

VU Research Portal

Minimally invasive diagnostics for occult lymph node metastases in head and neck cancer

Flach, G.B.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Flach, G. B. (2016). *Minimally invasive diagnostics for occult lymph node metastases in head and neck cancer*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

CHAPTER 12

Nederlandse samenvatting



SAMENVATTING

Hoofd-halskanker is wereldwijd het 9e meest voorkomende tumortype. Sublokalisaties van hoofd-halskanker betreffen de mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx. Ziektestadiering wordt gedaan middels het TNM-classificatiesysteem: tumoruitbreiding (T), aanwezigheid van lymfkliermetastasen (N) en aanwezigheid van afstandsmetastasen (M). Het TNM-stadium is belangrijk aangezien het de therapeutische opties bepaalt. De status van de hals, of er lymfkliermetastasen zijn of niet, is één van de meest belangrijke prognostische factoren. Met de huidige conventionele diagnostische onderzoeken is het stadiëren van de hals onvoldoende accuraat, met name bij patiënten met een klinisch negatieve (cN0) hals.

Het is bekend dat bij patiënten met een cT1-T2N0 plaveiselcelcarcinoom van de mondholte het risico op occulte (klinisch niet-detecteerbare) lymfkliermetastasen ongeveer 30% is. Bij deze patiënten is het beleid ten aanzien van de hals al jaren onderwerp van discussie. Het dilemma bestaat uit te kiezen voor een electieve behandeling van de hals middels een halsklierdissectie, wat betekent dat occulte lymfkliermetastasen worden verwijderd, maar waarbij de meerderheid (60-70%) van de patiënten deze behandeling onnodig zal ondergaan. Of te kiezen voor observatie van de hals met het nadeel dat 30-40% van de patiënten lymfkliermetastasen ontwikkelen die in een later stadium worden ontdekt en dan alsnog behandeld moeten worden. Om onnodige halsklierdissecties te voorkomen, is observatie van de hals een acceptabele optie mits lymfkliermetastasen alsnog tijdig worden ontdekt. Echogeleide dunne naald aspiratie cytologie (USgFNAC) is de meest betrouwbare conventionele techniek om lymfkliermetastasen te detecteren, en kan eenvoudig regelmatig worden uitgevoerd gedurende follow-up. Een andere oplossing voor dit dilemma is de preoperatieve diagnostiek naar lymfkliermetastasen in de hals te verbeteren en nauwkeuriger maken.

De schildwachtklierprocedure (sentinel node biopsy, SNB) is een diagnostische methode die de lymfklieren met het hoogste risico op lymfkliermetastasen, de zogeheten schildwachtklieren, opspoorde om zorgvuldig te onderzoeken middels gedetailleerd histopathologisch onderzoek. Wanneer een schildwachtklier een lymfkliermetastase bevat, wordt de hals in principe behandeld middels een halsklierdissectie. Wanneer er geen lymfkliermetastase gevonden wordt in de schildwachtklier, zal geen behandeling van de hals plaatsvinden en zal de patiënt poliklinisch worden vervolgd. Met accuratere diagnostiek van de cN0 hals, krijgt de patiënt behandeling op maat.

Het doel van dit promotieonderzoek was hoe met behulp van minimaal invasieve diagnostische strategieën sturing gegeven kan worden aan management van de cN0 hals bij patiënten met T1-T2 mondholtecarcinoom. Hiervoor werd een retrospectieve survival analyse uitgevoerd van een 'wait and scan' beleid met regelmatige USgFNAC gedurende follow-up bij patiënten met een cT1-T2N0 mondholtecarcinoom; er vond een prospectieve observatiestudie plaats waarin de schildwachtklierprocedure (SNB) als diagnostische work-up bij cT1-T2N0 mondholtecarcinoom patiënten ter detectie van occulte lymfkliermetastasen werd geëvalueerd; het toepassen van SNB bij patiënten met eerdere behandeling van mondholte of hals werd onderzocht; de toegevoegde waarde van late lymfoscintigrafie ten behoeve van de accuratesse van SNB werd geëvalueerd; er vond een analyse van de interobserver variabiliteit bij de interpretatie van lymfoscintigrafische scans plaats; de kwaliteit van leven en kosten-effectiviteit van SNB werd onderzocht, en tenslotte vond evaluatie van de toepassing van SNB in een andere tumorlokalisatie, het larynxcarcinoom, plaats.

