

Veileder 2007

1. Innledning	Per Helsing
2. Historikk	Hilde Heen Sommer
3. Epidemiologi	Eid Robsahm/ Johannesen
4. Etiologi	Per Helsing
5. Forebyggelse	Per Helsing
6. Histopatologisk diagnostikk	Lars A. Akslen
7. Klinisk presentasjon og diagnostikk	Ingeborg Bachmann
8. Primærbehandling- kirurgisk eksisjon	Christian Busch
9. Sykdomsforløp	Steinar Aamdal
10. Prognostisk indikatorer	Steinar Aamdal
11. Oppfølging av pasienter med malignt melanom	Ingeborg Bachmann

Avansert sykdom

12. Kirurgisk behandling av lokalt recidiv	Hans Petter Gullestad
13. Kirurgisk behandling av lymfeknutemetastaser	Hans Petter Gullestad
14. Kirurgisk behandling av fjerne metastaser	Hans Petter Gullestad
15. Ikke- kirurgisk støttebehandling	Heen Sommer, Dolven Jacobsen
16. Uvealt malignt melanom	Jørgen Krohn, Nils Eide

Kapittel 1 Innledning

Revidert November 2006 Helsing

Norsk Melanom Gruppe er en faglig interessegruppe som er etablert for å fremme kunnskap om og stimulere interessen for diagnostikk og behandling av kutant malign melanom (MM).

Norsk Melanom Gruppe ble reorganisert høsten 2001 med utvidelse av styringsgruppen slik at den nå har representanter fra kirurgiske, dermatologiske og onkologiske avdelinger ved alle regionsykehus; i tillegg representanter fra patologi, medisinsk genetikk, øyefaget, allmenntmedisin og forskning.

Det første handlingsprogrammet ble utarbeidet av gruppens arbeidsutvalg som i 1996-99 bestod av overlege dr. med Steinar Aamdal, overlege Tove Eeg Larsen, prof. dr. med. Allan Nyfors, overlege Hans Petter Gullestad, avdelingsoverlege Hallvard Vindenes, prof. dr.med. Olbjørn Klepp og overlege Per Helsing.

Programmet ble utgitt i 1999 og senere revidert i 2002.

Veilederen av 2006 er revidert og satt sammen av forfatterne og en redaksjonskomité bestående av Aamdal, Akslen, Bjordal og Helsing.

Norsk Melanom Gruppe har i 2006 gjennomgått og revidert alle kapitler i handlingsprogrammet som har endret navn til "Veileder for behandling av malignt melanom". Det er nå faglig oppdatert og gir en kortfattet oversikt over moderne og internasjonalt anerkjente prinsipper for diagnose, utredning, behandling, prognosevurdering og kontroll av pasienter med malignt melanom tilpasset norsk helsevesen.

Nettutgaven av Handlingsprogrammet vil bli fortløpende oppdatert på <http://www.onkologiskforum.org> , med planlagt ny hovedrevisjon i 2010.

Styringsgruppen består i 2006 av:

Universitetssykehuset i Nord Norge

Avd. overlege Dagfinn Moseng
Avd. overlege Erling Bjordal
Overlege Elly Solberg
Overlege Rosemarie Braun (vara)

St. Olavs Hospital

Seksjonsoverlege Hans Fjøsne
Overlege Ivar Thor Jonsson
Overlege Ragnhild Telnes
Overlege Morten Dalaker (vara)
Overlege Tomas Jansson (vara)
Overlege Kristin Helset (vara)

Lege Sylvi Torvund spesialist i allmenntmedisin

Haukeland Sykehus

Overlege Ingeborg Bachmann
Overlege Christian Busch
Overlege Jürgen Geisler
Prof. dr. med. Lars A. Akslen

Rikshospitalet Radiumhospital HF

Overlege Kari Dolven Jacobsen (Leder fra 2005)
Photobiolog Egil Kvam
Overlege Hans Petter Gullestad
Overlege Lovise Mæhle
Prof. dr med. Steinar Aamdal
Overlege Per Helsing
Overlege Ragnar Solberg Faye (vara)

Ullevål Universitetssykehus HF

Overlege Ingrid Roscher
Klin stipendiat Anne Olaus Olsen (vara)
Seksjonsoverlege Erik Trondsen
Seksjonsoverlege Hilde Heen Sommer
Overlege Sissi Espetvedt (vara)
Overlege Michael Schneider

Høvik 7. Februar 2007

Per Helsing

Vi har av praktiske hensyn lagt samme inndeling til grunn for våre anbefalinger, som de beskrevet i britiske "Guidelines" utarbeidet av britiske hudleger og plastikkirurger.
Br J Dermatol 2002; 146: 7-17.

Level Type of evidence

- Ia Evidence from meta-analysis of randomized controlled trials
- Ib Evidence from at least one randomized controlled trial
- Ila Evidence from at least one well-designed controlled study without randomization
- Ilb Evidence from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
- III Evidence from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies
- IV Evidence from expert committee reports or opinion and/or clinical experience of respected authorities

Grade of recommendation

- A There is good evidence to support the use of the procedure
- B There is fair evidence to support the use of the procedure
- C There is poor evidence to support the use of the procedure
- D There is fair evidence to support the rejection of the use of the procedure
- E There is good evidence to support the rejection of the use of the procedure

Kapittel 2 Historikk

Revidert November 2005, Hilde Heen Sommer

Pigmenterte metastaser fra melanom har vært påvist i kranie- og rørknokler fra inkaindianere. Knoklene er vurdert til å være 2400 år gamle. Fra Hippokrates tid foreligger det i Europa beskrivelser som passer med melanom.

Den første som rapporterte om en pasient med malignt melanom var John Hunter (1728-1793), men han beskrev ikke sykdommen som malignt melanom. Han fjernet en tumor fra en 35 år gammel mann's kjevevinkel og preparatet som oppbevares i museet til Royal College of Surgeons of England er senere mikroskopert og verifisert som metastase fra malign melanom.

I 1820 var William Norris (1792-1877) trolig den første som i engelsk medisinsk litteratur gir en klinisk beskrivelse av malignt melanom. Sykdommen ble da beskrevet som melanose.

William Handley (1872-1962) gav i 1907 retningslinjer for kirurgisk behandling av malignt melanom. Han beskrev vid lokal eksisjon av primærsvulsten, regional lymfeknute disseksjon og amputasjon i utvalgte tilfeller. Hans artikkel var et viktig historisk dokument fordi det dannet basis for behandlingen av malignt melanom i 50 år før det ble stilt spørsmål ved denne behandlingen.

I 1870 og 1880 årene hadde mange av keltisk opprinnelse emigrert til Australia, mange var rødblonde og bleke i huden. Da klesmoten skiftet i første tredjedel av forrige århundre, fra lange bukser og lange ermer til shorts og korte ermer blant innvandrerne i Australia, ble solforbrenning hyppigere. Malignt melanom økte i antall i Australia, og store materialer av pasienter med melanom ble studert.

I 1952 henledet den australske lege Vincent McGovern (1915-1983) (McGovern) oppmerksomheten på forholdet mellom malignt melanom, soleksponering og hudtype. I tillegg beskrev han tumortykkelse og ulcerasjon og deres relasjon til prognose.

I 1969 publiserte den amerikanske patolog Wallace Clark (1924-1997) sine 5 infiltrasjonsnivåer for malignt melanom og korrelerte dem til prognose.

I 1970 beskrev patologen Alexander Breslow (1928-1980) relasjonen mellom tykkelsen av malignt melanom og prognosen. I dag er det primært Breslows inndeling men også Clarks nivåer som danner basis for patologenes T- klassifikasjon i sine beskrivelser til klinikerne.

Flere detaljer i melanomets historie finnes i referanse Balch.

I Norge fant Olbjørn Klepp og Knut Magnus i en case controlundersøkelse blant 78 MM- pasienter og 131 kontroller, at melanompasientene tolererte soleksponering dårligere enn kontrollene og hadde større tendens til å danne fregner (Klepp).

Referanser:

Balch et al: Cutaneous melanoma. Quality Medical Publishing. Inc. Fourth edition, 2003

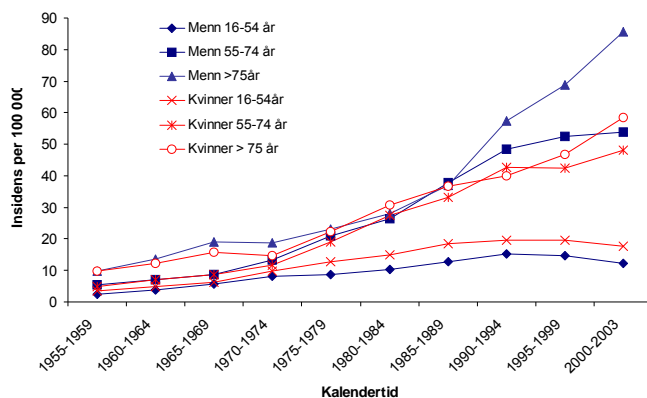
Klepp O, Magnus K: Some environmental and bodily characteristics of melanoma patients. A case control study. Int J Cancer 1979; 23: 482-86.

McGovern VJ: Melanoblastoma. Med J Austral 1952; 1: 139-142.

