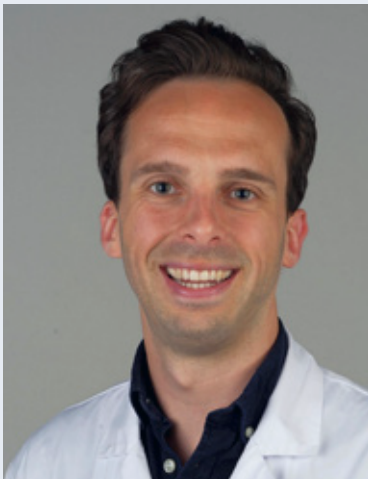


New developments in sentinel lymph node biopsy for early-stage oral cancer



R. Mahieu, MD, PhD

April 3, 2025
Universiteit Utrecht

Promotor:
Prof. R. de Bree, MD, PhD

Co-promotor:
B. de Keizer, MD, PhD

Introductie

Jaarlijks krijgen ongeveer duizend mensen in Nederland de diagnose mondholtecarcinoom (1). De aanwezigheid van lymfekliermetastasen in de hals is bepalend voor zowel de behandeling als de prognose. Daarom wordt uitgebreide diagnostiek verricht om lymfekliermetastasen op te sporen, waaronder lichamelijk onderzoek, echogeleide punctie, CT, MRI en/of [¹⁸F]FDG-PET/CT. De sensitiviteit van deze technieken is echter beperkt, wat blijkt uit het feit dat 20-30% van de patiënten ondanks een negatieve uitslag toch occulte (verborgen) lymfekliermetastasen heeft (klinisch negatieve hals; cN0) (2).

De optimale behandeling van patiënten met een cN0 vroeg-stadium mondholtecarcinoom blijft onderwerp van discussie. Enerzijds kunnen de lymfeklieren in de hals uit voorzorg operatief worden verwijderd (electieve halsklierdissectie), waarbij 70-80% van de patiënten onnodig deze omvangrijke operatie ondergaat. Anderzijds kan worden afgezien van profylactische chirurgie en alleen worden ingegrepen bij het optreden van klinisch manifeste metastasen. Deze uitgestelde behandeling gaat echter vaak gepaard met meer morbiditeit en een slechtere prognose (3).

Sinds 2007 wordt in Nederland de schildwachtklierprocedure toegepast bij patiënten met een cN0 vroeg-stadium mondholtecarcinoom. Recente gerandomiseerde studies tonen aan dat deze procedure oncologisch niet inferieur is aan een electieve halsklierdissectie (4,5). Dankzij het minder invasieve karakter en het vermogen om individuele metastaseringspatronen te detecteren, is de procedure inmiddels standaardzorg in bijna alle Nederlandse hoofd-halskankercentra.

Conventionele procedure

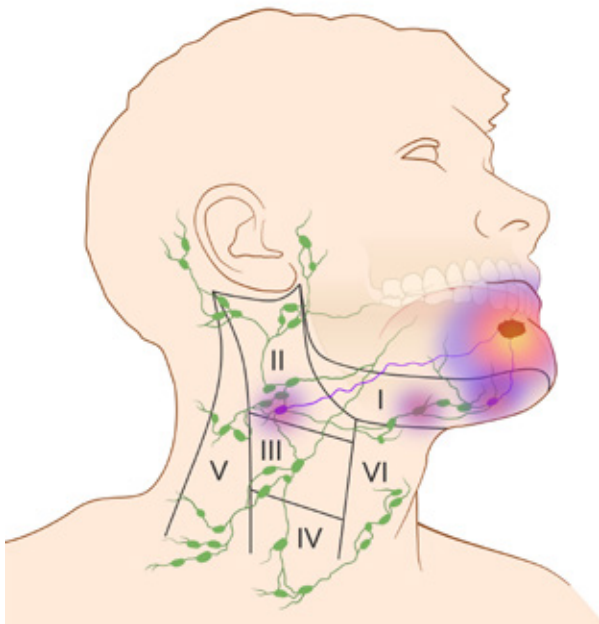
De introductie van de schildwachtklierprocedure maakte het mogelijk retrospectief uitkomsten te vergelijken met de electieve halsklierdissectie. In een cohort van 816 patiënten met een lateraal mondholtecarcinoom zonder betrokkenheid van de middenlijn, had 3,7% lymfekliermetastasen in de contralaterale hals. Waar de schildwachtklierprocedure het lymfatische systeem volgt en zo eventuele schildwachtklieren

