

Combinatiebehandeling van niet-resectabele melanoomprocessen

Combination treatment for unresectable melanoma masses

dr. O.E. Nieweg¹

Samenvatting

Door de recente ontwikkeling van effectieve medicijnen is de behandeling van melanoom niet langer monodisciplinair maar multidisciplinair. Niet-resectabele melanoomprocessen betreffen met name uitgebreide lymfekliermetastasering en de voor deze ziekte typische in-transitmetastasering. Voor deze patiënten is stadiëring met PET-CT van het gehele lichaam en MRI van het betrokken gebied en de hersenen gangbaar. Radiotherapie met hyperthermie en geïsoleerde regionale perfusie zijn gevestigde vormen van combinatiebehandeling voor niet-resectabele melanoomprocessen. De nieuwe medicamenten, zoals vemurafenib en de combinatie van dabrafenib en trametinib, kunnen een niet-resectabele melanoomhaard wellicht zodanig verkleinen dat resectie mogelijk wordt. Gezien de snelle ontwikkelingen bij de behandeling van de gevorderde stadia van melanoom lijkt het verstandig om bij een dergelijke patiënt te overleggen met een 'melanomoloog' in een multidisciplinair centrum waar de beschreven behandelingen beschikbaar zijn en waar ook veelbelovende nieuwe vormen van behandeling worden onderzocht.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2014;11:65-7)

Summary

With the recent development of effective drugs, the treatment of melanoma evolved from mono-disciplinary to multi-disciplinary. Unresectable melanoma lesions typically concern extensive lymph node metastases or in transit metastases. The latter are typical for this disease. Whole body PET/CT and MRI of lesion site and the brain are usually performed for staging such patients. Radiotherapy with hyperthermia and isolated regional perfusion are established forms of combined therapy for unresectable melanoma lesions. The new drugs like vemurafenib and the combination of dabrafenib together with trametinib can potentially shrink an unresectable melanoma and enable its resection. In view of the quick developments in the treatment of advanced stages of melanoma, it seems sensible to discuss such a patient with a 'melanomologist' in a multidisciplinary centre that has the above-mentioned treatments on the repertoire and where promising new forms of therapy are investigated.

Inleiding

De behandeling van melanoom bestaat van oudsher uit excisie totdat de metastasering dusdanig is uitgebreid dat operatie geen zin meer heeft. Dan werd de patiënt naar de internist verwezen die dacarbazine voorschreef en de chirurg zag de patiënt nooit weer terug. De vooruitgang bij andere typen tumoren ging aan melanoom voorbij. Bij ziekten als bronchuscarcinoom, mammacarcinoom en colorectale tumoren kwam effectieve systeemtherapie beschikbaar, terwijl melanoom een mono-

disciplinaire chirurgische ziekte bleef. Melanoom is meer dan andere maligniteiten ongevoelig voor medicamenten en radiotherapie. De reden zou kunnen zijn dat de huidcellen waar melanoom uit ontstaat zijn gemaakt om het lichaam te beschermen tegen DNA-beschadiging door de ultraviolette stralen van de zon. Ze kunnen zich blijkbaar beter handhaven als ze worden blootgesteld aan cytotoxische invloeden, zoals ze dat ook doen in hun normale vijandige habitat.

Sinds 3 jaar is er echter effectieve systeemtherapie en de

¹senior surgeon, Melanoma Institute Australia, 40 Rocklands Road, North Sydney, NSW 2060, Australië, tel: +61 2 9911 7200, e-mailadres: omgo.nieweg@melanoma.org.au

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: combinatiebehandeling, melanoom, overzichtsartikel

Keywords: combined modality therapy, melanoma, review

zorg voor patiënten met een gevorderd stadium van melanoom is nu multidisciplinair geworden. Deze ontwikkeling heeft implicaties voor chirurgen die zich met de ziekte bezighouden. Zo is te voorzien dat er adjuvante systeemtherapie komt voor patiënten die zijn geopereerd voor metastasen en misschien wel voor patiënten met een ongunstige primaire tumor. Aan chirurgen kan worden gevraagd een tumorhaard te verwijderen die resteert na bijna succesvolle systeemtherapie voor hematogene metastasering en ook bij de complicaties van de nieuw ontwikkelde medicamenten blijkt een rol voor operatieve behandeling te zijn weggelegd. Dit artikel gaat in op de multidisciplinaire behandeling van niet-resectabele melanoomhaarden en is geschreven naar aanleiding van een presentatie op het congres van de 'European Cancer Organisation' in Amsterdam op 29 september 2013.¹

