

not forced on physicians by the pharmaceutical industry, since physicians are involved in decisions from phase I studies to the final approval of the drugs. The problem is, however, that in clinical studies emphasis is still on statistically significant differences rather than on meaningful differences in the functional status of patients. In conclusion, in clinical studies outcome measures should be chosen more carefully and there is a need for sensitive linear functional scales.

LITERATUUR

- 1 The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325:316-21.
- 2 Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* 1996;347: 1425-31.
- 3 Haan RJ de, Vermeulen M. Interferon bèta-1b nu ook voor de secundair progressieve vorm van multiple sclerose? *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:709-11.
- 4 Verhey FRJ, Heeren TJ, Scheltens Ph, Gool WA van. Cholinesteraseremmers bij de ziekte van Alzheimer: voorlopige aanbevelingen voor de praktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2091-6.

- 5 Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology – a basic science for clinical medicine*. 2nd ed. Boston: Little, Brown; 1991.
- 6 Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM*. New York: Churchill Livingstone; 1997.
- 7 Stensman R. Severely mobility-disabled people assess the quality of their lives. *Scand J Rehabil Med* 1985;17:87-99.
- 8 Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks – a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia* 1993;13: 238-44.
- 9 Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:633-8.
- 10 Collen FM, Wade DT, Robb GF, Bradshaw CM. The Rivermead mobility index: a further development of the Rivermead motor assessment. *Int Disabil Stud* 1991;13:50-4.
- 11 Mellenbergh GJ. Modellen voor discrete itemresponsen. In: Brink WP van den, Mellenbergh GJ, redacteuren. *Testleer en testconstructie*. Amsterdam: Boom; 1998. p. 187-246.

Aanvaard op 13 juli 1999

Capita selecta

Steeds geavanceerder detectie van lymfkliermetastasen: de problemen van stadiummigratie

R.W.M.GIARD EN J.W.W.COEBERGH

Bij kankerpatiënten is de aanwezigheid van lymfkliermetastasen een van de belangrijkste prognostische kenmerken en eveneens de belangrijkste indicatie voor aanvullende lokale en/of systemische behandeling. De afwezigheid van lymfkliermetastasen is een gunstig teken, maar biedt geen absolute zekerheid over de kans op curatie. Bij vrouwen met een mammacarcinoom zonder lymfkliermetastasen (stadium No) bestaat toch 15% kans dat zich later hematogene metastasen manifesteren en bij patiënten met een No-coloncarcinoom ligt dat percentage zelfs op circa 20.¹

Vijftig jaar geleden bleek dat met de gangbare methode van histopathologisch onderzoek de frequentie van lymfkliermetastasen onderschat werd; bij minutieus heronderzoek van dezelfde lymfklieren werden bij een derde van de patiënten alsnog metastasen gevonden.² Tal van soortgelijke onderzoeken hebben sindsdien bevestigd dat lymfkliermetastasen onontdekt kunnen blijven. De laatste jaren staan de patholoog bovendien

SAMENVATTING

- Met de gangbare methode voor het detecteren van lymfkliermetastasen onderschat men de frequentie ervan vaak met tientallen procenten.
- Hoe intensiever het onderzoek van lymfklieren, des te groter het aantal metastasen, waarbij vooral microscopisch kleine worden aangetroffen ('micrometastasen'). Er komen daardoor meer patiënten in een hoger, ernstiger, ziektestadium (stadiummigratie).
- Naast directe methoden om lymfkliermetastasen microscopisch zichtbaar te maken, zijn er ook indirecte moleculaire technieken ontwikkeld (met name de polymerasekettingreactie) die metastasen detecteren door de aanwezigheid van kenmerkende nucleïnezuursequenties. De moleculaire methoden zijn extreem gevoelig, maar kunnen een onacceptabel lage specificiteit hebben. Voorzichtigheid met de moleculaire ultrastrategie is geboden.
- De klinische betekenis van de door intensiever onderzoek gedetecteerde micrometastasen is vooralsnog onduidelijk. Bij de schildwachtklierprocedure worden lymfklieren thans veel intensiever en met meer technieken onderzocht dan tot nu toe gebruikelijk was. Dit kan tot stadiummigratie leiden, waarbij vooralsnog niet duidelijk is welk voordeel de patiënt daarvan ondervindt.
- De onzekerheden over de klinische betekenis van micrometastasen zijn zodanig dat observationeel onderzoek, zowel retro- als prospectief, niet veel achter mag blijven bij het ontwikkelen van alsmear gevoeligere detectiemethoden.

