

## CONTRA-ARTIKEL

# Gerandomiseerd onderzoek leidt tot meer vragen over schildwachtklierbiopsie bij het melanoom

A.C.J. van Akkooi, C. Verhoef en J.H.W. de Wilt

(*Ned Tijdschr Oncol* 2012;9:136-9)

## Inleiding

De schildwachtklierprocedure is gedurende de laatste 2 decennia een geaccepteerde diagnostische procedure geworden bij patiënten met een melanoom.<sup>1,2</sup> Voor het schildwachtkliertijdperk werden in sommige klinieken electieve klierdissecties uitgevoerd. Een viertal prospectief gerandomiseerde onderzoeken konden geen overlevingsvoordeel aantonen door het verrichten van een dergelijke electieve klierdissectie ten opzichte van patiënten die werden geobserveerd en alleen een klierdissectie ondergingen in geval van palpabele lymfekliermetastasering.<sup>3-6</sup> De laatste 2 studies van Cascinelli en Balch suggereerden een potentieel voordeel voor de subgroep van patiënten met lymfekliermetastasen en met een breslowdikte van 1-2 mm.<sup>5,6</sup> Dit laatste vormde de basis van het ontwikkelen van de schildwachtklierbiopsietechniek om zo een patiëntengroep te selecteren, die mogelijk baat zou hebben bij een vroege klierdissectie. In 1992 werd de eerste studie verricht voor patiënten met een hoogrisicomelanoom en vanaf die tijd zijn er vele publicaties verschenen die de prognostische waarde van de schildwachtklierprocedure hebben beschreven.<sup>1</sup>

De tumorstatus van de schildwachtklier is een zeer belangrijke prognostische factor gebleken bij melanoompatiënten die zich presenteren zonder klinisch evidente metastasen. Nederlandse onderzoeken wezen uit dat de overleving na 5 jaar ongeveer 90% bedraagt indien de schildwachtklier tumorvrij is en ongeveer 65% indien sprake is van metastasering.<sup>7,8</sup> Het be-

lang van de schildwachtklierstatus voor stadiëring is groot en in het huidige stadiëringssysteem is hiermee rekening gehouden (zie 'American Joint Committee on Cancer'; AJCC).

## Schildwachtklierstudies

Er zijn 4 studies in de literatuur beschreven waarbij patiënten behandeld vóór introductie van de schildwachtklierprocedure werden vergeleken met patiënten die werden behandeld na introductie van de schildwachtklierprocedure.<sup>9-12</sup> In 3 van de studies werd geen verschil gevonden in melanoomspecifieke overleving en in de andere studie was geen verschil in algemene overleving, wanneer werd gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, plaats van de tumor en dikte van de tumor.<sup>9-12</sup> Er werd in geen van de studies een verschil gevonden tussen de behandelgroepen voor lokale of in-transit-recidieven, maar uiteraard werden er in alle studies vaker lymfekliermetastasen gevonden in de groep die geen schildwachtklierprocedure onderging.<sup>10-13</sup>

De 'Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1' (MSLT-1) is het enige prospectief gerandomiseerde onderzoek waarbij patiënten zijn gerandomiseerd tussen wel of geen schildwachtklierbiopsie, gevolgd door een dissectie in geval van metastase(n).<sup>14</sup> De belangrijkste uitkomsten van de vijfjaarsresultaten werden in 2006 gepubliceerd door Morton et al.<sup>14</sup> Er was geen verschil in vijfjaarsoverleving tussen beide groepen. Wel wordt een potentieel ziektevrij overlevingsvoordeel gezien voor de schildwachtkliergroep. Patiënten waarbij een lymfeklierdissectie was verricht in ver-

**Auteurs:** dhr. dr. A.C.J. van Akkooi, chirurg i.o., afdeling Heelkunde, Maasstad Ziekenhuis, dhr. dr. C. Verhoef, chirurg-oncoloog, afdeling Heelkunde, Erasmus Medisch Centrum-Daniel den Hoed, dhr. prof. dr. J.H.W. de Wilt, chirurg-oncoloog, afdeling Heelkunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. J.H.W. de Wilt, chirurg-oncoloog, afdeling Heelkunde, Huispost 690, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 73 65, e-mailadres: h.dewilt@chir.umcn.nl

band met een positieve schildwachtklier (16% van de patiënten in de schildwachtkliergroep) hebben echter logischerwijs minder kans op een regionaal recidiefpercentage. Er is dus sprake van bias in deze vergelijking.

