



# Patologi

– Lymfeknudepatologi ved kutant melanom

## Version 3.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

12. marts 2024 (DMG)

#### **Administrativ godkendelse**

3. april 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. januar 2027

### **INDEKSERING**

Dansk Melanom Gruppe, patologi, lymfeknude, sentinel lymfeknude

## Nyt siden sidst (ændringslog)

### Nyt siden version 2.0

<b>Retningslinjeafsnit</b>	<b>Beskrivelse af ændring</b>
Titel	Titel på retningslinjen er ændret fra <i>Lymfeknude patologi</i> til <i>Patologi – lymfeknudepatologi ved kutant melanom</i>
Anbefalinger	Under afsnittet Mikroskopi og afrapportering er der tilføjet en anbefaling om nævusinklusioner.
Introduktion	Opdateret.
Litteratur- og evidensgennemgang	Opdateret.
Rationale	Opdateret.
Referencer	Opdateret.
Litteratursøgning	Opdateret.
Litteraturgennemgang	Opdateret.
Bilag	Bilag 1 opdateret.

# Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	1
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Udskæring og præparering.....	3
Immunhistokemi .....	3
Mikroskopi og afrapportering .....	3
2. Introduktion .....	4
3. Grundlag .....	5
Udskæring og præparering.....	5
Immunhistokemi .....	8
Mikroskopi og afrapportering .....	9
4. Referencer .....	12
5. Metode .....	14
6. Monitorering .....	16
7. Bilag .....	17
8. Om denne kliniske retningslinje.....	21

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Udskæring og præparering

1. Det anbefales at sentinelle lymfeknuder flækkes, så den størst mulige skæreflade fremstilles. Hvis lymfeknuden er 3-4 mm i tværmål, deles den i to, så præcist gennem midten (hilus), som det er muligt. Mindre lymfeknuder indstøbes in toto. Hvis lymfeknuden er 5 mm eller større, skæres den i skiver a 2 mm tykkelse. Først skæres 2 stk til ufarvede snit, som kan benyttes ved behov (niveau 1). Dernæst skæres 150 µm ned i vævsblokken til niveau 2, herefter til niveau 3 og 4 med afstand 300 µm mellem niveauerne. På niveau 2, 3 og 4 skæres et snit til melan-A, et til enten SOX10 eller S100 (valgfrit, alternativt dobbeltfarvning for melan-A og SOX10) og 2 UF (ufarvede). Det er valgfrit, om man vil lave et HE snit på hvert niveau, men der skal som minimum fremstilles et snit til HE på niveau 2 (D)

## Immunhistokemi

2. Snittene til IHC farves for melan-A og enten SOX10 eller S100 (valgfrit) for sentinel lymfeknuder (A). Man kan også lave en dobbeltfarvning for melan-A og SOX10, hvis man har mulighed for det (D)

## Mikroskopi og afrapportering

3. Antal sentinel lymfeknuder med metastaser angives og tilstedeværelse af lymfeknudekonglomerat rapporteres (A)
4. Diameteren på den største metastase i sentinel lymfeknude angives i mm med en decimal (B)
5. Det angives, om der er ekstranodal udbredning (B)
6. Det angives, om der er tilstedeværelse eller fravær af nævusinklusioner (B)
7. Ved lymfeknude-exairese eller supplerende non-sentinelle lymfeknuder rapporteres antal af lymfeknuder med metastase og antal lymfeknuder totalt (B)

## 2. Introduktion

I den nyeste retningslinje om den kliniske håndtering af sentinelle lymfeknuder (SN) er fund af mitoser i primærtumor blevet en vigtig markør, hvor det før var ulceration, der var afgørende.

[https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dmg/dmg\\_sentinel-node-biopsi\\_v1.0\\_admgodk221121.pdf](https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dmg/dmg_sentinel-node-biopsi_v1.0_admgodk221121.pdf)

Tumorinvolvering af SN er ved tidlige stadier af melanom en vigtig prognostisk faktor (1). I forbindelse med behandling er SN status med til at definere prognose og vejlede onkologen i, om patienten skal tilbydes adjuverende behandling. Ved fund af metastase i SN vil patientens tumor klassificeres som stadium III og patienten dermed blive tilbudt et særligt opfølgingsprogram. Indikation for lymfeknudeexairese er nu en makroskopisk detekterbar lymfeknude metastase (klinisk eller radiologisk) eller mikroskopisk metastase med perinodal vækst.

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

### Patientgruppe

Retningslinjen omhandler patienter med melanom, som får foretaget SNP, eller som får foretaget regional lymfeknudeexairese.

### 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.

Denne retningslinje skal primært understøtte den histopatologiske diagnostik af sentinelle lymfeknuder, supplerende non-sentinel lymfeknuder og lymfeknudeexaireser. Den primære målgruppe er derfor patologer, der arbejder med dette område indenfor det danske sundhedsvæsen.

