

»Sentinel node«-diagnostik hos patienter med kutant malignt melanom

Dorte Gad & Pia Sjøgren

Resumé

Introduktion: *Sentinel node* (SN)-diagnostik med kombineret farve- og lymfoscintigrafi til tidlig identificering af regionale lymfeknudemetastaser anvendes i Fyns Amt rutinemæssigt til patienter med kutant malignt melanom (MM) stadium I med en tykkelse på 1-4 mm. Formålet med opgørelsen var at vurdere resultater og komplikationer efter SN-diagnostik hos patienter med kutant malignt melanom.

Materiale og metoder: I opgørelsen indgik 115 ud af de 116 patienter der i treårsperioden fra 1998 til 2001 havde fået lavet SN-diagnostik. Alle blev opereret i generel anæstesi. Alle patienter er fulgt ambulant, og hvis det var indiceret efterbehandlet i henhold til gældende retningslinjer i Danmark.

Resultater: Median followuptid var 16 mdr., og mediant antal lymfeknuder udtaget var to. Af de 115 patienter havde 28 (24%) positive SN, median tykkelse på MM var 2,3 mm. Syvogfirs (76%) havde negative SN, median tykkelse på MM var 1,5 mm. To patienter havde falsk negative SN, hos begge disse var det primære melanom lokaliseret i ansigtet. To patienter havde lungemetastaser på operationstidspunktet. Der var behandlingskrævende komplikationer i 8,5% af tilfældene.

Diskussion: Vores resultater ved anvendelse af SN-diagnostik til fund af ikkeklinisk erkendelige MM lymfeknudemetastaser er i overensstemmelse med international standard. Længere followuptid er dog nødvendig, for at man med større sikkerhed kan udtale sig om falsk negativ-raten.

Diagnostik, stadieinddeling og behandling, såvel kirurgisk som adjuverende behandling, af patienter med kutant malignt melanom (MM) er tidligere beskrevet i Ugeskrift for Læger [1]. Yderst kort blev der omtalt anvendelsen af »sentinel« lymfeknudebiopsi, der i Fyns Amt har været tilbudt til patienter med kutant MM-stadium I med en tykkelse på 1-4 mm. Stadium I indbefatter patienter, der ikke har klinisk erkendelige metastaser.

Teknikken ved sentinel lymfeknudebiopsi blev først beskrevet af *Morton et al* [2] for mere end ti år siden, og blev indført i Odense i slutningen af 1998. Den sentinelle lymfeknude (SN) er den først drænerende lymfeknude, der modtager lymfe fra en given solid tumor, hvis drænage er bestemt af dens anatomiske lokalisation og den normale variation i lymfesystemets anatomi [3]. Metoden har høj sensitivitet mht. at finde tidlig metastasering til regionale lymfeknuder og hermed tidlig *staging* af patienterne, om end den prognostiske betydning fortsat er usikker [4].

Sentinel lymfeknudebiopsi kræver et tæt samarbejde imellem kirurg, nuklearmedicinere og patolog.

Vi ønsker her at præsentere resultaterne for vores første 115 patienter, der er blevet undersøgt med SN-biopsi.

Materiale og metoder

Et hundrede og seksten patienter havde siden metodens indførelse i november 1998 til december 2001 fået foretaget SN-diagnostik. Materialet blev opgjort i februar 2002. I periodens start fik ikke alle med MM med tykkelse imellem 1 mm og 4 mm foretaget SN-diagnostik, men dette kun af praktiske årsager. En patient blev ekskluderet fra opgørelsen her, idet diagnosen ikke var verificeret histologisk. Denne patient havde negative SN og blev fulgt med vanligt kontrolregimen. Fem patienter havde ikke med sikkerhed MM imellem 1 mm og 4 mm, da undersøgelsen udførtes. Hos to var tykkelsen usikker, da der primært var foretaget curettage, hos to beroede diagnosen kun på biopsi, og tykkelsen viste sig at være 4,4 mm (cavum nasi) og 11,6 mm (hæl). Hos den femte var tykkelsen angivet til min. 0,9 mm.

