

Sentinel node procedure als basis voor gepersonaliseerde halsbestraling: de PRIMO-studie

E.E.J. Luijten, MD¹; A.I.J. Arens, MD²; J. Honings, MD, PhD³; M. de Bakker, BSc²; T. Darid, BSc²; M. Ouwers, BSc²; J.H.A.M. Kaanders, MD, PhD¹; S. van den Bosch, MD, PhD¹

¹Department of Radiation Oncology, Radboud university medical center, Nijmegen; ²Department of Medical Imaging, Nuclear Medicine, Radboud university medical center, Nijmegen; ³Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, Radboud university medical center, Nijmegen



Design. Multicenter RCT

Doel. Vergelijken van de veiligheid en kwaliteit van leven na radiotherapie met electieve halsbestraling geleid door een sentinel node procedure versus standaard halsbestraling

Populatie. 242 patiënten met een cT1-4N0-2bM0 plaveiselcelcarcinoom van de orofarynx, larynx of hypofarynx, waarvoor definitieve (chemo) radiotherapie en bilaterale electieve halsbestraling geïndiceerd zijn. De hals is klinisch gestadieerd als cN0-2b op basis van [¹⁸F]FDG PET/CT.

Primair eindpunt. Regionaal recidief en xerostomie gerelateerde kwaliteit van leven

Andere eindpunten. Recidieven, survival, toxiciteit, kwaliteit van leven met focus op xerostomie en dysfagie, kosteneffectiviteit

Stand van zaken. Tot 1 augustus 2026 zijn 104 van de 242 benodigde patiënten gerandomiseerd; naar verwachting zal de inclusie medio Q4-2027 compleet zijn waarna de resultaten na 2 jaar follow-up beschikbaar komen (Q4-2029)

Deelnemende centra.

Radboudumc – van den Bosch / Kaanders / Takes
ErasmusMC – Elbers / Hardillo
UMCU – de Ridder / de Bree
NKI-AvL – Diessen / Schreuder
Maastru/MUMC+ – Hoebers / van Weert
Medisch Spectrum Twente – van Bommel / Dortmans
Radiotherapiegroep/Rijnstate – Kreike / Wellenstein
UMCG – van Zon-Meijer / Plaat
LUMC – de Jong / Jansen
Holland Protonen Centrum – Kroesen

Abstract. Personalized neck irradiation guided by sentinel lymph node biopsy in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx, larynx or hypopharynx: (Chemo)

radiotherapy to the PRIMary tumor Only.

Introduction. Elective neck irradiation is routinely performed in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx, larynx or hypopharynx receiving definitive (chemo)radiotherapy. Although this strategy aims to eradicate occult nodal metastases, seventy percent of patients with a clinically negative neck do not harbour microscopic nodal disease and may therefore receive futile irradiation of large cervical volumes. This contributes substantially to long-term toxicity, particularly xerostomia and dysphagia. The objective of the PRIMO study (NCT05333523) is to investigate whether sentinel lymph node biopsy guided neck irradiation will result in less long-term toxicity and improved quality of life after treatment without compromising regional control.

Methods. In this multicentre phase III trial, 242 patients with cT1-4N0-2bM0 squamous cell carcinoma of the oropharynx, larynx or hypopharynx are randomized between definitive (chemo)radiotherapy with standard bilateral elective neck irradiation versus sentinel lymph node biopsy guided neck irradiation. In the intervention arm,

patients undergo endoscopic peritumoral injection of [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid, optionally combined with indocyanine green, followed by SPECT/CT for sentinel lymph node localisation and surgical excision for histopathological assessment. Elective neck irradiation is adapted to lymphatic drainage patterns and will not be performed in case of negative sentinel lymph node biopsy.

Primary endpoints. Regional recurrence at two years (non-inferiority) and xerostomia-related quality of life at six months (superiority).

Conclusion. With this highly personalized de-escalation strategy of elective neck irradiation, it is expected that 70-90% of the patients will not require standard bilateral elective neck irradiation. This will have major impact on long-term toxicity and quality of life.

Disclosure statement

De PRIMO-studie wordt gefinancierd binnen het programma Veelbelovende zorg van Zorginstituut Nederland/ZonMw en door KWF Kankerbestrijding.

Patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de orofarynx, larynx of hypofarynx hebben een aanzienlijk risico op lymfekliermetastasen. Ondanks uitgebreide diagnostische work-up met CT, MRI, echo hals met cytologie en [^{18}F]FDG PET/CT, worden zeer kleine lymfekliermetastasen frequent gemist omdat ze onder de detectiegrens blijven. Dit worden 'occulte metastasen' genoemd. Om die reden wordt sinds 1970 bij patiënten met een klinisch negatieve hals uit voorzorg een bilaterale electieve halsbestraling toegepast. Recent onderzoek heeft laten zien dat slechts dertig procent van de

patiënten daadwerkelijk occulte metastasen heeft (1). De overige zeventig procent ondergaat dus een bilaterale electieve halsbestraling zonder oncologisch voordeel, maar mét het risico op vaak blijvende toxiciteit zoals xerostomie en dysfagie, wat de kwaliteit van leven negatief beïnvloedt.

De sentinel node procedure (SNP) kan een sterk gepersonaliseerde de-escalatie strategie van de electieve halsbestraling faciliteren. Een SNP maakt de individuele lymfedrainage naar de sentinel nodes (SN) vanuit de primaire tumor zichtbaar en kan door middel van uitgebreid histopathologisch onderzoek klinisch occulte metastasen zeer betrouwbaar detecteren. Een recente meta-analyse bevestigt dat de SNP bij patiënten met een orofarynx, larynx en hypofarynx carcinoom een uitstekende diagnostische waarde heeft, met een sensitiviteit van 0,93 en een negatief voorspellende waarde van 0,97 (1). De PRIMO studie onderzoekt de veiligheid en kwaliteit van leven van een gepersonaliseerde halsbestraling op geleide van de SNP.

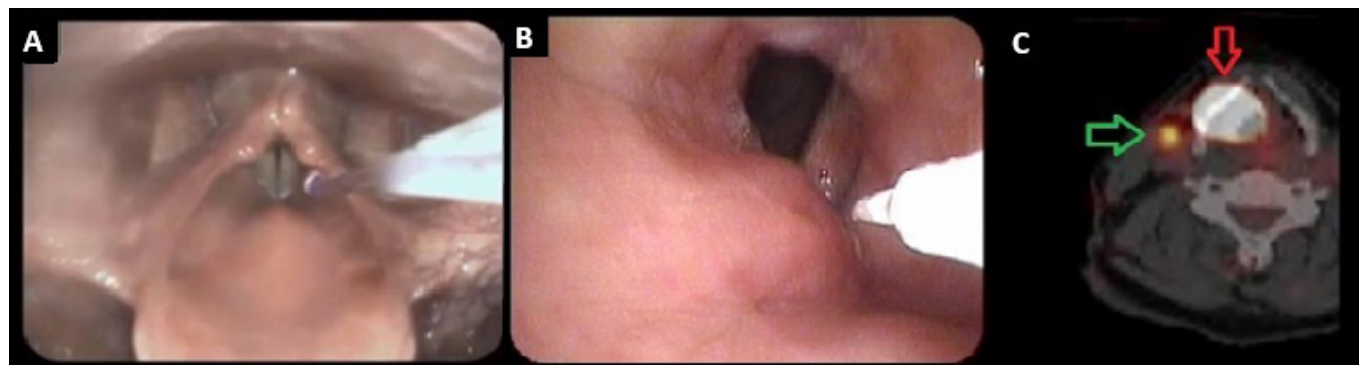
De PRIMO studie: opzet en methodiek

Met de PRIMO studie onderzoeken we de de-escalatie van de electieve halsbestraling bij hoofd-halstumoren. In deze multicenter, gerandomiseerde fase III-studie worden 242 patiënten met een cT1-4N0-2bM0 plaveiselcelcarcinoom van de orofarynx, larynx of hypofarynx 1:1 gerandomiseerd tussen een standaard bilaterale electieve halsbestraling versus een gepersonaliseerde electieve halsbestraling op geleide van de SNP. Op basis van de histopathologische status van de SN wordt geen halsbestraling (indien alle SN negatief zijn), alleen unilaterale halsbestraling (indien een SN aan één zijde van de hals positief is) of bilaterale halsbestraling gegeven (indien SN aan beide zijden van

de hals positief zijn). Patiënten die zijn gerandomiseerd naar de controlegroep ondergaan geen SNP, maar krijgen de standaard bilaterale halsbestraling. Tijdens de diagnostische work-up wordt er bij alle patiënten een [^{18}F]FDG PET/CT uitgevoerd om de hals te stadiëren (2). De primaire eindpunten van de PRIMO-studie zijn regionaal recidief binnen twee jaar na behandeling en patiënt-gerapporteerde xerostomie na zes maanden. Secundaire uitkomstmaten omvatten de acute en late radiatietoxiciteit, slikfunctie, kwaliteit van leven en een kosteneffectiviteitsanalyse.

