# Kirurgisk behandling af lokoregionale melanommetastaser

Version 1.0

**GODKENDT**
**Faglig godkendelse**
24. oktober 2022 (DMG)
**Administrativ godkendelse**
18. november 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

**REVISION**
Planlagt: 1. november 2024

**INDEKSERING**
DMG, melanom, lokoregionale metastaser

# Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) ..... 2
Udredning ..... 2
Behandling ..... 2
Opfølgning ..... 3
2. Introduktion ..... 4
3. Grundlag ..... 6
Udredning ..... 6
Behandling ..... 9
Opfølgning ..... 14
4. Referencer ..... 17
5. Metode ..... 23
6. Monitoreringsplan ..... 24
7. Bilag ..... 25
8. Om denne kliniske retningslinje ..... 34

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Udredning

1. **Ved mistanke om lokalt recidiv i hud og underhud, satellit eller in-transit metastase, bør diagnosen bekræftes ved biopsi (D).**

2. **Ved mistanke om klinisk erkendte (”makrometastaser”) lymfeknudemetastaser, bør diagnosen bekræftes præoperativt ved hjælp af UL-vejledt nålebiopsi, helst grovnålsbiopsi (1,2 mm), hvis muligt (C).**

3. **Alle patienter diagnosticeret med en melanommetastase, som fx en positiv sentinel node biopsi eller en lokoregional metastase, skal tilbydes helkropsskanning med FDG-PET/CT for at udelukke dissemineret sygdom (C).**

4. **Alle patienter med lokoregional sygdom bør diskuteres på en multidisciplinær konference (MDT) mhp. kirurgisk og/eller medicinsk behandling (D). Det anbefales dog at patienter med positiv SN, hvor helkropskanning med FDG-PET/CT er uden yderligere suspicio, henvises direkte til onkologisk afdeling til samtale om evt. adjuverende behandling (D).**

## Behandling

5. **Behandlingen af resektable lokale metastaser, in-transit-metastaser eller satellitmetastaser kan være radikal excision (C). Ved mere udbredt sygdom afhænger behandlingen af beslutningen på MDT.**

6. **Ved klinisk okkulte (”mikroskopiske”) lymfeknudemetastaser påvist ved sentinel node biopsi, anbefales generelt ikke exairese (B). Det anbefales at tilbyde adjuverende terapi (se retningslinje her)**

7. **Ved makroskopiske lymfeknudemetastaser, påvist ved palpation eller billeddiagnostik, anbefales komplet regional exairese, såfremt der ikke er dissemineret sygdom (C).**

## Opfølgning

8. **Efter kirurgisk behandling af lokoregionale metastaser (stadium IIIA-IIID) bør patienten diskuteres på MDT med henblik på eventuelt adjuverende behandling og/eller inklusion i et klinisk forsøg (B).**

# 2. Introduktion

Denne kliniske retningslinje omhandler udredning, kirurgisk behandling og opfølgning af lokoregionale metastaser fra melanom til hud, underhud eller regionale lymfeknuderegioner. Det kan både være metastaser, som er diagnosticeret samtidig med primærtumor, og metastaser, som opstår senere i forløbet (recidiv). Metastaser uden for det lokoregionære område betegnes fjernmetastaser, og kirurgisk behandling af sådanne er omfattet af en anden retningslinje, som er under udarbejdelse, mens medicinsk behandling er omfattet af retningslinje om onkologisk behandling af inoperabelt metastatisk melanom (https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/melanom/onkologisk-behandling-af-inoperabel-metastatisk-melanom/).

Udredning omfatter både histologisk verificering samt billeddiagnostik og diskussion af behandlingsplan ved en multidiscipilinær teamkonference (MDT).

Den kirurgiske behandling omhandler resektion af lokale/regionale metastaser, samt lymfeknudeextirpation eller exairese af lymfeknudemetastaser. Efter kirurgisk behandling af lokoregionale metastaser bør alle patienter tilbydes vurdering ved onkolog vedrørende mulighed for adjuverende systemisk behandling og/eller inklusion i et klinisk forsøg.

## Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Formålet med denne specifikke retningslinje er at beskrive den anbefalede behandling af lokoregionale metastaser ved diagnosetidspunktet for primær tumor eller på et senere tidspunkt. Det konkrete formål med kirurgisk behandling af lokoregionale melanommetastaser kan være med kurativt sigte, alternativt palliation, hvis førstnævnte ikke er muligt.

## Patientgruppe

Patientgruppen omfatter patienter med lokoregionale metastaser fra melanom. Dette indbefatter også primært slimhindemelanom. Patientgruppen omhandler både patienter med metastaser på diagnosetidspunktet og patienter der udvikler metastaser senere i forløbet (recidiv).

### Definitioner

## Lokoregionale metastaser

For patienter med melanom bruges betegnelsen ”lokoregionale metastaser” om patienter med lokalt recidiv, satellitmetastaser, in-transit metastaser og regionale lymfeknudemetastaser.

## Lokalt recidiv

Lokalt recidiv defineres (omend noget vilkårligt) som tumorgenvækst i hud eller underhud inden for 2 cm fra operationsarret efter definitiv resektion af et primært melanom med passende kirurgiske marginer for at standardisere behandlingsendepunkter i kliniske forsøg (1). Visse forskere opererer med et såkaldt sandt lokalt recidiv, der er defineret som tilbagevenden af melanom i - eller sammenhængende med - et excisionsar

eller transplantat som også indeholder en in situ komponent (2,3,4,5,6). Denne skelnen har prognostisk betydning idet prognosen af et sandt lokalt recidiv, defineret på denne måde, er meget bedre end det, der er forbundet med in-transit sygdom; 5- års overlevelsen er relateret til tykkelsen af enten det oprindelige melanom eller recidivet, alt efter hvad der er tykkest (5).

Det er vigtigt, at kirurgen fortæller patologen, om man opfatter recidiv som et regulært lokalrecidiv i cicatricen, eller om man opfatter det som en satellit. Derved kan man kode korrekt.

### Satellitmetastase og in-transit-metastase

Melanommetastaser beskrives som satellitmetastaser, når de findes inden for 2 cm fra den primære tumor (eller dens ar) (herunder også mikrosatelitter, som erkendes histopatologisk) og som in-transit-metastaser, hvis læsionen er lokaliseret i større afstand end 2 cm, langs lymfeforløbet mod lymfeknuden (7) . Metastasen kan være lokaliseret i en lymfeknude eller lymfebane som ikke kan identificeres, hvorfor tumor blot opfattes som kutan/subkutan. Afstanden fra den kutane metastaser til den primære tumor har dog ingen prognostisk betydning (8). Dette antyder at satellitose og in-transit sygdom er manifestationer af den samme biologiske proces og har samme prognostiske betydning. Dette afspejles også i den nyeste udgave af AJCC, version 8, hvor der ikke skelnes mellem in-transit metastaser og (mikro)satellitter (7).

### Regionale lymfeknudemetastaser

Dette er defineret som metastaser i det lymfeknudebassin, som drænerer lymfen fra primær tumor (7).

### Mikrometastaser

I den nyeste udgave af AJCC version 8 (7) bruger man ikke længere udtrykket mikrometastaser. Man taler derimod om metastaser der er ”clinically occult” (klinisk okkulte). Denne betegnelse bruges om metastaser der kun er dokumenteret mikroskopisk, som oftest i forbindelse med sentinel node biopsi. I modsætning til andre cancerformer er der ikke nogen nedre grænse for mængden af tumorvæv i sentinel node. Derfor vil enhver aflejring af tumorceller i sentinel node være at betragte som en positiv sentinel node.

### Makrometastaser

I AJCC version 8 (7) opererer man ikke med en kategori der hedder makrometastaser. Der skelnes således kun mellem klinisk erkendelige metastaser og kliniske okkulte metastaser. Med klinisk erkendelige metastaser menes metastaser, der enten er symptomgivende, palpable eller billeddiagnostisk påviste – oftest vil de være alle 3 dele.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen, der arbejder med patienter med melanomsygdom.

# 3. Grundlag

## Udredning

1. **Ved mistanke om lokalt recidiv i hud og underhud, satellit eller in-transit metastase, bør diagnosen bekræftes ved biopsi; eller ved at tumor excideres radikalt (D).**

2. **Ved mistanke om klinisk erkendte ("makrometastaser") lymfeknudemetastaser, bør diagnosen bekræftes præoperativt ved hjælp af UL-vejledt nålebiopsi, helst grovnålsbiopsi (1,2 mm), hvis muligt (C).**

3. **Alle patienter diagnosticeret med en melanommetastase, som fx en positiv sentinel node biopsi eller en locoregional metastase, skal tilbydes helkropsskanning med FDG-PET/CT for at udelukke dissemineret sygdom (C).**

4. **Alle patienter med lokoregional sygdom bør diskuteres på en multidisciplinær konference (MDT) mhp. kirurgisk og/eller medicinsk behandling (D). Det anbefales dog, at patienter med positiv SN, hvor helkropskanning med FDG-PET/CT er uden yderligere suspicio, henvises direkte til onkologisk afdeling til samtale om evt. adjuverende behandling (D).**

### Litteratur og evidensgennemgang

De australske (9) og europæiske guidelines (10,11) som denne retningslinje læner sig op ad, har gennemgået litteraturen systematisk, og på baggrund af Oxford 2009 evidensgradueringsskala vurderet evidensniveauet til at være 2 til 3. Flertallet af de øvrige referencer er ligeledes overvejende på evidensniveau 2 til 3.
Samlet bliver styrken af de skitserede anbefalinger vedrørende udredning af melanommetastaser derfor til styrke B og C.

### Guidelines der er taget udgangspunkt i

| Udgiver af guideline | Land | Årstal opdateret | Reference | Link |
|---|---|---|---|---|
| European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) | Europæisk | 2022 | (10) | |
| Cancer Council Australia | Australien | Fra 2018 til 2019 | (9) | https://wiki.cancer.org.au/ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| sammen med Melanoma Institute Australia | | | | |
| National Comprehensive Cancer Network | USA | 2022 | (2) | https://www.nccn.org/guidelines |
| European Society for Medical Oncology | Europæisk | 2019 | (12) | https://www.esmo.org/guidelines |
| American Academy of Dermatology | Amerikansk | 2018 | (13) | https://www.aad.org/member/clinical-quality/guidelines/ |
| American Society of Clinical<br><br>Oncology and Society of Surgical Oncology | Amerikansk | 2017 | (14) | https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/melanoma |

## Ad anbefaling 1 og 2

### Biopsi

Ved mistanke om lokal metastase i hud og underhud, satellit eller in-transit metastase bør diagnosen bekræftes ved en biopsi, enten som excisionsbiopsi eller som nålebiopsi.

