

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft één van de belangrijkste uitdagingen binnen de hoofd-hals oncologie; de stadiëring van de klinisch negatieve hals bij vroeg-stadium mondholtectarcinomen. Lichamelijk onderzoek van de hals, alsmede conventionele beeldvormende technieken zoals CT, MRI, PET en echo zijn niet betrouwbaar genoeg in het detecteren van occulte lymfekliermetastasering. Dit houdt in dat een aanzienlijk deel van de patiënten risico heeft op metastasen. Voor het vroeg-stadium mondholtectarcinoom wordt dit risico geschat op 30%. Hoe deze patiënten moeten worden behandeld is een terugkerend dilemma. Enerzijds kunnen de lymfeklieren profylactisch worden verwijderd door middel van een electieve halsklierdissectie (HKD), waarbij 70% van de patiënten dus wordt "overbehandeld". Anderzijds kan de hals ongemoeid worden gelaten en worden patiënten vervolgd met een "watchful waiting" beleid. Gedurende de eerste jaren van follow-up kan er dan een therapeutische halsklierdissectie worden verricht indien zich lymfekliermetastasen voordoen. Dit dilemma ontstaat met name als de hals niet geëxploreerd hoeft te worden bij het verwijderen van de primaire tumor, zoals het geval is bij kleine (vroeg-stadium) mondholtectarcinomen. Aangezien lymfekliermetastasering een belangrijke prognostische factor is bij patiënten met hoofd-hals kanker, zijn verbeteringen voor de detectie van deze metastasen hard nodig.

De schildwachtklier (SWK) procedure is tegenwoordig bij een verscheidenheid aan oncologische ziektebeelden ingevoerd als diagnostisch onderzoek voor de bepaling van lymfekliermetastasering. Dit is ook het geval bij het vroeg-stadium mondholtectarcinoom. De SWK-procedure heeft als doel betrouwbaar onderscheid te maken tussen patiënten die baat hebben bij het uitvoeren van een halsklierdissectie of bij wie een afwachtend beleid kan worden gevolgd. Het SWK-concept gaat ervan uit dat een tumor in eerste instantie draineert op één of enkele lymfeklieren, de SWK(en), en dat de eerste lymfekliermetastase altijd in deze SWK(en) uitgroeit. In het kort bestaat de procedure uit 3 stappen; preoperatieve identificatie van SWK(en) door middel van lymfoscintigrafische beeldvorming, het chirurgisch oogsten van SWK(en), en nauwkeurige histopathologische beoordeling van de geoogste klieren (**hoofdstuk 1**).

In dit proefschrift worden achtereenvolgens de waarde, potentiële toepassingen en verbeterpunten van de SWK-procedure bij het vroeg-stadium mondholtectarcinoom besproken.

In 2007 werd in Nederland voor het eerst gebruik gemaakt van de SWK-procedure voor de detectie van lymfekliermetastasering bij een patiënt met een mondholtcarcinoom. Sindsdien is een opeenvolgend cohort bijgehouden om de accuratesse en de toepasbaarheid van de SWK-procedure te bepalen. In **hoofdstuk 2** tonen wij de resultaten van 90 patiënten. In deze studie werd alleen een complementerende halsklierdissectie uitgevoerd indien de SWK metastasering toonde. Het was mogelijk om bij 87 van de 90 patiënten (97%) ten minste één SWK te oogsten. In 30% van de patiënten (26/87) toonde de SWK metastasering. Van de 61 SWK-negatieve patiënten ontwikkelden 2 patiënten (3%) gedurende de follow-up toch een lymfekliermetastase (fout-negatieve SWK-procedure). Dit resulteerde in een sensitiviteit van 93% en een negatief voorspellende waarde van 97%. In dit cohort leek er sprake te zijn van een verminderde sensitiviteit bij patiënten met een tumor gelegen in de mondbodem, al was dit niet significant verschillend (86% vs. 95%, $p = 0.44$). Verder bleek dat bij de meerderheid van de patiënten met een metastase in de SWK, dit berustte op geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen. Wij concludeerden dat de SWK-procedure een veilige en betrouwbare methode is om de klinisch negatieve hals te stadiëren. Tevens stelden wij dat de klinische relevantie van micrometastasen in de SWK(en) verder dient te worden onderzocht. Nadien werd de SWK-procedure ook opgenomen in nationale richtlijnen voor de behandeling van het vroeg-stadium mondholtcarcinoom.

