

Nuklearmedizin: Melanomdiagnostik im Wandel?

Bernd Bubeck

Das maligne Melanom ist der aggressivste bösartige Hauttumor. Bei weltweit steigender Inzidenz erkranken in den USA heute rund sieben mal mehr Menschen an einem Melanom als im Jahre 1950, in der Schweiz schätzt man – bei ebenfalls kontinuierlicher Zunahme – aktuell ca. 1500 Neuerkrankungen pro Jahr, wobei rund 20% der Betroffenen an diesem Tumor sterben.

Die klinische Diagnose des Melanoms wird durch Inspektion und Auflichtmikroskopie der Haut gestellt. Bei suspekten melanozytären Läsionen folgt die Exzisionsbiopsie und pathologische Aufarbeitung mit Bestimmung der vertikalen Tumordicke nach Breslow. In Abhängigkeit von der Tumordicke wird innerhalb von 4 bis 6 Wochen eine Nachresektion mit adaptiertem Sicherheitsabstand sowie ein Ausgangstaging bezüglich Lymphknoten- und Fernmetastasen angestrebt [1].

Sentinel-Lymphknotenzintigraphie

Während der letzten Dekade wurde in entsprechenden Zentren die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) zur Bestimmung des Nodalstatus als minimal invasives und äusserst exaktes Diagnoseverfahren mit geringer Morbidität [1] eta-

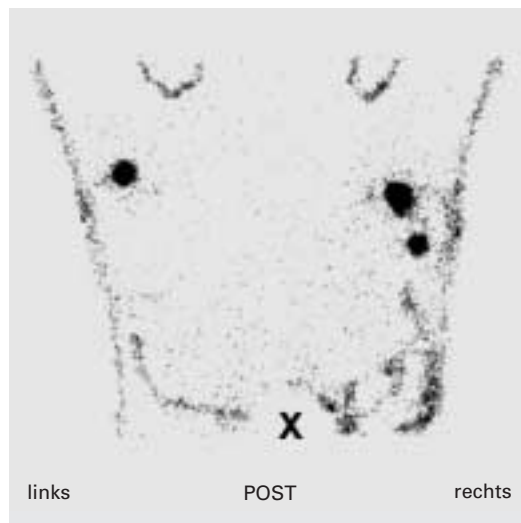


Abbildung 1.
Sentinel-Lymphknotenzintigraphie: Injektion paravertebral rechts (X = Ort der Primärexzision); Lymphabfluss in Richtung beider Axillae und Markierung von insgesamt 3 Sentinel-Lymphknoten.

bliert, da es rund 80% der Patienten eine komplette regionale Lymphknotendissektion erspart. Die elektive Lymphknotendissektion (ELND) wird heute im Rahmen des Primärstaging nicht mehr empfohlen, da diese mit signifikantem Risiko eines postoperativen Lymphödems einhergeht, ohne dass dadurch ein genereller Überlebensvorteil bewiesen werden konnte [2].

Bei der SLNE wird der erste Lymphknoten im Abflussgebiet des Primärtumors (Sentinel- oder Wächter-Lymphknoten) durch Injektion eines schwach radioaktiven Tracers markiert, szinti-

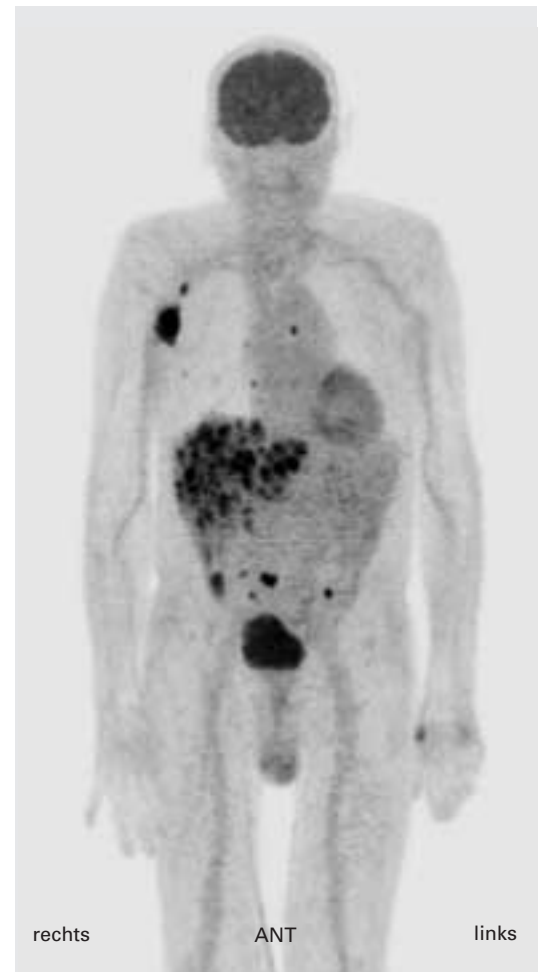


Abbildung 2.
FDG-PET: Durch Feinnadelpunktion (FNP) gesicherte Lymphknotenmetastase eines malignen Melanoms unbekannter Primärlokalisation axillär rechts. In der FDG-PET weitere Metastasen in Lymphknoten, Lunge, Leber und Knochen, daher keine chirurgische Intervention, sondern onkologische Palliativtherapie.