### Grovnål- versus finnålsbiopsi af lymfeknude

Når der er rejst mistanke om metastase til en lymfeknude, enten grundet palpabel eller på anden måde symptomatisk lymfeknude bør patienten have foretaget billeddiagnostik. En stor metaanalyse sammenlignede ultralyd, CT, PET og PET/CT til staging og behandlingsmonitorering af patienter med melanom (15). Data fra 74 undersøgelser indeholdende 10.528 patienter var inkluderet. Til både staging og behandlingsmonitorering fandt man at ultralyd var forbundet med den højeste sensitivitet og specificitet for lymfeknudemetastaser, mens PET/CT var overlegen til at detektere fjernmetastaser.

Ved en billediagnostisk påvist suspekt lymfeknude, er det vigtigt, at mistanken be- eller afkræftes ved histologisk undersøgelse. Finnålsbiopsi har tidligere været førstevalg frem for grovnålsbiopsi (1,2 mm) eller åben biopsi, da man har ment, der var risiko for potentiel "forurening" af feltet med tumorceller (16) og grovnålsbiopsi anbefales fortsat ikke i de australske melanom guidelines (17), men foreslås dog i de europæiske (10), og anbefales i de amerikanske guidelines (2). Risikoen for forurening af feltet i forbindelse med grovnålsbiopsi har dog i nyere studier været beskrevet som yderst minimal (18,19). Da der ved

grovnålsbiopsi er en forventet mindre risiko for at få for lidt materiale til diagnostik (20), og da man på grovnålsbiopsi desuden vil kunne foretage undersøgelse for BRAF mutationsstatus og PD-L1 expression på det udhentede væv, anbefales fremover denne metode.

Et systematisk review har set på hyppigheden af komplikationer efter ultralydsvejledt finnålsbiopsi (FNA) og grovnålsbiopsi til detektion af aksilmetastaser hos patienter med brystkræft (n = 1272) (21). Man fandt i dette studie, at 36 ud af 502 patienter (7,1 %), der gennemgik grovnålsbiopsi og 13 ud af 975 patienter (1,3 %), der gennemgik FNA, udviklede postoperative komplikationer (21). Størrelsen af nålen varierede fra 21 to 25G (0,82mm til 0,51mm) for i finnålsgruppen, sammenlignet med 14 to 18G (2,1mm til 1,27mm) i grovnålsgruppen.

I et retrospektivt studie af 72 patienter med bekræftet melanom viste grovnålsbiopsi sig at have en sensitivitet på 97,9 %, specificitet på 100% og positiv prædiktiv værdi på 100% (19). Et nyligt dansk studie har undersøgt 232 biopsier foretaget på 164 melanompatienter med 109 FNA og 123 grovnålesbiopsier. For FNA var der en sensitivitet på 83,3% og negativ prædiktiv værdi på 88,4%. For grovnålsbiopsi var tallene henholdsvis 92,4% og 88,0%. Der var signifikant færre ikke-diagnostiske resultater af grovnålsbiopsi sammenlignet med FNA (20). Nyere studier antyder, at finnålsbiopsi måske også kan benyttes til diagnostik af BRAF mutationer, om end sensitiviteten må forventes at være lavere end for undersøgelser foretaget på større vævsprøver som fx fra grovnål (22,23,24,25).

## Ad anbefaling 3

### FDG-PET/CT

Udover verificering af metastasen ved biopsi, anbefales 18F-Fluor-deoxy-glukose positron emmissionstomografi/computertomografi (FDG-PET/CT eller blot PET-CT) for at udelukke dissemineret sygdom ved påvist stadie III sygdom. Det er vist i et retrospektivt studie af patienter i stadie III til IV, at de der udvikler recidiv, hyppigst vil få okkult sygdom, dvs. sygdom der kun kan erkendes på en PET-CT (26). Det er vist, at ved billeddiagnostik af patienter med metastaser på diagnosetidspunktet, fx ved positiv SNB, er antallet af patienter med okkulte metastaser relativt lavt, og den sandt positive rate (under 5%) er mindre end den falsk positive rate (27,28,29,30). En sådan base-line PET-CT skanning kan dog være et værdifuldt udgangspunkt for senere skanninger (30).

Betydningen af baseline-skanning hos patienter specifikt i stadium IIIA er fortsat diskutabel, da fjernmetastaser påvises hos mindre end 2 % af disse patienter (31) på dette tidspunkt. I studier, der har set på den samlede gruppe af stadie III patienter, der har fået påvist en positiv sentinel node, hvor man har set på baseline-skanninger, har antallet af patienter med billeddiagnostisk påviste metastaser også været få (3,7 til 4,8%) (29). Antallet af patienter med fjernmetastaser er dog højere i patientgruppen med stadie III sygdom, der har en palpabel lymfeknude (32,33,34). For gruppen af patienter der præsenterer sig med et lokoregionalt recidiv, er antallet af patienter, der får påvist fjernmetastaser på en PET-CT vist at være op til 23%, og således markant højere end patienter set til primær udredning (35).

Et systematisk review, der undersøgte værdien af integreret PET-CT sammenlignet med PET alene på tværs af en række kræftformer, antydede en 10 % stigning i følsomheden af PET-CT sammenlignet med PET alene baseret på en meta-analyse af 10 sammenlignende undersøgelser (36). I sammenligning med CT alene anses PET-CT generelt for at være en mere følsom test (15). Det kan være, at PET-CT har den største merværdi for metastaser i områder, der er svære at afbilde med CT eller anden billeddiagnostik, eller for bedre at afklare tilstedeværelsen af metastaser i områder såsom lungevæv (37). Idet et fund af selv en lille metastase kan have betydning for, hvilken behandling en patient kan tilbydes, vil en mere sensitiv test også potentielt have en behandlingsmæssig konsekvens.

Sensitiviteten af PET-CT afhænger af størrelsen af en eventuel metastase, den anatomiske lokalisation og metastasens FDG-optagelse. Som tommelfingerregel skal en forandring være mindst 3-5 mm stor for at kunne detekteres på PET-CT (38). Sensitiviteten af PET-CT og CT alene afhænger også af, hvor i det kliniske forløb man er. Således er det vist, at sensitiviteten er 93,8% for både PET-CT og CT alene ved primær diagnostik umiddelbart efter sentinel node biopsi, og der er en insignifikant forskel i specificiteten (CT 94.9% vs PET-CT 98.3%) (39). For patientgruppen, der blev udredt med skanninger senere end ved primær diagnostik, blev der observeret forskelle i både sensitiviteten (CT 85% vs PET-CT 100%) og specificiteten (CT 79% vs PET-CT 96%) mellem tests. To yderligere studier har også specifikt sammenlignet CT og PET-CT-skanning til påvisning af melanommetastaser og fundet højere sensitivitet ved PET-CT men samme specificitet (40,41).

Rapporterede historiske studier der omhandler både CT og PET-CT til primær diagnostik og recidivudredning af patienter med melanomsygdom varierer meget, og resultater der er opnået med "ældre" udstyr eller teknikker afspejler ikke de resultater, der kan opnås med den nuværende generation af skannere.

### Ad anbefaling 4

#### MDT

Både de australske (9) og europæiske guidelines (10,11), der begge bygger på omfattende litteraturgennemgang, anbefaler MDT ved stadie III melanomsygdom, da der er hastig udvikling i anvendelse af immunterapi og targeteret terapi, og sådan behandling skal sættes i forhold til risici og morbiditet ved exairese eller anden kirurgi. Det anbefales dog at patienter med positiv SN, hvor helkropskanning med FDG-PET/CT er uden yderligere suspicio, henvises direkte til onkologisk afdeling til samtale om evt. adjuverende behandling. Det er svært at finde egentlig evidens, der viser, at MDT fører til en øget overlevelse hos patienter med melanom. En del af anbefalingen bygger derfor på extrapolation fra andre cancere, hvor det er vist at brugen af MDT kan føre til øget overlevelse og bedre standardisering af behandling (42).

## Behandling

5. **Behandlingen af resektable lokale metastaser, in-transit-metastaser eller satellitmetastaser kan være radikal excision (C). Ved mere udbredt sygdom afhænger behandlingen af beslutningen på MDT.**

6. **Ved klinisk okkulte ("mikroskopiske") lymfeknudemetastaser påvist ved sentinel node biopsi, anbefales generelt ikke exairese (B). Det anbefales at tilbyde adjuverende terapi (se retningslinje her)**

7. **Ved klinisk påviste (makroskopiske) lymfeknudemetastaser, fundet ved palpation eller billeddiagnostik, anbefales komplet regional exairese, såfremt der ikke er dissemineret sygdom (C).**

### Ad anbefaling 5

Generelt anbefaler guidelines (9,11,12,2,13) at lokale, in-transit og satellit metastaser excideres, hvis dette er muligt. I modsætning til undersøgelser af den optimale resektionsafstand for primære melanomer (43,44,45,46,47,48,1,49,50,51) findes der ingen randomiserede studier, der undersøger den optimale resektionsafstand af lokale metastaser.

Visse forskere opererer med et såkaldt sandt lokalt recidiv, der er defineret som tilbagevenden af melanom i - eller sammenhængende med - et excisionsar eller transplantat som også indeholder en in situ komponent (2,3,4,5,6). Denne skelnen har prognostisk betydning idet prognosen af et sandt lokalt recidiv, defineret på denne måde, er meget bedre end det, der er forbundet med in-transit sygdom; 5- års overlevelsen er relateret til tykkelsen af enten det oprindelige melanom eller recidivet, alt efter hvad der er tykkest (5). Idet der specifikt ved denne type af recidiv er en in situ komponent vil det være tilrådeligt med en større sikkerhedsmargin end for in-transit og satellitmetastaser. Der er forfattere (3) og guidelines (2), der anbefaler samme resektionsafstand for denne type recidiv som for primære melanomer afhængigt af risikofaktorer såsom tykkelse og tilstedeværelsen af ulceration.

I modsætning til ovenstående former for recidiv er både satellit- og in-transitmetastaser patologisk kendetegnet ved en skarp afgrænsning til det tilgrænsende normale væv uden tilstedeværelsen af en in-situ komponent. Derfor har disse typer af metastaser sjældent histologiske marginer, der ikke er frie, når man peroperativt vurderer at have makroskopisk frie rande (3). Man kan derfor tillade sig at have en mere snæver resektionsmargin for satellit- og in-transit metastaser. Der anbefales derfor excision i tilstrækkelig margen til at sikre histologisk frie rande. Der anbefales ikke en specifik resektionsafstand, men blot at tumor skal fjernes radikalt.

Ved multiple lokale kutane og subkutane metastaser, er behandling stadig excision hvis muligt, men kan ved multiple metastaser principielt også være intratumor interleukin-2 (IL-2), elektrokemoterapi, stråleterapi, Rose-Bengal Disodium eller talimogene laherparepvec (TVEC) intralæsionelt, eller systemisk medicinsk behandling. Af disse behandlingsmodaliteter anvendes i Danmark primært elektrokemoterapi eller IL-2 behandling.

