

Sentinel-nodebiopsie bij patiënten met een melanoom: hoe verder?

Sentinel node biopsy in patients with melanoma: where to from here?

Auteurs B.B.R. Kroon, I.M.C. van der Ploeg, R.A. Valdés Olmos en O.E. Nieweg

Trefwoorden melanoom, sentinel-nodebiopsie, SPECT/CT

Key words melanoma, sentinel node biopsy, SPECT/CT

Samenvatting

Sentinel-nodebiopsie biedt de mogelijkheid om bij patiënten met een melanoom aangetaste lymfklieren in een vroeg stadium op te sporen en vervolgens te verwijderen. Verdere verfijning van de techniek, met reductie van het nog altijd vrij hoge aantal fout-negatieve procedures, lijkt mogelijk met behulp van de hybride beeldvormende SPECT/CT-techniek, die onlangs is geïntroduceerd.

Inmiddels is gebleken dat de tumorstatus van de sentinel node de belangrijkste prognostische factor is. Recent gepubliceerde interimresultaten van een grote internationale studie wijzen ook op overlevingsvoordeel van de procedure.

Momenteel wordt in een nieuwe internationale studie onderzocht of het verwijderen van alleen de aangetaste sentinel nodes volstaat. Indien dit het geval blijkt te zijn en het achterwege laten van een aanvullende klierdissectie geen invloed blijkt te hebben op de overleving, dan is bij patiënten met een melanoom een volgende stap gezet naar een nog meer toegespitste en nog minder mutilerende behandeling.

(Ned Tijdschr Oncol 2007;4:345-50)

Summary

Sentinel node biopsy in patients with melanoma offers the opportunity to detect and remove affected lymph nodes at an early stage. Refinement of the technique with reduction of the still rather high number of false-negative procedures seems possible with the use of the hybrid imaging SPECT/CT method, which recently has been introduced.

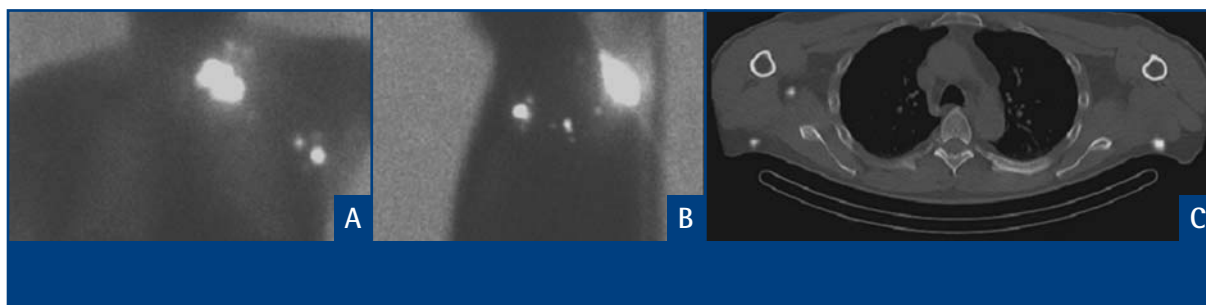
It is an established fact that the tumor status of the sentinel node is the most important prognostic factor. Recently published interim results of a large international trial also show survival advantage of the procedure.

Another, still ongoing, international trial is to determine whether removal of affected sentinel nodes only, is sufficient. If so and if proven that refraining from completion lymph node dissection does not affect survival, another step is taken towards a more tailored and less mutilating treatment of patients with melanoma.

Inleiding

Sinds de introductie van de sentinel-nodebiopsie bij de behandeling van melanomen in 1992, is het mogelijk om uitzaaiingen op te sporen in de lymfklieren, voordat deze klinisch of met beeldvorming waarneembaar zijn.¹ Preoperatieve lymfoscintigrafie als onderdeel van de sentinel-nodeprocedure verschaft inzicht in het patroon van lymfdrainage. Deze drainage blijkt

gevarieerder te zijn dan vroeger werd aangenomen en sentinel nodes bevinden zich nogal eens in onverwachte klierregio's of zelfs daarbuiten.^{2,3} Door vroege en verbeterde opsporing van lymfogene metastasering, ook op onverwachte plaatsen, is de stadiëring van het melanoom verder verfijnd en geldt de tumorstatus van de sentinel node momenteel als de belangrijkste prognostische factor.³⁻⁵



Figuur 1. Een patiënt met een melanoom links hoog op de rug. A en B. Planaire anterieure en laterale lymfoscintigrafiebeelden tonen 2 sentinel nodes links supraclaviculair, als ook drainage naar het gebied van het linkerschouderblad en de linkeroksel. C. Bij SPECT/CT zijn behalve de genoemde klieren een extra sentinel node ter plaatse van het gebied van het rechterschouderblad en een tweede echelonklier hiervan in de rechteroksel gevonden.

