

Verbetering van afstandsmetastasevrije en melanoomspecifieke overleving door toepassing van de schildwachtklierprocedure bij patiënten met een middeldik melanoom en occulte lymfekliermetastasen

Bron: 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.

Auteurs: Dhr. dr. E. de Bree, chirurg, afdeling Oncologische Heelkunde, Universiteitsziekenhuis, Heraklion, Griekenland, en dhr. prof. dr. R. de Bree, KNO-arts/hoofd-halschirurg, afdeling Keel-Neus-Oorheelkunde/Hoofd-halschirurgie, VU medisch centrum, Amsterdam.

(Ned Tijdschr Oncol 2014;11:176-8)

Achtergrond

De diagnostiek en behandeling van regionale lymfeklieren bij patiënten met een melanoom is al langere tijd controversieel. De schildwachtklierprocedure wordt routinematig toegepast bij patiënten met een melanoom zonder klinisch evidente regionale lymfeklier- en afstandsmetastasen. Het nut hiervan wordt door sommigen betwijfeld. Het effect op regionale controle is duidelijk, maar een ziektespecifieke overlevingswinst was nog niet duidelijk aangetoond. Voor dunne melanomen (dikte volgens Breslow $\leq 1,0$) is het risico op lymfekliermetastasen zo laag, dat stadiëring van de lymfeklieren vaak niet zinvol wordt geacht. Dikke melanomen (dikte volgens Breslow $> 4,0$ mm) hebben een dusdanig grote kans op afstandsmetastasen, dat sommigen het nut van de schildwachtklierprocedure betwijfelen. De schildwachtklierprocedure lijkt met name belangrijk voor de middeldikke melanomen.

Studie

In het artikel worden de langetermijnresultaten gepresenteerd van de eerste 'Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial' (MSLT-1). Hierin worden patiënten met een melanoom zonder klinisch manifeste lymfeklier- en afstandsmetastasen gerandomiseerd tussen een beleid gebaseerd op de schildwachtklierprocedure en observatie. In de observatiegroep wordt ruime lokale excisie verricht met observatie van de lymfeklieren en lymfeklierdissectie alleen wanneer metastasen later manifest worden (40% van de geïncludeerde patiënten). In de schildwachtklier

proceduregroep worden ruime lokale excisie en schildwachtklierprocedure verricht, gevolgd door een vroege lymfeklierdissectie bij een positieve schildwachtklier (60%). In totaal worden de resultaten van 2.001 patiënten geanalyseerd, waarbij de nadruk ligt op middeldikke (1,2-3,5 mm) en dikke ($> 3,5$ mm) melanomen. Na eerdere tussentijdse rapportages worden de uiteindelijke resultaten na 10 jaar follow-up gepresenteerd. De incidentie van lymfekliermetastasen was 20,8%; 17,4% voor de middeldikke ($n=1.270$) en 37,6% voor de dikke ($n=290$) melanomen. Voor deze groepen waren de identificatieratio's van de schildwachtklier respectievelijk 99,4% en 100% en het percentage positieve schildwachtklierprocedures 16,0% en 32,9%. Tijdens deze langdurige follow-up werd een lymfeklierrecidief gevonden bij 4,8% en 10,3% van deze patiëntengroepen met een negatieve schildwachtklierprocedure. De auteurs concluderen op basis hiervan dat de schildwachtklierprocedure een betrouwbare diagnostische techniek is voor de detectie van occulte lymfekliermetastasen.

Het primaire eindpunt van de studie was de melanoomspecifieke overleving, gedefinieerd als overleving tot overlijden als gevolg van het melanoom. Secundaire eindpunten waren de ziektevrije overleving, het overlevingsverschil tussen patiënten met een positieve en negatieve schildwachtklierprocedure en de afstandsmetastasevrije overleving. De melanoomspecifieke tienjaarsoverleving was in beide groepen voor de totale groepen gelijk. Voor patiënten met een middeldik melanoom en occulte lymfekliermetastasen was deze overleving echter significant

beter in de schildwachtklierproceduregroep ($85,1 \pm 1,5\%$) dan in de observatiegroep ($62,1 \pm 4,8\%$; hazardratio om te overlijden aan het melanoom 0,56 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,37-0,84); $p=0,006$). Ook wanneer patiënten met een fout-negatieve schildwachtklierprocedure werden geïnccludeerd bleef dit verschil significant. Bij patiënten met een dik melanoom werd dit verschil niet gevonden.