in de contralaterale hals kan detecteren, moet bij een electieve halsklierdissectie op basis van tumorkarakteristieken worden ingeschat of de contralaterale hals ook geopereerd moet worden. Patiënten die een electieve (meestal unilaterale) halsklierdissectie ondergingen (n=365) hadden dan ook een hoger risico op het ontwikkelen van een regionaal recidief in de contralaterale hals vergeleken met patiënten die werden behandeld met behulp van de schildwachtklierprocedure (n=451, HR=2,922; p=0,030). De prognose van patiënten met een regionaal recidief in de contralaterale hals was slechter dan die van patiënten bij wie de metastasen daar vroegtijdig werden opgespoord en behandeld.

Een nadeel van de huidige schildwachtklierprocedure is de tijdsintensieve lymfoscintigrafie. Analyse van beelden van 77 patiënten liet zien dat de vroege dynamische serie kon worden verkort van 30 naar 10 minuten en dat de late statische opname slechts bij een selecte groep patiënten meerwaarde had. Hierdoor werd de totale beeldvormingsduur verkort van 92 naar 58,5 minuten, zonder verlies van diagnostische accuratesse.

Nieuwe tracers en beeldvormingstechnieken

Een belangrijke beperking van de schildwachtklierprocedure doet zich voor wanneer schildwachtklieren zich dicht bij de injectieplaats bevinden. Door de lage resolutie van de gammacamera wordt de traceractiviteit in de injectieplaats dominant, waardoor nabijgelegen schildwachtklieren niet zichtbaar zijn: het 'shine-through fenomeen'



Figuur 1. Schematische weergave van shine-through fenomeen. Cervicale lymfeklierlevels (level I-VI) zoals vastgesteld door de American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery.

(figuur 1). Dit komt vooral voor bij mondbodemtumoren en leidt tot fout-negatieve uitslagen. Hierdoor blijven occulte metastasen onopgemerkt en onbehandeld in 5-6% van de cN0 vroeg-stadium mondholtcarcinomen, met een uitgebreidere behandeling en slechtere prognose als gevolg. Daarnaast is het onderscheid tussen echte schildwachtklieren en hogere echelonklieren met conventionele lymfoscintigrafie (inclusief SPECT/CT) lastig. Dit kan leiden tot onnodige verwijdering van lymfeklieren en een verhoogd risico op complicaties. Omgekeerd kan het onterecht beschouwen van echte schildwachtklieren als hogere echelonklieren resulteren in fout-negatieve uitslagen.

In dit proefschrift zijn diverse innovaties onderzocht ter verbetering van de nauwkeurigheid van de schildwachtklierprocedure, met als doel de prognose en kwaliteit van leven voor patiënten met een cN0

vroeg-stadium mondholtcarcinoom te bevorderen. Bij 53 patiënten werd tijdens de operatie gebruikgemaakt van een handheld gammacamera (Crystal Cam®) om schildwachtklieren nauwkeuriger te lokaliseren. Dit leidde tot het verwijderen van 16 extra schildwachtklieren, waarvan 4 metastasen bevatten. In twee gevallen werd zo een fout-negatief resultaat voorkomen. Geblindeerd voor lymfoscintigrafie kon 91% van de schildwachtklieren worden geïdentificeerd met deze handheld gammacamera; de niet-gedeteteerde schildwachtklieren bevonden zich voornamelijk dicht bij de injectieplaats.

De introductie van [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept, een nieuwe radiotracer, gaf hoge verwachtingen omwille van zijn veronderstelde vlotte klaring vanuit de injectieplaats en snelle opname alsmede de hoge retentie in schildwachtklieren. Dit leidde tot de hypothese dat [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept

het 'shine-through fenomeen' zou inperken en de detectiegraad van schildwachtklieren zou bevorderen.

In een vergelijkend onderzoek tussen de standaard radiotracer ([^{99m}Tc]Tc-nanocolloïd) en [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept bleek [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept echter niet superieur. Er was geen verschil tussen beide radiotracers in het gemiddeld aantal gedetecteerde schildwachtklieren en hogere echelonklieren, noch in de opname van de radiotracer in de schildwachtklieren ten opzichte van de injectieplaats (injectieplaats tot schildwachtklier ratio). Wegens de aanzienlijk hogere kosten kon het gebruik van [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept niet worden aanbevolen.

