

Prognosen efter sentinel node-biopsi ved malignt melanom

Overlæge Jørgen Lock-Andersen, reservelæge Janne Horn & afdelingslæge Helle Sjørstrand

Roskilde Amts Sygehus Roskilde, Plastikkirurgisk Afdeling

Resume

Introduktion: Sentinel node-biopsi anvendes ved kutant malignt melanom, når man ønsker at diagnosticere subklinisk spredning til de regionære lymfeknuder. Ved konstateret spredning kan der efterfølgende foretages en radikal lymfeknuderømning. *Sentinel node*-biopsi er anvendt rutinemæssig ved Plastikkirurgisk Afdeling, Roskilde Amts Sygehus Roskilde, siden 2001 hos patienter, der har malignt melanom og statistisk mere end 10% risiko for tidlig lymfogen spredning.

Materiale og metoder: I fireårsperioden 2001-2004 gennemgik 248 konsekutive patienter med primært malignt melanom en *sentinel node*-biopsi i forbindelse med radikal behandling af det maligne melanom. Ved påvist metastasering i *sentinel node* blev der efterfølgende foretaget radikal lymfeknuderømning. Alle patienter blev fulgt ambulant efter operationen.

Resultater: Ved *sentinel node*-biopsi påvist tidlig regionær lymfeknudemetastasering hos 32%. Ved radikal lymfeknuderømning fandtes yderligere lymfeknuder med metastaser hos 24%. Den mediane opfølgningstid var 21 måneder (spændvidde 1-51 måneder). 7% af de *sentinel node*-negative patienter fik recidiv under opfølgningsperioden mod 23% af de *sentinel node*-positive patienter. Mediantiden til recidiv var 14 måneder. Recidivfri toårs- og fireårsoverlevelse var hhv. 93% og 85% for de *sentinel node*-negative patienter mod hhv. 73% og 55% for de *sentinel node*-positive patienter. Risikofaktorer for recidiv var: gennemvækst af *sentinel node*-lymfeknudekapslen, mere end en *sentinel node* med metastase og yderligere metastatiske lymfeknuder fundet ved den radikale lymfeknuderømning. 18% af de *sentinel node*-positive patienter døde i opfølgningstiden mod 3% af de *sentinel node*-negative. Den malignt melanom-specifikke toårs- og fireårsoverlevelse var hhv. 84% og 64% i den *sentinel node*-positive gruppe mod 99% og 97% i den *sentinel node*-negative gruppe.

Konklusion: Ved hjælp af *sentinel node*-biopsi kan man udpege en gruppe af patienter, der har malignt melanom og er i høj risiko for efterfølgende recidiv og død af malignt melanom inden for få år efter den primære kirurgiske radikalbehandling. *Sentinel node*-status er en stærk prognostisk faktor, og *sentinel node*-positive patienter bør følges nøje.

Incidensen af kutant malignt melanom (MM) fortsætter med at stige kraftigt i Danmark. I 2003 blev der registreret 1.223 nye tilfælde fordelt på 690 kvinder og 533 mænd [1]. I forhold til året før er det en stigning på 22% for kvinder og 13% for mænd. MM er nu den femtehyppigste kræftsygdom hos

kvinder, og den sjettehyppigste hos mænd [1]. Sygdommen kan metastasere hæmatogent, men i de fleste tilfælde sker spredningen primært via lymfesystemet til de regionære lymfeknuder [2-4]. I modsætning til nonmelanom-hudkræft er der en betydelig dødelighed af MM, og ved spredning ud over de regionære lymfeknuder er der ingen kendt kurativ behandling. For MM, der på diagnosetidspunktet er uden erkendelig spredning, er femårsoverlevelsen ca. 80% for mænd og ca. 90% for kvinder [5]. Hvis sygdommen spredes til de regionære lymfeknuder, er prognosen relateret til antallet af metastatiske lymfeknuder med en femårsoverlevelse på 24-61% [4, 6]. Det er derfor vigtigt, at regionær spredning opdages så tidligt som muligt.

