

# Sentinel node-positivt melanom

Mette Haldrup<sup>1</sup>, Lars B. Stolle<sup>1</sup>, Lisbet Rosenkrantz Hölmich<sup>2</sup> & Annette Chakera<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Plastikkirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital  
2) Plastikkirurgisk Afdeling, Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V03180192

Melanom er den kræftform, hvor forekomsten i øjeblikket øges mest i Danmark med en årlig stigning på 3-5% [1], og i Danmark lever ca. 28.000 personer med diagnosen melanom [2]. Baseret på data fra Dansk Melanom Database var incidensen 21,6/100.000 i perioden 2008-2012 [2], og i 2016 fik 2.778 patienter invasivt melanom. Hyppigheden er lidt højere hos kvinder end hos mænd. Melanom er skyld i ca. 90% af alle hudcancerrelaterede dødsfald og er derfor en potentielt farlig, livsstilsrelateret sygdom [3]. Det anslås, at ni ud af ti tilfælde skyldes soleksposering, om end melanom også kan ses på ikkesoleksposerede hudområder [4].

Behandlingen af melanom er primært kirurgisk.

Hvis melanomer spreder sig, er det oftest først til de regionale lymfeknuder. Til undersøgelse af dette benyttes *sentinel node* (SN)-diagnostik, såfremt der ikke er klinisk eller billediagnostisk mistanke om spredning. Den eller de lymfeknude(r), som primært modtager lymfe direkte fra området med melanom, fjernes og undersøges histopatologisk. Indtil udgangen af 2017 fik alle patienter, som havde metastase i SN, foretaget fuld rømning af lymfeknuderne, såkaldt lymfeknudeeksairose, i den pågældende region (typisk lyske, aksil eller hals) med forventning om at mindske recidivraten og øge

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Behandlingen af melanom er primært kirurgisk, og indtil udgangen af 2017 fik patienter med melanom og mikroskopisk spredning til *sentinel node* (SN) foretaget kirurgisk fjernelse, såkaldt eksairose, af det pågældende lymfeknudegebet.
- ▶ I nye studier finder man ikke øget melanomspecifik overlevelse som følge af eksairose, men flere og alvorlige bivirkninger hos de patienter, som har fået foretaget denne behandling.
- ▶ Fra 2018 foretages eksairose ikke længere rutinemæssigt ved positiv SN. Patienter med melanom med spredning til SN vil fremover i stedet blive fulgt tæt med ultralydskanning og <sup>18</sup>F-FDG-PET-CT til observation for udvikling af evt. metastatisk lymfeknudesygdom. I særlige tilfælde vil der blive tilbudt fjernelse af lymfeknuder.

overlevelsen. Morbiditeten ved eksairose er stor [5-7], og i løbet af de seneste par år har resultaterne fra to store multinationale randomiserede studier vist, at man ikke forbedrer overlevelsen for patienter med mikroskopiske metastaser i SNs ved at udføre lymfeknudeeksairose [8, 9]. Derfor har Dansk Melanom Gruppe fra januar 2018 ændret sine anbefalinger for behandling og opfølgning af patienter med mikroskopiske metastaser i SNs (Figur 1).

