

## PRO-ARTIKEL

# Gerandomiseerd onderzoek verschaft meer duidelijkheid over sentinelnodebiopsie bij melanoom

O.E. Nieweg en H.J. Hoekstra

*(Ned Tijdschr Oncol 2012;9:131-5)*

## Inleiding

Er bestaat consensus over de wijze waarop de sentinelnodebiopsie bij patiënten met melanoom moet worden uitgevoerd.<sup>1</sup> De nucleair geneeskundige kan deze lymfeklier met scintigrafie altijd zichtbaar maken. De chirurg gebruikt zowel de kleurstof patentblauw als een gamma-stralendetectieprobe en kan de klier vrijwel zonder uitzondering vinden. Pathologen maken seriecoupes en gebruiken gevoelige en specifieke immuunhistochemische kleuringen en kunnen minimale metastasen aantonen. De tumorstatus van de sentinel node vormt bij patiënten met een klinisch gelokaliseerd melanoom de belangrijkste prognostische factor.<sup>2</sup> De sentinel node is inmiddels ingeburgerd en maakt deel uit van de TNM-stadiëringclassificatie.<sup>3</sup>

De belangrijkste vraag is natuurlijk of de procedure leidt tot een verbetering van de kans op genezing. De 'Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial' is het enige prospectief gerandomiseerde onderzoek dat wordt gedaan om het effect op overleving, regionale tumorcontrole en de kwaliteit van leven te bepalen. Zeventien melanoomcentra in verschillende landen voeren het onderzoek uit met een substantiële Nederlandse participatie. Patiënten met een primair melanoom van ten minste 1,0 mm breslowdikte of ten minste clarkniveau IV werden gerandomiseerd tussen ofwel sentinelnodebiopsie met aansluitend

klierdissectie indien de klier tumorpositief was, ofwel observatie met alleen klierdissectie indien later een palpabel klierrecidief optrad. In totaal zijn 2.001 patiënten in het onderzoek opgenomen.

In 2006 werd een interim-analyse gepubliceerd op het moment dat de mediane duur van de follow-up 5 jaar bedroeg.<sup>4</sup> De publicatie betrof de 1.269 patiënten in de primaire doelgroep met een melanoom met een breslowdikte tussen 1,2 en 3,5 mm. Dit zijn de patiënten met een relatief grote kans op lymfekliermetastasen, terwijl de kans op hematogene metastasen nog relatief beperkt is. Het ondergaan van een sentinelnodebiopsie bleek de ziektevrije vijfjaarsoverlevingskans te verbeteren van 73,1-78,3% ( $p < 0,01$ ), maar de melanoomspecifieke vijfjaarsoverleving was niet beter: respectievelijk 86,6 en 87,1%. Patiënten met een tumorpositieve sentinel node hadden wel een betere vijfjaarsoverlevingskans (72,3%) dan de patiënten die aanvankelijk werden geobserveerd en die later een klierrecidief ontwikkelden (52,4%;  $p < 0,01$ ). Deze resultaten waren voor de meeste melanomologen aanleiding om de sentinelnodebiopsie aan de standaarddiagnostiek toe te voegen, maar voor anderen gold dit nadrukkelijk niet.<sup>5,6</sup> Ook in ons land verschilden de meningen.<sup>7,8</sup> Zo wordt de procedure in de 3 melanoomcentra routinematig als stadiërende ingreep uitgevoerd, terwijl de richtlijnen aangeven dat de procedure slechts optioneel is.<sup>9</sup> Deze verdeelde situatie scheidt verwarring bij patiënten en behandelaren en is daarom onwenselijk. Recentelijk is een

**Auteurs:** dhr. dr. O.E. Nieweg, chirurg, afdeling Heelkunde, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, dhr. prof. dr. H.J. Hoekstra, chirurg-oncoloog, afdeling Heelkunde, Universitair Medisch Centrum Groningen. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. O.E. Nieweg, chirurg, afdeling Heelkunde, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 512 25 53, e-mailadres: o.nieweg@nki.nl

nieuwe interim-analyse verricht die meer duidelijkheid schept en wellicht resulteert in een meer eenduidig beleid.