Voor de introductie van SNB in de jaren 1990 en 2000, was in het VU medisch centrum (VUmc) observatie van de cN0 hals op basis van USgFNAC de behandelstrategie bij patiënten met cT1-T2N0 mondholtecarcinoom. Deze observationele strategie bestond uit een zogeheten 'wait and scan' (W&S) beleid met stricte follow-up met USgFNAC van de hals om lymfkliermetastasen die pas later detecteerbaar zijn alsnog tijdig op te sporen. Eerdere studies vanuit VUmc hebben aangetoond dat met een W&S beleid een hoge 'salvage rate' (succesvolle curatieve behandeling na alsnog ontstaan van lymfkliermetastasen) kan worden bereikt.

We hebben een studie uitgevoerd naar survival (overleving) met dit beleid. De studie die is beschreven in **hoofdstuk 2** betreft een retrospectieve survival analyse van patiënten met een cT1-T2N0 mondholtecarcinoom die behandeld waren met transorale excisie voor de primaire tumor en een W&S beleid voor de hals. Het doel was om de overleving met het W&S beleid te onderzoeken.

Van de 285 geïncludeerde patiënten, volgden 234 patiënten het W&S follow-up beleid en 51 patiënten hadden een electieve halsklierdissectie (END) ondergaan. De overlevingscijfers van beide groepen werd vergeleken en er werd gecorrigeerd voor variabelen die de uitkomst konden beïnvloeden (confounders).

Van de patiënten met W&S ontwikkelden 27,8% alsnog een lymfkliermetastase waarvoor zij behandeld werden met een halsklierdissectie. De 5-jaars ziekte specifieke (DSS) overleving en 5-jaars algehele overleving (OS) waren respectievelijk 94,2% en 81,6%. W&S patiënten met lymfkliermetastasen in de follow-up hadden een 5-jaars DSS en OS van respectievelijk 80,0% en 61,8%. Van de END patiënten bij wie een lymfkliermetastase in het dissectiepreparaat was gediagnosticeerd, waren de 5-jaars DSS en OS respectievelijk 81,3% en 64,2%. De overlevingsdata van W&S en END patiënten waren niet significant verschillend. Van de W&S patiënten met alsnog gediagnosticeerde lymfkliermetastasen had 90,6% naast een halsklierdissectie ook postoperatieve radiotherapie van de hals nodig, tegenover 55,0% van de END patiënten met lymfkliermetastase.

Wij concludeerden dat een W&S strategie met stricte USgFNAC gedurende follow-up is gerechtvaardigd aangezien het de overleving niet negatief beïnvloedt. Met deze strategie kan een onnodige halsklierdissectie met bijkomende morbiditeit worden voorkomen in 72,2% van de patiënten. Voor het kleine aantal patiënten dat gedurende follow-up alsnog een lymfkliermetastase blijkt te hebben, was intensievere behandeling nodig met adjuvante radiotherapie. Om het aantal patiënten dat deze intensievere behandeling nodig heeft te reduceren, is een accuratere preoperatieve diagnostische methode nodig om de cN0 hals te stadiëren.