De sentinel node procedure

De toepassing van de SNP bij het larynx- en farynxcarcinoom was voorheen beperkt, omdat deze tumoren minder goed toegankelijk zijn voor tracerinjecties dan bijvoorbeeld tumoren in de mondholte. Daarnaast is de primaire behandeling doorgaans niet chirurgisch, maar bestaat uit (chemo)radiotherapie. Technologische ontwikkelingen van de digitale flexibele transnasale endoscopie maken het tegenwoordig echter mogelijk om de tracer poliklinisch toe te dienen onder lokale anesthesie. Hierbij wordt door het werkkanaal van de endoscoop een katheter opgevoerd waarbij een lidocaïne oplossing op de faryngeale mucosa gedruppeld wordt (figuur 1A). Nadat de mucosa verdoofd is, wordt een flexibele endoscopiernaald door de endoscoop opgevoerd om het radiofarmacon [^{99m}Tc]Tc-nanocolloïd, bij voorkeur gecombineerd met indocyanine groen (ICG) (figuur 1B), in vier peritumorale depots en één intratumoraal depot te injecteren. De toevoeging van het fluorescente indocyanine groen geeft extra visuele ondersteuning voor de intra-operatieve lokalisatie van de SNs. Drie tot vier uur na injectie wordt een SPECT/CT verricht waarmee het mogelijk wordt om focale



Figuur 1. A) Lokale verdoving middels endoscopie; B) Endoscopische tracerinjectie; C) SPECT/CT met primaire tumor (rode pijl), sentinel node (groene pijl).

traceraccumulatie in lymfeklieren anatomisch te lokaliseren. De beoordeling van de SPECT/CT (figuur 1C) richt zich uitsluitend op de klinisch negatieve halszijde(n). Bij patiënten met een cN0-status betekent dit dat beide halszijden worden geëvalueerd op aanwezigheid van SNs. Bij cN1-2b patiënten wordt enkel de contralaterale (klinisch negatieve) halszijde beoordeeld. De geïdentificeerde SNs worden vervolgens binnen 12-24 uur na tracerinjectie uitgenomen. Om de morbiditeit van deze diagnostische ingreep te beperken worden alleen SN in goed chirurgisch toegankelijke levels uitgenomen. SNs in moeilijk chirurgisch toegankelijke levels zoals paratracheaal (VIb), retropharyngeaal (VIIa) of retrostyloïd (VIIb), worden niet verwijderd, maar worden electief bestraald.

Na de identificatie van de SNs op de SPECT/CT, vindt er overleg plaats tussen nucleair geneeskundige, radiotherapeut en hoofd-hals chirurg, om de implicaties van de bevindingen te bespreken. De lokalisatie van de SN(s) bepaalt immers of en zo ja welke lymfeklieren chirurgisch worden verwijderd, en welke halsgebieden wel of niet in het bestralingsplan worden opgenomen. SNs die chirurgisch worden verwijderd worden ter ondersteuning van de peroperatieve lokalisatie middels cutane markeringen afgetekend op de huid. De nucleair

geneeskundige fungeert hiermee in deze studie als een centrale schakel tussen hoofd-hals chirurgie en radiotherapie.