### Nieuwe interim-analyse

De nieuwe interim-analyse is verricht op het moment dat de mediane duur van de follow-up ruim 6 jaar bedroeg. Er zijn nu tienjaarsoverlevingscijfers en deze zijn door de leider van het onderzoek gepresenteerd op het congres van de 'Society of Surgical Oncology' in 2010.<sup>10</sup> De analyse betreft opnieuw met name de primaire doelgroep met een melanoom met een breslowdikte tussen 1,2 en 3,5 mm, zodat de resultaten met die van de vorige analyse kunnen worden vergeleken.<sup>4</sup>

De nieuwe gegevens laten zien dat de prognostische factoren breslowdikte, clarkniveau, ulceratie, leeftijd, geslacht en de plaats van de primaire tumor evenredig over beide groepen zijn verdeeld. Het percentage van patiënten met kliermetastasering in de sentinelnodegroep bedraagt 20,5% en in de observatiegroep kwam tot op heden 19,8% terug met palpabele kliermetastasering. De nieuwe resultaten bevestigen dat de tumorstatus van de sentinel node de belangrijkste prognostische factor is. De tienjaarsoverleving is 85,4% bij de sentinelnode negatieve patiënten en 63,2% bij de sentinelnode positieve patiënten ( $p < 0,01$ ). Het gemiddelde aantal regionale klieren met tumor bedraagt 1,4 bij de patiënten die een vroege klierdissectie ondergingen op basis van een aangedane sentinel node en 3,2 bij patiënten in de observatiegroep bij wie later een klierrecidief palpabel werd. Blijkbaar metastaseert de ziekte vanuit de sentinel node vaak naar andere klieren voordat de eerste klier palpabel wordt.

Net als in de vorige analyse is de ziektevrije overleving beter indien sentinelnodebiopsie was gedaan: 72,5% na 10 jaar versus 64,2% bij observatie ( $p < 0,01$ ). De belangrijke melanoomspecifieke overlevingskans lijkt in de sentinelnodegroep met 81,1% wat gunstiger dan de 77,3% in de controlegroep. Dit verschil van 3,8% is groter dan de 0,5% bij de vorige interim-analyse, maar het is niet significant ( $p = 0,24$ ).

De meest interessante resultaten worden gevonden bij vergelijking van de overlevingskansen van de klierpositieve patiënten in beide hoofdgroepen van het onderzoek. Dit zijn de mensen bij wie de sentinelnodebiopsie het verschil moet maken. De tienjaarsoverleving bedraagt 60,9% bij een tumorpositieve

sentinel node en 41,8% indien bij observatie later een kliermetastase aan het licht kwam ( $p = 0,01$ ). Indien iemand aan melanoom overlijdt, gebeurt dit door hematogene metastasen in de vitale organen. Bij 55,1% van de mensen met een positieve sentinel node openbaarde zich na verloop van tijd hematogene metastasering en in de observatiegroep bedroeg dit percentage 64,3%. Blijkbaar zaait de ziekte ook uit naar andere organen in de tijd die het vergt voor kliermetastasen om palpabel te worden.

Honderdtweëntwintig patiënten hadden een tumorpositieve sentinel node en 31 kwamen na het verwijderen van een sentinel node zonder tumor later terug met een palpabele kliermetastase ter plaatse. Het percentage fout-negatieve procedures bedraagt dus 20,3%.

### Beschouwing

De nieuwe interim-analyse bevestigt dat de tumorstatus van de sentinel node de belangrijkste prognostische factor is. Deze informatie stelt de arts en de verpleegkundige in staat patiënten beter te informeren over hun ziekte en de kans op genezing. Het is onze ervaring dat patiënten deze informatie waardevol vinden. Verder wordt bevestigd dat de sentinelnodebiopsie de ziektevrije overlevingskans verbetert en dat de vroege klierdissectie op basis van een tumorpositieve sentinel node de kans op overleving verbetert. De nieuwe interim-analyse verschaft tevens meer duidelijkheid over enige resterende vragen. Beide analyses tonen geen statistisch significant verschil in de melanoomspecifieke overleving tussen patiënten die een sentinelnodebiopsie ondergingen en de patiënten in de observatiegroep. Nu het waargenomen verschil van 0,5% is toegenomen tot 3,8%, lijkt zich echter wel een trend af te tekenen van een verbeterde overlevingskans in de eerste groep. Het onderzoek is ontworpen om een uiteindelijk verschil van 5% te kunnen vaststellen. Sommige critici menen dat het ontbreken van een significant verschil op dit punt betekent dat het onderzoek negatief is en dat sentinelnodebiopsie zinloos is.<sup>6</sup> Deze conclusie is echter niet gerechtvaardigd. Men dient zich namelijk te realiseren dat de sentinelnodebiopsie een diagnostische ingreep is. Oncologen zijn vertrouwd met gerandomiseerde onderzoeken van therapeutische ingrepen, bijvoorbeeld de onderzoeken naar de waarde van electieve lymfeklierdissectie. Bij dat soort onderzoeken worden patiënten gerandomiseerd

