

## Schildwachtklierbiopsie bij het melanoom: prognostische betekenis en nadelen bij 300 patiënten

M.de Vries, P.L.Jager, A.J.H.Suurmeijer, J.T.M.Plukker, R.J.van Ginkel en H.J.Hoekstra

Zie ook de artikelen op bl. 1839 en 1852.

**Doel.** Evaluatie van de voor- en nadelen van de schildwachtklier(SWK-)biopsie bij patiënten met een melanoom van de huid.

**Opzet.** Descriptief follow-uponderzoek.

**Methode.** In de periode 1995-2004 ondergingen 300 patiënten met een melanoom van de huid (Breslow-dikte:  $\geq 1,0$  mm) een SWK-biopsie en, bij een positieve uitslag, regionale klierdissectie. De resultaten van de SWK-procedure, de postoperatieve complicaties, de bevindingen bij follow-up, de recidieven en de ziektevrije en ziektespecifieke overleving werden geëvalueerd.

**Resultaten.** Het detectiepercentage van de SWK-procedure was 99. 85 patiënten (28%) hadden een tumorpositieve SWK; zij ondergingen aanvullende regionale lymfklierdissectie, de andere patiënten slechts de SWK-ingreep. Het aantal postoperatieve complicaties na de SWK-biopsie was 7%. Met een mediane follow-up van 51 maanden was het percentage fout-negatieve resultaten 11%. In totaal waren er 23% recidieven (SWK-uitslag negatief: 19%; SWK-uitslag positief: 34%;  $p = 0,005$ ). 'In-transit'-metastasen werden waargenomen bij 4% in de groep met een negatieve SWK-uitslag en bij 20% in de groep met een positieve uitslag ( $p < 0,001$ ). De ziektevrije 5-jaarsoverleving en de ziektespecifieke overleving waren respectievelijk 79 en 86% in de groep met een negatieve SWK-uitslag en 57 en 71% in de groep met een positieve uitslag. Multivariate analyse liet zien dat de aanwezigheid van ulceratie ( $p < 0,001$ ) en een positieve SWK-uitslag ( $p < 0,01$ ) onafhankelijke prognostische factoren waren voor ziektevrije overleving. Voor de algehele overleving waren deze factoren de aanwezigheid van ulceratie ( $p < 0,001$ ) en mannelijk geslacht ( $p < 0,05$ ), niet de SWK-uitslag. Een positieve SWK-uitslag ( $p < 0,001$ ) en de aanwezigheid van ulceratie ( $p < 0,01$ ) waren onafhankelijke voorspellende factoren voor het ontstaan van in-transitmetastasen.

**Conclusie.** De SWK-biopsie bij patiënten met een melanoom van de huid is nog steeds alleen van prognostische waarde, doordat overlevingsvoordeel niet is aangetoond. Nadelen van de ingreep waren fout-negatieve uitslagen, de mogelijkheid dat het aantal in-transitmetastasen toeneemt en postoperatieve complicaties. De voor- en nadelen van de SWK-biopsie moeten worden afgewogen bij het aanbieden van deze ingreep aan patiënten.

Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:1845-51

In Nederland nam de jaarlijkse incidentie van het melanoom in de periode 1989-1998 toe van 9,5/100.000 naar 11,5/100.000 bij mannen en van 13,3/100.000 naar 14,8/100.000 bij vrouwen, terwijl de sterftekans door melanoom in dezelfde periode onveranderd bleef.<sup>1 2</sup> De prognose van het melanoom wordt bepaald door de dikte van de tumor volgens Breslow, de aan- of afwezigheid van ulceratie, de tumormitose-index, in mindere mate door de invasiediepte van de huid (Clark-niveau) en de anatomische lokalisatie.<sup>3 4</sup>

Om patiënten met een klinisch niet-regionaal gemetastaseerd melanoom (stadium I en II) beter te kunnen stadiëren en te behandelen, ontwikkelde Morton in het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw het concept van de schildwachtklier(SWK-)biopsie, waarbij de eerste klier waarop het melanoom draineert opgespoord kan worden.<sup>5</sup> Studies hebben aangetoond dat met de SWK-biopsie patiënten met een stadium-I- of -II-melanoom inderdaad op een minimaal invasieve wijze gestadieerd kunnen worden:<sup>5-11</sup> alleen bij aangetoonde metastasering in de SWK wordt aanvullende klierdissectie verricht.

In Nederland bestaat de standaardbehandeling voor patiënten met een melanoom van de huid in stadium I of II uit een diagnostische excisie van het melanoom, gevolgd door een reëxcisie met 1 of 2 cm marge, afhankelijk van de Breslow-dikte. De huidige plaats van SWK-biopsie bij het melanoom is die van een stadiërende ingreep voor patiënten

Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

Afd. Chirurgische Oncologie: hr.M.de Vries, assistent-geneeskundige; hr.dr.J.T.M.Plukker, hr.dr.R.J.van Ginkel en hr.prof.dr.H.J.Hoekstra, chirurgen-oncologen.

Afd. Nucleaire Geneeskunde: hr.dr.P.L.Jager, nucleair-geneeskundige.