## 3. Grundlag

### Udskæring og præparering

- 1. Det anbefales at sentinelle lymfeknuder flækkes, så den størst mulige skæreflade fremstilles. Hvis lymfeknuden er 3-4 mm i tværmål, deles den i to, så præcist gennem midten (hilus), som det er muligt. Mindre lymfeknuder indstøbes in toto. Hvis lymfeknuden er 5 mm eller større, skæres den i skiver a 2 mm tykkelse. Først skæres 2 stk til ufarvede snit, som kan benyttes ved behov (niveau 1). Dernæst skæres 150 µm ned i vævsblokken til niveau 2, herefter til niveau 3 og 4 med afstand 300 µm mellem niveauerne. På niveau 2, 3 og 4 skæres et snit til melan-A, et til enten SOX10 eller S100 (valgfrit, alternativt dobbeltfarvning for melan-A og SOX10) og 2 UF (ufarvede). Det er valgfrit, om man vil lave et HE snit på hvert niveau, men der skal som minimum fremstilles et snit til HE på niveau 2 (D)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

En lang række protokoller for histopatologisk udskæring og den videre håndtering af SN er gennem årene blevet anvendt, og der findes ikke en fælles protokol for denne procedure. Ud fra den nuværende evidens er det uklart, hvor mange skiver der skal skæres og hvor mange snit / hvilket interval, der skal være mellem snittene, samt hvilken kombination af immunhistokemiske farvninger der skal laves. De forskellige protokoller har omfattet alt fra mellem et enkelt snit på hver blok til fuld serieskæring af hele lymfeknuden. Mange undersøgelser har vist, at jo mere ekstensive protokoller man anvender, jo mere øges detektionsraten af SN-metastaser, men protokollerne varierer meget, og det er ikke muligt at sige hvilken protokol, der er den mest rigtige (2).

Som eksempler på forskellige protokoller kan nævnes, at man i Sydney, Australien, bruger en procedure med 4 sekventielle snit fra begge halvdele eller hver skive, efter at lymfeknuden er skåret i 3 mm tykke skiver. Første og fjerde snit farves med HE og med S-100, og tredje med HMB45. På trods af at der i denne procedure bruges relativt få snit, har de en fejlrate på 2,6% (antal falsk negative ud af alle negative), som er sammenlignelig med andre procedurer, hvor der findes fejlratet på median 4% (2). EORTC-protokollen er med en mere omfattende skæring af vævsblokken i 6 niveauer med 1 immunfarvning og ufarvede snit på hvert niveau. I de tyske retningslinjer (3) anbefales, at der som minimum skal laves 4 snit på hver lymfeknude halvdel, hvilket retfærdiggøres ud fra opgørelser lavet af Scolyer et al. (4).

SNP er en vigtig prognostisk faktor, som indgår i stadie-inddeling og er væsentlig for vurdering mhp adjuverende behandling samt valg af opfølgingsforløb for den enkelte patient. Flere studier har sat spørgsmålstegn ved den prognostiske betydning af meget små metastaser. I et studie fandt man, at metastaser <0,1mm i en SN ikke var ledsaget af spredning til non-SN lymfeknuderne og OS var 100% ved disse tumorer (5). Dog skal man være lidt forsigtig med at konkludere på disse observationer. Man kan diskutere om der i sådanne studier kan være lead-time bias, og bias, ved at SN-proceduren muligvis kan være helbredende i sig selv. Derudover argumenteres der med, at der ved udskæringsprotokoller med få snit findes få recidiver efter negative SN, ift. hvad man ville forvente, hvis de ekstra metastaser, der findes ved de ekstensive udskæringsprotokoller, havde en prognostisk betydning (2).

Man kunne på denne baggrund argumentere for en simpel procedure, som f. eks. den australske model hvor der kun laves 4 snit.

En afvejning af arbejdsbyrde hos patolog og gennem laboratoriet i forhold til udbyttet af en omfattende sentinel node protokol er i denne sammenhæng nødvendig. Scolyer (2) har beregnet hvad en procedure, der kræver 20 snit pr blok på hver SN ville betyde i forhold til de 4 snit pr blok, der er deres normale gennemsnit. Dette ville medføre et merforbrug på 64 minutter patolog-tid pr. SN og derudover er der ekstra udgifter til bioanalytikarbejdstid, materialer og reagenser. Vi indførte en national retningslinje i Danmark i slutningen af januar 2021. Det var en modificeret udgave af EORTC's protokol med snit på 6 niveauer, med en afstand på 150µm mellem niveauerne og med immunhistokemisk farvning for melan-A og SOX10 samt 2 ufarvede snit på hvert niveau. Desuden minimum et HE-farvet snit. Det medførte et stort merforbrug på flere institutter foruden en væsentlig forøgelse i tid og ressourcer for både laboratoriet og den enkelte undersøgende læge. Vi lavede derfor en opgørelse efter et halvt år, for at undersøge om en reduktion af antallet af niveauer ville have betydning for detektionsraten og for vurdering af metastasediameter. Denne undersøgelse er nu udarbejdet som en videnskabelig artikel, der er publiceret i et peer-reviewet tidsskrift (6).