voor behandeling of observatie. Als er geen verschil in overleving is tussen beide groepen van het onderzoek, dan is de conclusie dat er geen verschil in overleving is en dat de ingreep daarom zinloos is. De sentinelnodebiopsie is echter geen therapeutische procedure, maar een diagnostische procedure. Verbeteren van de kans op overleving is niet het doel op zich. Het doel van de procedure is om in de groep van patiënten met een klinisch gelokaliseerd melanoom die individuen te detecteren die lymfekliermetastasen hebben; het doel is om de 20% minderheid van patiënten met kliermetastasen te identificeren, zodat zij vervolgens een therapeutische procedure kunnen ondergaan die hun kans op overleving moet verbeteren. Het is daarom niet realistisch een overlevingsverschil te verwachten bij de mensen die geen lymfekliermetastasen hebben. Zij kunnen vanzelfsprekend niet van de sentinelnodebiopsie profiteren. In de hele groep verdunnen zij slechts het voordeel dat de klierpositieve patiënten creëren. Het zijn de patiënten die kliermetastasen hebben bij wie de sentinelnodebiopsie een overlevingsvoordeel moet genereren, en dat doet zij! Hun kans op overleving verbetert van 41,8 tot 60,9%.

Een punt van kritiek bij de vorige analyse betrof het percentage klierpositieve patiënten dat in de sentinelnodegroep 19,4 bedroeg, terwijl in de observatiegroep slechts 15,6% van de patiënten een palpabele kliermetastasering ontwikkelde in het verdere beloop. Aangezien mag worden aangenomen dat beide groepen eenzelfde fractie mensen met kliermetastasering bevatten, is gesuggereerd dat het verschil tussen beide percentages wordt gevormd door patiënten met metastasen die de sentinelnodebiopsie wel opspoorde, maar die niet het vermogen hebben om uit te groeien tot klinisch relevante ziekte.<sup>5,11</sup> De sentinelnodeprocedure zou dus irrelevante metastasen opsporen en in die gevallen 'prognostisch fout-positief' zijn. Dergelijke patiënten met een gunstige prognose bevinden zich alleen in de groep die sentinelnodebiopsie onderging en zij verbeteren de gemiddelde overlevingskans alleen in die groep. Degenen die het onderzoek hebben gedaan, legden uit dat zij meenden dat er tijdens de resterende follow-upperiode nog meer mensen met palpabele kliermetastasen zouden bijkomen in de observatiegroep en dat zij verwachten dat het percentage van mensen met kliermetastasen uiteindelijk in beide groepen even groot zou worden.<sup>12</sup> Die uitleg lijkt correct te zijn gezien het feit dat het verschil tussen beide groepen inmiddels van

3,8% is geslonken tot 0,7%. Met het verder verstrijken van de tijd mag worden verwacht dat het verschil nog kleiner wordt. Een resterend verschil kan worden veroorzaakt doordat er patiënten in de observatiegroep overlijden aan hematogene metastasen voordat de lymfekliermetastasen, waar die uit zijn ontstaan, de kans hebben gekregen zich te openbaren. De huidige interim-analyse laat nog eens zien dat lymfekliermetastasering vrij vaak wordt gemist met sentinelnodebiopsie. Onlangs is in de literatuur aandacht besteed aan dit punt en de mogelijke verklaringen ervoor.<sup>13,14</sup> Men dient zich hiervan bewust te zijn en zijn patiënten te informeren. Er zijn nog geen resultaten gepresenteerd over het kwaliteit-van-leven-onderzoek. Uit een recent ander onderzoek bleek echter al dat de kwaliteit van leven na een sentinelnodebiopsie, met of zonder aanvullende klierdissectie, uiteindelijk zelfs beter is dan die van de normale populatie.<sup>15</sup>

