



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Prognostic factors in distinct melanoma types

Ipenburg, N.A.

Citation

Ipenburg, N. A. (2022, March 2). *Prognostic factors in distinct melanoma types*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3277983>

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/1887/3277983>

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

CHAPTER 9

Nederlandse samenvatting

List of abbreviations

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord

Nederlandse samenvatting

INTRODUCTIE

Het melanoom van de huid is een vorm van kanker die ontstaat in een moedervlek of in de cellen die het normale pigment produceren. Na het plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom is melanoom de meest voorkomende vorm van huidkanker. Het aantal mensen met melanoom neemt dramatisch toe. In 2018 kregen bijna 7000 mensen in ons land een melanoom en 800 mensen overleden aan de ziekte. Er zijn meerdere factoren die het risico op de ontwikkeling van een melanoom verhogen. De belangrijkste daarvan is ultraviolet licht.

Deze vorm van huidkanker presenteert zich meestal als een donkere huidafwijking die nieuw of veranderd is. Nadat de verdachte plek chirurgisch is verwijderd, stelt de patholoog de diagnose en beoordeelt verschillende kenmerken van de afwijking. De dikte van het gezwel, zweervorming en het aantal delende cellen zijn de belangrijkste kenmerken en essentieel voor het bepalen van het stadium van de ziekte. Dit stadium vormt de leidraad voor de keuze van de behandeling en geeft informatie over de prognose. De prognostische factoren bij verschillende groepen patiënten zijn een centraal onderwerp in dit proefschrift.

SENTINEL-NODEBIOPSIE

Na het stellen van de diagnose wordt het litteken van het melanoom ruimer weggesneden. Deze tweede operatie verkleint de kans op terugkeer van het melanoom. Afhankelijk van het stadium van de ziekte wordt een sentinel-nodebiopsie (SNB) uitgevoerd. De sentinel node (SN) is een lymfeklier die rechtstreeks in verbinding staat met het melanoom. De aan- of afwezigheid van tumorcellen in de SN is van belang voor de prognose van de patiënt. Patiënten bij wie tumorcellen worden gevonden in de SN hebben namelijk een slechtere prognose. Helaas is SNB niet geschikt voor alle patiënten.

Hoofdstuk twee beschrijft 160 patiënten op hoge leeftijd of met onderliggend lijden (observatiegroep) bij wie geen SNB werd verricht. De lymfeklieren werden bij deze patiënten in kaart gebracht middels lymfescintigrafie en bij ieder controlebezoek werden er echo's gemaakt van hun lymfeklieren. Deze 160 patiënten werden vergeleken met 2945 patiënten die wel een SNB ondergingen (SNB-groep). Patiënten in de observatiegroep hadden dikkere melanomen, die vaker in het hoofd-hals gebied zaten dan patiënten in de SNB-groep. Tevens hadden de melanomen van de patiënten in de observatiegroep gemiddeld meer SNs. Terugkeer van het

melanoom in een lymfeklier werd bij 1 op de 3 patiënten in de observatiegroep gevonden door middel van echo-onderzoek. Patiënten in de observatiegroep overleden niet vaker aan het melanoom dan patiënten in de SNB-groep. Deze studie toont aan dat lymfescintigrafie gevolgd door echo-onderzoek bij ieder controlebezoek een goed alternatief is voor SNB bij patiënten op leeftijd of met onderliggend lijden.

In **hoofdstuk drie** worden de 2945 patiënten uit de SNB-groep vergeleken met 203 patiënten waarbij de SNB werd gecancelled (gecancelde-groep). Bij deze patiënten was de SNB wel gepland, maar na het maken van het lymfescintigram, werd besloten om de SNB te annuleren. Ieder controlebezoek werden er echo's gemaakt van de lymfeklieren. De belangrijkste reden voor het annuleren van de SNB was de aanwezigheid van meerdere SNs of als de SNs op meerdere locaties zaten. De operatie is dan namelijk complexer. Patiënten uit de gecancelde-groep waren ouder, hadden dunnere melanomen en hadden vaker een melanoom in het hoofd-halsgebied. Eerdere studies tonen aan dat melanomen in de hoofd-halsregio een minder voorspelbare lymfeafvoer hebben. Ruim een derde van de patiënten met een hoofd-halsmelanoom heeft een SN in de oorspeekseldklier. Het verwijderen van deze SN is riskanter vanwege het risico op schade aan de aangezichtszenuw. Patiënten in de beide groepen hadden een vergelijkbaar risico om te overlijden aan het melanoom. Dit onderzoek toont aan dat follow-up van SNs middels echo-onderzoek een acceptabele behandelstrategie is voor melanoompatiënten waarbij SNB te complex is.