I den undersøgte periode (februar til og med august 2021) blev der lavet SN-procedure på 509 patienter (Sjællands Universitetshospital og Rigshospitalet er ikke medregnet) på landsplan (6). Vi fandt metastase hos 117 af patienterne (ca. 23 %), når skæreprotokollen med 6 niveauer blev anvendt. Hvis vi reducerede antallet af niveausnit til 3 (sv.t. at vi kun havde undersøgt niveau 2, 4 og 6, dvs. med en afstand på 300 µm), ville vi have fundet metastase hos 111 patienter (ca. 22 %). Dvs. at for 4 af patienterne ville vi ikke have opdaget metastaserne (diameter på disse metastaser var hhv. <0,1mm, 0,1mm, 0,4 mm og 0,1mm). I 2 tilfælde kunne vi ikke opgøre, om der var forskel ("missing data"). Her var metastasediameteren hhv. 0,4 mm og 0,8mm (6). Alle de metastaser vi ikke ville finde ved at reducere antal undersøgte vævssnit, er altså meget små metastaser og man kan, jf. ovenfor nævnte argumenter diskutere, om det i virkeligheden har en betydning for patienten, om der findes en meget lille metastase, når nu der er foretaget SN

Ved skæreprotokollen med de 6 niveauer fandtes en stor metastase (>1mm) hos 38 af patienterne (ca. 7 %) (6). Vores undersøgelse viste, at hvis vi reducerede antallet af niveausnit til 3 (sv.t. at vi kun havde undersøgt niveau 2, 4 og 6 med en afstand på 300 µm), ville vi have fundet en stor metastase hos 36 patienter (ca. 7 %). Vi ville altså have overset, at 1 af patienterne havde en stor metastase (diameter på den metastase var 1,1mm). I 1 tilfælde kunne vi ikke opgøre, om der var forskel ("missing data"). Her var metastasediameteren kun lige 1mm (6). Igen er der tale om, at de metastaser der potentielt ikke findes ved at reducere antal undersøgte snit, er de mindste metastaser.

Mange protokoller anbefaler, at SN lymfeknuden flækkes på langs gennem hilus og refererer til, at Cochran et al. har vist, at de fleste metastaser er små og subkapsulære og lokaliseret tæt på den centrale meridian (7). Imidlertid har flere efterfølgende studier vist, at metastaserne godt nok ofte er små og subkapsulære, men at de spreder sig langs randsinus og derfor lige så godt kan findes perifert som centralt i en lymfeknude. Dette er fundet i studier med meget ekstensive udskæringsprotokoller herunder anvendelse af fuld opskæring af lymfeknuden (8-12).

Vi har gennemgået mange af de tilgængelige udenlandske retningslinjer (sprog: svensk, norsk, tysk, engelsk). Flere af dem, der har retningslinjer for selve udskæringen af lymfeknuden, følger EORTC's udskæringsprotokol. Det gælder f. eks. den seneste retningslinje fra Royal College of Pathologists (13), der

begrunder valget med at de kliniske melanomstudier i UK ledes af EORTC og de mener endvidere, at EORTCs protokol er blandt de stærkest evidensbaserede.

EORTC-protokollen (14) tager udgangspunkt i, at metastaser ofte findes subkapsulært helt centralt (hilært) i lymfeknuden, hvorfor lymfeknuden anbefales flækket i to, så den størst mulige snitflade fremstilles og der skæres vævsnit på 6 niveauer, hvor afstanden mellem niveauerne er afhængig af lymfeknudens størrelse.

Vi anbefaler også fortsat, at lymfeknuden så vidt muligt deles på langs gennem hilus, og at lymfeknuden så vidt muligt opskæres i 2 mm tykke skiver (se udskæringsvejledning i bilag). Dette for at sikre at der ikke er områder over 1 mm, som ikke bliver undersøgt, da en metastase på >1mm er udslagsgivende ift. om patienten kan tilbydes adjuverende behandling.

Der laves snit på 3 (/4) niveauer (se udskæringsvejledning i bilag). Først laves 2 ufarvede snit som kan benyttes ved behov (niveau 1). Dernæst skæres 150 µm ned i vævsblokken til niveau 2, herefter til niveau 3 og 4 med afstand 300 µm mellem niveauerne. På niveau 2, 3 og 4 skæres et snit til melan-A, et til enten SOX10 eller S100 (valgfrit, alternativt dobbeltfarvning for melan-A og SOX10) og 2 UF (ufarvede) snit. Det er valgfrit, om man vil lave et HE-snit på hvert niveau, men der skal som minimum fremstilles et snit til HE på niveau 2.

Vi har bibeholdt to ufarvede snit inden trinskæringen af to årsager. Den ene årsag er, at det giver mulighed for at supplere med farvninger, hvis der er metastase i tiliggende niveau og der er mistanke om, at diameteren kan være større i niveau 1. Den anden årsag er, at vi finder det vigtigt at komme tilstrækkeligt dybt ned i vævsblokken, inden der skæres i niveauer for at sikre fremstilling af de mest kapselnære områder, i de tilfælde hvor lymfeknuden er flækket.

### Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

### Rationale

Formålet er at optimere detektionsraten af metastaser i sentinel lymfeknuder og at vurdere størrelsen af metastaser så korrekt som muligt af hensyn til den enkelte patients opfølgingsforløb og tilbud om adjuverende behandling. En afvejning af dette i forhold til arbejdsbyrde og økonomiske udgifter har været nødvendig og et kompromis er fundet, hvor kun få metastaser ikke bliver opdaget, men hvor arbejdsbyrden / økonomien for den enkelte afdeling mindskes i meget betydelig grad.

Vi anbefaler (ligesom i forrige DMG-retningslinje), at lægge os op ad EORTC protokollens grundlæggende princip om, hvordan lymfeknuden flækkes eller skæres i skiver til indstøbning. Vi mener, at vi med vores videnskabelige studie af den EORTC inspirerede protokol kan anbefale, at antallet af niveauer der skæres pr. SN reduceres til 3 som skitseret i bilag.



