

Metastasectomie bij stadium-IV-melanoom: te overwegen bij zorgvuldig geselecteerde patiënten

Metastasectomy for stage IV melanoma patients: a consideration for carefully selected patients

Auteurs L.H.M. Smit, O.E. Nieweg, F. van Coevorden, G.C. de Gast, R.A. Valdés Olmos, E.F.I. Comans en B.B.R. Kroon

Trefwoorden metastasectomie, stadium-IV-melanoom, S-100B, PET-scan

Key words metastasectomy, stage IV melanoma, S-100B, PET-scan

Samenvatting

Bij drie patiënten met hematogeen gemetastaseerd melanoom werd langdurige overleving bereikt na (herhaaldelijke) chirurgische behandeling van de metastasen. De bepaling van tumormarker S-100B in serum en positronemissietomografie werden gebruikt bij het stellen van de diagnose, de evaluatie van de metastasen en/of het overwegen van behandelingsopties. Alledrie de patiënten zijn op dit moment, meer dan twee jaar na hun initiële metastasectomie, vrij van tumor.

(Ned Tijdschr Oncol 2005;2:147-52)

Summary

In three patients with hematogenously disseminated melanoma, a prolonged survival was achieved after (repeated) surgical removal of their metastases. The tumour marker S-100B in serum and positron emission tomography were instrumental in diagnosis, evaluation of the metastases and for making treatment decisions. All three patients are still free of disease after more than two years since their last metastasectomy.

Inleiding

Controles bij melanoompatiënten na verwijdering van de primaire tumor zijn in eerste instantie gericht op het ontdekken van een lokaal of regionaal recidief. De reden is dat er hiervoor nog goede behandelingsmogelijkheden bestaan. Ongeveer 20% van de melanoompatiënten krijgt na verloop van tijd metastasen op afstand. Deze metastasen worden doorgaans pas ontdekt als ze een aanzienlijke omvang hebben bereikt en zijn zelden solitair. Dit betekent dat de prognose infaust is met een gemiddelde levensverwachting van zeven maanden. Het routinematig verrichten van beeldvormende diagnostiek en laboratoriumonderzoek wordt niet zinvol geacht, omdat het vinden van symptoomloze metastasering op afstand niet veel consequenties heeft. Effectieve systeemtherapie ontbreekt en daarom is de behandeling gericht op palliatie, waarbij chirurgie, radiotherapie, immunotherapie en chemotherapie een rol kunnen spelen.

Wanneer een solitaire metastase chirurgisch verwijderd kan worden, is de kans op overleving ongeveer 25%. Bij de overige 75% met een ogenschijnlijk solitaire metastase, waren meer metastasen aanwezig dan bekend was toen het besluit om te opereren werd genomen. Die andere metastasen bepalen uiteindelijk de korte overleving bij het merendeel van deze patiënten. Deze situatie is aan het veranderen door nieuwe ontwikkelingen waaronder de bepaling van tumormarker S-100B en positronemissietomografie (PET).

Ziektegeschiedenissen

Patiënte A is een vrouw die 55 jaar was toen een melanoom werd verwijderd van de linkerenkel (Breslow-dikte 1,26 mm; Clark-niveau-III). Drie jaar later volgde een liesklierdissectie links wegens lymfekliermetastasering. Een jaar daarna werd een

metastase in de long gevonden. In de rechteronderkwab werd een laesie gevonden (doorsnede 4 cm) in continuïteit met een afwijking in het rechterhilus (zie *Figuur 1*). Tevens was er een groot lymfeklierpakket subcarinaal in het mediastinum. Er werd gestart met chemotherapie (dacarbazine: DTIC), wat in ons ziekenhuis werd voortgezet. Na 8 kuren was een complete remissie bereikt.

Na een ziektevrij interval van twee jaar toonde de CT-scan van de thorax een recidief van de longmetastase. De S-100B-waarde was opgelopen naar 0,27 µg/l (normaalwaarde <0,16 µg/l). Er waren geen aanwijzingen voor andere metastasen. Opnieuw werd systemische behandeling ingezet. Bij evaluatie na 2 kuren was er progressie. De S-100B-waarde was gestegen tot 1,44 µg/l. De behandeling werd gestopt en de metastase werd door middel van een lobectomie verwijderd. De S-100B-waarde daalde naar de normaalwaarde.