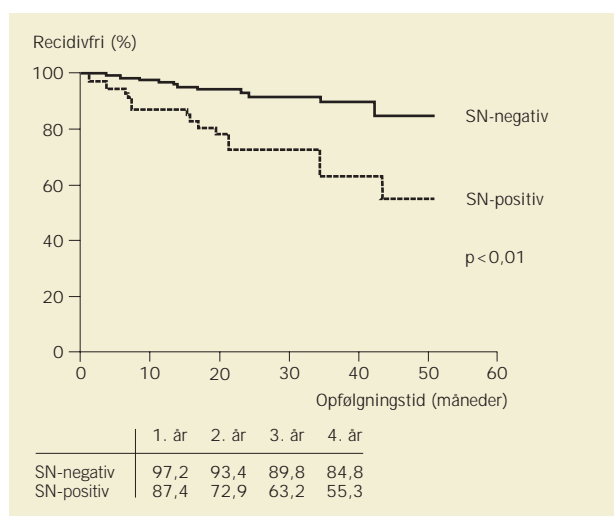
I 1992 publicerede *Morton et al* et epokegørende arbejde, hvori det påvist, at subklinisk lymfeknudemetastasering kunne diagnosticeres ved *sentinel node*-biopsi (SNB) [7]. Den sentinelle lymfeknude (SN) defineredes af *Morton* som den første lymfeknude, der modtager lymfedrænage fra tumor, og SN er derfor den lymfeknude, hvortil der med størst sandsynlighed forekommer lymfogen spredning. Ved SNB injiceres et farvesporstof i huden omkring tumorstedet. Farvestoffet transporteres gennem det overfladiske lymfesystem til de regionære lymfeknuder, hvor SN optager farvestoffet, hvorved SN kan visualiseres og udtages ved en biopsi [7, 8]. Ved den histologiske undersøgelse af SN kan det bedømmes, om der er metastasering, og dermed om der er indikation for efterfølgende at rømme den ramte lymfeknudegruppe. I dag suppleres farvesporstoffet med isotopteknik, hvor der yderligere anvendes et radiosporstof, som øger sikkerheden ved metoden [8].

På de danske plastikkirurgiske afdelinger, hvor man behandler MM, er SNB blevet anvendt gennem en årrække. Dansk Melanom Gruppe (DMG) har i 2003 udgivet vejledende retningslinjer for SNB, der anbefales til MM-patienter uden klinisk erkendelig spredning, men hos hvem den statistiske risiko for lymfogen spredning er større end ca. 10% [9]. Plastikkirurgisk Afdeling på Roskilde Amts Sygehus har anvendt SNB rutinemæssigt siden 2001. I denne artikel fremlægges data for prognosen efter SNB med op til fire års opfølgningstid for 248 personer, der havde primært MM og blev behandlet i fireårsperioden 2001-2004.

Materiale og metoder

På Plastikkirurgisk Afdeling på Roskilde Amts Sygehus Roskilde, varetages den kirurgiske behandling af patienter med MM fra Roskilde Amt, Vestsjællands Amt og Storstrøms Amt med et samlet befolkningsgrundlag på ca. 800.000 personer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. Kaplan-Meier-kurver over sygdomsfri overlevelse. 23% af de *sentinel node* (SN)-positive patienter fik recidiv i opfølgningsperioden mod kun 7% af de SN-negative patienter. I tabellen er angivet de kalkulerede tal for recidivfri overlevelse. Den beregnede relative risiko (*hazard ratio*) for recidiv var 4,4 gange højere i den SN-positive gruppe end i den SN-negative gruppe (95% konfidensinterval 2,6-12,1). Log-rank-test er benyttet til analyse af overlevelseskurver (n = 241).

Antallet af nyhenviste med MM ligger årligt på omkring 175 personer. Siden januar 2001 har man på afdelingen rutinemæssigt anvendt SNB til patienter, der havde invasivt, primært MM, og hos hvem der ikke var kliniske tegn til metastasering til de regionære lymfeknuder eller fjermetastasering, og hvor den statistiske risiko for subklinisk regionær lymfeknudemetastasering var $\geq 10\%$ [6]. Afdelingen anvender DMG's anbefalinger for tilbud om SNB [9], hvor indikationerne er: 1) tumortykkelse $\geq 1,0$ mm, 2) tumortykkelse ≤ 1 mm, hvis invasionslevel er IV eller V eller tumor er ulcereret, og 3) ved ikkemålelig tumortykkelse. Der er ingen øvre aldersgrænse for at få udført SNB, men indgrebet foretages i generel anæstesi, ligesom patienterne principielt bør kunne gennemgå en efterfølgende radikal lymfeknuderømning. Medicinsk sygdom kan derfor være en relativ eller absolut kontraindikation. SNB gennemføres samtidig med reexcision af primær tumoren [9, 10]. Undersøgelse for yderligere metastasering omfatter anamnese, klinisk undersøgelse, røntgenundersøgelse af thorax og leverblodprøver. Hvis der påvises metastasering i den udtagne SN, tilbydes patienterne inden for få uger efter SNB en opfølgende radikal lymfeknuderømning af den eller de afficerede regionære lymfeknudegrupper.