graphisch lokalisiert und mit Hilfe einer Gamma-Sonde gezielt exstirpiert. Die Sentinel-Proben werden gemäss Leitlinie der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie histologisch mittels Stufen- und Serienschnitten sowie erforderlichenfalls immunhistochemisch sehr viel intensiver aufgearbeitet als dies bei der ELND möglich ist, sodass auch prognostisch relevante Mikrometastasen (Durchmesser <2 mm) [3] nachgewiesen werden. Die Sentinel-Lymphknoten-szintigraphie dokumentiert den individuellen Lymphabfluss und demaskiert ausserdem aberrierende und Intervall-Lymphknoten, die ein gleich hohes Risiko für eine Metastasierung aufweisen wie die regionalen Lymphknotenstationen und bei der ELND üblicherweise unentdeckt bleiben. Insgesamt ermöglicht die SLNE gegenüber der ELND eine genauere TNM-Klassifikation beziehungsweise AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms. Der Status des Sentinel-Lymphknotens erwies sich zudem als ein wichtiger, unabhängiger prognostischer Faktor neben der Breslow-Tumordicke und der Ulzeration des Primarius. Bei metastatischem Befall des Sentinel-Lymphknotens muss in jedem Fall eine regionale Lymphknotendisektion folgen [1].

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Das Staging des malignen Melanoms durch die Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) ist in der Schweiz eine kassenpflichtige Indikation im Leistungskatalog der obligatorischen Krankenversicherung. Als Indikationen von klinischem Nutzen gelten das Lymphknoten- und Fernmetastasen-Staging bei Primärtumoren mit Breslow-Tumordicke >1,5 mm, bei Hinweis auf Metastasen oder Tumorrezidiv sowie zur Verlaufsbeobachtung bei fortgeschrittenen (pT3, pT4) oder metastasierenden Primärtumoren [4]. Aufgrund der Ganzkörper-Darstellung und der Stoffwechsellinformatoren zeigen zahlreiche Studien eine Überlegenheit der FDG-PET sowohl gegenüber der Compu-

tertomographie (CT) allein als auch gegenüber einer Kombination konventioneller Stagingmethoden (CT, Ultraschall, Röntgen, Knochenszintigraphie, Labor), auch wenn die morphologische Bildgebung infolge der Auflösung organbezogen eine etwas höhere Sensitivität aufweisen kann. Darüber hinaus bewies die Ganzkörper-PET eine wesentliche Relevanz für das klinische Management und führte bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem Rezidiv beziehungsweise Metastasen durch Detektion oder Ausschluss von Filiae in 30 bis 50% zu einer Änderung der ursprünglich geplanten Therapie [5]. Infolge der Vermeidung nicht mehr indizierter diagnostischer und therapeutischer Massnahmen durch Staging mittels FDG-PET errechnete sich trotz vergleichsweise hoher Untersuchungskosten ein signifikanter Einspareffekt durch die PET [6]. Entsprechend empfiehlt bereits die Version 2001 der Swiss Melanoma Guidelines [2] die FDG-PET-Diagnostik, einerseits bei positivem Lymphknotenstatus sowie isolierten Metastasen in parenchymatösen Organen und ZNS zur Auswahl von Patienten, welche für eine operative Therapie in Frage kommen, andererseits als Kontrolluntersuchung bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (Breslow >4 mm, nodal positiv) während der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung.

Zusammenfassung

Die SLNE ist der diagnostische Standard des Lymphknoten-Stagings beim malignen Melanom und zeichnet sich durch hohe Genauigkeit bei sehr niedriger peri- und postoperativer Morbidität aus. Die FDG-PET bietet als Ganzkörper-Staging gegenüber konventionellen Verfahren einen substantiellen Zugewinn an diagnostisch relevanter und potentiell therapieentscheidender Information und stellt bei differenzierter, dem individuellen Risikoprofil des Patienten Rechnung tragender Indikationsstellung eine kosteneffiziente Diagnostik des malignen Melanoms dar.

Literatur

- 1 McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol* 2004; 86:212-23.
- 2 Dummer R, Bösch U, Panizzon R, et al. Guideline zur Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms. *Schweiz Ärztezeitung* 2001;82:1080-6.
- 3 Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multinstitutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-83.