Zoals verwacht werd een slechtere overleving gevonden voor patiënten met een positieve schildwachtklier in vergelijking met patiënten met een negatieve schildwachtklier. In een multivariate analyse bleek de status van de schildwachtklier de belangrijkste prognostische factor te zijn voor overlijden door het melanoom. Niet verrassend was ook de betere ziektevrijeoverleving voor patiënten in de schildwachtkliergroep, aangezien bij patiënten in de observatiegroep occulte metastasen aanwezig bleven en uiteindelijk manifest konden worden. De afstandsmetastasevrije overleving was significant beter wanneer patiënten met lymfekliermetastasen van een middeldik melanoom direct (bij een positieve schildwachtklier) in plaats van later (bij manifest worden occulte metastase) een lymfeklierdissectie ondergingen (hazardratio voor het ontwikkelen van afstandsmetastasen 0,62 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,42-0,91); $p=0,02$). Dit effect was niet aanwezig voor patiënten met een dik melanoom.

Commentaar

In deze studie wordt een positief effect aangetoond van de vroege behandeling van lymfekliermetastasen op basis van diagnostiek met de schildwachtklierprocedure op de afstandsmetastasevrije en melanoomspecifieke overleving bij patiënten met een middeldik melanoom. Ondanks dat de diagnostiek en behandeling lange tijd geleden (1994-2002) zijn uitgevoerd en in de tijd hierna (zoals de auteurs zelf ook aangeven) ervaring met deze procedure is toegenomen en technieken zijn verbeterd, zijn de gepresenteerde resultaten uiterst waardevol.

Het fout-negatieve testpercentage wordt vaak ten onrechte gecalculeerd door het aantal fout-negatieven te delen door het totaal van de geteste patiënten. Bij de schildwachtklierprocedure wordt dit percentage op deze manier te gunstig weergegeven. Door de lage incidentie van lymfekliermetastasen is het fout-negatieve testpercentage zelfs bij een significant aantal lymfeklierrecidieven na een negatieve schildklierbiopsie relatief laag. Wanneer het fout-negatieve percentage echter wordt berekend als het aantal patiënten met een lymfeklierrecidief na een negatieve schildklierbiopsie (fout-negatief resultaat) gedeeld door het aantal patiënten met uiteindelijk een positieve regionale lymfeklier (patiënten met fout-nega-

tief resultaat plus patiënten met een positieve schildwachtklier), zoals gesuggereerd in de literatuur, dan zijn deze percentages in deze studie aanzienlijk hoger: voor alle melanomen 19,4% versus 4,8%, voor de middeldikke melanomen 20,3% versus 4,0% en voor de dikke melanomen 17,4% versus 6,9%. De schildwachtklierprocedure zoals in de studie gebruikt is een betrekkelijk betrouwbare diagnostische techniek voor de detectie van occulte lymfekliermetastasen. Er is echter duidelijk ruimte voor verbetering van de methode. Met toegenomen ervaring, betere samenwerking tussen de verschillende bij de procedure betrokken disciplines en nieuwe technische ontwikkelingen zal de techniek duidelijk betrouwbaarder zijn geworden.

De kritiek op tussentijdse rapportages wordt in deze eindrapportage beantwoord. In eerdere rapportages werden alleen de resultaten van patiënten met middeldikke melanomen gepresenteerd. In deze uiteindelijke rapportage werden ook patiënten met een dik melanoom geanalyseerd. Vanwege het beperkte aantal geïnccludeerde patiënten met een dun melanoom en het geringe aantal regionale metastasen werd deze groep niet meegenomen in de analyse.

Kritiek op eerdere rapportages was dat de status van de lymfeklieren aanvankelijk alleen bekend was bij de patiënten die een schildwachtklierprocedure hadden ondergaan. In de observatiegroep zouden lymfekliermetastasen lange tijd onopgemerkt kunnen blijven. Aan het begin van de follow-upperiode was de incidentie dan ook hoger in de schildwachtkliergroep dan in de observatiegroep. Zodoende zou een subanalyse van patiënten bekend met lymfekliermetastasen tussen beide groepen niet betrouwbaar kunnen zijn ('stage migration effect' of 'Will Rogers fenomeen'). Deze potentiële 'bias' lijkt te worden verminderd door de langere follow-up (10 in plaats van 5 jaar). Maar er blijft dan nog steeds een verhoogde incidentie van lymfekliermetastasen in de schildwachtkliergroep. Voor patiënten met middeldikke melanomen werden bij 17,4% van de patiënten in de observatiegroep regionale lymfekliermetastasen gevonden, terwijl dit percentage voor de schildwachtkliergroep 20,0% was (16,0% schildwachtklierpositief + 4,0% tijdens follow-up na negatieve schildwachtklierbiopsie). De auteurs vermelden verwachte cumulatieve lymfeklierpositieve tienjaarspercentages van respectievelijk 19,5% en 21,9%. Voor de patiënten met dikke melanomen zijn de verschillen kleiner: de gevonden percentages zijn respectievelijk 37,6% en 39,9% (32,9% + 6,9%), terwijl de verwachte lymfeklierpositieve percentages respectievelijk 41,4% en 42,0% zijn. Om deze verschillen statistisch te corrigeren, richtten de auteurs een voor latentietijd corrigerende analyse. Hierbij was voor patiënten met lymfekliermeta-