Sentinel node-biopsiprocedure og reexcision

SNB og reexcision gennemføres som en endagsprocedure med præoperativ lymfoskintigrafi om formiddagen og reexcision og SNB om eftermiddagen. Vi har i en anden artikel beskrevet vores teknik og procedure i detaljer [10]. Lymfoscintigrafien foretages med intrakutan injektion af ^{99m}Tc mærket radiotracer (Nanocoll, Nycomed-Ameresham-Sorin) 5 mm fra MM-stedet i fire små depoter a 0,03 ml. Statistiske scintigrafibilleder optages efter en halv og toenhalv time med

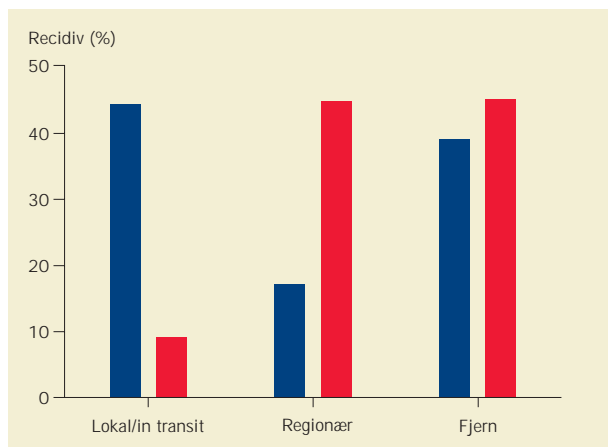
visualisering af den regionære lymfedrænage under gammakamera. Den undersøgende nuklearmediciner markerer med tusch på huden over de drænerende sentinelle lymfeknuder. På operationsstuen injicerer kirurgen intrakutant blå farvetracer (Patent V Blue; H:S Apotek Danmark) i fire depoter a 0,1-0,2 ml ved radiotracerstederne. Under vejledning af håndholdt gammaprobe (Neo2000 Gamma Detection System, NeoProbe Corporation, USA) og fund af blåfarvede lymfeknuder udtages herefter den - eller de - sentinelle lymfeknuder i en eller flere lymfeknuderegioner, alt efter hvad den præoperative lymfoskintigrafi viste. Herefter foretages reexcision i 1-4 cm's afstand iht. DMG-retningslinjerne. De udtagne lymfeknuder fikseres, da peroperativ frysensnitsundersøgelse ikke benyttes ved MM på grund af for stor usikkerhed ved bedømmelse af ufarvede vævssnit. Efter fiksering foretages trinskæring og farvning med H&E samt immunfarvning med S100 og enten Melan-A eller HMB-45. Standardiserede dataskemaer udfyldes af såvel nuklearmediciner, kirurg som patolog vedrørende procedure og fund.

Opfølgning

Efter endt kirurgisk behandling følges SNB-patienterne med klinisk kontrol i afdelingens ambulatorium efter DMG's retningslinjer, dvs. hver tredje måned i de første to år og herefter halvårligt i de næste tre år. Hvis der ikke har været recidiv i den femårige observationsperiode, eller andre særlige forhold gør sig gældende, overgår patienterne herefter til årlig kontrol hos egen læge i yderligere fem år til en samlet kontroltid på i alt ti år.

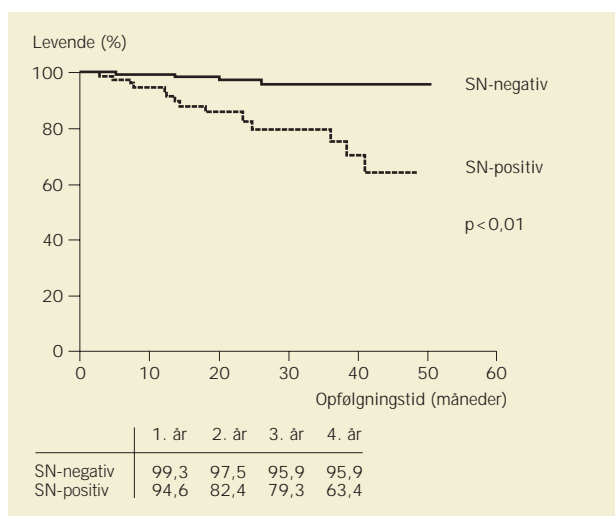
Statistik og dataanalyse

Standard statistiske dataanalyser blev anvendt. Tumortykkelse hos mænd og kvinder blev vurderet med Mann-Whitneys test, mens forskelle i SN-metastasering i forhold til køn,



Figur 2. Første recidiv efter *sentinel node* (SN)-biopsi i forhold til lymfeknudestatus. Der var flere lokal- og in transit-recidiver hos de SN-positive patienter og flere recidiver i de regionære lymfeknuder hos de SN-negative patienter. De røde søjler viser den SN-negative gruppe og de blå søjler den SN-positive gruppe (n = 29).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 3. Kaplan-Meier-kurver over mortalitet. 18% af de *sentinel node* (SN)-positive døde i observationsperioden mod kun 3% af de SN-negative. I tabellen er angivet de kalkulerede overlevelsesrater. Den beregnede relative risiko (*hazard ratio*) for mors var 7,9 gange højere i den SN-positive gruppe end i den SN-negative gruppe (95% konfidensinterval: 3,4-25,0). Dataanalyse af overlevelseskurver ved log-rank-test (n = 241).