Satellitmetastaser, in-transit metastaser og regionale lymfeknudemetastaser er alle beskrevet under N-kategori i American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8. udgave fra 2017 (7). Således vil patienter med satellitmetastaser og/eller in-transit metastaser, også uden lymfeknudeinvolvering være mulige kandidater til adjuverende terapi, såfremt de kan blive komplet kirurgisk reseceret (52). Det er dog vigtigt at understrege, at der også kan være onkologiske behandlingsmuligheder for patienter med inoperabel stadium III sygdom, hvorfor disse også skal diskuteres på MDT (53).

## Ad anbefaling 6

### Lymfeknudemetastaser

Lymfeknudemetastaser hos patienter med melanomsygdom defineres som klinisk okkulte i version 8 af AJCC (7) såfremt de kun er påvist ved histologisk undersøgelse (i version 7 af AJCC blev de omtalt som mikrometastaser). Som udgangspunkt vil dette være i forbindelse med sentinel node biopsi. Dette er i modsætning til klinisk erkendelige metastaser (der opereres ikke med termen makrometastaser for melanommetastaser i AJCC version 8) opdaget ved symptomer, palpation eller billeddiagnostik. Der vil undertiden være en beskrivelse af extrakapsulær vækst, der også kaldes extranodal eller perinodal vækst. Dette er patologisk kendetegnet ved tilstedeværelsen af tumorvæv, der gennembryder lymfeknudens kapsel ind i det omgivende væv – oftest fedtvæv.

### Positiv Sentinel Node

Ved klinisk okkulte (”mikroskopiske”) lymfeknudemetastaser påvist ved sentinel node biopsi, anbefales generelt ikke exairese. Dette er også den aktuelle anbefaling fra europæiske (10), australske (9) og amerikanske (2) guidelines. Lymfeknudeexairese af alle involverede lymfeknuderegioner blev tidligere betragtet som standardbehandlingen for patienter med en positiv SNB. Resultaterne fra to randomiserede undersøgelser (54,55,56) (MSLT-II og DeCOG-SLT) understøtter dog ikke brugen af rutinemæssig exairese hos de SNB-positive patienter. Der anbefales dog omhyggelig opfølgning af det regionale nodalbassin, hvilket

inkluderer opfølgning med ultralyd efterfulgt af lymfeknudedissektion i tilfælde af et regionalt lymfeknuderecidiv. I disse to forsøg viste man, at den melanom-specifikke overlevelse og fjernmetastasefri overlevelse var ens når man sammenlignede umiddelbar exairese ved positiv SNB med observation og efterfølgende exairese ved påvist lymfeknuderecidiv.

### MSLT-II

MSLT-II forsøget omfattede 1934 evaluerbare patienter, som havde en positiv SNB. Patienterne blev randomiseret til exairese eller observation, som omfattede ultralydsevaluering af relevante lymfeknudebassiner ved hvert opfølgningsbesøg. Der blev udført exairese, hvis der var tegn på regionalt lymfeknuderecidiv. Den melanom-specifikke overlevelse, det primære endepunkt for forsøget, var det samme for exairese- og observationsgruppen (treårsrate 86 versus 86 procent, justeret HR 1,08, 95 % CI 0,88-1,34).

Den sygdomsfri overlevelse efter tre år var marginalt bedre hos patienter behandlet med exairese (68 versus 63 procent), hvilket afspejler en lavere frekvens af recidiv i de regionale lymfeknuder hos patienter, der gennemgik umiddelbar exairese sammenlignet med observation (8 versus 23 procent). Forekomsten af lymfødem var dog højere hos patienter, der gennemgik exairese (24 versus 6,3 procent). Selvom den melanomspecifikke overlevelse var dårligere hos patienter med tykkere primær tumor, tilstedeværelsen af ulceration i den primære tumor og hos gruppen med positive non-sentinel-knuder, kunne der ikke identificeres en undergruppe, hvor exairese gav en overlevelsesfordel.

### DeCOG-SLT

I DeCOG-SLT-studiet blev 483 patienter med kutant melanom på trunkus eller ekstremiteter randomiseret til exairese eller observation, hvilket indbefattede ultralyd af det primære tumorsted og relevante lymfeknudebassiner (55,56). De fleste patienter havde lav tumorbyrde i deres sentinel node. I den endelige analyse med en median opfølgning på 72 måneder var regionale lymfeknudemetastaser hyppigere i observationsarmen (16,3 procent) sammenlignet med exairesearmen (10,8 procent), men forskellen var ikke signifikant (55). På trods af denne observerede (og forventede) forskel i regional lymfeknuderecidiv, var fjernmetastasefri overlevelse (deres primære endepunkt), recidivfri overlevelse og overall overlevelse efter fem år ens mellem grupperne. Den fjermetastasefri overlevelse var 67,6 procent i observationsgruppen og 64,9 for exairesegruppen. Den recidivfri overlevelse efter fem år var 59,9 procent i observationsgruppen og 60,9 i exairesegruppen, og overall overlevelse var 72,3 procent i observationsgruppen og 71,4 i exairesegruppen. Bivirkninger forekom i 13 procent af exairesegruppen, med lymfødem og forsinket sårheling som de mest almindelige komplikationer.

#### Høj-risiko patienter med positiv sentinel node

Patienter med ekstrakapsulær vækst blev udelukket fra både MSLT-II (54) og DeCOG-SLT (56,55), og mens patienter med >3 positive sentinel nodes var tilladt, udgjorde de mindre end 1 % af patienterne i MSLT-II og et uspecificeret, men meget lavt antal patienter i DeCOG -SLT (kun 8% af patienterne havde 2 eller flere positive knuder). Dette valg var bevidst, idet man specifikt ønskede at nedsætte andelen af patienter med ikke-SN metastaser, og dermed nedsætte andelen af patienter med høj risiko for lokal-recidiv.

I en nylig stor undersøgelse foretaget af International High-Risk Melanoma Consortium (57) blev der udført en propensity-matched analyse ved hjælp af data for 166 patienter, som havde en eller flere af disse højrisiko-træk. Efter en median opfølgning på 18,5 måneder havde 49 % udviklet et recidiv sammenlignet med kun 26 % af patienterne uden højrisiko-træk ($p < 0,01$). For disse velmatchede kohorter med højrisikopatienter behandlet med eller uden exairese var der imidlertid ingen signifikante forskelle i recidiv samlet set (exairese 49 %, overvågning 45 %, $p = 0,99$), lymfeknuderecidiv (exairese 6 %, overvågning 14 %, $p = 0,20$) eller melanomspecifik dødelighed (exairese 14 %, overvågning 12 %, $p = 0,86$). Selvom lymfeknuderecidiver var lidt hyppigere (men ikke statistisk signifikant) hos højrisikopatienter, der ikke fik foretaget exairese, var de

fleste tilbagefald fjernrecidiver, hvilket understøtter brugen af nodal overvågning og adjuverende behandling, også for denne gruppe af høj-risiko patienter.

De tidligere europæiske guidelines fra 2019 (58) opererer med såkaldte "high-risk criteria" (ekstrakapsulær vækst, >3 metastatiske lymfeknuder, lymfovaskulær invasion, mikrosatellitose og immunsuppression) og det blev på daværende tidspunkt angivet, at man skulle overveje exairese, såfremt et af disse kriterier var tilstede, eller hvis lymfeknudemetastasen var > 1mm. Denne passus er dog fjernet i de europæiske guidelines fra 2022 (10).

Aktuelt er der ingen anbefalinger i hverken europæiske (10,12) australske (9) eller amerikanske (2,14) der anbefaler exairese for undergruppen af patienter med "high-risk criteria" såsom extrakapsulær vækst eller stor tumorbyrde i sentinel node(s), således heller ikke i Danmark.

## Ad anbefaling 7

### Makroskopiske lymfeknudemetastaser

Lymfeknudemetastaser hos patienter med melanomsygdom defineres som klinisk okkulte i version 8 af AJCC (7) såfremt de kun er påvist ved histologisk undersøgelse (i version 7 af AJCC blev de omtalt som mikrometastaser). Som udgangspunkt vil dette være i forbindelse med sentinel node biopsi. Dette er i modsætning til klinisk erkendelige metastaser opdaget ved symptomer, palpation eller billeddiagnostik (der opereres ikke med termen makrometastaser for melanommetastaser i AJCC version 8).

Nylige studier om recidivmønstre i patientpopulationer, der har fået adjuverende terapi, har påvist, at fjernrecidiver er mere almindelige end lokoregionale recidiver, også blandt patienter der ikke har fået foretaget exairese (59,60,61,62).

Et endnu upubliceret studie, der omhandler recidivmønstre hos alle danske melanompatienter diagnosticeret i årene 2008-2019 viser, at hovedparten af patienter, som udvikler recidiv, debuterer med fjernrecidiv (56,8%). Fjernrecidiv er den hyppigste form for debutrecidiv i alle patologiske stadier undtagen stadie IA, hvor andelen er 48,7% (Helvind et al., upublicerede data).

Det er også vigtigt at erkende, at exairese ikke fritager patienter fra muligheden for et fremtidigt recidiv i deres lymfeknudebassin. Et nyligt multiinstitutionelt studie af patienter med recidiv behandlet med adjuverende anti-PD-1-terapi viste, at efter exairese udført på baggrund af sentinel positiv sygdom, var en tredjedel af recidiverne lokaliseret til det lokale lymfeknudebassin (62).

Det er dog vigtigt at foretage billediagnostik inden man udfører exairese, såsom PET-CT, for at udelukke fjernmetastaser. Hvis der kan påvises fjernmetastaser, vil dette som udgangspunkt udelukke exairese og patienten vil overgå til systemisk terapi. Der kan dog være palliative årsager, som fx smerter eller tryksymptomer, til at overveje exairese. Lymfeknudetilbagefald mange år efter behandling af et primært melanom er også et velkendt, men sjældent fænomen (63).

Hos patienter med klinisk påviste lymfeknudemetastaser, men ingen fjernmetastaser, er exairese forbundet med 5-års overlevelsesrater på 30 % til 50 %, afhængigt af antallet af involverede lymfeknuder, tilstedeværelsen af ekstrakapsulær spredning og højrisikotræk ved den primære tumor (tykkelse, ulceration,

placering) (64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74). På nuværende tidspunkt er der ingen ikke-kirurgisk behandling, der har vist sig at føre til samme overlevelsesrater.

Exairese er derfor i skrivende stund fortsat førstevalgsbehandling til patienter, som har klinisk erkendte regionale lymfeknudemetastaser. Derudover har disse pt. ofte meget generende tryksymptomer og smerter fra metastasen, eller udvikler dette i forløbet, og indgrebet kan derfor også anvendes pallierende.

Kirurgisk behandling vil involvere varierende grad af exairese i den region, hvor metastasen er påvist. De hyppigste regioner vil være hals, aksil, inguen, og iliacaregion.

### Komplet exairese anbefales fremfor "cherry picking"

Der er begrænsede data i forhold til anbefalinger vedrørende omfanget af operationen. Ligeledes er de fleste studier, der sammenligner mere eller mindre omfattende kirurgiske procedurer ved exaireser af ældre dato. Der foreligger således endnu ikke studier, som sammenligner mindre radikal kirurgi med exairese og under samtidig adjuverende terapi.