Naar aanleiding van de huidige interim-analyse kan men zich afvragen of patiënten met metastasen in hun sentinel node wel baat hebben bij een completerende klierdissectie. Deze vraag zal worden beantwoord in de tweede 'Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial' die gaande is. In totaal zullen 4.200 patiënten aan dit volgende onderzoek deelnemen. Het onderzoek is een gezamenlijke inspanning van 62 melanoomcentra over de hele wereld. Het Universitair Medisch Centrum Groningen en het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam zijn de Nederlandse ziekenhuizen die hier aan mee doen. Verwijzing van sentinelnodepositieve patiënten voor dit onderzoek wordt zeer op prijs gesteld.

### Concluderende opmerkingen

Sentinelnodebiopsie is een stadiërende procedure die de kans op recidivering van melanoom reduceert en de kans op overleving van patiënten met kliermetastasen vergroot. Niet alle getallen waar melanomologen in geïnteresseerd zijn werden gepresenteerd tijdens de voordracht van de nieuwe interim-analyse. Er wordt een artikel voorbereid waarin nu nog ontbrekende gegevens worden beschreven en waarin de resultaten worden geïnterpreteerd. De eindanalyse van het onderzoek vindt momenteel plaats. Gezien de huidige stand van zaken kan men de eindresultaten met vertrouwen tegemoet zien.

Clinici moeten hun beleid niet alleen op het hier gerefereerde onderzoek baseren, maar natuurlijk ook

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De tumorstatus van de sentinel node is een belangrijke prognostische factor.
2. Sentinelnodebiopsie verbetert de ziektevrije tienjaarsoverlevingskans.
3. Vroege klierdissectie op basis van een tumorpositieve sentinel verbetert de kans op tienjaars-overleving.
4. Sentinelnodebiopsie heeft een beperkte gevoeligheid voor de detectie van metastasen.
5. De huidige stand van zaken rechtvaardigt het routinematig toepassen van sentinelnodebiopsie.

op resultaten van andere onderzoeken en op gezond verstand. Dit artikel is bedoeld om artsen die melanoompatiënten behandelen te voorzien van de meest recente gegevens van een belangrijk onderzoek over een controversieel onderwerp; het is geen gebalanceerd overzicht van alle relevante literatuur op dit gebied. Uw verslaggevers voelen zich echter wel gesterkt in hun mening dat de sentinelnodebiopsie tot de standaarddiagnostiek behoort.

### Respons op artikel Van Akkooi et al.

Er zijn ons 8 onderzoeken bekend naar regionale lymfeklierdissectie waarin patiënten met een positieve sentinel node retrospectief worden vergeleken met patiënten die zich presenteren met palpabele metastasering.<sup>16-23</sup> Elk van deze onderzoeken laat zien dat de overlevingskans bij de eerste groep ongeveer 20% beter was. Het overlevingsvoordeel van 19% bij sentinelnodebiopsie komt dus niet onverwacht. Het was ook niet te verwachten dat de regel, dat een kleinere hoeveelheid tumor een betere prognose heeft, alleen voor melanoom niet zou gelden. Het belangrijkste verschil van inzicht betreft de overlevingskans. Als beide hoofdgroepen van het onderzoek worden vergeleken is er geen verschil in overleving, maar als de klierpositieve patiënten in beide groepen worden vergeleken is er wel een statistisch significant verschil in overleving. Dit is inderdaad verwarrend. De verklaring ligt in het besef dat de sentinelnodebiopsie een diagnostische procedure is en geen therapeutische procedure. De meeste operaties zijn therapeutische procedures, maar deze niet. Verbeteren van de overleving is niet het doel van de procedure op zich. Het doel van de procedure is

het identificeren in de hele groep van patiënten van diegenen die metastasering hebben. Het doel is het opsporen van de 20% minderheid die metastasen heeft, zodat die vervolgens een therapeutische procedure kan ondergaan die de kans op genezing moet verbeteren. Patiënten zonder kliermetastasen hebben niets te winnen bij een sentinelnodebiopsie. Het zijn de klierpositieve patiënten bij wie de procedure een overlevingsvoordeel moet genereren. En dat doet zij!

