

8.1 Sentinel node biopsi procedure

Annette Hougaard Chakera, Krzysztof T.Drzewiecki, Karin Dahlstrøm, Lisbet Rosenkrantz Hölmich, Jørgen Lock-Andersen, Thomas Levin Klausen, Birger Hesse
Ansvarlig: Annette Hougaard Chakera. Opdateret: 18-03-2013

Hovedformålet med sentinel node biopsi (SNB) hos patienter med invasivt melanom er stadietildeling, bedre regional tumorkontrol, vurdering til evt. indgang i behandlingsprotokoller og prognosevurdering. Det er oftest i de regionale lymfeknuder det første recidiv kommer. Risikoen for spredning til de regionale lymfeknuder er direkte relateret til tykkelsen af det primære melanom (tabel 8.1a).[1] Metastatisk status af de regionale lymfeknuder er en væsentlig prognostisk faktor.[2] SNB er en pålidelig metode til at påvise subkliniske regionale lymfeknudemetastaser og morbiditeten ved proceduren er lav.[1] Stigende tumorbyrde i sentinel node(s) (SN) er en væsentlig negativ prognostisk faktor.[3]

Tabel 8.1a. Tumortykkelse og risiko for spredning til sentinel node(s).[1-4]

Melanomtykkelse (mm)	≤ 0.75	0.76 – 1	1.01 – 4	> 4
Risiko for positiv sentinel node(s)	≤ 1 %	3-5 %	8-30 %	> 40 %

Sentinel node(s) er en/få lymfeknude(r) hvortil lymfebaner fra primær tumor drænerer direkte. SN identificeres klinisk vha. en trippel teknik:

1. Præoperativ lymfeskindtografi med intradermal injektion af radioaktivt sporstof i tumorområdet og billedoptagelse af relevante lymfeknuderregioner med gamma kamera.
2. Kirurgisk procedure med peroperativ injektion af blå farvestof og fjernelse af radioaktive og/eller blå lymfeknuder.
3. De udtagne SN(s) undersøges histopatologisk.

Blå farvestof (Patent Blue V) kan give en anafylaktisk reaktion hos op til 1 % af patienterne, andre beskriver 1 tilfælde pr. 3600 patienter.[5, 6] Blå farvestof bør ikke anvendes hos gravide, og anvendes ikke ved tumor lokaliseret til hoved-halsområdet pga. risiko for langvarig misfarvning.

SNB kan foretages som 1- eller 2-dages procedure.[7] For bedre identifikation og mere korrekt lokalisering af SN (inkl. atypisk lokaliserede SN) kan den statiske lymfeskindtografi ved lokalisering af tumor på trunkus og ekstremiteter suppleres med dynamisk lymfeskindtografi, og med SPECT/CT når melanomet er lokaliseret til hoved-hals området.[8]

Præoperativ evaluering af SN med ultralydsskanning og finnålsbiopsi anvendes få steder i udlandet til at selektere patienter med SN-metastaser, som kan gå direkte til eksikse og derfor undvære SNB. Sensitiviteten ved ultralydsskanning i ældre studier er lav, hvorfor metoden endnu ikke har vundet indpas i

standardbehandlingen.[9] Et nyere større studie med udvidede ultrasonografiske kriterier finder 65 % af positive SN med en sensitivitet på 82 %.[10] Metoden vurderes i et pilotstudie på Rigshospitalet, og data på den danske undersøgelse forventes at foreligge i 2014.

Der er ikke internationalt konsensus om den kliniske definition af SN. Resultater af Sunbelt Melanoma Trial har vist at man ved fjernelse af alle blå og/eller radioaktive lymfeknuder med over 10 % af ex vivo counts af den mest radioaktive lymfeknude med meget stor sikkerhed identificerer de metastatiske SN (falsk negativ rate 0,4 %).[6] Ved anvendelse af disse guidelines fjernes i gennemsnit: 2,8 SNs ved primær tumor i hovedhals regionen, 2,7 SNs ved primær tumor på trunkus og 2,1 SNs ved primær tumor på ekstremiteterne.[6] I Danmark anvendes følgende SN definition: Lymfeknude(r) med blåfarvning og/eller radioaktivitet ex vivo over 10 % af den mest "hotte" lymfeknude fjernet.