## Immunhistokemi

- 2. Snittene til IHC farves for melan-A og enten SOX10 eller S100 for sentinel lymfeknuder (A). Man kan lave en dobbeltfarvning for melan-A og SOX10, hvis man har mulighed for det (D)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Immunhistokemisk farvning øger detektionsraten af metastaser i SN (15, 16). EORTC-protokollen anbefaler, at man bruger S-100. Brugbarheden af S100 er begrænset af den lave specificitet. S-100 reagerer både med de dendritiske celler i lymfeknuden, perifere nervegrene og det omkransende fedtvæv, hvilket gør det vanskeligt at tolke farvningen og erkende solitære tumorceller. Da en enkelt tumorcelle er nok til at definere en positiv SN (17, 18), kan brugen af S100 være en oplagt kilde til både falsk negative og falsk positive SN. Der er imidlertid mange patologer, der har god erfaring med at bruge S100 og som ikke har fundet gavn af, at der blev indført en SOX10 farvning.

Melan-A er mere specifik end S-100, men til gengæld mindre sensitiv idet metastatisk melanom kan tabe ekspression af melan-A. Endvidere udtrykker flere af de mere sjældne melanomtyper, som f. eks. desmoplastisk melanom ofte ikke melan-A. Flere studier har vist lovende resultater ved brug af SOX10 på SN. I et studie af Willis BC et al (19) blev 107 SN farvet med SOX10 og de fandt at SOX10 overgik S-100 i både sensitivitet, specificitet og farvningsintensitet / læsbarhed.

I et andet studie (20), hvor man undersøgte 93 lymfeknuder, viste en sammenligning af SOX10 og S100, at det ved SOX10-farvning var lettere at adskille pigmenterede makrofager fra tumorceller og at SOX10 var bedre til at fremstille isolerede tumorceller. SOX10 og S100 må dog opfattes som værende lige sensitive, og den enkelte patologs erfaring eller præference må være afgørende ved valg mellem disse.

Ved vores gennemgang af undersøgte SN i 2021 (6) fandt vi, at samtlige metastaser var positive for både melan-A og SOX10, fraset en enkelt metastase som viste sig at være negativ i både melan-A, SOX10 og S100. Vi mener derfor, at der er argument for at bibeholde melan-A, men at lade det være valgfrit, om man på den enkelte afdeling ønsker at benytte SOX10 eller S100.

### Patientværdier og –præferencer

Ikke relevant.

### Rationale

Da melan-A er mere specifik end SOX10 og S-100, mens både SOX10 og S100 er mere sensitive end melan-A, vurderes at kombinationen af melan-A og enten SOX10 eller S100 at være rationel i forhold til at finde metastaserne og påvise, at cellerne er melanocytære. Kombinationen af melan-A og en af de to mere sensitive markører er vigtig, da visse melanomtyper er negative for melan-A. Man kan vælge SOX10 eller S100 som sensitiv markør efter personlig erfaring og præference. Der er mindst en afdeling, der har god erfaring med at lave dobbeltfarvning for SOX10 (kernefarvning) og melan-A (cytoplasmefarvning) og der er ikke argumenter for, at man ikke kan lave dobbeltfarvningen i stedet for 2 separate farvninger.

## Mikroskopi og afrapportering

### 3. Antal sentinelle lymfeknuder med metastaser angives og tilstedeværelse af lymfeknudekonglomerat rapporteres (B)

#### Litteratur og evidensgennemgang

Antallet af regionale lymfeknuder med metastase er i 8th UICC / 8th AJCC den primære faktor i pN-stadieinddelingen (17).

### 4. Diameteren på den største metastase i sentinel lymfeknude angives i mm med 1 decimal (B)

#### Litteratur og evidensgennemgang

Der er flere guidelines hvor anbefalingerne også indbefatter afrapportering af parametre som lokalisation, maksimale subkapsulære dybdevækst og procent involveret lymfeknudeareal. Der er således flere histologiske parametre i SN, der er vist at have prædiktiv værdi for involvering af non-SN lymfeknuder (2).

På trods af at SN-protokollerne var forskellige på de forskellige centre, fandt man i et internationalt multicenter studie af 1539 SN-metastatiske ptt. (21), at lokalisation, "tumor-penetrative-depth" og maksimale størrelse alle var prædiktive faktorer for non-SN-status og melanom-specifik overlevelse. Når resultaterne imidlertid blev gjort op hvert center for sig, var det dog kun i nogle af centrene, at en eller flere af faktorerne havde signifikant betydning, hvilket formentlig kan forklares ved forskelle i patologisk håndtering af SN. Det er altså muligt, at flere parametre kan være brugbare, men det er problematisk, at procedurerne er forskellige, da det influerer på fund af og mål på metastaserne, som kan være af meget varierende form og forekomme multifokalt.

Et andet aspekt er interobservatør reproducerbarhed. Et studie (22) undersøgte dette på forskellige parametre og fandt, at kvantitative parametre som største diameter af metastase og skøn over metastaseareal var acceptabelt reproducerbare, mens de kvalitative mål såsom metastaselokalisation var mindre reproducerbare. UICC/AJCC anbefaler som minimum at angive diameter på den største selvstændige metastase målt i mm med 1 decimal. For at være del af en selvstændig metastase må tumorcellerne være i direkte kontinuitet med tilstødende tumorceller. I nogle tilfælde ses multiple små tumoraggregater spredt i lymfeknuden adskilt af lymfocytter. I disse tilfælde er det størrelsen af det største fokus, der skal måles. Man kan måle på enten HE-snit eller IHC-farvede snit.