SNP en bestralingsplan

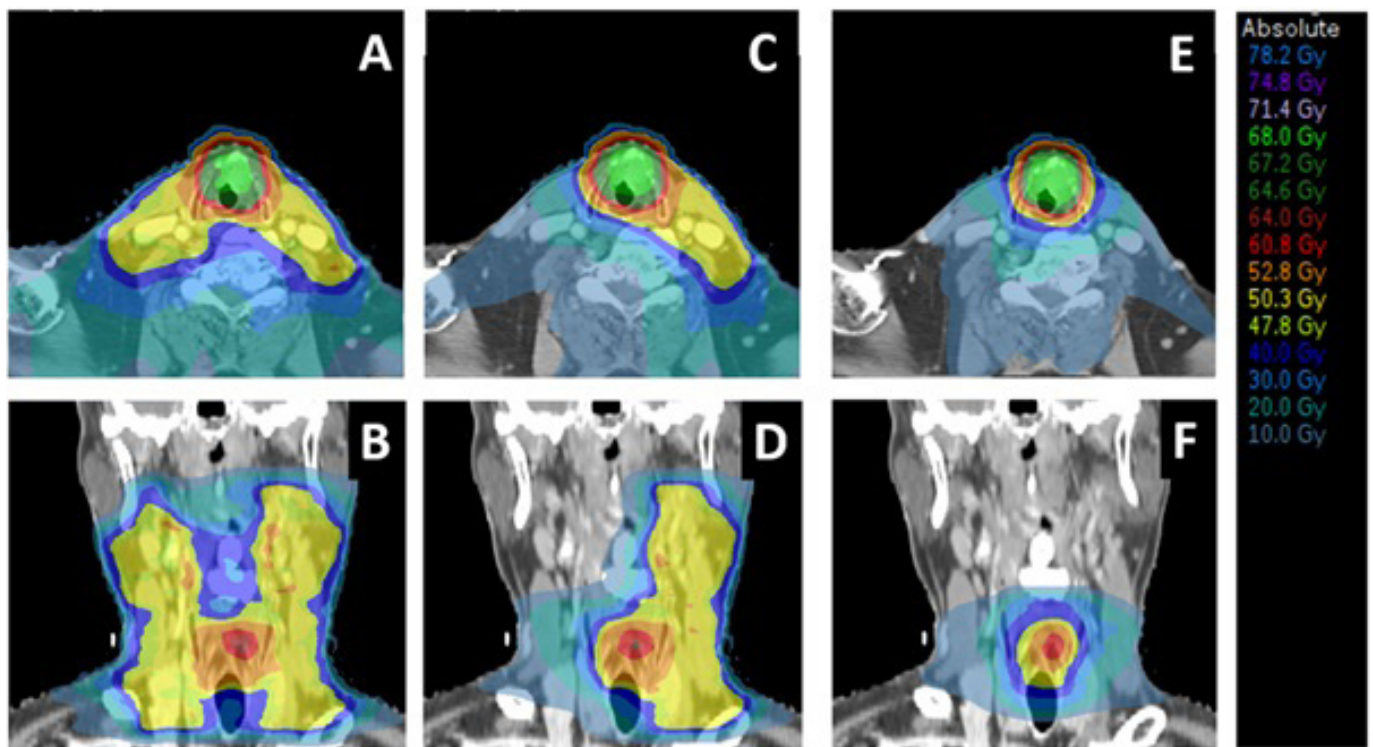
De histopathologische uitslag bepaalt of electieve halsbestraling bilateraal, unilateraal of helemaal niet wordt toegepast. Door de SNP als tool te gebruiken om de electieve halsbestraling te personaliseren, kan het bestraalde volume van de hals drastisch worden gereduceerd. De primaire tumor wordt ongeacht randomisatie altijd met een hoge (boost)dosis bestraald conform internationale richtlijnen. Bij patiënten met een klinisch negatieve hals (cN0) wordt de SNP bilateraal uitgevoerd. In geval van positieve SNs aan beide zijden van de hals wordt een standaard bilaterale halsbestraling gegeven (figuur 2A-B). Dit wordt verwacht bij circa tien procent van de patiënten. Wanneer een metastase in een SN wordt gevonden aan één zijde van de hals wordt alleen die zijde (unilateraal) bestraald (figuur 2C-D). Dit wordt verwacht bij circa twintig procent van de patiënten. Er wordt geen electieve halsbestraling verricht indien alle verwijderde SN histopathologisch negatief zijn (figuur 2E-F). Dit wordt verwacht bij circa zeventig procent van de patiënten.

Bij patiënten met een klinisch

positieve ipsilaterale hals (cN1-2b) wordt de ipsilaterale hals altijd volgens de internationale richtlijnen standaard electief bestraald en de pathologische lymfeklieren worden met een hoge (boost)dosis bestraald. De SNP is uitsluitend bedoeld om te bepalen of de contralaterale electieve bestraling veilig kan worden weggelaten. De contralaterale hals wordt niet electief bestraald indien er bij histopathologisch onderzoek geen metastasen worden gevonden in contralaterale SNs (figuur 2C-D). Dit wordt verwacht bij circa zeventig procent van de patiënten. Wanneer op de SPECT/CT geen contralaterale drainage wordt gezien ondanks een succesvolle protocolconforme tracer injectie, vindt er geen chirurgie plaats en wordt de contralaterale hals niet electief bestraald (figuur 2C-D). Wanneer de tumor meer afstand heeft van de midline wordt de kans op het afwezig zijn van contralaterale drainage groter. Wanneer de midline niet betrokken is, is bij slechts 20% sprake van contralaterale lymfedrainage (3).