SN i pelvis: Internationalt varierer anbefalingerne. Nogle afstår fra fjernelse, mens andre anbefaler individuel klinisk vurdering, hvor risikoen for den øgede morbiditet ved SNB afvejes mod risiko for at overse spredning.[11, 12]

Indikationer og relative indikationer for udførelse af SNB[3, 13]:

- SNB tilbydes patienter med melanom med tumortykkelse > 1 mm (omend evidensen for tumorer > 4 mm er mindre) [14]
- SNB bør tilbydes ptt. med melanom med tumortykkelse ≤ 1 mm med min. én af følgende risikofaktorer: ulceration, mitoserate ≥ 1/mm²[3], især hvis tumor er over 0,75 mm. Evidensen her er dog mindre end for mellemtykke melanomer[14]. Børn og yngre voksne (under 40-45 år) har en øget risiko for at have en positiv SN, også ved tynde melanomer [6, 15-17]
- Melanom hvor tumortykkelse ikke kan måles (f.eks. på grund af insufficient biopsi eller regression)
- Melanocytær tumor, uvist benign eller malign. SNB bør overvejes

Kontraindikationer og relative kontraindikationer for udførelse af SNB:

- Betydelig komorbiditet
- Verificerede lymfeknudemetastaser eller fjernmetastaser
- Pålideligheden af SNB udført efter radikalexcision af melanomet er ukendt, men kan medføre at de forkerte lymfeknuder undersøges. Derfor anbefales SNB ikke, hvis primær biopsi er excideret med en excisionsafstand >1 cm

Atypisk placerede SNs søges fjernet, hvis de er kirurgisk tilgængelige og morbiditeten ved indgrebet skønnes acceptabelt. Der foreligger ikke studier vedrørende kontrol af efterladte SNs.

Det er påvist i to metaanalyser at UL-skanning er bedre til at detektere regionale lymfeknudemetastaser end palpation.[18, 19] CT og PET/CT kan anvendes men overlevelsesgevinsten er ukendt.[18, 19]

Eksairese anbefales ifølge en ny metaanalyse til alle patienter med en positiv SNB og giver god regional tumorkontrol.[14] Et nyligt afsluttet internationalt multicenter randomiseret, kontrolleret studie (MSLT-1) undersøger nøjagtigheden af SNB og sammenligner behandlingsresultater for patienter, som fik foretaget radikaleksion og SNB samt umiddelbar eksairese i tilfælde af positiv SN med behandlingsresultater for patienter, som kun fik foretaget radikaleksion og derefter blev observeret. Sidstnævnte fik foretaget eksairese ved klinisk erkendelige lymfeknudemetastaser. Hos patienter med mellemtykkede melanomer (1,2 - 3,5 mm) blev der ved 3. og 4. interimanalyse påvist følgende:[19-21]

- Ikke signifikant forbedret total 5 års overlevelse i SNB-gruppen.
- Signifikant forbedret 5 års recidivfri overlevelse i SNB-gruppen.
- Signifikant lavere frekvens af fjernmetastaser i SNB-gruppen.
- Patientpopulationen i MSLT-1 er for lille til at kunne detektere statistisk signifikant forskel i totaloverlevelse, som antagelig er på ca. 3 til 4 % mellem patienter med og uden SNB.[22]
- Patienter med positiv SN som fik foretaget tidlig eksairese havde 20% bedre overlevelse end pt. som fik foretaget eksairese efter at have udviklet kliniske regionale lymfeknudemetastaser i observationstiden efter reexcision alene.[22]
- SN-positive patienter som fik foretaget tidlig eksairese fik færre lymfødeme komplikationer end patienter med kliniske regionale metastaser og sen eksairese.[23]

MSLT-II er en international multicenter randomiseret undersøgelse af SN positive patienter som sammenligner SNB og tidlig eksairese versus SNB og observation med ultralydskanning. Primært udfald er melanom-specifik overlevelse, og resultaterne af denne pågående undersøgelse afventes.

Dosimetri, Strålehygiejne

Ved 1-dagsprotokol og intradermal injektion af 50 MBq Tc-99m mærket Nanocoll er stråledosis til en voksen patient ca. 0,2 mSv. Ved 2-dagesprotokol og injektion af 100 MBq er stråledosis 0,4 mSv. Dette svarer til ca. 7 % hhv. 14 % af den årlige baggrundsstråling.

Graviditet: Dosis til et foster vil ligge markant under den maksimalt tilladte grænse for stråledoser til fostre, hvorfor SNB ikke er kontraindiceret ved graviditet. Hvis injektionsstedet ligger tæt på (mindre end 10 cm fra) livmoderen, bør reduceret aktivitetsmængde og kort interval mellem injektion og kirurgi dog overvejes (konfereres med den nuklearmedicinske afdeling).

Børn: Ingen specielle forholdsregler. Der injiceres efter vægt, hvilket giver ca. samme stråledosis som til voksne.[24]

Sentinel node diagnostik kan anvendes hos børn, gravide og ammende under særlige forholdsregler. 1-dags protokol bør overvejes for at reducere aktivitetsmængden. Ammende bør holde pause med amning i 24 timer efter Nanocoll-injektion.

