



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Combining surgery and systemic therapy in metastatic melanoma

Blankenstein, S.A.M.

Citation

Blankenstein, S. A. M. (2026, April 30). *Combining surgery and systemic therapy in metastatic melanoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4303011>

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/1887/4303011>

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

SAMENVATTING

Het inleidende **hoofdstuk 1** geeft een overzicht over de achtergrond en behandeling van melanoom. De hoofdlijnen en de primaire focus van het proefschrift worden in dit hoofdstuk gepresenteerd: het combineren van chirurgie en systeemtherapie om de behandeling van melanoom te verbeteren.

Het eerste voorbeeld van synergie tussen chirurgie en systeemtherapie wordt beschreven in **hoofdstuk 2**. In de REDUCTOR studie werden patiënten behandeld met lokaal gevorderd melanoom, die werden beschouwd als niet-resectabele ziekte en daarom niet in aanmerking kwamen voor de standaardbehandeling van stadium III melanoom: chirurgie. In deze studie ontvingen 21 patiënten kortdurend inductietherapie met BRAF/MEK remmers, waarbij de tumor in de meerderheid (18/21) van de patiënten voldoende afnam om alsnog een operatie te kunnen ondergaan. Van de patiënten die deze resectie ondergingen, hadden 9 van de 18 een pathologische (bijna) complete respons. De studie die wordt omschreven in **hoofdstuk 3** had als doel om de pathologische respons of het optreden van recidieven te voorspellen middels ¹⁸F-FDG PET/CT. Helaas bereikte ¹⁸F-FDG PET/CT dit doel niet, maar was wel waardevol in het detecteren van een vroeg recidief na een radicale resectie.

Eerder werd gezien dat inductie behandeling met doelgerichte therapie effectief was in het creëren van de mogelijkheid tot een (radicale) resectie bij eerder irresectabel stadium III melanoom. Ondanks een radicale resectie blijft er echter een aanzienlijk recidief risico bestaan bij alle patiënten met stadium III melanoom. **Hoofdstuk 4** geeft een overzicht van de onderzoeken die de afgelopen decennia zijn verricht om dit risico te verminderen middels adjuvante therapie en die hebben geleid tot de huidige standaardbehandeling van adjuvant immuun checkpointremmers en doelgerichte therapie. Deze systemische behandelingen hebben de recidiefvrije overleving van stadium III melanoom patiënten verbeterd. Voordelen voor algehele overleving zijn vooral alsnog alleen aangetoond met het anti-CTLA-4 middel ipilimumab. Echter, er is een subgroep van patiënten die geen voordeel heeft van adjuvante systeemtherapie: zowel patiënten die ook zonder aanvullende behandelingen geen recidief hadden ontwikkeld, als patiënten die ondanks adjuvante behandeling alsnog een recidief krijgen. **Hoofdstuk 5** omschrijft een studie naar prognostische en voorspellende biomarkers bij patiënten met macroscopisch stadium III melanoom, om patiënten te kunnen selecteren voor adjuvante therapie op maat. In het bijzonder werd gekeken naar interferon-gamma (IFN γ), wat een belangrijke rol speelt in de antitumor reactie in de tumor microenvironment en een eerder aangetoonde voorspeller van respons is, bij patiënten die behandeld werden met neoadjuvant immuun checkpointremmers. Onze studie toonde aan dat bij zowel patiënten die alleen chirurgie ondergingen als patiënten die daarna ook adjuvante therapie ontvingen, een hoog IFN γ profiel gecorreleerd was met een verbeterde recidiefvrije overleving. Daarnaast hadden zowel patiënten met een hoog als laag IFN γ

profiel een verbeterde recidiefrije overleving wanneer ze adjuvante systemische therapie ondergingen, vergeleken met chirurgie alleen. Hieruit bleek IFNy een prognostische biomarker, maar was helaas niet in staat de respons op adjuvante therapie te voorspellen.

Alle bovengenoemde hoofdstukken omschrijven hoe systemische therapie de chirurgische behandeling van patiënten met stadium III melanoom (gouden standaard) kan ondersteunen. Echter, bij patiënten met stadium IV melanoom, bestaat de standaardbehandeling juist uit systemische therapie. De laatste decennia hebben nieuwe systemische behandelingen met kans op langdurige respons de prognose van deze patiënten drastisch verbeterd.

Hoofdstuk 6 bestudeert de rol van chirurgie bij patiënten met irresectabel stadium IIIC/IV melanoom met oligoprogressie of een langdurige partiële respons met resterende laesies, na initiële systemische therapie. Patiënten werden geïncludeerd vanuit de Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR), een nationale database waarin alle Nederlandse patiënten die behandelingen ondergaan voor irresectabel stadium IIIC en IV melanoom worden geregistreerd. Deze studie liet zien dat geselecteerde patiënten baat kunnen hebben bij lokale behandeling met chirurgie na initiële ziektecontrole middels systemische therapie.

Ook **hoofdstuk 7** omschrijft een studie uitgevoerd met data vanuit de DMTR. In deze studie wordt de waarde van een schildwachtklierprocedure bestudeerd, bij patiënten die in het verdere beloop progressie vertonen naar gevorderde ziekte. Deze studie toonde aan dat het ondergaan van een schildwachtklierprocedure, voorafgaand aan het tijdperk van adjuvante systemische therapie, geen overlevingswinst bood aan deze patiënten.

In de discussie, **hoofdstuk 8**, wordt beargumenteerd dat systemische therapie en chirurgie gezien kunnen worden als synergistische behandelmodaliteiten bij het behandelen van patiënten met stadium III en IV melanoom. Systemische behandeling kan chirurgie mogelijk maken bij patiënten met irresectabele ziekte en recidieven voorkomen bij hoog-risico melanoom na chirurgie. Daarnaast kan chirurgie zorgen voor het verdwijnen van ziekteactiviteit na initiële controle met systemische therapie.