

Behandling av malignt melanom

Sammendrag

Insidensen av malignt melanom har økt betydelig de siste tiår. Norsk Melanomgruppe ble etablert i 1994, og det første handlingsprogram mot kutant malignt melanom i Norge forelå i 1999. Handlingsplanen er nå revidert og er tilgjengelig på Kreftforeningens nettsider. Denne artikkelen gir de viktigste anbefalinger med spesiell vekt på eksisjonsmarginer, vaktpostlymfeknute og ny stadieinndeling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Per Helsing

per.helsing@rikshospitalet.no
Hudavdelingen
Rikshospitalet
0027 Oslo

Insidensen av melanom har økt betydelig hos lyshudede personer i hele verden de siste tiår. I enkelte land rapporteres det nå om fall i insidens i yngre kohorter. I Norge gjør Kreftforeningen en betydelig innsats for å spre informasjon om sykdommen til publikum. Målet er å forebygge og redusere dødeligheten gjennom tidlig diagnostikk. Kreftforeningen organiserer også kreftgrupper som Norsk Melanomgruppe. Denne gruppen arbeider blant annet med å spre kunnskap om melanom til leger gjennom utarbeiding av retningslinjer basert på konsensus. Retningslinjene danner grunnlag for en mer enhetlig håndtering av malignt melanom basert på studier og internasjonale retningslinjer. Handlingsplan for kutant melanom i Norge foreligger nå revidert. I denne artikkelen belyses de viktigste aspekter av handlingsplanen, og noen av de mer kontroversielle områdene i planen blir diskutert.

Epidemiologi

Kutant malignt melanom er den kreftform som øker mest i hvite populasjoner (1). Insi-

densen har økt mellom 3 % og 7 % årlig, og i Norge er antall melanom doblet de siste tiår. De norske insidensratene er blant de høyeste i verden. Livstidsrisiko for utvikling av melanom er i USA nå 1 : 75, og vi må regne med en tilsvarende risiko i Norge. Melanom rammer unge mennesker, antallet er størst i gruppen 20–45 år. De aldersspesifikke rater er imidlertid økende med alder.

Det diskuteres nå hvorvidt insidensøkningen har stoppet. I Australia mener man å kunne observere to internasjonale utviklingstrekk (2). Fallende eller stabil insidens har vært rapportert fra Australia, Nord-Amerika og Canada. I disse populasjonene skyldes dette kohorteffekter, hvor yngre kohorter viser fallende insidens. Økende rater over alle aldersgrupper rapporteres i de fleste europeiske land, sist bekreftet av en rapport fra skotsk melanomgruppe (3). Utviklingen i Norge viser en avflating det siste tiåret (4).

Overvåking av høyrisikopasienter

Det foreligger ingen internasjonal konsensus om hvilke pasienter som bør følges med regelmessige kliniske kontroller. Medfødte kjempenevi (> 20 cm) bør følges av dermatolog regelmessig gjennom hele livet. Biopsi bør utføres av suspekte områder i føflekken. Eksisjon av små og mellomstore medfødte føflekker er vanligvis ikke nødvendig (5).

Den norske handlingsplanen gir ikke anbefalinger om oppfølging av andre grupper. Britiske retningslinjer anbefaler henvisning av personer som tilhører melanomfamilier til dermatolog eller klinisk genetiker (6). Pasienter med atypiske føflekker og melanom i familien bør også vurderes av spesialist med tanke på regelmessig oppfølging.

Diagnostikk og primær eksisjon

De fleste maligne melanom diagnostiseres i Norge av allmennpraktiker (7). Diagnose kan stilles ved eksisjon med 2–5 mm fri rand til tumor. Unntaksvis kan det utføres incisionsbiopsi hos eldre med redusert forlighet eller store forandringer i ansiktet, eksempelvis ved mistanke om lentigo maligna. Incisionsbiopsi svekker ikke prognosen ved melanom (8). Tangentiell biopsi bør unngås fordi det da ikke er mulig å vurdere tumor-tykkelse.

Undersøkelse av regional glandelsvulst bør utføres før eksisjon, fordi eksisjon per se kan føre til inflammasjon og forstørrede lymfeknuter.