In een subgroepanalyse werd een betere vijfjaars-overleving gevonden voor patiënten met een positieve schildwachtklier, in vergelijking met patiënten die na observatie een lymfeklierrecidief kregen (72,3% [95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 67,7-76,9%] vs. 52,4% [95%-BI 46,5-58,3%]).<sup>14</sup> Dit grote verschil in overleving is onverwacht, aangezien in de totale studiepopulatie geen verschil in overleving werd gevonden. Een belangrijke kanttekening is dat deze subgroepen niet voorafgaand werden gerandomiseerd, maar belangrijker nog is de bias die betrekking heeft op de fout-negatieve of fout-positieve patiënten. Patiënten met een SUB-micrometastase of enkele losse tumorcellen zijn mogelijk vals-positief, omdat deze metastasen zich zelden of nooit tot klinisch palpabele metastasen zullen ontwikkelen.<sup>15-18</sup>

Concluderend blijkt uit zowel retrospectieve als prospectieve studies, dat er geen voordeel lijkt te zijn voor de prognose door het verrichten van de schildwachtklierbiopsie.

### Schildwachtklierheterogeniteit

Bij het melanoom is in de afgelopen jaren gebleken dat schildwachtklierpositieve patiënten een zeer heterogene groep zijn qua prognose.<sup>9,18-22</sup> Het is gebleken dat de grootte, hoeveelheid of locatie van de metastasen in de schildwachtklier een onderverdeling van de prognose van een patiënt kunnen geven. Er zijn vele verschillende manieren beschreven voor het beoordelen van de schildwachtklier en de zogenoemde tumorlast ('tumor burden') in de schildwachtklier: de grootte van de metastase(n) (op verschillende manieren gemeten), locatie binnen de schildwachtklier, aantal metastasen, penetratiediepte van de metastase(n) vanaf het kapsel naar binnen en allerlei combinaties van deze factoren (eventueel in combinatie met primaire tumoreigenschappen). Ongeacht de methode is gebleken dat schildwachtkliertumorlast een prognostische factor is voor overleving en als voorspeller van aanvullende lymfekliermetastasen in hetzelfde lymfeklierstation.

Een grote retrospectieve studie van de 'European Organization of Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Melanoomgroep toonde bij 1.189 patiënten

aan dat schildwachtkliertumorlast volgens de Rotterdam-criteria de eenvoudigste en meest betrouwbare methode was voor het beoordelen van de prognose.<sup>22</sup> Patiënten met minimale schildwachtkliertumorlast volgens de Rotterdam-criteria (<0,1 mm in diameter van de grootste laesie = SUB-micrometastase) hebben een vergelijkbare prognose als schildwachtkliernegatieve patiënten. Tevens zijn de karakteristieken van deze patiënten, zoals de gemiddelde breslowdikte en ulceratiepercentage, vrijwel identiek aan schildwachtkliernegatieve patiënten. Hierbij is de uitgebreidheid van het pathologieprotocol essentieel, omdat is gebleken dat een toename van het aantal coupes leidt tot een toename in incidentie van minimale schildwachtkliertumorlast.<sup>23</sup> Patiënten met minimale schildwachtkliertumorlast zouden fout-positieve schildwachtklierp Patiënten kunnen zijn, waarbij het idee is dat de geconstateerde tumorcellen nooit de potentie zouden hebben om uit te groeien naar een volwaardige metastase die de overleving van de patiënt beïnvloedt.