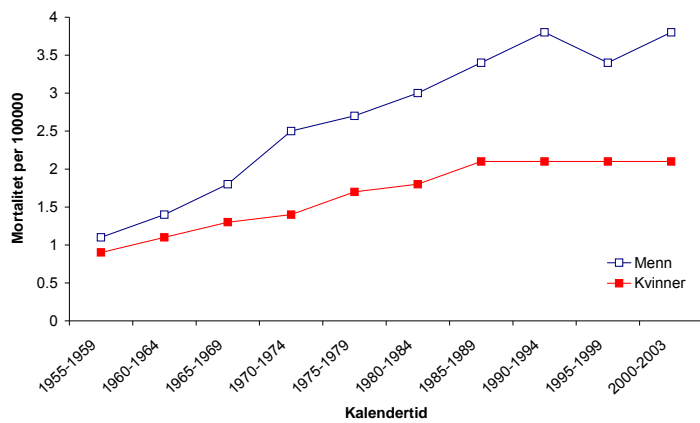
Kapittel 3 Epidemiologi

Revidert November 2005, Trude Eid Robsahm og Tom Børge Johannesen

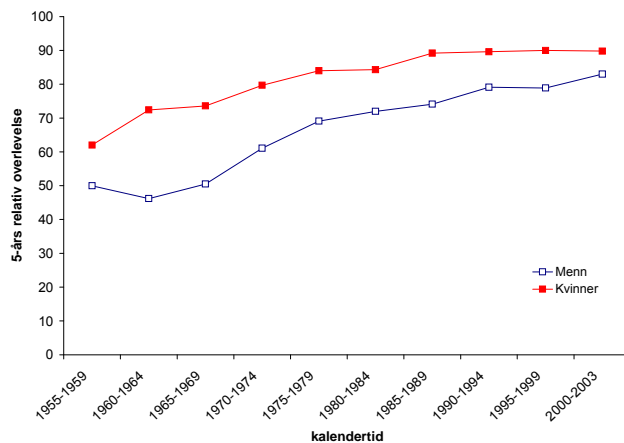
Malignt melanom er blant de kreftsykdommene hvor det har vært størst insidensøkning siden Kreftregisteret ble opprettet. I 1955 var det 2 tilfeller av malignt melanom per 100 000 innbyggere mens det i 2003 var ca 16 (Cancer in Norway 2003). Historisk har malignt melanom vært hyppigere forekommende blant kvinner, men dette er et mønster som er i ferd med å jevne seg ut. I 2003 registrerte Kreftregisteret 1 008 nye tilfeller av malignt melanom. I aldersgruppen 15-54 år er dette den nest hyppigst forekommende kreftformen for begge kjønn samlet. Melanom er mer enn dobbelt så hyppig forekommende i Sør-Norge sammenlignet med Nord-Norge (Robsahm). Insidensen av malignt melanom i Norge er blant de høyeste, både i Europa og på verdensbasis (de Vries 2003 & 2004). Likevel kan utviklingen kan tyde på at insidensraten her i landet ikke øker like mye som før. For yngre voksne ser insidensraten ut til å være avtagende, mens den fortsatt stiger for eldre aldersgrupper, særlig blant menn (Cancer in Norway 2003). I andre populasjoner rapporteres det fortsatt økende insidens (MacKie).



Mortaliteten av malignt melanom er lav sammenlignet med andre kreftformer, men også denne har økt siden tidlig på åttitallet (Cancer in Norway 2003). Dette tilsier at økning i insidens trolig ikke bare kan tilskrives forbedret diagnostikk og endringer i diagnosekriterier (de Vries 2003). Mortalitetsraten er noe høyere for menn enn for kvinner, noe som kan delvis forklares med at menn kommer senere til lege har mer avansert sykdom ved diagnose.



Det har vært en kontinuerlig økning i overlevelse fra malignt melanom i Norge, gjennom hele perioden (1955-2003). I 2003 er 5-års overlevelse for melanom 80% og 90%, for henholdsvis menn og kvinner (alle stadier samlet).



Prevalensen av pasienter i live etter behandling av malign melanom økte fra 35 per 100,000 (1,345/3,887,779) i 1970 til 285 per 100,000 (13,041/4,575,329) i 2003.

Referanser

Cancer in Norway 2003 (2005) Cancer Registry of Norway, Institute of population-based cancer research. Oslo, Norway.

de Vries E & Coebergh JW (2004) Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 40: 2355-66.

de Vries E, Bray F, Coebergh JWW in DM (2003) Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1969-1997: rising trends in incidence and mortality, but recent stabilisations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 107: 119-26

MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolsen M, Evans A et al. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 2002; 360: 587-91.

Robsahm TE & Tretli S (2001) Cutaneous malignant melanoma in Norway: variation by region of residence before and after the age of 17. *CCC* 12: 569-76.

Kapittel 4 Etiologi

Revidert November 2005 Helsing

Familiær disposisjon

5-10 % av maligne melanomer (MM) antas å forekomme familiært. Definisjonen på en melanomfamilie vil variere noe, men som regel kreves 2 personer som er første grads slektninger eller minst 3 familiemedlemmer med melanom. Halvparten av alle melanomfamilier viser kobling til kromosom 9p21, og allerede i 1994 fant man at affiserte i disse familiene hadde kimbane-mutasjoner i CDKN2A, et gen som koder for tumor suppressor proteinene p16 og p14ARF, hvor p16 mutasjonene antas å være de viktigste (Kamb). CDKN2A mutasjoner har høy penetrans, og ca 30 % av mutasjonsbærere vil ha utviklet melanom ved 50 års, ca 70 % ved 80 års alder.

Penetrans varierer med geografi (Bishop T).

Melanomfamilier uten kobling til 9p21 har per 2006 intet kjent genetisk grunnlag, og disse familiene er nylig underkastet nye koblingsanalyser, hvor et mulig kandidat område er lokalisert til kromosom 1p22 (Gillanders).

Mutasjoner i CDK4, et onkogen, har svært liten prevalens, men regnes også å ha høy penetrans. Kun 7 familier i verden er beskrevet i 2005, men en av disse er norske (Molven, Grimstvedt, Akslen).

Mutasjoner i CDKN2A og CDK4 har svært lav prevalens (<1 %) ved sporadiske melanom, og det vil ikke være aktuelt å gjøre genetiske undersøkelser på kimbane mutasjoner i denne gruppen. Testing anbefales i dag kun for personer i melanomfamilier som ønsker å inngå i kliniske studier eller nasjonalt melanomregister. Norsk Melanomgruppe stiller seg her bak anbefalingene fra The Melanoma Genetics Consortium, Genomel.

Medfødte føflekker

Medfødte nevi forekommer hos ca. 1 % av nyfødte, majoriteten av disse er små. Inndeling basert på størrelse varierer dessverre i ulike studier, men National Institute of Healths (NIH) inndeling følges av flere forfattere (små < 1,5 cm/ mellomstore 1,5-20 cm/ store, såkalte "kjempenevi" > 20 cm). Det er i dag ikke mulig å gi definitive anbefalinger for håndtering av medfødte nevi. Ingen har med sikkerhet kunnet påvise økt risiko for utvikling av melanom i små og mellomstore nevi. Det eksisterer flere registre over slike nevi, og rapporter fra disse kohortene har ikke kunnet dokumentere økt risiko, og om slik foreligger, må risikoen være liten.

Store medfødte nevi har økt risiko for malignitetsutvikling, livstidsrisiko er beregnet til 9 % (Marghoob). Mange av disse melanom vil oppstå i barneårene, og lokalisasjon kan være utenfor selve nevus. Store medfødte nevi med bakre aksial lokalisasjon (midtlinjen på hodet og over columna) har økt risiko for neurokutan melanocytose, spesielt om nevus har satellitter. Nevi med slik lokalisasjon bør utredes med CT/MR for å påvise leptomeningeal affeksjon. Slik affeksjon kan gi neurologiske skader, endre trykkforholdene i sentralnervesystemet og øke risiko for melanom i leptomeninges.

Små og mellomstore medfødte nevi kan observeres uten kirurgisk behandling. Kirurgi kan utføres om pasient/foreldre ønsker slik behandling, og en kan oppnå et kosmetisk akseptabelt resultat. Små og mellomstore nevi kan eksisteres i pubertetsalder.

Store medfødte nevi bør kontrolleres regelmessig, og det bør gjøres biopsi av alle medfødte nevi dersom klinisk mistanke om malignitetsutvikling foreligger.

Atypiske nevi (dysplastiske nevi)

Nevi kan beskrives som atypiske basert på kliniske og/eller histologiske kriterier. En klinisk atypisk nevus er minst 5 mm stor, er asymmetrisk, har uregelmessig avgrensning og fargevariasjon. Eksisjon av atypiske nevi anbefales ikke, med mindre det kan foreligge mistanke om malignitet. Dersom pasienter med atypiske nevi har melanom i nær familie, bør pasienten henvises til hudlege for informasjon og eventuell oppfølging.

Atypisk nevus/dysplastisk nevussyndrom

Familiær forekomst av atypiske nevi kategoriseres som atypisk nevussyndrom (AMS - atypical mole syndrome). AMS brukes i dag som fellesbetegnelse på "BK mole syndrome", FAMMM syndrome, dysplastic nevus syndrome m.fl. National Institute of Health(NIH) definerer AMS som:

- Forekomst av malignt melanom hos en eller flere 1. eller 2. grads familiemedlemmer.
- Høyt antall nevi, helst over 50, som inkluderer atypiske nevi.
- Nevi som tilfredsstillt krav til histologisk atypi.