St. Clara Ziekenhuis, afd. Klinische Pathologie, Olympiaweg 350, 3078 HT Rotterdam.

Dr.R.W.M. Giard, patholoog en klinisch epidemioloog. Erasmus Universiteit, Instituut Epidemiologie & Biostatistiek, Rotterdam.

Dr.J.W.W.Coebergh, arts-epidemioloog (tevens: Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven).

Correspondentieadres: dr.R.W.M.Giard (e-mail giard@bart.nl).

nieuwe en vooral gevoeliger technieken ter beschikking, zoals immunohistochemische en moleculaire bepalingen. Hiermee kunnen nog meer, veelal zeer kleine, lymfkliermetastasen worden aangetoond.³⁻⁵ Bij de conventionele onderzoeksmethode ontsnappen vooral microscopisch kleine metastasen aan de aandacht, hoewel de prognostische relevantie daarvan onduidelijk is.⁶

Telt alleen het (relatieve) aantal lymfkliermetastasen of zijn ook andere eigenschappen belangrijk, zoals de diameter of het microscopische aspect van de metastasen? De ontwikkeling van steeds verfijndere lymfklierdiagnostiek valt samen met de introductie van het concept van de schildwachtlymfklier.⁷ Hierbij wordt deze lymfklier volgens de gangbare protocollen veel uitgebreider en met meer technieken onderzocht dan met de huidige conventionele methode voor lymfklierstage-ring.

In dit artikel bespreken wij de verschillende mogelijkheden die de patholoog ter beschikking staan bij het bewerken van lymfklieren op zoek naar carcinoommetastasen en gaan wij in op de klinische waarde van de meeropbrengst aan dergelijke metastasen. Tevens worden de mogelijke consequenties voor de betekenis van de schildwachtklierbiopsie gezien.

HET OPSPOREN VAN LYMFKLIEREN EN DAARIN AANWEZIGE METASTASEN

De 'oogst' aan lymfklieren en aan lymfkliermetastasen van oncologische resectiepreparaten wordt achtereenvolgens bepaald door de chirurgische werkwijze en de bewerking van het operatiepreparaat in het laboratorium. Tot deze laatste behoren de macroscopische bewerking van het vetweefsel waarin zich de lymfklieren bevinden, de wijze waarop coupes uit de lymfklier worden gesneden en het gebruik van aanvullende technieken.

De chirurgische werkwijze. Het aantal verwijderde lymfklieren bij eenzelfde type oncologische resectie kan van chirurg tot chirurg sterk variëren. Daarnaast kan het aantal lymfklieren worden vergroot door het uitgebreider wegnemen van lymfklierhoudend vetweefsel.⁸

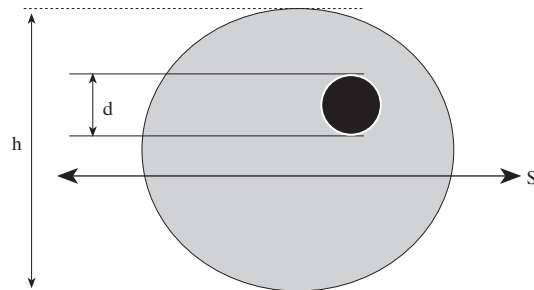
Preparaatbewerking. Bij de macroscopische bemonstering snijdt de patholoog het vetweefsel waarin de lymfklieren zich bevinden in dunne plakken en inspecteert en bevoelt deze plakken daarna nauwgezet. Zo worden vooral macroscopisch herkenbare of voelbare lymfklieren gevonden, terwijl kleine lymfklieren (veelal met een diameter < 3 mm) kunnen worden gemist. Door het vet uit het weefsel grotendeels op te lossen en daarna het overgebleven weefsel te lamelleren, worden meer en vooral kleine lymfklieren gevonden. De hoeveelheden lymfklieren en lymfkliermetastasen die extra geogst kunnen worden met behulp van vetklaring variëren per orgaan: 30-150% meer klieren en 5-30% meer metastasen. Een andere, maar weinig toegepaste mogelijkheid is specimenradiografie, waarmee klieren van 1-2 mm nog kunnen worden gevonden.⁹

De microscopische trefkans. Bij de microscopische bemonstering vervaardigt de patholoog doorgaans van elke in paraffine ingebedde lymfklier meestal 1 met hematoxyline en eosine (HE) gekleurde weefselcoupe om

