

Schildwachtkliebiopsie ten onrechte nagelaten

# Ongelijke zorg bij melanoom

Kevin Wevers,  
Chirurgische oncologie, UMCG,  
Groningen

Maaïke van der Aa,  
 Integraal Kankercentrum  
 Nederland, Utrecht

Harald Hoekstra,  
Chirurgische oncologie, UMCG,  
Groningen

Correspondentieadres:  
h.j.hoekstra@chir.umcg.nl;  
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling  
gemeld.

Bij een melanoom is de  
schildwachtkliebiopsie een  
stadiërende ingreep met een  
minimale morbiditeit.

beeld: Wikimedia

Bij melanoompatiënten met een beter inkomen en een hoger opleidingsniveau wordt in Nederland vaker een schildwachtkliebiopsie uitgevoerd. Dat is opmerkelijk omdat aanvullende lymfeklierdissectie de overleving sterk verbetert.

**D**e incidentie van melanoom in Nederland is de afgelopen twintig jaar bijna verdubbeld en bedraagt momenteel 25 per 100.000 per jaar.<sup>1</sup> In 2011 zal bij ongeveer 4500 Nederlanders de diagnose melanoom worden gesteld.<sup>1</sup> De prognose van deze aandoening hangt af van de dikte van het melanoom (Breslowdikte in millimeters), de aanwezigheid van intacte epidermis (ulceratie) en de celdelingactiviteit (mitose-index).<sup>2</sup> Gerandomiseerde multicenteronderzoeken hebben de chirurgische excisiemarges gedefinieerd: 1 of 2 cm afhankelijk van dikte van het melanoom (In 1995 startte onder leiding van Morton de

Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT). In dit tot nu toe enige prospectief gerandomiseerde onderzoek werden patiënten met een melanoom (Breslowdikte > 1 mm of ten minste clarkniveau IV) gerandomiseerd. Hierbij onderging de ene groep patiënten een schildwachtkliebiopsie en indien de schildwachtklie tumorpositief was aansluitend een lymfeklierdissectie. Bij de controlegroep werd geen schildwachtkliebiopsie uitgevoerd maar werd geobserveerd. Indien in de follow-upperiode kliermetastasering optrad, werd een therapeutische klierdissectie verricht.<sup>7</sup> In Nederland deden het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) en het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (AvL) mee aan dit onderzoek.

## Klierdissectie

Tussentijdse analyses van de MSLT-I studie lieten zien dat de morbiditeit van de ingreep gering was, dat bij bijna 80 procent van de patiënten in de aanvullende klierdissectie geen metastasen in de overige klieren meer werden gevonden, dat er een verbeterde ziektevrije overleving was voor melanomen met een Breslowdikte van 1,2-3,5 mm en dat aanvullende lymfeklierdissectie gepaard gaat met minder morbiditeit dan een therapeutische dissectie.<sup>8-11</sup>

In 2004 startte de MSLT-II-studie als vervolg op de MSLT-I-studie. In Nederland deden wederom het UMCG en het AvL mee. In de MSLT-II-studie worden patiënten met een positieve





De schildwachtklierprocedure stuit ten onrechte op een kritische houding bij specialisten.

beeld: E.C. Hsueh, St. Louis University

schildwachtklierbiopsie gerandomiseerd tussen een directe aanvullende klierdissectie of observatie. Op basis van de resultaten van de MSLT-I-studie en de start van de MSLT-II-studie werd vanaf 2004 binnen de voormalige regio van het Integraal Kankercentrum Noord Oost geadviseerd aan iedere patiënt met een melanoom > 1mm de schildwachtklierbiopsie als stadiërende ingreep aan te bieden en patiënten bij voorkeur te verwijzen voor participatie in de MSLT-II-studie. Door aan deze studie mee te doen kon immers meer inzicht worden verkregen in de optimale chirurgische behandeling van het melanoom. Heeft de beroepsgroep dit advies nu ook werkelijk overgenomen?

