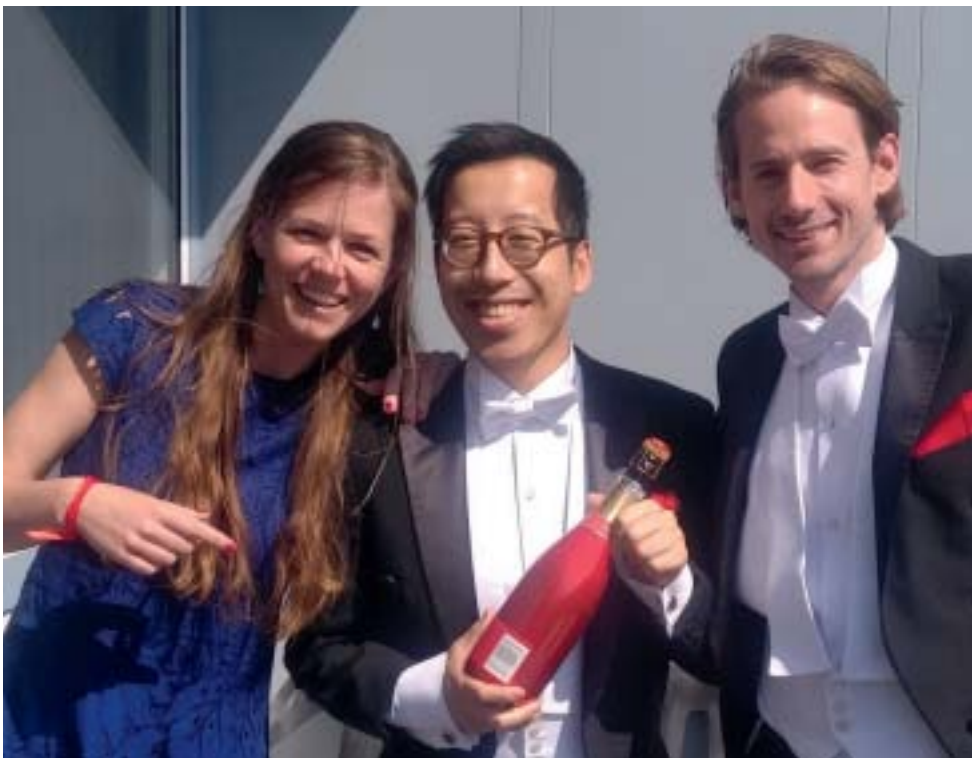




Lentigo maligna: een nieuwe kijk op een oud probleem

D.C.K.S. Tio

Op 17 april 2020 verdedigde Darryl C.K.S. Tio online aan de Universiteit van Amsterdam zijn proefschrift met de titel *Lentigo maligna. Clinical management and histopathological diagnosis*. Zijn promotoren waren Prof. dr. Rosalie M. Luiten (Dermatologie, Amsterdam UMC) en Prof. dr. Rick Hoekzema (Dermatologie, Amsterdam UMC). Zijn copromotoren waren dr. Marcel W. Bekkenk (Dermatologie, Amsterdam UMC) en dr. C. (Bibi) van Montfrans (Dermatologie, Erasmus MC).



De promovendus op het balkon met een rode fles champagne, geflankeerd door zijn paranimfen. Van links naar rechts: dr. Karen Maijer, dr. Darryl Tio en drs. Sebastiaan van der Bent.

Lentigo maligna (LM) wordt beschouwd als een melanoom in situ. Meestal komt het voor in het hoofd/halsgebied van oudere patiënten. De behandeling van LM is erop gericht om progressie naar een lentigo maligna melanoom (LMM) te voorkomen. Een LMM kan metastaseren en dit risico is in te perken door behandeling van de precursor afwijking (het LM). In het eerste deel van deze thesis bespreken we hoe Europese dermatologen op dit moment LM behandelen. Tevens wordt ingegaan op het gebruik van imiquimodcrème en de effectiviteit hiervan. Het tweede deel van de thesis omvat diagnostische problemen en een mogelijke oplossing hiervoor. In het laatste deel van dit proefschrift wordt een registerstudie over gemetastaseerd LMM beschreven.

KLINISCH MANAGEMENT IN EUROPA

In hoofdstuk 2 beschrijven we de resultaten van een vragenlijst onder dermatologen die lid zijn van de Europese Academie voor Dermatologie en Venereologie. Het doel van deze vragenlijst was te onderzoeken hoe men LM in de dagelijkse praktijk behandelt. Uit de antwoorden bleek dat men LM meestal diagnosticeert met behulp van een 3mm stansbiopsie (N=258/415 respondenten; 61%). Dit is niet in overeenstemming met de huidige Nederlandse richtlijn melanoom die een primair excisiebiopsie adviseert. In de Nederlandse en internationale richtlijnen wordt geadviseerd LM chirurgisch te behandelen, ongeacht de leeftijd. We vonden dat er voor behandeling van LM vaker wordt gekozen voor chirurgisch behandeling bij

Dermatoloog, Amsterdam UMC en Centrum Oosterwal, Amsterdam

patiënten <60 jaar oud (357/376 respondenten; 94,9%). Echter, als patiënten >70 jaar oud zijn dan wordt niet chirurgische behandeling vaker toegepast. De meest toegepaste niet-chirurgische behandeling is imiquimodcrème (N=115/376 respondenten; 30,6%) en daarna radiotherapie (N=64/376 respondenten; 17,0%). Concluderend blijkt uit de enquête dat bij oudere patiënten (>70jr) vaker wordt gekozen voor niet-chirurgische behandeling.