Der er i et mindre retrospektivt studie observeret højere forekomst af regionalt recidiv og potentielt dårligere overlevelse efter ikke-radikal exairese75. I en række retrospektive undersøgelser blev tilstrækkeligheden af den kirurgiske procedure vurderet ved antallet af lymfeknuder, som var fjernet (76,77,78,79,80). Man fandt, at antallet af fjernede lymfeknuder havde prognostisk betydning, idet prognosen var dårligere ved færre fjernede lymfeknuder (76,77,78,79,80). Dette er afspejlet i Dansk Melanom Database (DMD), som i tidligere kvalitetsindikatorer beskrev, at der bør fjernes min. 10 lymfeknuder ifm. aksilexairese, og 5 ifm. lyskeexairese. Man har ikke sat tal på antallet af lymfeknuder, der bør fjernes ved halsexairese, iliacaexairese eller i de mere sjældne regioner som poplitea og regio cubiti.

For nylig har lymfeknudeforholdet (ratio af antal metastatiske til ikke-metastatiske lymfeknuder) også vist sig at være en informativ prognostisk faktor (78,81,82,83).

### Aksilexairese

Det har været diskuteret, om dissektion af level III var nødvendigt. Ved aksilexairese er det observeret, at tilstedeværelesn af yderligere metastaser i level III er sjældne, når patienter har fået foretaget aksil-exairese på baggrund af positiv sentinel node, mens de er mere hyppige når patienter har fået foretaget exairese på baggrund af klinisk påviste metastaser (84,85). Det er dog uklart om overlevelsen vil være værre ved selektiv exairese af level I-II fremfor level I-III.

### Lyskeexairese

Blandt patienter med positive lymfeknuder i lysken uden kliniske eller radiologiske tegn til metastaser i bækkenet, er der en vis kontrovers med hensyn til rollen af ilioinguinal lymfeknudedissektion i forhold til "blot" inguinal (superficiel) exairese (67,86,87,88,89,90). Hos patienter med lymfeknudemetastaser i lysken er sandsynligheden for klinisk okkulte lymfeknudemetastaser i bækkenet øget, når der er klinisk erkendte inguinale lymfeknudemetastaser, tre eller flere inguinale lymfeknudemetastaser, eller når Cloquets lymfeknude er positiv (91,92,93,94,95,96). Dog er det uklart om overlevelsen er bedre ved ilioinguinal exairese i forhold til inguinalexairese (97).

I Danmark betragtes de nedenfor beskrevne indgreb som radikale, om end man i udlandet visse steder har haft tradition for endnu mere omfattende indgreb. Der er ingen data, der med sikkerhed understøtter behovet for at gå mere radikalt til værks end nedenfor beskrevet.

Fig 1. Typer af exaireser (opstillet i kronologisk rækkefølge ift hvornår de blev introduceret historisk).

| Exairese type (LND – lymph node dissection) | Omfang af exairese |
|---|---|
| Therapeutic (TLND) | Komplet rømning af de regionale lymfeknuder ved klinisk/palpabel sygdom |
| Elective (ELND) | Komplet rømning af de regionale lymfeknuder ved høj mistanke om subklinisk sygdom |
| Sentinel/selective (SLND) | Selektiv fjernelse af lymfeknudestationer som modtager drænage direkte fra det primære melanom-område |
| Completion/complete (CLND) | Rømning af de resterende regionale lymfeknuder efter påvisning af mikrometastase til sentinel nodes |

I afsnit 7 (Bilag) nedenfor beskrives kort de i Danmark anbefalede procedurer, som de oftest tilbydes patienterne.
Der kan dog være patientrelaterede faktorer, såsom udtalt komorbiditet, der taler for at udføre mindre omfattende procedurer. Omfanget af indgrebet vil altid blive drøftet på den forudgående MDT- konference. Det kan ligeledes være hensigtsmæssigt at drøfte kirurgi vs. medicinsk behandling både med patienten og på MDT i forhold til, hvilken anatomisk region der er tale om. Dette med baggrund i forskellige grader af morbiditet forbundet med exairese og systemisk behandling. Eksempelvis er halsexairese ofte forbundet med lav morbiditet ift. aksilexairese, der igen er forbundet med færre komplikationer end lyskeexairese (98). Dette gælder både for umiddelbart postoperative komplikationer og senfølger (99).

# Opfølgning

**8. Efter kirurgisk behandling af lokoregionale metastaser (stadium IIIA-IIID) bør patienten diskuteres på MDT med henblik på eventuelt adjuverende behandling og/eller inklusion i et klinisk forsøg (B).**

## Onkologisk vurdering

Efter behandling af lokoregionalt recidiv bør alle patienter tilbydes vurdering ved onkolog om mulighed for adjuverende behandling og/eller evt. inklusion i et klinisk forsøg. En nylig helkrops PET-CT skanning, som max. må være 6 uger gammel på tidspunktet for opstart af adjuverende behandling skal foreligge, og være

uden tegn på dissemineret sygdom. BRAF-bestemmelse bør foreligge, hvis der kan være kontraindikationer for PD-1 hæmmer.

Den rapporterede melanom-specifikke 5 og 10 års overlevelse hos patienter i AJCC-databasen, baseret på AJCC version 8, for den samlede gruppe af patienter med stadium III sygdom er henholdsvis 77% og 69% (100). Dette spredte sig fra 5- og 10-års overlevelse på henholdsvis 93% og 88% for stadie IIIA og 32% og 24% for stadie IIID.
I et nyligt populationsbaseret studie fra Ontario fandt man at for alle patienter i stadie III – diagnosticeret ud fra det nye AJCC version 8 (7) - var den melanom-specifikke 5-års overlevelse 66%, hvor undergruppen af patienter i stadie IIIA var på 91,7% og for stadie IIID på 23,5% (101). Et nyligt svensk studie har også set på 5 og 10 års overlevelse i gruppen af patienter med stadie III sygdom, vurderet udfra AJCC version 8 (102). De fandt en melanom-specifik overlevelse efter 5 og 10 år på henholdsvis 59% and 51%. 10-års overlevelsen i gruppe IIID var 16%.

## Patientværdier og – præferencer for anbefaling 1-8

Patientpræferencer vil være individuelle. Nogle patienter vil være forbeholdne overfor kirurgi, eller patienten kan foretrække mindre radikal kirurgi. Dette ud fra individuelle forhold som komorbiditet, samt bekymringer i forhold til risici ved kirurgien, hvoraf nerveskader og lymfødem ofte er de risici, der som får patienter til at fravælge kirurgi.

## Rationale for anbefaling 1-8

Morbiditeten ved lymfeknudeexaireser kan være 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 lymfødem (kronisk hævelsestendens pga. afbrudt lymfekredsløb) ved denne procedure. Et dansk studie om helbredsrelateret livskvalitet efter lymfeknudekirurgi hos melanompatienter fandt, at der i en overlevende population af patienter (431 i alt), som alle havde fået foretaget SNB og/eller exairese, var mange, som havde klinisk lymfødem, om end ofte i let til moderat grad (99). For patienter opereret i armhulen havde 5% lymfødem efter SN-procedure, mens det var 31% efter radikal lymfadenektomi. For patienter med lyskeoperation var der 35%, som fik lymfødem efter SN-procedure, mens det omfattede 83 % af patienterne som fik foretaget radikal lymfadenektomi. Der var signifikant negativ påvirkning af multiple aspekter af helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med lymfødem sammenlignet med patienter uden klinisk lymfødem, uafhængigt af grad, lokalisation og varighed af lymfødemet. Disse tal er væsentlig højere end hidtil fundet. Dette skyldes bl.a., at man i undersøgelsen ikke har forlangt, at der skulle være en given forskel på den raske ekstremitet i forhold til lymfødem-ekstremiteten. I andre undersøgelser har man typisk forlangt for eksempel minimum 10 % forskel i volumen som definition af lymfødem, hvilket vil underrapportere tilstedeværelse af klinisk betydende lymfødem. Såfremt dette kriterium blev anvendt i det omtalte studie, var der kun 2 % i alt, som havde lymfødem (99).

## Bemærkninger og overvejelser for anbefaling 1-8

Efter de seneste retningslinjer vedrørende behandling af mikrometastaser til sentinel node fra melanom trådte i kraft i januar 2018, har der været væsentlig færre patienter, der har fået foretaget exairese på baggrund af positiv sentinel node biopsi. Dette på baggrund af fund fra MSLT I og II studierne, samt det europæiske DeCog studie (33 og 34), der kun anbefaler exairese ved makroskopisk lymfeknudemetastase i SN. Der er

derfor et mindre patientgrundlag til stede i forhold til at oplære kommende kirurger i at udføre indgrebet, der aktuelt i højere og højere grad udføres af speciallæger. Man har haft overvejelser om, hvorvidt dette bør adresseres i specialeplanen, hvor exaireser indgår som et element i hoveduddannelse til speciallæge i plastikkirurgi. Man har dog en forventning om, at det fald man har set i antal patienter, der får foretaget exairese i perioden efter indførelsen af de nye retningslinjer, vil stige igen efter en periode. Exaireserne vil dog så blive foretaget på baggrund af metastaser til lymfeknuder og ikke på baggrund af positiv SN. Af denne grund har man foreløbig valgt at afvente situationen.

# 4. Referencer


1. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. Ann Surg. 1993;218(3):262.
2. NCCN Guidelines with evidence blocks version 2 2022. Accessed June 27, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma_blocks.pdf
3. Hayes AJ, Clark MA, Harries M, Thomas JM. Management of in-transit metastases from cutaneous malignant melanoma. J Br Surg. 2004;91(6):673-682.
4. Olsen G. Some views on the treatment of melanomas of the skin. Arch Chir Neerl. 1970;22(2):79-90.
5. Brown CD, Zitelli JA. The prognosis and treatment of true local cutaneous recurrent malignant melanoma. Dermatologic Surg. 1995;21(4):285-290.
6. MacCormack MA, Cohen LM, Rogers GS. Local melanoma recurrence: a clarification of terminology. Dermatologic Surg. 2004;30(12p2):1533-1538.
7. Edge SB. AJCC Cancer Staging Manual 8th Ed. 8th ed. (Cancer AJC on, ed.). Springer; 2017.
8. Eva Singletary S, Tucker SL, Boddie JR AW. Multivariate analysis of prognostic factors in regional cutaneous metastases of extremity melanoma. Cancer. 1988;61(7):1437-1440.
9. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma. Sydney: Melanoma Institute Australia. Cancer Counc Aust Melanoma Guidel Work Party cited 2022 Jun 15] Available from https//wiki.cancer.org.au/australia/GuidelinesMelanoma.
10. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment: Update 2022. Eur J Cancer. Published online May 2022. doi:10.1016/j.ejca.2022.03.008
11. Garbe C, Amaral T, Peris K et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. Eur J Cancer. Published online 2022.
12. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(12):1884-1901.
13. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):208-250.
14. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology clinical practice guideline update. Ann Surg Oncol. 2018;25(2):356-377.
15. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011;103(2):129-142.
16. Robinson AJ, Brown AP. Tumour seeding in a case of malignant melanoma due to fine needle aspiration of a lymph node. J Plast Reconstr Aesthetic Surg. 2010;63(7):e571-e572.
17. Henderson, M, Mr John Spillane MBBS FRACS RACS, A/Professor T Michael Hughes, Professor Andrew Spillane AMS. What is the appropriate treatment of macroscopic (i.e. detectable clinically or by ultrasound) nodal metastases? Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party. Clinical question:What is the appropriate treatment for macroscopic (i.e. detectable clinically or by ultrasound) nodal metastasis? . In: Clinical practice guidelines for the diagnosis and manage.