Ifølge UICC/AJCC er der ikke entydig evidens for en nedre grænse af metastasens størrelse. Som tidligere nævnt er der ikke entydighed vedrørende den prognostiske værdi af små metastaser og der er studier, der viser, at selv minimale tumorer < 0,1 mm kan være associeret med en dårligere prognose end negative SN over tid. En SN hvor helt ned til en enkelt tumorcelle identificeres uanset om det er på HE- eller IHC-farvet snit, betragtes som værende metastatisk (17, 18).

Melanomceller i lymfekar i lymfeknudekapsel eller i tilstødende væv i et lymfeknudesnit skal opfattes som lymfeknudemetastase og skal rapporteres som beskrevet (17, 18).

Det er DMGs anbefaling at følge AJCC mht. angivelse af metastasediameter, selvom det ikke er en del af stadietinddelingen. Dette fordi det kan være en vigtig information ved den onkologiske behandling. I et fase III studie (23), hvor pembrolizumab blev givet som adjuverende behandling til patienter med stadium III melanom, var det kun patienter med metastaser > 1 mm i de regionale lymfeknuder, der blev inkluderet. Onkologerne

vejledes således af størrelsesmålet på SN-metastasen i deres diskussion af adjuverende behandling med patienten.

**5. Diameteren på den største metastase i sentinel lymfeknude angives i mm med 1 decimal (B)**

**Litteratur og evidensgennemgang**

Ifølge UICC / AJCC (17, 18) skal det angives, om der er ekstranodal udbredning, defineret som lymfeknudemetastase der vokser gennem kapslen ind i det omgivende væv (ofte det perinodale fedtvæv). Dette gælder både sentinelle lymfeknuder (men vil her forekomme yderst sjældent) og supplerende lymfeknuder / lymfeknudeexairese. Det ses ofte i forbindelse med store - også klinisk detekterbare metastaser - hvor der findes makroskopisk ændret lymfeknudearkitektur og evt. sammenvoksede lymfeknuder. Man kan i sjældne tilfælde se ekstranodal vækst selv ved små metastaser. Ekstranodal vækst er en parameter med negativ prognostisk værdi (24). Sammenvoksning af lymfeknuder (lymfeknudekonglomerat) skal noteres ved makroskopisk udskæring og rapporteres, idet det indgår som kriterie ved AJCC / UICC klassifikation. Sammenvoksning af lymfeknuder skal være forårsaget af metastatisk vækst for at være relevant.

**6. Det angives om der er tilstedeværelse eller fravær af nævusinklusioner (B)**

**Litteratur og evidensgennemgang**

Det er veldokumenteret at der hyppigt findes nævusinklusioner i lymfeknudekapsler og septae (25). Disse kan være vanskelige at skelne fra melanometastaser (25).

**7. Ved lymfeknudeexairese eller supplerende lymfeknuder rapporteres antal af lymfeknuder med metastase og antal lymfeknuder totalt (B)**

**Litteratur og evidensgennemgang**

Ifølge UICC/ AJCC (17, 18) indgår alle regionale lymfeknuder i stadietinddelingen. Det anbefales at indstøbe alt lymfeknudevæv og fremstille HE-snit for hver vævsblok. Ved oplagt lymfeknudemetastase kan man nøjes med færre snit for at verificere diagnosen, se skærevejledningen. Der kan suppleres med immunfarvninger, f. eks. melan-A og SOX10, hvis det skønnes nødvendigt.

**Patientværdier og – præferencer**

Ikke relevant.

**Rationale**

Ad anbefaling 3,4,5 og 7: ved mikroskopi og afrapportering følges 8th UICC / 8th AJCC som ligger til grund for stadietinddelingen, der anvendes i DK.

Ad 6: Det indberettes i databasen, om der er nævusinklusioner eller ej.

### Bemærkninger og overvejelser

Den anbefalede udskæringsprocedure er ændret i forhold til retningslinjen fra 2021. En tegning der illustrerer hvordan en SN skal udskæres findes i bilag 1.