SPECT/CT, een aanwinst?

Hoewel de sentinel node bij melanoompatiënten met behulp van een inmiddels gestandaardiseerde techniek bijna altijd opgespoord wordt, blijkt in ongeveer 10% van de gevallen uiteindelijk toch de verkeerde klier verwijderd te zijn.^{6,7} De niet-verwijderde aangetaste lymfklier wordt tijdens de follow-up palpabel en lymfklierdissectie moet dan alsnog plaatsvinden. Met name in het hoofd-halsgebied is het succespercentage van de sentinel-nodebiopsie lager. Dit wordt veroorzaakt doordat in deze regio de techniek moeilijker toepasbaar is en door de ingewikkelde anatomie van het lymfoïde systeem.^{3,4} Bij melanomen hoog op de rug is de lymfdrainage vaak ook onvoorspelbaar, waarbij sentinel nodes aanwezig zijn in de oksel, maar ook in de nek en hals, in het trigonum musculare lateraal van de scapula, elders homolateraal als intervalklier, of zelfs contralateraal. Voor een betere beeldvorming van deze gebieden kan planaire lymfoscintigrafie in dit geval worden aangevuld met SPECT/CT (Symbia T, Siemens, Erlangen, Duitsland). Dit is een recent geïntroduceerde techniek die 'single-photon' emissiecomputertomografie (SPECT) en conventionele röntgencomputertomografie (CT) combineert. SPECT geeft, evenals planaire lymfoscintigrafie, fysiologische informatie, maar heeft een betere resolutie en contrastrijkere afbeeldingen. Het samenbrengen van een SPECT-camera en een CT-scanner in 1 apparaat maakt het mogelijk de fysiologische informatie van de lymfoscintigrafie met de anatomische informatie van de CT te combineren, waardoor sentinel nodes in de reeds genoemde lastige gebieden beter kunnen worden opgespoord. Tevens blijkt dat de sentinel nodes die bij planaire lymfoscintigrafie niet werden gevisualiseerd, door de betere resolutie en de contrastrijkere afbeeldingen, met deze nieuwe