#### Minimale morbiditeit

Ondanks de bevindingen die volgden van de MSLT-studie werd in de CBO-richtlijn voor de

behandeling van melanoom over de indicatie voor de schildwachtklierprocedure in 2005 nog gesteld: 'De schildwachtklierprocedure is gereserveerd voor patiënten die zo goed mogelijk geïnformeerd willen zijn over de prognose. De schildwachtklierprocedure behoort niet tot de standaarddiagnostiek. De kleine kans op complicaties, het vrij hoge percentage fout-negatieve bevindingen en de mogelijke verhoogde incidentie van in-transitmetastasen dienen bij de indicatiestelling te worden betrokken'.<sup>12</sup> Op basis van onze ervaring bij 450 patiënten in de periode 1995-2009, kunnen we vaststellen dat de schildwachtklierbiopsie bij het melanoom een stadiërende ingreep is met een minimale morbiditeit.<sup>9</sup> In-transitmetastaseren is een uiting van het biologische gedrag van het melanoom en heeft géén relatie met de schildwachtklierbiopsie.<sup>9-13</sup> Hoge fout-negatieve percentages, gedefinieerd als het deel van de negatieve schildwachtklierprocedures waarbij later toch metastasen in het onderzochte klierstation uitgroeien, worden veroorzaakt door een gebrek aan ervaring met het uitvoeren van de schildwachtklierbiopsie bij het melanoom. Zowel in het UMCG als in het AvL bedraagt het fout-negatieve percentage nu minder dan 6 procent.<sup>14</sup> Opvallend was dat de kwaliteit van leven van patiënten die in het UMCG een schildwachtklierbiopsie hadden ondergaan ter stadiëring van een melanoom beter lijkt te zijn dan die van de normale populatie.<sup>15</sup>

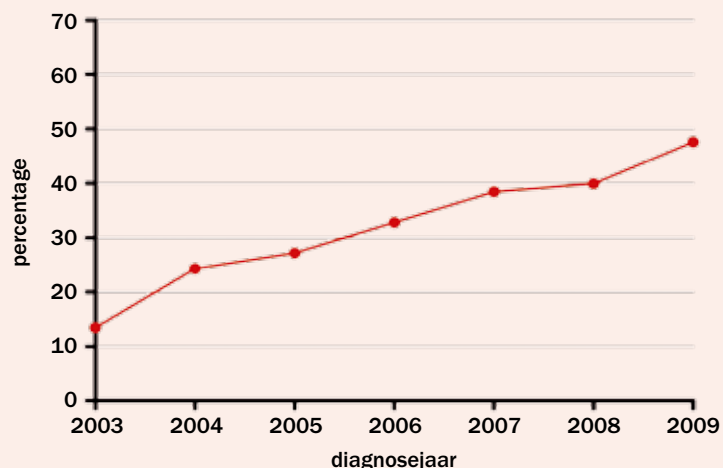
#### Ziektevrije overleving

De meest recente 4de interim-analyse van de MSLT-I-studie van patiënten met een melanoomdikte van 1,2-3,5 mm laat zien dat de ziektevrije overleving in de schildwachtklierbiopsiegroep na tien jaar 72,5 procent is, versus 64,2 procent in de controlegroep ( $p = 0,005$ ;  $HR = 0,74$ ). De werkelijke analyse moet echter worden uitgevoerd tussen patiënten die een positieve schildwachtklierbiopsie hadden en patiënten die kliermetastaseren ontwikkelden. De tienjaarsoverleving na lymfeklierdissectie van patiënten met een tumorpositieve schildwachtklier bedroeg 63,2 procent vergeleken met 36,5 procent voor de observatie-arm ( $p = 0,001$ ;  $HR = 0,49$ ).<sup>16</sup>

Figuur 1 toont een overzicht van het percentage melanoompatiënten (Breslowdikte > 1 mm) in de IKNO-regio dat sinds de advisering in 2004 in aanmerking kwam voor een schildwachtklierbiopsie en waarbij daadwerkelijk een schildwachtklierbiopsie werd uitgevoerd. Hoewel het aantal uitgevoerde schildwachtklierbiopsieën in de loop van de jaren toeneemt,