NIH stiller derfor kliniske og histologiske krav til AMS. Forekomst av atypiske nevi gir økt risiko for utvikling av MM. Denne risikoen varierer og må vurderes sammen med forekomst av MM i familien (Slade). Atypiske nevi forekommer relativt hyppig i befolkningen og bør ikke dramatiseres. Relativ risiko for utvikling av MM hos personer med atypiske nevi og fravær av MM i familien er relativt lav, når man har korrigert for andre risikofaktorer. Den største risiko for utvikling av MM er funn av atypiske nevi hos personer fra familier med to eller flere medlemmer som har hatt MM. Det er fortsatt uavklart om isolerte atypiske nevi kan regnes som potensielle forstadier til MM, eller om disse er indikatorlesjoner for en hudtype som lettere utvikler atypiske nevi og MM.

UVA/UVB stråling

Epidemiologiske studier gir sterke holdepunkter for at sollys er av betydning for utvikling av MM. Aksjonsspekteret for melanom-induksjon er ikke kjent, men en antar at ultrafiolett (UV) stråling er viktigst. UV-stråler er samtidig den viktigste kjente ytre risikofaktor. De epidemiologiske studiene dokumenterer en høyere forekomst av MM innen samme populasjoner med fallende breddegrad. Andre forfattere underbygger denne teorien gjennom studier av klesvaner og spesiell eksposisjon. Ortodokse jøder som bærer mørke klesplagg, har lavere forekomst av melanom enn ikke-ortodokse. Langtransportsjåførere i Australia har større risiko for å utvikle melanom på den siden av kroppen som eksponeres gjennom bilvinduet.

De kortbølgede UVB strålene oppfattes av de fleste som viktigst for MM- induksjon hos mennesket, men aksjonsspekteret diskuteres. Studier på fisk har vist at UVA alene kan indusere melanom.

Korte, intense eksponeringer for UV lys på hud som ikke er pigmentert eller fortykket som følge av UVB påvirkning, øker risiko for melanom mest. Aktivitet som medfører slik eksposisjon, eksempelvis sydenturer i vinterhalvåret, vil derfor øke risikoen for MM. Studier fra Australia og Danmark viser at solforbrenninger i barne- og

ungdomsårene er viktigere for melanomutvikling enn forbrenninger som skjer senere (Elwood).

Solarier – se kapittel 5 Forebyggelse

Graviditet/p-piller

Tidligere ble det antatt at forløpet av MM kunne påvirkes av hormoner. På denne bakgrunn ble det gjennomført kontrollerte kliniske studier for å finne effekt av tidligere graviditeter/aktuell graviditet/ fremtidige graviditeter på prognosen ved melanom. Disse kontrollerte studier har ikke kunnet dokumentere at graviditeter påvirker prognosen ved MM. Bruk av orale kontraseptiva påvirker ikke risiko for utvikling av MM (Holly).

Kjemikalier/yrke

Det foreligger en rekke studier som assosierer kjemikalier til forekomst av MM (Rockley). Kjemikalierne antas å fungere som komplette karsinogener, initiatorer eller promotorer. Aktuelle kjemikalier har vært polycykliske hydrokarboner, skjæreoljer, vinylchlorid monomerer, polyvinylchlorid, asbest, arsenikk m.fl. Yrker med slike eksposisjoner er også antatt å kunne gi økt risiko for melanomutvikling. Det er rapportert økt forekomst av MM blant deler av befolkningen som har arbeid innendørs og økonomi til feriereiser, forhold som medfører intermitterende UV eksponering.

Referanser

Bishop T. Geographical Variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 894-903.

Elwood JM. Melanoma and sun exposure: an overview of the published studies. *Int J Cancer* 1997; 73: 198-203.

Gillanders E. Localization of a novel melanoma susceptibility locus to 1p22. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 301-13.

Holly EA. Cutaneous melanoma in women. Reproductive factors and oral contraception use. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 943-50.

Kamb A. Analysis of the p16 gene as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility. *Nat Genet* 1994; 8: 23-6.

Marghoob AA. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. *Arc Dermatol* 1996; 132: 170-5.

Molven A, Grimstvedt MB, Akselen A et al. A large Norwegian family with inherited malignant melanoma, multiple atypical nevi, and CDK4 mutation. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 44: 10-8.

Rockley PF. Non risk factors for malignant melanoma. Chemical agents, physical conditions and occupation. *Int J Dermatol* 1994; 33: 398-405.

Slade J. Atypical mole syndrome: Risk factor for cutaneous malignant melanoma and implications for management. *J AM Acad Dermatol* 1995;32: 479-94.

Kapittel 5 Forebygging

Revidert november 2005 Helsing

Primær forebyggelse

Den dramatiske økning i antall maligne melanom har medført en økt bevissthet i befolkningen om sammenhengen mellom soling og melanom. Fra land som Australia og Norge rapporteres det nå om fallende insidens i yngre kohorter. Dette kan være et resultat av adferdsendringer med mindre direkte soleksposisjon og bruk av solbeskyttende midler.

Solkrem

Solkremer inneholder fysiske eller kjemiske filtre, som reflekterer eller absorberer UV strålingen. Solkremer er vist å redusere DNA skader i huden etter eksposisjon for UV lys, redusere UV induert immunsuppresjon, redusere utvikling av føflekker (den sterkeste isolerte risikofaktor for utvikling av melanom) redusere aldringsforandringer i huden, redusere forekomst av aktiniske keratoser og plateepitel carcinom (Kullavanijaya P).

Det er ikke vist at solkremer reduserer forekomsten av melanom, men mange mener dette skyldes metodologiske problemer ved case-control studier. Det regnes som praktisk umulig og uetisk å lage en prospektiv, kontrollert studie for å avklare sammenhengen mellom solkrembruk og melanom.

En nylig publisert meta-analyse av de viktigste publikasjoner fra 1966 til 2003, konkluderer med at det ikke er grunnlag for å si at det er en sammenheng mellom bruk av solbeskyttelses krem og utvikling av melanom (Dennis LK).

FDA (Food and Drug Administration), AAD (American Academy of Dermatology) og vår egen Kreftforening anbefaler bruk av solkrem hvis fysisk beskyttelse ikke er mulig eller hensiktsmessig. Norsk Melanomgruppe stiller seg bak denne anbefalingen.

Solkrem anbefales for å redusere risiko for utvikling av malignt melanom.

(Evidensgrunnlag C III)

Solarier

Bruk av solarier medfører økt eksposisjon for UV-stråler i huden. Solariene emitterer hovedsaklig langbølget UV-lys (UVA), men også en fraksjon kortbølget UV-lys (UVB). UVA er sannsynligvis ikke like kreftfremkallende som UVB, men gir desto mer aldringsskader i huden med rynker og tapt elastisitet. En rekke studier er gjort for å undersøke sammenhengen mellom solariebruk og forekomst av melanom. En fersk meta-analyse konkluderer med økt risiko for solariebrukere (Gallagher), og en oversiktsartikkel over alle publikasjoner om emnet fra 1997 har samme konklusjon (Elwood). Det hersker imidlertid ikke full enighet om risiko ved bruk av solarium, og en europeisk studie av året viser ingen økt risiko (Battaile). Årsaken til de forskjellige konklusjoner skyldes metodologiske problemer knyttet til denne type studier.

Norsk Melanomgruppe fraråder bruk av solarier på bakgrunn av de kjente skader UV-stråler forårsaker i huden og konklusjoner i ovennevnte studier. Vi anbefaler spesiell varsomhet for personer under 18 år, da UV eksposisjon i barneår sannsynligvis er av spesiell betydning.

Bruk av solarium bør unngås for å redusere risiko for utvikling av malignt melanom.

Personer under 18 år bør ikke bruke solarium.

(Evidensgrunnlag C III)

Vitamin D

I løpet av det siste tiåret er det publisert studier som viser redusert forekomst av spesielle kreftsykdommer med fallende breddegrad, innen for de samme populasjoner, motsatt av hva en finner for melanom. I Norge har en funnet bedre prognose for melanom diagnostisert på ettersommer og høst, i forhold til senvinteren. Forfatterne av disse studiene diskuterer hvorvidt vitamin D kan ha en forebyggende effekt på utvikling av visse kreftsykdommer, og om vitamin D kan bedre prognosen ved melanom.

Vitamin D aktiveres i huden av bølgelengder innen UVB-området, og nivåene er høyere om sommeren. Sammenhengen mellom redusert forekomst av visse typer kreft og en bedret prognose ved melanom er indirekte og derfor usikker, og råd og informasjon vedrørende vitaminets rolle for utvikling av kreft og prognose bør fortsatt være forsiktig. Det er ikke undersøkt i hvilken grad vanlige solarier (UVA) øker vitaminnivåene.

Bruk av solarium i vinterhalvåret for å øke vitamin D nivåer kan ikke anbefales.
(Evidensgrunnlag C III)

Sekundær forebyggelse

Økt bevissthet og kunnskap i befolkningen om faresignaler ved melanom, gjør at personer med melanom kommer tidligere til diagnose i dag enn tidligere. Resultatet er en betydelig bedret prognose. Antall tykke melanom med dårlig prognose er dessverre relativt konstant, og gruppen domineres av eldre menn. Tiltak for å nå denne gruppen mangler.

