

<http://hdl.handle.net/1765/100861>



Samenvatting

Charlotte M.C. Oude Ophuis

Samenvatting

Deze thesis bestaat uit 3 delen. In **Deel I** van deze thesis wordt gepoogd inzicht te geven in de benadering van lymfklier stadiering bij melanoompatiënten in het huidige tijdperk, gezien het continuerende gebrek aan bewijs voor een therapeutische waarde van de schildwachtklier (SWK) procedure. Hieronder valt het herevalueren van aanbevelingen in de Nederlandse Melanoom richtlijn ten aanzien van het al dan niet uitvoeren van een SWK procedure voor dunne melanomen, een subgroep van patiënten met een laag risico op lymfklieruitzaaiingen. Tevens worden potentiële minimaal invasieve alternatieven voor de SWK procedure besproken, waaronder ook een prospectief trial protocol. In **Deel II** worden resultaten uit de huidige klinische praktijk ten aanzien van de timing van een SWK procedure geëvalueerd in het kader van overbelaste verwijzingspaden en de afwezigheid van wetenschappelijk bewijs voor een hoog urgente aanpak. **Deel III** omvat de presentatie van een 2-staps benadering voor therapeutische liesklierdissecties in patiënten met palpabele lymfkliermetastasen in de liesregio ter minimalisatie van het aantal negatieve pelviene lymfklierdissecties (afwezigheid van lymfkliermetastasen).

Deel I – Lymfklierstadiering

In **Hoofdstuk 2** zijn de effecten van implementatie van de Nederlandse Richtlijn Melanoom 2.0 inclusief het gebruik van de 7e editie van het American Joint Committee on Cancer Staging System voor dunne melanomen onderzocht. Specifiek werd hierbij gelet op de toegevoegde aanbeveling om een SWK te overwegen bij hoog risico dunne melanomen (pT1b). Voor deze studie werden alle nieuw gediagnosticeerde pT1 melanomen tussen 2003 en 2014 geselecteerd uit de Nederlandse Kankerregistratie, in totaal betrof het bijna 30,000 patiënten. De voornaamste bevindingen waren dat, naast een algemene stijging van het aantal pT1 melanomen, het aantal pT1b melanomen proportioneel steeg na introductie van het mitose index criterium voor de pT1b classificatie in de nieuwe richtlijn. Tevens steeg het aantal uitgevoerde SWK procedures. De proportie positieve SWK's is niet gestegen, en overleving is stabiel gebleven voor pT1b melanomen. Dit wijst uit dat het mitose index criterium voor de classificatie als pT1b melanoom geen verbeterde selectie van hoog risico pT1 melanomen voor eventuele verdere (lymfklier) stadiering teweeg heeft gebracht. Aanbevelingen over een SWK procedure voor pT1b melanomen zouden kunnen worden herzien op basis van de resultaten van deze studie.

Hoofdstuk 3 beschrijft een nieuw echografie morfologie criterium voor de SWK, het "echo free island" (EFI) welke mogelijk kan bijdragen aan een verhoogde sensitiviteit en specificiteit van preoperatieve echografie bij klinisch lymfklier negatieve melanoompatiënten. In deze studie zijn 1.000 melanoompatiënten geïncludeerd die een preoperatieve echografie van het SWK gebied ondergingen voorafgaand aan een SWK procedure in het Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlijn, Duitsland. EFI was aanwezig

in 40 patiënten (4%) van de 953 patiënten waarbij EFI informatie beschikbaar was. EFI sensitiviteit en specificiteit voor aanwezigheid van SWK metastasen waren 10.8% en 97.6%, positief en negatief voorspellende waarde waren 50% en 80.2%. De aanwezigheid van EFI was significant gecorreleerd met aanwezigheid van perifere perfusie, een ander echografie criterium. Vijf-jaars melanoom specifieke overleving was slechter voor patiënten met EFI: 80% versus 92% in afwezigheid van EFI. Concluderend is EFI een goede onderscheiden echografie morfologiekenmerk dat behulpzaam kan zijn voor vroege identificatie van SWK metastasen in melanoompatiënten. Het is een vroeg teken van SWK betrokkenheid en daarmee geassocieerd met een lager overlevingspercentage.

Hoofdstuk 4 spitst zich toe op de lange termijn resultaten van een potentieel minimaal invasief alternatief voor de SWK procedure. Het gaat hierbij om echografie met gebruik van de Berlin morfologie criteria en het gebruik van een dunne naald cytologische punctie (fine needle aspiration cytology, FNAC) in het geval van een verdacht of evident maligne ogende echobevinding van de SWK. Deze procedure is onderzocht in meer dan 1.000 melanoompatiënten die een geplande SWK procedure ondergingen het Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlijn, Duitsland. Analyse van de overlevingsdata toonde dat patiënten met positieve echo en/of FNAC een slechte overleving hadden. Na correctie voor SWK status en andere bekende prognostische kenmerken hadden patiënten met positieve echo/FNAC nog steeds een slechtere overleving dan patiënten met een normale echo uitslag. Patiënten met een verdachte echo uitslag en negatieve FNAC en patiënten met een normale echo uitslag hadden een vergelijkbare overleving. Deze resultaten ondersteunen een stapsgewijze aanpak voor melanoompatiënten: bij een positieve FNAC en/of duidelijk maligne echo uitslag kan een SWK procedure achterwege blijven en direct een complete lymfklierdissectie worden aangeboden. In het geval van een verdachte echo uitslag en negatieve FNAC kan echografische follow-up of een SWK procedure worden aangeboden voor hoog risico melanomen. Bij echo en FNAC volledig negatieve patiënten kan overwogen worden om alleen follow-up uit te voeren zonder SWK staging, met als aanvulling regelmatige echografie bij hoog risico T3/T4 of ge-ulcereerde melanomen.