Afd. Pathologie: hr.dr.A.J.H.Suurmeijer, patholoog.

Correspondentieadres: hr.prof.dr.H.J.Hoekstra (h.j.hoekstra@chir.umcg.nl).

die zo goed mogelijk geïnformeerd willen zijn over hun ziekte en prognose, zoals staat in een conceptrichtlijn ([www.oncoline.nl/uploaded/FILES/melanoom/Conceptrichtlijn%20Melanoom.pdf](http://www.oncoline.nl/uploaded/FILES/melanoom/Conceptrichtlijn%20Melanoom.pdf)).

In dit artikel beschrijven wij de resultaten van patiënten die in het Universitair Medisch Centrum Groningen een SWK-biopsie ondergingen en de plaats van deze procedure in de huidige en toekomstige behandeling van patiënten met een melanoom. In een eerder onderzoek was een deel van deze patiënten ook reeds betrokken.<sup>9</sup>

#### PATIËNTEN EN METHODEN

In de periode 1995-2004 werd bij 300 patiënten, 138 mannen (46%) en 162 vrouwen (54%), met een melanoom van de huid in stadium I of II en een Breslow-dikte van  $\geq 1,0$  mm (mediaan: 2,5; uitersten: 1-20) een SWK-biopsie verricht. De mediane leeftijd ten tijde van de diagnose was 53 jaar (uitersten: 14-80) en de mediane follow-up was 51 maanden (uitersten: 2-111). De klinische en pathologische kenmerken van deze 300 patiënten zijn weergegeven in tabel 1. In 2002 werden in een eerder artikel 200 van deze 300 patiënten beschreven.<sup>9</sup>

**SWK-biopsie.** De patiënten ondergingen de dag vóór operatie een lymfoscintigrafie, waarbij 0,2 ml <sup>99m</sup>Tc-nanocolloïd (Nanocoll; Amersham Cygne, Eindhoven) intracutaan rondom het diagnostische-excisielitteken werd geïnjecteerd. Vervolgens werd(en) met een gammacamera de SWK(s) gelokaliseerd en op de huid gemarkeerd. De volgende dag werd op de operatiekamer bij de patiënt, onder algehele of epidurale anesthesie, op dezelfde plaatsen als het <sup>99m</sup>Tc-nanocolloïd 1-2 ml van de kleurstof patentblauw (Blue Patenté V; Laboratoire Guerbet, Aulnay-sous-Bois, Frankrijk) intracutaan geïnjecteerd. Aansluitend werd het lymfklierbassin via een beperkte incisie geëxploreerd. Een eventuele blauwe lymfbaan werd geïdentificeerd en vervolgens werd met behulp van de gammaprobe (Neoprobe; Johnson & Johnson Medical, Amersfoort) de radioactieve en vaak door het patentblauw verkleurde SWK in vivo op radioactiviteit onderzocht en geëxideerd. Het bassin werd nagescand op radioactiviteit en zo nodig werden overige radioactieve dan wel blauwe klieren verwijderd. Als de radioactiviteit van het bassin (achtergrondactiviteit) 10 keer zo laag was als die van de 'heetste' klier, werd de wond gesloten en een drain achtergelaten.

Het tweede deel van de operatie betrof de reëxcisie van het litteken van het primaire melanoom met een marge van 1 à 2 cm, afhankelijk van de Breslow-dikte.

De SWK's werden volgens vast protocol door middel van seriecoupes histopathologisch onderzocht met een hematoxyline-eosine(HE-)kleuring. Bij een tumornegatieve HE-kleuring werd een specifieke immunohistochemische kleuring voor het eiwit S100 en het melanoomantigeen HMB45

TABEL 1. Klinische en pathologische kenmerken van 300 patiënten met een melanoom van de huid

geslacht; n (%)	
man	138 (46)
vrouw	162 (54)
leeftijd in jaren	
mediaan (uiterste waarden)	53 (14-80)
lokalisatie primaire tumor; n (%)	
hoofd/hals	34 (11)
romp	102 (34)
arm	46 (15)
been	118 (39)
Breslow-dikte in mm	
mediaan (uiterste waarden)	2,5 (1-20)
gemiddelde	3,1
1,0-2,0; n (%)	114 (38)
2,01-4,0; n (%)	132 (44)
> 4,0; n (%)	54 (18)
Clark-niveau; n (%)	
II	2 (1)
III	58 (19)
IV	218 (73)
V	18 (6)
niet-geclassificeerd	4 (1)
ulceratie; n (%)	
ja	113 (38)
nee	177 (59)
niet-geclassificeerd	10 (3)
histopathologische diagnose; n (%)	
superficieel spreidend	151 (50)
nodulair	121 (40)
acrolentigineus	7 (2)
desmoplastisch	5 (2)
lentigo maligna	3 (1)
melanoom uit blauwe naevus	1 (1)
niet-geclassificeerd	12 (4)

uitgevoerd. Als bij histopathologisch onderzoek bleek dat de SWK metastatisch melanoomweefsel bevatte, kwam de patiënt in aanmerking voor een aanvullende regionale lymfklierdissectie.