- 4 Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, «Onko-PET III», 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1707-23.
- 5 Fuster D, Chiang S, Johnson G, et al. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *J Nucl Med* 2004;45:1323-7.
- 6 Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, et al. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 1996;23:737-43.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Bernd Bubeck
Klinik für Nuklearmedizin
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
bernd.bubeck@kssg.ch

Médecine nucléaire: le diagnostic du mélanome à un tournant?

Bernd Bubeck

Le mélanome malin est la tumeur cutanée la plus agressive. Son incidence augmente dans le monde entier; aux Etats-Unis, environ sept fois plus de personnes qu'en 1950 ont un mélanome, et nous estimons qu'en Suisse – où l'augmentation est également présente – environ 1500 nouveaux diagnostics sont posés chaque année, et 20% des patients en meurent.

Le diagnostic clinique du mélanome est posé par inspection et microscopie optique de la peau. Pour les lésions mélanocytaires, la biopsie par excision et la préparation pathologique permettent de préciser l'épaisseur de la tumeur selon Breslow. En fonction de cette épaisseur, sont effectués une résection 4 à 6 semaines plus tard avec les marges de sécurité fixées ainsi qu'un staging initial des métastases ganglionnaires et à distance [1].

Scintigraphie des ganglions sentinelles

Depuis quelque dix ans, dans les centres spécialisés, la lymphonodectomie sentinelle (SLNE) s'est bien établie pour déterminer le status ganglionnaire en tant que méthode diagnostique invasive minimale et extrêmement précise, avec une morbidité négligeable [1], qui épargne à quelque 80% des patients une dissection ganglionnaire régionale complète. La dissection élective des ganglions lymphatiques (ELND) n'est

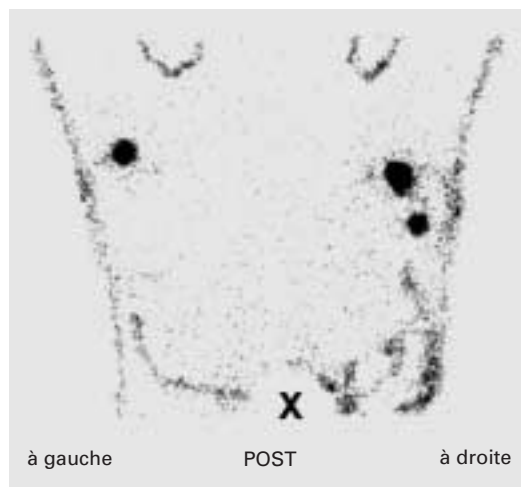


Figure 1. Scintigraphie des ganglions lymphatiques sentinelles: injection paravertébrale droite (X = endroit de l'excision primaire); drainage lymphatique en direction des deux aisselles et marquage d'un total de trois ganglions lymphatiques sentinelles.

actuellement plus recommandée pour le staging initial, car elle implique un risque significatif de lymphœdème postopératoire, sans preuve d'un quelconque avantage pour la survie [2].

Lors de la SLNE, le premier ganglion lymphatique dans le secteur de drainage de la tumeur primitive (ganglion sentinelle) est marqué par injection d'un traceur faiblement radioactif, localisé par scintigraphie et extirpé à l'aide d'une sonde gamma. Les échantillons sentinelles sont préparés de manière beaucoup plus intensive que ne le permet l'ELND, selon les directives de la Société suisse de pathologie, au moyen de coupes par étages et en séries, et si nécessaire par im-

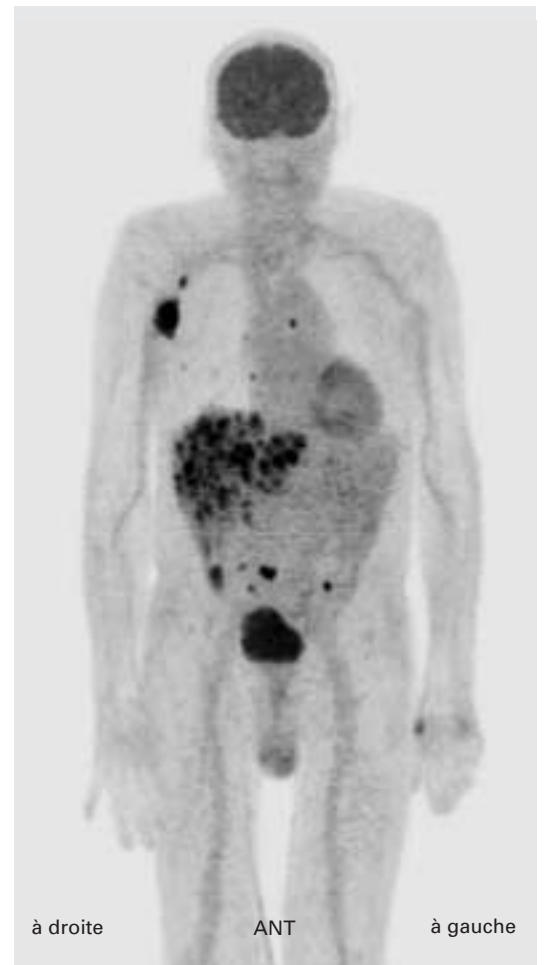


Figure 2. FDG-PET: métastase ganglionnaire axillaire d'un mélanome malin de localisation primaire inconnue diagnostiquée par FNP. Par l'examen FDG-PET, autres métastases dans ganglions lymphatiques, poumon, foie et os, donc pas d'intervention chirurgicale, mais traitement palliatif oncologique.