Referanser

Battaile V. A multicentre epidemiological study of the sunbed use and and cutaneous melanoma in Europe. Eur J Cancer 2005; 41: 2150-4.

Dennis LK. Sunscreen use and the risk for melanoma: A quantitative review. Ann Intern Med 2003; 139: 966-78.

Elwood JM. Melanoma and sun exposure: an overview of the published studies. Int J Cancer 1997; 73: 198-203.

Gallagher RP. Tanning beds, sunlamps and risk of malignant melanoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 562-6.

Kullavanijaya P. Photoprotection. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 937-58.

Kapittel 6 Histopatologisk diagnostikk

Revidert februar 2006 Akslen

Klassifikasjon av maligne melanomer

Den tradisjonelle histologiske klassifikasjon av maligne melanomer i hud baserer seg i hovedsak på tilstedeværelsen av en in situ-komponent og utseendet av denne, eller fravær av en slik komponent. Enkelte melanomer kan likevel være vanskelig å klassifisere. Melanomene inndeles i fire hovedtyper, i tillegg til sjeldnere varianter:

1. Malignt melanom av superfisiell spredningstype
2. Nodulært malignt melanom
3. Lentigo maligna melanom
4. Akralt lentiginøst melanom

In situ komponent.

Ved malignt melanom av superfisiell spredningstype har epidermis varierende tykkelse, men den er ikke atrofisk. Her sees vekst av ofte relativt store epiteloide, atypiske melanocytter langs basallaget, dels lineært, dels som større og mindre, konfluerende reder. I tillegg sees pagetoid vekst av lignende (atypiske) celler oppover i epidermis, helt opp i granulær-cellelaget. In situ-komponenten (epidermal komponent) finnes utenfor den invasive del av tumor, enten utbredt hele veien rundt denne eller bare som et asymmetrisk fokus. Det er derfor viktig for korrekt klassifikasjon at tumor fjernes in toto.

Ved nodulært malignt melanom er det ingen primær vekst av tumorceller i epidermis til siden for den invasive del av tumor, selv om en kan se (sekundær) innvekst over tumor eller i kanten av denne. Epidermal affeksjon kan mangle helt.

Ved lentigo maligna melanom er epidermis tynn og atrofisk, og det skal være tydelige tegn på aktinisk skade av bindevevet i underliggende dermis (solar elastose). Det sees en overveiende lineær, enlaget eller flerlaget vekst av atypiske epiteloide eller spolfornede melanocytter langs basallaget av epidermis og øvre del av hårfolliklene, og enkelte reder kan sees.

Ved akralt lentiginøst melanom har epidermis preg av regionen (fotsåle/håndflate, tå/finger, subungualt), det vil si at den er tykk med forlengede retelister. Langs basallaget sees økt mengde relativt store, enkeltliggende, atypiske melanocytter, ofte med melaninholdige dendritter, eller lineær vekst av noe mindre, atypiske epiteloide melanocytter.

Invasiv komponent.

Den invasive del av melanomet kan variere betydelig i utseende, avhengig av type, men også innenfor hver hovedtype av melanomer. Det kan være diffus el. knutet vekst av tumorceller, og disse kan være epiteloide og/eller spolfornede, små eller store, av og til flerkjernede. Uvanlige celletyper kan sees, som signetringceller, og formasjoner som ligner kjertler og kar kan forekomme. Cellene kan inneholde tydelig melaninpigment eller mangle dette (amelanotisk melanom). Det siste gjelder særlig nodulære melanomer.

Desmoplastisk melanom er en variant av spolcellet melanom som alltid er i vertikal vekstfase (se senere) og ofte amelanotisk. Tumor kan utgå fra lentigo maligna melanom eller akralt lentiginøst melanom og finnes derfor særlig på hode og hals hos eldre personer. Det sees dyp og diffus (ofte neurotrop) infiltrasjon i et cellerikt, fibrøst stroma, og dette krever særlig stor eksisjonsbredde.

Hvis det dermale tumorvevet ikke henger tydelig fast på undersiden av epidermis, og især hvis man samtidig ikke finner noen epidermal tumorkomponent, bør patologen vurdere muligheten av at tumor representerer en melanommetastase. Hvis man heller ikke finner sikkert melaninpigment, må det immunhistokjemisk undersøkelse til for å kunne sikre diagnosen malignt melanom.

Karakterisering av maligne melanomer

Histologisk informasjon er viktig for behandling og videre vurdering av melanompasienter. Mengden av tumorvev indikerer den forventede prognose. De viktigste variable er tumortykkelse og ulcerasjon, men infiltrasjonsdybde etter Clark, vekstfase og andre forhold bør også vurderes og rapporteres (se nedenfor).

1. Tumortykkelse (ad modum Breslow).

Tumortykkelse regnes fortsatt for å være den viktigste histologiske enkeltfaktor. Denne måles (helst med mikrometer montert i mikroskopet) som vertikal avstand fra toppen av granulærcellelaget til den dypeste dermale tumorcelle og angis i millimeter med én desimal. Satellitter i dermis skal inkluderes. Ved ulcerasjon skal det måles fra bunnen av ulcerasjonen. Junctional utbredelse ned langs hårfollikler skal ikke regnes med. Vurderingen av tumortykkelse er ofte usikker/umulig når det foreligger regressive forandringer i tumor; en kan her angi to mål, ett medregnet regressiv sone. Det kan også være problematisk å vurdere tykkelse dersom man har en antatt benign komponent i tillegg og grensen mellom de to ikke er distinkt. Ved stor usikkerhet bør dette drøftes, og man kan i tillegg til tumormål angi maksimal tykkelse. Grovt sett kan en si at prognosen er god når tumortykkelse er < 2 mm. Denne erfaringen er bakgrunn for de gjeldende anbefalinger vedrørende størrelsen av utvidet eksisjon som for tiden relateres til tumortykkelse.

2. Infiltrasjonsdybde (Clark´s nivåer)

Nivå 1: Kun intraepidermal vekst (in situ).

Nivå 2: Infiltrasjon i øvre papillære del av dermis.

Nivå 3: Den infiltrerende vekst utfyller hele den papillære dermis som er fortykket.

Karpleksus på grensen til underliggende retikulære dermis presses nedover.

Nivå 4: Infiltrasjon ned i retikulære dermis.

Nivå 5: Infiltrasjon ned i subkutant vev.

Patologen skal tilse at de fremstilte histologiske snitt er representative for tumors vekstmåte og utbredelse forutsatt at hele tumor er sendt inn. Snittene skal omfatte området med antatt dypest infiltrasjon. Hvis det foreligger et in situ-melanom (nivå 1) er det ingen fare for metastasering. Stort sett forverres pasientens prognose med økende dybdevekst av tumor. Ved polyppøse melanomer kan det foreligge et misforhold mellom Breslow og Clark, og det er viktig at begge oppgis. Dette gjelder også ved ulcerasjon. I tillegg vil tykkelse av hudens ulike lag variere etter lokalisasjon, og dette tilsier at både Breslow og Clark bør rapporteres.

3. Tumors vekstfase

Clark og medarbeidere har beskrevet hvordan maligne melanomer gjennomgår forskjellige faser under sin utvikling, og begrepene horisontal (radial) og vertikal vekstfase ble lansert. Melanomer i horisontal vekstfase regnes for å være "lavgradig" maligne med et svært lite metastaseringspotensial og omfatter såvel in situ-melanomer som melanomer med begrenset invasiv vekst (som regel kun i øvre del av dermis). Melanomer i vertikal vekstfase må oppfattes som mer "høygradig" maligne med økt risiko for metastasering. For svulster med en relativt begrenset invasiv komponent er det derfor viktig å avgjøre hvorvidt det foreligger horisontal eller vertikal vekstfase. Ved vertikal vekstfase finnes større reder og dominante knuter, og tumorcelle-aggregatene skal være større enn det største epidermale redet. Funn av dermale mitoser (i sikre tumorceller) indikerer en vertikal fase. Disse forandringene kan være fokale. Selv om de fleste melanomer som eksideres nå er relativt tynne, kan man påvise vertikal vekstfase blant melanomer helt ned til 0,5 mm i tykkelse. Det er særlig viktig å vurdere vekstfase ved tynne melanomer <1.5mm, Clark's nivå 2-3. Derved kan man skille ut lesjoner i vertikal vekstfase med forventet dårligere prognose enn tilsvarende melanom i horisontal vekstfase med samme tykkelse. I tilfeller der en patolog f.eks. har stilt diagnosen "Invasivt malignt melanom, superfisiell spredningstype med tykkelse 0,7 mm", bør kliniker spørre patologen om det histologiske bildet indikerer horisontal eller vertikal vekstfase.

4. Andre faktorer ved primærtumor.

Histologisk type: I henhold til tradisjonell klassifikasjon av melanomer gir tumortypen i seg selv ingen selvstendig informasjon om pasientens prognose. Imidlertid vil nodulære melanomer ofte være relativt tykke med ulcerert overflate, og dermed er denne typen knyttet til en dårligere prognose. Det motsatte er tilfellet ved f.eks. lentigo maligna melanom, som vanligvis utvikler seg fra lentigo maligna over lang tid og derfor gjennomgående er tynne.