Zeven jaar na excisie van het primaire melanoom werd opnieuw een verhoogd S-100B-waarde gevonden. De CT-scans van de thorax en het abdomen vertoonden geen afwijkingen. Drie maanden later werden een subcutane metastase in de rechterknieholte en een lymfekliermetastase in de rechterlies ontdekt en verwijderd. De S-100B-waarde bleef echter hoog. Een MRI-scan van de hersenen liet geen afwijkingen zien, maar herhaling van een CT-scan van het abdomen toonde verdachte haarden in de pancreasregio. Een PET-scan werd verricht ter uitsluiting van andere metastasen, omdat metastasectomie werd overwogen. Dit onderzoek liet een additionele metastase in de rechterlies zien (zie *Figuur 2*). Er volgden een lymfeklierdissectie en een pancreasresectie, waarbij een multinodulaire melanoommetastase (diameter 5,5 cm) werd verwijderd. De S-100B-waarde daalde van preoperatief 0,86 µg/l naar 0,07 µg/l na de operatie. Een jaar nadien steeg de S-100B-waarde wederom, zonder dat afwijkingen op de CT- en MRI-scans te zien waren. De PET-scan suggereerde tumorlokalisaties onder in de buik. Tijdens een laparotomie werd een metastase in de dunne darm gereceerd. Tevens werd uit het mesenterium een tumorpakket van vergroeide lymfeklieren verwijderd. De S-100B-waarde normaliseerde postoperatief. In de twee jaar die volgden hebben zich geen verwickelingen voorgedaan en heeft de patiënte een tevreden sociaal leven. *Figuur 3*, pagina 149 illustreert het S-100B-verloop in relatie tot het ziektebeloop.

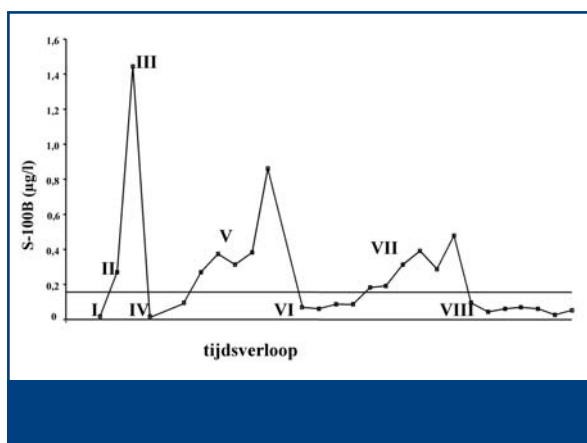
Patiënt B was 43 jaar toen een melanoom van de rug werd verwijderd (Breslow-dikte 2,9 mm; Clark-niveau-IV). Een jaar nadien werd hij naar ons zieken-



Figuur 1. Posteroanteriore thoraxfoto van patiënte A. Een melanoommetastase in de rechteronderkwab en de rechterhilus is zichtbaar.

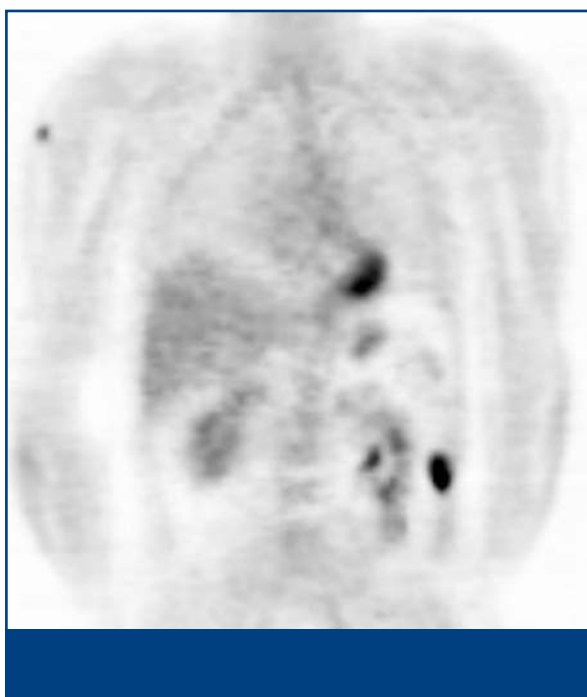


Figuur 2. PET-scan van patiënte A met melanoommetastasen in de pancreasregio en in de rechterlies. De ¹⁸F-FDG-opname in de blaas, het hart en de hersenen is normaal.



