



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Clinical characteristics and management of melanoma families

Rhee, J.I. van der

### Citation

Rhee, J. I. van der. (2013, November 6). *Clinical characteristics and management of melanoma families*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/22172>

Version: Corrected 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/1887/22172>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/22172> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Rhee, Jasper Immanuel van der

**Title:** Clinical characteristics and management of melanoma families

**Issue Date:** 2013-11-06

## Nederlandse samenvatting

Het melanoom van de huid is een kwaadaardige tumor uitgaande van de pigmentcellen in de huid. Als er in een familie sprake is van tenminste twee eerstegraads verwanten (ouders, broers, zussen en kinderen) met een melanoom, of drie melanomen bij tweedegraads verwanten uit één familie, wordt gesproken van familiair melanoom.<sup>1</sup> In ongeveer 40% van deze families wordt een pathogene kiembaanmutatie in het CDKN2A gen gevonden. CDKN2A mutatie dragers hebben een sterk verhoogd risico (ca. 67%) om tijdens hun leven één of meer melanomen te ontwikkelen. De meest voorkomende pathogene CDKN2A mutatie in Nederland is de p16-Leiden mutatie (c.225-243del19), vernoemd naar de regio waar deze mutatie voor het eerst werd ontdekt. Naast CDKN2A is er één ander hoog penetrant melanoom risico gen geïdentificeerd. Mutaties in dit gen, CDK4, zijn wereldwijd in slechts enkele families gerapporteerd. Het verhoogde melanoom risico in de families zonder een mutatie in CDKN2A of CDK4 wordt grotendeels toegeschreven aan (combinaties van meerdere) medium- en laagrisico melanoom predispositie genen, waarvan er inmiddels diverse zijn geïdentificeerd.

De prognose van melanoompatiënten is sterk afhankelijk van het stadium ten tijde van de diagnose. Om vroegtijdige detectie van melanomen te bewerkstelligen, wordt geadviseerd de huid van leden van melanoom families periodiek te controleren (surveillance). Een veel gebruikt hulpmiddel bij de beoordeling van verdachte huidlaesies tijdens het huidonderzoek, is de dermatoscoop. Met dit niet-invasieve instrument is het mogelijk structuren in de huid zichtbaar te maken die niet met het blote oog waarneembaar zijn.

In dit proefschrift hebben we getracht meer inzicht te krijgen in de effectiviteit en aanknopingspunten voor optimalisatie van surveillance van families met een verhoogd melanoom risico, door onderzoek te doen naar:

1. de klinisch en histologische kenmerken van melanoom(-patiënten) in deze families.
2. de wijze waarop melanomen worden gedetecteerd in het surveillance programma
3. de opbrengst van surveillance in relatie tot de kenmerken van de deelnemers en hun familie
4. de rol van dermatoscopie in de praktijk van surveillance.

### Klinisch en histologische kenmerken

In **hoofdstuk 2** werden de klinische en histologische kenmerken van 429 melanomen van 182 melanoompatiënten uit families met een p16-Leiden mutatie vergeleken met melanoom (patiënten) uit de algemene populatie.

<sup>1</sup> Deze definitie is afkomstig uit de Nederlandse richtlijn melanoom van de huid van 2005, die het uitgangspunt vormde van dit proefschrift. In de ge-update richtlijn uit 2012 is deze definitie verlaten en vangen door: "tenminste 3 melanomen, waarvan twee bij eerstegraads verwanten, waarbij twee tumoren mogen voorkomen bij één individu (de aangedane personen moeten dan ook eerstegraads verwanten zijn)"