kapselgennemvækst og yderligere metastaser ved exairesen, samt recidiv og mortalitet i forhold til SN-status blev analyseret med χ^2 -test. Overlevelseskurver for SN- positive og SN-negative patienter for recidiv og mortalitet blev beregnet efter Kaplan-Meiers metode og analyseret med log-rank-test. Overlevelseskurver er beregnet under forudsætning af, at der ikke har været ændringer i sygdommens karakter eller behandling. Ved beregning af recidivfri overlevelse, recidivtype og mortalitet i forhold til SN-status er syv patienter ikke medtaget (hos to af disse patienter konstateredes der fjernmetastasering < 7 dage efter SNB, og hos de resterende fem patienter var SN-status histologisk uklar) (**Figur 1**, **Figur 2** og **Figur 3**).

Resultater

I fireårsperioden fra januar 2001 til december 2004 gennemgik 248 konsekutive MM-patienter: 124 mænd og 124 kvinder med en gennemsnitsalder på 59 år og en gennemsnitlig tumortykkelse på 1,8 mm, SNB på Plastikkirurgisk Afdeling, Roskilde Amts Sygehus Roskilde. Væsentlige patient- og tumorkarakteristika er angivet i **Tabel 1**. Mænd og kvinder adskilte sig ikke væsentligt med hensyn til de angivne karakteristika bortset fra tumorplacering og tumortykkelse: kvinder havde som forventet flere MM på underekstremiteterne og mænd havde flere MM på truncus mens tumortykkelsen var mindre hos kvinder end hos mænd ($p = 0,04$) (**Tabel 1**).

Ved SNB blev regionær lymfeknudemetastasering påvist histologisk hos 80 patienter (32%): 39% af de undersøgte mænd og 26% af kvinderne ($p = 0,04$) (**Tabel 2**). Herudover var det histologisk ikke muligt hos fire patienter at afgøre, om mindre suspekte celleansamlinger var metastaser eller benigne intrakapsulære nævusceller, og hos yderligere en patient fandt

man små metastatiske foci i fedtvævet uden for den udtagne lymfeknude, men ikke i selve lymfeknuden (**Tabel 2**). Den gennemsnitlige tumortykkelse ved SN-metastase var 3 mm mod 1,6 mm ved SN uden metastase ($p < 0,01$), men med stor overlapning i tumortykkelsesområdet for de SN-negative og de SN-positive patienter (**Tabel 2**). Fraset to patienter (en patient med umiddelbart påvist fjernmetastasering og en patient med in transit-lymfeknudemetastase) gennemgik alle SN-positive patienter herefter radikal lymfeknuderømning af den eller de SNB-indikerede lymfeknudegrupper. Herved fandtes yderligere lymfeknudemetastasering hos 24% af de 78 patienter.

Opfølgning

Den gennemsnitlige opfølgningstid var 21 måneder (spændvidde 1-51 måneder): 75% af patienterne blev fulgt i mere end 13 måneder, og 25% blev fulgt i mere end 34 måneder (**Tabel 2**). To patienter fandtes i forbindelse med SNB at have dissemineret sygdom med lever- og lungemetastaser og døde efter henholdsvis fem og syv måneder. I observationsperioden efter SNB udvikledes der hos 7% af de SN-negative patienter et recidiv, mens 23% af de SN-positive patienter fik recidiv ($p < 0,01$) (**Tabel 2** og **Figur 1**). En af de fire patienter med suspekte celler i den udtagne SN fik også recidiv i form af en

Tabel 1. Kliniske patientdata og tumorklassifikation. Procentangivelser er afrundet til nærmeste hele tal.

Variabel	Mænd n = 124	Kvinder n = 124	Alle n = 248
<i>Alder, år</i>			
Median	59	60	59
Minimum	24	14	14
Maksimum	87	95	95
<i>Tumorregion, n (%)</i>			
Hoved/hals	8 (7)	2 (2)	10 (4)
Truncus	87 (70)	43 (35)	130 (52)
Overekstremiteter	14 (11)	27 (22)	41 (17)
Underekstremiteter	15 (12)	52 (42)	67 (27)
<i>Melanomtype, n (%)</i>			
SSM	72 (58)	68 (55)	140 (57)
NM	36 (29)	35 (28)	71 (29)
LMM	1 (1)	4 (3)	5 (2)
ALM	3 (2)	5 (4)	8 (3)
Uklassificerbar	12 (10)	12 (10)	24 (10)
<i>Tumorulceration, n (%)</i>			
Ja	45 (36)	38 (31)	83 (34)
Nej	74 (60)	80 (65)	154 (62)
Uklassificerbar	5 (4)	6 (5)	11 (4)
<i>Tumortykkelse målbar, n (%)</i>			
Ja	105 (85)	106 (86)	211 (85)
Nej	19 (15)	18 (15)	37 (15)
<i>Tumortykkelse, mm</i>			
Median	2,2	1,7	1,8
Minimum	0,5	0,3	0,3
Maksimum	21	70	70

