

Behandling og opfølgning af patienter med metastase fra melanom til lymfeknuder

Lisbet Rosenkrantz Hölmich, Lars Bjørn Stolle, Annette Hougaard Chakera
Ansvarlig: Lisbet Rosenkrantz Hölmich.

Standardbehandlingen af lymfeknudemetastaser fra melanom har generelt været kirurgisk fjernelse af alle lymfeknuder i den pågældende region, såkaldt lymfeknudeexairese eller completion lymph node dissection (CLND) hvis der er tale om mikrometastaser, eller therapeutic lymph node dissection (TLND), hvis der er tale om klinisk detekterbare metastaser. Man har i mange år vidst, at det ikke påvirker patientens prognose at foretage profylaktisk/elektiv lymfeknudeexairese (ELND). [1]

Et stort multinationalt randomiseret studie (MSLT-I)[2] med 2001 patienter, som blev publiceret i 2014, undersøgte værdien af, af at udføre SN biopsi og dernæst CLND, såfremt der var tumorpositiv SN(s) (SN+). Kontrolgruppen fik foretaget TLND, hvis der tilkom klinisk erkendelig metastase. Man fandt ingen forskel på overlevelse mellem de to grupper, og da der kun var metastaser i ikke-sentinelle lymfeknuder hos ca. 20 - knap 40 % af patienterne, afhængig af den primære tumortykkelse, fik de øvrige 60 - 80 % foretaget kirurgisk overbehandling ved lymfeknudeexairese.[2] I post-hoc analyser fandt man, at der var overlevelsesgevinst hos SN+ patienter med melanomer, som var 1,20-3,5 mm tykke. Men man kunne ikke afgøre, om den gunstige effekt skyldtes SN biopsien eller CLND. Der har efterfølgende været kritik af disse post-hoc analyser, som ikke var en del af det primære design af undersøgelsen.

Dette førte til det næste store multinationale randomiserede studie (MSLT-II), hvor der er inkluderet 1934 patienter, som alle var SN+.[3] Halvdelen af patienterne fik herefter foretaget CLND ved SN+, mens den anden halvdel blev klinisk observeret suppleret med ultralydsskanning ved hvert kontrolbesøg. De patienter, som efterfølgende fik påvist metastaser til lymfeknuder ved ultralyd, fik foretaget TLND på det tidspunkt. Der kunne ikke påvises forskel i overlevelsen hos de 2 patientgrupper, men forventeligt nok flere tilfælde af

metastaser i lymfeknuder i den pågældende region hos de patienter, som ikke fik udført exairese umiddelbart (25% vs 9,1%). Der var ikke forskel på, hvor mange som fik lokalt recidiv (14,8% vs 15,6%) eller fjerne metastaser (31,3% vs 28,5%) i de to grupper. Lymfødeme blev observeret hos 24% i exairesegruppen og 6% i observationsgruppen. Data er opgjort efter 3 års opfølgningstid, og det er planlagt at der udføres løbende opfølgning frem til 10 års opfølgning.

Et tysk multicenterstudie (DeCOG) har udført samme randomiserede forsøg på 483 SN+ patienter, dog målte man primært på fjern-metastase-fri overlevelse, og patienter med hovedhals melanomer blev ekskluderet. Man fandt ingen forskel i udvikling af fjernmetastaser i de 2 grupper, og der var heller ikke forskel på total overlevelse og i tid til tilbagefald.[4] Der var planlagt inklusion af flere patienter, men pga. få events og vanskeligheder med at inkludere patienter blev studiet lukket før tid. I både MSLT-II og DeCOG havde de fleste af patienterne metastaser i SN med en størrelse under 1 mm.

Resultaterne fra de 2 lodtrækningsforsøg [3][4] har betydet, at håndteringen af de SN+ patienter aktuelt ændres verden over. Da der er tale om et radikalt paradigmeskifte, er der lidt forskellig praktisk tilgang. Nogle lande/centre vælger at følge alle SN+ patienter med ultralydsskanning, andre selekterer patienter med mindst tumorbyrde til observation med ultralydsskanning, mens man stadig vil foretage CLND hos patienter med de større mikrometastaser/flere afficerede lymfeknuder mv.

Morbiditeten ved CLND er omfattende; dels er der hyppigt stor risiko for komplikationer i form af langvarig sekretion af lymfevæske (serom), som nødvendiggør langvarig drænbehandling og/eller hyppige punkturer i op til måneder efter indgrebet; dels er det velkendt, at der er betragtelig risiko for lymfødeme (kronisk hævelsestendens pga. afbrudt lymfekredsløb) ved denne procedure.[5] Et netop forsvaret dansk ph.d. projekt om helbredsrelateret livskvalitet efter lymfeknudekirurgi hos melanompatienter (n=431) fandt særdeles mange med klinisk lymfødeme, om end ofte i let til moderat grad: 31 % efter exairese i armhulen og 83 % efter lyskeexairese. [6]

Resultaterne fra DeCOG, MSLT-I og MSLT-II studierne betyder, at Dansk Melanom Gruppe nu ændrer sine anbefalinger for håndtering af mikrometastaser i SNs. Det omtalte danske ph.d.-studie understøtter, at der er særdeles god grund til at undgå CLND, hvis det er muligt.