Follow-up

De studie-gerelateerde follow-up beslaat twee jaar. Gedurende deze periode worden de slikfunctie, de schildklierfunctie en de kwaliteit van leven (inclusief xerostomie-beleving) systematisch geëvalueerd. De xerostomie-score



Figuur 2. Verschillende scenario's van de electieve halsbestraling: (A-B) Bilaterale halsbestraling, transversale (A) en coronale (B) doorsnede; (C-D) Unilaterale electieve halsbestraling, transversale (C) en coronale (D) doorsnede; (E-F) Bestraling van alleen de primaire tumor, weglaten van electieve halsbestraling, transversale (E) en coronale (F) doorsnede. Reprint, van den Bosch, 2024 (2).

na zes maanden vormt hierbij het primaire effectiviteitseindpunt. Voor patiënten in de interventiegroep wordt de nacontrole aangevuld met routinematig echografisch onderzoek van de hals.

Logistiek van de PRIMO-studie in Radboudumc

Een uitdagend aspect van deze studie is de logistiek. Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS) schrijft voor dat bij minimaal tachtig procent van de patiënten de doorstroomtijd tussen het eerste consult in een hoofd-hals oncologisch centrum en de start van de primaire behandeling maximaal 30 kalenderdagen bedraagt (4). Om aan deze norm te blijven voldoen, zijn in het Radboudumc gereserveerde en op elkaar afgestemde tijdsloten ingericht voor tracer injectie (endoscopisch op de afdeling KNO, of transoraal op de afdeling Nucleaire Geneeskunde), de SPECT/CT en het chirurgisch

verwijderen van de sentinel nodes op de OK. Omdat er een beperkte capaciteit is, moeten de gereserveerde tijdsloten tijdig worden vrijgegeven indien er geen studie kandidaat is. Om die reden hanteren wij een proactieve planning waarbij tijdige communicatie naar alle betrokken disciplines noodzakelijk is. Wanneer een patiënt bij de multidisciplinaire intake mogelijk geschikt lijkt wordt deze gevraagd voor deelname en wordt patiënten informatie meegegeven. In dat geval wordt gecommuniceerd dat de gereserveerde tijdsloten vastgehouden moeten worden. Wanneer na diagnostische work-up definitief de hals gestadieerd wordt als cN0-2b kan de patiënt na het geven van zijn geïnformeerde toestemming worden gerandomiseerd. Bij randomisatie voor de SNP worden de gereserveerde tijdsloten definitief ingepland, en wordt de patholoog op de hoogte gesteld dat er een

SNP aankomt, met verzoek tot snelle verwerking. In alle andere gevallen worden de gereserveerde tijdsloten zo snel mogelijk vrijgegeven zodat deze alsnog opgevuld kunnen worden met reguliere zorg. Deze logistiek loopt binnen het Radboud inmiddels soepel dankzij de toegewijde inzet van vele betrokkenen bij de Nucleaire Geneeskunde, KNO en het OK planbureau.

SNP correlatie met [¹⁸F]FDG PET/CT

In de dagelijkse praktijk is de interpretatie van kleine of matig FDG-avide cervicale halsklieren vaak lastig. Geringe opname kan passen bij metastasen van beperkt volume, maar ook bij reactieve veranderingen. In eerder onderzoek zijn de histopathologische bevindingen van een halsklierdissectie reeds gecorreleerd aan de bevindingen op de [¹⁸F]FDG PET/CT. Een belangrijke

beperking hierbij is dat lymfeklieren op beeldvorming lastig te correleren zijn met het resectiepreparaat. Dit probleem wordt met de SNP opgelost. Daarnaast worden er in tegenstelling tot bij een reguliere halsklierdissectie vrijwel nooit metastasen in de SNs gemist door de zeer nauwkeurige histopathologische analyse volgens het SNP protocol (1). Hiermee geeft de PRIMO-studie een unieke kans om met hoge betrouwbaarheid een directe koppeling te maken van [^{18}F]FDG PET/CT bevindingen aan histopathologische analyse van de corresponderende SN. Door specifieke kenmerken zoals SUV, total metabolic tumor volume (TMTV), afmetingen, morfologie en anatomische locatie te koppelen aan de pathologische status van de SN, kan de interpretatie van de [^{18}F]FDG PET/CT in de toekomst mogelijk worden verfijnd.