IMIQUIMODCRÈME ALS BEHANDELING

In hoofdstuk 3 bestudeerden we op een systematische wijze de effectiviteit van behandeling van LM met imiquimodcrème. In deze studie hebben we 26 case reports, 11 retrospectieve studies, 3 prospectieve studies en 1 *randomized controlled trial* geïnccludeerd, die samen 471 patiënten beschreven. Na behandeling met imiquimodcrème werd in 369/471 (78,3%) patiënten een complete klinische respons gezien. Een andere bevinding uit deze review was dat een behandelregime met >60 applicaties in totaal een 6.47 ($p=0.017$) keer grotere kans gaf op complete klinische respons en een 8.85 ($p=0.003$) keer grotere kans op een volledige histologische respons. Na een gemiddelde follow-up van 18.6 maanden (bereik 9-37 maanden) werd een recidief gezien in 2,2% van de patiënten (11/471 patiënten). Hoofdstuk 4A beschrijft een prospectieve studie over de effectiviteit van lokale behandeling van LM met imiquimodcrème. In totaal zijn 57 patiënten gedurende 12 weken eenmaal per dag hiermee behandeld. Een complete klinische respons werd gezien bij 84,2% (48/57 patiënten) waarbij er bij 10,5% (6/57) een recidief werd gezien na gemiddeld 22.5 maanden follow-up. Een enkele patiënt toonde hierbij progressie van LM naar LMM (1/57 patiënten; 1,8%). In hoofdstuk 4B wordt een case-series beschreven. Drie LM-patiënten ontwikkelden persisterend lymfoedeem na behandeling met imiquimodcrème. Deze bijwerking was nog niet eerder beschreven.

Zoals beschreven in hoofdstuk 2 wordt LM meestal gediagnosticeerd op basis van een 3mm stansbiops. In hoofdstuk 5 hebben we gekeken in hoeverre de diagnose LM na een primair stansbiopsit ongewijzigd blijft na excisie van de gehele afwijking. In deze studie zijn 255 patiënten geïnccludeerd waarbij de LM, zoals gediagnosticeerd in het initiële biopsit, aansluitend is geëxideerd. Bij het gros van deze patiënten (232/255 patiënten; 91%) bleef de diagnose LM ongewijzigd. Echter, in een klein deel (23/255 patiënten; 9%) bleek sprake van LMM. Dit suggereert dat er bij het initiële biopsit sprake was van een *sampling error*. Over de (lange termijn) klinische consequenties hiervan kunnen wij geen uitspraak doen, omdat deze niet waren opgenomen in de studie.

DIAGNOSTIEK: HET GEBRUIK VAN CANCER TESTIS ANTIGENS

Histopathologisch onderzoek van LM is niet eenvoudig. Het onderscheiden van atypische melanocyten en melanocyten die duiden op LM blijft een lastig probleem. De zogeheten *Cancer Testis Antigens* (CTA) zijn antigenen die exclusief voorkomen in gezonde testis en op verscheidene maligniteiten, waaronder het melanoom. In hoofdstuk 6 keken we systematisch naar de prevalentie van de CTA op cutaan melanoom. In deze studie hebben we 65 artikelen geïnccludeerd die expres-

LENTIGO MALIGNA

Clinical management
and histopathological
diagnosis



D.C.K.S. Tio

sie beschrijven van 48 verschillende CTA op cutaan melanoom (superficieel spreidend melanoom en nodulair melanoom). Uit de analyse bleek dat cutaan melanoom hoge expressie heeft van de volgende CTA: *Melanoma associated antigen-A3* (MAGE), MAGE-A2, MAGE-A1, MAGE-A4, MAGE-A6, *Preferentially Antigen expressed in Melanoma* (PRAME), NY-ESO-1 en SSX2. De expressie van CTA is tevens hoger in gemetastaseerd melanoom in vergelijking met primair melanoom.