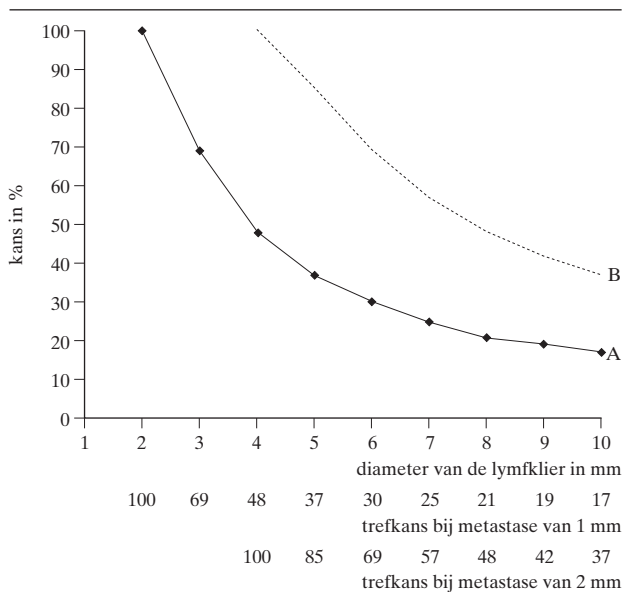
deze vervolgens te beoordelen. Een grote metastase zal vrijwel steeds met 1 enkele willekeurige HE-coupe kunnen worden aangetoond, maar bij een naar verhouding kleine metastase bestaat de kans dat de afwijking niet in de coupe terecht komt (figuur 1). Om een lymfklier met een diameter van 6 mm volledig te onderzoeken, moeten ongeveer 1500 coupes worden gesneden met een dikte van 4 mm en derhalve vormt één coupe slechts 1/1500 deel van die klier. Als per uitgenomen lymfklier één coupe wordt bekeken, onderzoekt de patholoog uiteindelijk minder dan 0,1% van het totale in een oncologisch resectiepreparaat aanwezige lymfkliervolume.

Bij mathematische modellering van het proces blijkt dat bij de conventionele methode de kans om een metastase te treffen of te missen bepaald wordt door de verhouding tussen de grootte van de lymfklier en de grootte van de metastase (figuur 2).¹⁰ Een alternatief voor het volledig onderzoeken van een lymfklier is het nemen van coupes op verschillende hoogteniveaus, een zogenaamde sprongserie. Zo kunnen meer kleine metastasen worden herkend. Een coupe precies door de hilus van de lymfklier biedt theoretisch de grootste kans op het treffen van metastasen.¹¹

Zichtbaar maken van kankercellen. Het kan lastig zijn om in routinematig vervaardigde HE-coupes microscopisch kleine metastasen of diffuus tussen de lymfatische cellen van de lymfklier aanwezige tumorcellen te herkennen. Het herkennen wordt vergemakkelijkt door de kankercellen met behulp van immunohistochemische methoden beter zichtbaar te maken. Daarvoor kunnen verschillende monoklonale antilichamen worden gebruikt, die tumor-, weefsel- of orgaanspecifiek zijn. Zo kunnen melanoommetastasen worden aangetoond met S-100 (een merkstof specifiek voor een bepaald tumortype), prostaatacarcinoommetastasen met prostaatspecifiek antigeen (een orgaanspecifieke merkstof) of carcinoomcellen met antikeratineantilichamen (een merkstof specifiek voor een bepaald weefseltype). Een probleem is ook dat fout-positieve uitkomsten kunnen ontstaan door aanwezigheid van ectopische benigne cellen (naevuscellen, mamma- of schildklierepithel), door histiocyten beladen met keratinedébris en door kruisreacties met niet-epitheliale cellen.¹²



FIGUUR 1. Bij een lymfklier met hoogte h en een metastase met hoogte d is de kans om met één transversale snede (S) de afwijking te raken d/h (de kans dat de metastase in een microscopische coupe terecht komt, is groter omdat de coupe een zekere dikte heeft).



FIGUUR 2. De kans op het treffen van een lymfkliermetastase met één microscopische coupe precies door het midden van de lymfklier, gerelateerd aan de diameter van de lymfklier voor metastasen van respectievelijk 1 mm (A) en 2 mm diameter (B); de exacte kansen staan onder de horizontale as weergegeven.