Klinische relevantie

De primaire klinische relevantie van de PRIMO-studie schuilt in het feit dat naar verwachting bij negentig procent van de cN0-patiënten en zeventig procent van de cN1-2b patiënten de electieve bestraling van ten minste één halszijde veilig achterwege kan blijven. Het te bestralen doelvolume in de hals zal hierdoor met gemiddeld veertig procent (bij unilaterale ENI) tot zelfs tachtig procent (bij volledige weglating van ENI) afnemen (2). Deze drastische volumereductie vertaalt zich direct in een lagere stralingsdosis op gezonde weefsels zoals de speekselklieren, slikspiers en schildklier, wat de kans op blijvende xerostomie, dysfagie en hypothyreoïdie vermindert en de kwaliteit van leven aanzienlijk verbetert.

Hoewel de-escalatie de inzet is, blijft de oncologische veiligheid de belangrijkste voorwaarde. Uit meta-analyses blijkt dat de SNP een vals-negatieve uitkomst geeft bij slechts 3,1 procent (1). De kans op geïsoleerd recidief in een standaard electief bestraalde hals is circa 2 procent.

Dit maakt een gepersonaliseerde halsbestraling op geleide van de SNP klinisch verantwoord, mede gezien de hoge kans op succesvolle salvage-chirurgie bij een eventueel regionaal recidief.

Voor de nucleaire geneeskunde ligt de wetenschappelijke meerwaarde bovendien in de prospectieve koppeling van individuele lymfe-drainagepatronen op de SPECT/CT en [^{18}F]FDG PET/CT kenmerken aan de histopathologie. Deze unieke dataset biedt de mogelijkheid om de interpretatie van klieren met matige FDG-uptake te verfijnen en het onderscheid tussen occulte metastasen en reactieve lymfeklieren in de dagelijkse praktijk te verbeteren.

Stand van zaken

Momenteel loopt de PRIMO-studie in zeven academische en drie perifere centra in Nederland, namelijk Radboudumc, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Leiden Universitair Medisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Groningen, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum in samenwerking met Maastricht, Antoni van Leeuwenhoek, Radiotherapiegroep in samenwerking met Rijnstate Arnhem, Medisch Spectrum Twente en Holland Protonen Therapie Centrum. Tot en met juli 2026 zijn in totaal 104 van de beoogde 242 patiënten gerandomiseerd. Naar verwachting zal de inclusie medio het vierde kwartaal van 2027 worden afgerond. De primaire resultaten zullen vervolgens, na de voorgeschreven follow-up van twee jaar, in het vierde kwartaal van 2029 beschikbaar komen voor analyse.

Conclusie

Indien de PRIMO-studie aantoont dat deze gepersonaliseerde benadering oncologisch veilig en effectief is, kan zij leiden tot een fundamentele verandering van de standaardbehandeling van patiënten

met hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom die in aanmerking komen voor definitieve (chemo)radiotherapie, leidend tot vergaande de-escalatie. De PRIMO-studie laat zien hoe nucleaire geneeskunde een centrale rol kan hebben bij het personaliseren van de electieve halsbestraling bij hoofd-halskanker. Daarnaast biedt de studie de mogelijkheid om [^{18}F]FDG PET/CT bevindingen systematisch te koppelen aan histopathologie, wat kan bijdragen aan verdere verfijning van de diagnostiek bij hoofd-halsoncologie. ♦

Referenties

1. van den Bosch S, Czerwinski M, Govers T, et al. Diagnostic test accuracy of sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oropharynx, larynx, and hypopharynx: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2022; 44(11):2621-32
2. van den Bosch S, Takes RP, de Ridder M, et al. Personalized neck irradiation guided by sentinel lymph node biopsy in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx, larynx or hypopharynx with a clinically negative neck: (Chemo) radiotherapy to the PRIMary tumor only. Protocol of the PRIMO study. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2024;44:100696
3. de Veij Mestdag PD, Jonker MCJ, Vogel WV, et al. SPECT/CT-guided lymph drainage mapping for the planning of unilateral elective nodal irradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275(8):2135-44
4. SONCOS. Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland Internetsite SONCOS 2026 [Available from: <https://www.soncos.org/>. Retrieved 14-07-2026.