

ROLL-trial

Gerandomiseerde multicenterstudie naar de effectiviteit van *Radioguided Occult Lesion Localisation (ROLL)* versus draadgeleide excisie bij borstsparende chirurgie van patiënten met een niet-palpabel mammacarcinoom

E.L. Postma, S. van Esser, A.J. Witkamp, M.G.G. Hobbelenk, W.P.Th.M. Mali, P.J. van Diest, I.H.M. Borel Rinkes, R. van Hillegersberg, afdeling Heelkunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Sinds de introductie van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is het aantal gedetecteerde niet-palpabele mammacarcinomen toegenomen. Ongeveer 25% van de afwijkingen ontdekt bij mammografie of echografie is niet palpabel. De zogenoemde 'draadlocalisatie' is op dit moment de gouden standaard voor de lokalisatie van niet-palpabele mammacarcinomen. Deze techniek heeft echter een aantal radiologische en chirurgische nadelen. Een alternatieve techniek is radioguided occult lesion localization (ROLL). In dit artikel wordt het onderzoek besproken dat beide technieken met elkaar vergelijkt.

ROLL als alternatief

ROLL maakt gebruik van het in de tumor ingespoten radiofarmacon dat in het kader van de schildwachtklierprocedure toch al wordt toegediend. Op geleide van een gammaprobe kan peroperatief het radioactieve farmacon worden gedetecteerd, hetgeen een precieze lokalisatie en excisie van zowel de tumor als de schildwachtklier mogelijk maakt. Een belangrijk voordeel is dat het radiofarmacon al wordt toegediend voor de schildwachtklierprocedure; de patiënt hoeft de extra procedure van de belastende draadplaatsing niet te ondergaan.

Recent uitgevoerde studies laten zien dat ROLL mogelijk een goed alternatief kan zijn voor draadlocalisatie. De nieuwe techniek lijkt met name patiëntvriendelijk, gemakkelijk uitvoerbaar en nauwkeuriger. Gezien de relatief kleine aantallen patiënten en heterogene patiëntpopulatie zijn deze studies echter niet conclusief. Om deze reden is in Nederland gestart met de ROLL-trial; een multicenter, gerandomiseerde studie waarin de twee technieken met elkaar worden vergeleken. Deze studie zal moeten uitwijzen of patiënten met een niet-palpabel mammacarcinoom in de toekomst effectiever, patiëntvriendelijker en gebruiksvriendelijker kunnen worden geholpen met de ROLL-procedure in vergelijking met de draadlocalisatie.

Achtergrond

De incidentie van het mammacarcinoom neemt toe. In 2007 was de incidentie in Nederland ongeveer 13.000; in 2015 zal dit

naar verwachting zijn opgelopen tot 17.000 vrouwen.¹ Mede dankzij het bevolkingsonderzoek borstkanker en het feit dat de kwaliteit van beeldvorming steeds verder verbetert, wordt borstkanker steeds vaker alleen als radiografische laesie gedetecteerd. Ongeveer 25% van de afwijkingen ontdekt bij mammografie of echografie is niet palpabel.²

Chirurgie is cruciaal in de behandeling van het mammacarcinoom, waarbij zo veel mogelijk borstsparend wordt geopereerd. Het radicaal verwijderen van de laesie is daarbij uiteraard het uitgangspunt. In het geval van een niet-palpabele laesie is



Figuur 1. Kort voor de operatie word echogeleid een metalen draad op de plek van de tumor geplaatst



Figuur 2. Controle mammogram na het plaatsen van de metalen draad

preoperatief accurate lokalisatie door de radioloog essentieel voor een succesvolle behandeling.

Uit een door ons uitgevoerd onderzoek in 25 ziekenhuizen in Nederland (2007) bleek dat 80% van de centra gebruikmaakt van de draadlocalisatie, ofwel *wire guided localization* (WGL). Hierbij wordt stereotactisch of echogeleid een metalen draad ter plekke van de laesie geplaatst. Vervolgens wordt de lumpectomie op geleide van de draad door de chirurg uitgevoerd. Op dit moment is dit in Nederland de standaardtechniek voor de lokalisatie van niet-palpabele mammacarcinomen.