De resultaten van de SWK-biopsieprocedure, de post-operatieve complicaties, de follow-up, de recidivering, de ziektevrije overlevingsduur en de ziektegerelateerde overleving werden bestudeerd. Intracutane en subcutane metastasen tussen het excisielitteken en het regionale lymfklierstation werden volgens de richtlijnen van de American Joint Committee on Cancer geëxcisieerd als 'in-transit'-metastasen.<sup>12</sup> Een lokaal recidief werd geëxcisieerd als een recidief in het litteken of het huidtransplantaat met een in-situmelanoom. Het onderscheid tussen een waar lokaal recidief en in-transitmetastasering is belangrijk, omdat de prognose van een waar lokaal recidief beter is.<sup>13</sup>

De histopathologische resultaten van de SWK-biopsie werden als fout-negatief beschouwd, indien de SWK geen tumor liet zien, maar andere niet-SWK-lymfklieren wel

tumorpositief bleken. Deze fout-negatieve procedures werden geconstateerd, indien met de SWK's ook andere (later blijkbaar tumorpositieve) klieren verwijderd werden of doordat zich tijdens de follow-upperiode een primair, solitair regionaal recidief voordeed in het lymfklierbassin waaruit het SWK-biopt was genomen.

**Statistische analyse.** Verschillen werden geanalyseerd met de t-toets en de  $\chi^2$ -toets. De ziektevrije overleving en de ziektegerelateerde overleving werden bepaald met de Kaplan-Meier-methode en geanalyseerd met de logranktoets. Met multivariate Cox-regressieanalyse werden prognostische waarden voor totale overleving, ziektevrije overleving en in-transitmetastasen berekend. Hierbij werd gecorrigeerd voor de levensverwachting van een patiënt met behulp van de gestandaardiseerde overlevingstijd.<sup>14</sup> Een p-waarde < 0,05 werd als teken van statistische significantie beschouwd. Voor de analyse werd gebruikgemaakt van het Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versie 12.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, VS).

## RESULTATEN

De schildwachtklieren konden tijdens de operatie bij 297 patiënten geïdentificeerd worden, een detectiepercentage van 99. In totaal werden 681 SWK's verwijderd uit 357 lymfklierstations. Bij 245 patiënten (82%) werd(en) de SWK('s) uit 1 lymfklierstation, bij 47 patiënten (16%) uit 2 lymfklierstations, bij 3 patiënten (1%) uit 3 en bij 2 patiënten (1%) uit 4 lymfklierstations verwijderd. Het mediane aantal per patiënt verwijderde klieren bedroeg 2 (uitersten: 1-7).

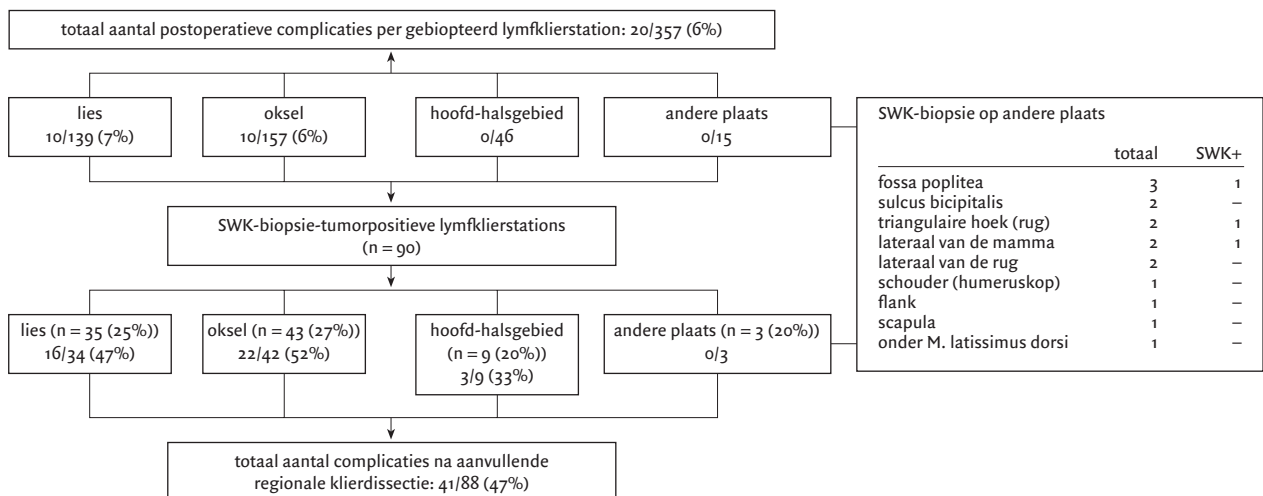
Bij 258 van de 357 lymfklierstations waren de SWK's zowel radioactief als blauw verkleurd (73%). Bij 94 lymfklierstations waren de schildwachtklieren alleen radioactief (26%) en bij 4 lymfklierstations alleen blauw verkleurd (1%). In totaal bleken 40 additionele klieren verwijderd te zijn die geen SWK waren. In geen van deze klieren werd tumorweefsel aangetroffen.