Stadiëring

'Niet-resectabel' betekent dat de tumor niet kan worden verwijderd, omdat deze is gefixeerd aan een vitale structuur. Bij melanoom gaat het met name om uitgebreide lymfekliermetastasering in de hals, de oksel of het kleine bekken, of om de voor deze ziekte typische in-transitmetastasering. Niet-resectabel wordt onderscheiden van 'niet-operabel', hetgeen inhoudt dat een operatie niet kan worden uitgevoerd vanwege de slechte conditie van de patiënt of omdat de ingreep zinloos is, zoals bij uitgebreide levermetastasering.

Er zijn geen op gedegen vergelijkend onderzoek gebaseerde regels voor de stadiëring bij dit soort patiënten, maar MRI van het betrokken gebied gecombineerd met PET-CT van het gehele lichaam en MRI van de hersenen zijn gangbaar. Bij 37% van de patiënten met palpabele resectabele lymfekliermetastasering levert zulk onderzoek naar metastasen elders aanvullende informatie op die leidt tot een aanpassing van het behandelplan.²

Neoadjuvante systeemtherapie

De nieuwe medicamenten kunnen een niet-resectabele melanoomhaard wellicht zodanig verkleinen dat resectie mogelijk wordt. Vemurafenib en de combinatie van dabrafenib en trametinib met hun snelle werking lijken het meest geschikt voor deze indicatie als de vereiste BRAF-mutatie aanwezig is. Deze mutatie komt in ongeveer 45% van de gevallen voor. Het effect van de behandeling is meestal na 2 weken duidelijk en sommige patiënten bemerken al verbetering na een paar dagen. Een respons treedt op in de helft van de gevallen.³ Hoewel de respons zelden compleet is en ondanks de korte duur ervan, kan de snelheid van het effect een fase bewerkstelligen waarin het niet-resectabele proces resectabel is geworden,

voordat het resistent wordt, weer gaat groeien en naar andere organen metastaseert. Dit lijkt een aantrekkelijk nieuw perspectief voor dit soort moeilijk te behandelen patiënten. De eerste resultaten met deze aanpak zijn gunstig, maar de ervaring is nog beperkt.⁴ Zo is onbekend of resectie nog nodig is als er een complete respons optreedt. Is aanvullende radiotherapie zinvol na succesvolle resectie met tumorvrije marges? Zou adjuvante medicamenteuze behandeling nut hebben? Heeft het zin om een prospectief onderzoek te doen gezien het feit dat nieuwe medicamenten en combinaties snel achter elkaar op het toneel verschijnen? Het zijn nog onbeantwoorde vragen die illustreren dat we ons aan de grens van onze kennis bevinden.

Gevestigde vormen van behandeling

Er zijn gevestigde vormen van combinatiebehandeling voor niet-resectabele melanoomprocessen, zoals radiotherapie met hyperthermie. Eerst geeft men de radiotherapie gedurende een paar minuten. Vervolgens wordt hyperthermie van het betrokken gebied bewerkstelligd met microgolven gedurende 1 of 2 uur. De hyperthermie remt het DNA-herstel dat normaal optreedt na beschadiging door de radiotherapie. Deze behandeling kan men toepassen op grote delen van het lichaam en kan ook worden gebruikt voor processen diep in het lichaam. De hyperthermie verdubbelt bijna het therapeutische effect van de radiotherapie. Lokale tumorcontrole wordt in ongeveer de helft van de gevallen verkregen.⁵