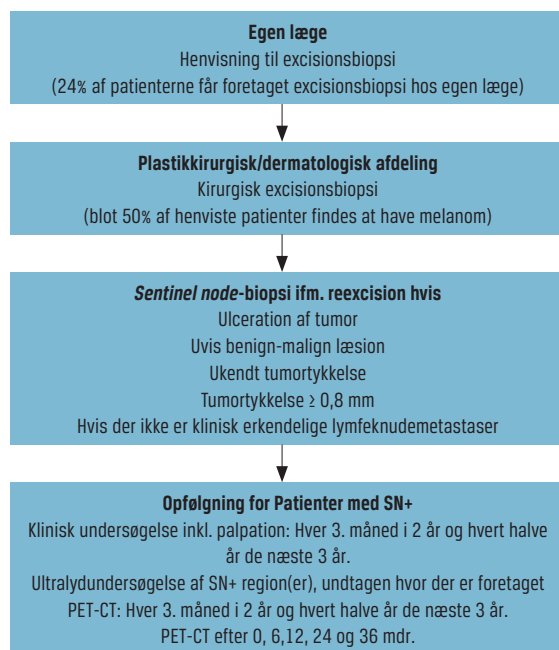
## KIRURGISK BEHANDLING AF MELANOM

Melanomdiagnosen stilles optimalt med en excisionsbiopsi med fri margin, så hele tumoren kan vurderes histologisk. Den videre behandling afhænger af primærtumorens karakteristika, hvor tumortykkelsen målt fra øverste levende hudcelle vinkelret i dybden til den mest profunde tumorcelle er mest betydende [10, 11]. Der foretages såkaldt reexcision, hvor der fjernes yderligere væv. Herved mindskes risikoen for lokalt tilbagefald ved følgende procedurer: 1) In situ-melanomer reexcideres til i alt 5 mm afstand omkring tumoren, og i dybden medtages lidt subcutis. 2) Melanomer ≤ 1 mm i tykkelse reexcideres til i alt 10 mm afstand omkring tumoren og i dybden til muskelfascien. 3) Melanomer > 1 mm reexcideres til i alt 20 mm afstand omkring tumoren og i dybden til muskelfascien.

Hos patienter med en ikke ubetydelig risiko for spredning til regionale drænerende lymfeknuder anbefales SN-biopsi [10]. Denne gruppe omfatter jf. interna-

**FIGUR 1**

Udrådning, behandling og opfølgning af patienter med melanom, 2018.



PET = positronemissions-tomografi

tionale og nationale guidelines alle patienter med melanom med en tykkelse på  $\geq 0,8$  mm, med ulceration af epitelet (spontan sårdannelse), hvor tykkelsen ikke kan måles, eller hvor der er usikkerhed om, hvorvidt tumoren er benign eller malign. Hvis patienten har betydende komorbiditet, afstås der i reglen fra SN-biopsi, da indgrebet oftest foregår i fuld bedøvelse. 20-25% af patienterne har metastaser i SN, mens de resterende er SN-negative [5]. Standardbehandlingen for patienter, som har fået påvist spredning til SN, har i mange år været lymfeknudeeksairose i den pågældende region. (Figur 2).

### RESULTATER MED BETYDNING FOR ÆNDRINGEN AF RETNINGSLINJEN

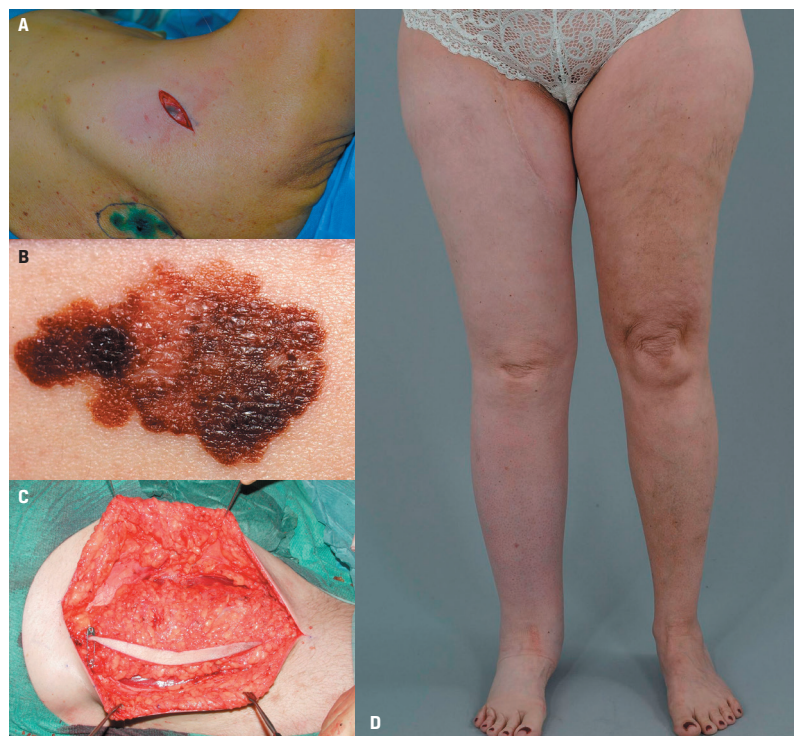
I det største multinationale randomiserede studie (MSLT-II), hvor der blev inkluderet 1.934 SN-positive patienter [8], fik halvdelen foretaget lymfeknudeeksairose med det samme, mens den anden halvdel blev klinisk observeret suppleret med ultralydskanning af relevante lymfeknudestation(er) ved hvert kontrolbesøg. De patienter, som efterfølgende fik påvist recidiv i de regionale lymfeknuder ved ultralyd, fik foretaget eksairose på det tidspunkt. Der kunne ikke påvises forskel i overlevelsen hos de to patientgrupper, men forventeligt nok flere tilfælde af recidiv i lymfeknuder i SN-regionen hos de patienter, som ikke fik udført eksairose umiddelbart. Man fandt en gennemsnitlig ( $\pm$  standard error of the mean) melanomspecifik treårsoverlevelse for eksairose- og observationsgruppen på 86% (henholdsvis  $86 \pm 1,3\%$  og  $86 \pm 1,2\%$ ;  $p = 0,42$ ) [8]. Der var desuden ingen signifikant forskel på fjernmetastasefri overlevelse mellem de to grupper (*hazard ratio*: 1,10; 95% konfidens-interval (KI): 0,92-1,13;  $p = 0,31$ ) [8]. Eksairose beskytter således mod recidiv i lymfeknudegebetet, men er uden effekt på overlevelsen. Data er opgjort efter tre års opfølgningstid, og det er planlagt, at der skal udføres løbende opfølgning frem til tiårsopfølgning.