Een verminderde accuratesse van de SWK-procedure bij het mondbodemcarcinoom wordt ook in andere studies gerapporteerd. Theoretisch wordt dit toegeschreven aan het zogenoemde “shine-through” fenomeen. Door de korte afstand tussen de primaire tumor en de SWK in level I bestaat de kans dat de peritumorale injectieplaats de uptake van radioactiviteit in de lymfeklieren overstraalt.

Een meta-analyse van 66 studies beschrijft een sensitiviteit van 87% en een negatief voorspellende waarde van 94% voor de SWK-procedure bij het mondholtcarcinoom. Door deze goede accuratesse werd de SWK-procedure de laatste jaren snel geïmplementeerd als diagnosticum. Het minimaal invasieve concept geeft de mogelijkheid het aantal chirurgisch overbehandelde patiënten (door middel van een electieve HKD) te reduceren. Om de accuratesse daadwerkelijk te vergelijken met de electieve HKD, werd een multicenter onderzoek verricht met 5 Nederlandse hoofd-hals centra. In **hoofdstuk 3** beschrijven wij de resultaten van het retrospectieve onderzoek van 390 patiënten gestadieerd door middel van een electieve HKD en 488 patiënten met de SWK-procedure. De sensitiviteit van het detecteren van occulte

lymfekliermetastasering was vergelijkbaar tussen beide cohorten (84% vs. 81%, $p = 0.612$). Beide groepen hadden dezelfde negatief voorspellende waarde (93%, $p = 1.000$). Hoewel er ongelijkheid is tussen beide groepen ten aanzien van pT1 tumoren (meer pT1 in de SWK groep), zijn er eveneens geen verschillen tussen beide cohorten als voor pT stadiëring gecorrigeerd wordt. Wel toonde de SWK-procedure een statistisch significant lagere sensitiviteit dan de electieve HKD voor patiënten met een tumor in de mondbodem (63% vs. 92%, $p = 0.006$). Ook binnen het SWK-cohort werd een lagere sensitiviteit gevonden voor mondbodemcarcinomen ten opzichte van niet-mondbodemcarcinomen (63% vs. 86%, $p = 0.008$). Ter ondersteuning van het "shine-through" fenomeen werd het merendeel van deze lymfekliermetastasen tijdens follow-up gevonden in level I. In het algemeen concludeerden wij dat de SWK-procedure even nauwkeurig is als de electieve HKD voor detectie van occulte lymfekliermetastasen, behalve voor mondbodemcarcinomen.

In ons SWK-cohort werden bij 107 patiënten lymfekliermetastasen in de SWK aangetroffen. In 92 van deze patiënten werd een aanvullende HKD verricht. Metastasen werden geclassificeerd op basis van grootte; geïsoleerde tumorcellen (ITC) (≤ 0.2 mm), micrometastasen (> 0.2 mm en ≤ 2 mm) en macrometastasen (> 2 mm). Van onze patiënten had 14% ITC, 29% micrometastasen en 57% macrometastasen. In het aanvullende halsklierdissectiepreparaat werden niet-SWK metastasen aangetroffen bij 1 patiënt met ITC, bij 1 patiënt met micrometastasen en in 17 patiënten met macrometastasen. In **hoofdstuk 4** presenteerden wij een overzicht van 27 onderzoeken met 511 SWK-positieve patiënten om risicofactoren te bepalen voor het hebben van niet-SWK metastasen in complementerende halsklierdissectiepreparaten. Niet-SWK metastasen werden aangetroffen bij 31% van de patiënten. Deze metastasen werden aangetroffen in 13% van de patiënten met ITC, 20% van de patiënten met micrometastasen en in 40% van de patiënten met macrometastasen in de SWK. Of patiënten met ITC en micrometastasen een aanvullende HKD nodig hebben is op basis van deze studie lastig in te schatten. Op de vraag of de SWK-procedure bij sommige patiënten wellicht niet alleen als diagnosticum maar ook als daadwerkelijke behandeling kan fungeren, dient verder onderzoek verricht te worden. Momenteel is er onvoldoende bewijs om een aanvullende HKD veilig achterwege te laten bij ITC of micrometastasen in de SWK.