In **hoofdstuk 3** is de accuratesse van SNB onderzocht bij patiënten met een klein mondholte- en orofarynxcarcinoom met cN0 hals. Het betrof een Nederlandse multicenterstudie met 4 deelnemende centra en gezamenlijk werden 62 patiënten met cT1-T2 mondholte- en orofarynxcarcinoom en cN0 hals op basis van USgFNAC geïncludeerd. Alle patiënten ondergingen preoperatief een lymfoscintigram en peroperatief werden schildwachtklieren (SN) met behulp van een gamma probe opgespoord. Patiënten met SNB negatieve uitslag (geen lymfkliermetastase) werden geobserveerd gedurende follow-up, en patiënten met SNB positieve uitslag (lymfkliermetastase) ondergingen een halsklierdissectie, radiotherapie of een combinatie van beide. Met SNB werden lymfkliermetastasen ontdekt in 32% (20/62) van de patiënten. Van de 42 patiënten met SNB negatieve uitslag ontwikkelden er 5 alsnog een lymfkliermetastase, en 4 van hen konden alsnog succesvol worden behandeld. De ziektevrije (DFS), algehele (OS) en ziekte specifieke (DSS) overleving van de SNB negatieve patiënten waren respectievelijk 72,0%, 92,7% en 97,4%. Voor SNB positieve patiënten waren deze respectievelijk 73,7%, 79,7% en 85,0% (DFS: $p = 0,916$, OS: $p = 0,134$, DSS: $p = 0,059$, respectievelijk). Met SNB kon het risico op occulte

lymfkliermetastasen worden gereduceerd van 40 naar 8%. De sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van SNB waren respectievelijk 80% en 88%. De regionale controle was 97% bij SNB negatieve patiënten en 95% bij SNB positieve patiënten.

Deze studie toonde aan dat met SNB het risico op occulte lymfkliermetastasen bij patiënten met cT1-T2N0 mondholte- en orofarynxcarcinoom substantieel wordt gereduceerd en excellente regionale controle wordt bereikt.

Het is bekend dat eerdere behandeling van de hals (bijv. halsklierdissectie en/of (chemo)radiotherapie) invloed heeft op de lymfedrainage en dat het originele lymfedrainage patroon kan worden veranderd of geblokkeerd. Het kan daarom zijn dat in geval van een lokaal recidief of tweede primaire tumor, behandeling van de hals uit andere halslevels zal moeten bestaan dan in de oorspronkelijke situatie verwacht mag worden. In **hoofdstuk 4** is een prospectieve observationele studie uitgevoerd om de klinische toepassing van SNB bij 22 patiënten met mondholte- of orofarynxcarcinoom en een eerder behandelde hals te onderzoeken.

Bij 4/22 (18%) van de patiënten was uitsluitend de contralaterale hals eerder behandeld. Bij alle 4 de patiënten konden SNs worden geïdentificeerd, onverwachte lymfedrainage werd gezien in 25% van de patiënten en 75% had een lymfkliermetastase in de SN. Bij 18/22 (82%) van de patiënten was de ipsilaterale hals of de hals beiderzijds eerder behandeld. Van deze patiënten was de SN detectie waarde 83%. Bij 7% werd een lymfkliermetastase gevonden en 67% had onverwachte lymfedrainage patronen. De mediane follow-up was 22 maanden. Regionale tumor controle en negatief voorspellende waarde waren beide 100%.

Conclusies uit deze studie waren dat SNB uitvoerbaar en nauwkeurig is bij patiënten met mondholte- en orofarynxcarcinoom en eerder behandelde hals, en tot excellente regionale tumor controle leidt. Met SNB worden individuele lymfedrainage patronen in kaart gebracht die afwijkend van normaal kunnen zijn vanwege eerdere behandeling van de hals.

