

Chirurgie bij stadium III-melanoom: hoe uitgebreid is passend?

Extent of surgery for stage III melanoma: how much is appropriate?

dr. A.C.J. van Akkooi

SAMENVATTING

Studies naar electieve lymfeklierdissecties (ELKD) versus observatie hebben geen verbetering aangetoond met betrekking tot overleving van melanoompatiënten. Ook de schildwachtklierprocedure (SWK) vergeleken met observatie leidde niet tot een verbeterde overleving bij melanoompatiënten. Recentelijk is in twee gerandomiseerde fase 3-studies gekeken naar het effect van complementerende lymfeklierdissectie (CLKD) in vergelijking met observatie door middel van sequentiële echografie en helaas ook geen voordelig effect op de overleving aangetoond. Ondanks dit gebrek aan een overlevingsvoordeel, zou de SWK nu meer routinematig gebruikt dienen te worden vanwege de resultaten van een aantal grote gerandomiseerde studies naar adjuvante therapie. Hoge dosis ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab en dabrafenib + trametinib hebben alle een significant voordeel aangetoond met betrekking tot de recidiefvrije overleving. Neoadjuvante studies tonen veelbelovende resultaten en zouden mogelijk in de toekomst kunnen leiden tot minder uitgebreide chirurgie.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:43-6)

SUMMARY

Studies have not demonstrated any survival benefit for elective lymph node dissections (ELND) compared to nodal observation in melanoma patients. The sentinel node procedure (SN) compared to nodal observation has also not demonstrated any survival benefit for melanoma patients. Completion lymph node dissection (CLND) after a positive SN has recently been the topic of two randomized controlled trials and also failed to demonstrate any survival advantages compared to sequential nodal observation with ultrasound. Despite this lack of therapeutic benefit, SN staging should be used more routinely, due to recent results of randomized controlled trials on adjuvant therapy. High dose ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab and dabrafenib + trametinib (the last only in case of *BRAF* mutation) have all shown significant improvements in terms of relapse free survival. Neoadjuvant studies show great promise and might lead to surgical de-escalation in the future.

INLEIDING

Historisch gezien lag er lange tijd veel nadruk op vroege en radicale chirurgie, omdat de mogelijkheden van systemische therapie bij stadium IV-melanoom lange tijd nihil waren.

In feite zijn er twee hypothesen over het beloop van de ziekte en de rol van lymfekliermetastasen bij het melanoom. De eerste hypothese is die van 'ordelijke progressie': dat wil zeggen dat ieder melanoom zich eerst verspreidt via de op-

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. A.C.J. van Akkooi, melanoom- en sarcoomchirurg, voorzitter Tumor Focus Groep (TFG) Melanoom IKNL, voorzitter EORTC Melanoom Groep, afdeling Heelkundige Oncologische Disciplines (HOD), Antoni van Leeuwenhoek, tel.: 020 512 19 27, e-mailadres: a.v.akkooi@nki.nl

Belangenconflict en/of financiële ondersteuning: de auteur heeft honoraria ontvangen van Amgen, Bristol-Myers Squibb, Novartis, MSD-Merck en Merck-Pfizer voor adviesraad/consultancy. De auteur heeft 'research grants' ontvangen van Amgen en Novartis.

Trefwoorden: adjuvante therapie, chirurgie, lymfeklierdissectie, melanoom, schildwachtklier

Keywords: adjuvant therapy, lymph node dissection, melanoma, sentinel node, surgery

ONTVANGEN 2 JULI 2018, GEACCEPTEERD 22 OKTOBER 2018.

pervlakkige lymfevaten naar de locoregionale lymfeklieren en daarna pas de bloedbaan inkomt om eventuele (viscerale) afstandsmetastasen te produceren. Vroegtijdige interventie voorkomt verdere verspreiding vanaf de lymfeklieren. De tweede hypothese is de 'indicator'-hypothese: de locoregionale lymfeklierstatus vertelt ons iets over de metastatische potentie van de tumor, maar het verwijderen van de lymfeklieren voorkomt geen verdere verspreiding; dat is reeds geschied, echter niet waarneembaar met huidige (beeldvormende of laboratorium)technieken.¹