Moleculaire herkenning van metastasen. Een volstrekt andere benadering van de lymfklierdiagnostiek is het aantonen van lymfkliermetastasen met moleculaire in plaats van morfologische methoden.¹³ Voorwaarde voor het aantonen van lymfkliermetastasen is dat kankercellen van normale cellen kunnen worden onderscheiden door kenmerkende RNA- of DNA-nucleïnezuursequenties. Als moleculaire doelen komen daarbij in aanmerking: specifieke sequenties die samenhangen met oncogene virussen, weefsel- of orgaanspecifieke moleculen of kankerspecifieke moleculen. Vooral de twee laatstgenoemde mogelijkheden komen voor het detecteren van kankercellen in lymfklieren of het beenmerg in aanmerking. Dergelijke orgaan-, weefsel- of kankerspecifieke stoffen kunnen met behulp van de ‘reverse’-transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) worden opgespoord.¹⁴ Daarbij wordt eerst boodschapper-RNA voor de betreffende stof, bijvoorbeeld carcino-embryonaal antigeen (CEA), met reverse transcriptase naar DNA geconverteerd, waarna de PCR kan plaatsvinden. Deze methode kan één enkele kankercel te midden van 100 miljoen omgevende cellen detecteren (‘moleculaire ultrastagering’), maar heeft door haar extreme gevoeligheid ook beperkingen.^{15 16} De tumor moet zich namelijk genetisch kunnen onderscheiden van niet-tumorcellen en die kenmerkende eigenschap moet zich lenen voor (RT-)PCR-amplificatie. Genetische veranderingen kunnen zich tot slechts enkele subklonen van de tumor beperken. DNA-fragmenten afkomstig van te gronde gegane tumorcellen kunnen in lymfklieren terechtkomen en met de RT-PCR gedetecteerd worden zonder dat er van feitelijk metastasering sprake is. Bij onderzoek met

RT-PCR naar expressie van orgaan-, weefsel- of kankermerkstoffen in beenmerg en lymfklieren van niet-oncologische patiënten bleken deze fragmenten frequent aanwezig te zijn.^{17 18}

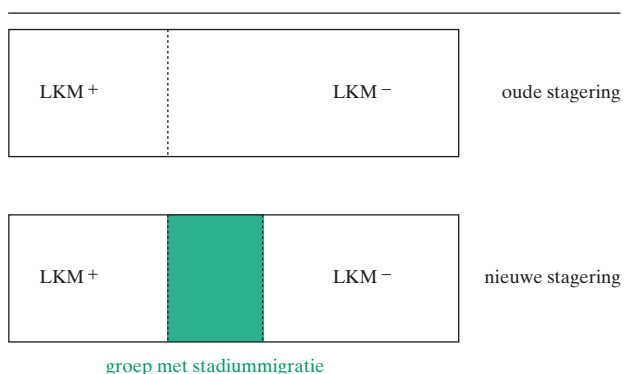
Afhankelijk van de gebruikte doelmoleculen kan het percentage fout-positieve uitkomsten variëren van 0 tot 100.¹³ Bij de toepassing van moleculaire technieken voor detectie van metastasen wordt de morfologische confirmatie van tumorcellen node gemist, hoewel deze van oudsher gouden standaard zowel methodisch als qua gevoeligheid vanwege fout-negatieve uitslagen tekortschiet.

Zowel voor de immunohistochemische als de moleculaire technieken geldt dat er thans vrijwel geen tumor-specifieke markers voorhanden zijn; de meeste onderzoeken zijn gebaseerd op het gebruik van weefselspecifieke merkstoffen.

Huidige pathologiepraktijk. De in de meeste pathologielaboratoria gangbare bewerkingsmethode is het onderzoeken van vetweefsel met hand en oog zonder klaringmethode, waarna er uit elke lymfklier één (meestal) willekeurige HE-coupe wordt genomen. Aanvullende technieken worden niet routinematig toegepast en moleculaire technieken worden nog voornamelijk experimenteel gebruikt.

STADIUMMIGRATIE

Met het introduceren van gevoeliger stageringstechnieken komen meer patiënten in een hoger (dat wil zeggen ernstiger) ziektestadium terecht, hetgeen ook het geval is wanneer er vaker dan voorheen lymfkliermetastasen worden ontdekt.¹⁹ Binnen éénzelfde groep kankerpatiënten treedt dan verschuiving op van de aantallen met en zonder lymfkliermetastasen (figuur 3). De beide deelgroepen veranderen niet alleen in aantal, maar ook qua ziektespectrum. Aan de groep met evidente lymfkliermetastasen, gedetecteerd met de conventionele methode, wordt een populatie met prognostisch minder ongunstige ‘occulte’ toegevoegd, terwijl de groep zonder deze metastasen wordt ontdaan van een prognostisch ongunstiger subpopulatie. Door deze stadiummigratie verbetert in elk van beide groepen patiënten, indien on-



FIGUUR 3. Stadiummigratie bij kankerpatiënten; deze ontstaat door toepassing van gevoeliger stageringstechnieken, in dit geval methoden om lymfkliermetastasen (LKM) op te sporen.

behandeld, de actuariële overleving, maar de overleving van de totale groep patiënten blijft – uiteraard – onveranderd.

