzaaiingen. En omdat patiënten met een dun melanoom zo'n grote groep vormen (gemiddeld zo'n 70% van alle patiënten met een melanoom) overlijden er – in absolute aantallen – meer mensen aan T1 melanoom dan aan een T2, T3 of T4 melanoom. Om die reden zijn drie nomogrammen ontwikkeld die uitzaaiingen voorspellen; in de huid, in de lymfeklier, en op afstand. In totaal werd data van 25930 Nederlandse en 2968 Australische patiënten gebruikt. Deze nomogrammen zijn ontwikkeld op basis van de Nederlandse data, en extern gevalideerd (een proces waarbij wordt gekeken hoe goed het ontwikkelde model werkt in de nieuwe dataset) met Australische data. Alle drie de nomogrammen konden goed de patiënten met het hoogste risico op een lokaal, regionaal of afstandsmetastase te identificeren, met enkel de standaard beschikbare kenmerken van de patiënt en het melanoom. De C-statistiek was 0.79 voor lokale-RFS, 0.77 voor regionale-RFS en 0.80 voor afstands-RFS in het Nederlandse, ontwikkelingscohort. Externe validatie liet C-statistieken zien van respectievelijk 0.80, 0.76 en 0.74. De nomogrammen konden zelfs T1a patiënten identificeren, die in de regel niet in aanmerking komen voor een schildwachtklierbiopsie, maar wel een hoog risico op uitzaaiingen hebben. Er is een gratis, online tool ontwikkeld op [www.melanomarisk.org.au](http://www.melanomarisk.org.au), zodat er in de dagelijkse praktijk gemakkelijk gebruik kan worden gemaakt van deze nomogrammen om de begeleiding van patiënten en hun overleving te verbeteren.

Het doel van **Hoofdstuk 15** is om een Europees model te valideren dat gemaakt is om uitzaaiingen bij patiënten met een negatieve schildwachtklierbiopsie te voorspellen. Er is gebruik gemaakt van data van 9785 Nederlandse patiënten met een melanoom om het model wat eerder ontworpen was door de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Melanoom Groep te valideren voor RFS. Eén van de sterktes van dit model is de eenvoud: het is maar op drie variabelen gebaseerd (Breslow dikte, ulceratie status en lokalisatie). De validatie liet een C-statistiek van 0.70 zien. Dit onderzoek laat zien dat het EORTC-nomogram in de dagelijkse praktijk kan worden gebruikt om hoog-risico patiënten met een negatieve schildwachtklier te selecteren voor onderzoeken met adjuvante systeemtherapie.

In **Hoofdstuk 16** is het Australische nomogram dat de schildwachtklierstatus voorspelt, gevalideerd met Nederlandse data. In de huidige praktijk alleen de Breslow dikte en de ulceratie status meegenomen in de beslissing om wel of geen schild-

wachtklierprocedure uit te voeren. Met gebruik van deze twee indicatoren is gemiddeld 20% van alle schildwachtklierbiopsieën positief. Om een betere selectie van patiënten te maken die in aanmerking kunnen komen voor een schildwachtklierprocedure, heeft MIA een nomogram ontwikkeld om de schildwachtklierstatus te voorspellen. Het MIA nomogram is eerder extern gevalideerd met data van het gerenommeerde MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas. De data die nodig is voor het model is de Breslowdikte, ulceratie status, leeftijd, melanoom subtype, lymfovasculaire invasie, en het aantal mitosen/mm<sup>2</sup>. Omdat het model tot nu toe gebaseerd was op die van twee specialistische centra in Australië en de Verenigde Staten, zou het zo kunnen zijn dat het model minder goed werkt in de algemene melanoom populatie en in patiënten van andere delen van de wereld. Om die reden is het MIA nomogram met Europese, nationale data van 3049 Nederlandse patiënten gevalideerd. Deze validatie liet een C-statistiek van 0.70 zien. Een negatief voorspellende waarde van 90.1% werd gevonden bij een 10% voorspelde kans op een positieve schildwachtklierprocedure, wat ertoe zou leiden dat door dit nomogram te gebruiken, er 16.3% minder schildwachtklierprocedures kunnen worden verricht, met een foutmarge van maar 1.6%. Dit onderzoek laat zien dat het MIA nomogram goed kan worden gebruikt in de Europese populatie. Het kan patiënten met een laag risico de ongemakken, kosten en potentiële risico's van een schildwachtklierbiopsie besparen en tegelijkertijd ervoor zorgen dat patiënten met een hoog risico worden geïdentificeerd. Dit nomogram is eveneens online toegankelijk via [www.melanomarisk.org.au](http://www.melanomarisk.org.au).



---

#### CORRESPONDENTIEADRES

Mary-Ann El Sharouni

**E-mail:** [m.a.elsharouni@umcutrecht.nl](mailto:m.a.elsharouni@umcutrecht.nl)