Ulcerasjon: Uavhengig av tumortykkelse er ulcerasjon forbundet med dårligere prognose og er nå inkludert i TNM-systemet

Karinnvekst: Denne variabel er i en rekke studier vist å ha prognostisk betydning og bør derfor registreres.

Lymfocytinvasjon: Dette er også vist å ha prognostisk betydning og bør derfor kommenteres i beskrivelsen.

En rekke andre histologiske variable og tumorbiologiske markører er studert i melanomer, og en del av disse har prognostisk betydning. Betydningen av de biologiske markørene, for eksempel proliferasjonsmarkøren Ki-67, er ikke endelig klarlagt, selv om denne kan være til noe hjelp ved vurdering av usikre lesjoner (benign/malign). Av de mer tradisjonelle variable bør man vurdere og kommentere mitotisk aktivitet (i de mest aktive områder; angis som antall per mm²), tilstedeværelse av nekrose, og regresjon. Tumorsatellitter bør også registreres. Funn av neurotropisme (tumorvekst langs nerver) bør rapporteres da dette kan ha direkte betydning for kirurgisk behandling. For flere detaljer vises det til "Veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster, Den norske lægeforening, 2001", nyere tekstbøker, og originallitteratur.

5. Lymfeknuter.

Ved utført lymfeknutetoilette bør det undersøkes minst 10 lymfeknuter hvis mulig. Det angis hvor mange lymfeknuter som er undersøkt, og hvor mange som er tumorinfiltrert. Det er hevdet at ekstra-nodal tumorvekst har betydning for prognose og dermed behandling, men dette er så langt ikke godt dokumentert. Enkelte klinikere ønsker likevel at ekstra-nodal vekst angis.

Det er foreløpig ikke enighet om rutinemessig operasjon og undersøkelse av vaktpostlymfeknuter ved melanomer (i Norge). Dersom denne prosedyren blir aktuell, vil NMG's patologi-gruppe måtte komme med anbefalinger vedrørende teknikk og histologisk vurdering. Dersom man deltar i multisenterstudier hvor dette kreves, må patolog følge de rutiner for undersøkelse som den aktuelle protokoll tilsier.

Diagnoseelementer

1. Histologisk type, invasiv eller in situ, vekstfase.
2. Tumortykkelse, ved invasjon (Breslow), i tiendedels mm.
3. Infiltrasjonsdybde (Clark's nivå 1-5).
4. Ulcerasjon (påvist/ikke påvist)
5. Andre faktorer (karinnvekst, lymfocytinfiltrasjon, andre)
- 6.. Reseksjonsrender.
7. Lymfeknutestatus.

Histopatologisk TNM-koding (6. utgave, 2002)

Det vil vanligvis være kliniker som foretar TNM-klassifikasjon, og patolog må påse at tilstrekkelig informasjon rapporteres. Siste utgave av TNM-klassifikasjonen er noe revidert i forhold til tidligere. Dette gjelder både pT og pN (se Appendix 1).

- pT - primærtumor , pN - regional lymfeknute , pM - fjernmetastase
- Satellitter. Dette er tumorreder eller knuter (makro el. mikro) innenfor 2 cm av primærtumor.
- In-transit metastaser. Dette er tumorreder eller knuter i hud el. underhud mer enn 2 cm fra primærtumor, men innenfor området til regionale lymfeknuter.

Referanser:

Balch CM 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):3622-34.

Bostad L (red.). Veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster. Den norske lægeforening, 2001, side 10-16.

Clark WH, Elder DE, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. J Natl Cancer Inst. 1989;81(24):1893-904.

Cochran AJ et al. Recommendations for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of cutaneous melanoma. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Am J Clin Pathol. 1998;110(6):719-22.

Elder DE, Murphy GF: Atlas of tumor pathology. Series 3, volume 2. Washington, Armed Forces Institute of pathology, 1991.

Mooi WJ, Krausz T: Biopsy pathology of melanocytic disorders. London, Chapman & Hall Medical, 1992.

Kapittel 7 Klinisk presentasjon og diagnostikk

Revidert november 2005 Bachmann

Prognosen ved malignt melanom er i stor grad knyttet til sykdommens stadium på diagnosetidspunktet. Ved lokalisert sykdom, særlig dersom tumor er i radial vekstfase, er prognosen svært god, mens det motsatte er tilfelle ved disseminert sykdom. Tidlig diagnose og kirurgisk behandling er derfor av avgjørende betydning for overlevelse ved malignt melanom.

Diagnostikk og prøvetakning

Adekvat klinisk undersøkelse sammenholdt med anamnestiske opplysninger kan gi mistanke om malignt melanom, men den endelige diagnose baseres på histopatologisk undersøkelse av eksisjonsbiopsi av lesjonen. I spesielle situasjoner, for eksempel tumorlokalisasjon i ansikt, hos eldre, svekkede individer eller ved mistanke om malignitetsutvikling i en liten del av en stor lesjon (for eksempel kongenitt kjempenevus), kan det være aktuelt med en begrenset biopsi (insisjonsbiopsi/stansebiopsi) til histologisk diagnostikk. Tangentielle biopsier ("shave-biopsier") frarådes fordi angivelse av tumortykkelse ad modum Breslow da ikke er mulig. Eksisjonsbiopsi av pigmenterte lesjoner der utvikling av malignt melanom ikke kan utelukkes bør kunne utføres av allmennlege eller hudlege, men ved spesielt store lesjoner eller beliggenhet på kosmetisk utsatte steder, som for eksempel i ansikt, bør eksisjon foretas av kirurg/plastikkirurg.

ABCD-regelen

I mange tilfeller har pasienten eller pårørende lagt merke til endringer i en eksisterende nevus, eller rask tilkomst av en ny, pigmentert lesjon. Endringene kan være økning i størrelse eller fargeforandring i en nevus, eller tilkomst av blødning, sår eller endret sensasjon som kløe, smerter, stikninger etc. Den kliniske presentasjon av malignt melanom er variabel, men grundig anamnese sammenholdt med klinisk undersøkelse og evt. dataassistert bildeanalyse, vil kunne bidra til at diagnosen mistenkes. Dermatostkopi krever erfaring og trening, og anbefales først og fremst brukt av hudleger og andre med spesiell kompetanse og interesse innen pigmenterte hudlesjoner.

Ved undersøkelse av suspekterte hudlesjoner vil en systematisk tilnærming være nyttig, for eksempel bruk av den såkalte ABCD-regelen:

- A for Asymmetry
- B for Border irregularity
- C for Colour variegation
- D for Diameter > 6 mm

Enkelte legger også til E for Evolution (Abbasi) og det er vist at over 2/3 av pasienter med nodulære melanom selv har merket endringer i den pigmenterte lesjonen.

Inndeling

Malignt melanom deles inn i undergrupper ut fra kliniske og histologiske kriterier:

- Superficielt spredende malignt melanom. Malignt melanom av superfisiell spredningstype utgjør den største gruppen diagnostiserte melanom (ca. 70 %). Melanomet presenterer seg som en lett forhøyet, uregelmessig avgrenset og farget, brun til sortblå, evt. helt sort tumor i huden. Melanom av denne typen kan være i radial vekstfase i kort eller lang tid før det blir infiltrerende.
- Nodulært malignt melanom. Nodulære maligne melanom utgjør 10-15% av melanomene og diagnostiseres hyppigst i aldersgruppen 30-60 år. Klinisk fremstår disse som en forhøyet knute med sort til blå farge, evt. med røde partier som stedvis kan bli blåhvite. Nodulære melanomer kan gi opphav til metastaser etter kort tid.
- Lentigo maligna melanom. Lentigo maligna melanom viser seg ved at en lysebrun pigmentering (lentigo solare) i huden over år vokser og blir ujevnt pigmentert og mørkebrun/sort. Dersom histologien kun viser in situ-forandringer brukes betegnelsen lentigo maligna, mens lentigo maligna melanom beskriver et infiltrerende melanom som klinisk ofte vil fremstå med lokal knutedannelse i et fra før brunpigmentert område. Melanom av denne typen finnes på solesponert hud, oftest i ansiktet, hos eldre pasienter. Det oppgis at 5 – 30 % av lentigo maligna melanom blir invasive.
- Akralt lentiginøst melanom. Betegnelsen akralt melanom eller akralt lentiginøst melanom brukes om melanomer som utvikler seg distalt på ekstremitetene, oftest på ikke-eksponert hud som tær, planta pedis, fingre, håndflater eller under negler. Akrale melanomer diagnostiseres ofte sent og prognosen har tradisjonelt vært oppfattet som dårlig ved denne presentasjonsformen.
- Amelanotisk melanom. Amelanotisk melanom er en sjelden melanomform (1.5 – 2 %) og består av celler uten synlig melaninproduksjon. De viser seg som hurtig voksende nodulære tumores med hvitlig til rødlig farge, evt. med ulcerasjon eller blødning. Differensialdiagnostisk må diagnosen særlig vurderes ved mistanke om pyogent granulom, hurtigvoksende fibromer eller kronisk sårdannelse i hud uten kjent årsak. Dette understøtter viktigheten av at alle tumores som fjernes, også av kosmetiske årsaker, sendes til histologisk undersøkelse.