Waarom intensiever naar metastasen zoeken? Een belangrijk argument voor het intensiever zoeken naar lymfkliermetastasen is dat een deel van de kankerpatiënten met de classificatie No baat zou kunnen hebben bij systemische behandeling. Een fout-negatieve uitslag van lymfklierdiagnostiek zou de belangrijkste verklaring vormen voor de ontoereikende voorspelling van sterfte aan kanker. Door betere lymfklierstagering zou de proportionele hoeveelheid stadiummigratie uiteindelijk overeen moeten komen met het deel van de 'oude' No-populatie dat toch overlijdt aan de gevolgen van metastasen.

Van onderschatting van metastasen naar overschatting. Bij mammacarcinoompatiënten kan men met de gevoeligste methoden ten opzichte van de routinemethode in de met No aangeduide populatie alsnog bij 41% lymfkliermetastasen vinden.¹³ Bij coloncarcinoompatiënten is dat percentage 65 en bij patiënten met een maligne melanoom 44.¹³ Deze percentages liggen (veel) hoger dan de procentuele sterfte binnen de met behulp van de 'oude' standaardmethode met No aangeduide populatie (voor mammacarcinoom circa 15% en voor coloncarcinoom circa 20%). Aldus maakt onderschatting van het sterfterisico gebaseerd op lymfklierstagering plaats voor overschatting. Overbehandeling of het ten onrechte achterwege laten van een curatieve ingreep is hier het gevolg van. Wellicht hangt de overschatting ten dele samen met fout-positieve uitslagen van de detectie van lymfkliermetastasen.

In de praktijk wordt men thans met deze problematiek geconfronteerd bij de schildwachtklier. Doordat de schildwachtklier intensiever wordt bewerkt, worden er meer lymfklier(micro)metastasen gevonden en zal een deel van de patiënten stadiummigratie ondergaan met daaraan gekoppelde adjuvante therapie, waarbij het niet zeker is dat zij er baat bij zullen vinden.

BESCHOUWING

De lymfklierstatus blijkt keer op keer een van de beste prognostische graadmeters bij carcinomen. Toch kan het gemiddeld aantal lymfklieren en het percentage gevonden metastasen per patholoog of per laboratorium bij eenzelfde type preparaat behoorlijk verschillen. Er is nog geen breed gedragen opvatting hoe een lymfklier voor optimale diagnostiek moet worden bewerkt.²⁰ Er kunnen thans (veel) meer lymfkliermetastasen worden gedetecteerd met grotere inspanning en met nieuwere technieken, echter wel tegen aanzienlijk hogere kosten. Welke referentie moet worden gehanteerd bij de evaluatie van de diagnostiek van metastasen in lymfklieren?

Wat moet nu de gouden standaard worden? Bepaling van de toegevoegde waarde van die meeropbrengst aan lymfkliermetastasen door hoogwaardiger diagnostiek vereist een onafhankelijke gouden standaard – die echter niet bestaat. De uiteindelijke kans dat een morfologische test ten onrechte geen tumoraantasting van de

lymfklier toont, kan vrijwel niet onafhankelijk achteraf worden bepaald, maar hooguit worden geschat. Het is aannemelijk dat de morfologische methode gekenmerkt wordt door een matige sensitiviteit en een zeer hoge specificiteit.

Bij de indirecte moleculaire benadering ontbreekt eveneens een onafhankelijke meetlat voor bepaling van de diagnostische nauwkeurigheid. Helaas zijn moleculaire methoden zo extreem gevoelig dat veelvuldig fout-positieve uitkomsten bleken bij onderzoek van lymfklieren van niet-oncologische patiënten.^{17 18}

Vergelijking van beide typen onderzoek bij eenzelfde patiënt is mogelijk door iedere aangetroffen lymfklier te halveren en vervolgens de ene helft morfologisch en de andere moleculair te onderzoeken. Omdat over en weer foute interpretaties mogelijk zijn en geen onafhankelijke referentie bestaat, kan de diagnostische nauwkeurigheid van de beide methoden maar bij benadering worden vastgesteld. Het zo accuraat mogelijk detecteren van metastatische cellen in lymfklieren is echter geen doel op zich. Het gaat om een zo nauwkeurig mogelijke prognoseschatting en indicatiestelling voor adjuvante therapie.