Beeldvormende diagnostiek moet nuttig en efficiënt zijn. In **hoofdstuk 5** werd de klinisch toegevoegde waarde van een late fase lymfoscintigram geëvalueerd. Van 60 patiënten met cT1-T2N0 mondholtecarcinoom werden in retrospectieve opzet de lymfoscintigrafische scans van zowel de vroege (direct na injectie van ^{99m}Tc-nanocoll) als late fase (2-4 uur na injectie) beoordeeld. Foci zichtbaar op de late fase scans werden als volgt gecategoriseerd: (a) geen additionele foci zichtbaar die als SNs kunnen worden beschouwd; (b) additionele foci zichtbaar die als SNs kunnen worden beschouwd; (c) foci alleen zichtbaar op late fase scan. De histopathologische resultaten van de chirurgisch verwijderde SNs werden gekoppeld aan de corresponderende foci.

Bij alle 60 patiënten kon een zichtbaar focus op het lymfoscintigram worden geïdentificeerd als SN. Met de vroege fase scan kon in 51/60 (85%) van de patiënten tenminste één focus worden gevisualiseerd, terwijl bij 9/60 (15%) uitsluitend op de late fase scan een focus zichtbaar was. Van deze laatste 9 patiënten bleek het mondholte carcinoom niet in de mobiele tong of mondbodem gelokaliseerd te zijn. Bij patiënten met paramediane en op de middellijn gelegen tumoren werd in de meerderheid (83%) bilaterale lymfedrainage gezien, waarbij dit in de helft van de gevallen uitsluitend op de late fase scan zichtbaar was. Bij 14/51 (27%) patiënten toonde het late fase lymfoscintigram additionele foci die als SN werden beschouwd, waardoor de chirurgische procedure uitgebreider werd met verwijdering van meer SNs. In deze additionele zichtbare foci werden met histopathologisch onderzoek geen lymfkliermetastasen gevonden. Deze additioneel verwijderde SNs bleken dus klinisch niet relevant,

aangezien in die patiënten alle SNs die reeds met de vroege fase scan zichtbaar waren, de hals correct hadden gestadieerd.

De resultaten van deze studie impliceren dat een additionele late fase lymfoscintigram uitsluitend nuttig is bij patiënten met een mondholtcarcinoom met andere lokalisatie dan de mobiele tong of mondbodem en bij patiënten met paramediane en over de middellijn gelegen tumoren.

Adequate interpretatie van het zichtbare lymfedrainage patroon is een essentiële stap in de SNB procedure. Bij het mondholtcarcinoom kan identificatie van de SN een uitdaging zijn wanneer meerdere foci zichtbaar zijn op het lymfoscintigram. In **hoofdstuk 6** werd de interpretatie van lymfoscintigrafische beeldvorming geanalyseerd. Om de SNB procedure accuraat maar minimaal invasief te houden, is kritische interpretatie van het lymfoscintigram van groot belang met het onderscheiden van eerste echelon lymfeklieren met ware SNs en tweede echelon lymfeklieren. We voerden een interobserver studie uit om de interobserver variabiliteit te onderzoeken van lymfoscintigrafische scans beoordelen met identificatie van SNs.

Zestien observers (hoofd-halschirurgen, nucleair geneeskundigen of teams van beide) uit verschillende Europese instituten werden gevraagd om de lymfoscintigrammen van 9 patiënten met in totaal 47 zichtbare foci (3-9 per patiënt) te beoordelen en SNs te identificeren volgens een schaal met drie opties 'ja/twijfel/nee'. De interobserver variabiliteit werd berekend met kappa (K) analyse en lineair gewogen paarsgewijze vergelijking van de observers. Zowel een conservatieve (twijfel geïnterpreteerd als nee) als een sensitieve (twijfel geïnterpreteerd als ja) strategie werden geanalyseerd met paarsgewijze kappa analyse.

De interobserver variabiliteit van alle casus met gebruikmaking van een 3-puntsschaal leverde een matige overeenkomst (71%, $K_w = 0,29$). Zowel de conservatieve als de sensitieve analyse leverden een gemiddelde overeenkomst: conservatief $K = 0,44$ (in 80% van de foci oordeelden de observers overeenkomstig) en sensitief 81%, $K = 0,42$ (81% overeenkomstig). De aanwezigheid van meerdere zichtbare foci en bilaterale lymfedrainage op het lymfoscintigram resulteerde in een lagere overeenkomst, terwijl interpretatie door multidisciplinaire observers (team) en meer ervaren observers tot een grotere overeenkomst leidde.