Figuur 3. S-100B-waarden van patiënte A weergegeven in relatie tot de metastasen in de tijd.

- I complete remissie na chemotherapie
- II recidief longmetastase op CT-scan, waarna start systemische behandeling, S-100B 0,27 µg/l
- III progressie longmetastase na 2 kuren, S-100B 1,44 µg/l
- IV na lobectomie, S-100B 0,07 µg/l
- V 7 jaar na primair melanoom, stijging S-100B tot 0,86 µg/l: pancreas en lymfekliermetastasering
- VI postoperatief na lymfeklierdissectie en pancreasresectie, S-100B 0,07 µg/l
- VII stijging S-100B-waarden tot 0,48 µg/l: metastase dunne darm
- VIII na darmresectie, S-100B 0,10 µg/l



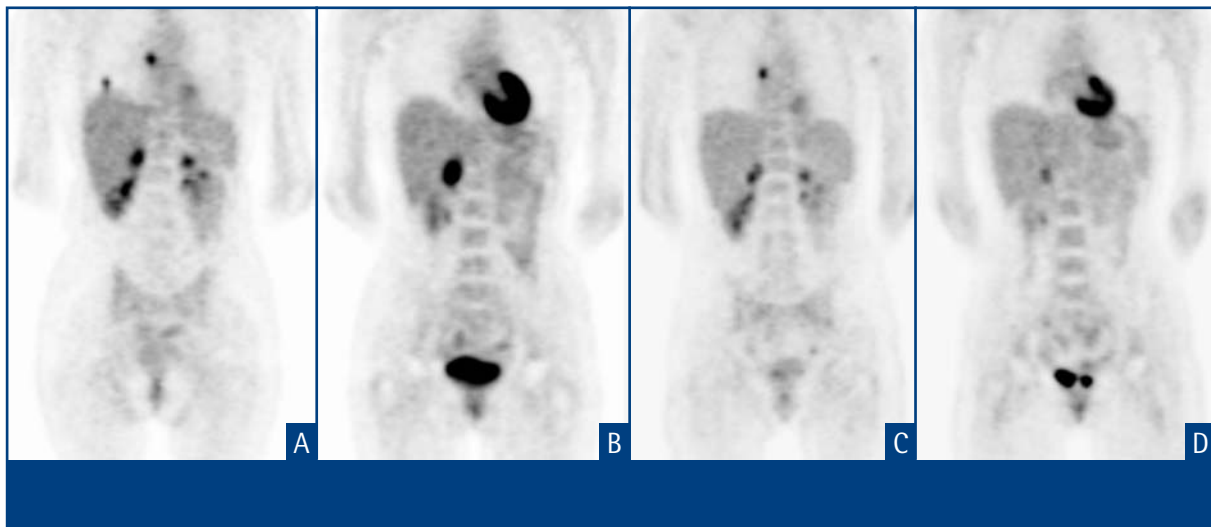
Figuur 4. PET-scan van patiënt B met melanoommetastasen in de rechterbovenarm en in de linkerflank, ter plaatse van de onderste ribbenboog. De ^{18}F FDG-opname in de pyleae en het hart is normaal.

huis verwezen vanwege lymfekliermetastasering in de linkerlies, waarvoor liesklierdissectie werd verricht. Een jaar later volgde eenzelfde procedure aan de rechterzijde vanwege lymfekliermetastasering aldaar. Ruim twee jaar later verscheen de patiënt op het spreekuur met vermoeidheidsklachten en een palpabele afwijking rechts in zijn buik. Echografie toonde een proces van 4x5 cm boven de blaaskoepel. Er volgde een excisie van de onderste helft van de rechtermusculus rectus abdominis met daarin een solitaire melanoommetastase (diameter 5 cm).