De kanttekening dat de patiënten met positieve klieren niet gerandomiseerd zouden zijn is niet juist. Alle patiënten in het onderzoek zijn gerandomiseerd. Morton heeft bij navraag voorts laten weten dat de klierpositieve patiënten in beide groepen niet verschillen wat betreft de bekende prognostische factoren zoals geslacht, leeftijd, plaats van de primaire tumor, breslowdikte, clarkniveau en ulceratie. Verder kunnen we nog opmerken dat het begrip 'submicrometastase' deel uitmaakt van de TNM-classificatie bij mammacarcinoom, maar niet bij melanoom. De gouden standaard bij bepaling of er sprake is van metastasering wordt gevormd door de pathologie-uitslag. Deze werd bij het onderhavige onderzoek gebruikt om metastasering vast te stellen, zodat een fout-positieve uitslag niet mogelijk is. Het verheugt ons dat Van Akkooi et al. onze mening delen dat bij een positieve sentinel node aanvullende klierdissectie wellicht niet altijd nodig zal blijken te zijn. De recente publicaties over de door onze opponenten genoemde spectaculaire recente ontwikkelingen op het gebied van de medicamenteuze therapie laten een percentage van complete respons zien van 1,6 en 0,9, veelal van korte duur.<sup>24,25</sup> Sentinelnodebiopsie is nog spectaculairder en leidt tot 19% complete respons met

een duur van 10 jaar. Wij herhalen onze mening dat sentinelnodebiopsie leidt tot een verbeterde kans op tienjaarsoverleving en verwachten dat Nederland als laatste ons bekende land de sentinelnodebiopsie als routinetest in de richtlijnen zal opnemen.

## Referenties

1. Nieweg OE, Jansen L, Kroon BB. Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:520-4.
2. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, et al. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003;10:681-8.
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.
4. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Immediate versus delayed lymphadenectomy in the management of primary melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-17.
5. Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:18-23.
6. Rosenberg SA. Why perform sentinel-lymph-node biopsy in patients with melanoma? *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:1.
7. Nieweg OE, Kroon BB. Richtlijn melanoom (3e herziening). *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2821-2.
8. Kruit WH. Standpunt Nederlandse Melanoom Werkgroep inzake schildwachtklierprocedure: wel prognostische betekenis, maar vooralsnog geen therapeutische consequenties. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:574-6.
9. Nederlandse Melanoomwerkgroep. Richtlijn melanoom van de huid. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V., 2005.
10. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel node biopsy and immediate lymphadenectomy for occult metastases versus nodal observation and delayed lymphadenectomy for nodal recurrence: fourth interim analysis of MSLT-I. *Ann Surg Oncol* 2010;17 (Suppl 1):S22-3.
11. De Vries E, Nijsten T, Louwman MW. Huidkankerepidemie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A768.
12. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2007;356:419-20.
13. Nieweg OE, Van der Ploeg IM, Kroon BB. Naar sentinel-nodebiopsie bij melanoom: antwoorden en nieuwe vragen - interimverslag van de Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial. *Oncologie* 2008;4:9-13.
14. Nieweg OE. False-negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2089-91.
15. De Vries M, Hoekstra HJ, Hoekstra-Weebers JE. Quality of life after axillary or groin sentinel lymph node biopsy, with or without completion lymph node dissection, in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2840-7.
16. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg* 2003;238:538-49.
17. Kretschmer L, Hilgers R, Mohrle M, et al. Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease. *Eur J Cancer* 2004;40:212-8.
18. Nowecki ZI, Rutkowski P, Michej W. The survival benefit to patients with positive sentinel node melanoma after completion lymph node dissection may be limited to the subgroup with a primary lesion Breslow thickness greater than 1.0 and less than or equal to 4 mm (pT2-pT3). *Ann Surg Oncol* 2008;15:2223-34.
19. Pasquali S, Mocellin S, Campana LG, et al. Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases: personal experience and literature meta-analysis. *Cancer* 2010;116:1201-9.
20. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. WHO melanoma programme. *Lancet* 1998;351:793-6.
21. Roses DF, Provet JA, Harris MN, et al. Prognosis of patients with pathologic stage II cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 1985;201:103-7.
22. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
23. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11 (3 Suppl):162S-8.
24. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
25. 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.

*Ontvangen 15 november 2011, geaccepteerd 5 maart 2012.*