## 4. Referencer

1. Scolyer RA, Judge MJ, Evans A, Frishberg DP, Prieto VG, Thompson JF, et al. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol*. 2013;37(12):1797-814.
2. Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, Thompson JF. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Semin Diagn Pathol*. 2008;25(2):100-11.
3. Gm. G. S3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. German melanoma guidelines. Guideline. 2019 Juli 2020.
4. Scolyer RA, Murali R, Satzger I, Thompson JF. The detection and significance of melanoma micrometastases in sentinel nodes. *Surg Oncol*. 2008;17(3):165-74.
5. van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Schmitz PI, van Geel AN, Eggermont AM, Kliffen M. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol*. 2006;17(10):1578-85.
6. Mellemegaard C, Christensen IJ, Salkus G, Wirenfeldt Staun P, Korsgaard N, Hein Lindahl K, et al. Reducing workload in malignant melanoma sentinel node examination: a national study of pathology reports from 507 melanoma patients. *J Clin Pathol*. 2023.
7. Cochran AJ, Wen DR, Morton DL. Occult tumor cells in the lymph nodes of patients with pathological stage I malignant melanoma. An immunohistological study. *Am J Surg Pathol*. 1988;12(8):612-8.
8. Ruiters DJ, Spatz A, van den Oord JJ, Cook MG, Pathology Committee of the European Organization R, Treatment of Cancer Melanoma G. Pathologic staging of melanoma. *Semin Oncol*. 2002;29(4):370-81.
9. Spanknebel K, Coit DG, Bieligg SC, Gonen M, Rosai J, Klimstra DS. Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(3):305-17.
10. Riber-Hansen R, Sjoegren P, Hamilton-Dutoit SJ, Steiniche T. Extensive pathological analysis of selected melanoma sentinel lymph nodes: high metastasis detection rates at reduced workload. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1492-501.
11. Riber-Hansen R, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit SJ, Steiniche T. The nodal location of metastases in melanoma sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(10):1522-8.
12. Riber-Hansen R, Hamilton-Dutoit SJ, Steiniche T. Nodal distribution, stage migration due to diameter measurement and the prognostic significance of metastasis volume in melanoma sentinel lymph nodes: a validation study. *APMIS*. 2014;122(10):968-75.
13. Slater D C. Dataset for histopathological reporting of primary cutaneous malignant
14. melanoma and regional lymph nodes. The Royal College of Pathologists. 2019.
15. Cook MG, Massi D, Szumera-Cieckiewicz A, Van den Oord J, Blokx W, van Kempen LC, et al. An updated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol for pathological evaluation of sentinel lymph nodes for melanoma. *Eur J Cancer*. 2019;114:1-7.
16. Yu LL, Flotte Tj Fau - Tanabe KK, Tanabe Kk Fau - Gadd MA, Gadd Ma Fau - Cosimi AB, Cosimi Ab Fau - Sober AJ, Sober Aj Fau - Mihm MC, Jr., et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. (0008-543X (Print)).
17. Gadd MA, Cosimi AB, Yu J, Duncan LM, Yu L, Flotte TJ, et al. Outcome of patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes. *Arch Surg*. 1999;134(4):381-7.

18. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-92.
19. Ingeholm P. Introduktion til 8. udgave af UICC's TNM klassifikation 2017; Version 1.0. Available from: [https://www.dmcg.dk/siteassets/dmcg-udvalg/tnm/introduktion\\_til\\_8.\\_udgave\\_af\\_uiccs\\_tnm\\_klassifikation\\_\\_version\\_1.0\\_\\_20170308.pdf](https://www.dmcg.dk/siteassets/dmcg-udvalg/tnm/introduktion_til_8._udgave_af_uiccs_tnm_klassifikation__version_1.0__20170308.pdf).
20. Willis BC, Johnson G, Wang J, Cohen C. SOX10: a useful marker for identifying metastatic melanoma in sentinel lymph nodes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2015;23(2):109-12.
21. Jennings C, Kim J. Identification of nodal metastases in melanoma using sox-10. *Am J Dermatopathol.* 2011;33(5):474-82.
22. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Haydu LE, Scolyer RA, Murali R, Verhoef C, et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):111-20.
23. Murali R, Cochran AJ, Cook MG, Hillman JD, Karim RZ, Moncrieff M, et al. Interobserver reproducibility of histologic parameters of melanoma deposits in sentinel lymph nodes: implications for management of patients with melanoma. *Cancer.* 2009;115(21):5026-37.
24. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-801.
25. Crookes TR, Scolyer RA, Lo S, Drummond M, Spillane AJ. Extranodal Spread is Associated with Recurrence and Poor Survival in Stage III Cutaneous Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(5):1378-85.
26. Muller CSL, Muller SG, Vogt T, Pfohler C. Current concepts of ectopic nodal inclusions with special emphasis on nodal nevi. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(8):1145-57.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Udenlandske nationale guidelines og guidelines fra organisationer på svensk, norsk, tysk og engelsk blev gennemgået og vurderet ift. indhold og kvalitet. En del af indholdet er adapteret fra disse og derudover er der søgt ad hoc og ud fra oversigtsartikler efter primærlitteratur. Endvidere har vi selv lavet en undersøgelse af, om det er muligt at reducere antallet af de niveauer og snit, som anbefales af EORTC (6). Det er et studie, som er udarbejdet til en artikel, som er publiceret i et peer-review tidsskrift.

### Litteraturgennemgang

Al litteratur blev gennemgået af to patologer fra DMGs patologigruppe og et udkast til retningslinjen blev drøftet på retningslinjemøde for hele retningslinjeudvalget i patologigruppen, hvor den foreliggende evidens blev diskuteret og i tilfælde af divergerende evidens, blev patologernes egne kliniske erfaringer medinddraget i konsensusdrøftelser. Evidensgraderingen er hovedsageligt blevet vurderet af RKKPs retningslinje kvalitetskonsulent.

### Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne blev formuleret som ovenfor skitseret og efterfølgende gennemgået af hele retningslinjeudvalget i patologigruppen under DMG og bygger til dels på retningslinjer fra EORTC og til dels på UICC / AJCC cancer staging manual (8th edition) og til dels på resultaterne af vores eget studie.

### Interessentinvolvering

Ingen interessentinvolvering.

### Høring

Har ikke været i ekstern høring.

### Godkendelse

Faglig godkendelse:

Retningslinjen er blevet diskuteret i patologernes retningslinjeudvalg i DMG og har været i høring i patologigruppen samt forretningsudvalget i DMG, derefter RKKPs sekretariat.