Eksisjonsmarginer og reeksisjon

Eksisjonsmarginer for invasivt melanom bestemmes på grunnlag av Breslows tykkelse, det vil si tumortykkelse målt i mm fra stratum granulosum til dypeste del av tumor. Marginene måles klinisk før kirurgi, og det er anbefalt å ta kosmetiske og funksjonelle hensyn. Anbefalte marginer for reeksisjon varierer (tab 1). En systematisk oversiktsartikkel fra 2002 fant 173 artikler som omhandlet eksisjonsmarginer ved melanom, kun fire av disse var randomiserte, kontrollerte studier (9). Det var ikke mulig å foreta en metaanalyse av disse fire studiene på grunn av forskjeller i utforming, men forfatterne kunne fastslå at marginer over 1 cm ikke forlenget sykdomsfritt intervall eller overlevelse ved tumortykkelser < 2 mm. Svulster over 4 mm tykkelse var ikke inkludert i noen av de randomiserte studiene, og styrken på anbefalingene for denne gruppen svulster var relativt svak. En nylig publisert studie av høyrisikomelanom (definert som svulster med mer enn 2 mm tykkelse) fant noe høyere lokoregionalt residiv i gruppen operert med 1 cm fri margin sammenliknet med 3 cm. Overlevelse var identisk for begge grupper (10).

Lentigo maligna anbefales eksidert, men har høy risiko for residiv til tross for at det er et in situ-melanom. Atypiske melanocytter kan ofte påvises flere centimeter utenfor klinisk fri rand. Strålebehandling kan være et godt alternativ i slike tilfeller. Andre in situ-melanom har intet potensial for spredning.

I gruppen invasive maligne melanom er studier fra WHO og Intergroup Melanoma Trial lagt til grunn for de fleste anbefalinger. Studien fra WHO viste at det ikke er forskjell i overlevelse mellom pasientene som ble eksidert med henholdsvis 1 og 3 cm fri rand når tumortykkelse var 1–2 mm (11). Intergroup Melanoma Trial fant ingen forskjell i overlevelse eller residiv hos pasienter eksidert med 2 cm eller 4 cm fri rand, der svulstene var mellom 1 mm og 4 mm tykke (12).

Generelt er det akseptabelt å ta kosmetiske og funksjonelle hensyn i valg av reeksjonsmarginer ved melanom med spesielle lokalisasjoner. Amputasjon av fingrer og tær proksimalt for distale interfalangealledd anbefales fortsatt ved melanom i neglesengen. En nylig publisert studie konkluderer med at amputasjoner ikke forlenger sykdomsfritt intervall, og amputasjon etter eksisjon av melanomet frarådes derfor (13).

Tabell 1 Anbefalte eksisjonsmarginer for primært malignt melanom i hud

Tumortykkelse	Eksisjonsmarginer			
	Storbritannia	WHO	Australia	Norge
In situ	2–5 mm	5 mm	5 mm	5 mm
< 1 mm	1 cm	1 cm	1 cm	1 cm
1–2 mm	1–2 cm	1 cm ¹	1 cm	2–1 cm
2,1–4 mm	2–3 cm	2 cm	1 cm	2 cm
> 4 mm	2–3 cm	2 cm	2 cm	2–3 cm

¹ Ved tumortykkelse > 1,5 mm anbefales 2 cm

Adjuvant behandling

Ingen adjuvant behandling ved malignt melanom har sikker dokumentert effekt. I enkelte land er høydose interferon innført som standardbehandling på bakgrunn av ECOG 1684-studien (14). Resultatene fra denne studien har ikke kunnet bekreftes i senere studier (15). De fleste regionale kreftavdelingene i Norge deltar for tiden i en nordisk multisenterstudie som kan bidra til en avklaring om interferon som adjuvant behandling. Radiumhospitalet tilbyr også deltakelse i en studie med gangliosidvaksine. Det foreligger tilbud om deltakelse i en klinisk studie for alle pasienter med malignt melanom over 1,5 mm tykkelse (16).

Regionale metastaser og fjernmetastaser

To tredeler av melanommetastaser er lokoregionale, den øvrige tredel er primært fjern-

metastaser (17). Regional spredning til lymfeknuter er et dårlig prognostisk tegn, særlig hvis flere lymfeknuter er affisert. Elektivt lymfeknutetoalett ved melanom på ekstremiteter bedrer ikke overlevelsen (18), men øker derimot morbiditet grunnet risiko for lymfødem. Ved identifikasjon av vaktpost-lymfeknuten påvises den første lymfeknute som drenerer huden der melanomet var lokalisert. Påvises metastaser i denne lymfeknuten, fjernes alle glandler i regionen. Biopsi av vaktpostlymfeknute er en diagnostisk prosedyre som har vist seg å være av stor prognostisk betydning. Den er derfor nå inkludert i stadieinndelingen utarbeidet i USA (tab 2). I enkelte land er denne prosedyren innført som standard tiltak ved melanom. Prosedyren har imidlertid ikke ført til bedret overlevelse og er ikke tatt inn i anbefalingene fra British Association of Dermatologists, American Academy of Dermatology eller den norske handlingsplanen.