Lokalisasjon

Hos menn forekommer malignt melanom hyppigst på rygg/overkropp, mens det hos kvinner er økt forekomst på legger. Generelt er malignt melanom uvanlig i områder som normalt er tildekket av klær (Fitzpatrick).

Henvisningsrutiner

Som nevnt kan eksisjonsbiopsi (dvs. fjerning av den pigmenterte lesjon med knapp margin) foretas av allmennlege eller hudlege ved mistanke om malignt melanom eller ved forekomst av pigmenterte lesjoner som pasienten mener har forandret seg eller oppstått raskt. Preparatet sendes til histologisk undersøkelse. Dersom mistanken om forekomst av malignt melanom bekreftes histologisk, skal pasienten henvises til kirurg/plastikkirurg for utvidet eksisjon. Det er viktig at det kommer klart frem i henvisningen at det dreier seg om et malignt melanom og kopi av histologibesvarelse bør vedlegges dersom dette er mulig.

Ved mistanke om malignt melanom der allmennlege eller hudlege av praktiske eller operasjonstekniske grunner ikke kan utføre eksisjonsbiopsi, bør pasienten oftest henvises videre. Fra allmennlege skal pasienten vanligvis henvises til hudlege for diagnostisk avklaring, mens hudlegen vil henvises videre til kirurg/plastikkirurg. Som tidligere beskrevet kan det i spesielle tilfeller, f.eks hos eldre, svekkede pasienter, være aktuelt at behandlende lege tar en diagnostisk stansebiopsi fra den suspekerte lesjon. Ved mistanke om malignt melanom bør time normalt tildeles innen to uker fra henvisningen mottas, og problemstillingen må derfor gå klart frem av henvisningen.

Referanser

Abbasi, N.R., et al., Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *Jama*, 2004. 292(22): p. 2771-6.
Fitzpatrick, T., in *Dermatology in general medicine*. 1994, MacGrawhill: New York.

Kapittel 8 Primærbehandling – kirurgisk eksisjon

Revidert November 2005 Christian Busch

Primærbehandling

Eksisjonsbiopsi av en melanomsuspekt hudlesjon skal gjøres ved at hele tumor fjernes med en elliptisk insisjon 2–5 mm ut i normal hud og med en pute av subdermalt fett. Dette gjør en god histologisk undersøkelse av hele tumor mulig, med bestemmelse av Breslows tykkelse, som igjen legger grunnlag for videre kirurgisk behandling. Insisjonsbiopsi, stansebiopsi og laserbehandling anbefales ikke. Primæreksisjonen kan med fordel foregå i primærhelsetjenesten, men ved spesielle lokalisasjoner eller andre omstendigheter er det naturlig å henvise pasienten videre.

Utvidet eksisjon

De siste årene har de anbefalte eksisjonsbreddene for utvidet eksisjon ved histologisk påvist malignt melanom blitt redusert. De fleste defektene som oppstår med dagens anbefalinger kan lukkes direkte. Den utvidede eksisjonen / reeksisjonen bør gjøres ned til underliggende fascie. Det er den målte bredden før insisjonen som gjelder, altså ikke marginen av det fikserte materialet. Såret lukkes på vanlig måte. Noen ganger kan det bli nødvendig å dekke defekten med et hudtransplantat, eventuelt en hudlapp ved rekonstruktiv kirurgisk teknikk. Hvem som skal utføre reeksisjonen, avhenger av lokalisasjon, behovet for marginer og tilgjengelig kompetanse.

Anbefalte hudmarginer ved utvidet eksisjon

Type melanom / Breslow tykkelse	Eksisjonsbredde (in vivo)	
In situ / Lentigo maligna	0,5 cm	level B, grade III
=< 1 mm	1 cm	level A, grade Ib
1 – 2 mm	1cm	level A, grade Ib
2 – 4 mm	2 cm	level A, grade Ib
> 4 mm / Desmoplastisk	2 – 3 cm	level B, grade III

Anbefalingene varierer noe i forskjellige land (AAD, Roberts, Marko). Det er tidligere vist at det er trygt å gå ned til 1 cm ved tumores med Breslow tykkelse 1-2 mm mtp overlevelse (Veronesi 1988, 1991). Videre viser en ny retrospektiv studie på biopsimateriale at det ikke gir økt antall lokal residiv å gå ned til 1 cm margin ved denne tumortykkelsen (McKinnon). Histologisk bekreftet lentigo maligna bør behandles med fullstendig eksisjon pga. muligheten for forandring til invasiv vekst. Hvor fort tilstanden progredierer er usikkert. Derfor kan radioterapi eller observasjon av lentigo maligna være riktig behandling i noen situasjoner. Høy alder, redusert allmenntilstand eller lokalisasjon / utbredelse som gjør kirurgi vanskelig, er forhold man må ta hensyn til.

Kirurgisk behandling av malignt melanom ved spesielle lokalisasjoner

Fjerning av maligne melanomer i ansikt, øre, fingre og tær samt fotsåle er komplisert og krever spesielle hensyn.

Ansikt: I ansiktet setter tilgrensende vitale strukturer og kosmetiske vurderinger en grense for eksisjonsmarginene.

Øre: På øret utføres vanligvis en kileformet reeksisjon. Partiell eller total amputasjon av øret blir reservert store residiv eller malignt melanom med initialt stor utbredelse. Det etterstrebes å beholde øvre del av øre slik at pasientene kan benytte briller.

Brystregion: På et bryst anbefales det at primæreksisjonen blir utført ut fra gjeldene regler for melanom i hud. Svært sjelden er det aktuelt å utføre mastektomi.

Fingre: På fingrene, og særlig tommelfinger, etterstrebes det å beholde så mye av fingrene som mulig. Dersom negleseng er involvert, anbefales det at fingeren blir amputert proximalt for distale interphangialledd, proximalt for tommelens interphangialledd, med minst 1 cm margin. Amputasjon i metakarpalleddnivå blir reservert store tumores som går utenfor neglesengsområdet.

Tær: Det skal utføres amputasjoner av hele tåen i metatarsophalangialleddet siden dette ikke medfører særlig tap av funksjonen.

Fotsålen: Maligne melanom på plantarsiden av foten omfatter ofte store områder, og fullhudstransplantat eller et tykt delhudstransplantat kan benyttes for å dekke sårområdet. Dype fascier bør beholdes for å understøtte et hudtransplantat. Ved rekonstruktiv kirurgiteknikk kan man for å beholde god hud i vekt bærende områder bruke en stilet hudlapp fra fotbuen som dekning.

Referanser:

American Academy of Dermatology Association. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. March 2001

Balch CM, Soong S, Smith T et al. (Intergroup Melanoma Surgical Trial) Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Annals of Surgical Oncology* 2001; 8(2): 101-8

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* 2000 Oct 1; 89(7): 1495-501

Marko B. Lens, MD; Martin Dawes, MD; Tim Goodacre, MD; Julia A. Newton Bishop, MD Excision Margins in the Treatment of Primary Cutaneous Melanoma A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Narrow vs Wide Excision *Arch Surg.* 2002;137:1101-1105.

McKinnon JG , Starritt EC , Scolyer RA , McCarthy WH , Thompson JF .
Histopathologic excision margin affects local recurrence rate: analysis of 2681
patients with melanomas ≤ 2 mm thick. *Ann Surg.* 2005 Feb;241(2):326-33.
Roberts DLL, Anstey AV, Barlow RJ et al.(on behalf of the British Association of
Dermatologists) Newton Bishop JA,, Corrie PG, Evans J et al. (on behalf of the
Melanoma Study Group) U.K. guidelines for the management of cutaneous
melanoma. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 7-17 and *Br J Plast Surg* 2002
Jan; 55(1):46-54
Thomas JM , Newton-Bishop J , A'Hern R , Coombes G , Timmons M , Evans J ,
Cook M , Theaker J , Fallowfield M , O'Neill T , Ruka W , Bliss JM ; United Kingdom
Melanoma Study Group ; British Association of Plastic Surgeons ; Scottish Cancer
Therapy Network . Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med.*
2004 Feb 19;350(8):757-66.
Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J et al. Thin stage I primary cutaneous malignant
melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;
318: 1159-62 Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 –cm margin): A safe
procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126:438-41

Kapittel 9 Sykdomsforløp

Steinar Aamdal. Revidert september 2006 av Hilde Heen Sommer og Kari Dolven Jacobsen

Over 80 prosent av alle som blir operert for malignt melanom, er helbredet etter fjerning av primærtumor. Risikoen for lokalt residiv, regionale metastaser og fjernmetastaser avhenger først og fremst av primærtumors tykkelse. Metastasene vil hos 2/3 være lokoregionale, hos 1/3 direkte fjernmetastaser.