## Alleen de mondigde patiënt vraagt om een schildwachtklierbiopsie

### 1. Toepassing schildwachtklierprocedure Noord-Nederland



## SAMENVATTING

- De schildwachtklierbiopsie maakt onderdeel uit van de huidige TNM-classificatie.
- Recente analyse toont dat de aanvullende lymfeklierdissectie bij een positieve schildwachtklierbiopsie de overleving significant verbetert.
- In Noord-Nederland wordt ruim de helft van de melanoompatiënten de schildwachtklierprocedure onthouden.
- De sociaaleconomische status van de melanoompatiënt speelt een rol bij het wel of niet uitvoeren van deze ingreep.
- Specialisten die patiënten met een melanoom behandelen moeten hun kritische houding ten aanzien van de schildwachtklierprocedure herzien.

wordt de ingreep slechts toegepast bij minder dan de helft van de patiënten die daarvoor in aanmerking komen.

De schildwachtklierbiopsie maakt onderdeel uit van de 7de TNM-classificatie. In Amerika wordt bij circa de helft van de daartoe in aanmerking komende melanoompatiënten de stadiërende schildwachtklierprocedure uitgevoerd. Het toepassen van de schildwachtklierprocedure is daar geassocieerd met patiëntfactoren zoals sociaaleconomische status en het al dan niet hebben van een private ziektekostenverzekering.<sup>17, 18</sup> Het financiële argument, dat wil zeggen het al dan niet verzekerd zijn, zal bij de uitvoering van de schildwachtklierbiopsie voor patiënten met een melanoom in het Nederlandse zorgstelsel niet van toepassing zijn. Maar hoe staat het met de andere factor, de sociaaleconomische status (SES)?

### Opleidingsniveau

Sociaaleconomische status (SES) scores, die door het Sociaal en Cultureel Planbureau (SCP) zijn toegewezen aan de verschillende postcodegebieden van Nederland, geven een schatting van de SES van personen die in het betreffende postcodegebied wonen. Ze worden samengesteld uit de drie elementen: inkomen, werkgelegenheid en opleidingsniveau.

Een analyse van de SES werd verricht bij 2111 patiënten die in de periode 2004-2009 in de IKNO-regio werden geregistreerd met de diagnose melanoom > 1 mm, die derhalve in aanmerking kwamen voor een schildwachtklierbiopsie en bij wie al dan niet een schildwachtklierbiopsie was uitgevoerd.

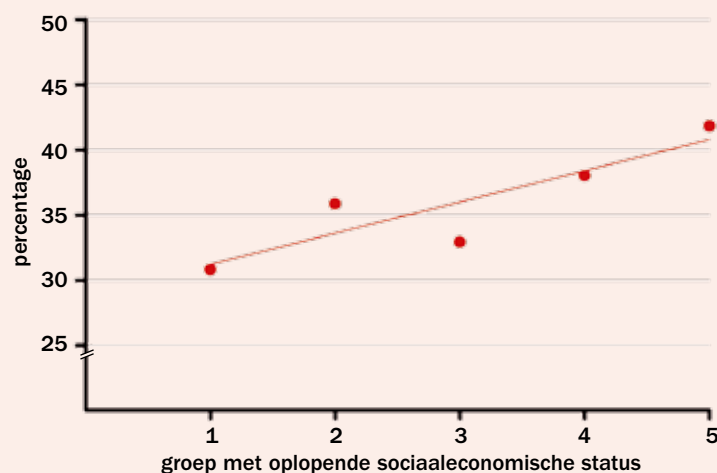
Het bleek dat patiënten met een hogere SES