Leden van p16-Leiden families hadden hun eerste melanoom op jongere leeftijd (gemiddeld 39 jaar, 15 jaar eerder dan de algemene bevolking) en een sterk verhoogd risico op multiple melanomen (5 en 10-jaars cumulatieve incidentie, 23% en 35%), vooral als het eerste melanoom op jonge leeftijd (< 40 jaar) werd gediagnosticeerd. Een associatie tussen de locatie van het eerste en tweede melanoom werd in de p16-populatie niet gevonden, in tegenstelling tot de algemene populatie, waarin dit wel het geval leek te zijn. P16-Leiden melanoom patiënten hadden relatief vaker een superficiael spreidend melanoom en minder lentigo maligna en nodulaire melanomen. Melanomen in het hoofd hals gebied werden in de p16-Leiden populatie ten opzichte van melanomen op een andere locatie op een relatief jonge leeftijd gevonden, waar deze in de algemene populatie juist op relatief hoge leeftijd werden gediagnosticeerd. Deze bevindingen onderstrepen het belang van het starten van surveillance van deze families op jonge leeftijd en geven aan dat extra waakzaamheid nodig is na de diagnose van een (eerste) melanoom. Daarnaast sluiten onze bevindingen goed aan bij recentere theorieën over de (klinisch, histologisch, epidemiologisch, moleculaire) heterogeniteit van het melanoom en suggereren deze dat het verhoogde melanoom risico in p16-Leiden families mogelijk vooral bepaalde melanoom subtypen betreft (in het bijzonder die welke ontstaan volgens het zogenaamde "nevus pathway", dat geassocieerd is met patiënten met veel moedervlekken en intermitterende zonblootstelling). Toekomstig onderzoek (zoals naar het genetische profiel van melanomen in deze families) moet uitwijzen in hoeverre dit beeld klopt en wat de consequenties hiervan zijn met betrekking tot preventie, prognose en behandeling.

### **Effectiviteit van surveillance**

In **hoofdstuk 3, 4 en 5** werd gekeken naar de effectiviteit van surveillance van melanoom families. In **hoofdstuk 3 en 4** werd gevonden dat melanomen van verwanten uit melanoom families die deel namen aan het surveillance programma gunstigere prognostische kenmerken hadden (dunnere Breslow dikte) dan melanomen van de eerste verwanten uit de familie met een melanoom, die ten tijde van de diagnose geen deel namen aan surveillance.

In **hoofdstuk 3** werd het moment van detectie van 226 melanomen van patiënten uit p16-Leiden families, die onder controle waren op de afdeling dermatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum, onderzocht. Er werd gevonden dat 53% van alle melanomen werden gediagnosticeerd op reguliere huidcontroles. Zeven procent werd gevonden tijdens het allereerste huid-onderzoek, 20% tussen de vaste afspraken in (interval melanomen), en 20% werd gevonden bij patiënten die therapie ontrouw waren met betrekking tot de geadviseerde termijn tussen de huid controles. Therapie ontrouw was vooral een frequent fenomeen bij patiënten bij wie voor het eerst een melanoom werd gediagnosticeerd (46%). Melanomen van therapie-ontrouwe verwanten hadden een dikkere Breslow dikte dan die van therapie-trouwe verwanten. Ook bleek dat de

meerderheid (58%) van de melanomen binnen 6 maanden na de laatste huidcontrole werden gevonden. Er werd echter geen correlatie gevonden tussen de Breslow dikte en de tijdsinterval tussen de huidcontroles, voor een interval korter dan 24 maanden.

In **hoofdstuk 4** werd de opbrengst van surveillance in melanoom families met verschillende karakteristieken vergeleken. Er werd gevonden dat er significant meer melanomen werden gediagnosticeerd in families met de p16-Leiden mutatie in CDKN2A vergeleken bij families waarin geen mutatie in CDKN2A werd gevonden (hazard ratio (HR): 3.6, 95% betrouwbaarheidsinterval (CI): 1.4 – 9.0 ). In een subanalyse van ongeteste en families zonder CDKN2A mutatie werd een net niet significant verschil gevonden tussen families met twee melanoom patiënten ten opzichte van families met drie of meer melanoom patiënten (HR ( $\geq 3$  t.o.v. 2): 2.2, 95% CI: 0.9 – 5.0). Verder werd gevonden dat het risico op een (volgend) melanoom aanzienlijk groter was voor melanoompatiënten ten opzicht van hun eerstegraads verwanten (HR: 3.9, 95% CI: 2.0 – 7.7).