Alle operationer blev foretaget i generel anæstesi, hvor der blev foretaget SN-diagnostik samt reexcision. I de to tilfælde, hvor diagnosen beroede på biopsi, blev der foretaget excision, men i maksimal afstand af den givne lokalisation, i henhold til retningslinjer for behandling af MM i Dansk Melanom Gruppe (DMG)-protokol. På operationsdagen blev der fra morgenstunden på nuklearmedicinsk afdeling foretaget lymfoscintigrafi efter injektion af ca. 20 MBq radioaktivt kolloid (Tc^{99m}) dermalt omkring cicatricen. Injektionen blev foretaget af den behandlende plastikkirurg. Under lymfoscintigrafien blev der taget fotos, og SN's beliggenhed blev af nuklearmedicineren markeret med tusch på huden. Fotos blev medbragt på operationsstuen, og nuklearmedicineren bistod under hele det operative indgreb. På operationsgangen blev der efter anæstesiens indledning injiceret ca. 0,3 ml patentblåt dermalt omkring cicatricen. Dernæst blev der foretaget reexcision omkring cicatricen til fascieniveau i henhold til retningslinjerne i DMG-protokollen og fjernelse af SN efter identificering med håndholdt gammakamera. Det blev tilstræbt at fjerne alle de på lymfoscintigrafien hotte lymfeknuder, så der ud over baggrundsniveauet ikke blev efterladt aktivitet i operationsfeltet (se resultater).

De formalinfikserede SN blev delt gennem hilus og herefter trinskåret. Snit på tre niveauer med en afstand på 500 μ m

blev farvet med hæmatoxylineosin og immunhistokemisk med S-100 og HMB 45.

Resultater

Af de 115 patienter var 58 kvinder, 57 mænd, medianalderen var 59 år og den mediane followuptid var 16 mdr. [2-39]. Fire patienter havde flere end en MM. To havde tidligere haft MM i en anden region, en havde synkront et MM in situ og var mors 4 mdr. postoperativt af anden årsag 85 år gammel, og en patient havde MM synkront i en anden region og var 34 år tidligere blevet opereret for MM i en helt tredje region.

Det maligne melanom var hos 10,4% (12 patienter) lokaliseret i hoved/halsområdet, 40,9% (47 patienter) på truncus og 48,7% (56 patienter) på ekstremiteterne. Ser man på fordelingen hos de to køn for sig i henholdsvis hoved/halsregionen, truncus og ekstremiteter var den hos mænd 15,8%, 52,6% og 31,6%, mens den hos kvinder var 5,2%, 29,3% og 65,5%.

69% (79 patienter) havde superficielt spredende MM, 20% (23 patienter) nodulært MM og 11% (13 patienter) andet. Med hensyn til Clarks *level* drejede det sig overvejende om *level* III (44%) og *level* IV (40%).

Der blev fjernet i alt 242 SN, mediant to SN [1-7], alle patienter fik altså fjernet mindst en SN. I fem tilfælde var der på scintigrafien og med gammaprobe blevet påvist yderligere en hot *node*, der teknisk ikke kunne fjernes. For 42 SN var der i journalmaterialet ikke angivet, om SN var farvet blå eller ej, men for de resterende 200 SN var 51% blå. Hos 20% (22 patienter) var SN'erne lokaliseret i flere regioner. Der blev ikke fundet *nodes*, der var blå og ikke hotte, men når operationsfeltet var uden opladning, blev der heller ikke eksploreret efter yderligere *nodes*.

76% (87 patienter) havde negative SN, dvs. lymfeknuder uden påvisning af metastaser. Det mediane antal SN var to, den mediane melanomtykkelse 1,5 mm og Clarks *level* fordelte sig med 14% på *level* II, 49% på *level* III og 34% på *level* IV.

I to tilfælde var SN falsk negative, og hos begge disse patienter var det primære MM lokaliseret i ansigtet. Den første patient var en 52-årig mand med et superficielt spredende MM, tykkelse 1,4 mm, *level* IV, lokaliseret i venstre tinding og excideret i 2 cm's afstand. Der var en negativ SN under venstre øre. Toogenhalv måned postoperativt blev en metastase i venstre glandula parotis eksstirperet, og man fandt ved CT to lungemetastaser, der blev verificeret histologisk. Patienten fik på onkologisk afdeling adjuverende medicinsk behandling, der havde god effekt på lungemetastaserne, men ingen effekt på en voksende kutan metastase, som udviklede sig over venstre gl. parotis. Syv mdr. postoperativt blev denne metastase fjernet og patienten fortsatte med adjuverende behandling. På opgørelsestidspunktet var followuptiden 14 mdr. Den anden patient var en 62-årig kvinde med et uklassificerbart MM, tykkelse 1,5 mm, lokaliseret på næseryggen og excideret i 1 cm afstand. Der var tre negative SN, to på venstre side af halsen

og en på højre side. Fem måneder postoperativt havde patienten fået bilaterale halsglandelmetastaser, og der blev foretaget bilateral halsglandeldissektion. Efterfølgende blev patienten henvist til Onkologisk Afdeling mhp. adjuverende behandling. Followuptiden var 10 mdr.