In de eerste studies naar preventieve chirurgie is electieve lymfeklierdissectie (ELKD) vergeleken met observatie (OBS). Veronesi et al. rapporteerden bij 267 ELKD- versus 286 OBS-patiënten met extremitetmelanomen (omdat in dat geval het drainerende lymfeklierbassin dat geopereerd diende te worden duidelijk was) geen verbetering qua overleving voor electieve chirurgie.² Sim et al. bevestigden dit met een kleinere studie van 54 (ELKD) versus 56 (ELKD na drie maanden) versus 63 (OBS) patiënten.³ De grootste ELKD-studie van Balch et al. toonde bij 383 ELKD- versus 356 OBS-patiënten geen verschil in overleving voor de gehele groep, maar wel enige verschillen in specifieke subgroepen van patiënten <60 jaar, intermediaire Breslow-dikte (1-2 mm) en niet-ge-ulcereerde melanomen.⁴ Cascinelli et al. toonden bij 120 ELKD- versus 130 OBS-patiënten met melanomen van de romp weliswaar geen statistisch significant verschil, maar de studie leek wel een trend te tonen met overleving van 61,7% (ELKD) versus 51,3% ($p=0,09$).⁵ Dit verschil bleek meer uitgesproken bij de patiënten die uiteindelijk in de electieve groep metastasen in hun lymfeklieren bleken te hebben ten opzichte van de klierpositieve patiënten uit de observatiegroep (48,2% versus 26,6%; $p=0,04$).⁵ Samenvattend leidde dit tot de hypothese om door middel van de schildwachtklierprocedure (SWK) de correcte patiënten te identificeren die mogelijk baat zouden hebben bij een vroege LKD, gericht op patiënten met bewezen kliermetastasen (SWK⁺) en een intermediaire (1,2-3,5 mm) Breslow-dikte.

SWK

Gelijktijdig aan de ELKD werd de techniek van de SWK ontwikkeld en geïntroduceerd bij het melanoom door Morton en collega's.⁶ Er is één ding waar geen controversie over bestaat aangaande de SWK en dat is de prognostische waarde van de SWK bij stadium I/II-melanoom, hetgeen door velen is bevestigd.^{7,8} Er zijn daarna vele systemen bedacht om nog beter de prognose te bepalen door aanvullende factoren te bekijken in de SWK (diameter, % aangedaan, aantal metastasen per SWK, enz.) wel of niet in combinatie met primaire tumorfactoren (Breslow-dikte, ulceratie, enz.). Uiteindelijk zijn de Rotterdamcriteria in Nederland ontwikkeld,

waarbij simpelweg de diameter van de grootste laesie wordt gemeten. De grootte van de SWK-metastase geeft aanvullende prognostische informatie, waarbij metastasen >1 mm een prognose hebben die vergelijkbaar is met patiënten met macroscopische (palpabele) metastasen.⁹⁻¹¹ Hoewel verschillende methoden bestaan voor het opmeten van SWK-metastasen, lijkt de maximale diameter van de grootste laesie volgens de Rotterdamcriteria, die door de EORTC zijn aangenomen, het beste, makkelijkste en meest consistent reproduceerbaar te zijn.¹²

Er is één prospectief gerandomiseerd onderzoek dat SWK versus OBS heeft vergeleken bij melanomen met intermediaire dikte (1,2-3,5 mm): de Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 (MSLT-I). Deze studie toonde na 10 jaar geen verbeterde overleving voor patiënten die een SWK ondergingen ten opzichte van OBS (81,4% versus 78,3%; $p=0,18$).¹³ Er is echter veel discussie geweest over de subgroepanalyses en dat het effect werd verkleind door de grote hoeveelheid patiënten in de studie zonder kliermetastasen.¹³⁻¹⁵ Bovendien is de SWK wellicht niet het therapeutische gedeelte van de behandeling, maar de aanvullende completerende lymfeklierdissectie (CLKD) wellicht wel.

CLKD

In twee prospectief gerandomiseerde onderzoeken bij SWK⁺-patiënten is gekeken naar het effect van CLKD op de overleving. De eerste, de DeCOG-SLT-studie, toonde geen verschil in driejaarsoverleving tussen CLKD en OBS (81,2% versus 81,7%; $p=0,87$) bij 240 versus 233 patiënten.¹⁶ Op de ASCO 2018-bijeenkomst werd dit nogmaals bevestigd met verlengde (mediaan 72 maanden) follow-up.

De MSLT-II-studie toonde hetzelfde beeld met driejaarsoverleving van 86% versus 86% ($p=0,42$) bij respectievelijk 824 en 931 patiënten.¹⁷ Wel toonde de MSLT-II-studie dat de morbiditeit van CLKD met betrekking tot chronisch lymfoedeem significant hoger was ten opzichte van observatie (24,1% versus 6,3%; $p<0,001$).¹⁷

Beide studies hadden overigens een grotere hoeveelheid patiënten met micrometastasen <1 mm in hun populaties (63-68%), omdat er wellicht patiënten- of artsenvoorkeuren ('bias') waren om de studies niet voor te leggen aan patiënten met grotere metastasen. De subgroepanalyse van de MSLT-II-studie toont echter ook geen trend voor een verbetering bij patiënten met metastasen >1 mm (32-37% van de studiepopulaties). Sterker nog, juist in deze groep heeft observatie de voorkeur, hetgeen waarschijnlijk een illustratie is van het feit dat deze patiënten een grote kans hebben op occulte hematogene metastasen. Deze groep kan in de nabije toekomst profiteren van adjuvante therapie.