### Beschouwing

De schildwachtklierprocedure is van prognostische waarde bij hoogrisicomelanoompatiënten. Er dient wel enige voorzichtigheid te worden betracht, want de procedure kent zijn beperkingen, zoals wondcomplicaties en vals-negatieve en vals-positieve uitslagen. Het is opmerkelijk dat de tienjaarsresultaten van de MSLT-1 tijdens een conferentie zijn getoond, maar dat er ruim een jaar later nog geen publicatie van is verschenen. Totdat de definitieve resultaten zijn gepubliceerd, dient natuurlijk voorzichtig te worden omgegaan met deze gegevens. Nieweg en Hoekstra melden dat het verschil in lymfekliermetastasen tussen beide groepen daalt van 3,8% naar 0,7%. Dit is opmerkelijk, omdat dit een toename van lymfekliermetastasen voor de observatiegroep zou betekenen tussen jaar 7 en 10 (3,5%) in vergelijking met de periode tussen jaar 5 en 7 (0,9%).<sup>24</sup> Een dergelijke stijging van lymfekliermetastaserings zo laat na behandeling van de primaire tumor is uitzonderlijk, hoewel dit fenomeen van metastase op lange termijn bij melanoompatiënten incidenteel wel wordt gezien.<sup>24</sup>

Daarnaast blijft het vervolgbeleid in geval van een positieve schildwachtklier nog onduidelijk. Eventuele adjuvante therapie zou van invloed kunnen zijn op de overleving. Tot dusverre zijn er echter geen werkzame middelen beschikbaar die worden toegepast in Nederland. Gezien de spectaculaire recente ontwikkelingen

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij patiënten met een melanoom >1 mm in breslowdikte moet de schildwachtklierprocedure altijd worden besproken met de individuele patiënt vanwege de belangrijke prognostische informatie die het kan opleveren.
2. Bij patiënten met een melanoom <1 mm in breslowdikte, of patiënten met ernstige comorbiditeit of hoge leeftijd, is de schildwachtklierprocedure niet zinvol en dient niet te worden verricht.
3. De waarde van een aanvullende klierdissectie is beperkt en patiënten worden voor deze ingreep bij voorkeur behandeld in studieverband of dienen uitgebreid te worden voorgelicht over de morbiditeit en risico's van de ingreep.

op het gebied van systemische therapie bij het gemetastaseerde melanoom, is er een hoge verwachting voor adjuvante behandelingen in de toekomst.<sup>25,26</sup> De studies waarbij deze middelen zijn toegepast, zijn recentelijk afgesloten en de resultaten hiervan zullen nog enkele jaren op zich laten wachten.

In het algemeen wordt bij een positieve schildwachtklier een complementerende klierdissectie uitgevoerd. Slechts bij 20% van alle schildwachtklierpositieve patiënten blijkt dat additionele metastasen in het lymfeklierstation aanwezig zijn. Na een klierdissectie hebben wel alle patiënten het risico om complicaties en morbiditeit van de procedure te ondervinden. De MSLT-2 randomiseert alle patiënten (ongeacht de schildwachtkliertumorlast) tussen wel of geen aanvullende lymfeklierdissectie. Patiënten voor deze studie kunnen worden gerandomiseerd in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis en het Universitair Medisch Centrum Groningen. De resultaten van deze studie zullen nog enkele jaren op zich laten wachten.

Daarnaast is er de EORTC Melanoomgroep Minitubstudie. Dit is een prospectieve registratiestudie, waar bij patiënten met minimale schildwachtkliertumorlast (maximaal <0,4 mm, subcapsulair gelegen) geen klierdissectie wordt aangeboden, maar follow-up door middel van echografie.<sup>27</sup> Het Universitair Medisch Centrum St Radboud en het Erasmus Medisch Centrum-Daniel den Hoed zijn de Nederlandse ziekenhuizen die momenteel deelnemen aan deze studie. Verwijzing van patiënten voor bovenstaande studies wordt zeer op prijs gesteld.

## Conclusie

- De schildwachtklierprocedure is de beste prognostische factor voor hoogrisicomelanoompatiënten

(breslowdikte >1 mm, Clark IV/V, ulceratie).

- Het verrichten van een schildwachtklierprocedure met aanvullende klierdissectie in geval van positieve klieren is een invasieve procedure die de prognose niet verbeterd en is om die reden geen standaardbehandeling voor patiënten met een melanoom.
- De schildwachtkliertumorlast geeft belangrijke extra prognostische informatie voor zowel de kans op metastasen in de overige lymfeklieren als de overleving.
- De waarde van een aanvullende klierdissectie lijkt bij patiënten met minimale schildwachtkliertumorlast volgens de Rotterdam-criteria niet zinvol.

## Referenties

1. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
2. Gershenwald JE, Ross MI. Sentinel-lymph-node biopsy for cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:1738-45.
3. 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.
4. 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.
5. Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Inter-group Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2000;7:87-97.
6. 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.
7. 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.