Deze techniek kent echter ook zijn nadelen: zo is de draad moeilijk te plaatsen in dens borstweefsel, is er kans op migratie van de draad en is precieze chirurgische excisie van een draadgelokaliseerde laesie met tumorvrije marges technisch een lastige procedure. Patiënten ervaren draadlocalisatie als pijnlijk. Daarnaast is er een klein risico op een pneumothorax en zou de draad pathologische analyse van de geëxcideerde tumor kunnen verstoren.²⁻⁴ ROLL is een relatief nieuwe techniek voor het lokaliseren van niet-palpabele mammacarcinomen. De techniek wordt reeds gebruikt voor de lymfeklierscintigrafie in het kader van de schildwachtklierprocedure bij het mammacarcinoom. Hiermee kan precieze lokalisatie en excisie plaatsvinden en is de vaak belastende draadplaatsingprocedure niet langer nodig.

Eerder onderzoek

In 2008 publiceerden wij een review waarin vier gecontroleer-

de studies (niveau van bewijs 2B) en één gerandomiseerde studie (1B) werden meegenomen. In al deze studies wordt zowel de draadlocalisatie- als de ROLL procedure beschreven. In de geïncludeerde studies lijkt de ROLL-procedure een goed of zelfs beter alternatief te zijn. Het aantal radicale excisies in de ROLL-groep ligt tussen 69 en 84%, in vergelijking met 44-60% in de draadlocalisatiegroep. In de studies waarin de ROLL-procedure werd gecombineerd met de schildwachtklierprocedure waren de percentages van radicaliteit zelfs hoger, variërend van 90 tot 95%, waarbij de schildwachtklier tot in 100% van de gevallen werd gevonden.⁵ De enige gerandomiseerde studie⁶ uit deze analyse rapporteerde dat de ROLL-procedure gemakkelijker was uit te voeren en bovendien minder pijnlijk was. Daarbij gaf de techniek een beter cosmetisch resultaat. Helaas was in deze studie niet gekeken naar het aantal radicale resecties of het volume van de lumpectomie. Naar onze mening zijn dit de twee essentiële parameters die bepalend zijn voor het wel of niet veranderen van de standaardmethode (draadlocalisatie) in de ROLL-procedure.



Figuur 3 en 4. Op geleide van het aantal getelde counts door de gammaprobe wordt de tumor gelokaliseerd en geëxcideerd

Van Rijk et al⁷ voerden een grotere studie uit waarbij het gebruik van de ROLL-procedure in een groep van 368 patiënten werd geëvalueerd. Er werd een percentage van 89% radicale excisies gevonden, met hierbij een succespercentage van 97% van de schildwachtklierprocedure. Dit was echter geen gerandomiseerde studie. Medina-Franco et al.⁸ voerden wel een prospectieve gerandomiseerde studie uit. Hierin werden 100 vrouwen met een niet-palpabele laesie geïncludeerd. Deze studie liet zien dat de ROLL-procedure efficiënter is en een beter cosmetisch resultaat geeft dan de draadlokalisatie. Een zwakte van deze studie is dat maar 17% van deze vrouwen een maligne laesie had; hierdoor kan wat betreft radicaliteit niets worden geconcludeerd.

De tot op heden verschenen studies wijzen alle in dezelfde richting; de ROLL-procedure laat betere resultaten zien dan draadlokalisatie. Deze studies zijn echter allemaal klein van omvang en betreffen een heterogene patiëntengroep.⁹

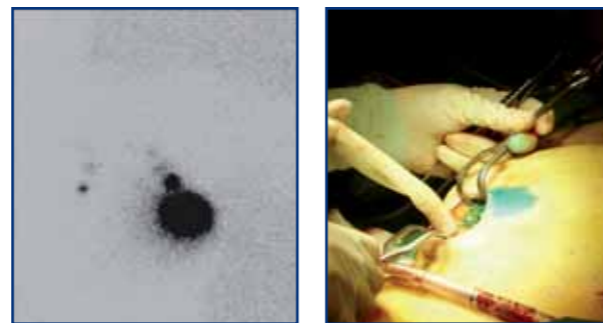
De ROLL-trial

Begin 2008 is gestart met de Nederlandse multicenter ROLL-trial, gecoördineerd vanuit het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Het is een prospectieve gerandomiseerde studie waarin de ROLL-procedure wordt vergeleken met de draadlokalisatie bij patiënten met een bewezen niet-palpabel mammacarcinoom die hiervoor een lumpectomie en schildwachtklierprocedure zullen moeten ondergaan.

De primaire uitkomstparameter is het percentage radicale resecties en het volume van de lumpectomie. Als secundair eindpunt wordt de moeilijkheidsgraad van de procedure voor de verschil-



Figuur 5. Tijdens de excisie wordt regelmatig de locatie van de tumor met de probe gecontroleerd.