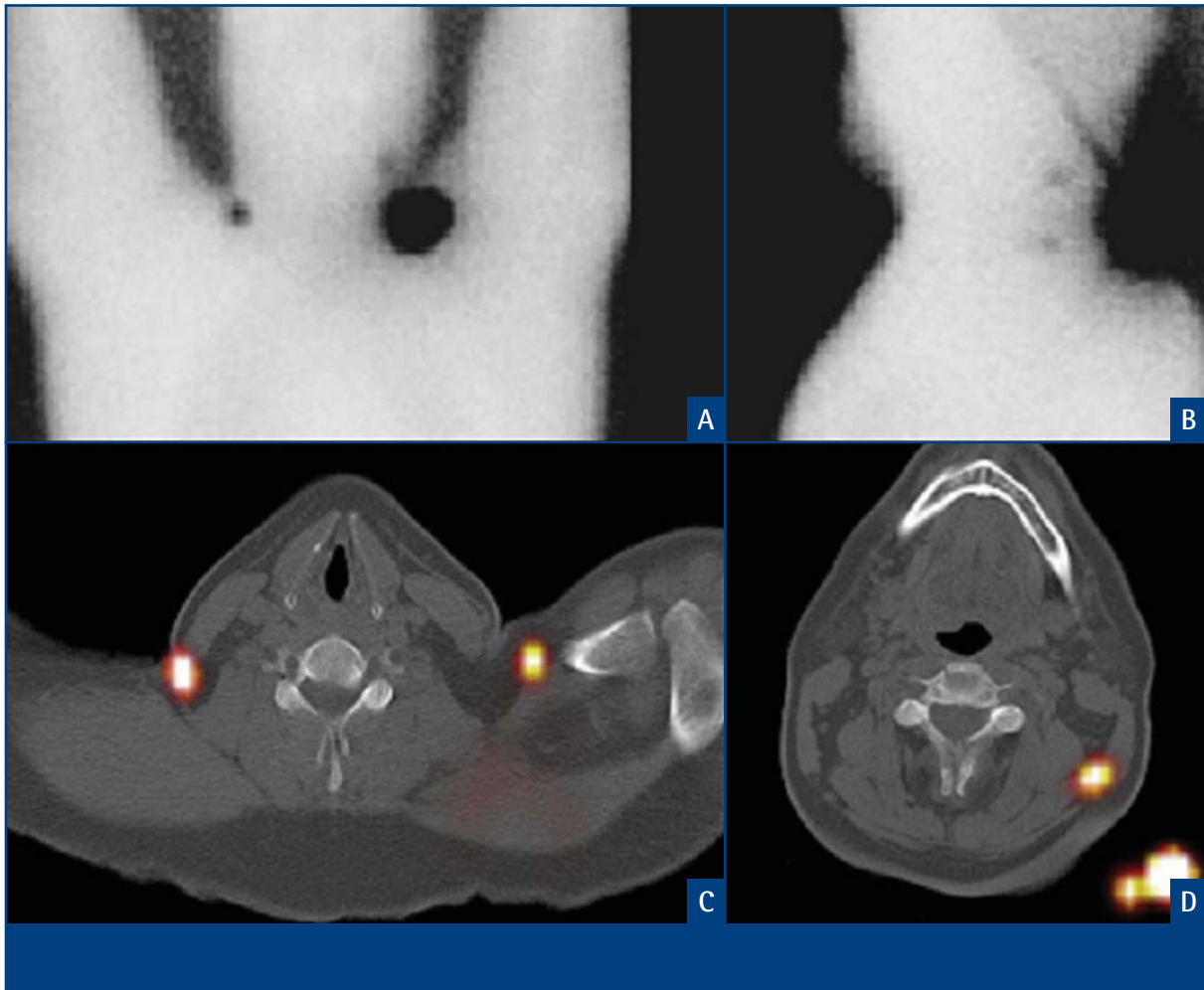
techniek wel in beeld kunnen worden gebracht.

Door middel van SPECT/CT werden 6 extra sentinel nodes ontdekt en vervolgens verwijderd bij 4 patiënten met een melanoom in het hoofd-halsgebied of hoog op de rug. Twee van deze sentinel nodes bleken door tumor te zijn aangetast.⁸ Bij een van hen was de extra gevisualiseerde sentinel node contralateraal subcutaan naast de scapula gelokaliseerd (zie *Figuur 1*). Bij een andere patiënt werd op de voor-achterwaartse planaire en laterale lymfoscintigrammen de suggestie gewekt dat 2 sentinel nodes zich aan beide zijden dorsaal in de nek bevonden (zie *Figuur 2A* en *B*). Onderzoek met SPECT/CT toonde echter aan dat de sentinel nodes aan beide zijden supraclaviculair waren gelegen, waardoor de geplande buikligging tijdens de operatie werd veranderd in rugligging (zie *Figuur 2C* en *D*).

Gebaseerd op deze resultaten lijkt het zinvol de waarde van SPECT/CT bij patiënten met een melanoom verder te evalueren. Bij sentinel-nodebiopsie voor mammacarcinoom (non-visualisatie van de sentinel node, lokalisatie van de sentinel node parasternaal) en prostaatacarinoom lijkt SPECT/CT ook een aanwinst.

Overlevingswinst door sentinel-nodebiopsie bij patiënten met een melanoom?

Sinds vele jaren wordt gediscussieerd over de vraag of het vroeg verwijderen van lymfkliermetastasen een overlevingsvoordeel biedt. Bij tumoren die pas laat hematogeen metastaseren, zoals bijvoorbeeld het plaveiselcelcarcinoom van de huid, is het antwoord op deze vraag eenvoudig.⁹ Het vroegtijdig verwijderen van lymfogene metastasering verbetert hier de prognose. Bij tumoren die reeds in een vroeg stadium



Figuur 2. Een patiënt met een melanoom mediaal van het linkerschouderblad. A en B. Planaire anterieure en laterale lymfoscintigrafiebeelden tonen aan beide zijden in de hals een sentinel node, die waarschijnlijk dorsaal zijn gelokaliseerd. Een derde sentinel node bevindt zich meer craniaal. C. SPECT/CT maakt duidelijk dat de beide eerstgenoemde klieren niet dorsaal, maar aan beide zijden supraclaviculair zijn gelegen. Op grond van deze bevinding werd de patiënt in rugligging in plaats van in buikligging geopereerd. D. De juiste anatomische lokalisatie van de derde sentinel node is te zien op dit SPECT/CT-beeld.