MR lymfografie met peritumoraal geïnjecteerd gadobutrol werd vervolgens onderzocht bij 10 patiënten met een cN0 vroeg-stadium mondholtcarcinoom. Slechts 59% van de schildwachtklieren die gedetecteerd waren met conventionele lymfoscintigrafie kon worden geïdentificeerd met MR lymfografie en slechts 43% van de schildwachtklieren met metastasen. Deze teleurstellende resultaten waren te wijten aan het snelle lymfatische transport en gebrek aan retentie van gadobutrol in de schildwachtklieren.

CT lymfografie met Lipidiol® zou de problemen rondom het snelle lymfatische transport en marginale retentie in de schildwachtklieren oplossen, omwille van de hogere viscositeit van Lipidiol® ten opzichte van gadobutrol. Slechts 33% van de schildwachtklieren die gedetecteerd waren met lymfoscintigrafie konden ook worden geïdentificeerd met CT lymfografie ten gevolge van de marginale drainage van Lipidiol®. CT lymfografie met Lipidiol® kon zelfs geen enkele schildwachtklier identificeren in 40% van de patiënten. Beiden technieken (MR lymfografie en CT lymfografie) bleken in hun

huidige vorm onbetrouwbare alternatieven te zijn voor de schildwachtklierprocedure.

PET/CT lymfoscintigrafie met [⁸⁹Zr]Zr-nanocolloïd leverde in 2013 al indrukwekkende beelden op (7). De intra-operatieve lokalisatie van de schildwachtklieren met een handheld high-energy gammaprobe (PET-probe) bleek echter beperkt door de grootte en het zwakke signaal van de PET-probe (8). Door gebruik te maken van [⁶⁸Ga]Ga-tilmanocept, met een korte halfwaardetijd (68 minuten), kan hoogwaardige PET/CT beeldvorming plaatsvinden vóór de operatie, zonder interferentie bij intra-operatieve lokalisatie van schildwachtklieren met een conventionele gammaprobe als simultaan een ^{99m}Tc-gelabelde tracer is toegediend.

In een studie met 10 patiënten met een cN0 vroeg-stadium

mondholtecarcinoom werden met [⁶⁸Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymfoscintigrafie meer schildwachtklieren opgespoord, waaronder vier dicht bij de injectieplaats die met [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept lymfoscintigrafie niet zichtbaar waren. In één geval voorkwam dit een fout-negatieve uitslag (figuur 2). Bovendien werden bij 80% van de patiënten drainerende lymfebanen gevisualiseerd, tegenover slechts 20% bij [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept lymfoscintigrafie. In totaal kon 91% van de met PET/CT geïdentificeerde schildwachtklieren peroperatief worden gelokaliseerd met een conventionele gammaprobe.