significant vaker een schildwachtklierbiopsie ondergingen dan patiënten met een lagere SES. Als de patiënten worden ingedeeld in vijf gelijke groepen met oplopende SES blijkt dat de groep met de hoogste SES bijna anderhalf (relatief risico: 1,4) keer zo vaak een schildwachtklierbiopsieprocedure onderging als de groep met de laagste SES ( $p=0,001$ ) (figuur 2). Hoe deze associatie tot stand komt, door het niet aanbieden van de schildwachtklierprocedure door de behandelend specialist of door het weigeren van de procedure door de patiënt, is op basis van dit onderzoek niet te verklaren. Nog steeds zijn niet alle specialisten die een patiënt met een melanoom behandelen, overtuigd van de noodzaak van het stadiëren met de schildwachtklierbiopsie, ondanks de 7de TNM-classificatie en de gepubliceerde MSLT-I-data. Zij verschuilen zich achter het feit dat de data slechts in een abstract zijn verschenen, nog niet onderworpen zijn geweest aan een 'peer review' en niet in de richtlijn melanoom zijn opgenomen.<sup>16</sup> Het lijkt het meest aannemelijk dat niet alle specialisten de indicatie tot het verrichten van een schildwachtklierbiopsie bij de patiënt met een melanoom ter sprake brengen en dat het eerder de 'mondige, goed geïnformeerde patiënt' is die hier vaker om vraagt.

### Conclusie

De schildwachtklierbiopsie is een wezenlijk onderdeel van de behandeling van patiënten met een melanoom. De recente tussentijdse analyse van de MSLT-I-studie laat zien dat de aanvullende klierdissectie bij een positieve schildwachtklierbiopsie de kans op overleving significant verbetert. In de noordelijke regio van Nederland wordt ruim de helft van de melanoompatiënten deze stadiërende ingreep onthouden, wat de overleving negatief beïnvloedt. Helaas speelt de sociaaleconomische status van de melanoompatiënt een rol bij het wel of niet uitvoeren van deze stadiërende ingreep. Temeer nu er therapeutische winst blijkt van een aanvullende lymfeklierdissectie bij een positieve schildwachtklier, moet de kritische houding ten aanzien van de schildwachtklierprocedure door de specialisten die patiënten met een melanoom behandelen worden herzien. Bij een ziekte die algemeen een slechte reputatie heeft, is iedere overlevingswinst welkom. 

## 2. Percentage schildwachtklierprocedures per SES-groep



De voetnoten vindt u bij dit artikel op [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl).

## Voetnoten

1. Integraal Kankercentrum Nederland. [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl). 2011.
2. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional american joint committee on cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2199-205.
3. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD004835.
4. Lens MB, Dawes M, Goodacre T et al. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2002; 137: 458-61.
5. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
6. Ruers TJ, Roumen RM. Schildwachtklierbiopsie bij patiënten met mammacarcinoom: aanbevelingen voor de introductie van deze techniek. *NTvG* 1998; 142: 2237-40.
7. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00275496>.
8. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242: 302-11; discussion 311-3.
9. Vries M, Speijers MJ de, Bastiaannet E et al. Long-term follow-up reveals that ulceration and sentinel lymph node status are the strongest predictors for survival in patients with primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 681-7.
10. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-17.
11. Faries MB, Thompson JF, Cochran A et al. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multi-center Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3324-9.
12. <http://www.oncoline.nl/melanoom>
13. Pawlik TM, Ross MI, Thompson JF et al. The risk of in-transit melanoma metastasis depends on tumor biology and not the surgical approach to regional lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4588-90.
14. Veenstra HJ, Wouters MJ, Kroon B et al. Less false-negative sentinel node procedures in melanoma patients with experience and proper collaboration. *J Surg Oncol* 2011. Epub ahead of print.
15. Vries M de, Hoekstra HJ, Hoekstra-Weebers JE. Quality of life after axillary or groin sentinel lymph node biopsy, with or without completion lymph node dissection, in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2840-47.
16. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Elashoff R. Sentinel node biopsy and immediate lymphadenectomy for occult metastases versus nodal observation and delayed lymphadenectomy for nodal recurrence: fourth interim analysis of MSLT-1. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: S22-3.
17. Bilimoria KY, Balch CM, Wayne JD et al. Health care system and socioeconomic factors associated with variance in use of sentinel lymph node biopsy for melanoma in the United States. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1857-63.
18. Raval MV, Bilimoria KY, Bentrem DJ et al. Use of sentinel lymph node biopsy for melanoma in children and adolescents. *J Surg Oncol* 2010; 102: 634-9.