18. Robertson EG, Baxter G. Tumour seeding following percutaneous needle biopsy: the real story! Clin Radiol. 2011;66(11):1007-1014.
19. Bohelay G, Battistella M, de Margerie-Mellon C, et al. Ultrasound-guided core needle biopsy of superficial lymph nodes: an alternative to fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of lymph node metastasis in cutaneous melanoma. Melanoma Res. 2015;25(6):519-527.
20. Salim DN, Obinah MPB, Ternov NK, et al. Fine needle and core needle ultrasound guided biopsies for assessing suspected melanoma metastasis in lymph nodes and subcutaneous tissue. J Surg Oncol. Published online 2022.
21. Balasubramanian I, Fleming CA, Corrigan MA, Redmond HP, Kerin MJ, Lowery AJ. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. J Br Surg. 2018;105(10):1244-1253.
22. Sviatoha V, Tani E, Ghaderi M, Kleina R, Skoog L. Assessment of V600E mutation of BRAF gene and rate of cell proliferation using fine-needle aspirates from metastatic melanomas. Anticancer Res. 2010;30(9):3267-3272.
23. Hookim K, Roh MH, Willman J, et al. Application of immunocytochemistry and BRAF mutational analysis to direct smears of metastatic melanoma. Cancer Cytopathol. 2012;120(1):52-61.
24. Bernacki KD, Betz BL, Weigelin HC, et al. Molecular diagnostics of melanoma fine-needle aspirates: a cytology-histology correlation study. Am J Clin Pathol. 2012;138(5):670-677.
25. Hall BJ, Schmidt RL, Sharma RR, Layfield LJ. Fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis. Am J Clin Pathol. 2013;140(5):635-642.
26. Leon-Ferre RA, Kottschade LA, Block MS, et al. Association between the use of surveillance PET/CT and the detection of potentially salvageable occult recurrences among patients with resected high-risk melanoma. Melanoma Res. 2017;27(4):335-341.
27. Miranda EP, Gertner M, Wall J, et al. Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease. Arch Surg. 2004;139(8):831-837.
28. Janz TA, Neskey DM, Nguyen SA, Lentsch EJ. Is imaging of the brain necessary at diagnosis for cutaneous head and neck melanomas? Am J Otolaryngol. 2018;39(5):631-635.
29. Gold JS, Jaques DP, Busam KJ, Brady MS, Coit DG. Yield and predictors of radiologic studies for identifying distant metastases in melanoma patients with a positive sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol. 2007;14(7):2133-2140.
30. Ravichandran S, Nath N, Jones DC, et al. The utility of initial staging PET-CT as a baseline scan for surveillance imaging in stage II and III melanoma. Surg Oncol. 2020;35:533-539.
31. Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node–positive melanoma. J Clin Oncol. 2006;24(18):2858-2865.
32. Yan MK, Adler NR, Pan Y, et al. Yield of baseline imaging for distant metastases in high-risk primary melanoma. J Surg Oncol. 2022;125(8):1312-1317.
33. Kuvshinoff BW, Kurtz C, Coit DG. Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma. Ann Surg Oncol. 1997;4(3):252-258.
34. Johnson TM, Fader DJ, Chang AE, et al. Computed tomography in staging of patients with melanoma metastatic to the regional nodes. Ann Surg Oncol. 1997;4(5):396-402.

35. Etchebehere ECSC, Romanato JS, Santos AO, Buzaid AC, Camargo EE. Impact of [F-18] FDG-PET/CT in the restaging and management of patients with malignant melanoma. Nucl Med Commun. 2010;31(11):925-930.
36. Gao G, Gong B, Shen W. Meta-analysis of the additional value of integrated 18FDG PET–CT for tumor distant metastasis staging: comparison with 18FDG PET alone and CT alone. Surg Oncol. 2013;22(3):195-200.
37. Tan JC, Chatterton BE. Is there an added clinical value of" true" whole body (18) F-FDG PET/CT imaging in patients with malignant melanoma? Hell J Nucl Med. 2012;15(3):202-205.
38. Stas M, Stroobants S, Dupont P, et al. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. Melanoma Res. 2002;12(5):479-490.
39. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, et al. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N-and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. J Clin Oncol. 2006;24(7):1178-1187.
40. Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36(6):910-918.
41. Iagaru A, Quon A, Johnson D, Gambhir SS, McDougall IR. 2-Deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in the management of melanoma. Mol Imaging Biol. 2007;9(1):50-57.
42. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. Bmj. 2012;344.
43. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. Arch Surg. 1991;126(4):438-441.
44. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. N Engl J Med. 1988;318(18):1159-1162.
45. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc. 2000;89(7):1495-1501.
46. Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick) Long-term results of a large European multicentric phase III study. Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc. 2003;97(8):1941-1946.
47. Utjés D, Malmstedt J, Teras J, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. Lancet. 2019;394(10197):471-477.
48. Balch CM, Soong S jaw, Smith T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas. Ann Surg Oncol. 2001;8(2):101-108.
49. Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. Can J Surg. 2003;46(6):419.
50. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. Lancet Oncol. 2016;17(2):184-192.

51. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med. 2004;350(8):757-766.
52. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft. Published 2022. Accessed June 27, 2022. https://medicinraadet.dk/media/jdfi04n1/medicinrådets-lægemiddelrek-og-beh-vejl-vedr-adjuverende-beh-af-modermærkekræft-version-1-2-adlegacy.pdf
53. DMCG. Onkologisk behandling af inoperabel metastatisk melanom. Published 2019. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dmg/dmg_mmm_adm.godk_120819.pdf
54. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. N Engl J Med. 2017;376(23):2211-2222.
55. Jens Ulrich M, Rudolf Herbst M, Wolfgang Gehring M, Jan-Christoph Simon M, Danielle Verver M. Final analysis of DeCOG-SLT trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. J Clin Oncol. 2019;37:3000-3008.
56. 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(6):757-767.
57. Broman KK, Hughes TM, Dossett LA, et al. Surveillance of sentinel node-positive melanoma patients with reasons for exclusion from MSLT-II: multi-institutional propensity score matched analysis. J Am Coll Surg. 2021;232(4):424-431.
58. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2019. Eur J Cancer. 2020;126:159-177. doi:10.1016/j.ejca.2019.11.015
59. Rauwerdink DJW, Molina G, Frederick DT, Sharova T, Carmichael H, Boland GM. Adjuvant therapy failure patterns in the modern era of melanoma management. Ann Surg Oncol. 2020;27(13):5128-5136.
60. Bartlett EK, Lee AY, Spanheimer PM, et al. Nodal and systemic recurrence following observation of a positive sentinel lymph node in melanoma. J Br Surg. 2020;107(11):1480-1488.
61. Partain KP, Fabia R, Thakkar RK. Pediatric burn care: new techniques and outcomes. Curr Opin Pediatr. 2020;32(3):405-410. doi:10.1097/MOP.0000000000000902
62. Owen CN, Shoushtari AN, Chauhan D, et al. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy☆. Ann Oncol. 2020;31(8):1075-1082.
63. Botvid SHC, Hölmich LR, Chakera AH, Gjørup CA. Metastasering af modermærkekræft efter latenstid på over 30 år. Ugeskr Læger. 2019;181:V06180390.
64. Balch CM, Soong SJ, 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(16):3622-3634.
65. Khosrotehrani K, van der Ploeg APT, Siskind V, et al. Nomograms to predict recurrence and survival in stage IIIB and IIIC melanoma after therapeutic lymphadenectomy. Eur J Cancer. 2014;50(7):1301-1309.
66. Spillane AJ, Pasquali S, Haydu LE, Thompson JF. Patterns of recurrence and survival after lymphadenectomy in melanoma patients: clarifying the effects of timing of surgery and lymph node tumor burden. Ann Surg Oncol. 2014;21(1):292-299.
67. Egger ME, Brown RE, Roach BA, et al. Addition of an iliac/obturator lymph node dissection does not improve nodal recurrence or survival in melanoma. J Am Coll Surg. 2014;219(1):101-108.

68. Strobbe LJA, Jonk A, Hart AAM, Nieweg OE, Kroon BBR. Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors. Ann Surg Oncol. 1999;6(3):255-262.
69. Kretschmer L, Neumann C, Preußer KP, Marsch WC. Superficial inguinal and radical ilioinguinal lymph node dissection in patients with palpable melanoma metastases to the groin-an analysis of survival and local recurrence. Acta Oncol (Madr). 2001;40(1):72-78.
70. Kretschmer L, Preuer KP, Marsch WC, Neumann C. Prognostic factors of overall survival in patients with delayed lymph node dissection for cutaneous malignant melanoma. Melanoma Res. 2000;10(5):483-489.
71. Kretschmer L, Preuer KP, Neumann C. Locoregional cutaneous metastasis in patients with therapeutic lymph node dissection for malignant melanoma: risk factors and prognostic impact. Melanoma Res. 2002;12(5):499-504.
72. Glover AR, Allan CP, Wilkinson MJ, Strauss DC, Thomas JM, Hayes AJ. Outcomes of routine ilioinguinal lymph node dissection for palpable inguinal melanoma nodal metastasis. J Br Surg. 2014;101(7):811-819.
73. Van Akkooi ACJ, Bouwhuis MG, Van Geel AN, et al. Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. Eur J Surg Oncol. 2007;33(1):102-108.
74. Wevers KP, Bastiaannet E, Poos H, Van Ginkel RJ, Plukker JT, Hoekstra HJ. Therapeutic lymph node dissection in melanoma: different prognosis for different macrometastasis sites? Ann Surg Oncol. 2012;19(12):3913-3918.
75. Balch CM, Durant JR, Bartolucci AA. The impact of surgical quality control in multi-institutional group trials involving adjuvant cancer treatments. Ann Surg. 1983;198(2):164.
76. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A, et al. Number of excised lymph nodes as a quality assurance measure for lymphadenectomy in melanoma. JAMA Surg. 2014;149(7):700-706.
77. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A, et al. The number of excised lymph nodes is associated with survival of melanoma patients with lymph node metastasis. Ann Oncol. 2014;25(1):240-246.
78. Spillane AJ, Cheung BLH, Winstanley J, Thompson JF. Lymph node ratio provides prognostic information in addition to American joint committee on cancer N stage in patients with melanoma, even if quality of surgery is standardized. Ann Surg. 2011;253(1):109-115.
79. Chan AD, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Judging the therapeutic value of lymph node dissections for melanoma. J Am Coll Surg. 2000;191(1):16-22.
80. Galliot-Repkat C, Cailliod R, Trost O, et al. The prognostic impact of the extent of lymph node dissection in patients with stage III melanoma. Eur J Surg Oncol. 2006;32(7):790-794.
81. Xing Y, Badgwell BD, Ross MI, et al. Lymph node ratio predicts disease-specific survival in melanoma patients. Cancer. 2009;115(11):2505-2513.
82. Berger AC, Fierro M, Kairys JC, et al. Lymph node ratio is an important and independent prognostic factor for patients with stage III melanoma. J Surg Oncol. 2012;105(1):15-20.
83. Rossi CR, Mocellin S, Pasquali S, Pilati P, Nitti D. N-ratio: a novel independent prognostic factor for patients with stage-III cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol. 2008;15(1):310-315.
84. Gentile D, Covarelli P, Picciotto F, et al. Axillary lymph node metastases of melanoma: management of third-level nodes. In Vivo (Brooklyn). 2016;30(2):141-145.
85. Nessim C, Law C, McConnell Y, Shachar S, McKinnon G, Wright F. How often do level III nodes bear melanoma metastases and does it affect patient outcomes? Ann Surg Oncol. 2013;20(6):2056-2064.