Tabel 1. Evidens	Evidensniveau	Referencer
Der kan ikke påvises forskel i overlevelse hos patienter med mikrometastaser til sentinel nodes, som får foretaget exairese i tilslutning til sentinel node biopsien, sammenlignet med patienter, som bliver fulgt tæt med klinisk kontrol og ultralydsskanning og exairese ved regionalt recidiv	I	3, 4
Morbiditeten efter exairese er omfattende, både med kort- og langtidskomplikationer	I-III	3, 5, 6
Exairese medfører ofte lymfødeme, særligt lyskeexairese, med negativ påvirkning af patienternes livskvalitet	III	6

Der er flere scenarier, som det er relevant at skelne imellem:

1. Tilstand med en eller flere positive SNs; dvs. mikroskopisk eller såkaldt okkult metastase (SN+)
2. Tilstand med metastase til lymfeknude, som kan detekteres billeddiagnostisk, for eksempel ved ultralydsskanning
3. Tilstand med makrometastase, som kan detekteres klinisk/palperes.

1. Tilstand med SN+

Patienter med mikroskopiske melanometastaser til en eller flere SNs skal IKKE længere rutinemæssigt tilbydes CLND, men i stedet tæt overvågning med ultralydsskanning af den eller de lymfeknuderegioner, hvortil der er påvist positiv SN, ved hvert besøg. Dog kan skanning undlades, hvis patienten får foretaget PET-CT skanning.

Patienten følger i øvrigt Sundhedsstyrelsens opfølgingsprogram for høj-risikopatienter i 5 år. Programmet omfatter rutinemæssig klinisk kontrol hver 3. måned i 2 år og dernæst hver 6. måned i 3 år. Der foretages rutinemæssig PET-CT skanning ved baseline samt efter 6, 12, 24 og 36 måneder.

Såfremt patienten ikke ønsker eller ikke kan deltage i dette opfølgingsprogram tilbydes CLND. Dette gøres også, såfremt der ved mikroskopi påvises tumorvæv uden for lymfeknudekapslen (ekstranodal vækst), eller undtagelsesvist hvis andre forhold taler for det.

2. Tilstand med metastase til lymfeknude, som kan detekteres billeddiagnostisk

Patienter, som udvikler metastase (i non-SN) i lymfeknuderegionen, tilbydes TLND af pågældende region.

Patienten undersøges præoperativt med PET-CT skanning for at udelukke andre metastaser, som kunne fordre, at patienten i stedet skal tilbydes medicinsk behandling, og patienten diskuteres på MDT konference. Efter exairese fortsættes med opfølgning i vanligt højrisikoprogram, idet "tiden skrues tilbage", således at der på ny foretages 3-månedlige kliniske kontroller.

3. Tilstand med klinisk erkendelig lymfeknudemetastase

Patienter, som præsenterer sig med klinisk lymfeknudemetastase tilbydes TLND af pågældende region. Patienten undersøges præ-operativt med PET-CT skanning for at udelukke andre metastaser, som fordrer, at patienten i stedet skal tilbydes medicinsk behandling, og patienten diskuteres på MDT konference. Efter exairese fortsættes med opfølgning i vanligt højrisikoprogram, idet "tiden skrues tilbage", således at der på ny foretages 3-månedlige kliniske kontroller.

Tabel 2. Anbefaling vedr. håndtering af lymfeknudemetastaser	Anbefalingsgrad
Patienter med mikrometastaser til 1 eller flere sentinel nodes skal IKKE længere rutinemæssigt tilbydes exairese, men i stedet tæt overvågning med ultralydsskanning af relevante lymfeknuderegioner	A
Patienter med billeddiagnostisk påvist metastase eller recidiv i lymfeknude tilbydes exairese*	B-C
Patienter med klinisk erkendelige lymfeknudemetastaser tilbydes exairese*	B-C

- Såfremt der ikke påvises fjernmetastasering. Disse patienter diskuteres på MDT.

Referencer

- [1] Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM BF on behalf of the WMP. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998;351:793–6.
- [2] Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599–609. doi:10.1056/NEJMoa1310460.
- [3] Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211–22.
- [4] Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking 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.
- [5] Kjerkegaard, UK, Sjøgren P, Stolle LB. Metastatic melanoma (stageIII) and lymph node dissection at a university hospital facility. *Eur. J Plastic Surgery* 2017; 40, 2, s. 127-132
- [6] Gjorup CA, Groenvold M, Hendel HW, Dahlstroem K, Drzewiecki KT, Klausen TW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: Impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer* 2017;85:122–32.