Utredning av klinisk forstørrede lymfeknuter bør utføres med finnålscytologi. Påvisning av regionale metastaser skal medføre komplett glandeltoalett.

Pasienter med fjernmetastaser bør henvises til onkologisk senter. Kirurgi og strålebehandling benyttes i utvalgte tilfeller. Standard kjemoterapi er fortsatt monoterapi med dakarbazin. Responsen er lav, bare 15–20 % av pasientene får objektiv remisjon. Valg av annen kjemoterapi, monoterapi eller kombinasjonsterapi bør fortrinnsvis skje gjennom inklusjon i kliniske studier.

Oppfølging og kontroll

Pasienter med malignt melanom bør kontrolleres klinisk regelmessig. Norsk Melanomgruppe har fulgt anbefalingene fra WHO (19) og anbefaler oppfølging i ti år uavhengig av tumortykkelse. Det er ikke uvanlig å differensiere oppfølgingen etter tumortykkelse. De britiske retningslinjer anbefaler kun én kontroll hos pasienter med in situ-melanom. Pasienter med invasive melanom følges hver tredje måned i tre år. Pasienter med svulster over 1 mm tykkelse bør følges i ytterligere to med seks måneders intervaller. Etter fem år anbefales ingen oppfølging (6).

Ved kontrollene bør pasienten instrueres i egen undersøkelse, spesielt med henblikk på lokoregional sykdom, som kan kureres. Mange pasienter påviser sine egne metasta-

ser utenom legekontroller. Klinisk-kjemiske og radiologiske undersøkelser gjøres ikke rutinemessig ved kontroller.

Handlingsplanen er skrevet av Hilde Heen Sommer, Aase Sivertsen, Ingeborg Bachmann, Lars Akslen, Steinar Aamdal, Paul Brunsvig, Hans Petter Gullestad, Claus Lützow-Holm og Per Helsing. Handlingsplanen finnes på Kreftforeningens nettside, www.kreft.no

Litteratur

- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1–6.
- Marret LD, Nguyen HL, Armstrong BK. Trends in the incidence of malignant melanoma in New South Wales 1983–1996. *Int J Cancer* 2001; 92: 457–62.
- MacKie R, Bray CA, Hole D et al. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 2002; 360: 587–91.
- www.kreftregisteret.no (9.6.2004).
- Lützow-Holm C, Helsing P. Medfødte føflekker – hva bør sies og hva bør gjøres? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1204–5.
- Roberts DLL, Anstey AV, Barlow RJ et al. UK guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 146: 7–17.
- Faye R, Helsing P, Langmark F. Diagnostisk forsøk ved malignt melanom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1023–5.
- Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 690–4.
- Lens MB, Dawes M, Goodacre T et al. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma. A systemic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg* 2002; 137: 1101–5.
- Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350: 823–5.
- Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J. Thin stage 1 primary cutaneous melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988; 318: 1159–62.
- Balch CM, Urist MM, Karakousis CP. Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate thickness melanomas (1–4 mm): results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993; 218: 262–7.
- Hanecke E, Baran R. Longitudinell melanonychia. *Dermatol Surg* 2001; 27: 580–4.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7–17.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK. High- and low-dose interferon alfa-2b in high risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C91990. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444–58.
- www.dnr.org/index2.cfm (9.6.2004).
- Meier F, Will S, Ellwanger U et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 147: 62–70.
- Cascinelli N, Morabito A, Santinami M. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma on the trunk: a randomized trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998; 351: 793–6.
- MacKie RM, Cascinelli N, Kirkwood JM et al. Clinical management of melanoma. WHO melanoma programme. Milano: Istituto Nazionale Tumori, 1996: 45.

Tabell 2 TNM-stadieinndeling ved malignt melanom i hud i henhold til American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Stadium	Beskrivelse
<i>T-stadium</i>	
Tis	In situ
T1	≤ 1 mm tykkelse
T2	1,01–2,0 mm tykkelse
T3	2,01–4,0 mm tykkelse
T4	> 4 mm tykkelse
<i>T-ulcerasjon</i>	
Ta	Ingen ulcerasjon
Tb	Ulcerasjon
<i>N-stadium</i>	
N1	En metastatisk lymfeknute
N2	2–3 knuter, eller in transit/satellittmetastaser uten knuter
N3	Minst fire knuter eller in transit/satellitt med knuter
N a	Mikrometastaser eller klinisk okkulte metastaser
Nb	Makrometastaser eller klinisk eller radiologiske metastaser bekreftet med histologi
Nc	Satellitt- eller in transit-metastaser
<i>Metastaser</i>	
M1a	Hud, bløtvev, fjerne lymfeknuter
M1b	Lunge
M1c	Viscera eller andre med LD-økning