In **Hoofdstuk 5** wordt een overzicht van de literatuur gegeven over de lymfklierstadiëring van klinisch lymfklier negatieve melanoompatiënten, alsmede een presentatie van een studie pilot en bijbehorend aanvullend studieprotocol voor een minimaal invasief alternatief voor de SWK. De literatuur over preoperatieve beoordeling van regionale lymfklieren met echografie in klinisch lymfklier negatieve melanoompatiënt is uiteenlopend. Gerichtte echografie van het SWK gebied in combinatie met FNAC of andere nieuwe technieken heeft potentie om een minimaal invasief alternatief te vormen voor de SWK procedure, echter moeten deze resultaten tot op heden nog gerepliceerd worden in prospectieve klinische trials. De uitgevoerde pilot studie met gamma-probe geleide echografie en FNAC van de SWK laat zien dat hiermee correcte SWK identificatie

in 90% van de patiënten uitvoerbaar is. Het gepresenteerde studieprotocol van de gamma probe en echografisch geleide FNAC van de SWK trial (GULF trial) kan mogelijk bijdragen aan een verbetering van de reeds gerapporteerde echo/FNAC technieken en uiteindelijk eventueel een vervanging zijn voor de SWK procedure.

Deel II – Timing van SWK en completerende lymfklierdissectie

Hoofdstuk 6 beschrijft een retrospectief cohort van 1.015 SWK positieve patiënten uit 9 European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group (EORTC-MG) centra. In dit cohort werden de effecten van timing van de SWK procedure na melanoomdiagnose op ziektevrrije en ziekte specifieke overleving onderzocht. De timing van een SWK procedure is niet geassocieerd met 5-jaars ziektevrrije of ziekte specifieke overleving. Patiënten die een langer tijdsinterval hadden tussen diagnose en SWK procedure hadden een minimaal hogere SWK tumor grootte, en hoewel dit implicaties kan hebben voor de prognose liet deze studie geen verschil in overleving zien. Deze resultaten indiceren dat het veilig is en even informatief om een SWK procedure te verrichten na een langer tijdsinterval van > 9 weken. Deze informatie kan gebruikt worden om patiënten te adviseren.

Hoofdstuk 7 beschrijft de resultaten van de grootste SWK populatie tot op heden waarbij de effecten van SWK procedure timing op SWK uitslag en overleving zijn onderzocht. In totaal werden 3.546 patiënten geselecteerd die een SWK procedure ondergingen tussen 1997 – 2013 in 4 EORTC-MG centra. Er werden geen verschillen in overleving gevonden voor verschillende tijdsinterval afkapwaarden. Zoals te verwachten heeft een korte variatie in tijdsinterval tussen diagnose en SWK-procedure (tot 1 maand) geen duidelijke invloed op de kans op een positieve SWK en prognose. Of een interval van meer dan 3 maanden een dergelijk effect heeft kan niet worden bepaald op basis van deze studie. Deze geruststellende resultaten ondersteunen de verwijdering van strikte tijdslijmieten voor re-excisie en SWK-procedures uit melanoom richtlijnen. Daarnaast kan deze informatie in de dagelijkse praktijk worden toegepast om patiënten te adviseren en het aantal hoog urgente verwijzingen te minimaliseren.

Hoofdstuk 8 laat zien dat in een selectie van 784 SWK positieve patiënten met aangevulde follow-up gegevens uit het cohort beschreven in **Hoofdstuk 6** er geen associatie werd aangetoond tussen timing van een completerende lymfklierdissectie en aanvullende positieve lymfklieren of overleving. Dit indiceert dat het veilig is om minimaal 3 maanden te wachten met een lymfklierdissectie na diagnose van het primaire melanoom, aangezien er in het licht van deze resultaten geen noodzaak is om deze operatie zo snel mogelijk uit te voeren. Deze informatie is bruikbaar voor het adviseren van zowel patiënten als verwijzende artsen, en kan mogelijk zorgen voor een daling van de druk op de wachtlijst.

Deel III – Uitgebreidheid van lymfklierdissecties in de liesregio

Hoofdstuk 9 geeft een accurate twee-staps benadering weer om aanwezigheid van pelviene lymfkliermetastasen te voorspellen in patiënten die een therapeutische inguinale (oppervlakkige) lymfklierdissectie ondergaan. Voor deze studie werden 209 patiënten met een therapeutische ilio-inguinale (oppervlakkige en diepe) lymfklierdissectie tussen 1992-2013 geselecteerd uit 4 tertiaire melanoomcentra in Nederland, gebaseerd op aanwezigheid van preoperatieve beeldvorming en adequate pathologieverslagen. Gecombineerd gebruik van preoperatieve beeldvorming ter uitsluiting van pelviene lymfkliermetastasen en een preliminair predictiemodel gebaseerd op pathologieresultaten van de inguinale lymfklierdissectie leidde tot accurate predictie van negatieve pelviene lymfklieren in 84% van de patiënten. Hiermee kan potentieel een laag risico groep patiënten worden geïdentificeerd waarbij de uitgebreidheid van de lymfklierdissectie veilig geminimaliseerd kan worden. De risicofactoren en het predictiemodel zullen verder onderzocht moeten worden in een prospectieve multicenter registratie trial voor patiënten die een ilio-inguinale lymfklierdissectie ondergaan.