Hos disse to patienter blev de histologiske snit fra de negative SN vurderet igen, og hos den første af patienterne blev der foretaget yderligere trinskæring af restmaterialet og suppleret med melanocytantistofferne tyrosinase og Mart 1. Ej heller retrospektivt blev der fundet metastaser i disse glandler.

Hos de resterende 24% (28 patienter) var SN positive. Det mediane antal SN var også to, median MM-tykkelse var 2,3 mm og Clark *level* var hhv. 4% med *level* II, 29% med *level* III og 60% med *level* IV. Seksogtyve af disse patienter fik foretaget regional lymfeknudeeksstirpation, og kun hos tre fandtes der yderligere metastaser ved histologisk undersøgelse. To patienter fik ikke foretaget eksstirpation. De 28 patienter blev henvist til Onkologisk Afdeling mhp. allokering til protokol med adjuverende interferon. Ni patienter sagde nej til at indgå, hos ti var behandlingen kontraindiceret, otte kunne randomiseres og en var for sent henvist.

Der var ikke signifikant forskel i mediantykkelsen på MM i de to grupper.

I og med at flere patienter havde SN i mere end én region, blev der for at fjerne de 242 SN lavet 141 hudincisioner. Hos 8,6% var der behandlingskrævende komplikationer. Tre patienter blev sat i antibiotisk behandling pga. rødme omkring såret, to af disse via egen læge. Hos to patienter blev der foretaget spaltning af cikatricen pga. infektion, og den efterfølgende behandling var konservativ opheling hjemme. En patient fik minimal cikatricedefekt, der heledes konservativt. To patienter fik udtømt hæmatom, den ene havde ikke pauseret i behandlingen med blodfortyndende medicin og fik få timer postoperativt (PO) i lokal analgesi foretaget supplerende hæmostase, og den anden fik ved suturfjernelsen to uger PO udpresset et minimalt hæmatom. En patient fik udtømt et lille serom ved perkutan punktur for at udelukke infektion, og en patient fik 7 mdr. PO fjernet et hygrom.

Diskussion

Spredning til lymfeknuderne anses for den bedste prognostiske faktor for overlevelse [5]. Risikoen for spredning afhænger ikke kun af melanomtykkelsen, selv om dette er den væsentligste faktor, men også af lokalisation, køn, alder, ulceration, histologisk type, Clark *level*, etc. [6-8].

I dette studie bekræftes resultaterne fra tidligere studier [9, 10], at tidlig metastasering fra MM kan findes med sentinel lymfeknudebiopsi. Metodens høje sensitivitet underbygges af, at der hos alle vores patienter blev fundet mindst én SN, og medianantallet af fundne SN på to er også i overensstemmelse med litteraturen [11, 12].

SN-biopsi anvendes i Fyns Amt til patienter med MM på 1-4 mm ud fra flere betragtninger. I denne gruppe er der en ri-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

siko på 20-60% [13, 14] for uopdagede lymfeknudemetastaser, men <20% risiko for fjerne metastaser, og en relativ stor del vil i denne gruppe have gavn af lymfeknudedissektion, der tilbydes ved metastaser i SN. Ved MM tyndere end 1 mm er risikoen for metastasering kun få procent [15]. For MM >4 mm er risikoen på diagnosetidspunktet 50-60% for lymfeknudemetastaser og ca. 70% vil have fjerne metastaser [8, 14].

Vores patienter fordelte sig i overensstemmelse med den fordeling, der er fundet i litteraturen [12-14] med ca. 25% med positive SN og 75% med negative SN. Der er som forventet ikke signifikant forskel i mediantykkelsen på MM i de to grupper. Ca. 20% havde SN i mere end én region, hvilket ofte ses ved MM på truncus og i hoved/halsregionen [11], hvor lymfedrænanagen er langt mere uforudsigelig end på ekstremiteterne [10].

Profylaktisk elektiv lymfeknudedissektion har været undersøgt [14, 16, 17], men der blev kun set gevinst hos en meget lille udvalgt gruppe patienter. Den store morbiditet ved dissektionen taget i betragtning, har dette ikke vundet indpas. SN-biopsi er en sikker metode til udvælgelse af de patienter, der skal have tilbudt lymfeknudedissektion, før der er klinisk erkendelige metastaser.