I et tysk multicenterstudie (DeCOG) har man udført et tilsvarende randomiseret forsøg med 483 SN-positive patienter, dog målte man primært på fjernmetastasefri overlevelse, og patienter med hoved-hals-melanomer blev ekskluderet [9]. Der var planlagt inklusion af flere patienter, men pga. få events og vanskeligheder med inklusion blev studiet lukket før tid. Man fandt ingen forskel i udvikling af fjernmetastaser i de to grupper, og der var heller ikke forskel på totaloverlevelse og tid til tilbagefald [9]; fjernmetastasefri treårsoverlevelse for observationsgruppen lå på 77% (90% KI: 71,9-82,1%) mod 75% (90% KI: 69,5-80,3%) i eksairesgruppen [9].

I begge randomiserede undersøgelser har man således fundet samme overlevelseshastighed, uafhængigt af om man foretog eksairose lige efter SN-biopsi hos patienter

### FIGUR 2

Kliniske fotos. A. Sentinel node (SN)-operationsfelt bag venstre aksel og nedenfor reexcision af primærtumor på ryggen med anvendelse af intradermal injektion af blå farvestof, som faciliterer identifikationen af SN. Det ses, hvor diskret en incision der er behov for. B. Kutant melanom. C. Lyskeeksairesfelt. Fotoet er taget lateralt fra, hvorfor det ikke fremgår tydeligt, at a. femoralis og v. femoralis er fridissekerede. Det fremgår, at der er tale om et stort operationsfelt og tynde hudlapper med omfattende underminering. D. Postoperativt lymfødeme i højre ben. Postoperativt lymfødeme er en hyppig komplikation til lyskeeksairose.



med metastase i SN, eller om man ventede, til man kunne konstatere spredning på ultralydskanning. På den måde undgår de 75-80% af patienterne, hos hvem der ikke udvikles yderligere regionale lymfeknudemastaser, en stor operation og de potentielle komplikationer, den kan medføre. Eksairose kan på denne måde forbeholdes de patienter, som man forventer vil have gavn af operationen.

Morbiditeten ved lymfeknudeeksairose er omfattende: dels er der stor risiko for komplikationer i form af langvarig sekretion af lymfevæske (serom), hvilket nødvendiggør langvarig drænbehandling og/eller hyppige punkture i op til måneder efter indgrebet, dels er der en betragtelig risiko for lymfødeme ved denne procedure [3, 6]. I et nyligt publiceret dansk studie, som omhandler helbredsrelateret livskvalitet efter lymfeknudekirurgi hos melanompatienter med melanom ( $n = 431$ ), fandt man særdeles mange med klinisk lymfødeme, om end ofte i let til moderat grad: 31% efter eksairose i akillen og 83% efter lyskeeksairose [6].

I andre studier har man også vurderet komplikationer og samstemmende fundet, at der er flere og mere

alvorlige komplikationer hos eksairerede patienter end hos patienter, der ikke har fået foretaget eksairese [8, 10, 12-15] survival until death from melanoma. I MSLT-II fandt man, at der hos 24% af patienterne i eksairesegruppen udvikledes lymfødeme mod hos 6% i observationsgruppen; det er uklart, hvordan man har undersøgt patienterne, og forekomsten af lymfødeme er givetvis underrapporteret. I retrospektive studier er der blevet bekræftet en høj komplikationsfrekvens efter eksairese; i et belgisk studie [13] fandt man, at der hos 65% af patienterne i eksairesegruppen udvikledes postoperativ lymfødeme, og 18% kom aldrig tilbage på arbejdsmarkedet. Andre hyppige komplikationer er infektion, dårlig sårheling, seromdannelse, erysipelas, kroniske smerter og dyb venetrombose [12-15]. I et dansk studie undersøgte man forekomsten af nerveskader og fandt, at 6-34% af de patienter, som fik foretaget total lymfeknudedissektion, efterfølgende havde kroniske smerter, og at op til 82% af patienterne havde føleforstyrrelser [15]. Ud over høj komplikationsrate ved eksairese forlænges både indlæggelses- og sygemeldingsperioden for patienterne [13].