Naast de hierboven genoemde grootte van de metastase in de SWK, kunnen ook andere factoren bijdragen aan het risico op niet-SWK metastasen. Het rapporteren van andere risicofactoren kan nuttig zijn voor de ontwikkeling van een nomogram,

waarbij SWK-positieve patiënten kunnen worden geselecteerd voor een aanvullende behandeling of “watchful waiting”. In ons onderzoek lijkt de kans op niet-SWK metastasen hoger te zijn in het geval van meer dan één positieve SWK (29% vs. 24%), afwezigheid van een negatieve SWK (40% vs. 19%) en een positieve SWK-ratio van meer dan 50% (38% vs. 19%). Als er een betrouwbaar nomogram kan worden ontwikkeld om niet-SWK metastasen te voorspellen, kan de SWK-procedure bij een subgroep van patiënten een therapeutische en niet enkel diagnostische procedure zijn door het vermijden van tumor-negatieve halsklierdissecties.

In het eerder genoemde dilemma van het ofwel uitvoeren van een electieve HKD dan wel “watchful waiting” is invasiediepte van de primaire tumor van belang. Invasiediepte is de belangrijkste voorspeller van lymfekliermetastasen. Over het algemeen werd in het verleden een electieve HKD verricht indien de invasiediepte ≥ 4 mm bedroeg. Het is hierbij wel relevant dat bij routinematig histopathologische beoordeling van het dissectiepreparaat metastasen onopgemerkt kunnen blijven (tot 15%). Door de uitgebreidere histopathologische analyse van de SWK alsmede de follow-up bij een negatieve SWK (waarbij kleine metastasen de kans hebben om manifest te worden), kan de SWK-procedure als meer accurate referentiestandaard dienen dan de electieve HKD voor de evaluatie van testen die metastasen voorspellen. In **hoofdstuk 5** onderzochten wij of invasiediepte van de primaire tumor occulte lymfekliermetastaserings kan voorspellen in 199 patiënten. In 64 patiënten werd lymfekliermetastaserings aangetroffen en in deze groep was de gemiddelde invasiediepte hoger dan bij patiënten zonder metastasen (6.6 mm vs. 4.7 mm, $p = 0.003$). De “receiver operating characteristic (ROC)” curve toonde een waarde onder de curve van 0.65, met een optimaal afkappunt bij 3.4 mm invasiediepte (sensitiviteit 83%, specificiteit 47%). Van alle patiënten met tumoren ≤ 3.4 mm had echter nog steeds 15% (11/74) regionale metastasen. Naar onze mening zou op basis van deze resultaten de SWK-procedure aan elke patiënt met een vroeg-stadium mondholtcarcinoom moeten worden aangeboden teneinde de hals te stadiëren, ongeacht de invasiediepte van de primaire tumor.

De mogelijk predictieve waarde van invasiediepte komt ook tot uiting in het nieuwe TNM-classificatiesysteem (8^e editie), waarin invasiediepte wordt opgenomen als histopathologische determinant voor klinische en pathologische T-stadiëring. In de nieuwe classificatie wordt een invasiediepte > 5 mm gebruikt voor “upstaging” van T1 naar T2 en bij een invasiediepte van > 10 mm “upstaging” naar T3. Wij classificeerden onze patiënten volgens zowel het 7^e als het 8^e TNM classificatiesysteem, wat resulteerde

in een grote verschuiving naar hogere T stadia. Bij overlevingsanalyses resulteerde het gebruik van de 8e TNM-classificatie echter slechts in een iets (niet significant) beter onderscheid voor regionale ziektevrije overleving in vergelijking met de 7e editie. De totale overleving en ziektespecifieke overleving verschilden helemaal niet tussen beide edities.