In **hoofdstuk 5** werd de opbrengst van surveillance in tweedegraads verwanten van melanoompatiënten uit families met een p16-Leiden mutatie onderzocht. Er werd een incidentie van 2.2 / 1000 persoonsjaren gevonden in de gehele groep van tweedegraads verwanten, en 8.5 / 1000 persoonsjaren voor tweedegraads verwanten die deelnamen aan surveillance. Dit verschil is mogelijk toe te schrijven aan een selectie bias van tweedegraads verwanten met een grotere kans op een melanoom bijvoorbeeld op grond van moedervlekkenpatroon. Ten opzichte van de algemene bevolking vonden we een 'standardized morbidity ratio' (SMR) voor het risico op melanoom voor tweedegraads verwanten van 12.9 (95% CI, 7.2-23.4).

### Over-diagnostiek

De incidentie van het melanoom van de huid is de afgelopen decennia sterk toegenomen. Omdat de mortaliteit in dezelfde periode minder sterk is gestegen, terwijl de behandelopties tot zeer recent niet zijn verbeterd, is gesuggereerd dat de stijging in melanoom incidentie mogelijk gedeeltelijk is toe te schrijven aan over-diagnostiek: het diagnosticeren van melanocytair tumoren met een indolent beloop als melanoom. Over-diagnostiek is een bekend fenomeen bij screening voor andere vormen van kanker (o.a. borstkanker).

In **hoofdstuk 6** rapporteerden we een observatie met betrekking tot over-diagnostiek in melanoom families. Een patholoog met speciale expertise in de beoordeling van melanocytair laesies reviseerde melanomen van leden van families waarin de p16-Leiden mutatie was gedetecteerd, geblindeerd voor de mutatie status van de individuele patiënten. Het is een herhaaldelijk gerapporteerd fenomeen dat in families met een CDKN2A mutatie vaker dan verwacht melanomen worden gediagnosticeerd bij verwanten die de mutatie zelf niet blijken te hebben. Het bleek in onze dataset dat bij 7 van 10 melanoom-

patiënten (met 8 melanomen, waarvan 7 in situ) zonder CDKN2A mutatie, de diagnose melanoom na revisie werd verworpen. Bij bewezen mutatiedragers gebeurde dit in een veel lager percentage (11%) van de melanomen. Dit illustreert dat bij surveillance van personen met een onterecht geanticipeerd sterk verhoogd melanoomrisico, overdiagnostiek een reëel risico vormt.

### **Dermatoscopie**

In het laatste deel van het proefschrift (hoofdstuk 7 en 8) werd gekeken naar de invloed van dermatoscopie in de klinische praktijk. Tientallen studies hebben aangetoond dat dermatoscopie de sensitiviteit en specificiteit van de diagnose melanoom met het blote oog kan verbeteren. Er is echter minder bekend over de invloed van dermatoscopie op de beslissing om een verdachte gepigmenteerde laesie te excideren. Hiertoe werden twee studies verricht, respectievelijk (**hoofdstuk 8**) in de setting van een tertiaire pigmentpoli met dermatoscopie experts die hoog risico patiënten uit melanoom families controleerden en (**hoofdstuk 7**) in de setting van algemene dermatologen in perifere ziekenhuizen met een gemengde patiënten populatie.

Waar eerdere studies suggereren dat het belangrijkste effect van dermatoscopie een verbetering van de sensitiviteit is, vonden wij in beide settings dat dermatoscopie vooral leidde tot een afname van het aantal onnodige excisies van goedaardige laesies. Dit effect was het grootst in de dermatoscopie expert / hoog-risico patiënten setting (42%) en resulteerde in een significante verbetering van de specificiteit (van 0.53 met het blote oog alleen, naar 0.74 bij toevoeging van de dermatoscoop). In de non-expert / algemene populatie setting werd een reductie van het aantal excisies van 9% gezien (zonder significante verbetering van de specificiteit (van 0.64 naar 0.68)). In onze studies had dermatoscopie geen (significant) effect op de sensitiviteit, al werd de bewijskracht van de studies om deze te detecteren beperkt door het kleine aantal melanomen in de studie.

**Hoofdstuk 9** geeft een samenvatting en bediscussieert de resultaten uit de voorgaande hoofdstukken. Op grond van onze bevindingen werden adviezen gegeven ter optimalisering van het beleid ten aanzien van families met verhoogd risico op melanoom (tabel 2, Summary and Discussion).