MELANOOM BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN

Kinderen en adolescenten krijgen zelden een melanoom. Melanomen bij deze jonge patiënten zijn lastiger te herkennen dan bij volwassenen met een melanoom. Bij volwassenen is het aantal delende cellen in het melanoom een belangrijke graadmeter voor de kans om te overlijden aan de ziekte. Eerdere studies toonden aan dat deze delende cellen minder frequent worden gezien in melanomen van kinderen en adolescenten dan in die van volwassenen. **Hoofdstuk vier** beschrijft een onderzoek naar de waarde van deze delende cellen voor kinderen (jonger dan 12 jaar) en adolescenten (12 tot 20 jaar) met een melanoom. Tevens werden melanomen van kinderen en adolescenten vergeleken. Van de 156 patiënten in deze studie waren slechts 13 patiënten (8%) jonger dan 12 jaar. Melanomen bij kinderen waren dikker dan bij adolescenten en werden vaker in het hoofd-hals gebied gevonden. Een verschil in het aantal delende cellen of overleving werd niet gezien tussen de groepen. Het aantal delende cellen was hoger bij dikkere melanomen. In totaal keerde het melanoom bij 28 patiënten (18%) terug en overleden er 16 patiënten (10%) aan hun melanoom. Bij 14

overleden patiënten (88%) waren er delende cellen aanwezig in het melanoom. Kinderen en adolescenten met deze delende cellen in het melanoom hadden een grotere kans om te overlijden aan hun melanoom. Deze studie laat zien dat de aanwezigheid van delende cellen in het melanoom een belangrijke voorspeller is voor kinderen en adolescenten met een melanoom. Deze eigenschap van het gezwel kan bijdragen aan een preciezere inschatting van de overlevingskansen en het maken van een behandelplan voor deze patiëntencategorie.

ERFELIJK MELANOOM

Bij een deel van de melanoompatiënten speelt erfelijke aanleg een rol. In Nederland is de meest voorkomende oorzaak een verandering (mutatie) in het gen *CDKN2A*. Deze patiënten hebben niet alleen 70% kans om in hun leven een melanoom te krijgen, maar hebben ook een verhoogd risico op alvleesklierkanker, hoofd-halskanker en longkanker. De melanomen van patiënten met een *CDKN2A*-mutatie lijken zich agressiever te gedragen, maar het is onduidelijk of deze patiënten ook vaker aan hun melanoom overlijden dan patiënten zonder een *CDKN2A*-mutatie. **Hoofdstuk vijf** beschrijft een studie naar de invloed van een *CDKN2A*-mutatie op de overlevingskans van melanoompatiënten. Deze studie vergelijkt 89 melanoompatiënten met een *CDKN2A*-mutatie en 56.929 melanoompatiënten zonder deze mutatie. Patiënten met een *CDKN2A*-mutatie waren gemiddeld 15 jonger (42 vs. 57 jaar) dan patiënten zonder de mutatie. Ook waren hun melanomen dunner en was zweervorming minder vaak aanwezig. De overleving van de twee patiëntengroepen was vergelijkbaar. Aanwezigheid van een *CDKN2A*-mutatie was dus geen voorspeller voor overleving in onze studie.

In **hoofdstuk zes** wordt een studie beschreven naar kenmerken en uitkomsten van 23 melanoompatiënten met een *CDKN2A*-mutatie die een SNB ondergingen. Bij 5 patiënten (22%) waren er tumorcellen aanwezig in de SN. Na de patiënten gemiddeld 8 jaar gevolgd te hebben, bleek het melanoom bij zes patiënten teruggekeerd te zijn. Twee patiënten waren overleden aan hun melanoom, 1 met en 1 zonder tumorcellen in de SN, en drie patiënten waren overleden aan een andere oorzaak. Het deel patiënten met tumorcellen in de SN is vergelijkbaar met cijfers die in eerdere studies gevonden werden bij melanoompatiënten zonder erfelijke aanleg. Door het lage aantal patiënten kon er geen uitspraak worden gedaan over de voorspellende waarde van SNB in deze unieke populatie. De studie toont dat er geen reden is voor terughoudendheid bij het verrichten van SNB bij patiënten met een *CDKN2A*-mutatie.

VOORSPELMODEL

Patiënten zonder melanoomcellen in de SN (SN-negatieve patiënten) hebben een betere prognose dan patiënten bij wie melanoomcellen gevonden worden in de SN (SN-positieve patiënten). 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. Individuele risicofactoren geven richting, maar een voorspelmodel is essentieel voor het bepalen van de prognose van de individuele patiënt. De “European Organisation for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) heeft een voorspelmodel ontwikkeld. Bij dit model wordt de prognose van een SN-negatieve patiënt ingeschat aan de hand van tumordikte, zweervorming en locatie van het melanoom. De studie beschreven in **hoofdstuk zeven** had als doel om te onderzoeken of het EORTC-model toepasbaar was op 4235 SN-negatieve patiënten uit Australië. Tevens werd onderzocht of het model verbeterd kon worden door het toevoegen van andere kenmerken. Na de patiënten gemiddeld 50 maanden gevolgd te hebben, was bij 793 patiënten (19%) het melanoom teruggekeerd en waren 456 patiënten (11%) overleden aan hun melanoom. Bij 144 patiënten (18%) keerde het melanoom na meer dan vijf jaar terug. Het EORTC-model kon bij 69% van de patiënten correct voorspellen of het melanoom terugkeert of dat de patiënt aan het melanoom overlijdt. Om te bepalen of het model verbeterd kon worden, werden er acht kenmerken toegevoegd aan het model. Het voorspelmodel verbeterde hierdoor met slechts 2%. De resultaten van deze studie tonen aan dat het voorspelmodel van de EORTC ook toepasbaar is op andere populaties. Het EORTC-model kan gebruikt worden voor het personaliseren van het behandelplan van patiënten met een SN-negatief melanoom.