Kirurgisk personale: Stråledosis (såkaldt effektiv dosis) til kirurgisk personale involveret i SNB er meget lav: Operatøren, som får største dosis, får ca. 10 µSv/operation, dvs. 100 operationer giver en effektiv årlig dosis på ca. 5 % af det tilladte. Der er derfor ingen restriktioner for personalet.[25]

Tabel 8.1b Evidens vedr. sentinel node biopsi (SNB)	Evidensniveau	Referencer
SNB er en pålidelig metode til at påvise subkliniske regionale lymfeknudemetastaser	I	1,2
SNB har en indlæringskurve og kræver adgang til specialiseret ekspertise og udstyr og betragtes som en ekspert opgave	III	20
SNB status giver prognostisk information om sygdomsfri og total overlevelse hos patienter med stadium T1b-T4b, N0, M0 sygdom	II	20
Der er indtil videre ikke påvist en forbedret total overlevelse efter SNB	II	20,21
SNB patienter har signifikant lavere frekvens af fjerne metastaser	II	20,21
Antal metastatiske lymfeknuder og tumorbyrde på diagnostetidspunktet er væsentlige prognostiske faktorer	III	3
Radikal lymfeknuderømning af lymfeknudebassin med positiv sentinel node giver bedre lokal tumorkontrol	II	14

Tabel 8.1c. Anbefaling vedr. sentinel node biopsi	Anbefalingsgrad
Patienter med klinisk stadium T1b-T4b, N0 og M0 melanom kan tilbydes SNB diagnostik mhp. stadietinddeling og prognosevurdering	A

Reference List

1. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N *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**(16): 3622-3634.
2. Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T. Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg* 2002; **89**(10): 1223-1227.

3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR *et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; **27**(36): 6199-6206.
4. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG *et al.* New TNM melanoma staging system: linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin Surg Oncol* 2003; **21**(1): 43-52.
5. Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000; **7**(5): 361-366.
6. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, Goydos JS, Beitsch PD, Davidson BS *et al.* Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol* 2004; **86**(4): 212-223.
7. Chakera AH, Lock-Andersen J, Hesse U, Nurnberg BM, Juhl BR, Stokholm KH *et al.* One-day or two-day procedure for sentinel node biopsy in melanoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; **36**(6): 928-937.
8. Chakera AH, Hansen LB, Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Hesse B. In-transit sentinel nodes must be found: implication from a 10-year follow-up study in melanoma. *Melanoma Res* 2008; **18**(5): 359-364.
9. Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA, Quinn MJ, Thompson JF. Ultrasound examination of sentinel nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; **12**(1): 18-23.
10. Voit C, van Akkooi AC, Schafer-Hesterberg G, Schoengen A, Kowalczyk K, Roewert JC *et al.* Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2010; **28**(5): 847-852.
11. Karakousis GC, Pandit-Taskar N, Hsu M, Panageas K, Atherton S, Ariyan C *et al.* Prognostic significance of drainage to pelvic nodes at sentinel lymph node mapping in patients with extremity melanoma. *Melanoma Res* 2013; **23**(1): 40-46.
12. Soteldo J, Ratto EL, Gandini S, Trifiro G, Mazzarol G, Tosti G *et al.* Pelvic sentinel lymph node biopsy in melanoma patients: is it worthwhile? *Melanoma Res* 2010; **20**(2): 133-137.
13. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caraco C *et al.* EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; **36**(10): 1713-1742.
14. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A *et al.* Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012; **30**(23): 2912-2918.

15. Mu E, Lange JR, Strouse JJ. Comparison of the use and results of sentinel lymph node biopsy in children and young adults with melanoma. *Cancer* 2012; **118**(10): 2700-2707.
16. Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, Wang Y, Lowe L, Grover AC *et al.* Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**(3): 247-258.
17. Venna SS, Thummala S, Nosrati M, Leong SP, Miller JR, III, Sagebiel RW *et al.* Analysis of sentinel lymph node positivity in patients with thin primary melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012.
18. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004; **5**(11): 673-680.
19. Xing Y, Cromwell KD, Cormier JN. Review of diagnostic imaging modalities for the surveillance of melanoma patients. *Dermatol Res Pract* 2012; **2012**: 941921.
20. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE *et al.* Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999; **230**(4): 453-463.
21. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC *et al.* Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; **242**(3): 302-311.
22. Ross MI, Gershenwald JE. How should we view the results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 (MSLT-1)? *Ann Surg Oncol* 2008; **15**(3): 670-673.
23. Faries MB, Thompson JF, Cochran A, Elashoff R, Glass EC, Mozzillo N *et al.* The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol* 2010; **17**(12): 3324-3329.
24. Doi K, Mieno MN, Shimada Y, Yoshinaga S. Risk of second malignant neoplasms among childhood cancer survivors treated with radiotherapy: meta-analysis of nine epidemiological studies. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; **23**(4): 370-379.
25. Klausen TL, Chakera AH, Friis E, Rank F, Hesse B, Holm S. Radiation doses to staff involved in sentinel node operations for breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005; **25**(4): 196-202.