

Toepassingen van de schildwachtklierprocedure bij mondholtecarcinomen

Bij het mondholtecarcinoom is behoefte aan een betrouwbare diagnostische techniek om klinisch niet direct op te sporen ('occulte') lymfekliermetastasen te detecteren en zowel onnodige overbehandeling als onderbehandeling van de halslymfeklieren te voorkomen. De eerste onderzoeken tonen een sensitiviteit van 94%. De schildwachtklierprocedure is echter bij mondholtecarcinomen nog geen routinematig onderzoek.

Bree R de, Flach GB, Hoekstra OS, Bloemena E, Waal I van der, Leemans CR. Toepassingen van de schildwachtklierprocedure bij mondholtecarcinomen

Ned Tijdschr Tandheelkd 2008; 115: 674-677.

Inleiding

Een mondholtecarcinoom wordt in Nederland jaarlijks bij ongeveer 900 nieuwe patiënten gediagnosticeerd (www.ikc-net.nl, 2005). Bij de helft van deze patiënten betreft het een klinisch T1-2 mondholtecarcinoom. Plaveiselcelcarcinomen uitgaande van het slijmvlies in de mondholte zaaien allereerst uit naar de lymfeklieren in de hals. De kans dat deze kleine mondholtecarcinomen uitzaaien is ongeveer 40%. De status van de lymfeklieren in de hals is bij patiënten met een dergelijk carcinoom de belangrijkste prognostische factor en is daarom essentieel voor het maken van de beste keuze van soort behandeling (Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren, 2004; De Visscher, 2008). Alleen palpatie is onbetrouwbaar voor de detectie van lymfekliermetastasen. Hoewel diagnostische technieken als computertomografie (CT), 'magnetic resonance imaging' (MRI), positronemissietomografie met fluor-18-deoxyglucose (FDG-PET), echografie en echogeleide cytologische puncties betrouwbaarder zijn gebleken, is bij een palpatoir negatieve hals de accuraatheid van deze technieken meestal onvoldoende (De Bondt et al, 2007).

Dilemma's

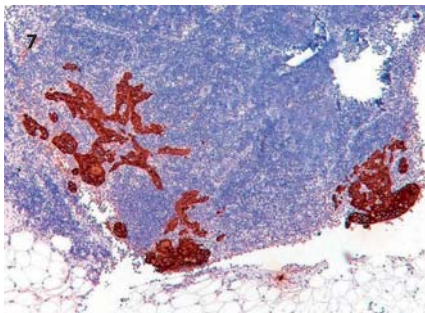
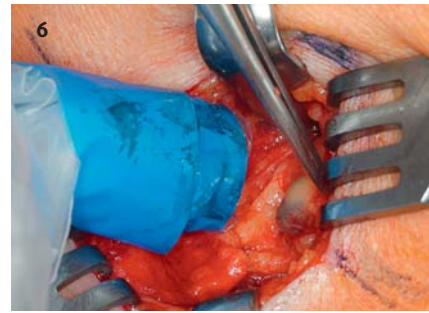
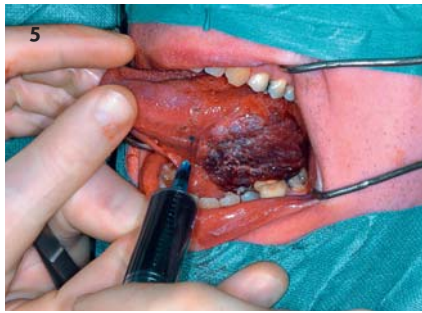
Kleine (T1 en T2) mondholtecarcinomen kunnen vaak transoraal verwijderd worden en behoeven meestal geen reconstructie met een gesteelde of vrije lap. De hals hoeft dan niet te worden geopend voor de chirurgische verwijdering van de primaire tumor of reconstructie van het defect (De Visscher, 2008). Indien er ook geen lymfekliermetastasen zijn aangetoond, ontstaat een dilemma: electieve behandeling van de hals (voor de zekerheid) of zorgvuldige observatie. De eerstgenoemde strategie betekent voor de meerderheid van de patiënten een overbehandeling die gepaard kan gaan met morbiditeit, zoals schouderklachten,

sensibiliteitsstoornissen en cosmetische bezwaren. De alternatieve strategie heeft het risico van onderbehandeling.

Ook als aan de ipsilaterale zijde wel lymfekliermetastasen aanwezig zijn, kan bij grotere tumoren of tumoren met een uitbreiding in of over de mediaanlijn een vergelijkbaar probleem ontstaan indien aan de contralaterale zijde geen metastasen klinisch aantoonbaar zijn. De vraag is dan of de contralaterale hals ook behandeld moet worden.