Vores to patienter med falsk negative SN havde begge deres primære melanom lokaliseret i ansigtet. Vores patientmateriale er dog for lille og vores followupperiode for kort til, at man kan konkludere noget herfra. Vores falsk negativ rate var på ca. 7%, hvilken dog i litteraturen varierer fra 1% til 21% [3, 5, 9, 11, 18]. I visse materialer har man dog væsentlig længere followupperioder end i vores undersøgelse.

Hos de 26 patienter i gruppen med positive SN, der efterfølgende fik foretaget regional lymfeknudeektstirpation, blev der kun fundet yderligere metastaser hos tre patienter (12%; det skal dog pointeres, at lymfeknuderne i ekstirpationspræparatet ikke undersøges histopatologisk analogt med de sentinelle lymfeknuder.

SN-diagnostikkens betydning prognostisk er fortsat usikker, men metoden er klart værdifuld til *staging* og til identificering af de patienter, der kræver supplerende kirurgisk behandling og evt. adjuverende terapi [4].

Konklusion

Resultaterne for vores første 115 patienter stemmer overens med de resultater, der er fundet i litteraturen. Hidtil har SN-biopsi i Fyns Amt ikke været anvendt til MM tykkere end 4 mm, bl.a. ud fra den begrundelse, at risikoen for fjerne metastaser er stor i forhold til lymfeknudespredning, og disse patienter får derfor tilbudt indgang i en protokol med adjuverende alfainterferon. Spørgsmålet er, om man alligevel ikke bør udvide undersøgelsen til denne patientgruppe med henblik på *staging*, så effekten af den adjuverende behandling bedre vil kunne evalueres.

Summary

Dorte Gad & Pia Sjøgren:

Sentinel lymph node (SLN) biopsy in patients with cutaneous melanoma.

Ugeskr Læger 2002;165: 2567-70.

Introduction: In the Department of Plastic Surgery of Odense University Hospital patients having cutaneous melanoma from 1 to 4 mm underwent sentinel lymph node (SLN) biopsy. The aim of this study was to evaluate results and complications.

Material and methods: During the first three years one hundred and sixteen patients underwent SLN biopsy, one patient was excluded from the study. All patients were operated in general anaesthesia and followed according to recommendations of the Danish Melanoma Group.

Results: Median follow-up was 16 months. 76% had negative SLN and 24% had positive SLN. No significant difference was recorded in median thickness in the two groups. In two patients SLN were false negative; in both patients the primary melanoma was located in the face. The complication rate was 8.5%.

Discussion: We conclude that SLN biopsy is a reliable method in staging the regional lymph nodes and determining the need of elective lymphadenectomy and that our results match the ones of international standard.

Reprints not available. Correspondence to: Dorte Gad, Kragemosen 61, DK-5250 Odense SV.

Antaget den 30. april 2003.

Odense Universitetshospital, Plastikkirurgisk Afdeling.

Litteratur

1. Drzewiecki KT, von der Maase H. Melanoma malignum cutis. Ugeskr Læger 2002;164:3031-5.
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127:392-9.
3. Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: past, present, and future. Ann Surg Oncol 2001;8:22-8.
4. Russel-Jones R, Acland K. Sentinel node biopsy in the management of malignant melanoma. Clin Dermatol 2001;26:463-8.
5. Nieweg OE, Tanis PJ, deVries JD et al. Sensitivity of sentinel node biopsy in melanoma. J Surg Oncol 2001;78:223-4.
6. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB et al. A new American joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. Cancer 2000;88:1484-91.
7. Morton DL, Wanek L, Nizze JA et al. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Ann Surg 1991; 214:491-501.
8. White MJ, Polk HC. Therapy of primary cutaneous melanoma. Med Clin North Am 1998;70:71-87.
9. Davison SP, Clifton MS, Kauffman L et al. Sentinel node biopsy for the detection of head and neck melanoma: a review. Ann Plast Surg 2001;47: 206-11.
10. Wells KE, Cruse CW, Daniels S et al. The use of lymphoscintigraphy in melanoma of the head and neck. Plast Reconstr Surg 1994;93:757-61.
11. Wagner JD, Park HM, Coleman JJ et al. Cervical sentinel lymph node biopsy for melanomas of the head and neck and upper thorax. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:313-21.
12. Tremblay F, Loutfi A, Shibata H et al. Sentinel lymph-node biopsy for melanoma of the trunk and extremities: the McGill experience. Canadian J Surg 2001;44:428-31.
13. Wagner JD, Corbett L, Park HM et al. Sentinel lymph node biopsy for mela-

- noma: experience with 234 consecutive procedures. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1956-66.
14. Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results and controversies. *J Clin Oncol* 1988;6:163-72.
 15. Muller MGS, van Leeuwen M, van Diest PJ et al. No indication for performing sentinel node biopsy in melanoma patients with a Breslow thickness of less than 0.9 mm. *Melanoma Res* 2001;11:303-7.
 16. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255-66.
 17. Balch CM, Murad TM, Soong SJ et al. Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Cancer* 1979;43: 883-8.
 18. Carlson GW, Murray DR, Greenlee R et al. Management of malignant melanoma of the head and neck using dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe-guided sentinel lymph node biopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:433-7.