Andere argumenten die door enkelen zijn benoemd om toch

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** De schildwachtklierprocedue (SWK) beïnvloedt de overleving niet, desondanks is het routinematig verrichten van een SWK van zeer groot belang om de juiste patiënten te selecteren voor adjuvante therapie.
- 2** De onmiddellijke completerende lymfeklierdissectie (CLKD) voor een SWK-metastase geeft geen verbeterde overleving ten opzichte van periodieke observatie (OBS) met echografie van het aangedane klierstation. Vanwege de potentiële grote morbiditeit van de CLKD heeft OBS derhalve de voorkeur.
- 3** Adjuvante immuuntherapie met anti-PD-1 is de voorkeursbehandeling voor *BRAF*-wildtype stadium III-melanomen.
- 4** Zowel *BRAF*/MEK-remmers als anti-PD-1-therapie zijn een mogelijkheid voor de adjuvante behandeling bij *BRAF*-gemuteerde stadium III-melanoompatiënten.

CLKD te blijven uitoefenen zijn de stadiërende informatie en lokale controle. Qua stadiërende informatie blijkt, hoewel bij ongeveer 15-20% aanvullende metastasen bij CLKD worden gevonden, dat slechts 6% daarmee in een ander stadium zal worden ingedeeld.^{18,19} Daarnaast tonen recente studies dat de grootte van de SWK-metastase (<1 mm of >1 mm) en ulceratiestatus vergelijkbare stadiërende informatie geven.¹⁹ Qua lokale controle is het argument dat patiënten in de observatiegroep vaker grotere en meer metastasen zouden hebben, waardoor chirurgie niet meer mogelijk zou zijn en vaker radiotherapie zou moeten worden gebruikt. Uit de MSLT-II-studie blijkt echter dat de CLKD-groep meer radiotherapie gebruikte dan de OBS-groep (8,1% versus 6,5%).¹⁷ Daaruit blijkt dat een regionaal recidief niet gelijk is aan het verlies van regionale controle, mits periodiek gecontroleerd met echografie.^{17,20}

ADJUVANT EN NEOADJUVANT

De eerste positieve studie naar adjuvante therapie bij het melanoom was de EORTC 18071 met hoge dosis ipilimumab (anti-CTLA-4, immuun-checkpoint-blokkade) versus placebo bij stadium IIIA- (>1 mm) en IIIB/C-melanomen na resectie.²¹ De vijfjaarsoverleving was 65,4% versus 54,4% ($p=0,001$).²¹ Deze behandeling was echter zeer toxisch met 45,1% graad 3/4-bijwerkingen en zelfs vijf doden vanwege de toxiciteit.²¹ Recentere studies met dabrafenib (*BRAF*-remmer, doelgerichte therapie) en trametinib (MEK-remmer, doelgerichte therapie) versus dubbele placebo (COMBI-AD) bij *BRAF*-V600E/K-IIIA (>1 mm) en IIIB/C-melanoom en nivolumab (anti-PD-1, immuun-checkpoint-blokkade) versus hoge dosis ipilimumab (Checkmate 238) bij IIIB/C- en IV-melanoom tonen zowel meer effectiviteit als minder (ernstige) toxiciteit.^{22,23} De COMBI-AD-studie toonde een ziektevrije eenjaarsoverleving van 88% versus 56% en een ziektevrije driejaarsoverleving van 58% versus 39% ($p<0,001$).²² De driejaarsoverleving was 86% versus 77% ($p=0,0006$).²² De

Checkmate 238 toonde een ziektevrije tweejaarsoverleving van 63% versus 50% ($p<0,001$).²³

Tot slot werd dit bevestigd door de EORTC 1325-studie met adjuvant pembrolizumab (anti-PD-1, immuun-checkpoint-blokkade) versus placebo bij IIIA- (>1 mm) en IIIB/C-melanoom. De ziektevrije 18-maandenoverleving was 71,4% versus 53,2% ($p<0,001$).²⁴ Graad 3/4-toxiciteit van zowel nivolumab als pembrolizumab was ongeveer 15%, terwijl dit ongeveer het dubbele (rond 30%) was bij dabrafenib en trametinib.²²⁻²⁴

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen bij immuuntherapie zijn dermatitis, colitis en pneumonitis. Die vereisen vaak hoge dosis steroiden en soms anti-TNF-alfa of andere medicatie om te herstellen.

