



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Defining optimal oncolytic virus treatment and diagnostics in high risk melanoma patients

Stahlie, E.H.A.

### Citation

Stahlie, E. H. A. (2023, April 19). *Defining optimal oncolytic virus treatment and diagnostics in high risk melanoma patients*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3594222>

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/1887/3594222>

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



---

# APPENDICES

---

## SAMENVATTING

In **hoofdstuk 2** gingen we op zoek naar prognostische factoren voor het bereiken van een CR die kunnen worden gebruikt om de selectie van patiënten voor T-VEC-monotherapie te optimaliseren. 93 patiënten met injecteerbaar stadium IIIB-IVM1a melanoom met een follow-up tijd >6 maanden werden geïncludeerd. Deze studie toont aan dat T-VEC in staat is om hoge volledige en duurzame responsen te bereiken. Tumorgrootte, type metastasen, eerdere behandeling met systemische therapie en stadium (8e AJCC) waren onafhankelijke prognostische factoren voor het bereiken van CR. Een voorspellingsmodel toonde aan dat het gebruik van T-VEC bij patiënten met een lage tumorlast geassocieerd is met betere resultaten, wat suggereert dat het vroeg in het beloop van de ziekte gebruikt zou moeten worden.

De studie in **hoofdstuk 3** richt zich op het extern valideren van het voorspellingsmodel uit hoofdstuk 5, in een onafhankelijk, Amerikaans patiënten cohort (n=71). Een tweede nomogram werd gebouwd met dezelfde voorspellende factoren: tumorgrootte (diameter van de grootste metastase), type metastasen (cutaan, subcutaan en nodaal) en aantal metastasen (cut-off: <20 & >20). Zowel het originele model als het validatiemodel laten een vergelijkbare en goede voorspellende nauwkeurigheid zien. Het validatiemodel versterkt de conclusie dat T-VEC, voor de beste respons, vroeg in het ziekteverloop moet worden gebruikt, wanneer de tumorlast cutaan is met een kleinere diameter en minder metastase.

**Hoofdstuk 4** is een systematische review en meta-analyse die de werkzaamheids- en veiligheidsuitkomsten van T-VEC monotherapie in stadium IIIB-IVM1c melanoompatiënten onderzoekt. Acht studies met in totaal 642 patiënten werden geïncludeerd. Onze resultaten laten zien dat patiënten met vroege gemetastaseerde ziekte (stadium IIIB-IVM1a-ziekte) superieure responspercentages bereiken op T-VEC monotherapie dan patiënten die ook viscerale metastasen op afstand hebben (stadium IVM1b-c). Bovendien wordt T-VEC goed verdragen met over het algemeen slechts milde toxiciteiten.

**Hoofdstuk 5** beschrijft de fout-positieve FDG opname in melanoom patiënten die behandeld zijn met T-VEC. In een Nederlands cohort (n=137) ontwikkelde bijna een derde van de patiënten nieuwe opname van FDG in niet-geïnjecteerde locoregionale lymfeklieren tijdens T-VEC. Bij 68% van deze patiënten werden laesies geclassificeerd als "vermoedelijke metastasen", wat vervolgens bij de meerderheid van de patiënten (75%) niet werd bevestigd door pathologisch onderzoek of routinematige follow-up. Deze fout-positieve resultaten geven aan dat de opname van nieuwe FDG in locoregionale lymfeklieren tijdens behandeling met T-VEC niet noodzakelijkerwijs een progressieve ziekte weerspiegelt, maar in

verband kan worden gebracht met immuun infiltratie. Daarom wordt aanbevolen om representatief weefsel te verkrijgen.

**Hoofdstuk 6** is een prospectieve haalbaarheidsstudie die de rol van dermatoscopie onderzoekt bij het monitoren van de respons van cutane melanoom metastasen (CMM) op T-VEC. Bij zes patiënten werden in totaal 11 CMM's geselecteerd: zowel macroscopische als dermatoscopische foto's werden genomen bij aanvang, voorafgaand aan elke behandeling met T-VEC en voorafgaand aan een histologische biopt. De foto's werden geëvalueerd door twee onderzoekers, met behulp van een op kleuren gebaseerd classificatie patroon. Metastasen met een roze patroon vertoonden op dermatoscopisch niveau veranderingen die niet ook op macroscopisch niveau werden gezien, terwijl alle overige metastasen deze veranderingen niet vertoonden. Dit suggereert dat voor CMM met een roze patroon, dermatoscopie aanvullende informatie kan geven over de respons op T-VEC. Voor huidmetastasen met een blauw, bruin of een gemengd patroon geeft dermatoscopie geen aanvullende informatie bovenop de informatie verkregen via lichamelijk onderzoek en macroscopische laesie fotografie.

In **hoofdstuk 7** beschrijven we de rol van surveillance beeldvorming bij patiënten met een hoog risico stadium III melanoom na volledige chirurgische resectie van de ziekte. Patiënten werden verdeeld over twee cohorten: cohort 1 (n=35) richtte zich op surveillance bij asymptomatische patiënten, zij ondergingen één FDG-PET/CT elke 6 maanden gedurende 2 jaar, met één definitieve scan na 3 jaar; cohort 2 (n=42) richtte zich op screening tussen operatie en voor de start van adjuvante therapie, deze patiënten ondergingen één screenende FDG-PET/CT. Met 12 asymptomatische recidieven gedetecteerd door FDG-PET/CT in cohort 1, toonden we aan dat surveillance met 6-maandelijks FDG-PET/CT-scans na volledige chirurgische resectie van stadium IIB/C-melanoom een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft, hoewel met een brede betrouwbaarheidsinterval, voor het detecteren van asymptomatisch recidief en een hoge NPV en PPV. In cohort 2 werd in 9,5% van de patiënten een recidief gedetecteerd door FDG-PET/CT, wat leidde tot veranderingen in geplande behandeling. Deze studie toont aan dat FDG-PET/CT een waardevol beeldvormend hulpmiddel is om recidief in stadium III melanoom te detecteren, zelfs kort na de operatie.

**Hoofdstuk 8** beschrijft de resultaten van een pilotstudie (n=23) die we hebben uitgevoerd om de toegevoegde waarde van echografie en FDG-PET/CT voorafgaand aan lymfescintigrafie en SLNB voor stadium IIB/C melanoom patiënten te beoordelen. Echografie detecteerde metastasen bij 22% van de patiënten, waardoor hun behandeling werd gewijzigd en onnodige chirurgie werd voorkomen, wat suggereert dat het effectief is bij de opwerking van stadium IIB/C-melanoom. Echter, 8 (47%) van de 17 patiënten zonder macroscopische

ziekte hadden nog steeds een positieve SN. Daarom sluit preoperatieve negatieve beeldvorming de aanwezigheid van SN-metastasen niet uit en kan SLNB niet worden uitgesloten. Stadiering met FDG-PET/CT is voorafgaand aan LSG en SLNB niet van toegevoegde waarde en zou daarom niet moeten worden toegepast.