Uiteindelijk moeten de uitkomsten van verschillende typen technieken en waarnemingen aan de kankerspecifieke overleving worden gerelateerd. Lymfkliermetastasen zijn niet bepalend, maar indicatief voor het te verwachten ziektebeloop.²¹ Tot nu toe is in dat opzicht het aantal lymfkliermetastasen bepalend en niet de grootte ervan; microscopisch kleine kunnen immunologisch worden opgeruimd. Bij patiënten met mammacarcinoom bleek de prognose juist beter wanneer er minuscule metastasen (< 0,2 mm diameter) aanwezig waren dan wanneer lymfkliermetastasen totaal afwezig waren.²² Naarmate de gevoeligheid van de test groter wordt, kan de prognostische betekenis paradoxaal afnemen. In een prospectief vergelijkend onderzoek van schildwachtklieren die verwijderd waren bij patiënten met een maligne melanoom bleek de voorspellende waarde van de conventionele lichtmicroscopische techniek op het optreden van recidieven en/of hematogene metastasen 61% te zijn. Moleculair onderzoek van 91 lichtmicroscopisch tumorvrije lymfklieren (met een tyrosinasespecifieke PCR) leverde een positieve uitslag bij 47 (55%), maar de voorspellende waarde voor recidief of metastase daalde naar 13%.²³ Van de 114 patiënten wees de RT-PCR op een afwijking bij 70 (61%), de HE-diagnostiek bij 23 (20%). Van alle 21 patiënten met metastasen wees de HE-diagnostiek op een afwijking bij 14 (66%) en de RT-PCR bij 20 (95%). Als de afwijkende uitkomst een indicatie zou zijn geweest voor adjuvante therapie, dan zou eenderde van de patiënten achteraf onnodig zijn behandeld bij toepassing van de conventionele techniek en maar liefst 87% bij toepassing van de moleculaire techniek.

Het schildwachtklierdilemma. Wat betekent het voorgaande voor de in Nederland in populariteit toenemende schildwachtklierbiopsie? Immers, het wel of niet vinden van een lymfkliermetastase is bepalend voor het verdere chirurgische en medisch-oncologische beleid,

hoewel de kans op het aantreffen ervan bij eenzelfde groep patiënten kan wisselen per techniek dan wel per laboratorium.

In elk geval is standaardisatie gewenst van de uitneemprocedure en dient een beschrijving daarvan in het operatieverslag voor te komen; ook de bewerkingsmethode in het laboratorium dient beschreven te worden. De intensiteit van de zoektocht naar lymfkliermetastasen dient te worden bepaald door het bewezen nut van de diagnostiek voor de patiënt.

Het dilemma bij het schildwachtklierconcept is om vrouwen met mamma carcinoom een potentieel schadelijk okselklier toilet te besparen zonder dat de uitgebreidere en intensievere lymfklierdiagnostiek bij een aanzienlijk deel van hen (10-25% van de vrouwen bij wie in de oude situatie het stadium als No zou zijn geïnclassificeerd) leidt tot stadium migratie, waardoor een groep vrouwen mogelijk onnodig adjuvante therapie ondergaat. Het recente advies in dit tijdschrift om de schildwachtklierprocedure tot standaard te verklaren staat, aldus geredeneerd, op gespannen voet met de notie dat de klinische betekenis nog niet vaststaat van de gevoeliger detectiemethoden voor lymfkliermetastasen, zoals die ook bij de schildwachtklierbiopsie worden toegepast.²⁴⁻²⁶ Klinisch vergelijkend onderzoek, waarbij stageringsmethoden en ziektebeloop zouden kunnen worden beoordeeld, vergt echter lange observatieperiodes van bijvoorbeeld 10 jaar. Retrospectieve onderzoeken op archiefmateriaal van zorgvuldig gedocumenteerde patiëntengroepen kunnen sneller informatie bieden, waarbij zowel de maximale stadium migratie als de betekenis daarvan voor schatting van de prognose kan worden onderzocht. De tot nu toe gepubliceerde onderzoeken zijn zodanig heterogeen qua methoden en patiëntselectie dat een synthetiserend onderzoek ervan nauwelijks zinvol is. Wel zijn de keuzen voor retrospectieve onderzoeken op grond van die uitkomsten wellicht beter af te grenzen, waarbij te denken valt aan het aantal coupes per paraffineblokje in relatie tot de grootte van de lymfklier en de keuze van speciale technieken, waardoor er meer aandacht is voor standaardisatie van lymfklierdiagnostiek. Voor de schildwachtklierprocedure, primair bedoeld ter vermindering van omvang van de chirurgische behandeling van patiënten met mamma carcinoom, kan ook het optreden van lokale (oksel)recidieven gelden als intermediaire onderzoeksuitkomst, terwijl op langere termijn het ziektebeloop en de uiteindelijke overleving nauwkeurig dienen te worden geobserveerd en vergeleken met historische controledata.

