

Sentinel lymph node biopsy in oral cavity cancer - towards personalised diagnostics



I.J. den Toom, MD, PhD

December 3, 2020

Universiteit Utrecht

Promotors:

Prof. R. de Bree, MD, PhD

Prof. S.M. Willems, MD, PhD

Co-promotor:

B. de Keizer, MD, PhD

Dit proefschrift beschrijft één van de belangrijkste uitdagingen binnen de hoofd-hals oncologie: de stadiëring van de klinisch negatieve hals bij vroeg-stadium mondholtcarcinomen. 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.(1). Dit houdt in dat een aanzienlijk deel van deze patiënten risico heeft op metastasen. Voor het vroeg-stadium mondholtcarcinoom is dit risico ongeveer 30%.(2). 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, alhoewel dan wel vaker adjuvant radiotherapie noodzakelijk is. Aangezien lymfekliermetastasering een belangrijke prognostische factor is bij patiënten met hoofd-hals kanker, zijn verbeteringen voor de detectie van deze metastasen hard nodig.

Sinds enige jaren wordt de schildwachtklier (SWK) procedure gebruikt als diagnostisch onderzoek voor de bepaling van lymfekliermetastasering bij het vroeg-stadium mondholtcarcinoom. 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. In onze eerste, single-center studie toonden wij aan dat bij 90 patiënten de SWK-procedure een sensitiviteit van 93% en een negatief voorspellende waarde van 97% bereikte. Nadien hebben wij in een grote, landelijke studie de SWK-procedure retrospectief vergeleken met de resultaten van de electieve halsklierdissectie. De sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van beide procedures voor de detectie van occulte lymfekliermetastasering

was gelijk. Een belangrijke bevinding van deze studie was het grote verschil in accuratesse per locatie van de primaire tumour. Waar onze eerste studie al een trend liet zien richting een verminderde sensitiviteit bij tumouren gelegen in de mondbodem, vonden wij nu een significant verschil in sensitiviteit ten nadele van mondbodemcarcinomen (63% vs. 86%, $p=0,008$). Ook andere studies rapporteren deze discrepantie.(3). De meest gangbare theorie voor dit verschil is het zogenoemde "shine-through" fenomeen. Door de korte afstand tussen de primaire tumour en de SWK in level I van de hals bestaat de kans dat de peritumourale injectieplaats de uptake van radioactiviteit in de lymfeklieren overstraalt. Een ondersteuning voor het "shine-through" fenomeen als oorzaak voor de slechtere accuratesse bij mondbodemcarcinomen was de bevinding dat bij mondbodemcarcinomen het merendeel van de (gemiste) lymfekliermetastasen tijdens follow-up gevonden werden 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.

Eén van de potentiële mogelijkheden om dit "shine-through" fenomeen te reduceren is de introductie van de SPECT/CT. SPECT/CT werd in 2003 voor het eerst geïntroduceerd voor identificatie van de SWK bij het mondholtcarcinoom. Om de daadwerkelijke toegevoegde waarde van SPECT/CT te bepalen, analyseerden wij 66 patiënten waarbij planaire statische en dynamische

lymfoscintigrafie werd vergeleken met SPECT/CT. 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 extra regionale metastasen werden aangetroffen door SPECT/CT. In totaal werden bij 10 patiënten metastasen in de SWK gevonden en dus bij twee van deze patiënten (20%) werd de positieve SWK alleen geïdentificeerd door SPECT/CT. We berekenden 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. Onze studie concludeerde dan ook dat SPECT/CT additionele (en soms ook metastase bevattende) SWKen identificeert en tevens dat het gebruik van SPECT/CT nuttig kan zijn voor het preoperatief plannen van de chirurgische benadering.

Een andere manier voor mogelijke reductie van de overstraling nabij de injectieplaats is het gebruik van alternatieve tracers. Wij onderzochten de nieuwe radioactieve tracer [^{99m}Tc] Tc-tilmanocept (Lymphoseek®). Deze tracer is specifiek ontwikkeld voor de detectie van schildwachtklieren. [^{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 theoretisch 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.(4). Deze karakteristieken zouden met name nuttig zijn bij het verminderen van het eerder benoemde "shine-through" fenomeen. Prospectief onderzochten wij zowel [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept

als [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid bij 20 patiënten met een vroeg-stadium mondholtecarcinoom. Elke patiënt kreeg beide tracers toegediend om lymfedrainagepatronen te vergelijken tussen beide tracers in dezelfde patiënt. De resterende radioactiviteit op de injectieplaats was significant lager voor [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept (29%; SD±7,6), vergeleken met [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid (60,9%; SD±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=001). Er waren geen verschillen met betrekking tot het aantal SWKen, het aantal tweede echelon klieren of de verhouding tussen SWK en injectieplaats. 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, bijvoorbeeld met een hogere dosering, is noodzakelijk om de daadwerkelijke werkzaamheid van [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept te onderzoeken in patiënten met mondholtecarcinomen. Een potentiële (toekomstige) toepassing van [^{99m}Tc] Tc-tilmanocept is de mogelijkheid tot binding met PET-tracers en/of fluorescentie waarmee een tri-modale tracer, (IRD-800CW-[⁶⁸Ga]Ga-[^{99m}Tc]Tc-tilmanocept), kan worden ontwikkeld. (5). Hierdoor kan preoperatief de hoge PET resolutie worden gebruikt met daarbij vermindering van het "shine-through" fenomeen. Door de korte halfwaardetijd van [⁶⁸Ga] is het na de preoperatieve lymfoscintigrafie mogelijk om

peroperatief gebruik te maken van de conventionele gammaprobe en eventueel fluorescentie. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of hiermee de accuratesse van de schildwachtklierprocedure bij mondbodemcarcinomen even goed zal zijn als nu het geval is bij overige lokalisaties van het mondholtecarcinoom.

i.j..dentoom@umcutrecht.nl ♦

Referenties

1. de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JM, 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(2):266-72
2. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120(7):699-702
3. Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, de Bree R, Lai SY, Alvarez J, et al. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck.* 2019;41(8):2655-64
4. Vera DR, Wallace AM, Hoh CK, Mattrey RF. A synthetic macromolecule for sentinel node detection: (99m)Tc-DTPA-mannosyl-dextran. *J Nucl Med.* 2001;42(6):951-9
5. Mahieu R, Krijger GC, Ververs FFT, de Roos R, de Bree R, de Keizer B. [(68)Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymphoscintigraphy: a novel technique for sentinel lymph node imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Nov 6. doi: 10.1007/s00259-020-05101-5