86. van der Ploeg I, Kroon BBR, Valdés Olmos RA, Nieweg OE. Evaluation of lymphatic drainage patterns to the groin and implications for the extent of groin dissection in melanoma patients. Ann Surg Oncol. 2009;16(11):2994-2999.
87. Mozzillo N, Pasquali S, Santinami M, et al. Factors predictive of pelvic lymph node involvement and outcomes in melanoma patients with metastatic sentinel lymph node of the groin: a multicentre study. Eur J Surg Oncol. 2015;41(7):823-829.
88. Pasquali S, Mocellin S, Bigolin F, et al. Pelvic lymph node status prediction in melanoma patients with inguinal lymph node metastasis. Melanoma Res. 2014;24(5):462-467.
89. Karakousis GC, Pandit-Taskar N, Hsu M, 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.
90. van der Ploeg I, Valdés Olmos RA, Kroon BBR, Nieweg OE. Tumor-positive sentinel node biopsy of the groin in clinically node-negative melanoma patients: superficial or superficial and deep lymph node dissection? Ann Surg Oncol. 2008;15(5):1485-1491.
91. Chu CK, Delman KA, Carlson GW, Hestley AC, Murray DR. Inguinopelvic lymphadenectomy following positive inguinal sentinel lymph node biopsy in melanoma: true frequency of synchronous pelvic metastases. Ann Surg Oncol. 2011;18(12):3309-3315.
92. West CA, Saleh DB, Peach H. Combined clearance of pelvic and superficial nodes for clinical groin melanoma. J Plast Reconstr Aesthetic Surg. 2014;67(12):1711-1718.
93. Koh YX, Chok AY, Zheng H, Xu S, Teo MCC. Cloquet's node trumps imaging modalities in the prediction of pelvic nodal involvement in patients with lower limb melanomas in Asian patients with palpable groin nodes. Eur J Surg Oncol. 2014;40(10):1263-1270.
94. Coit DG. Extent of groin dissection for melanoma. Surg Oncol Clin N Am. 1992;1(2):271-280.
95. Coit DG, Brennan MF. Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. Arch Surg. 1989;124(2):162-166.
96. Shen P, Conforti AM, Essner R, Cochran AJ, Turner RR, Morton DL. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? Cancer J. 2000;6(2):93-97.
97. Mann GB, Coit DG. Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes? Ann Surg Oncol. 1999;6(3):263-271.
98. Serpell JW, Carne PWG, Bailey M. Radical lymph node dissection for melanoma. ANZ J Surg. 2003;73(5):294-299.
99. Gjorup CA, Groenvold M, Hendel HW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: Impact of melanoma-related limb lymphoedema. Eur J Cancer. 2017;85:122-132.
100. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert Rev Anticancer Ther. 2018;18(8):775-784.
101. Hynes MC, Nguyen P, Groome PA, et al. A population-based validation study of the 8th edition UICC/AJCC TNM staging system for cutaneous melanoma. BMC Cancer. 2022;22(1):1-11.
102. Isaksson K, Katsarelias D, Mikiver R, Carneiro A, Ny L, Olofsson Bagge R. A population-based comparison of the AJCC 7th and AJCC 8th editions for patients diagnosed with stage III cutaneous malignant melanoma in Sweden. Ann Surg Oncol. 2019;26(9):2839-2845.

# 5. Metode

## Litteratursøgning

Retningslinjen er udarbejdet med udgangspunkt i de australske, europæiske og amerikanske guidelines, dennes referencer samt ved litteraturgennemgang af studier primært publiceret fra 2015 og frem. Desuden er der i bilag med beskrivelse af de konkrete procedurer taget udgangspunkt i gældende anbefalinger i det plastikkirurgiske speciale, idet andre specialer, som for eksempel mammakirurgi og øre-næse hals-kirurgi i visse tilfælde udfører procedurerne efter egne anbefalinger målrettet disse specialer.

## Litteraturgennemgang

Retningslinjen er udarbejdet med udgangspunkt i de australske, europæiske og amerikanske guidelines, dennes referencer samt ved litteraturgennemgang af studier primært publiceret fra 2015 og frem foretaget af Anne Lene Wagenblast, Annette Chakera, Caroline Asirvatham Gjørup og David Hebbelstrup Jensen i samarbejde med retningslinjegruppen under Kirurgisk udvalg i Dansk melanom Gruppe.

## Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er primært vurderet af Anne Lene Wagenblast, Annette Chakera, Caroline Asirvatham Gjørup og David Hebbelstrup Jensen i samarbejde med retningslinjegruppen under Kirurgisk udvalg i Dansk melanom Gruppe.

## Interessentinvolvering

Der har ikke været patienter og/eller andre ikke-DMCG'ere involveret i udarbejdelsen.

## Høring og godkendelse

Internt review i Kirurgisk Udvalg i Dansk Melanom Grupper. Derefter review i patologisk, Onkologisk og Dermatologisk Udvalg inden retningslinje er sendt til høring og godkendelse i RKKP

## Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke, at ovenstående vil medføre betydelig merudgift.

## Behov for yderligere forskning

Bør der fremadrettet selekteres yderligere i forhold til tilbud om exairese, idet dette indgreb medfører en ikke ubetydelig risiko for morbiditet? I takt med den medicinske udvikling indenfor behandling af metastatisk melanom, kan det overvejes, om exairese fortsat skal tilbydes de patienter, der har den største risiko for postoperativ morbiditet, og de patienter, der forventes at have størst risiko for nyt recidiv trods exairese (metastase over 3 cm i diameter).

### Forfattere


- Anne Lene Wagenblast, overlæge, Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet, Københavns Universitet
  Ingen interessekonflikter
- Caroline Asirvatham Gjørup, afdelingslæge, PhD. Afdeling for Plastikkirurgi, Herlev og Gentofte hospital
  Ingen interessekonflikter
- Annette Chakera, Klinisk lektor, overlæge, PhD, Afdeling for plastikkirurgi, Herlev og Gentofte Hospital,
  Ingen interessekonflikter.
- David Hebbelstrup Jensen, 1. reservelæge, PhD, Afdeling for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter


### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

# 6. Monitoreringsplan

### Standarder og indikatorer

Vi ønsker i Årsrapporterne fra Dansk Melanom Gruppe at monitorere andelen af patienter, der får foretaget kirurgisk excision af lokoreginalt recidiv i regionale lymfeknuder i form af exairese, og efterfølgende morbiditet, der monitoreres i opfølgningsskema. Der ønskes desuden overvågning af effekten af exairese på overlevelsesdata.

### Plan for audit og feedback

Der blev tidligere foretaget Audit på udførte exairese procedurer i DK i forbindelse med DMGs årsrapport.

# 7. Bilag

Nedenfor er beskrevet procedurer for en række indgreb med komplet fjernelse af lymfeknuder i en bestemt lymfeknuderegion i henhold til konsensus i det plastikkirurgiske speciale i Danmark. Konsensus er opnået ved gennemgang af de anførte referencer for hver af procedurerne.

## Axilexairese

### Definitioner

Lymfeknuderne i axillen opdeles i 3 niveauer ift. deres relation til M pectoralis minor:

I: under/lateralt for pectoralis minor

II: bag pectoralis minor

III: over/medialt for pectoralis minor

En radikal axilexairese inkluderer level I-III.

### Anatomi

Axillen er en pyramideformet struktur med følgende afgrænsninger

| | |
|---|---|
| Basis | Hud, fedt, axilfascie |
| Medialt | Thoraxvæg med m serratus anterior |
| Lateralt | Sulcus intertubercularis humerii |
| Anteriort | M pectoralis major |
| Posteriort | M latissimus dorsi (lateral)<br>M subscapularis (medial)<br>M teres major (inferior) |
| Apex | Clavikel/subclavius-senen<br>Øvre del af scapula<br>Costa 1 |

### Procedure

Sideleje eller rygleje med armen fri eller i armbøjle. Evt kile under skulder.
Det kan være hensigtsmæssigt at tatovere punkter på hudkanterne, således at såret kan lukkes korrekt efter dissektionen.
Tidligere SNB cikatrice, som kan indeholde kontamination fra tumor indkorporeres i incisionen i ca 0,5 cms afstand. Oftest anvendes en S-formet incision fra lige bag forreste axilfold til parallelt med bagerste axilfold, og strækkende sig ned nær papilniveau/costa 5. Herefter rejses anteriore og posterior hudlapper, om muligt lige

under den subcutane fascie og med en tykkelse på ca 0,5-1cm, til lateralkanten af hhv M pectoralis major og M latissimus dorsi. Den anteriore lap fastgøres til den anteriore brystvæg.

V axillaris er den øvre begrænsning af dissektionen. Herover ligger plexus brachialis og a. axillaris. Vær opmærksom på evt. dobbelt veneanlæg. V axillaris identificeres i fedtet mellem insertionen af M pectoralis major anteriort og M latissimus dorsi posterior. Planet mellem m pectoralis major og minor dissekeres for at exponere den mediale kant af M pectoralis minor og for at komme til niveau III. Her kan man vælge enten at holde M pectoralis minor til side med en retractor, alternativt (fx ved større tumormasser eller indvækst i dybere strukturer) at dele m pectoralis minor så højt som muligt på senen til processus coracoideus, idet man holder en finger under for at undgå skade på V axillaris. Alle inferiore grene til A/V axillaris deles, med undtagelse af A/V subscapularis/thoracodorsalis.