In hoofdstuk 7 hebben we de prevalentie onderzocht van MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A6, MAGE-A10, MAGE-A12, PRAME, NY-ESO-1 en SSX2 in LM en LMM om te evalueren of deze CTA gebruikt kunnen worden voor de diagnostiek van LM en LMM. Er zijn 7 monsters van normale huid, 7 van zon-beschenen huid, 6 van LM en 20 van LMM bekeken met behulp van specifieke antilichamen voor de verschillende antigenen en een MAGE-A kruis-reactief antilichaam. Hierbij vonden wij expressie van MAGE-A in 4 LMM en van MAGE-A1, MAGE-A2 en MAGE-A3 in 3 andere LMM monsters. Daarnaast werd PRAME gezien in 18/20 (90%) LMM en 6/8 (75%) LM. Onze conclusie is dat door bepalen van expressie van MAGE in het initiële biopsit de kans op het missen van LMM kleiner is. Daarnaast kan PRAME gebruikt worden om een onderscheid te maken tussen normale melanocyten en maligne melanocyten van LM en LMM.

GEMETASTASEERD LENTIGO MALIGNA MELANOOM

In hoofdstuk 8 bestudeerden we de epidemiologische, histopathologische, klinische en genetische karakteristieken van

gemetastaseerd LMM (mLMM), gemetastaseerd nodulair melanoom (mNM) en gemetastaseerd superficieel spreidend melanoom (mSSM). Het doel was om de karakteristieken van mLMM te vergelijken met die van mNM/mSSM. In de *Dutch Melanoma Treatment Registry* (DMTR) registreert men sinds juli 2013 alle patiënten met gemetastaseerd melanoom. Uit deze database extraheerden wij data van 3959 unieke patiënten. In deze groep hadden 59 patiënten mLMM, 800 mNM en 1513 mSSM. Wij hebben aangetoond dat mLMM vaker werd gediagnosticeerd op een hogere leeftijd dan mNM/mSSM. Tevens kwam mLMM vaker voor in het hoofd/halsgebied. Uit de database van het integraal kankercentrum Nederland (iKNL) hebben wij vervolgens data geëxtraheerd over het voorkomen van primair cutaan melanoom in Nederland in de periode 2013-2018 en vergeleken met het aantal gemetastaseerde melanomen. Hieruit bleek dat het aantal primair LMM (N=59/1840; 3,2%) dat uiteindelijk metastaseerde relatief lager was dan het aantal primaire NM/SSM (N=2.313/35.055; 6,6%) dat metastaseerde. Genetische analyse liet zien dat mLMM patiënten minder vaak BRAF-mutaties hadden (35,0% versus 79,6%; $p < 0,001$) maar relatief vaker het subtype BRAFV600K (45,0% versus 10,6%; $p < 0,001$) en meer KIT mutaties (5,10% versus 0,65%; $p = 0,002$). De effectiviteit van behandeling kon niet worden vergeleken tussen de mLMM en de mNM/mSSM-groep vanwege de te kleine aantallen mLMM. Wel bleek dat binnen de groep mNM/mSSM de overleving het beste was bij patiënten die als eerste behandeling de combinatie ipilimumab/nivolumab of anti-PD1 antilichamen kregen. De overleving tussen mLMM en mNM/mSSM ongeacht behandeling was vergelijkbaar, maar opvallend was dat de melanoom-gelateerde overleving bij mLMM significant beter was. Samenvattend lijken mLMM patiënten een vergelijkbare overleving te hebben als de mNM/mSSM groep. Daarnaast overlijden mLMM patiënten significant minder vaak aan

melanoom, ondanks het feit dat deze patiënten gemiddeld ouder zijn en ze in totaal minder behandelingen krijgen.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

In hoofdstuk 9 bespreken we de huidige dilemma's rondom de behandeling van LM. Onze conclusie is dat er een tekort is aan bewijs voor de beste behandelmodaliteit doordat er tot op heden geen *randomized controlled trials* zijn uitgevoerd (of gepubliceerd). Diagnostiek van LM kan worden verbeterd met behulp van de *Cancer Testis* antigenen MAGE-A en PRAME. Als een huidafwijking suspect voor LM-expressie toont van MAGE-A, dan bestaat het risico dat er mogelijk sprake is van een LMM. PRAME kan worden gebruikt om atypische melanocyten van maligne melanocyten te onderscheiden en kan op die manier bijdragen tot het onderscheid tussen LM en LMM. Tot slot worden data uit de *Dutch Melanoma Treatment Registry* bediscussieerd en tonen wij aan dat er een hoogrisico LM-groep lijkt te bestaan met een groter risico op progressie tot LMM.

Concluderend wordt gesteld dat gebaseerd op de huidige kennis het volgende behandelalgoritme aangehouden kan worden. Als patiënten jonger dan 75 jaar zijn en het LM is klein (<1,0 cm) dan is chirurgische excisie de aangewezen therapie. Indien patiënten ouder dan 75 jaar zijn, het LM groot is (>1,0 cm) of patiënten kunnen of willen geen chirurgische excisie ondergaan, dan moet men lokale behandeling met imiquimod of radiotherapie overwegen. Afhankelijk van de algehele conditie van de patiënt en leeftijd is *watchful waiting* een optie.

CORRESPONDENTIEADRES

Darryl C.K.S. Tio

E-mail: d.tio@amsterdamumc.nl