Administrativ godkendelse:

3. april 2024

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne vurderes ikke at give betydelig merudgift i afdelingerne i forhold til det, der er klinisk praksis på nuværende tidspunkt.

### Behov for yderligere forskning

Ej anført.

### Forfattere og habilitet

*Forfattere af første og anden version 2021/2022*

- Johanne Lade Keller, afdelingslæge, Patologi, Aarhus Universitetshospital
- Siri Klausen, overlæge, Patologiafdelingen, Herlev Gentofte Hospital
- Mathilde Skaarup Larsen, overlæge, Patologiafdelingen, Herlev Gentofte

*Revision af retningslinjen 2023/2024 – Version 3*

- Johanne Lade Keller, overlæge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Pia Wirenfeldt Staun, overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
- Vibeke Vestergaard, overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
- Ann Mari Rosager, afdelingslæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
- Kim Hein Lindahl, overlæge, Klinisk Patologi, Sygehus Lillebælt - Vejle
- Nina Løth Mårtensson, overlæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet
- Siri Klausen, overlæge, Patologiafdelingen, Herlev Gentofte Hospital

Ovenstående forfattere har ingen interessekonflikter.

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemedelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

### Plan for opdatering

Retningslinjen bør opdateres senest 3 år efter publicering; før ved behov.

### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.



## 6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Dansk Melanom Database i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Anbefalingerne vedrørende udskæring og præparering er væsentligt ændret i forhold til tidligere vejledning, og dette giver anledning til monitoreringsbehov for fund af positive sentinel lymfeknuder. Der skal monitoreres på andelen af patienter med positiv SN og antallet af positive SN pr. patient.

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Sentinel lymfeknude

#### Sentinel lymfeknude

Lymfeknuder med skintigrafisk count på < 10% af det højest målte count i samme bassin er definitionsmæssigt ikke SN, medmindre de har blåfarvning. Lymfeknuder med blåfarvning er definitionsmæssigt SN uanset skintigrafisk count (se kapitlet om Sentinel node biopsi).

Non-sentinel lymfeknuder behandles som supplerende lymfeknuder.

#### Udskæringsprocedure (figur 1)

Den/de isolerede SN fikseres i formalin til den følgende dag.





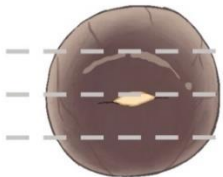
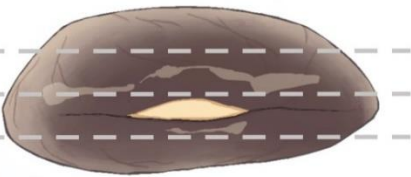
Evt. upåfaldende fedtvæv bortskæres (mulig kapselgennemvækst skal dog kunne vurderes), og samtlige lymfeknuder vurderes og det beskrives, om der er blå-farvning eller ikke. Det beskrives, om der er sammenvoksning af lymfeknuder (konglomerat).

Lymfeknuden flækkes, så den størst mulige skæreflade fremstilles.

Lymfeknuder på ca. 2 mm (1-3 mm) i største tværmål indstøbes in toto

Lymfeknuder der er 3-5 mm i tværmål deles i to gennem midten (hilus)

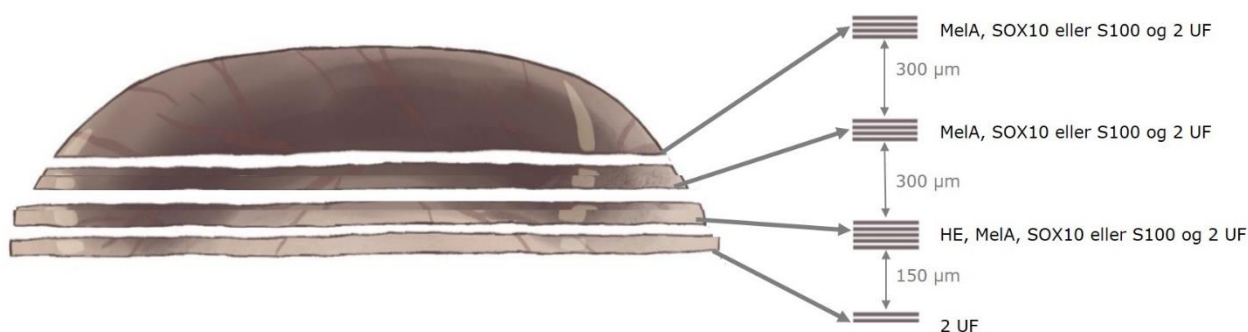
Lymfeknuder der er 5 mm og derover skæres i skiver a 2 mm i tykkelse

Størrelse (mm)	Form		Preparering af lymfeknuden
	Rund	Oval	
1-3			Instøbes in toto
3-5			Flækkes på midten
>5			Parallelskæres i 2 mm skiver

**Figur 1.** Udskæringsprocedure

### Skæreprotokol (figur 2)

På hver blok laves 2 ufarvede snit til start (niveau 1). Dernæst skæres 150 µm ned i vævsblokken til niveau 2, derefter 300 µm til niveau 3 og 300 µm til niveau 4. På niveau 2, 3 og 4 skæres et snit til melan-A, et til enten SOX10 eller S100 (alternativt kun 1 snit til dobbeltfarvning for SOX10 og melan-A) og 2 UF (ufarvede). Det er valgfrit om man vil lave HE på alle niveauer, men der skal som minimum fremstilles et snit til HE på 2. niveau.