De onzekerheden over de klinische betekenis van micrometastasen zijn zodanig dat observationeel onderzoek, zowel retro- als prospectief, niet veel achter mag blijven bij het ontwikkelen van alsmaar gevoeliger detectiemethoden.¹⁵ Om die reden is in het bijzonder voorzichtigheid geboden met het introduceren van de moleculaire technieken voor de detectie van lymfkliermetastasen.

Commentaar op dit artikel werd geleverd door dr.R.M.H. Roumen, chirurg.

ABSTRACT

Increasingly sophisticated detection of lymph node metastases: the problems of stage migration

- The standard technique for the detection of lymph node metastases (LNM) underdiagnoses a large proportion of the cases.
- The more intensive the search for LNM, the larger the number of LNM detected. Most of these newly detected LNM are of microscopic size ('micrometastases'). As a result of a more accurate lymph node staging, more patients have a higher stage of disease (stage migration).
- In addition to direct methods for revealing LNM microscopically, indirect molecular methods such as the polymerase chain reaction have become available. These methods are extremely sensitive but possibly have an unacceptable low specificity. Caution is needed when introducing techniques for molecular ultrastaging.
- The clinical significance of newly detected LNM is yet ill understood. Owing to the recent introduction of the sentinel node procedure lymph nodes are much more intensively examined. This may lead to stage migration for a substantial number of women and it is yet unclear whether this is to their benefit.
- The results of observational research to determine the clinical significance of (micro)metastases should not lag behind the ever increasing sensitivity of detection techniques.

LITERATUUR

- 1 Hölzel D, Klamert A, Schmidt M. Krebs: Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse. München: Zuckschwerdt Verlag; 1996. p. 297-311.
- 2 Saphir O, Amromin GD. Obscure axillary lymph node metastasis in carcinoma of the breast. *Cancer* 1948;i:238-41.
- 3 Siegel RJ. Surgical pathology of lymph nodes in cancer staging: routine and specialized techniques. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5: 25-31.
- 4 International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990;335:1565-8.
- 5 McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 1996;73:88-95.
- 6 Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer* 1997;80:1188-97.
- 7 Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
- 8 Roukos DH. Extended lymphadenectomy in gastric cancer: when, for whom and why. *Ann R Coll Surg Engl* 1998;80:16-24.
- 9 Andersen J, Jensen J. Lymph node identification. Specimen radiography of tissue predominated by fat. *Am J Clin Pathol* 1977;68: 511-2.
- 10 Wilkinson EJ, Hause L. Probability in lymph node sectioning. *Cancer* 1974;33:1269-74.
- 11 Hartveit F. The routine histological investigation of axillary lymph nodes for metastatic breast cancer. *J Pathol* 1984;143:187-91.
- 12 Doglioni C, Dell'Orto P, Zanetti G, Iuzzolino P, Coggi G, Viale G. Cytokeratin-immunoreactive cells of human lymph nodes and spleen in normal and pathological conditions. An immunocytochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990;416:479-90.
- 13 Raj GV, Moreno JG, Gomella LG. Utilization of polymerase chain reaction technology in the detection of solid tumors. *Cancer* 1998; 82:1419-42.
- 14 Mori M, Mimori K, Inoue H, Barnard GF, Tsuji K, Nanbara S, et al. Detection of cancer micrometastases in lymph nodes by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1995;55:3417-20.