hematogene metastasen, zoals bijvoorbeeld sarcomen, kan deze vraag ook eenvoudig worden beantwoord. Het vroeg verwijderen van lymfogene metastasen heeft bij deze tumoren meestal geen zin. Tussen deze uitersten vindt de discussie plaats, onder andere over patiënten met een mammacarcinoom of een melanoom. Lange tijd werd bij deze tumoren geloof gehecht aan de uitspraak van Cady dat “lymph node metastases indicators, but not governors of survival” zouden zijn.¹⁰

Lymfogene metastasering was in het laatste kwart van de vorige eeuw dan ook synoniem aan hematogene metastasering, en het verwijderen van lymfklieren werd alleen voor regionale controle en stadiëring als nuttig beoordeeld. Het geloof in het concept van

gelijktijdige lymfogene en hematogene metastasering verliest echter terrein nu met behulp van de sentinel-nodeprocedure selectief vroege lymfogene metastasering kan worden opgespoord en vervolgens verwijderd, waardoor patiënten met onaangetaste lymfklieren niet meer de onnodige morbiditeit van electieve regionale klierdissectie hoeven te ondergaan. Een sequentieel patroon, eerst lymfogene en daarna de -bijna altijd dodelijke- hematogene uitzaaiing, wordt tegenwoordig steeds aannemelijker geacht, zowel bij patiënten met een mammacarcinoom als bij patiënten met een melanoom.

Recentelijk zijn van melanoompatiënten de interim-resultaten gepubliceerd van de ‘Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I’ (MSLT I).¹¹ In deze studie

deden melanoomcentra uit Amerika, Australië en Europa mee, waaronder het Universitair Medisch Centrum Groningen en Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. Bij 1.269 patiënten met een melanoom met een breslowdikte van 1,2-3,5 mm vond randomisatie plaats tussen sentinel-nodebiopsie en een afwachtend beleid. Indien bij sentinel-nodebiopsie een aangetaste klier werd gevonden, volgde regionale klierdissectie. Deze ingreep werd in de andere arm van de studie pas verricht wanneer de aangetaste klieren klinisch werden ontdekt. Na een mediane follow-up van 59,8 maanden was de melanoomspecifieke 5-jaarsoverleving tussen beide armen vrijwel gelijk: 87,1% in de groep die sentinel-nodebiopsie onderging en 86,6% in de observatiegroep ($p=0,58$). Wanneer echter alleen de patiënten met aangetaste klieren met elkaar werden vergeleken, bleek de melanoomspecifieke 5-jaarsoverleving in de biopsiegroep significant hoger te zijn dan in de observatiegroep: 66,2 versus 54,2% ($p=0,02$). Het uitsluiten van patiënten bij wie de aangetaste klier bij de sentinel-nodeprocedure niet werd gevonden (fout-negatieve procedures) gaf een 5-jaarsoverleving van 72,3% bij vroege klierdissectie en van 52,4% bij late dissectie. In de biopsiegroep waren bij 19,4% van de patiënten aangetaste regionale lymfklieren aanwezig, die in 16% bij de sentinel-nodeprocedure werden gevonden en in 3,4% zich later openbaarden in de vorm van palpabele klieren na een fout-negatieve procedure. In de observatiegroep werden tot aan het moment van analyse bij 15,6% van de patiënten aangetaste klieren ontdekt. Het aantal aangetaste klieren bij de sentinel-nodepositieve patiënten was gemiddeld 1,4 en bij de patiënten van de observatiegroep gemiddeld 3,3. In overeenstemming met andere studies was in deze studie de status van de sentinel node de belangrijkste prognostische factor. Bij deze interimanalyse, waarbij een significant voordeel van het vroeg verwijderen van lymfkliermetastasen werd aangetoond, kunnen kanttekeningen worden geplaatst. Enerzijds dringt zich de vraag op of alle (micro-)metastasen die bij de sentinel-nodeprocedure zijn verwijderd, bij een afwachtend beleid waren uitgegroeid. Indien dat niet het geval was, kan zich dat namelijk vertalen in een te gunstige overleving van de patiënten die vroege lymfklierdissectie ondergingen, in verband met een aangetaste sentinel node. Anderzijds kan ook worden verondersteld dat in de observatiegroep patiënten overleden ten gevolge van hematogene metastasering met wel aangetaste klieren, maar klinisch nog niet detecteerbaar. Dit zou dan weer tot gevolg kunnen hebben dat juist de over-