In de laatste hoofdstukken van dit proefschrift wordt de focus gelegde op nieuwe mogelijkheden van het gebruik van de SWK-procedure en op verbeteringen van de huidige procedure. Alle literatuur richt zich vooralsnog op patiënten met een niet eerder behandelde hals. Mede gezien de relatief vaak voorkomende lokale recidieven en tweede primaire tumoren bij orale plaveiselcelcarcinomen, hebben wij gekeken of ook bij patiënten met een reeds behandelde hals de SWK-procedure van toegevoegde waarde is. In samenwerking met drie Nederlandse hoofd-halscentra hebben wij retrospectief de nauwkeurigheid van de SWK-procedure geanalyseerd bij 53 patiënten (**hoofdstuk 6**). Op beeldvorming kon bij 87% van de patiënten tenminste 1 SWK worden gedetecteerd, en peroperatief kon in deze groep bij 93% daadwerkelijk een SWK worden geogost. Deze getallen zijn iets lager in vergelijking met patiënten die niet eerder in de hals zijn behandeld. Vermeldenswaard is dat bij alle patiënten bij wie geen SWK kon worden geïdentificeerd radiotherapie op de hals was gegeven in het verleden, soms in combinatie met een operatie. Patiënten met een SWK-procedure in de voorgeschiedenis hadden echter geen lagere detectiewaarden, wat suggereert dat de SWK-procedure voor minder schade aan de lymfevaten zorgt. Aangenomen dat lymfedrainage normaliter wordt verwacht in halslevels I-III bij mondholtectcarcinomen, zagen wij bij 30% (13/43) van de patiënten onverwachte drainage. Dit is aanmerkelijk hoger dan bij patiënten met een niet eerder behandelde hals. Deze bevindingen versterken de waarde van de SWK-procedure om individuele lymfedrainagepatronen te identificeren. In deze studie hadden drie patiënten een positieve SWK en slechts één patiënt vertoonde een regionaal recidief tijdens follow-up, resulterend in een sensitiviteit van 75% en een negatief voorspellende waarde van 98%. Het lage aantal regionale metastasen kan mogelijk worden verklaard door de nauwkeurige follow-up na behandeling van hun eerste primaire tumor. Vanwege dit lage aantal patiënten met regionale metastasen, kan het prematuur zijn om te concluderen dat de SWK-procedure betrouwbaar is bij patiënten met een behandeling van de hals in het verleden. Een negatief voorspellende waarde van 98% suggereert echter dat de procedure op zijn minst veelbelovend is en verder onderzoek rechtvaardigt.

In de eerste decennia (vanaf 1977) werd SWK-identificatie alleen gedaan met planair statische en dynamische lymfoscintigrafie. In 2003 werd SPECT-CT voor het eerst geïntroduceerd voor identificatie van de SWK bij het mondholtecarcinoom. Om de toegevoegde waarde van SPECT-CT te bepalen, analyseerden wij 66 patiënten waarbij de planaire lymfoscintigrafie werd vergeleken met SPECT-CT (*hoofdstuk 7*). In één patiënt kon op beide beeldvormende technieken geen SWK worden gevonden (identificatie ratio 98%). In 22% (14/65) van de patiënten toonde de SPECT-CT in totaal 15 extra SWKen. In twee van deze additionele SWKen werd een metastase gevonden, met als gevolg dat bij 3% van de patiënten regionale metastasen werden aangetroffen door SPECT-CT. In totaal werden bij 10 patiënten metastasen in de SWK gevonden en bij twee van deze patiënten (20%) werd de positieve SWK geïdentificeerd door SPECT-CT. We ontdekten dat vijf SPECT-CT scans nodig zijn om één extra SWK te identificeren. Om één extra positieve SWK te tonen, moeten er 34 SPECT-CT scans worden gemaakt. In tegenstelling tot het vinden van additionele SWKen, verminderde SPECT-CT ook bij vijf patiënten het aantal SWKen ten opzichte van planaire lymfoscintigrafie (bijvoorbeeld injectieplaats in plaats van SWK).

Daarnaast werd beoordeeld of er sprake was van toegevoegde waarde met de SPECT-CT ten aanzien van preoperatieve topografische oriëntatie en anatomische informatie. SPECT-CT werd belangrijk geacht als de chirurg op basis van de aanvullende informatie waarschijnlijk een andere (of meer nauwkeurige) chirurgische benadering zou kiezen. Dit werd waargenomen bij 3% van de patiënten (2/65). Levels waarin de SWKen zich bevonden werden bij 28% van de patiënten aangepast op basis van SPECT-CT. Vanzelfsprekend verschaft SPECT-CT bij de rest van de patiënten een betere topografische oriëntatie voor de chirurg, maar waren wij van mening dat de procedure ook veilig had kunnen worden uitgevoerd met alleen planaire lymfoscintigrafie. Onze studie concludeerde dan ook dat SPECT-CT additionele (en soms ook metastase bevattende) SWKen identificeert en dat het gebruik van SPECT-CT nuttig kan zijn voor het preoperatief plannen van de chirurgische benadering.