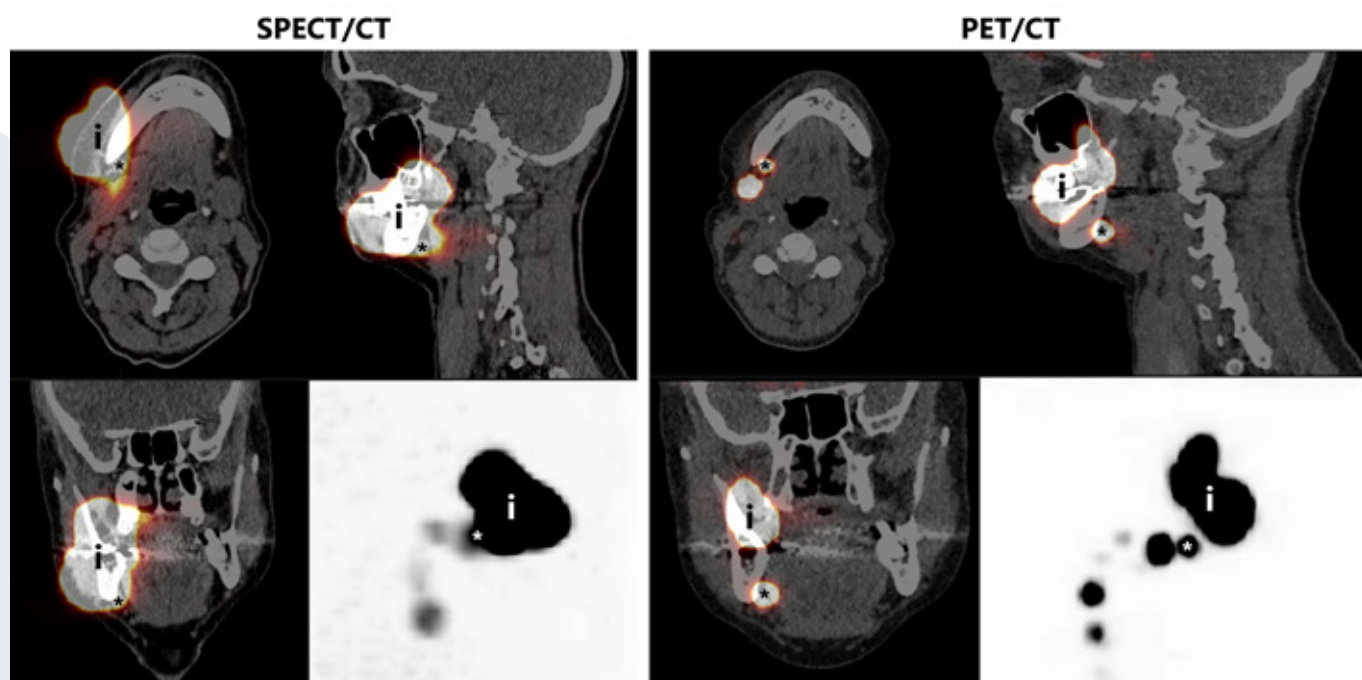
Conclusie

Hoewel de schildwachtklierprocedure momenteel wordt beperkt door de matige resolutie en het shine-through fenomeen, tonen nieuwe technologische ontwikkelingen

veelbelovende vooruitgang. [⁶⁸Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymfoscintigrafie biedt snelle beeldvorming met hoge resolutie, waardoor de detectie van schildwachtklieren aanzienlijk verbetert. Deze techniek heeft het potentieel om de nieuwe standaard te worden bij vroeg-stadium mondholtecarcinomen en is mogelijk ook toepasbaar bij andere tumortypen zoals parotis- en schildklierkanker. ♦

Referenties

1. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Incidentie hoofd-hals kanker. Beschikbaar via: <https://iknl.nl/kankersoorten/hoofd-halskanker/registratie/incidentie> [Geraadpleegd op 29 januari 2025]
2. de Bree R, Takes RP, Castelijns JA, et al. Advances in diagnostic modalities to detect occult lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma.



Figuur 2. Vergelijking tussen [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept lymfoscintigrafie en [⁶⁸Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymfoscintigrafie in een patiënt met een cT2N0 mucosaal wangcarcinoom (i = injectieplaats). De schildwachtklier in level Ib (*) die met [⁶⁸Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymfoscintigrafie werd geïdentificeerd, kon niet worden gedetecteerd op SPECT/CT vanwege het 'shine-through fenomeen'. Toestemming voor publicatie van deze beelden is verkregen van patiënt.

- Head Neck. 2015;37(12):1829-39; doi:10.1002/hed.23814
3. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(6):521-9; doi:10.1056/NEJMoa1506007
 4. Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, et al. Equivalence randomized trial to compare treatment on the basis of sentinel node biopsy versus neck node dissection in operable T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4010-8; doi:10.1200/JCO.20.01661
 5. Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, et al. Neck dissections based on sentinel lymph node navigation versus elective neck dissections in early oral cancers: a randomized, multicenter, and noninferiority trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):2025-36; doi:10.1200/JCO.20.03637
 6. den Toom IJ, Boeve K, Lobeek D, et al. Elective neck dissection or sentinel lymph node biopsy in early stage oral cavity cancer patients: the Dutch experience. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1783; doi:10.3390/cancers12071783
 7. Heuveling DA, van Schie A, Vugts DJ, et al. Pilot study on the feasibility of PET/CT lymphoscintigraphy with ⁸⁹Zr-nanocolloidal albumin for sentinel node identification in oral cancer patients. *J Nucl Med*. 2013;54(4):585-9; doi:10.2967/jnumed.112.115188
 8. Heuveling DA, Karagozoglu KH, Van Lingen A, et al. Feasibility of intraoperative detection of sentinel lymph nodes with ⁸⁹-zirconium-labelled nanocolloidal albumin PET-CT and a handheld high-energy gamma probe. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):15; doi:10.1186/s13550-018-0368-6