Figuur 6 en 7. Het radioactief gelabelde technetium dat wordt gebruikt bij de schildwachtklierprocedure, wordt vervolgens gebruikt om de tumor te lokaliseren en de lumpectomie uit te voeren

lende disciplines en het succespercentage van de schildwachtklierprocedure onderzocht. Ook wordt de patiënt gevraagd naar de pijnscore tijdens de procedures en de kwaliteit van leven en het cosmetisch resultaat tot een half jaar na de operatie. Bovendien wordt het verschil in kosteneffectiviteit geëvalueerd. Jaarlijks wordt er bij ongeveer 4000 patiënten met borstkanker gebruikgemaakt van de draadlokalisatie in combinatie met de schildwachtklierprocedure. Op basis van eerder uitgevoerde studies schatten wij in dat er 15% minder re-excisies hoeven plaats te vinden als de patiënten met de ROLL-procedure worden behandeld. De kosten van reoperatie bedragen ongeveer 7000 euro per patiënt. Uiteindelijk zou het gebruik van de ROLL-procedure op jaarbasis een besparing van meer dan vier miljoen euro kunnen opleveren. Mogelijk zullen het verlaten van de draadplaatsing en de verkorte operatietijden bijdragen aan het verminderen van de kosten. Uiteindelijk hopen wij met deze studie antwoord te krijgen op de vraag of de ROLL-procedure de draadlokalisatie als standaardprocedure moet vervangen.

De ROLL trial tot nu toe

Op 30 november 2007 werd gestart met de inclusie van patiënten in het UMC Utrecht. In maart 2008 startte ook het Amphia ziekenhuis in Breda, gevolgd door het Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein en het Maastad Ziekenhuis in Rotterdam. Op dit moment is ook het Albert Schweizer Ziekenhuis in Dordrecht open voor inclusie en de verwachting is dat het Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch spoedig zal volgen. De inclusie in de centra die open zijn verloopt voortvarend; tot nu toe zijn 215 van de uiteindelijk benodigde 316 patiënten geïncludeerd. Naar verwachting zal de studie eind 2010 afgerond zijn.

Na verwerking van de gegevens zijn wij in staat een gefundeerd antwoord te geven op de vraag of de ROLL-procedure efficiënter, patiëntvriendelijker en gebruiksvriendelijker is dan de draadlokalisatie.

Samenvatting

- Bij patiënten met een niet-palpabel mammacarcinoom is goede lokalisatie van de laesie essentieel.
- De standaardprocedure is op dit moment de draadlokalisatie.
- De ROLL-procedure is een alternatieve methode waarbij met behulp van het radioactieve farmacon dat bij de schildwachtklierprocedure wordt gebruikt, de tumor kan worden opgespoord. Hierdoor hoeft patiënte geen draadlokalisatie te ondergaan.
- De ROLL-trial is een Nederlandse multicenterstudie waarin de efficiëntie, patiëntvriendelijkheid en gebruiksvriendelijkheid van de ROLL procedure worden vergeleken met de draadlokalisatie.
- Naar verwachting worden medio 2011 de eerste resultaten gepresenteerd.

Literatuur

1. www.ikcnet.nl, 2007, 17-03-2010.
2. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiro G, Luini A, Ferrari M, Prisco G, Galimberti V, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. *Technical aspects. Q J Nucl Med.* 2002;46:145-51.
3. Nadeem R, Chagla LS, Harris O, Desmond S, Thind R, Titterrell C, Audisio RA. Occult breast lesions: A comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL). *Breast.* 2005;14:283-9.
4. Rahusen FD, Bremers AJ, Fabry HF, van Amerongen AH, Boom RP, Meijer S. Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire-guided resection: a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:994-8.
5. Van der Ploeg IMC, Hobbelenk MGG, van der Bosch MA, Mali WP, Borel Rinkes ICH, van Hillegersberg R. Radioguided occult lesion localization (ROLL) for non-palpable breast lesions: a review of the relevant literature. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:1-5.
6. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg.* 2004;91:1575-77.
7. Van Rijk MC, Tanis PJ, Nieweg OE, Loo CE, Olmos RA, Oldenburg HS, et al. Sentinel node biopsy and concomitant probe-guided tumour excision of nonpalpable breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:627-32.
8. Medina-Franco, Abarca-Perez. Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) versus wire-guided lumpectomy for non-palpable breast lesions: A randomized prospective evaluation. *J Surg Oncol.* 2008;97:108-11.
9. Van Esser S, Hobbelenk MGG, Peeters PHM, Mali PTHM, Borel Rinkes IHM, van Hillegersberg R. The efficacy of 'Radio guided Occult Lesion Localization' (ROLL) versus 'Wire-guided Localization' (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: A randomized clinical trial - ROLL study. *BMC Surg.* 2008;8:9