SSM = *superficial spreading melanoma*; NM = *nodular melanoma*; LMM = *lentigo maligna melanoma*; ALM = *acral lentiginous melanoma*.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 2. Tumordata, opfølgningstid, recidiv og mortalitet i forhold til lymfeknudestatus. Procentangivelser er afrundet til nærmeste hele tal.

Variabel	Sentinel node-positiv n = 80	Sentinel node-negativ n = 163	Sentinel node-uafklaret n = 5
Tumorulceration, %			
Ja	46	28	20
Nej	50	68	80
Tumortykkelse, mm			
Median	3	1,6	1,4
Minimum	1	0,3 ^a	0,6
Maksimum	70	15	3,2
Opfølgningstid, måneder			
Median	18	24	18
Minimum	2	1	3
Maksimum	51	51	49
Recidiv efter SNB, %^b			
Ja	23	7	20
Uafklaret	3	0	0
Nej	74	93	80
Mortalitet efter SNB, %			
Døde	18	3	0
Levende	82	97	100
Mortalitet efter recidiv, %			
Døde	60	27	0
Levende	40	73	100

a) Tumor med væsentlig regression, hvorfor tumortykkelsen ikke er sikkert repræsentativ.

b) To SN-positive patienter var uafklarede for recidiv (en patient med lungtumor ønskede ikke yderligere undersøgelse, og den anden patient, som havde multiple patologiske foci fundet ved positronemissionstomografi, døde kort tid efter SNB uden yderligere afklaring).

SNB = sentinel node-biopsi.

fjernmetastase. Den gennemsnitlige tid fra SNB til recidiv var 14 måneder (spændvidde 1-43 måneder) med hurtigere udviklet recidiv i den SN-positive gruppe, hvor den gennemsnitlige tid til udvikling af recidiv var 11 måneder mod 14 måneder i den SN-negative gruppe, men forskellen var ikke statistisk signifikant ($p = 0,44$). Flere patienter med kapselgennemvækst af den udtagne SN fik recidiv (31% af denne gruppe) end patienter, der ikke havde kapselgennemvækst (24% af denne gruppe), men forskellen var dog ikke statistisk signifikant ($p = 0,73$). Den relative risiko (*hazard ratio*) for recidiv ved kapselgennemvækst i forhold til ikkekapselgennemvækst var 2,7 (95% konfidensinterval (KI): 0,9-23,5). Der var signifikant flere recidiver hos patienter med yderligere metastaser ved den opfølgende lymfeknuderømning. I denne gruppe fik 47% recidiv, mod 15% hvis der kun var metastase i SN ($p < 0,01$). Hvis der fandtes yderligere metastaser i exairstepræparatet i forhold til kun i SN var den relative risiko for recidiv 2,7 (95% KI: 1,1-10,3). Risikoen for recidiv var også større, hvis der samlet ved SNB og exairste var mere end en lymfeknude med metastase i forhold til kun en enkelt lymfeknudemetastase med en relativ risiko på 2,8 (95% KI: 1,1-7,6).

Der var forskel på, hvor første recidiv opstod efter SNB,

idet flere SN-positive patienter fik lokalrecidiv eller in transit-metastaser som første recidiv, og flere SN-negative havde første recidiv i de regionære lymfeknuder (Figur 2). Fem SN-negative patienter fik regionært recidiv i den biopterede lymfeknudegruppe. Forekomsten af fjernmetastaser var uafhængig af SN-status (Figur 2).

Mortaliteten var væsentlig højere hos de SN-positive patienter, idet 18% af de SN-positive patienter døde i opfølgingsperioden mod 3% af de SN-negative patienter ($p < 0,01$) (Figur 3). Den gennemsnitlige tid (mediantid) fra SNB til mors var 14 måneder (spændvidde 3-42 måneder). Af de fire dødsfald i den SN-negativ-gruppen var de tre på grund af metastaserende MM, mens et dødsfald var uden relation til MM. Hos de SN-positive var 12 af de 14 dødsfald forårsaget af MM, et dødsfald var ikke MM-relateret, og i et tilfælde kunne dødsårsagen ikke fastlægges med sikkerhed. Den MM-specifikke toårs og fireårs overlevelse var henholdsvis 99% og 97% i den SN-negative gruppe mod henholdsvis 84% og 64% i den SN-positive gruppe.