Helaas zijn enkele (zeldzame) langetermijnbijwerkingen bij immuun-checkpoint-blokkade, zoals diabetes, myocarditis, hypofysitis en myositis, soms blijvend of duren lang om op te lossen, terwijl die bij doelgerichte therapie, hoewel bijwerkingen vaker voorkomen, vrijwel altijd allemaal na korte tijd herstellen door de therapie te staken. Omdat de bijwerkingen van doelgerichte therapie vaker voorkomen en het orale medicatie betreft, kan therapietrouw, zeker in de adjuvante situatie, waarbij motivatie om te continueren wellicht geringer is dan bij bekend viscerale metastasen, een mogelijk belangrijke zaak worden in de praktijk.

Het is belangrijk dat patiënten adequaat worden gestadieerd met een SWK. Gezien de effectiviteit van de verschillende adjuvante middelen, is het aannemelijk dat de SWK routine zal worden in de nabije toekomst in plaats van optioneel in het recente verleden.

Melanoompatiënten met macroscopische (palpabele) lymfekliermetastasen ondergaan nog steeds een volledige LKD. Recentere studies met neoadjuvante immuuntherapie tonen goede effectiviteit, waarbij zelfs duurzame ziektevrije perioden worden gezien bij patiënten met een complete respons

of een zeer diepe partiële respons. Daardoor ontstaat de vraag of een volledige LKD nog steeds in de toekomst nodig zal zijn voor alle patiënten of alleen voor diegenen die niet responderen op neoadjuvante immuuntherapie.

De PRADO-studie zal dit mogelijk gaan beantwoorden. In deze studie worden patiënten met macroscopische (palpabele/met beeldvorming ontdekte) lymfekliermetastasen van melanoom van ten minste 1,5 cm in de korte as behandeld met neoadjuvante combinatie-immuuntherapie (ipilimumab en nivolumab). Na twee kuren zal de indexklier worden verwijderd. Bij een goede respons zal dan geen verdere lymfeklierdissectie meer plaatsvinden.

CONCLUSIE

- Ondanks het ontbreken van een therapeutisch effect van de SWK, zal het steeds sterker worden geadviseerd om deze uit te voeren bij patiënten met een pT1b-melanoom of hoger om ze adequaat te stadiëren en de indicatie voor adjuvante (studie)therapie te stellen.
- SWK-status en de grootte van de SWK-metastase zijn de belangrijkste prognostische factoren.
- CLKD moet worden verlaten voor SWK⁺-patiënten; periodieke controles met echografie van het aangedane klierstation hebben de voorkeur.
- Huidige resultaten van studies naar neoadjuvante therapie zijn zeer hoopvol en zullen wellicht de uitgebreidheid van chirurgie voor patiënten met macroscopische (palpabele) metastasen in de toekomst eveneens gaan verminderen.

REFERENTIES

1. Van Akkooi AC, Verhoef C, Eggermont AM. Importance of tumor load in the sentinel node in melanoma: clinical dilemmas. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:446-54.
2. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977;297:627-30.
3. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978;41:948-56.
4. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255-63; discussion 263-6.
5. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *WHO Melanoma Programme. Lancet* 1998;351:793-6.
6. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
7. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-17.
8. Van Akkooi AC, De Wilt JH, Verhoef C, et al. High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol. Prognostic indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Cancer* 2006;42:372-80.
9. Van Akkooi AC, De Wilt JH, Verhoef C, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006;17:1578-85.
10. Van der Ploeg AP, Van Akkooi AC, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol* 2011;29:2206-14.
11. Van der Ploeg AP, Van Akkooi AC, Haydu LE, et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer* 2014;50:111-20.
12. Murali R, Hughes MT, Fitzgerald P, et al. Interobserver variation in the histopathologic reporting of key prognostic parameters, particularly clark level, affects pathologic staging of primary cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2009;249:641-7.
13. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599-609.
14. Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:18-23.
15. Van Akkooi AC. Sentinel node followed by completion lymph node dissection versus nodal observation: staging or therapeutic? Controversy continues despite final results of MSLT-1. *Melanoma Res* 2014;24:291-4.
16. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:757-67.
17. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211-22.
18. Madu MF, Franke V, Bruin MM, et al. Immediate completion lymph node dissection in stage IIIA melanoma does not provide significant additional staging information beyond EORTC SN tumour burden criteria. *Eur J Cancer* 2017;87:212-5.
19. Verver D, Van Klaveren D, Van Akkooi AC, et al. Risk stratification of sentinel node-positive melanoma patients defines surgical management and adjuvant therapy treatment considerations. *Eur J Cancer* 2018;96:25-33.
20. Coit D. The enigma of regional lymph nodes in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2280-1.
21. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845-55.
22. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877-88.
23. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-35.
24. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-801.