- ¹⁵ Ghossein RA, Rosai J. Polymerase chain reaction in the detection of micrometastases and circulating tumor cells. *Cancer* 1996;78:10-6.
- ¹⁶ Sloane JP. Molecules and micrometastases. *Lancet* 1995;345:1255-6.
- ¹⁷ Zippelius A, Kufer P, Honold G, Köllerman MW, Oberneder R, Schlimok G, et al. Limitations of reverse-transcriptase polymerase chain reaction analyses for detection of micrometastatic epithelial cancer cells in bone marrow. *J Clin Oncol* 1997;15:2701-8.
- ¹⁸ Bostick PJ, Chatterjee S, Chi DD, Huynh KT, Giuliano AE, Cote R, et al. Limitations of specific reverse-transcriptase polymerase chain reaction markers in the detection of metastases in the lymph nodes and blood of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2632-40.
- ¹⁹ Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1604-8.
- ²⁰ Niemann TH, Yilmaz AG, Marsh jr WL, Lucas JG. A half a node or a whole node: comparison of methods for submitting lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 1998;109:571-6.
- ²¹ Cady B. Lymph node metastases. Indicators, but not governors of survival. *Arch Surg* 1984;119:1067-72.
- ²² Nasser IA, Lee AKC, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in 'node-negative' breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993;24:950-7.
- ²³ Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass LF, et al. Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA* 1998;280:1410-5.
- ²⁴ McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd DR, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer – not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998;339:990-5.
- ²⁵ Meijer S, Pijpers R, Borgstein PJ, Bleichrodt RP, Diest PJ van. De schildwachtklierprocedure: standaardingreep bij de chirurgische behandeling van het mamma carcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2235-7.
- ²⁶ Dixon M. Sentinel node biopsy in breast cancer. A promising technique, but it should not be introduced without proper trials. *BMJ* 1998;317:295-6.

Aanvaard op 25 mei 1999

Farmacotherapie

Selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's) bij postmenopauzale vrouwen

W.HART EN J.C.NETELNBOS

Wanneer vrouwen in de menopauze komen, doet zich bij hen een groot aantal hormonale veranderingen voor. Zo verminderen in het bloed de concentraties van 17β-oestradiol, oestron en progesteron, en nemen die van het follikelstimulerend hormoon en het luteïniserend hormoon toe. Van de oestrogenen is bekend dat ze een essentiële rol spelen bij de normale ontwikkeling en voortplanting van de mens. Het oestrogeentekort in de menopauze bemerkt de vrouw doordat de menses wegvallen en zij humeurig kan worden en last van slaapproblemen en opvliegers kan krijgen. Daarnaast veranderen de slijmvliezen van de tractus urogenitalis, neemt de hoeveelheid en sterkte van het bot af, terwijl het risico van hart- en vaatziekten toeneemt.

Dit alles kan men proberen te ondervangen door de vrouw in de menopauze te behandelen met hormonale substitutie in de vorm van oestrogenen, eventueel in combinatie met progestativa. Toediening van oestrogenen is echter een tweesnijdend zwaard: inderdaad is het daarmee mogelijk om de frequentie en de ernst van opvliegers te verminderen, het verlies aan botdichtheid te gaan en het lipideprofiel te verbeteren – zelfs zijn er aanwijzingen dat de substitutie de kans op het krijgen van de ziekte van Alzheimer vermindert. Deze gunstige

SAMENVATTING

- Selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's) vormen een nieuwe groep geneesmiddelen die in verschillende weefsels de werking van oestrogenen nabootsen, maar elders juist een oestrogenantagonistische werking blijken te hebben.
- Er komen steeds meer aanwijzingen dat deze farmaca, toegediend aan postmenopauzale vrouwen, een gunstig effect hebben op het lipideprofiel en de botdichtheid doen toenemen, waarmee de kans op fracturen (vooral van de wervelkolom) afneemt.
- In tegenstelling tot oestrogeentherapie doen SERM's de kans op mamma carcinoom verminderen.
- Op dit moment zijn tamoxifen en raloxifeen de bekendste SERM's.
- Er zijn sterke aanwijzingen dat tamoxifen het risico van hyperplasie van het endometrium-slijmvlies en endometriumcarcinoom vergroot.
- Raloxifeen daarentegen heeft geen directe invloed op het endometrium-slijmvlies. Raloxifeen lijkt zich een plaats te veroveren bij de preventie en de behandeling van osteoporose.
- Wat de betekenis van de SERM's zal zijn bij de behandeling en de preventie van mamma carcinoom en hart- en vaatziekten, is op dit moment nog onduidelijk.

effecten blijken vooral uit epidemiologisch onderzoek en berusten vrijwel niet op 'evidence-based' geneeskunde. Door hormonale substitutie kunnen de bloedingen echter terugkeren en daarnaast bestaat er een toegenomen kans op carcinoomvorming in de mammae, ook wanneer oestrogeentherapie gecombineerd wordt met het gebruik van progestativa.¹ Het toedienen van alleen oestrogenen heeft een stimulerend effect op het endo-

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, Postbus 75.971, 1070 AZ Amsterdam.

Dr.W.Hart, internist-uitvoerend hoofdredacteur.

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Endocrinologie, Amsterdam.

Dr.J.C.Netelenbos, internist-endocrinoloog.

Correspondentieadres: dr.W.Hart.