



## De risico-stratificatie van schildwachtklier-positieve melanoom patiënten definieert de chirurgische behandeling en overwegingen ten aanzien van adjuvante therapie

### Introductie

In het licht van het evoluerende landschap van adjuvante therapie voor het melanoom en de recent aangetoonde ontbrekende overlevingswinst na een aanvullende lymfklierdissectie wordt het belangrijk om te onderzoeken of adequate stratificatie van schildwachtklier-positieve patiënten mogelijk is gebaseerd op alleen informatie van het primaire melanoom en de schildwachtklierprocedure.

### Methode

Een groot retrospectief cohort met data van negen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group centra werd gebruikt. Dit cohort bestaat uit 1080 patiënten die tussen 1993 – 2008 een schildwachtklierprocedure hebben ondergaan. Patiënten werden gestadieerd op basis van het resultaat na de schildwachtklierprocedure en na de aanvullende lymfklierdissectie volgens de American Joint Committee on Cancer (AJCC) criteria, en gestratificeerd naar ulceratie en tumor burden in de schildwachtklier. De factoren AJCC-substadië na alleen de schildwachtklierprocedure en na aanvullende lymfklierdissectie, ulceratie en schildwachtklier tumor burden werden opgenomen in Cox regressie modellen. De voorspellende waarde van de modellen werd geanalyseerd middels de Harrell's concordance-index (c-index) en de Akaike information criterion (AIC).