**Figur 2.** Skæreprotokol

Denne udskæring og trinskæring gennemføres for alle fremsendte SN.

Hvis en eller flere SN viser makroskopisk erkendelig melanometastase udtages blot til en enkelt blok fra disse lymfeknuder. Et snit farves med HE og der suppleres evt. med melan-A eller anden melanocytmarkør. Trinskæring kan udelades.

### Mikroskopi

Antal positive sentinel lymfeknuder angives og tilstedeværelse af lymfeknudekonglomerat rapporteres.

Der skal være lymfeknudevæv med metastase, for at der foreligger konglomerat.

En enkelt tumorcelle identificeret på HE og/eller IHC farvet snit, betragtes som metastase. De ufarvede snit kan farves med immunfarvning eller HE snit efter behov, f.eks. kan HE farvning være relevant for at vurdere cellemorfologien ved differentialdiagnoserne nævusinklusion eller melanom metastase.

### Største diameter

Diameteren på den største metastase i sentinel lymfeknude angives i nærmeste 0,1 mm. For helt små metastaser eller enkelt celler rapporteres diameter < 0,1 mm. For at være del af en selvstændig metastase må tumorcellerne være i direkte kontinuitet med tilstødende tumorceller. I nogle tilfælde ses multiple små tumoraggater spredt i lymfeknuden adskilt af lymfocytter. I disse tilfælde er det størrelsen af det største fokus der skal måles. Man kan måle på enten HE snit eller IHC farvede snit.

### Perinodal vækst

Det undersøges, om der foreligger kapselgennemvækst eller perinodal vækst af metastaser.

**DMD registrering**

SN indberettes til databasen med særskilt indberetning for hver lymfeknude. Infiltratets største diameter anføres med 1 decimal. Hvis diameter er mindre end 0,1 mm anføres dette. Rapportering af immunhistokemiske fund vedrører kun metastaser, ikke nævusinklusioner. Feltet "perinodal vækst" anføres som ja / nej

**SNOMED kodning**

T-kode for topografi:

T0810HLymfeknude på højre side af hoved, sentinel  
T0810VLymfeknude på venstre side af hoved, sentinel  
T0814HLymfeknude ved højre glandula parotidea, sentinel  
T0814VLymfeknude ved venstre glandula parotidea, sentinel  
T0820B Lymfeknude på hals, højre, sentinel  
T0820CLymfeknude på hals, venstre, sentinel  
T0871BLymfeknude i højre aksil, sentinel  
T0871SLymfeknude i venstre aksil, sentinel  
T0873HLymfeknude i højre albue, sentinel  
T0873VLymfeknude i venstre albue, sentinel  
T0881BLymfeknude i højre inguen, sentinel  
T0881CLymfeknude i venstre inguen, sentinel  
T0882HLymfeknude i højre knæhase, sentinel  
T0882VLymfeknude i venstre knæhase, sentinel

Der skal kodes inklusiv sideangivelse, hvis muligt. Koderne findes også uden sideangivelse.

M-kode for morfologi

M09470ingen tegn på metastase

M26250nævusinklusion

M87206metastase, malignt melanom

M094B1perinodal vækst påvist

Diameter af største metastase indsættes som fritekst

Vedrørende TNM stadietildeling henvises til fælles guideline: [Link til DMG guideline TNM](#), på DMG hjemmeside

**Supplerende lymfeknuder og lymfeknudeexairese****Udskæringsprocedure**

Samtlige lymfeknuder indstøbes totalt, med mindre der er makroskopisk erkendelig melanometastase. Større lymfeknuder deles på langs gennem hilus i en eller flere skiver afhængig af størrelse.

Meget små lymfeknuder, som ikke kan deles, kan evt. indstøbes samlet i en enkelt kapsel. Hvis en eller flere lymfeknuder viser makroskopisk erkendelig melanometastase udtages blot til en enkelt blok fra disse. Et snit farves med HE og evt. et med melanocytmarkør. Trinskæring kan udelades.

Det beskrives, om der er sammenvoksning af lymfeknuder (lymfeknude konglomerat)

### **Mikroskopi**

Antallet af metastaseinfiltrerede lymfeknuder i forhold til totalt antal lymfeknuder anføres. Der gøres rede for evt. perinodal vækst.

Et lymfeknudekonglomerat defineres som 2 eller flere sammenhængende makroskopisk påviselige lymfeknuder med metastaser.

### **DMD-registrering**

Supplerende lymfeknuder og lymfeknude exaireser indberettes til DMD.

Vedrørende TNM stadietildeling henvises til fælles guideline:

[https://www.melanoma.dk/assets/files/Melanoma\\_Guidelines\\_TNM%20klassifikation.pdf](https://www.melanoma.dk/assets/files/Melanoma_Guidelines_TNM%20klassifikation.pdf)

### **SNOMED kodning**

T-kode for topografi

Der kodes for lymfeknude med så specifik lokalisation som muligt inklusiv sideangivelse.

### **M-kode for morfologi**

M09470ingen tegn på metastase

M87206metastase, malignt melanom

M094B1perinodal vækst påvist

## 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](http://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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

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.