**Metastasen in de SWK's.** Bij 85 patiënten (28%) werden één of meer metastasen in de SWK's aangetroffen. In totaal werden 114 tumorpositieve SWK's verwijderd. Het mediane aantal positieve SWK's was 1 (uitersten: 1-4). In het stroomdiagram wordt de verdeling over de 3 lymfklierstations alsmede andere plaatsen weergegeven (figuur 1).

Van de 85 patiënten met een tumorpositieve SWK ondergingen 83 een aanvullende lymfklierdissectie, waarbij 19 patiënten (23%) één of meer additionele tumorpositieve lymfklieren hadden; 2 patiënten zagen af van de aanvullende klierdissectie.

**Complicaties.** Bij 20 patiënten (7%) werden complicaties na de SWK-biopsie waargenomen: anafylactische reactie na het inspuiten van de kleurstof patentblauw (n = 1); nabloeding (n = 7; 3 ondergingen reëxploratie, 4 werden conservatief behandeld); wondinfectie (n = 2); seroom waarvoor seroompuncties plaatsvonden (n = 3); geïnfecteerd seroom (n = 1); erysipelas (n = 3); gevoelsstoornissen van voorbijgaande aard (n = 2); en lymfocele (n = 1).

**Fout-negatieve resultaten.** Van de patiënten kregen 14 een recidief in een lymfklierstation dat bij SWK-biopsie negatief was voor metastasen, na een mediane follow-up van 18 maanden (uitersten: 6-82). Van deze patiënten kregen 3 lymfkliermetastasen nadat er in-transitmetastasen waren opge-



FIGUUR 1. Stroomdiagram van het aantal postoperatieve complicaties na schildwachtklier(SWK-)biopsie van 357 lymfklierstations bij 300 patiënten met een melanoom van de huid; tevens het aantal complicaties na aanvullende regionale klierdissectie na een positieve uitslag van de SWK-biopsie; 2 patiënten zagen af van de aanvullende klierdissectie.

TABEL 2. Kenmerken van het eerste recidief na schildwachtklier(SWK)-biopsie bij 300 patiënten met een melanoom van de huid

	aantal patiënten (%)			p*
	totaal (n = 300)	SWK-uitslag		
		negatief (n = 215)	positief (n = 85)	
lokaal recidief	4 (1)	3 (1)	1 (1)	0,88
'in-transit'-metastasen	25 (8)	8 (4)	17 (20)	< 0,001
lymfkliermetastasen	15 (5)	11 (5)	4 (5)	0,88
metastasen op afstand	26 (9)	19 (9)	7 (8)	0,87
<b>totaal</b>	<b>70 (23)</b>	<b>41 (19)</b>	<b>29 (34)</b>	<b>0,005</b>

\*Waarde van p bij vergelijking van de groep met een negatieve en die met een positieve SWK-uitslag ( $\chi^2$ -toets).

treden. Derhalve werden de bevindingen bij deze patiënten niet beschouwd als fout-negatief wat de SWK-biopsieprocedure betreft. Het percentage fout-negatieve resultaten was derhalve 11% (= 11/(11+85)); 4 van de 11 patiënten met lymfkliermetastasen kregen vervolgens metastasen op afstand en 3 van hen waren bij de laatste follow-up overleden.

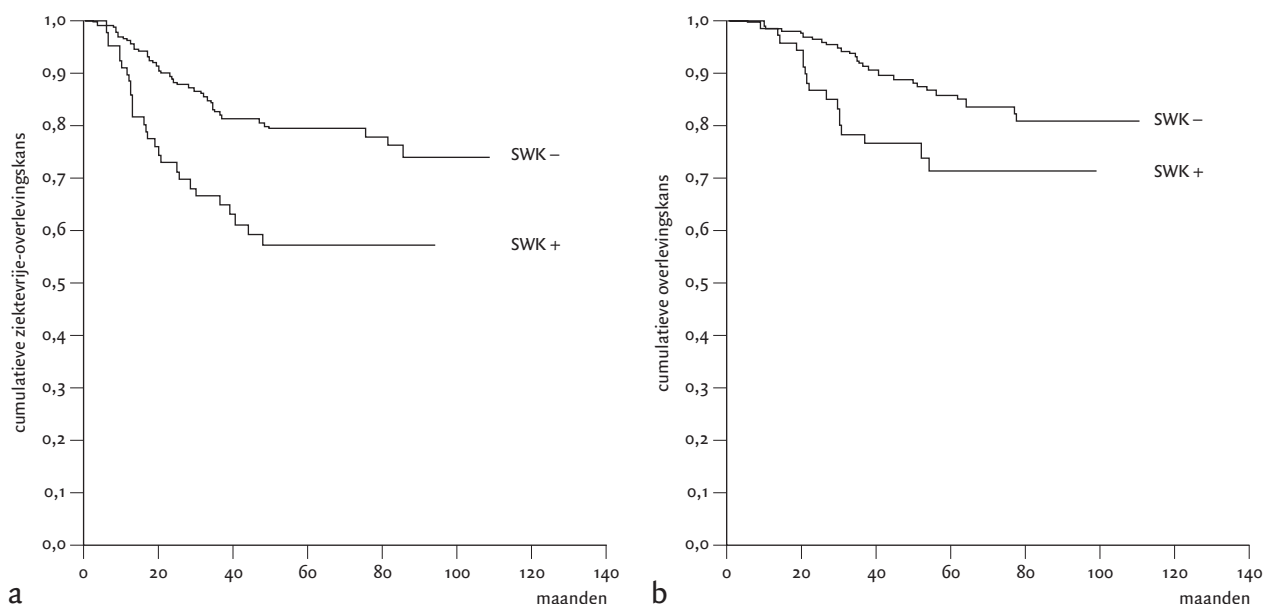
**Recidieven.** Van de patiënten kregen 70 (23%) een recidief na een mediane follow-up van 20 maanden (uitersten: 3-86). Bij 41 patiënten (19%) van de 215 met een aanvankelijk negatieve SWK-uitslag werden recidieven geconstateerd,