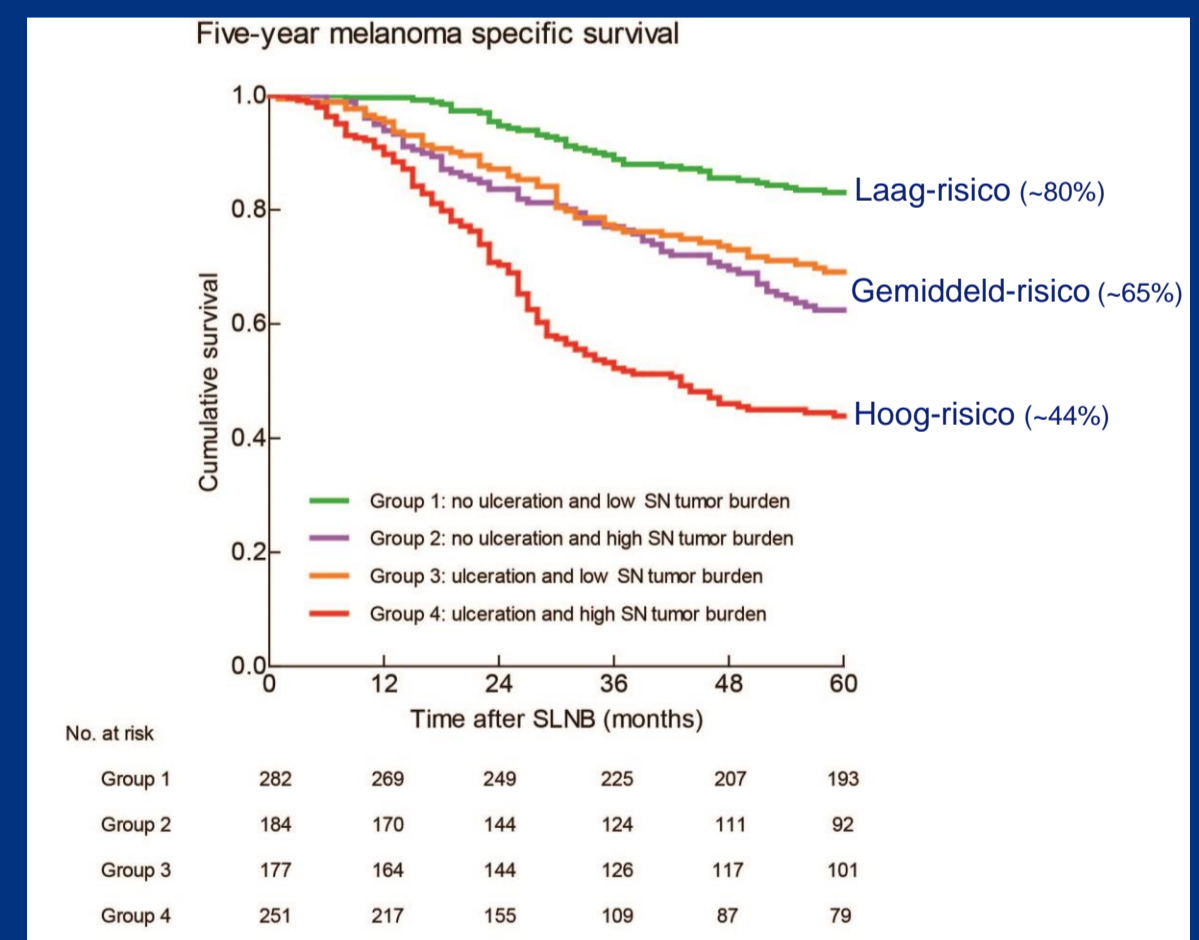
### Resultaten

In totaal waren er 1015 patiënten geschikt voor inclusie. De aanvullende lymfklierdissectie leidde tot een upstaging in N-categorie in 19% van de patiënten en in AJCC-stadium in 5-6%. Het model met de factoren ulceratie en schildwachtklier tumor burden presteerde minstens even goed als het model met de AJCC-substadië gebaseerd op het resultaat na een aanvullende lymfklierdissectie. Het model met AJCC-substadië gebaseerd op het resultaat na alleen de schildwachtklierprocedure presteerde het minst goed. Stratificatie naar ulceratie en schildwachtklier tumor burden resulteerde in vier schildwachtklier-positieve groepen waaruit drie risico-klassen konden worden afgeleid: laag-risico, gemiddeld-risico en hoog-risico.

Tabel 1. Multivariabele modellen voor 5-jaar melanoom-specifieke overleving gebaseerd op substadië naar aanleiding van de 8e AJCC editie

Variabelen	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	HR (95% CI)	P-waarde	HR (95% CI)	P-waarde	HR (95% CI)	P-waarde	HR (95% CI)	P-waarde
<b>AJCC substadië CLKD</b>								
IIIA - T1a, T1b or T2a - N1a	Referentie							
IIIA - T1a, T1b or T2a - N2a	2.32 (1.16 - 4.65)	0.018						
IIIB - T2b or T3a - N1a	1.98 (1.02 - 3.84)	0.042						
IIIB - T2b or T3a - N2a	3.37 (1.78 - 6.39)	<0.001						
IIIC - T3b, T4a or T4b - N1a	3.63 (2.11 - 6.24)	<0.001						
IIIC - T3b, T4a or T4b - N2a	5.61 (3.18 - 9.89)	<0.001						
IIIC - T1a, T1b, T2a, T2b, T3a, T3b or T4a - N3a	7.23 (3.69 - 14.20)	<0.001						
IIID - T4b - N3a	14.39 (7.56 - 27.42)	<0.001						
<b>AJCC substadië SWKP</b>								
IIIA - T1a, T1b or T2a - N1a			Referentie		Referentie			
IIIA - T1a, T1b or T2a - N2a			2.23 (1.06 - 4.66)	0.034	1.95 (0.94 - 4.05)	0.075		
IIIB - T2b or T3a - N1a			2.17 (1.23 - 3.84)	0.008	1.97 (1.11 - 3.49)	0.021		
IIIB - T2b or T3a - N2a			2.67 (1.39 - 5.15)	0.003	2.06 (1.06 - 4.01)	0.034		
IIIC - T3b, T4a or T4b - N1a			4.07 (2.57 - 6.34)	<0.001	3.30 (2.07 - 5.25)	<0.001		
IIIC - T3b, T4a or T4b - N2a			4.78 (2.83 - 8.09)	<0.001	3.44 (2.01 - 5.87)	<0.001		
IIIC - T1a, T1b, T2a, T2b, T3a, T3b or T4a - N3a			4.69 (0.63 - 35.09)	0.132	3.46 (0.49 - 24.26)	0.212		
IIID - T4b - N3a			7.95 (2.44 - 25.88)	0.001	4.71 (1.43 - 15.49)	0.011		
<b>SWK tumor burden</b>								
≤ 1.0 mm					Referentie		Referentie	
> 1.0 mm					2.13 (1.68 - 2.71)	<0.001	2.35 (1.86 - 2.97)	<0.001
<b>Ulceratie</b>								
Afwezig							Referentie	
Aanwezig							1.94 (1.54 - 2.45)	<0.001
<b>Model prestatie</b>								
AIC	4172.16		4201.50		4161.69		4159.20	
C-index	0.66 (0.63 - 0.70)		0.63 (0.60 - 0.66)		0.67 (0.64 - 0.70)		0.66 (0.63 - 0.69)	

AIC, Akaike Information Criterion; AJCC, American Joint Committee on Cancer; c-index, concordance index; CI, confidence interval; CLKD, completerende lymfklierdissectie; HR, hazard rate; SWK, schildwachtklier; SWKP, schildwachtklier procedure



Groep 1 vs. Groep 2, P < 0.001    Groep 2 vs. Groep 4, P < 0.001  
 Groep 1 vs. Groep 3, P < 0.001    Groep 3 vs. Groep 4, P < 0.001  
 Groep 1 vs. Groep 4, P < 0.001    Groep 2 vs. Groep 3, P = 0.295

### Conclusie

Adequate stratificatie van schildwachtklier-positieve melanoom patiënten is mogelijk gebaseerd op alleen informatie van het melanoom en de schildwachtklierprocedure, namelijk ulceratie en schildwachtklier tumor burden. De identificatie van drie risico-klassen kan helpen bij overwegingen ten aanzien van adjuvante therapie. Het achterwege laten van de aanvullende lymfklierdissectie lijkt dan weinig consequenties te hebben voor de prognostische informatie.