Bij een lokaal recidief of tweede primaire tumor in de mondholte kan, wanneer de hals al eerder is behandeld, een afwijkend lymfedrainagepatroon ontstaan. In 9-18% van de hoofd-halstumoren wordt een dergelijk onverwacht patroon gevonden (Shoaib et al, 2005; Civantos et al, 2006). Verwacht mag worden dat na behandeling van de lymfeklieren in de hals dit percentage aanzienlijk hoger is. Contralaterale, retrofaryngeale, mediastinale en axillaire lymfekliermetastasen kunnen dan gemakkelijk gemist worden.

Bij een halsklierdissectie wordt het operatiepreparaat histopathologisch onderzocht. Dit gebeurt routinematig met enkele doorsnijdingen en standaard hematoxyline en eosine (H&E) kleuringen. Wanneer deze operatiepreparaten echter met zogenaamde stapsgewijze doorsnijdingen en voor plaveiselcellen specifieke kleuringen worden onderzocht, blijkt dat met de routinematige manier 5-50% van de micrometastasen worden gemist (Van den Brekel et al, 1992; Rinaldo et al, 2004). Dit specifieke onderzoek is echter te arbeidsintensief om routinematig voor het gehele halsklierdissectiepreparaat toe te passen. Wanneer lymfekliermetastasen worden gemist, vindt onderstadiëring plaats en kan een patiënt ten onrechte adjuvante (radiotherapeutische) behandeling worden onthouden. Er is daarom behoefte aan betrouwbaardere detectie van occulte, niet klinisch of met routinematig histopathologisch onderzoek detecteerbare lymfekliermetastasen in de hals. Een techniek die bij melanomen en borstkanker



Afb. 1. Injectie van radioactief colloïd rond een tongcarcinoom.

Afb. 2. Patiënt direct onder de gammacamera.

Afb. 3. Scintigram waarop primaire tumor en enkele schildwachtklieren te zien zijn.

Afb. 4. Uitwendige lokalisatie van schildwachtklier met een gammaprobe.

Afb. 5. Peroperatieve peritumorale injectie met een blauwe kleurstof rond de tumor.

Afb. 6. Extirpatie van blauwe en radioactieve lymfeklier.

Afb. 7. Immunohistochemische kleuring van een doorsnijing van de uitgenomen schildwachtklier met AE13, waarmee plaveiscellen beter zichtbaar worden.

routinematig gebruikt wordt om occulte metastasen op te sporen, is de schildwachtklierprocedure.

Het schildwachtklierconcept

Het schildwachtklierconcept gaat ervan uit dat elke tumor in eerste instantie dreineert op 1 of hooguit enkele lymfeklieren, de schildwachtklier(en), en dat de eerste lymfkliermetastase altijd in deze schildwachtklier(en) ontstaat. Wanneer rond de primaire tumor een colloïdale radioactieve tracer wordt ingespoten (afb. 1), zal deze via de lymfebanen naar de schildwachtklieren worden getransporteerd. Met behulp van scintigrafie (afb. 2 en 3) en een gammaprobe (afb. 4) kan de schildwachtklier geïdentificeerd worden. Peroperatieve injecties met een blauwe kleurstof rond de tumor (afb. 5) kunnen de identificatie van de (blauwe) schildwachtklier vergemakkelijken. Vervolgens kan de radioactieve ('hete') en/of blauwe schildwachtklier worden uitgenomen (afb. 6) en histopathologisch worden onderzocht. Dit kan allereerst door middel van routinematig onderzoek gebeuren. Wanneer dit onderzoek negatief is, wordt de schildwachtklier verder onderzocht op micrometastasen met stapsgewijze doorsnijdingen (150-250 µm) en immunohistochemische (anti-cytokeratine) kleuringen (afb. 7). Soms worden direct stapsgewijze doorsnijdingen en immunohistochemische kleuringen verricht. Wanneer de schildwachtklier bij his-

topathologisch onderzoek negatief is, wordt verondersteld dat de aanwezigheid van lymfekliermetastasen elders in het regionale lymfeafvoergebied uitgesloten is en dat een electieve behandeling overbodig is (Shoaib et al, 1999). Wanneer de lymfebanen in de echte schildwachtklier geblokkeerd zijn door (macro)metastasen, worden deze lymfeklieren niet zichtbaar bij lymfoscintigrafie en kunnen ze ook niet met de gammaprobe worden gedetecteerd. Het schildwachtklierconcept is voor een klinisch positieve zijde dan ook niet zinvol (Stoekli et al, 2005).