van wie 8 patiënten (4%) in-transitmetastasen als eerste recidief vertoonden. Van de 85 patiënten met een aanvankelijk positieve SWK-biopsie werd bij 29 (34%) een recidief vastgesteld: 17 patiënten (20%) hadden in-transitmetastasen als eerste recidief. De eerste manifestatie van het recidief is weergegeven in tabel 2.

**Ziektevrrije overleving en ziektespecifieke overleving.** De ziektevrrije 5-jaarsoverleving was 79% en 57% voor respectievelijk patiënten met een negatieve SWK-uitslag en die met een positieve (p = 0,003; figuur 2a). Van de patiënten overleden 45 (15%) tijdens de follow-up aan de gevolgen van het melanoom: 28 (13%) in de negatieve SWK-groep en 17 (20%) in de positieve; 14 andere patiënten (5%) overleden tijdens de follow-up aan andere oorzaken dan de ziekte melanoom.

Aan het eind van de follow-up waren 6 patiënten in leven met de ziekte: 3 patiënten met in-transitmetastasen en 3 patiënten met afstandsmetastasen. Van de patiënten met een recidiefmelanoom overleden er 2 aan respiratoire insufficiëntie op basis van exacerbaties van chronisch obstructieve longziekte. De ziektespecifieke overleving is weergegeven in figuur 2b, met een 5-jaarsoverleving van 86 en 71% voor respectievelijk patiënten met een negatieve SWK-uitslag en die met een positieve (p = 0,0187).

**Variabelen met prognostische waarde voor overleving.** Multivariate analyse door middel van Cox-regressie werd uitgevoerd voor de totale overleving, de ziektevrrije overleving en voor in-transitmetastasen als eerste recidief, met de volgende variabelen: geslacht (man versus vrouw), leeftijd ( $\leq 53$  versus  $> 53$  jaar), Breslow-dikte ( $\leq 4$  versus  $> 4$  mm), ulcera-



FIGUUR 2. Kaplan-Meier-curven voor (a) de ziektevrrije overleving en (b) de ziektespecifieke overleving van patiënten met een melanoom van de huid en een tumornegatieve (n = 215; SWK-) dan wel een tumorpositieve schildwachtklier (n = 85; SWK+).

tie (aanwezig versus afwezig), SWK-uitslag (positieve versus negatieve). Deze variabelen toonden bij univariate analyse significante verschillen in tegenstelling tot de variabele 'lokalisatie van het primaire melanoom'. De indeling voor leeftijd en Breslow-dikte werd gekozen vanwege de niet normaal verdeelde distributie voor deze variabelen. Leeftijd werd ingedeeld naar mediaan en Breslow-dikte naar T-classificatie.

Aanwezigheid van ulceratie, mannelijk geslacht, positieve SWK-uitslag en leeftijd > 53 jaar waren van significante prognostische waarde voor de totale overleving (tabel 3). Wanneer er gecorrigeerd werd voor de levensverwachting van de patiënten, waren alleen aanwezigheid van ulceratie (hazardratio (HR): 3,01;  $p < 0,001$ ) en het mannelijk geslacht (HR: 2,10;  $p < 0,05$ ) nog van significante prognostische waarde voor de overleving; de SWK-uitslag droeg daar niet toe bij.

Voor de ziektevrije overleving waren dezelfde variabelen van prognostische waarde als voor de totale overleving. Echter, gecorrigeerd voor de levensverwachting waren alleen aanwezigheid van ulceratie (HR: 3,11;  $p < 0,001$ ) en een positieve SWK-uitslag (HR: 2,31;  $p < 0,01$ ) nog van prognostische waarde voor de overleving.

De sterkste prognostische variabelen voor het ontwikkelen van in-transitmetastasen als eerste recidief waren een positieve SWK-uitslag, aanwezigheid van ulceratie en leeftijd > 53 jaar. Indien er werd gecorrigeerd voor levensverwachting, waren positieve SWK-uitslag (HR: 6,27;  $p < 0,001$ ) en aanwezigheid van ulceratie (HR: 3,92;  $p < 0,01$ ) de sterkste onafhankelijke prognostische factoren voor het optreden van in-transitmetastasen.