munohistochimie, ce qui permet de mettre en évidence les micrométastases importantes pour le pronostic (diamètre <2 mm) [3]. La scintigraphie des ganglions sentinelles documente le drainage lymphatique individuel et démasque en outre les ganglions lymphatiques aberrants et intervalles, qui présentent le même risque de métastatisation que les ganglions lymphatiques régionaux et restent habituellement inconnus par l'ELND. Globalement, la SLNE permet de faire une classification TNM ou une classification par stades AJCC plus précise du mélanome malin que l'ELND. Le status du ganglion lymphatique sentinelle s'est en outre avéré être un important facteur pronostique indépendant, en plus de l'épaisseur de la tumeur selon Breslow et de l'ulcération de la tumeur primitive. Si le ganglion lymphatique sentinelle est atteint de métastases, une dissection de la région où il est localisé s'ensuivra dans tous les cas [1].

Tomographie par émission de positrons (PET)

Le staging du mélanome malin par la tomographie par émission de positrons au F-18-fluorodésoxyglucose (FDG-PET) est, en Suisse, une indication admise par les caisses dans le catalogue des prestations à la charge de l'assurance-maladie obligatoire. Les indications procurant un bénéfice clinique sont le staging des ganglions lymphatiques et métastases à distance dans les tumeurs primitives d'une épaisseur >1,5 mm selon Breslow, la suspicion de métastases ou de récurrence tumorale, de même que le suivi de l'évolution de tumeurs primitives à un stade avancé (pT3, pT4) ou métastatiques [4]. Avec l'imagerie du corps entier et l'information métabolique, de très nombreuses études font état d'une supériorité de l'examen FDG-PET sur la CT seule, ou la combinaison de méthodes de staging conventionnelles (CT, US, RX, scintigraphie osseuse, laboratoire), même si l'imagerie morphologique

peut avoir une sensibilité un peu meilleure grâce à la représentation d'organes. De plus, l'examen PET du corps entier a en outre prouvé sa supériorité pour le management clinique, et a modifié le traitement initialement prévu chez des patients ayant une récurrence ou des métastases suspectées ou confirmées, par détection ou exclusion des métastases dans 30-50% des cas [5]. Suite à l'abandon des mesures diagnostiques et thérapeutiques indiquées initialement, et grâce au staging fourni par l'examen FDG-PET, une économie significative a pu être calculée malgré le coût relativement élevé de l'examen PET [6]. En conséquence, la version 2001 des «Swiss Melanoma Guidelines» [2] recommande déjà le diagnostic par FDG-PET en cas de status ganglionnaire positif et de métastases isolées dans les organes parenchymateux et le SNC pour la sélection des patients candidats à un traitement chirurgical d'une part, et comme examen de contrôle chez des patients ayant un risque élevé de récurrence (Breslow >4 mm, ganglion positif) pendant les cinq premières années suivant la pose du diagnostic d'autre part.

Résumé

La SLNE est le standard diagnostique du staging ganglionnaire du mélanome malin, elle se distingue par sa grande précision et par une très faible morbidité péri- et postopératoire. L'examen FDG-PET, staging du corps entier, présente, par rapport aux techniques conventionnelles, un gain substantiel en matière d'informations potentielles de base pour le diagnostic et susceptibles d'influencer le traitement. Si l'indication est bien posée et tient compte du profil des risques individuels du patient, il s'agit là d'une méthode de diagnostic du mélanome malin qui s'inscrit dans le cadre de l'économie des coûts de la santé.

Traduction Dr G.-A. Berger

Références

- 1 McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol* 2004;86:212-23.
- 2 Dummer R, Bösch U, Panizzon R, et al. Guideline zur Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms. *Schweiz Ärztezeitung* 2001;82:1080-6.
- 3 Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-83.

- 4 Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, «OnkoPET III», 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1707-23.
- 5 Fuster D, Chiang S, Johnson G, et al. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *J Nucl Med* 2004; 45:1323-7.
- 6 Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, et al. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 1996;23:737-43.

Correspondance:
Prof. Dr Bernd Bubeck
Klinik für Nuklearmedizin
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
bernd.bubeck@kssg.ch