leving van de patiënten die late klierdissectie ondergingen, te gunstig uit de interimanalyse naar voren komt. Het feit dat het significante overlevingsverschil tussen de patiënten met vroeg en met laat verwijderde aangetaste klieren niet werd teruggevonden tussen de 2 hoofdarmen van de studie, wekt ook verwondering. Het grote aantal patiënten met niet-aangetaste klieren, dat uiteraard geen voordeel heeft van sentinel-nodebiopsie en daarom irrelevant is voor het vinden van een verschil in overleving, kan hiervoor statistisch gezien een plausibele verklaring zijn.

De verbetering van de overleving door het vroeg verwijderen van lymfogene metastasen, die in de MSLT I-studie was gezien, komt overeen met de retrospectieve data afkomstig van het John Wayne Cancer Institute (5-jaarsoverleving bij vroege verwijdering 73 versus 51% bij een afwachtend beleid).¹² Overeenkomstige resultaten worden ook vermeld in een retrospectieve Duitse studie (5-jaarsoverleving na vroege verwijdering 63 versus 50% bij een afwachtend beleid).¹³ De studie van Balch et al. en een studie van Starz et al. wijzen eveneens in deze richting.^{14,15} Tot slot bleken ook in een WHO-studie patiënten bij wie kliermetastasering vroeg werd verwijderd door middel van electieve klierdissectie, een betere 10-jaarsoverleving te hebben dan wanneer werd afgewacht.¹⁶ Hoewel de definitieve resultaten van de MSLT I-studie nog moeten worden afgewacht, kan op basis van de interimresultaten wel reeds worden vastgesteld dat bij patiënten met een melanoom: 1) de status van de sentinel node de belangrijkste prognostische factor is, 2) het aantal aangetaste klieren bij vroege lymfklierdissectie, wegens een aangetaste sentinel node, beduidend lager is dan wanneer wordt afgewacht en deze operatie wordt uitgevoerd voor klinisch manifeste metastasering (1,4 versus 3,3), en 3) sentinel-nodebiopsie een belangrijke (diagnostische) ingreep is, die het mogelijk maakt selectief vroege lymfogene metastasering te verwijderen. Hierdoor kan, vergeleken met een afwachtend beleid, een 5-jaarsoverlevingswinst van ten minste 12% worden bereikt.

Nog meer minder mutileren?

Bij ongeveer 80% van de patiënten die een klierdissectie ondergaan in verband met een positieve sentinel node, worden in het dissectiepreparaat geen andere aangetaste klieren gevonden. Klierdissectie had bij deze patiënten dus niet plaats hoeven vinden, verwijdering van alleen de aangetaste sentinel node was voldoende geweest. Op grond van de kenmerken

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Voor het opsporen van vroege lymfkliermetastasering bij patiënten met een melanoom is sentinel-nodebiopsie een goed bruikbare methode.
2. Bij patiënten met een melanoom levert het verwijderen van lymfkliermetastasering in een vroeg stadium een overlevingsvoordeel op.
3. Het verfijnen van de sentinel-nodebiopsie met reductie van het nog altijd vrij hoge aantal fout-negatieve procedures, lijkt mogelijk met behulp van de hybride beeldvormende SPECT/CT-techniek.
4. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen of bij patiënten met een melanoom het verwijderen van alleen de aangetaste sentinel nodes, zonder aanvullende lymfklierdissectie, volstaat en niet ten koste gaat van de winst in overleving.

van het primaire melanoom en met name ook op grond van de hoeveelheid tumor in de sentinel node, menen sommigen redelijk te kunnen voorspellen of ook andere klieren zijn aangetast.^{15,17} Het achterwege laten van een aanvullende klierdissectie na sentinel-nodebiopsie lijkt in selectieve gevallen verantwoord, hoewel het aantal patiënten dat op deze wijze is behandeld nog klein is en de follow-up kort.¹⁸

In de MSLT II-studie, wederom geïnitieerd vanuit het John Wayne Cancer Institute, wordt de uitdaging aangegaan om nog minder te hoeven mutileren en de patiënt een nog beter toegesneden behandeling te geven. In deze studie vindt randomisatie plaats bij patiënten met een aangetaste sentinel node tussen aanvullende klierdissectie en een afwachtend beleid. De follow-up is zorgvuldig, met echocontrole van het gebiopteerde regionale kliergebied bij de patiënten die geen aanvullende dissectie hebben ondergaan. Het Universitair Medisch Centrum Groningen en Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis nemen deel aan deze studie.