## BESCHOUWING

**Voordelen van de schildwachtklierbiopsie.** Gerandomiseerde onderzoeken hebben aangetoond dat er geen plaats is voor electieve klierdissecties bij patiënten met een melanoom.<sup>15-18</sup> De SWK-uitslag is vooralsnog een stadiërende ingreep en op dit moment de belangrijkste voorspeller met betrekking tot de overleving.<sup>19</sup> De SWK-procedure werd in het Universitair Medisch Centrum Groningen uitgevoerd in het kader van de 'Multicentre selective lymphadenectomy trial' (MSLT-I). In deze studie werden patiënten gerandomiseerd voor lokale excisie of lokale excisie met de SWK-procedure. Na een tumorpositieve SWK werd een aanvullende regionale lymfklierdissectie verricht. Daarnaast wordt de techniek aan patiënten aangeboden die een SWK-biopsie willen ondergaan om beter geïnformeerd te zijn over hun ziekte en de prognose. De MSLT-I-studie toont wellicht aan dat een SWK-procedure met zo nodig een aanvullende therapeutische klierdissectie bij patiënten met een positieve SWK-uitslag een overlevingsvoordeel oplevert ten opzichte van de patiënten die geen SWK-ingreep ondergaan.

TABEL 3. Prognostische factoren voor overleving en recidivering van huidmelanoom, op basis van multivariate regressieanalyse volgens Cox, toegepast op de uitkomsten van 300 patiënten die een schildwachtklier(SWK-)biopsie ondergingen

variabele	hazardratio (95%-BI)	p
<b>algehele overleving</b>		
aanwezigheid van ulceratie	2,99 (1,71-5,22)	< 0,001
mannelijk geslacht	2,28 (1,29-4,03)	0,005
tumorpositieve SWK	1,97 (1,12-3,48)	0,019
leeftijd > 53 jaar	1,84 (1,06-3,21)	0,031
<b>ziektevrije overleving</b>		
aanwezigheid van ulceratie	3,14 (1,89-5,20)	< 0,001
tumorpositieve SWK	2,33 (1,41-3,86)	0,001
mannelijk geslacht	1,86 (1,12-3,07)	0,016
leeftijd > 53 jaar	1,75 (1,06-2,87)	0,028
<b>'in-transit'-metastasen als eerste recidief</b>		
tumorpositieve SWK	7,24 (3,02-17,4)	< 0,001
aanwezigheid van ulceratie	4,42 (1,79-10,9)	0,001
leeftijd > 53 jaar	3,06 (1,34-7,55)	0,015

In de hier beschreven studie werd bevestigd dat een positieve SWK-uitslag van sterke prognostische waarde is voor de overleving. Wanneer er echter gecorrigeerd werd voor de levensverwachting van de patiënten, waren alleen aanwezigheid van ulceratie en het mannelijk geslacht nog van significante – negatieve – prognostische waarde voor de overleving. Breslow-dikte was in deze studiegroep geen significante onafhankelijke voorspellende factor voor overleving in het gebruikte regressiemodel en dus van minder prognostisch belang dan ulceratie, geslacht, SWK-uitslag en leeftijd.

**Nadelen van de SWK-procedure.** Met het beschikbaar komen van meer SWK-gegevens wordt er ook meer duidelijk over de potentiële negatieve effecten van deze procedure, zoals fout-negatieve SWK-uitslagen, postoperatieve complicaties en een mogelijk verhoogd geobserveerd aantal in-transitmetastasen na een tumorpositieve SWK-uitslag.<sup>7 20-24</sup> In deze studie werd een percentage fout-negatieve resultaten van 11 gevonden; dit is vergelijkbaar met de percentages uit de literatuur, die variëren van 4-32.<sup>7</sup> De verschillen in fout-negatieve percentages en in in-transitmetastasen met onze eerdere studie<sup>9</sup> kunnen verklaard worden door de langere follow-up en de nieuwe indeling van in-transitmetastasen. Deze fout-negatieve percentages leiden tot onzekerheid over de sensitiviteit van de SWK-procedure, zoals reeds eerder in dit tijdschrift werd vermeld.<sup>25</sup> De sensitiviteit is afhankelijk van de nucleair-geneeskundige procedure, het chirurgisch handelen en het histopathologisch onderzoek van de SWK.

Recent zijn naast de HE-kleuring en de immunohistochemische kleuring ook moleculaire detectietechnieken ontwik-

keld om de SWK beter te analyseren. Met name de 'reverse transcriptase'-polymerasekettingreactie (RT-PCR) kan gebruikt worden om 'messenger'-RNA-transcripten te identificeren van meerdere doelgenen die tot expressie komen in tumorcellen. Deze techniek geeft inderdaad een betere detectie van occulte metastasen dan de conventionele technieken, maar ter discussie staat wat de consequenties voor de patiënt zijn indien de SWK op moleculair niveau tumorweefsel bevat.<sup>26, 27</sup> Verder prospectief onderzoek moet uitwijzen of de moleculair tumorpositieve SWK op de lange termijn van invloed zal zijn op ons therapeutisch handelen.