Diskussion

Vi har i denne opgørelse analyseret prognosen efter SNB hos patienter, der havde lokaliseret MM uden kliniske tegn på regionær spredning på diagnosetidspunktet og med op til 51 måneders opfølgningstid. Alle patienter, som i fireårsperioden 2001-2004 opfyldte DMG's vejledende retningslinjer for SNB blev inkluderet: tumortykkelse ≥ 1 mm, tumortykkelse ≤ 1 mm, hvis invasionslevel IV eller V, tumortykkelse ≤ 1 mm, hvis tumor er ulcereret, eller hvis tumortykkelsen ikke kan måles ved den histologiske undersøgelse [9]. Der er tidligere publiceret to danske materialer om resultaterne af SNB ved MM, hvor der i begge artikler fokuseres på teknikken og de umiddelbare fund, men kun medtager resultater af kortvarig opfølgning [11, 12]. I *Gad & Sjogrens* arbejde fra Odense Universitetshospital er der inkluderet 115 patienter med MM tyndere end 4 mm og med en median opfølgningstid på 16 måneder og længste opfølgningstid på 39 måneder [11]. I dette arbejde er der ikke medtaget MM, der har en tumortykkelse > 4 mm, og som har en dårlig prognose [4, 6], hvorfor den inkluderede patientgruppe er selektiv. I *Gads* opgørelse findes der også kun metastaser i 24% af de udtagne SN mod 32% i vores opgørelse. *Chakera et al's* opgørelse fra Rigshospitalet inkluderer 241 patienter, der har MM med en tumortykkelse > 1 mm, en median opfølgningstid på 15 måneder, længste opfølgningstid på 43 måneder og en SN-metastasefrekvens på 22% [12]. De inkluderede patienter i *Chakera et al's* opgørelse forekommer sammenlignelige med patienterne i vores opgørelse, hvad angår vigtige prognostiske faktorer såsom tumortykkelse, tumortype og tumorulceration. Der er dog tekniske forskelle på den anvendte SNB-teknik. På Rigshospitalet benyttedes en todagesprocedure med væsentlig højere aktivitet af den anvendte radiotracer end ved endagesproceduren i vores undersøgelse [10, 12]. Om dette kan forklare den lavere

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

metastasefrekvens i opgørelsen fra Rigshospitalet, er ikke undersøgt. Det vil derfor være interessant at foretage en sammenlignende undersøgelse, hvori man udover denne faktor også tager højde for andre faktorer, som kan påvirke resultatet af SNB, f.eks. hvor meget SN trinsnittes, og hvilke supplerende immunhistokemiske farvninger der anvendes.

SNB har været benyttet i udlandet i en længere periode end i Danmark, hvorfor der findes udenlandske opgørelser med længere opfølgningstid [13-16]. Opfølgningstiden i flere af disse opgørelser er længere end fem år, men resultaterne kan ikke tvangsfrit sammenlignes med danske forhold. Årsagen er, at de undersøgte patientpopulationer afviger fra den danske MM-population, ligesom den anvendte SNB-teknik kan være forskellig fra vores nuværende tripelteknikprocedure med præoperativ lymfoskintigrafi, anvendelse af både blåt sporstof og radiotracerporstof samt peroperativ lokalisering af SN med håndholdt gammaprobe. Endelig kan den histologiske undersøgelse af den udtagne SN også være anderledes end i Danmark, hvor immunhistokemisk farvning af den trinsnittede SN er standard [9]. I udenlandske SNB-opgørelser ses det ofte, at MM-patienter har tyndere tumortykelse og færre ulcererede tumorer end i Danmark, hvorfor man opdager færre patienter med positive SNB-fund og derfor ser færre recidiver under opfølgning. Frekvensen af SN-positivitet er i udenlandske opgørelser ofte 20-25% [13-16], hvor den er 32% i vores opgørelse. Selve SNB-teknikken har også undergået en betydelig udvikling. I begyndelsen var den udelukkende baseret på lokalisering af SN ved hjælp af blåt farvestof, hvorved SN kun kunne lokaliseres ved omkring 90-95% af SNB-operationerne, mod nu ved mere end 98% ved tripelteknik [17, 18]. I SNB-teknikkens begyndelse blev SN kun undersøgt histologisk med haematoxylin- og eosinfarvning, hvilket giver lavere metastaseidentifikation end i dag, hvor der også farves med immunhistokemiske metoder. Med denne teknik kan mindre intrakapsulære metastaser bedre fremstilles visuelt [18].