Lokalt residiv, satellitter og "in transit" metastaser

Lokalt residiv defineres som residiv i arret eller under dette etter primæroperasjon. Disse antas å ha samme prognose som primærtumor, til forskjell fra satellitter og in transit metastaser, som i de fleste tilfelle representerer metastatisk sykdom. In transit metastaser er metastaser som oppstår langs lymfebanene mellom primærtumor, >2 cm fra arret, og de regionale lymfeknutene. En satellitt er definert som ny tumor innenfor en radius på 2 cm fra arret etter fjerning av primærtumor. Satellitter kan være forårsaket av rester av primærtumor, men både in transit metastaser og satellitter er ofte første symptom på fjernmetastaser og er da forbundet med dårlig prognose. Man finner da en forventet 5 års overlevelse på 50 % uten samtidig lymfeknutemetastase, og på 30 % med samtidig lymfeknutemetastase. Risikoen for satellitter og in transit metastaser avhenger av tumors tykkelse. Ved tynne tumorer (< 1.0 mm) er risikoen under 1 %, mens ved tykke tumorer (> 4 mm) er risikoen for lokalt residiv 3,5 %.

Lymfeknutemetastaser

Risikoen for glandelmetastaser er også relatert til primærtumors tykkelse. Hos pasienter med tumor som er tynnere enn 0,75 mm er risikoen 2-3 %, hos dem med 0,75-1,5 mm tykk tumor 25 % og hos de med tumores som er tykkere enn 1,5 mm er risikoen for metastaser til regionale lymfeknuter opptil 50 %. Prognosen ved lymfeknutemetastaser avhenger av hvor mange glandler som inneholder tumorvev. Hos pasienter med spredning til kun 1 av glandlene vil ca 40 % være helbredet etter et glandeltoilette. Dersom det er spredning til 2-4 glandler er prognosen mer alvorlig og kun 20-30 % av pasientene blir helbredet etter inngrepet. Prognosen er betydelig forverret ved extranodal vekst, men ingen studier har vist at profylaktisk lymfadenectomi bedrer prognosen.

Studier kan tyde på at det er mulig å oppnå bedre lokoregional kontroll i tidlige stadier av melanom i hode/hals regionen ved å utføre biopsi av vaktpostlymfeknuten og å gjøre lymfadenectomi ved påvist lymfeknutemetastase.

Fjernmetastaser

Malignt melanom kan metastasere til nesten alle organer i kroppen. En del pasienter får fjernspredning uten forutgående spredning til regionale glandler. Det tolkes som at malignt melanom både har en lymfogen og en hematogen spredningsvei. De vanligste metastaselokalisasjoner er hud, subkutis og lymfeknuter (40-60 %), lunge (20-40 %), lever (15-20 %) og hjerne (12--20 %). De første metastasene er som regel i hud eller lymfeknuter, mens de vanligste årsakene til død hos pasienter med langtkommet malignt melanom er metastaser til lunge og hjerne. Risikoen for fjernmetastaser avhenger av primærtumors tykkelse. Jo tykkere primærtumor er, jo høyere er risikoen for å utvikle fjernmetastaser. Ulcerasjon av primærtumor og høy mitotisk rate er histologiske tegn som også tyder på stor risiko for metastasering.

Levermetastaser

Levermetastaser ved malignt melanom er som regel multiple og egner seg derfor dårlig til kirurgisk reseksjon. Vanlige symptomer er redusert appetitt og vekttap, senere kvalme og oppkast. Smerter under høyre costalbue og feber er heller ikke uvanlig.

Radiofrekvensablasjon kan forsøkes hos utvalgte pasienter.

Hjernemetastaser

Malignt melanom er sammen med småcellet lungecancer den tumortypen som oftest gir hjernemetastaser. Blødning i hjernemetastaser er typisk for malignt melanom. Morgenhodepine og mentale forandringer er de vanligste symptomene. Hos 12-20 % av pasientene med hjernemetastaser er kramper første tegn til spredningen. I autopsimaterialer har mer enn 50 % av pasienter som dør av melanom hjernemetastaser.

Metastaser til tarm og ventrikkel

Malignt melanom er en av de tumores som hyppigst gir metastaser til tarm, spesielt til tyntarm. Metastaserne er ofte små og multiple, gir lite symptomer og kan være vanskelige å påvise røntgenologisk. Anemi og ukarakteristiske magesmerter kan være tidlige symptomer på metastaser i tyntarm. Ved klinisk sterk mistanke uten funn ved konvensjonell utredning kan kapselendoskopi være en nyttig undersøkelse.

Skjelettmetastaser

Disse kan være vanskelig å oppdage på skjelettscintigrafi idet metastaser fra malignt melanom gir uttalt lyse, og liten reaktiv osteoblastaktivitet omkring.

Metastaser fra ukjent primærtumor

Hos 2-9 % av pasientene med metastatisk melanom debuterer melanomsykdommen med metastaser uten kjent primærtumor. De fleste av dem (2/3) har lymfeknutemetastaser og av disse er 50 % lokalisert til aksillen mens hals og lyske svarer for 25 % hver. Hos 1/3 debuterer sykdommen med fjerne metastaser i cutis eller subcutis, og i noen tilfeller til lunge eller hjerne. I kun 10-20 % av tilfellene kan pasientene fortelle om en tidligere føflekk i drenasjeområdet for lymfeknuten, og noen ganger at føflekken forandret seg, forsvant og eventuelt etterlot et blekt arr i huden. Andre forklaringer på fenomenet kan være at melanomet de novo har oppstått i lymfeknuten eller i indre organer, der det finnes melanocytter, eller at primærtumor har vært amelanotisk og derfor vanskelig å oppdage.

Pasienter med metastaser fra ukjent malignt melanom bør undersøkes nøye klinisk, og det bør tas CT av thorax og abdomen for å utelukke viscerale metastaser.

Prognosen for pasienter med melanometastaser fra ukjent primærtumor er den samme som for pasienter med metastaser fra kjent primærtumor, og skal derfor behandles og følges opp etter de samme retningslinjene.

Når kommer metastasene?

Tiden frem til residiv av malignt melanom avhenger av primærtumors tykkelse. Melanomer med under 1,5 mm tykkelse metastaserer sjelden, men når de gjør det, kan det ta opp til 10-15 år før metastasene viser seg. Melanomer med over 4 mm

tykkelse utvikler metastaser tidligere, og i 50 % av tilfellene skjer det i løpet av det første året etter behandlingen av primærtumor. Det samme gjelder for pasienter som er operert for lymfeknutemetastaser. De fleste som får fjernmetastaser, får det i løpet av de første 10 månedene.

Klinisk stadieinndeling

(Ny gjeldende fra 2002/AJCC, godkjent UICC og WHO, se Appendix 1).

Den kliniske stadieinndeling utføres ved hjelp av klinisk undersøkelse av pasienten, røntgenundersøkelse av lunger og ultralyd eller CT av lever. Mistenkte metastaser bør verifiseres med biopsi eller cytologi.

Sykdommen kan deles inn i følgende stadier:

Stadium I: lokalisert sykdom

Stadium I A - <1.0 mm uten ulcerasjon (pT1a).

Stadium I B - <1.0 mm med ulcerasjon (pT1b) eller tumor er > 1.01 og < 2.0 mm uten ulcerasjon (pT2a).

Stadium II: lokalisert sykdom

Stadium IIA - > 1.01 mm og < 2.0 mm med ulcerasjon (pT2b) eller >2.01mm og < 4.0 mm uten ulcerasjon (pT3a).

Stadium IIB - >2.01 mm og < 4.0 mm med ulcerasjon (pT3b) eller > 4.0 mm uten ulcerasjon (pT4a).

Stadium IIC - > 4.0 mm med ulcerasjon (pT4b).

Stadium III: regional sykdom

Dette omfatter et hvert T stadium med regional metastase.

Stadium IV: disseminert sykdom, dvs. tumorvekst utenfor de regionale lymfeknutene. Denne gruppen deles i a/b/c avhengig av hvor metastasene er lokalisert.

Referanser:

Balch CM, Houghton AN, Sober AJ et al: Cutaneous melanoma. Quality Medical Publishing, Inc, St. Louis Missouri 2003: 439-67.

Kim CJ, Reintgen SS, Balch CM, for the AJCC melanoma staging Committee. The new melanoma staging system. Cancer Control 2002 : 9- 15.

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.

Kapittel 10 Prognostiske faktorer

Steinar Aamdal. Revidert september 2006 av Hilde Heen Sommer og Kari Dolven Jacobsen

Malignt melanom har fra gammelt av vært oppfattet som en svært alvorlig kreftsykdom. Hvis man ser på totaloverlevelse for alle pasientene er prognosen god i det ca 90 % av alle kvinner og ca 80 % av mennene lever etter 5 år.

Prognosen er imidlertid helt avhengig av om sykdommen er lokalisert, regional eller metastatisk ved diagnosetidspunktet.

Prognosen har gjennom Kreftregisterets registreringer fra 1955 og frem til i dag bedret seg betydelig for lokaliserte melanom. Overlevelsen har økt fra ca 65 % til 90 % etter 5 år. Prognoseforbedringen skyldes først og fremst tidligere diagnose. Overlevelsen for regional og metastatisk sykdom har endret seg lite (Kreft i Norge 2004).

De fleste dødsfall av malignt melanom skjer innen 5 år fra diagnosetidspunktet, men ved lokaliserte melanom kan man se alvorlige tilbakefall etter 10 år eller senere.