**Complicaties en recidieven.** De SWK-procedure is een relatief veilige procedure, maar gaat wel degelijk gepaard met postoperatieve complicaties, zoals in dit onderzoek, hoewel deze complicaties duidelijk minder zijn dan na SWK-biopsie en aanvullende klierdissectie.

**Prognostische variabelen.** Een tumorpositieve SWK-uitslag was (na correctie voor levensverwachting) een onafhankelijke prognostische factor voor ziektevrije overleving en voor het optreden van in-transitmetastasen, maar niet voor overleving in het algemeen. Een mogelijke verklaring voor dit verschil zou kunnen zijn dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen een tumorpositieve SWK-uitslag en het optreden van een recidief.

Onlangs werd in een overzichtsartikel benadrukt dat de kans op in-transitmetastasen na een positieve SWK-uitslag verhoogd zou kunnen zijn.<sup>24</sup> In-transitmetastasering kan een hoge morbiditeit en mortaliteit veroorzaken en is moeilijk te behandelen.<sup>28</sup> Mede hierdoor zou het iatrogene risico op in-transitmetastasering na een positieve SWK-uitslag nadelig kunnen zijn. In het artikel werden alleen groepen patiënten met of zonder SWK-uitslag vergeleken.<sup>24</sup> Er werd echter geen rekening gehouden met andere variabelen. Onze huidige studie laat zien dat een tumorpositieve SWK-uitslag de sterkste onafhankelijke prognostische factor is voor het ontstaan van in-transitmetastasen. Daarmee is echter niet bewezen dat in-transitmetastasen meer voorkomen na een positieve SWK-uitslag, doordat er geen vergelijkbare controlegroep zonder SWK-ingreep werd gebruikt. De uitkomsten van de MSLT-I zullen hierop het definitieve antwoord kunnen en moeten geven.

De SWK-procedure bij het melanoom wordt wereldwijd steeds meer toegepast zonder dat daarvoor echte evidence is. In tegenstelling tot datgene wat Keijzer et al. menen,<sup>29</sup> vinden wij en anderen dat een genuanceerd beleid in de toepassing van de SWK-biopsie moet worden voorgestaan. Zolang er nog geen overlevingsvoordeel is aangetoond, dient de SWK-biopsie alleen aangeboden te worden aan patiënten die over de prognose van hun ziekte geïnformeerd willen worden. Daarbij is de SWK-biopsie als stadiëringmethode bij het melanoom in stadium I/II superieur aan de techniek van de positronemissietomografie (PET).<sup>30</sup> Uiteraard dienen de bovenbeschreven nadelen met de patiënt besproken te worden.

In deze studie beschreven wij dat bij 23% van de patiënten met een positieve SWK-uitslag nog additionele tumorpositieve klieren werden gevonden; een percentage dat overeenkomt met dat uit een recente publicatie uit het John Wayne Cancer Institute.<sup>31</sup> Als de MSLT-I-studie aantoont dat er inderdaad plaats is voor de SWK-biopsie in de behandeling van het melanoom, rijst de vraag of men alleen met excisie van de SWK en frequente controle van het klierstation met behulp van echografie kan volstaan of dat een volledige klierdissectie geïndiceerd is. Deze vraag zal een antwoord krijgen in de MSLT-II-studie die in de loop van dit jaar zal starten en waarin vanuit Nederland het Universitair Medisch Centrum Groningen en het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam zullen gaan participeren.

Aan dit onderzoek werd bijgedragen door prof.dr.H.Schraffordt Koops, drs.A.B.Francken, drs.K.Meijer, A.Prozee en C.Lemstra. Dr.W.J.Sluis gaf hulp bij de statistische analyse.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het wetenschappelijk melanoomonderzoek bij de Chirurgische Oncologie werd mede mogelijk gemaakt door subsidie van de Stichting Gezondheidszorgonderzoek IJsselmond, de Jan Cornelis de Cock Stichting en het Integraal Kankercentrum Noord-Nederland.

Aanvaard op 18 mei 2005

---

#### Literatuur

- 1 Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:678-83.
- 2 Vries E de, Schouten LJ, Visser O, Eggermont AM, Coebergh JW. Rising trends in the incidence of and mortality from cutaneous melanoma in the Netherlands: a northwest to southeast gradient? Working Group of Regional Cancer Registries. *Eur J Cancer* 2003;39:1439-46.
- 3 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, 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.
- 4 Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Accortt NA, Azzola MF, et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004;11:426-33.
- 5 Morton DL, Wen DR, 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.
- 6 Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995;130:654-8.
- 7 Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. 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.
- 8 Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220:759-67.
- 9 Doting MH, Hoekstra HJ, Plukker JT, Piers DA, Jager PL, Tiebosch AT, et al. Is sentinel node biopsy beneficial in melanoma patients? A report on 200 patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:673-8.