Der er bred enighed om, at SN-biopsi fortsat bør foretages, da indgrebet har stor betydning for risikostratificering af patienterne. SN-diagnostik har muligvis også en terapeutisk effekt hos de patienter, som kun har metastaser i SN og ikke i de øvrige lymfeknuder i regionen. Et stort multinationalt randomiseret studie (MSLT-I) [16] med 2.001 patienter blev publiceret i 2014, og i studiet blev det påvist, at SN-biopsi ikke havde betydning for den melanomspecifikke overlevelse samlet set, men i post hoc-analyser fandt man, at der var effekt på den sygdomsfri overlevelse blandt patienter med intermediær tumortykkelse (1,20-3,50 mm); i gruppen, som blev randomiseret til observation efter reexcision, var andelen af patienter med recidiv 71% mod 65% i gruppen, som blev randomiseret til SN-biopsi. *Hazard ratio* for recidiv var 0,76 ( $p = 0,01$ ). Der var også gunstig effekt på den sygdomsfri overlevelse hos patienter med tykke tumorer, om end mindre [17].

Resultaterne fra DeCOG- og MSLT-II-studierne har på verdensplan medført en radikal ændring af, hvordan man behandler patienter, som har melanom med spredning til SN. Melanom er stadig en sygdom, som behandles kirurgisk, men i de senere år er der kommet flere onkologiske behandlingsmuligheder med immunterapi i form af checkpointinhibitorterapi, targeteret terapi og T-cellebehandling, og nye stoffer udvikles løbende. Immunterapi har markant ændret behandlingen og prognosen af dissemineret melanom, og adjuverende terapi af samme type forventes indført i Danmark om kort tid.

#### NYE RETNINGSLINJER

Patienter med melanometastaser til en eller flere SNs

skal ikke længere rutinemæssigt tilbydes eksairese, men i stedet tæt overvågning med ultralydskanning ved hvert kontrolbesøg (hvor der ikke foretages  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukose (FDG)-PET-CT) af den/de lymfeknuderregioner, hvortil der er påvist positiv SN. Hvis der er påvist metastase til SN med tumorceller, som penetrerer lymfeknudekapslen, udføres der dog fortsat eksairese, hvis patienten er indforstået. Baggrunden herfor er, at denne type patienter ikke er indgået i de randomiserede studier, og man må forvente hurtigt regionalt recidiv. Patienter med SN-metastaser følger i øvrigt Sundhedsstyrelsens femårige opfølgningsprogram for højrisikopatienter [18]. Programmet omfatter klinisk kontrol hver tredje måned i to år og dernæst hver sjette måned i tre år. Der foretages rutinemæssig PET-CT ved *baseline* samt efter 6, 12, 24 og 36 måneder. Hvis patienten ikke ønsker eller ikke kan deltage i dette opfølgningsprogram, kan der evt. tilbydes eksairese.

Patienter, som klinisk eller ved skanning får påvist metastaser i non-SN i lymfeknuderregionen, tilbydes eksairese af den pågældende region. Patienten undersøges præoperativt med PET-CT for at udelukke andre metastaser, som kan medføre, at man i stedet skal tilbyde medicinsk behandling, og patienten diskuteres på en multidisciplinær team-konference, hvor plastikkirurger, patologer, nuklearmedicinere og onkologer sammen drøfter patientens tilstand og den optimale behandling. Efter eksairese fortsættes der med opfølgning i vanligt højrisikoprogram, således at der på ny foretages kliniske kontroller mv. hver tredje måned, og patienten følges til fem års recidivfrihed.