Apex defineres ved at isolere det væv, som samles mellem V axillaris, costa 2 og senen af M subclavius. Det kan deles over peaner og ligeres for at undgå lymfelækage fra det cervicoaxillære væv samt tumor kontamination fra præparatet. Ligaturen på præparatet kan bruges som markeringssutur. Axilindholdet dissekeres derefter frit fra M serratus anteriort til Mm latissimus dorsi, subscapularis og teres major posteriort. N intercostobrachialis (1 eller flere), som forsyner den laterale brystvæg og medialsiden af overarmen sensorisk, deles om nødvendigt ved både den mediale og laterale del af præparatet. Herefter fortsættes dissektionen inferiort langs den posteriore axilvæg.
N. Thoracodorsalis identificeres når den krydser M. Subscapularis for at mødes med thoracodorsal-karrene.

Der ligger som regel nogle lymfeknuder mellem thoracodorsal-karrene og nerven og V. Axillaris, og disse skal dissekeres fri sammen med præparatet. A, V, N thoracodorsalis forsyner M latissimus dorsi. Karrene er grene fra A og V subscapularis fra 3. stykke af A og V axillaris og sender grene ind i musklen under V axillaris. Nerven mødes med karrene medialt fra ca. 6 cm under V axillaris. Skade på N thoracodorsalis medfører let svækkelse af skulderen, men toleres generelt godt. Skade på karrene udelukker senere anvendelse af M latissimus dorsi til rekonstruktion, men kompromitterer ikke dens overlevelse idet den har alternativ blodforsyning fra perforanter fra intercostalkarrene. N thoracodorsalis bliver intramuskulær ca 15 cm nedenfor V axillaris og markerer den nedre begrænsning af dissektionen. Dissektionen inferiort fortsætter langs den laterale thorxvæg superficielt for serratus-fascien for at undgå skade på N thoracicus longus. Den kan findes lige under det punkt hvor V axillaris krydser over costa 2, hvor den løber posterolateralt for at løbe inferiort i midtaxillærlinjen. N thoracicus longus forsyner M serratus anterior og løber mellem musklen i midtaxillærlinjen. Skade medfører “englevinge”.

Huden lukkes over 1-2 sugedræn.

# Inguinalexairese

## Definitioner

Inguinal (superficiel) exairese fjerner indholdet af fedt og lymfeknuder i trigonum femorale og fra de nederste 5cm af bugvæggen over m obliquus externus-aponeurosen.

En veludført lyskeexairese inkluderer som minimum komplet rømning af trigonum femorale og de 5 nederste cm på bugvæggen.

Der er ikke konsensus om, hvorvidt man kan nøjes med inguinalexairese, eller om man altid eller blot i visse situationer bør foretage ilioinguinalexairese fx ved makroskopisk involverede lymfeknuder i lysken. Nogle centre udfører rutinemæssigt ilioinguinalexairese og rapporterer iliakale lymfeknudemetastaser hos 20-30%. Mange steder, som i Danmark, har en mere selektiv tilgang, afhængig af sygdomsstatus.

## Baggrund

Årsagen til debatten inguinal vs ilioinguinal exairese skyldes bekymringen for overbehandling og ledsagende morbiditet især hos patienter som kun har mikrometastaser (1-4). Op til 80% af patienterne oplever væsentlig postoperative morbiditet; infektion (15-55%), sårruptur/lapnekrose (7-53%), serom (2-46%) og lymfødem (23-64%)(5). Patienterne med følgende karakteristika har øget risiko for komplikationer: makroskopiske metastaser, højt BMI, (1,2, 4, 5-9). Der er desuden modstridende opfattelse af, om iliakaexairese øger risikoen for komplikationer væsentligt ift inguinal exairese alene; MSLT-I viste højere morbiditet ved sen exairese for makrometastaser sammenlignet med umiddelbar exairese ved mikrometastaser og kunne ikke påvise signifikant øget forekomst af lymfødem efter ilioinguinal exairese (9). Nogle har forsøgt at minimere morbiditeten ved minimal access kirurgi og laparoskopisk kirurgi (10,11).

Der er væsentlig forskel på stadium III patienter med SN-metastaser og patienter med makrometastaser, og det påvirker både overlevelse og kirurgisk beslutningstagning (12,13). Det, der taler for ilioinguinalexairese, er risikoen for pelvine metastaser; et lille studie fra Australien viser at 39% af de patienter som får foretaget ilioingiuinalexairese for makrometaser har pelvine metastaser, mens tallet er 9% for patienter med SN-mikrometastaser (12). Et review fra 1999 fandt pelvine metastaser i 9-18% efter inguinalexairese og <5% efter ilioinguinal exairese (1). Der er ikke data på frekvensen af recidiv i pelvis ved negative FDG-PET/CT. EAGLE FM er en international randomiseret protokol, som i øjeblikket undersøger denne problemstilling.

## Anatomi

Lysken er en trekantet struktur med følgende afgrænsninger

| | |
|---|---|
| Superiort | Lig inguinale |
| Medialt | Laterale kant af M adductor longus |
| Lateralt | Mediale kant af M sartorius |
| Centralt | M iliacus (lateral)<br>M psoas (central)<br>M pectineus (medialt) |
| Apex | Samlingen af M adductor longus og sartorius |

## Procedure

Lejring: Rygleje, evt ben i let frøstilling og evt kile under hofte.

Optegning: Spina iliaca anterior superior (SIAS) og tuberculum pubicum markeres på huden og forbindelsen mellem dem markerer lig inguinale. Canalis femoralis kan palperes halvvejs mellem SIAS og tuberculum pubicum. Det kan være hensigtsmæssigt at tatovere punkter på hudkanterne, således at såret kan lukkes korrekt efter dissektionen.

Incision: Lige eller S-formet incision fra superomedialt for SIAS til apex i trigonum femorale inkorporerer tidligere SNB cicatricer, son kan indeholde kontamination fra tumor. Hvis der samtidig foretages iliaca-exairese forlænges incisionen superiort til ca. en håndsbredde ovenfor lig inguinale.

### Inguinal exairese

Der løftes 5-10mm tykke hudlapper, medialt til tuberculum pubicum og M adductor longus medialt (ofte med deling af vasa pudenda externa), lateralt til SIAS og M sartorius (ofte med deling af vasa circumflexa iliaca externa superficialis). Dissektion af fedt- og lymfeknudevæv fra ca. 5 cm ovenfor lig inguinale over aponeurosen over Mm obliquus externus og rectus abdominis ned til lig inguinale. Funiklen medialt hos manden skånes ligesom lig. rotumdum skånes hos kvinden. Vasa femoralis identificeres nedenfor lig inguinale. Lymfebaner løber superiort under lig inguinale i 2 grupper; medialt for V femoralis ind i canalis femoralis og mellem A og V femoralis. Disse ligeres eller påsættes klips, hvorefter lymfatisk væv og fedt fridissekeres i inferior retning. Den saphenofemorale overgang findes ca. 2 fingerbredder under lig inguinale. V saphena magna deles over peaner og dobbeltligeres/gennemstikkes, og den genfindes længere distalt og ligeres. Ved apex af dissektionen kan afferente lymfebaner i fedtvævet evt. ligeres i bundter, til vævsblokken er fri. Hvis canalis femoralis står for åben kan sættes en 8-tals permanent sutur ned i lig pectineus.

Der anlægges 1-2 dræn.

Sartorius-transposition henover a. og v. inguinalis anvendes ikke rutinemæssigt, men kan anvendes ved høj risiko for sårproblemer.

Ofte anvendes grad 2 kompressionsstrømpe fra tæer til lyske så snart dræn er fjernet og indtil min. 3 mdr postoperativt.

## Iliacaexairese

- Iliakaexairese fjerner lymfeknuder i regio iliaca communis, iliaca externa og obturatoria
- Ilioinguinal exairese består af både inguinal (se ovenfor) og iliakaexairese

### Procedure

Ofte anvendes ikke en-bloc dissection sammen med inguinal exairese vævet, idet man så kan undgå at dele lig inguinale. I stedet kan vævet i pelvis og lyske ligeres mod canalis femoralis og så fjernes oppefra og nedefra.

Rygleje, patienten skal relaxeres, da abdominalindhold ellers protruderer ind i feltet.

Incision bueformet langs laterale rand af M. rectus abdominis fra 5-6 cm under umbilicusniveau og til få cm over ligamentum inguinale. Abdominalvæggen deles lagvis i fiberretningen af M obliquus externus, internus og transversus abdominis for at få adgang til det extraperitoneale plan. Med stump dissektion refouleres vævet inferiort og medialt langs den posteriore abdominalvæv for at få adgang til retroperitoneum med Aa og Vv iliaca communis og externa. Ureter skubbes væk. Nogle starter iliaca exairesen fra området neden for aortabifurkaturen på venstre side, eller V cava inferior på hø side og dissekerer caudalt. Andre foretrækker at starte dissektionen caudalt ved inguinalkanalen og dissekere i kraniel retning. Lymfatisk væv omkring vasa

iliaca communis fjernes i sammenhæng med iliaca externa lymfeknuder, således at alt væv mod den dybe del af lig inguinale medtages. Obturator-lymfeknuderne drænerer Cloquets lymfeknude og de mediale femorale lymfebaner og fjernes som regel separat ved en kombination af stump og skarp dissektion fra lige oven for canalis femoralis til V iliaca externa superiort. Ofte er der en del grene til V iliaca externa, som må deles. Dybden af denne del af dissektionen er til N obturatorius og bagud mod A iliaca interna.

Evt anlægges dræn.

Ofte anvendes grad 2 kompressionsstrømpe til 3 mdr postoperativt.

## Referencer


1. Hughes, T. M. and J. M. Thomas (1999). "Combined inguinal and pelvic lymph node dissection for stage III melanoma." Br J Surg 86(12): 1493-1498.
2. de Vries, M., W. G. Vonkeman, et al. (2006). "Morbidity after inguinal sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma." Eur J Surg Oncol 32(7): 785-789.
3. Badgwell, B., Y. Xing, et al. (2007). "Pelvic lymph node dissection is beneficial in subsets of patients with node-positive melanoma." Ann Surg Oncol 14(10): 2867-2875.
4. van der Ploeg, I. M., B. B. Kroon, et al. (2009). "Evaluation of lymphatic drainage patterns to the groin and implications for the extent of groin dissection in melanoma patients." Ann Surg Oncol 16(11): 2994-2999.
5. Chang, S. B., R. L. Askew, et al. (2010). "Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following inguinal lymph node dissection (ILND) in melanoma patients." Ann Surg Oncol 17(10): 2764-2772.
6. Sabel, M. S., K. A. Griffith, et al. (2007). "Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy." Surgery 141(6): 728-735.
7. Guggenheim, M. M., U. Hug, et al. (2008). "Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma." Ann Surg 247(4): 687-693.
8. Spillane, A. J., R. P. Saw, et al. (2008). "Defining lower limb lymphedema after inguinal or ilio-inguinal dissection in patients with melanoma using classification and regression tree analysis." Ann Surg 248(2): 286-293.
9. Faries, M. B., J. F. Thompson, et al. (2010). "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 17(12): 3324-3329.
10. Spillane, A. J., M. Tucker, et al. (2011). "A pilot study reporting outcomes for melanoma patients of a minimal access ilio-inguinal dissection technique based on two incisions." Ann Surg Oncol 18(4): 970-976.
11. Delman, K. A., D. A. Kooby, et al. (2010). "Feasibility of a novel approach to inguinal lymphadenectomy: minimally invasive groin dissection for melanoma." Ann Surg Oncol 17(3): 731-737.
12. Spillane, A. J., L. Haydu, et al. (2011). "Quality assurance parameters and predictors of outcome for ilioinguinal and inguinal dissection in a contemporary melanoma patient population." Ann Surg Oncol 18(9): 2521-2528.
13. Zdzienicki, M., P. Rutkowski, et al. (2013). "The analysis of the outcomes and factors related to iliac-obturator involvement in cutaneous melanoma patients after lymph node dissection due to positive sentinel lymph node biopsy or clinically detected inguinal metastases." Eur J Surg Oncol 39(3): 304-310.

14. NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Melanoma. National Comprehensive Cancer Network; 2016.

# Popliteaexairese

## Anatomi

Fossa poplitea er en rhomboid struktur med følgende afgrænsninger

| | |
|---|---|
| Supero-lateralt | M biceps femoris |
| Supero-medialt | M semimembranosus |
| Infero-lateralt | Laterale hoved af M gastrocnemius |
| Infero-medialt | Mediale hoved af M gastrocnemius |

Antallet af lymfeknuder i fossa popliteal er generelt 0-7. Metastaser til disse lymfeknuder kommer oftest fra melanom på den nedre del af læggen, omkring hælen samt på laterale fodrand.

## Procedure

Lejring: Bugleje, evt med en pude under anklen.

Incision: Transversal S-formet incision ned gennem hud og underliggende fascie i folden på knæets bagside, således at det mediale kranielle del af optegningen er ca. dobbelt så lang som den laterale kaudale del.

Lapperne rejses således, at man kan se M semimembranosus og biceps superiort og begge hoveder af M gastrocnemius inferiort. Fedt og lymfeknuder ligger mellem disse strukturer. Fascien over musklerne tages med af sammen med præparatet, og oftest er det lettest at starte fra det laterale hoved af M gastrocnemius. V saphena minor ligeres og deles. Længere lateralt og kranialt lokaliseres N peroneus communis (fibularis), som ligger superficielt, hvorfra R lateralis n suralis afgår. Begge disse skånes. Et gummibånd sættes omkring N peroneus communis, og man dissekerer sig kranielt og lokaliserer først N tibialis, som løber medialt, og derefter N sciaticus, hvorfra begge disse nerver udløber. Disse to nerver fridissekeres i hele kavitetens længde og skånes. Ramus medialis n suralis afgår fra N sciaticus og skånes ligeledes. Først V og derefter A popliteal lokaliseres under N tibialis. Der sættes et gummibånd omkring venen, og små grene deles. A og V poplitea er sommetider så tæt forbundne, at det er lettest at dissekere dem fri samlet i hele fossa popliteas længde fra Hunters kanal superiort til mellem hovederne af M gastrocnemius inferiort. Herefter kan præparatet fridissekeres medialt superiort fra M semimembranosus og ned til det mediale hoved af M gastrocnemius. Fedtvæv under A og V poplitea skal medtages, superiort i dybden til femur, inferiort til ledkapslen med Mm plantaris og popliteus. Det bør noteres, at fossa poplitea er dyb og ligger superiort for ledspalten.

Der lukkes over 1 sugedræn.

Hurtig mobilisering, og ikke nødvendigt med kompressionsstrømpe, medmindre der samtidig er foretaget inguinalexairese.

### Referencer

1. Thompson JF, Hunt JA, Culjak G, et al.: Popliteal lymph node metastasis from primary cutaneous melanoma. Eur J Surg Oncol 2000;26:172-176.
2. Sholar A, Martin RC, McMasters KM: Popliteal lymph node dissection. Ann Surg Oncol 2005;12:189-193.
3. Delman KA, Cormier JN, Ross MI, et al.: Surgical management of melanoma patients with epitrochlear or popliteal lymph node metastases. Ann Surg Oncol 2004;11,S78.

## Halsglandelexairese (og superficiel parotidectomi)

De kirurgiske muligheder for behandling af cervikale makrometastaser omfatter:

- Radikal halsexairese (fjernelse af alle lymfeknuder i niveau I-V inklusive m. sternocleidomastoideus, n. accessorius og v. jugularis interna)
- Udvidet radikal halsdissektion indbefatter også superficiel parotidektomi
- Modificeret radikal halsexairese af alle lymfeknuder i niveau I-V med bevarelse af alle eller nogle af m. sternocleidomastoideus, n. accessorius og v. jugularis interna strukturerne
- Selektiv halsexairese med fjernelse af nogle af niveauerne I-V (sædvanligvis med bevarelse af større strukturer).
- Disse kan kombineres med superficiel parotidectomi, der dog også i enkelte tilfælde foretages uden samtidig halsglandelexairese.

Derudover kan resektion af occipitale / retro-aurikulære lymfeknuder være indiceret for primære melanomer placeret bag en vertikal linje gennem canalis auricularis externus og hos patienter, der havde lymfedrænage til området, men ikke fik foretaget SNB, eller patienter med involverede lymfeknuder i denne region.

Patienter med lymfeknudemetastaser i gl. parotis har risiko for samtidige metastaser i de øvre cervikale lymfeknuder (op til 20%). Kirurgisk behandling bør derfor omfatte superficiel el. total parotidektomi og øvre selektiv cervikalexairese (level IB, II, III samt evt level V og level IA).

I Danmark udføres som oftest den modificerede radikale halsglandelexairese. Der er forskellige "skoler" vedrørende medtagelse af plastysma i præparatet, idet nogen foretrækker at lade platysma forblive på lapperne, idet dette bedrer lappernes vitalitet, og nedsætter den postoperative "hulhedsfornemmelse og nedbinding af cikatricerne på underliggende strukturer. Der foreligger ikke sikker evidens for, at det ene er at foretrække for det andet, men der kan argumenteres for, at lymfebanerene drænerer ned gennem platysma fra subcutis, og at plastysma dermed potentielt kan være involveret i metastasering. Fjernelse af platysma kan desuden have operationstekniske fordele, da dissektionen bliver mindre blodig.

I princippet bør m. sternocleidomastoideus, n. accessorius eller v. jugularis interna kun fjernes, hvis de er indlejret i tumor eller hvis nødvendigt for at gennemføre resektion.

Selektiv halsexaireses rolle i behandling af makrometastaser er ikke endeligt afklaret. På nuværende tidspunkt ser det ud til, at selektiv halsexairese til patienter med begrænset udbredelse af sygdom er sammenlignelig med mere aggressive procedurer. For patienter med mere omfattende sygdom, dvs. med involvering af mere end en lymfeknude (>N1) er der konstateret højere forekomst af et senere regionalt recidiv ved selektiv halsexairese, hvorfor der i disse tilfælde bør foretages modificeret radikal halsexairese. (12,13)

## Parotidectomi

### Procedure

Incision præauriculært, under ørelobolus og bagud mod mastoidet (modificeret Blair incision).

Der rejses kutan lap langs med SMAS plan. Nervus facialis hovedstamme lokaliseres og identificeres svarende til foramen stylomastoideus hvor nerven kommer ud. Nerven identificeres enten antegradt, idet man først identificerer hovedstammen og henholdsvis distale og proximale hovedgren, eller retrograd idet man opsøger nervegrenene langs forkanten af glandula parotis og følger nerverne tilbage til hovedstammen. Ramus temporalis, ramus zygomaticus, ramus buccalis og ramus marginalis identificeres og skånes. Ramus colli kuperes som oftest. Funktion af facilisgrene sikres ved stimulation med nervestimulator. Den superficielle del af parotis fjernes.

## Halslandelexairese

Halsen opdeles i V (VI) levels, der er en radiologisk opdeling, der dog i høj grad også kan relateres til anatomiske strukturer (4).

### Procedure

Flere incisionsmuligheder eksisterer. Ofte bruges en modificeret Schobinger incision fra midt for hagen bueformet langs med corpus mandibulae ca 1 cm under denne og fra manubrium sternum langs klaviklen 1 cm over denne, hen til forkant af musculus trapezius. Incisionerne forbindes z-formet henover midten af sternocleidomastoideus. To hudlapper udpræpareres i plan med platysma. Platysma kan enten forblive på lapperne, hvilket giver bedre fylde på halsen postoperativt, eller medtages i præparatet. Den mediale lap dissekeres til halsens midtlinie og lateralt dissekeres til musculus trapezius. Nervus auriculus magnus og nervus transversus colli kommer ud langs bagkanten af M Sternoclaidomastoideus, og må ofte kuperes. Vasa facialis ligeres og kuperes ved randen af mandibula. Ramus marginalis mandibulae af nervus facialis identificeres og skånes. Fedt og lymfeknuder fjernes fra midtlinien medialt (level Ia), i dybden til plan med musculus digastricus venter anterior, musculus mylohyoideus, musculus stylohyoideus og musculus digastricus venter posteriort (level Ib). Nervus linguinalis og nervus hypoglossus identificeres og skånes. Glandula submandibularis kan medtages i præparatet. I level IIa, over M sternocleidomastoideus og foran V jugularis externa medtages nedre pol af glandula parotis. Level IIb bag v. jugularis externa rømmes ligeledes for fedtvæv, lymfeknuder og fascie. Længere kaudalt fra midtlinien i plan med musculus sternohyoideus, musculus omohyoideus og bagud profund for musculus sternocleidomastoideus gennemskæres platysma langs posteriore halvdel af musklen og vena jugularis externa deles.

Musculus sternocleidomastoideus fridissekeres og retraheres posteriort. Level III og IV rømmes under M sternocleidomastoideus Dissektion over musculus scalenii, arteria carotis og arteria thyroidea anterior superior, vena jugularis interna, ansa cervicalis, nervus vagus, nervus phrenicus, nervus accessorius, plexus cervicalis og plexus brachialis som lades intakte. I level V identificeres N. accesorius og både level V a og b rømmes, under hensyntagen til ductus thoracicus, der er lokaliseret på venstre side af halsen og kan være ii risiko for læsion.

## Referencer

1. Fisher SR. Elective, therapeutic, and delayed lymph node dissection for malignant melanoma of the head and neck: analysis of 1444 patients from 1970 to 1998. Laryngoscope 2002; 112:99-110.

2. O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, et al. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. Am J Surg 1995; 170:461-6.
3. Supriya M, Narasimhan V, Henderson MA, et al. Managing regional metastasis in patients with cutaneous head and neck melanoma - is selective neck dissection appropriate? Am J Otolaryngol 2014; 35:610-6.
4. Robbins KT,Shaha AR, Day TA et al. Consensus Statement on the Classificaiton and terminology of Neck Dissection.Committee for Neck Dissection classification, American head and neck Surgery.Arch otolaryngol head neck Surg. 2008;134 (5): 536-538

# 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.