stasen het positieve effect van de schildwachtklierprocedure op de afstandsmetastasevrije en melanoomspecifieke overleving echter duidelijk minder groot (respectievelijk hazardratio's van 0,73 met $p=0,04$ en 0,68 met $p=0,05$). Mogelijk is niet alleen de latentietijd van belang. Voor sommige critici blijft het tevens de vraag of elke bij de schildwachtklierprocedure gevonden occulte lymfekliermetastase zich inderdaad altijd zal ontwikkelen tot een klinisch significante lymfekliermetastase of dat bij een aantal patiënten het immuunsysteem deze in de lymfeklier uitgezaaide melanoomcellen zal vernietigen. Hiermee zou het verschil in positieve lymfeklieren dat blijft bestaan na lange follow-up ook kunnen worden verklaard. Als dit laatste het geval zou zijn, blijft het effect van de schildwachtklierprocedure moeilijk te interpreteren. Afstandsmetastasevrije overleving is in een dergelijke studie een betere uitkomstmaat dan ziektevrije overleving, met name omdat de meest belangrijke plaats van recidief (de regionale lymfeklieren) door de interventie reeds wordt behandeld. Het is dan ook belangrijk dat deze overleving wordt vermeld in de uiteindelijke rapportage. Verschillen in afstandsmetastasevrije en melanoomspecifieke overleving bij patiënten met lymfekliermetastasen werden wel voor middeldikke, maar niet voor dikke melanomen gevonden. Enerzijds kan dit te maken hebben met de reeds hoge kans op het al aanwezig zijn van afstandsmetastasen bij de diagnose van een dik melanoom. Anderzijds kan de oorzaak liggen in het relatief geringe aantal geïncubeerde patiënten met een dik melanoom.

Conclusie

We kunnen stellen dat in deze belangrijke studie de schildwachtklierprocedure een betrekkelijk betrouwbare stadiëringstechniek bleek te zijn. De overleving van alle melanoompatiënten die deze procedure ondergaan wordt niet verbeterd met de vroege identificatie van de lymfeklierstatus. Voor patiënten met een middeldik melanoom en occulte lymfekliermetastasen die een schildwachtklierprocedure en vervolgens vroege lymfeklierdissectie ondergaan, is de melanoomspecifieke overleving echter hoger dan voor patiënten waarbij een lymfeklierdissectie alleen wordt verricht wanneer na verloop van tijd lymfekliermetastasen klinisch manifest werden. Dit was niet het geval voor patiënten met een dik melanoom en occulte lymfekliermetastasen. Behalve dat de schildwachtklierprocedure gedetailleerdere stadiëring biedt, is de status van de schildwachtklier een sterke prognostische factor en is de schildwachtklierprocedure van belang voor het selecteren van patiënten die in aanmerking zouden komen voor eventuele adjuvante behandeling. In eerdere publicaties betreffende dezelfde studie is al aangetoond dat de schildwachtklierbiopsie een veilige procedure is met een zeer beperkt morbiditeit. Tevens blijkt dat lymfeklierdissectie voor palpabele lymfekliermetastasen tot een significant hoger percentage van lymfoedeem en langere ziekenhuisopname (dus ook hogere kosten) leidt dan selectieve lymfeklierdissectie na een positieve schildwachtklier.

noom en occulte lymfekliermetastasen die een schildwachtklierprocedure en vervolgens vroege lymfeklierdissectie ondergaan, is de melanoomspecifieke overleving echter hoger dan voor patiënten waarbij een lymfeklierdissectie alleen wordt verricht wanneer na verloop van tijd lymfekliermetastasen klinisch manifest werden. Dit was niet het geval voor patiënten met een dik melanoom en occulte lymfekliermetastasen. Behalve dat de schildwachtklierprocedure gedetailleerdere stadiëring biedt, is de status van de schildwachtklier een sterke prognostische factor en is de schildwachtklierprocedure van belang voor het selecteren van patiënten die in aanmerking zouden komen voor eventuele adjuvante behandeling. In eerdere publicaties betreffende dezelfde studie is al aangetoond dat de schildwachtklierbiopsie een veilige procedure is met een zeer beperkt morbiditeit. Tevens blijkt dat lymfeklierdissectie voor palpabele lymfekliermetastasen tot een significant hoger percentage van lymfoedeem en langere ziekenhuisopname (dus ook hogere kosten) leidt dan selectieve lymfeklierdissectie na een positieve schildwachtklier.

Referenties

1. Faries MB, Thompson JF, Cochran A, et al. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol* 2010;17:3324-9.
2. Melanomaguideline 2.0. Dutch Working Group on Melanoma. 2012. Te raadplegen via www.oncoline.nl.
3. Morton DL, Cochran AJ, Thomspson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-1 an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242:302-11.
4. 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.
5. Nieweg OE, Veenstra HJ. False-negative sentinel node biopsy in melanoma. *J Surg Oncol* 2011;104:709-10.