In *hoofdstuk 8* van dit proefschrift onderzochten wij een nieuwe radioactieve tracer, [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept (Lymphoseek ®). Deze tracer is specifiek ontwikkeld voor de detectie van SWKen. [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept heeft een kleinere partikelgrootte dan het routinematig gebruikte [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid en bindt specifiek aan de CD206 receptor in macrofagen. Dit zou moeten resulteren in een snellere klaring bij de injectieplaats, een hoge retentie van de tracer in de SWK en minimale drainage richting tweede echelon klieren. Deze karakteristieken zouden met name nuttig

zijn bij het verminderen van het eerder benoemde "shine-through" fenomeen bij mondbodemcarcinomen. Prospectief onderzochten wij zowel [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept als [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid bij 20 patiënten met een vroeg-stadium mondholtcarcinoom. Elke patiënt kreeg beide tracers toegediend om lymfedrainagepatronen te vergelijken tussen beide tracers in dezelfde patiënt. Uitgangspunten waren hierbij de klaring van de tracer bij de injectieplaats en de uptake van de tracer in de SWK. De resterende radioactiviteit op de injectieplaats was significant lager voor [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept (29%; $\text{SD} \pm 7.6$), vergeleken met [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid (60.9%; $\text{SD} \pm 16.1$) ($p < 0.001$). De radioactieve opname in de SWKen was significant hoger voor [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid vergeleken met [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept (respectievelijk 3.16% vs. 1.95%, $p = 0.01$). Er waren geen verschillen met betrekking tot het aantal SWKen, het aantal tweede echelon klieren of de verhouding tussen SWK en injectieplaats. Er was een uitstekende interobserver-overeenkomst voor beide tracers. Concluderend stelden wij dat [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept een lagere resterende radioactiviteit bij de injectieplaats liet zien, maar tegelijkertijd een verminderde uptake in de SWK. Dit resulteert dan ook in een niet significant verschillende verhouding SWK tot injectieplaats met de routinematig gebruikte [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid. Verder onderzoek is noodzakelijk om de daadwerkelijke werkzaamheid van [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept te onderzoeken in patiënten met mondholtcarcinomen.

CONCLUSIE

Dit proefschrift concludeert dat de SWK-procedure een betrouwbare methode is voor het detecteren van occulte lymfekliermetastasen bij patiënten met een vroeg-stadium mondholtcarcinoom. De SWK-procedure biedt bij elke patiënt een individueel lymfedrainagepatroon en kan ook worden toegepast bij patiënten die al eerder in de hals zijn behandeld. Ondanks de goede accuratesse is er nog steeds ruimte voor verbetering. In de nabije toekomst zou het onderzoek zich moeten concentreren om de procedure te verbeteren bij patiënten met een tumor in de mondbodem. Het veelbesproken "shine-through" fenomeen beperkt de toepasbaarheid van de SWK-procedure bij deze patiënten. Dit proefschrift onderzocht onder meer de waarde van SPECT-CT en het gebruik van een nieuwe radioactieve tracer ([^{99m}Tc]Tc-tilmanocept) om dit fenomeen te verminderen. Tot dusverre moet echter worden geconcludeerd dat beide technieken weliswaar veelbelovend zijn, maar niet probleemoplossend. De techniek waarbij peroperatief routinematig level I wordt geëxploreerd dient derhalve te moeten worden geïmplementeerd totdat de nauwkeurigheid van de SWK-procedure

is verbeterd tot een niveau dat vergelijkbaar is met dat van andere tumorlocaties in de mondholte.

De SWK-procedure bij het vroeg-stadium mondholtcarcinoom krijgt de laatste jaren wereldwijd steeds meer aandacht en wordt steeds vaker ingezet als diagnostische methode. Dit proefschrift levert bewijs voor de toepasbaarheid en geschiktheid van deze procedure. Daarnaast stelt dit proefschrift enkele tekortkomingen vast die in de nabije toekomst verder dienen te worden onderzocht.