Toepassingen

De schildwachtklierprocedure kan behulpzaam zijn bij het detecteren van occulte ipsilaterale lymfekliermetastasen bij kleine mondholtecanceren, occulte contralaterale lymfekliermetastasen bij een mondholtecancer met een ipsilaterale lymfekliermetastase, een veranderd potentieel metastaseringspatroon bij een recidief of een tweede primaire mondholtecancer en een reeds behandelde hals, en bij het betrouwbaarder verrichten van histopathologisch onderzoek van een halsklierdissectiepreparaat.

Het kleine mondholtecancer

Recent is de schildwachtklierprocedure bij hoofd-halskanker in de kliniek geïntroduceerd. Allereerst werden enkele

validatieonderzoeken verricht waarbij een schildwachtklierprocedure gevolgd werd door een halsklierdissectie (Nieuwenhuis et al, 2005; Stoeckli 2007). In de Verenigde Staten loopt momenteel nog een dergelijk multicenteronderzoek (Civantos et al, 2007).

Nadat aangetoond was dat het schildwachtklierconcept ook van toepassing kon zijn op hoofd-halskanker, werden de eerste onderzoeken verricht waarbij een negatieve schildwachtklier niet meer werd gevolgd door een halsklierdissectie. Zodoende werd daadwerkelijk de schildwachtklierprocedure gebruikt om onnodige halsklierdissecties te voorkomen. In 1 van de eerste onderzoeken werd bij 40 patiënten een sensitiviteit van 94% voor de schildwachtklierprocedure gevonden (Ross et al, 2004). Dit onderzoek en een beperkt multicenteronderzoek in Groot-Brittannië zijn de basis geweest voor het huidige multicenter SENT-onderzoek, waaraan 30 centra uit 10 landen meedoen (www.sent.eu.com).

Inmiddels is ook een meta-analyse verricht die een sensitiviteit van 93% voor de detectie van occulte lymfekliermetastasen van kleine mondholtecanceren aantoonde (Paleri et al, 2005). Stoeckli (2007) vond een negatief voorspellende waarde van 94%. Recent is het door Zorg Onderzoek Nederland – Medische Wetenschappen (ZonMw) gesubsidieerde landelijke multicenteronderzoek ‘Ultrasound guided fine needle aspiration cytology and sentinel node biopsy in the detection of occult lymph node metastases of early oral and oropharyngeal cancer’ [80-82305-98-08106] gestart. Aan dit onderzoek is het acroniem SNUS (sentinel node versus ultrasound) gegeven (De Bree et al, 2008b).

De definitieve waarde van de schildwachtklierprocedure dient nog bepaald te worden in deze multicenteronderzoeken. De procedure zelf kan waarschijnlijk nog verder verbeterd worden en is bij mondholtecanceren nog geen routinematig onderzoek (De Bree et al, 2008a).

Contralaterale metastasen

De waarde van de schildwachtklierprocedure voor de stadiëring van de contralaterale hals is nog onduidelijk. Hoewel vele onderzoeken melding maken van deze mogelijkheid, ontbreken nog gestructureerde analyses.

De reeds behandelde hals

Ook de waarde van deze procedure bij het detecteren van een veranderd lymfedrainagepatroon als gevolg van eerdere behandeling is niet duidelijk. In een klein onderzoek van Hart et al (2007) werd met de schildwachtklierprocedure geen veranderd patroon van mondholtecanceren gevonden na eerdere behandeling in het hoofd-halsgebied. Momenteel wordt in het VU Medisch Centrum een onderzoek verricht bij patiënten met een mondholtecancer die eerder een chirurgische of radiotherapeutische behandeling van de lymfeklieren in de hals ondergingen. Hierbij wordt het bij lymfoscintigrafie gevonden patroon vergeleken met het voor een bepaalde tumorlokalisatie gangbare

patroon (Shah, 1990). Daarnaast wordt een onderzoek uitgevoerd waarbij patiënten voor en enkele maanden na radiotherapie voor een hoofd-halscarcinoom lymfoscintigrafie ondergaan. Zodoende kan per patiënt beter bekeken worden of het drainagepatroon (en potentiële metastaseringspatroon) verandert als gevolg van radiotherapie.