- 10 Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, 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.
- 11 Stenius Muller MG, Leeuwen PA van, Lange-de Klerk ES de, Diest PJ van, Pijpers R, Ferwerda CC, et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001;91:2401-8.
- 12 Kim CJ, Reintgen DS, Balch CM. The new melanoma staging system. AJCC Melanoma Staging Committee. *Cancer Control* 2002;9:9-15.
- 13 Brown CD, Zitelli JA. The prognosis and treatment of true local cutaneous recurrent malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1995;21:285-90.
- 14 Links TP, Tol KM van, Jager PL, Plukker JTM, Piers DA, Boezen HM, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:273-80.
- 15 Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd O, Caceres E, Cascinelli N, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 1982;49:2420-30.
- 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 randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998;351:793-6.
- 17 Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, Soule EH. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978;41:948-56.
- 18 Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, 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). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2000;7:87-97.
- 19 Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
- 20 Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. Sunbelt Melanoma Trial Study Group. *Ann Surg Oncol* 2003;10:676-80.
- 21 McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, Goydos JS, Beitsch PD, Davidson BS, et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol* 2004;86:212-23.
- 22 Wasserberg N, Tulchinsky H, Schachter J, Feinmesser M, Gutman H. Sentinel-lymph-node biopsy (SLNB) for melanoma is not complication-free. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:851-6.
- 23 Estourgie SH, Nieweg OE, Kroon BB. High incidence of in-transit metastases after sentinel node biopsy in patients with melanoma. *Br J Surg* 2004;91:1370-1.
- 24 Thomas JM, Clark MA. Selective lymphadenectomy in sentinel node-positive patients may increase the risk of local/in-transit recurrence in malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:686-91.
- 25 Nieweg OE, Eggermont AMM, Kroon BBR. Schildwachtklierbiopsie bij melanoom: kritische vragen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1774-7.
- 26 Kammula US, Ghossein R, Bhattacharya S, Coit DG. Serial follow-up and the prognostic significance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction-staged sentinel lymph nodes from melanoma patients. *J Clin Oncol* 2004;22:3989-96.
- 27 Takeuchi H, Morton DL, Kuo C, Turner RR, Elashoff D, Elashoff R, et al. Prognostic significance of molecular upstaging of paraffin-embedded sentinel lymph nodes in melanoma patients. *J Clin Oncol* 2004;22:2671-80.
- 28 Hayes AJ, Clark MA, Harries M, Thomas JM. Management of in-transit metastases from cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg* 2004;91:673-82.
- 29 Keijzer R, Bril H, Loo EM van der, Graaf PW de. Belangrijke prognostische betekenis van schildwachtklierbiopsie bij patiënten met maligne melanoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:884-8.
- 30 Havenga K, Cobben DC, Oyen WJ, Nienhuijs S, Hoekstra HJ, Ruers TJ, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and sentinel lymph node biopsy in staging primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:662-4.
- 31 Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, Wanek L, Wang H, Morton DL. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3677-84.

---

### Abstract

#### Sentinel lymph node biopsy for melanoma: prognostic value and disadvantages in 300 patients

**Objective.** The aim of this study was to evaluate the advantages and disadvantages of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in patients with cutaneous melanoma.

**Design.** Descriptive follow-up study.

**Method.** In the period 1995-2004, 300 patients with cutaneous melanoma (Breslow thickness:  $\geq 1.0$  mm) underwent SLNB and, in case of a tumour-positive result, regional lymph node dissection. Results of the SLNB procedure, postoperative complications, follow-up, recurrences, disease-free survival and disease-specific survival were evaluated.

**Results.** The SLNB detection rate was 99%. 85 patients had a tumour-positive SLNB (28%) and underwent completion regional lymph node dissection; 215 patients underwent SLNB alone. The rate of postoperative complications after SLNB was 7%. With a median follow up of 51 months, the false-negative rate was 11%. The recurrence rate was 23% (SLNB negative: 19%; SLNB positive 34%;  $p = 0.005$ ). In-transit metastases were found in 4% of the SLNB-negative group and in 20% of the SLNB-positive group ( $p < 0.001$ ). The 5-year disease-free survival and disease-specific survival rates were 79% and 86%, respectively, in SLNB-negative patients and 57% and 71%, respectively, in SLNB-positive patients. Multivariate analysis showed that the independent prognostic factors for disease-free survival were presence of ulceration ( $p < 0.001$ ) and SLNB positivity ( $p < 0.01$ ). Prognostic factors for overall survival were presence of ulceration ( $p < 0.001$ ) and male sex ( $p < 0.05$ ), but not the SLNB results. Multivariate analysis also showed that SLNB positivity ( $p < 0.001$ ) and presence of ulceration ( $p < 0.01$ ) were independent prognostic factors for developing in-transit metastases.

**Conclusion.** SLNB in patients with cutaneous melanoma is still only of prognostic value since survival benefit is not proven. Disadvantages of SLNB were the false-negative rate, the possibility of an increased risk of in-transit metastases in SLNB-positive patients, and postoperative complications. These must be kept in mind when offering patients SLNB. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1845-51