Fælles for såvel de udenlandske serier, de to publicerede danske undersøgelser og den nuværende opgørelse er, at gruppen af SN-positive MM-patienter har en væsentlig dårligere prognose end de SN-negative patienter. I vores opgørelse er den relative risiko for recidiv mere end fire gange højere ved SN-positivitet end ved SN-negativitet, og den recidivfri fireårsoverlevelse var kun 55% i den SN-positive gruppe mod 85% i den SN-negative gruppe (Figur 1). Den dårlige prognose efter recidiv af MM afspejler sig i vores opgørelse med fund af en fireårs MM-specifik mortalitet på 36% i den SN-positive gruppe mod kun 3% i den SN-negative gruppe. Dette på trods af, at der er tale om subkliniske lymfeknudemetastaser, og at der udføres opfølgende radikal lymfeknuderømning i tæt relation til SNB.

Det er endnu ikke klart, om der er en terapeutisk gevinst i form af øget overlevelse ved at gennemføre radikal lymfeknuderømning på SN-positive patienter. Dette undersøges i flere

store, igangværende, prospektive og randomiserede undersøgelser med lang opfølgningstid [19, 20]. For de MM-patienter, som er subklinisk hæmatogent dissemineret på SNB-tidspunktet, kan der dog formentlig ikke opnås en væsentlig forbedret overlevelse, før effektiv systemisk behandling bliver tilgængelig [4]. Vi har i denne opgørelse fundet, at man med SNB-teknikken kan udpege en højrisikogruppe for både recidiv og mors inden for en kort årrække efter behandling af det primære MM. For såvel den SN-positive som den SN-negative gruppe fandt vi, at recidivtypen for 40-45% af patienterne var fjermetastasing, som regel i form af organmetastasing (Figur 2). Dette kunne tilskrives, at disse recidiver skyldes subklinisk hæmatogen metastasing, som allerede er indtrådt på tidspunktet for behandlingen af primærtumor, og som derfor som ikke kan konstateres med SNB-teknik. Det bør derfor overvejes, at intensivere opfølgningen af SN-positive MM-patienter både med hyppig kontrol og i en længere periode for tidligere at kunne opdage recidiver, hvor både kirurgisk fjernelse af tilgængelige metastaser og eksperimentel systemisk behandling er mulige. En mere intensiv kontrol bør i så fald omfatte relevante undersøgelser også for fjermetastasing med anvendelse af moderne billeddiagnostiske undersøgelser f.eks. helkrops-positronemissionstomografi.

Korrespondance: Jørgen Lock-Andersen, Plastikkirurgisk Afdeling, Roskilde Amts Sygehus Roskilde, DK-4000 Roskilde. E-mail: j.lock-andersen@dadlnet.dk

Antaget: 26. september 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Cancerregisteret 2003 (Foreløbig opgørelse). Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2005:9. www.sst.dk/oktober 2005.
2. Lock-Andersen J, Partoft S, Jensen MG. Patterns of the first lymph node metastases in patients with cutaneous malignant melanoma of axial localization. *Cancer* 1988;62:2073-7.
3. Reintgen D, Cruse W, Wells K et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;6:759-67.
4. Drzewiecki KT, von der Maase H. Melanoma malignum cutis. *Ugeskr Læger* 2002;164:3031-5.
5. Storm HH, Engholm G. Relativ overlevelse for danske kræftpatienter diagnosticeret 1981 til 1997 og fulgt til år 2001. *Ugeskr Læger* 2002;164:2855-64.
6. Balch CM, Soong S, Gershenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
7. Morton DL, Wen D, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
8. Eigtded AI, Krag ML, Dahlstrøm et al. Isotopteknik til identifikation af sentinel node ved malignt melanom. *Ugeskr Læger* 1999;161:2341-3.
9. DMG 2003 Sentinel Node Protokol – Sentinel node biopsi fra patienter med kutant invasivt malignt melanom med klinisk TNM-stadium T_x, T_{1b}-T₄, N₀, M₀. Dansk Melanom Gruppe 2003. www.melanoma.dk
10. Lock-Andersen J et al. Sentinel node biopsy in cutaneous melanoma. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* (under publikation).
11. Gad D, Sjøgren P. Sentinel node-diagnostik hos patienter med kutant malignt melanom. *Ugeskr Læger* 2003;165:2567-70.
12. Chakera AH, Drzewiecki KT, Eigtded A et al. Sentinel node biopsy for melanoma: a study of 241 patients. *Melanoma Res* 2004;14:521-6.
13. Fincher TR, McCarty TM, Fisher et al. Patterns of recurrence after sentinel node biopsy for cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2003;186:675-81.
14. Tompson JF. The Sydney Melanoma Unit experience of sentinel lymphadenectomy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2001;8(suppl. 9S):44S-7S.
15. Topping A, Dewar D, Rose V et al. Five years of sentinel node biopsy for melanoma: the St George's melanoma unit experience. *Br Plast Surg* 2004;57:97-104.