Met de resultaten van deze studie kan worden geconcludeerd dat er tussen observers variatie bestaat bij de interpretatie van lymfoscintigrafische beelden met een gemiddelde overeenkomst (agreement). Om de interobserver agreement te kunnen verbeteren zijn specifieke richtlijnen voor interpretatie nodig.

SNB is van klinische waarde bij de detectie van occulte lymfkliermetastasen in mondholt- en orofarynxcarinomen, maar bij andere tumoren in het hoofd-halsgebied is de toepassing van SNB nog in een onderzoeksfase. Bij patiënten met een larynxcarcinoom en cN0 hals die een totale laryngectomie zullen ondergaan, wordt meestal beiderzijds een electieve halsklierdissectie uitgevoerd. Gebaseerd op het risico op occulte lymfkliermetastasen is de beslissing om een electieve halsklierdissectie uit te voeren niet gemakkelijk. In **hoofdstuk 7** is de uitvoerbaarheid van SN detectie en de potentiële accuratesse van SNB onderzocht bij patiënten met cN0 larynxcarcinoom gepland voor totale laryngectomie en beiderzijds electieve halsklierdissectie. Bij aanvang van de operatie werd endoscopisch 40 MBq ^{99m}Tc -nanocol peritumoraal geïnjecteerd. Er werd geen lymfoscintigram gemaakt. De operatie werd uitgevoerd, en ex vivo werden met een gamma probe in het resectiepreparaat de SNs geïdentificeerd en vervolgens gemarkeerd. Deze SNs werden uitvoering histopathologisch onderzocht. De uitslag van histopathologisch onderzoek van de gehele halsklierdissectie diende als referentiestandaard.

Er werden 19 patiënten geïnccludeerd, bij 13 patiënten was de hals niet eerder behandeld geweest, bij de andere 6 patiënten wel. SNs konden succesvol worden geïdentificeerd in

68,4% (13/19) van de patiënten en het identificatiepercentage was significant beter bij patiënten zonder eerder behandelde hals (92,3% versus 16,7%, $p < 0,01$). Bij 4/13 (30,7%) patiënten met geïdentificeerde SNs werd een lymfkliermetastase in de SN gevonden. De sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van SNB waren respectievelijk 80,0% en 87,5%.

Deze studie toonde aan dat identificatie van de SN uitvoerbaar is tijdens laryngectomie bij patiënten met een larynxcarcinoom zonder eerdere behandeling van de hals. Er zijn meer studies nodig om het nut en de accuratesse van SNB bij een totale laryngectomie te onderzoeken.

Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en psychologische aspecten van een behandeling krijgen steeds meer aandacht in het zorgproces. Van de studie in **hoofdstuk 8** was het primaire doel om prospectief de impact van een SNB gebaseerde behandelstrategie (observatie indien SNB negatief (SNB-) en aanvullende halsklierdissectie indien SNB positief (SNB+)) bij patiënten met cT1-T2N0 mondholtecarcinoom te evalueren in termen van kwaliteit van leven, psychische belasting en schouder functie gedurende de periode vanaf diagnose tot 6 maanden follow-up. Secundaire doelen waren evaluatie van de schouderfunctie na 2 jaar follow-up en evaluatie van het patiënten perspectief ten aanzien van behandeling van de cN0 hals: voorkeur voor een electieve halsklierdissectie (END) of een op SNB gebaseerde strategie.