Geïsoleerde regionale perfusie is een andere vorm van combinatiebehandeling voor een niet-resectabele primaire tumor of een lokaal recidief aan een arm of been en met name voor in-transitmetastasen. De ingreep vergt vaak een klierdissectie en altijd de operatieve creatie van een separaat bloedcircuit met een oxygenator, een verwarmingselement en een pomp. Melfalan is het gebruikelijke medicament en men kan dit aldus aan het doelgebied toedienen in een veel hogere dosis dan de vitale organen kunnen verdragen. Een literatuuroverzicht toonde een gemiddeld responspercentage van 80 en bij 54% van alle patiënten is de respons volledig.^{6,7} Indien tumornecrosefactor wordt toegevoegd, is de kans op een complete respons 75%. In de helft van de gevallen treedt nadien recidivering op, maar deze kan gewoonlijk met een eenvoudige operatie worden verwijderd. De tienjaarsoverleving na een complete respons bedraagt 49%.⁷ De laatste jaren wint regionale infusie terrein. Infusie is in wezen een minimaal invasieve vorm van regionale perfusie.⁸ Een complete respons wordt bereikt in 25 tot 38% van de gevallen. De morbiditeit van de infusie lijkt groter dan die van de perfusie, maar direct vergelijkend onderzoek ontbreekt.⁹

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij niet-resectabele melanoomprocessen is stadiëring met een MRI van het betrokken gebied gecombineerd met PET-CT van het gehele lichaam en MRI van de hersenen gebruikelijk.
2. Bij niet-resectabele melanoomprocessen zijn radiotherapie met hyperthermie en geïsoleerde regionale perfusie beproefde vormen van combinatiebehandeling. Lokale controle van de ziekte wordt in ongeveer de helft van de gevallen bereikt.
3. Als de vereiste *BRAF*-mutatie aanwezig is, lijkt het mogelijk om met vemurafenib of de combinatie van dabrafenib en trametinib niet-resectabele melanoomhaarden zodanig te verkleinen dat excisie mogelijk wordt.
4. Gezien de snelle ontwikkelingen bij de behandeling van de gevorderde stadia van melanoom lijkt het verstandig om over de aanpak van een patiënt met een niet-resectabel melanoomproces te overleggen met een deskundige in een centrum waar de wellicht benodigde geavanceerde vormen van behandeling beschikbaar zijn en waar ook veelbelovende nieuwe vormen van behandeling worden onderzocht.

Conclusie

De behandeling van melanoom bevindt zich in een stroomversnelling. Recent ontwikkelde medicamenten kunnen van waarde zijn voor patiënten met niet-resectabele melanoomprocessen. Gezien de snelle ontwikkelingen bij de behandeling van de gevorderde stadia van melanoom lijkt het verstandig om bij een dergelijke patiënt te overleggen met een 'melanomoloog' in een multidisciplinair centrum waar de beschreven behandelingen beschikbaar zijn en waar ook veelbelovende nieuwe vormen van behandeling op het repertoire staan.

Referenties

1. Nieweg OE. Combination treatment for unresectable melanoma masses. ECCO 17th European Multidisciplinary Cancer Congress. Amsterdam, 27 september - 1 oktober 2013.
2. Aukema TS, Valdés Olmos RA, Wouters MW, et al. Utility of pre-operative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2773-8.
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.

4. Koers K, Francken AB, Haanen JB, et al. Vemurafenib as neoadjuvant treatment for unresectable regional metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:e251-3.
5. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet* 1995;345:540-3.
6. Vrouwenraets BC, Nieweg OE, Kroon BB. Thirty-five years of isolated limb perfusion for melanoma: indications and results. *Br J Surg* 1996;83:1319-28.
7. Sanki A, Kam PC, Thompson JF. Long-term results of hyperthermic, isolated limb perfusion for melanoma: a reflection of tumor biology. *Ann Surg* 2007; 245:591-6.
8. Kroon HM, Moncrieff M, Kam PC, et al. Outcomes following isolated limb infusion for melanoma. A 14-year experience. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3003-13.
9. Nieweg OE, Kroon BB. Isolated limb perfusion with melphalan for melanoma. *J Surg Oncol* 2014 Jan 14. doi: 10.1002/jso.23558 [Epub ahead of print].

Ontvangen 11 november 2013, geaccepteerd 6 januari 2014.