16. Vuylsteke RJCLM, van Leeuwen PAM, Staius Muller MG et al. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective lymph node dissection: long term follow-up results. *J Clin Oncol* 2003;21:1057-65.
17. Thompson JF, Niewind P, Uren RF et al. Single-dose isotope injektion for both preoperative lymphoscintigraphy and intra-operative identification in melanoma patients. *Melanoma Res* 1997;7:500-6.
18. Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel node lymphadenectomy for melanoma: past, present and future. *Ann Surg Oncol* 2001;8(suppl. 9): 22S-8S.
19. Morton DL, Thompson JF, Essner R et al. Validation of the accuracy of intra-operative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma – a multicenter trial. *Ann Surg* 1999;230:453-65.
20. McMasters KM. The Sunbelt Melanoma Trial. *Ann Surg Oncol* 2001;8(suppl. 9):41S-3S.

Kan endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi gøres til en sikker procedure?

Overlæge, Mark Berner Hansen, overlæge Bo Pilsgaard & overlæge Søren Meisner

H:S Bispebjerg Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling K

Resume

Baggrund: Endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP) er en højrisikoprocedure. Formålet med dette studie var at beskrive 30-dagesmorbiditets- og mortalitetsraten efter ERCP i et center med trænedede endoskopikere og med en restriktiv udvælgelse af patienter til proceduren.

Materiale og metode: Der blev foretaget en analyse af vores database, der er en prospektiv, fortløbende, detaljeret registrering af alle patienter, der får foretaget ERCP. Analysen omfattede alle ERCP-procedurer, der blev foretaget i løbet af treogethalvt år. Alle ERCP-procedurer blev foretaget (78%) eller superviseret (22%) af erfarne ERCP-endoskopikere. Alle patienter blev inkluderet, og alle data blev kontrolleret ved journalgennemgang.

Resultater: Der blev inkluderet 634 procedurer på 516 patienter. Medianalderen var 67 år, og 74% af patienterne blev klassificeret med risikoscore American Society of Anaesthesiology physical status (ASA) 1 eller ASA 2. Kun 5% af procedurerne måtte opgives. Procedurerne inkluderede terapi hos 76% og kun diagnostik hos 19%. Den specifikke ERCP-relaterede morbiditetsrate var 6,9% og den specifikke ERCP-relaterede mortalitetsrate var kun 0,3%. Fraset *pre-cut*-teknikken kunne der ikke påvises nogen risikofaktorer for udvikling af komplikationer i forbindelse med ERCP-proceduren.

Konklusion: Dette studie giver indtryk af, at ERCP er en relativ sikker procedure i øvede hænder, særligt når der fortages grundig patientseleksion på restriktive indikationer. Vore data understreger nødvendigheden af omfattende registrering af ERCP-procedurer og en sufficient uddannelse og supervision af endoskopikere.

Endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP) er hjørnестenen i behandling af sygdomme i galdeveje og pancreas. ERCP anses for at være en højrisikoprocedure med en

procedurerelateret morbiditet og mortalitet på op mod henholdsvis 10% og 1% [1-5].

Forståelse for de patientrelaterede og de procedurerelaterede risikofaktorer er af største betydning for at nedbringe morbiditets- og mortalitetsraterne efter ERCP. Som følge heraf rekommanderes det nu, at der anvendes mere restriktive indikationer for ERCP (terapeutisk over for diagnostisk). Diagnostisk ERCP skal derfor kun udføres hos patienter med akut biliær sepsis eller hos patienter, der allerede er udredt med mindre invasive procedurer såsom transabdominal ultralyd (UL), magnetisk resonans-kolangiopankreatikografi (MRCP) eller endoskopisk ultralyd [6-9]. Imidlertid mangler vi fortsat at få afklaret følgende: Hvem skal udføre ERCP, og hvordan kan vi reducere den ERCP-relaterede morbiditet og mortalitet [10]. I flere nyligt publicerede studier gives der en række forslag til tiltag netop for disse forhold [9-12]. Tilbage er dog stadig problemet med, i hvilken udstrækning selve den lokale organisering på endoskopiafsnittet og endoskopikernes ekspertise influerer på morbiditets- og mortalitetsraten, og hvordan man bedst monitorerer sådanne forhold.

Vi har designet en detaljeret database med det overordnede mål at kunne udføre kvalitetsstudier og løbende monitorere komplikationer med relation til ERCP og andre endoskopiske procedurer.

Formålet med dette studie var at undersøge 30-dages-morbiditets- og mortalitetsraten efter ERCP på vor afdeling og vurdere risikofaktorer herfor.

Materiale og metoder

Vi analyserede vor elektroniske database (godkendt af Datatilsynet), som indeholder prospektiv registrering af alle patienter, der har fået foretaget ERCP på vores afdeling. Analysen inkluderede alle patienter og procedurer over en treoghalvtårsperiode (1998-2001). I umiddelbar forlængelse af ERCP-proceduren indtastede endoskopikeren detaljer i