Nauwkeuriger histopathologisch onderzoek

Zoals reeds vermeld is het niet doenlijk om routinematig alle lymfeklieren in een halsklierdissectiepreparaat te onderzoeken op de wijze zoals die bij de schildwachtklierprocedure wordt gedaan. Alleen de schildwachtklier op deze minutieuze wijze onderzoeken is nog wel haalbaar. Het is aannemelijk dat schildwachtkliergeleid histopathologisch onderzoek van een halsklierdissectiepreparaat betrouwbaarder is, dan wanneer een halsklierdissectie zonder schildwachtklieridentificatie wordt onderzocht. Hierover is nog maar weinig gepubliceerd.

Conclusie

De schildwachtklierprocedure is bij mondholtecanceren nog geen routinematig onderzoek, maar heeft diverse toepassingsmogelijkheden. De meest onderzochte toepassing is de waarde van de procedure voor de detectie van occulte lymfekliermetastasen bij het kleine mondholtecancer, dat transoraal te verwijderen is. De resultaten van enkele multicenteronderzoeken zijn over enkele jaren te verwachten. Daarnaast zijn er theoretisch mogelijkheden voor de schildwachtklierprocedure bij 1. de detectie van contralaterale metastasen indien de ipsilaterale zijde positief is, 2. de identificatie van een veranderd lymfedrainagepatroon na een eerdere behandeling van de hals en 3. een nauwkeuriger histopathologisch onderzoek van het halsklierdissectiepreparaat dat praktisch uitvoerbaar is. Naar deze laatste toepassingen is nog weinig onderzoek verricht.

Literatuur

- *Civantos FJ, Moffat LE, Goodwin WJ.* Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrast between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 2006; 112 (suppl 109): 1-15.
- *Civantos F, Zitsch RP, Bared A.* Sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2007; 96: 330-336.
- *Bondt RB de, Nelemans PJ, Hofman PA, et al.* Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 2007; 64: 266-272.
- *Bree R de, Hoekstra OS, Bloemena E, Waal I van der, Leemans CR.* De schildwachtklierprocedure bij mondholtecanceren: een routine onderzoek? *Ned Tijdschr Oncol* 2008a; 5: 45-50.
- *Bree R de, Flach GB, Hoekstra OS, et al.* SNUS-studie: echogeleide dunne-naaldaspiratiecytologie en de schildwachtklierprocedure bij de detectie van occulte lymfekliermetastasen van kleine mondholte- en orofarynxcarcinomen. *Ned Tijdschr Oncol* 2008b; 5: 80-82.

- Brekel MW van den, Stel HV, Valk P van der, Waal I van der, Meyer CJ, Snow GB. Micrometastases from squamous cell carcinoma in neck dissection specimens. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249: 349-353.
- Hart RD, Henry E, Nasser JG, et al. Sentinel node biopsy in N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in patients previously treated with surgery or radiation therapy: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 806-809.
- Nieuwenhuis EJ, Waal I van der, Leemans CR, et al. Histopathologic validation of the sentinel node concept in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2005; 27: 150-158.
- Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T, Krishman S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. *Head Neck* 2005; 27: 739-747.
- Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren. Richtlijn mondholte- en orofarynxcarcinoom. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V., 2004.
- Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Immunohistochemical studies in the identification of lymph node micrometastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004; 66: 38-41.
- Ross GL, Soutar DS, Gordon MacDonald D, et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 690-696.
- Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990; 160: 405-409.
- Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999; 21: 728-733.
- Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, Gray HW, Ross GL. The nodal neck level of sentinel lymph nodes in mucosal head and neck cancer. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 790-794.
- Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross G, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 919-924.
- Stoeckli SJ. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2007; 117: 1539-1551.
- Vischer JGAM de. Behandeling en prognose van het mondholtecarcinoom. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2008; 115: 192-198.

Summary

Potential clinical applications of the sentinel node procedure in oral cancer

In cases of oral cavity cancer a reliable diagnostic technique is needed to detect occult regional lymph node metastases and to avoid futile elective neck dissections as well as undertreatment. The first studies revealed a sensitivity of 94%. However, the sentinel node procedure is not yet a routinely performed procedure in oral cancer.

Bron

R. de Bree¹, G.B. Flach¹, O.S. Hoekstra¹, E. Bloemena², I van der Waal⁴, C.R. Leemans¹

Uit ¹de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde/Hoofd-halschirurgie, ²de afdeling Nucleaire Geneeskunde & PET Research, ³de afdeling Pathologie en ⁴de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie/Orale pathologie van het Vrije Universiteit Medisch Centrum/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA)

Datum van acceptatie: 29 oktober 2008

Adres: prof. dr. R. de Bree, VUmc, postbus 7057, 1007 MB Amsterdam
r.bree@vumc.nl