Na een ziektevrije periode van drie jaar had de patiënt last van aanvallen van buikpijn. De S-100B-waarde werd bepaald en was normaal (0,09 µg/l). Enteroclyse liet in het distale ileum een vernauwing van het lumen zien ten gevolge van een ruimte-innemend proces. Verder beeldvormend onderzoek toonde geen andere afwijkingen. Er werd een dunnedarmresectie verricht. Pathologisch onderzoek bevestigde een melanoommetastase in de dunne darm, die radicaal was geëxideerd. Een jaar later steeg de S-100B-waarde tot boven de normaalwaarde. Bij anamnese en lichamelijk onderzoek waren geen aanwijzingen voor nieuwe metastasen. Noch CT-scan van thorax en abdomen, noch skeletscintigrafie, noch MRI van de hersenen toonden een tumorhaard. Op de PET-scan werd echter een aankleurende laesie ontdekt caudaal van de linkernier. De solitaire afwijking werd geëxideerd en pathologisch onderzoek toonde een melanoommetastase. Postoperatief normaliseerde de waarde van het serum S-100B.

Weer een jaar later had de patiënt last van aanhoudende pijn in de linkerflank. Lichamelijk onderzoek leverde geen aanknopingspunten op en de S-100B-waarde was normaal (0,14 µg/l). Skeletscintigrafie liet versterkte opname zien in de elfde rib links. Dit werd bevestigd met een PET-scan waarop tevens verhoogde opname in de rechterbovenarm te zien was (zie *Figuur 4*). Cytologisch onderzoek van beide afwijkingen bevestigde melanoommetastasering, waarna excisie volgde. In de ruim twee en een half jaar nadien hebben zich geen verwickelingen voorgedaan. De patiënt werkt en heeft daarnaast een druk sociaal leven. De S-100B-waarde was bij de laatste twee metastasen reeds normaal (0,04 µg/l) en de PET-scan die twee keer per jaar wordt gemaakt, laat geen afwijkingen zien.

Bij patiënte C werd op 34-jarige leeftijd een melanoom verwijderd van de rechterschouder (Breslow-dikte 0,86 mm; Clark-niveau-III). Twee maanden later had ze sensibiliteitsstoornissen in beide



Figuur 5. PET-scans van patiënt C. A. Melanoommetastasen in de rechterlong en het mediastinum. B. Metastase ter plaatse van de rechterbijnier. De ^{18}F FDG-opname in de blaas en het hart is normaal. C. en D. Na chemo-immunotherapie is er een afname van de long- en bijniermetastasen en een stabiele mediastinale metastase zichtbaar.

benen tot boven het niveau van de navel, zonder krachtsverlies. Een MRI-scan toonde ter hoogte van de zesde tot achtste thoracale wervel een epidurale tumor met medullaire compressie. Vanwege een dreigende dwarslaesie volgde een laminectomie. Bij het pathologisch onderzoek werd een krap radicaal verwijderde melanoommetastase gezien. Verder stageringsonderzoek (Röntgen-foto van de thorax, MRI van de hersenen en CT-scan van het abdomen) toonde alleen een verdachte afwijking ter plaatse van de rechterbijnier.

De patiënte werd naar ons ziekenhuis verwezen voor verdere behandeling. De S-100B-waarde was verhoogd ($0,51 \mu\text{g/l}$). CT-onderzoek van de thorax toonde in de rechterlong een tweede metastase, in het mediastinum werden geen verdachte afwijkingen gezien. De PET-scan toonde, naast de afwijkingen in de long en de bijnier, een derde lokalisatie in het mediastinum (zie *Figuur 5A* en *B*). Resectie van nogmaals drie hematogene metastasen werd in eerste instantie niet zinvol geacht. Er werd gestart met chemotherapie gecombineerd met immunotherapie en tevens radiotherapie in verband met de epidurale metastase. Bij evaluatie na de vierde chemo-immunotherapiekuur werd op de CT-scans lichte progressie gezien van de longmetastase met mogelijk mediastinale pathologie. De vervolgens gemaakte PET-scan toonde daarentegen een duidelijke afname van de long- en bijnierafwijkingen en een afwijking laag rechts mediastinaal (zie *Figuur 5C* en *D*). Gezien deze discrepantie en de stabiele S-100B-concentratie (variërend tussen $0,29$ en $0,51 \mu\text{g/l}$), werd een mediastinoscopie verricht.