Akut normovolæmisk hæmodilution kombineret med fibrinolyseinhibition og brug af »cellsaver« under indsættelse af total hoftealloplastik

Bjarne L. Øberg, Anne Ø. Lauritsen, Henning S. Gravesen & Henrik Erichsen

Resumé

Introduktion: Transfusion af homologt blod er ikke uden bivirkninger for recipienten. Homolog transfusion vides således at virke immunosupprimerende, og en øget infektionsrisiko må påregnes hos transfunderede operationspatienter. Formålet med dette studie var at belyse, om akut normovolæmisk hæmodilution kombineret med fibrinolyseinhibition og brug af *cellsaver* medførte mindre blodtab under indsættelse af total hoftealloplastik end anvendelse af *cellsaver* alene.

Materiale og metoder: I alt 145 patienter, som fik indsat total hoftealloplastik af samme kirurg, indgik i studiet. Hos 64 patienter (gruppe A) anvendtes kun *cellsaver*, mens denne teknik blev kombineret med akut normovolæmisk hæmodilution og indgift af tranexamsyre hos 81 patienter (gruppe B).

Resultater: Der var signifikant mindre blodtab og signifikant mindre behov for homolog transfusion i gruppe B end i gruppe A. Der blev ikke observeret betydende bivirkninger i forbindelse med blodtapningsproceduren eller indgiften af tranexamsyre.

Diskussion: Selv om autotransfusion ved hjælp af *cellsaver* er en effektiv blodbesparende procedure i forbindelse med indsættelse af total hoftealloplastik, viser denne undersøgelse, at yderligere reduktion af blodtab og homologt transfusionsbehov kan opnås ved kombination med akut normovolæmisk hæmodilution og medikamentel fibrinolyseinhibition.

Det har i mange år været kendt, at transfusion af homologt blod, dvs. blod fra en blodbank, ikke er uden bivirkninger for recipienten. Homolog transfusion vides således at virke immunosupprimerende [1], og en øget infektionsrisiko må påregnes hos transfunderede operationspatienter [2].

Endvidere har de senere års problemer med transfusionsoverførte virale infektioner (hepatitis B og C, hiv, cyto-

megalovirus og Epstein-Barr virus) øget interessen for blodbesparende procedurer i forbindelse med elektiv kirurgi [3]. Der er udviklet flere metoder til dette formål, bl.a. i forbindelse med indsættelse af total hoftealloplastik (THA), hvor de fleste patienter hidtil har haft behov for blodtransfusion, og vi har i flere år rutinemæssigt ved indsættelse af THA anvendt en *cellsaver*, som indgiver opslemmede, vaskede, koncentrerede og filtrerede per- og postoperativt tabte erythrocytter [4].

Akut normovolæmisk hæmodilution (ANH) er en relativ ny metode, som indebærer, at patienten umiddelbart før eller efter anæstesiens indledning tappes for blod. Blodtabet erstattes straks med et tilsvarende volumen kolloid, således at patienten holdes normovolæmisk under hele proceduren. Under det kirurgiske indgreb opbevares blodet på operationsstuen og transfunderes tilbage til patienten umiddelbart efter operationens afslutning [5].

En tredje mulighed for at reducere per- og postoperativ blødning er indgift af en fibrinolyseinhibitor såsom tranexamsyre, hvilket forekommer rationelt, idet al kirurgi medfører en forbigående aktivering af det fibrinolytiske system [6]. I nyere undersøgelser har man påvist, at en sådan medikamentel fibrinolyseinhibition kan reducere blodtabet og behovet for blodtransfusion både ved indsættelse af hofte- og knæalloplastik [7-9].

Det var nærværende arbejdes formål at undersøge, om ANH kombineret med fibrinolyseinhibition og brug af *cellsaver* medførte mindre blodtab under indsættelse af total hoftealloplastik end anvendelse af *cellsaver* alene.

Materiale og metoder

Alle patienter, som fik indsat primær THA i 1996 og 1997, indgik i undersøgelsen. De blev alle opereret af samme kirurg