#### DISKUSSION OG KONKLUSION

Behandlingen og opfølgningen af patienter, der har SN-positivt melanom med mikrometastaser i de regionale lymfeknuder ( ) har længe været kontroversiel. I MSLT-I bekræftedes den prognostiske og måske den behandlingsmæssige værdi af SN-biopsi, mens man i MSLT-II og DeCOG ikke kunne finde en signifikant bedring i melanomspecifik eller fjernmetastasefri overlevelse ved rømning af de resterende lymfeknuder i den region, hvor patienten havde metastase i SN(s). I MSLT-II fandt man en reduktion i antallet af patienter med recidiv af lymfeknudemetastaser i gruppen, der fik foretaget eksairese, dvs. bedre lokal kontrol og forlængelse af den sygdomsfri periode [9]. Dette var dog uden effekt på overlevelsen og på bekostning af flere og alvorligere komplikationer, som er påvist at medføre markant dårligere livskvalitet hos de patienter, som har fået foretaget eksairese [6, 8, 12-15] survival until death from melanoma. Med baggrund i resultaterne fra ovenstående studier er behandling og opfølgning i Danmark af patienter med SN-positive melanom(er) ændret fra januar 2018, således at de ikke længere får foretaget rutinemæssig eksairese, og kontrolforløbet vil

fremover indeholde ultralydundersøgelse af den relevante lymfeknudestation i tillæg til rutinemæssig PET-CT og klinisk kontrol. Såfremt der ved en af disse skanninger eller kliniske kontroller opdages isolerede metastaser i de regionale lymfeknuder, får patienten på det tidspunkt tilbudt eksairese.

## SUMMARY

Mette Haldrup, Lars B. Stolle, Lisbet Rosenkrantz Hölmich & Annette Chakera:

Sentinel node-positive melanoma  
Ugeskr Læger 2018;180:Vo3180192

Two recent randomised studies found no survival difference in patients, who had melanoma with metastasis to the sentinel node (SN) and underwent immediate complete lymph node dissection (CLND), compared with patients, who were followed closely with ultrasound scans and only underwent CLND if metastases developed. From 2018, the Danish guidelines concur: SN-positive patients will no longer undergo routine CLND, which has high morbidity, but will be followed with ultrasound scans of the SN-positive region(s) at their follow-up visits every third month for two years, then every six month for three years, except if PET-CT is performed.

**KORRESPONDANCE:** *Mette Haldrup*. E-mail: mette\_haldrup@hotmail.com

**ANTAGET:** 7. august 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 8. oktober 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Helvind NM, Hölmich LR, Smith S et al. Incidence of in situ and invasive melanoma in Denmark from 1985 through 2012: a national database study of 24 059 melanoma cases. *JAMA Dermatology* 2015;151:1087-95.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. NORDCAN: cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic countries, Version 7.3. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. [www.anccr.nu](http://www.anccr.nu) (10. apr 2017).
3. Garbe C, Peris K, Hauschild A et al. Diagnosis and treatment of melanoma. *Eur J Cancer* 2016;63:201-17.
4. Winther JF, Ulbak K, Dreyer L et al. Avoidable cancers in the Nordic countries. *Radiation. APMIS Suppl* 1997;76:83-99.
5. Kjerkegaard UK, Sjøgren P, Stolle LB. Metastatic melanoma (stage III) and lymph node dissection at a university hospital facility. *Eur J Plast Surg* 2017;40:127-32.
6. Gjørup CA, Grønvold M, Hendel HW et al. Health-related quality of life in melanoma patients: impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer* 2017;85:122-32.
7. Ul-Mulk J, Hölmich LR. Lymph node dissection in patients with malignant melanoma is associated with high risk of morbidity. *Dan Med J* 2012;59(6):A4441.
8. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211-22.
9. Leiter U, Stadler R, Mauch C et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:757-67.
10. [www.melanoma.dk/download/Guidelines/8.1\\_Sentinel\\_node\\_biopsi\\_procedure.pdf](http://www.melanoma.dk/download/Guidelines/8.1_Sentinel_node_biopsi_procedure.pdf) (10. apr 2017).
11. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438-41.
12. Sarnaik AA, Puleo CA, Zager JS et al. Limiting the morbidity of inguinal lymphadenectomy for metastatic melanoma. *Cancer Control* 2009;16:240-7.
13. Brouns F, Donceel P, Stas M. Quality of life and disability after ilio-inguinal lymphadenectomy. *Acta Chir Belg* 2008;108:685-90.
14. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:676-80.
15. Slagelse C, Petersen KL, Dahl JB et al. Persistent postoperative pain and sensory changes following lymph node excision in melanoma patients: a topical review. *Melanoma Res* 2014;24:93-8.
16. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599-609.
17. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/~//media/06A4C4DB820A49F19311C5879672BE7D.ashx> (10. apr 2017).
18. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-17. Erratum in *N Engl J Med* 2006;355:1944.