Conclusie

Met behulp van de hybride beeldvormende SPECT/CT-techniek lijkt het mogelijk het aantal fout-negatieve sentinel-nodeprocedures bij melanoompatiënten te verminderen, met name bij lokalisatie in het hoofd-halsgebied en hoog op de rug. Interim-resultaten van een grote internationale studie naar het nut van een sentinel-nodebiopsie hebben inmiddels aangetoond dat vroege verwijdering van lymfkliermetastasen, in vergelijking met een af-

wachtend beleid, een overlevingswinst van ten minste 12% geeft.

In een recent gestarte internationale studie staat de vraag centraal of het verwijderen van alleen de aangetaste klier, zonder aanvullende klierdissectie, volstaat en niet ten koste gaat van de winst in overleving.

Referenties

1. Morton DL, Wen D, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
2. Roozendaal GK, De Vries JD, Van Poll D, Jansen L, Schraffordt Koops H, Nieweg OE, et al. Sentinel nodes outside lymph node basins in patients with melanoma. *Br J Surg* 2001;88:305-8.
3. Doting MH, Hoekstra HJ, Plukker JTh, Piers DA, Jager PL, Tiebosch AT, et al. Is sentinel lymph node biopsy beneficial in melanoma patients? A report on 200 patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:673-8.
4. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of six years. *Ann Surg Oncol* 2003;10:681-8.
5. Vuylsteke RJ, Van Leeuwen PA, Stadius Muller MG, Gietema HA, Kragt DR, Meijer S. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective lymph node dissection: long-term follow-up results. *J Clin Oncol* 2003;21:1057-65.
6. Jansen L, Schraffordt Koops H, Nieweg OE, Doting MH, Kapteijn BA, Balm AJ, et al. Sentinel node biopsy for melanoma in the head and neck region. *Head Neck* 2000;22:27-33.
7. Doting MH, De Vries M, Plukker JTh, Jager PL, Post WJ, Suurmeijer AJ, et al. Does sentinel lymph node biopsy in cuta-

neous head and neck melanoma alter disease outcome? *J Surg Oncol* 2006;93:564-70.

8. Van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Rutgers EJ, Kroon BB. De aanvullende waarde van SPECT/CT bij lymphatic mapping. *Ned Tijdschr Heelk* 2007;16:362-3.

9. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP, Nieweg OE. Penile carcinoma patients benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005;173:816-9.

10. Cady B. Lymph node metastases. Indicators, but not governors of survival. *Arch Surg* 1984;119:1067-72.

11. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Hoekstra HJ, Mozzillo N, Nieweg OE, et al. Immediate versus delayed lymphadenectomy in the management of primary melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-17.

12. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, Turner RR, Essner R, Takeuchi H, 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.

13. Kretschmer L, Hilgers R, Mohrle M, Balda BR, Breuninger H, Konz B, et al. Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphadenectomy and early excision of their nodal disease. *Eur J Cancer* 2004;40:212-8.

14. Balch CM, Soong S-J, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, 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;224:255-66.

15. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphadenectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg* 2004;11:162S-8S.

16. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, Mackie RM, Belli F. 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.

17. Akkooi AC, De Wilt JH, Verhoef C, Schmitz PL, Van Geel AN, Eggermont AM, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0,1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered to be negative? *Ann Oncol* 2006;17:1578-85.

18. Wong SL, Morton DL, Thompson JF, Gershenwald JE, Leong SP, Reintgen DS, et al. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:809-16.

Ontvangen 13 juli 2007, geaccepteerd 24 september 2007.

Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. B.B.R. Kroon, chirurg
Mw. drs. I.M.C. van der Ploeg, arts-onderzoeker
Dhr. dr. O.E. Nieweg, chirurg

Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afdeling Chirurgie
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
Tel.: 020 512 29 95
E-mailadres: b.kroon@nki.nl

Dhr. dr. R.A. Valdés Olmos, nucleair geneeskundige

Afdeling Nucleaire Geneeskunde

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.