Hierbij werden meerdere zwart aankleurende lymfeklieren gezien, die werden gebiopteerd. Histologisch onderzoek hiervan liet stapeling van koolstofpigment zien, zonder aanwijzingen voor melanoommetastasering. Tijdens een thoracotomie werd de longhaard verwijderd, tezamen met de laag in het mediastinum gelegen lymfeklier. Pathologisch onderzoek van de laesie uit de rechteronderkwab toonde necrotisch weefsel. De mediastinale lymfeklier was tumorpositief en radicaal verwijderd. De S-100B-waarde normaliseerde postoperatief ($0,09 \mu\text{g/l}$).

Een jaar later was er nog steeds sprake van een solitaire metastase in de rechterbijnier. De S-100B-waarde was laag gebleven ($0,11 \mu\text{g/l}$). Er volgde metastasectomie. Pathologisch onderzoek toonde een metastase van het melanoom met nauwelijks vitaal tumorweefsel. Er zijn nu, ruim een jaar na de excisie van de laatste metastase, geen aanwijzingen voor een recidief-melanoom en ook de S-100B-waarde is normaal ($0,03 \mu\text{g/l}$). Patiënte is weer aan het werk en heeft veel contacten.

Discussie

De kans op genezing bij patiënten met hematogene melanoommetastasen is minimaal. Gedurende de afgelopen decennia hebben diverse behandelingschema's met onder andere chemotherapie en immunotherapie hierin geen verbetering gebracht.¹ Daarentegen blijkt metastasectomie bij zorgvuldig geselecteerde patiënten wel een verbetering van de overleving te geven.² Patiënte C illustreert dat com-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Ook bij melanoompatiënten met metastasen op afstand kan het zinvol zijn chirurgie te overwegen, zelfs bij meer dan één of recidiverende hematogene metastasen.
2. Wanneer metastasectomie wordt overwogen, moet uitgebreide disseminatie worden uitgesloten. De positronemissietomografie is hiervoor een geschikt onderzoek.
3. S-100B lijkt een nuttige marker bij het opsporen van melanoommetastasen en een verhoogde serum-S-100B-waarde is een indicatie voor aanvullende diagnostiek.

binatie van chirurgie, chemotherapie en radiotherapie op zijn minst een langdurige remissie kan bewerkstelligen.

Nieuwe technologische ontwikkelingen maken het mogelijk metastasen vroegtijdig te ontdekken en stellen ons steeds beter in staat patiënten te identificeren met werkelijk maar één of een beperkt aantal metastasen die chirurgisch verwijderd kunnen worden, zoals het geval was bij de patiënten A en B. Bovendien lijkt de waarde van het serum-S-100B te voorspellen bij welke patiënten chemotherapie het meest kansrijk is.³

Het S-100B-eiwit wordt veelvuldig gebruikt in de immunohistochemische analyse van het melanoom.⁴ Eind jaren '80 van de vorige eeuw werden ook bij melanoompatiënten verhoogde waarden van S-100B aangetoond.⁵ Er is een duidelijke relatie tussen de S-100B-waarde en het tumorstadium. De sensitiviteit neemt toe en varieert van 0-9% bij stadium-I- en -II-patiënten tot 80-90% bij stadium-IV-patiënten.⁶ Met name voor de opsporing van een recidief, het volgen van het effect van een behandeling en voor het bepalen van de prognose van patiënten met een stadium-III- en -IV-melanoom lijkt de marker toepasbaar.⁷⁻¹⁰

Om de uitgebreidheid van een gemetastaseerd melanoom in kaart te brengen, is beeldvormend onderzoek in de vorm van CT-scans, skeletscintigrafie en MRI-scans gebruikelijk. PET heeft zich in de afgelopen tien jaar ontwikkeld tot een waardevolle stageringstechniek, die wellicht de conventionele diagnostiek kan vervangen.^{11,12} ¹⁸F-fluorodeoxy-D-glucose is het meest gebruikte radiofarmaca en melanoomcellen hebben een hoge affiniteit voor deze tracer.^{13,14} Van de melanoomhaarden met een diameter van ongeveer 5 mm wordt 90% zichtbaar met deze tracer.¹⁵ Bovendien wordt met één PET-scan het hele lichaam in kaart gebracht.

PET lijkt met name geïndiceerd indien een grote of

mutilerende operatieve ingreep wordt overwogen om curatie of een langdurige palliatie te bewerkstelligen. Tumoractiviteit elders in het lichaam dient dan met een zo groot mogelijke zekerheid te worden uitgesloten. Bij patiënt B wordt de PET-scan door ons min of meer routinematig gebruikt voor follow-up. Dit is in strijd met zowel de vigerende richtlijnen voor controle van melanoompatiënten als met de richtlijnen voor toepassing van PET. Bij deze specifieke patiënt lijkt het maken van PET-scans tijdens de follow-up echter zinnig.