8. Vuylsteke RJ, Van Leeuwen PA, Staius Muller MG, et al. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results. J Clin Oncol 2003;21:1057-65.

9. 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;11:162S-8.

10. Gutzmer R, Al Ghazal M, Geerlings H, et al. Sentinel node biopsy in melanoma delays recurrence but does not change melanoma-related survival: a retrospective analysis of 673 patients. Br J Dermatol 2005;153:1137-41.

11. Koskivuo I, Talve L, Vihinen P, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: a case-control study. Ann Surg Oncol 2007;14:3566-74.

12. Leiter U, Buettner PG, Bohnenberger K, et al. Sentinel lymph node dissection in primary melanoma reduces subsequent regional lymph node metastasis as well as distant metastasis after nodal involvement. Ann Surg Oncol 2010;17:129-37.

13. Van Poll D, Thompson JF, Colman MH, et al. A sentinel node biopsy does not increase the incidence of in-transit metastasis in patients with primary cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol 2005;12:597-608.

14. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006;355:1307-17.

15. Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. Nat Clin Pract Oncol 2008;5:18-23.

16. Thomas JM. Concerns relating to the conduct and statistical analysis of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-1) in patients with melanoma. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009;62:442-6.

17. Van Akkooi AC, De Wilt JH, Voit C, et al. Sentinel lymph-node false positivity in melanoma. Nat Clin Pract Oncol 2008;5:E2.

18. Van Akkooi AC, Nowecki Z, Voit C, et al. Minimal sentinel node (SN) tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients. A multicenter study in 388 SN positive patients. Ann Surg 2008;248:949-55.

19. Dewar DJ, Newell B, Green MA, et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. J Clin Oncol 2004;22:3345-9.

20. Starz H, Balda BR, Kramer KU, et al. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. Cancer 2001;91:2110-21.

21. 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.

22. Van der Ploeg A, 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.

23. Cook MG, Green MA, Anderson B, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. J Pathol

2003;200:314-9.

24. Van Akkooi AC, Voit CA, Verhoef C, et al. Potential cost-effectiveness of US-guided FNAC in melanoma patients as a primary procedure and in follow-up. Ann Surg Oncol 2010;17:660-2.

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.

26. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-23.

27. Van Akkooi AC, 2011. Minitub te raadplegen via [www.melanoma-group.eu](http://www.melanoma-group.eu) (bekeken op 9 april 2012).

## Respons op respons van Nieweg et al.

Wij kennen geen (inter)nationale melanoomrichtlijnen waar de schildwachtklierbiopsie is opgenomen als routinetest. In ieder geval wordt in zowel de Engelse als Australische melanoomrichtlijnen de schildwachtklierbiopsie niet als routineonderzoek geadviseerd.<sup>1,2</sup> Ook in de Nederlandse conceptrichtlijnen van de multidisciplinaire CBO-richtlijncommissie wordt slechts het belang van de schildwachtklierbiopsie als prognostische factor benadrukt.<sup>3</sup> In deze 3 richtlijnen wordt gesteld dat, gezien het ontbreken van enig overlevingsvoordeel, de schildwachtklierprocedure moet worden besproken met patiënten. Het is in onze ogen begrijpelijk dat een invasieve techniek niet als routinetest kan worden opgenomen als deze geen overlevingsvoordeel biedt. De schildwachtklierprocedure kan derhalve niet als 'verplicht' onderzoek voor patiënten worden voorgesteld. Als in de toekomst nieuwe gegevens worden gepubliceerd uit de MSLT-I-studie of als er werkzame adjuvante middelen beschikbaar komen voor patiënten met een positieve schildwachtklier, zal dit advies mogelijk worden herzien.

## Referenties

1. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010;63(9):1401-19.

2. [www.cancer.org.au/File/HealthProfessionals/ClinicalPracticeGuidelines-ManagementofMelanoma.pdf](http://www.cancer.org.au/File/HealthProfessionals/ClinicalPracticeGuidelines-ManagementofMelanoma.pdf) (bekeken op 9 april 2012).

3. CBO-conceptrichtlijn melanoom 2012.

*Ontvangen 7 november 2011, geaccepteerd 5 maart 2012.*