Alle 52 patiënten (39 SNB-, 13 SNB+) vulden de volgende vragenlijsten in op vaste meetpunten (baseline, na diagnose SNB, en na 6 maanden follow-up): EORTC QLQ-C30 (quality of life-cancer module), QLQ-H&N35 (quality of life-head and neck cancer module), HADS (hospital anxiety and depression scale), IES (impact of event scale) en SDQ (shoulder disability questionnaire). Objectieve schouderfunctie testen werden na 2 jaar follow-up uitgevoerd. Interviews betreffende het patiënten perspectief werden uitgevoerd na 4,5 maand follow-up.

De uitkomsten van de vragenlijsten QLQ-C30, QLQ-H&N35, HADS, IES en SDQ gedurende de verschillende metingen in de tijd waren niet significant verschillend tussen SNB- en SNB+ patiënten. Met de IES werd in beide groepen geen verhoogd risico op piekeren of vermijding gevonden. Schouderklachten waren na 6 maanden follow-up significant hoger, maar herstelden weer na 2 jaar follow-up. Objectieve schoudermetingen gedurende late follow-up toonden geen verschil tussen SNB- en SNB+ patiënten, maar SNB+ patiënten ervaarden wel vaker een verdoofd gevoel in de hals. De meeste patiënten prefereerden een SNB gebaseerde behandelstrategie boven END.

Met deze studie werd geconcludeerd dat de impact van het ondergaan van een SNB gebaseerde behandelstrategie bij het cT1-T2 mondholtecarcinoom vergelijkbaar is voor SNB- en SNB+ patiënten in termen van kwaliteit van leven, psychische belasting en schouderfunctie. De meeste patiënten verkiezen een SNB gebaseerde behandelstrategie boven END.

In **hoofdstuk 9** is een studie naar kosteneffectiviteit uitgevoerd. Wanneer een nieuwe behandelstrategie is ontwikkeld en is voorgesteld als standaard methode, dan is deze bij voorkeur kosteneffectief ten opzichte van voorgaande behandelstrategieën. Een model was vervaardigd om de kosteneffectiviteit te berekenen van verschillende behandelstrategieën ter detectie van occulte lymfekliermetastasen bij het cT1-T2 mondholtecarcinoom. Een beslisboom gevolgd door Markov model werd ontwikkeld om de kosteneffectiviteit van de volgende strategieën te vergelijken: (a) USgFNAC, (b) SNB, (c) USgFNAC

en indien negatief, SNB, en (d) END. Data van 62 patiënten werden verzameld vanuit vier Nederlandse ziekenhuizen. Utiliteiten werden bepaald middels de EQ-5D vragenlijst en data werden verkregen uit de medische dossiers. Kosten werden berekend vanuit ziekenhuisperspectief (tarieven 2015 Euro's). De cyclusduur was 1 jaar, met extrapolatie naar tijdshorizonten van 5 jaar, 10 jaar en levenslang. Onzekerheid werd onderzocht met scenarioanalyses en probabilistische gevoeligheidsanalyses.

Met een 5- en 10-jaar tijdshorizon, heeft SNB het hoogste aantal additionele 'quality-adjusted life years' (QALYs, 0,12 en 0,26, respectievelijk) tegenover de laagste additionele kosten (€ 56 en € 74, respectievelijk) vergeleken met strategie (a) (USgFNAC). Met een levenslang tijdshorizon heeft END het hoogste aantal additionele QALYs (0,55) tegenover additionele kosten van € 1.626 per gewonnen QALY vergeleken met USgFNAC. Met veranderen van aannames, in de duur van de (dis)utiliteiten (≥ 5 jaar) of verbetering van de sensitiviteit van SNB ($\geq 3\%$), blijkt SNB de gunstigste strategie voor elke tijdshorizon te zijn.

De resultaten van deze studie laten zien dat SNB kosteneffectief is bij patiënten met cT1-T2N0 mondholtcarcinoom. SNB kan de optimale strategie voor alle tijdshorizonten zijn wanneer de sensitiviteit enkele percentages hoger ligt dan in deze studie.