Conclusie

De besproken ziektegeschiedenissen zijn uitzonderlijk, maar demonstreren een aantal relevante ontwikkelingen bij patiënten met een hematogeen gemetastaseerd melanoom. Artsen kunnen tegenwoordig, onder andere door de bundeling van kennis tijdens een multidisciplinair overleg, steeds beter bepalen bij welke patiënten een operatie mogelijk zinvol is. Hierbij speelt de tumormarker S-100B, aangevuld met een PET-scan op het moment dat beslissingen ten aanzien van de behandeling worden overwogen, een rol.

Een Nederlandse studie bij patiënten met een hematogeen gemetastaseerde melanoom gaat binnenkort van start. De rol van S-100B en PET-scan bij de selectie van patiënten voor chirurgische behandeling (met of zonder neoadjuvante chemotherapie) wordt hierbij nader bekeken.

Referenties

1. Eigentler TK, Carli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4:748-59.
2. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL.

Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004;139:961-6.

3. Smit LH, Korse CM, Hart AA, Bonfrer JM, Haanen JB, Kerst JM, et al. Normal values of serum S-100B predict prolonged survival for stage IV melanoma patients. *Eur J Cancer* 2005;41 :386-92.

4. Mooi WJ, Krausz T. Cytological diagnosis of melanoma. In: Mooi WJ, Krausz T, editors. *Biopsy pathology of melanocytic disorders*. London: Chapman Hall Medical; 1993. p. 404-20.

5. Fagnart OC, Sindic CJ, Laterre C. Particle counting immunoassay of S100 protein in serum. Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. *Clin Chem* 1988;34:1387-91.

6. Brochez L, Naeyaert JM. Serological markers for melanoma. *Br J Dermatol* 2000;143:256-68.

7. Bonfrer JMG, Korse CM, Israels SP. Serum S-100 has prognostic significance in malignant melanoma. *Anticancer Res* 1997;17:2975-7.

8. Hauschild A, Engel G, Brenner W, Glaser R, Monig H, Henze E, et al. Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999;140:1065-71.

9. Krahn G, Kaskel P, Sander S, Waizenhofer PJ, Wortmann S, Leiter U, et al. S100 beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase. *Anticancer Res* 2001;21:1311-6.

10. Schultz ES, Diepgen TL, Von Den Driesch P. Clinical and prognostic relevance of serum S-100 beta protein in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998;138:426-30.

11. Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1998;82:1664-71.

12. Hoh CK, Schiepers C, Seltzer MA, Gambhir SS, Silverman DH, Czernin J, et al. PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med* 1997;27:94-106.

13. Kern KA. [14C]deoxyglucose uptake and imaging in malignant melanoma. *J Surg Res* 1991;50:643-7.

14. Wahl RL, Hutchins GD, Buchsbaum DJ, Liebert M, Grossman HB, Fisher S. 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts. Feasibility studies for cancer imaging with positron-emission tomography. *Cancer* 1991;67:1544-50.

15. Wagner JD, Schauwecker DS, Davidson D, Wenck S, Jung SH, Hutchins G. FDG-PET sensitivity for melanoma lymph node metastases is dependent on tumor volume. *J Surg Oncol* 2001;77:237-42.

Ontvangen 14 april 2005, geaccepteerd 4 mei 2005.

Correspondentieadres

Drs. L.H.M. Smit, arts-onderzoeker

Afdeling Chirurgische en Medische Oncologie

Dr. O.E. Nieweg, oncologisch chirurg
Dr. F. van Coevorden, oncologisch chirurg
Prof. dr. B.B.R. Kroon, oncologisch chirurg

Afdeling Chirurgische Oncologie

Prof. dr. G.C. de Gast, medisch oncoloog

Afdeling Medische Oncologie

Dr. R.A. Valdés Olmos, nucleair geneeskundige

Afdeling Nucleaire Geneeskunde

Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
Tel.: 020 512 25 53
E-mail: l.smit@nki.nl

Dr. E.F.I. Comans, nucleair geneeskundige

VU medisch centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.