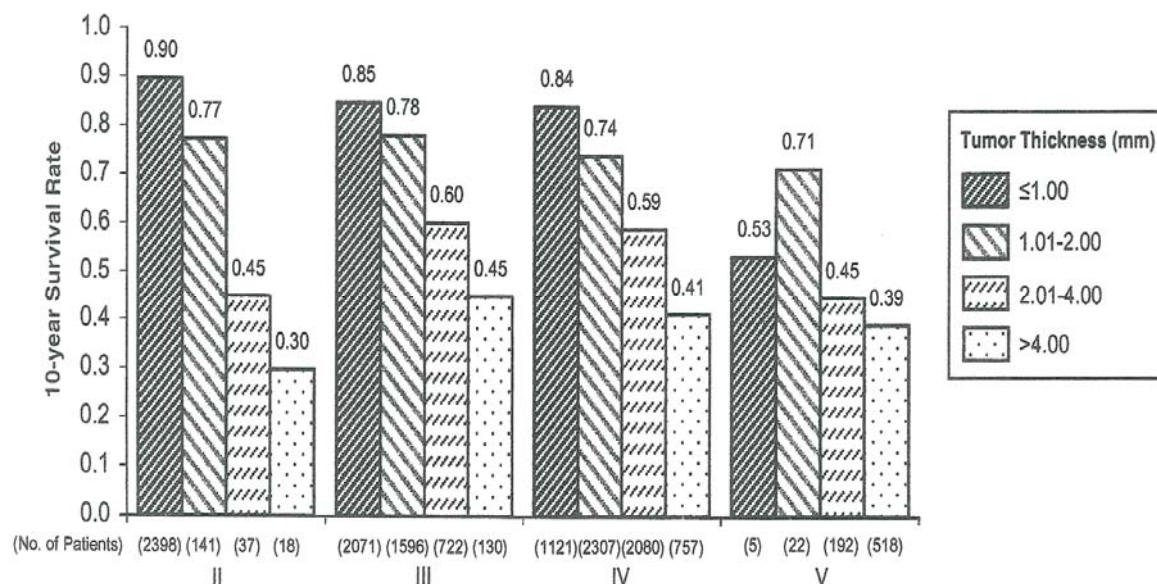
Vertikal tykkelse av primærtumor

Største vertikale tykkelse av primærtumor, Breslowtykkelsen, er den viktigste prognostiske parameter såfremt det ikke foreligger metastaser på diagnosetidspunktet.

Ved tumortykkelse < 1 mm er risikoen for å dø av melanom <20 % og risikoen for død øker kontinuerlig ved økende tykkelse. Ved tykkelse > 4 mm er det bare ca. 40 % som lever etter 10 år.

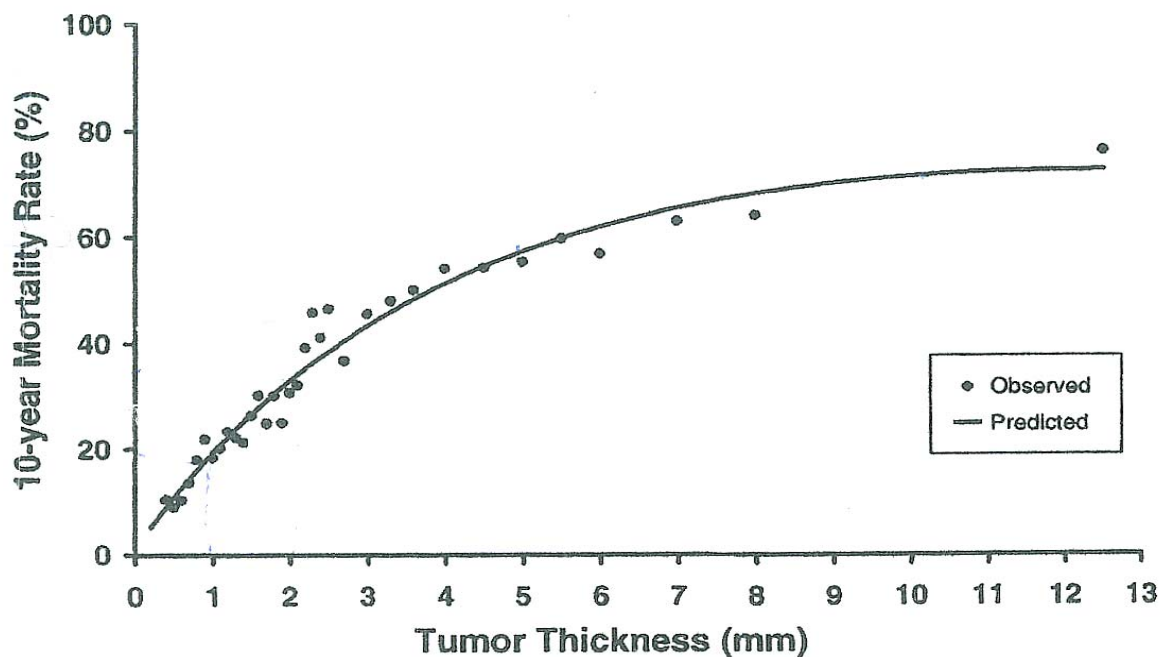
Andre histopatologiske parametre som melanomtype, Clarks dybdevekst og ulcerasjon er nøye knyttet til den vertikale tykkelse. Se fig.

Man har ikke kunnet vise sikkert at histologisk lymfocytinfiltrasjon eller regresjon har betydning for prognosen. Her spriker studier i forskjellig retninger.



Clarks dybdevekst

10 års overlevelse rate kategorisert etter tykkelse og Clarks dybdevekst (Fra Balch et al. AJCC melanoma database.) 5 års overlevelse, se Appendix 2.



Observert og predikert 10 års mortalitet hos 15320 pasienter med klinisk lokalisert melanom. (Balch et al)

Ulcerasjon.

Ulcerasjon er den nest viktigste uavhengige prediktor for overlevelse. Det er sjelden at tynne melanom er ulcerert mens over 50% av svulster > 4 mm er ulcerert. Finner man ulcerasjon forverrer det prognosen og reduserer 10 års overlevelsen fra ca 80% til 50%.

Vekstmåte (histologsk undergruppe)

Man har tidligere vært av den oppfatning at nodulært malignt melanom har en dårligere prognose enn melanom av superficiell spredningstype (SSM), men hvis man tar hensyn til tumortykkelse faller denne forskjellen bort. Når det gjelder acralt lentiginøst melanom (ALM) er det mer usikkerhet i det man finner dårligere prognose i noen studier, men ikke i andre.

Lentigo maligna melanom (LMM) har i noen studier vist bedre overlevelse selv med relativt tykke tumores sammenlignet med andre typer melanom.

Lokalisasjon av primærtumor

Når det gjelder lokalisasjon av tumor og prognose er det ikke fullt samsvar mellom de forskjellige studier som finnes.

Det ser imidlertid ut som svulster lokalisert til armer og ben har den beste prognosen. I noen studier har melanom lokalisert til hender og føtter svært dårlig prognose mens andre studier ikke viser dette når man tar hensyn til tumortykkelse.

Det ser også ut som melanom i hodebunnen har dårlig prognose.

Kjønn

Statistisk sett er overlevelsen ved malignt melanom bedre for kvinner enn for menn. Dette skyldes i første rekke at kvinner har en gunstigere fordeling av prognostiske parametre som lokalisasjon, tumortykkelse og sjeldnere ulcerasjon. Hvis man justerer for disse faktorer gjenstår det fortsatt en liten overlevelsesforskjell for de lokaliserte melanomene, men den faller bort når man trekker inn glandelstatus. Det er ikke vist at graviditet påvirker prognosen.

Alder

Alder er også en uavhengig prognostisk faktor, men den reduserte overlevelse skyldes i første rekke at eldre pasienter har tykkere tumor og oftere ulcerasjon enn yngre mennesker.

Lentigo maligna melanom i ansiktet hos eldre har god prognose, men dette skyldes stort sett at de viktigste prognostiske faktorene er gunstige ved denne formen for melanom (se også vekstmåte).

Regional og metastatisk sykdom

Regionale lymfeknuter er det vanligste stedet for metastaser ved malignt melanom. Påvises dette faller 5 års overlevelsen betraktelig, mer for menn enn for kvinner og er henholdsvis 30 og 60 %. Overlevelsen er uendret etter 5 og 10 år.

Antallet metastatiske glandler betyr mye for prognosen. Ved én metastatisk glandel er 10 års overlevelsen 50 % mens den faller til 30% ved 2 eller flere positive glandler.

Ingen studier har vist at profylaktisk glandeltoalett bedrer prognosen (3). Studier tydet på at det er mulig å oppnå bedre lokoregional kontroll i tidlige stadier av melanom i hode-hals regionen ved å utføre biopsi av vaktpostlymfeknute og deretter radikalt halsglandeltoalett ved positiv biopsi (4). Her trengs det imidlertid flere studier.

Ved fjernmetastaser reduseres sjansen for overlevelse til < 10% etter 5 år. Median overlevelse fra fjernmetastaser er påvist er 6-7,5 mnd. Prognosen er best ved metastaser til hud, underhud, lymfeknuter og lunger, alvorligst ved spredning til hjerne og lever.

Referanser:

Balch C.M, Houghton A.N, Sober A.J et al.: Cutaneous melanoma. Quality Medical Publishing, Inc. St Louis Missouri 2003.

Kreft i Norge 2004, Kreftregisterets publikasjon.

Lee JH, Essner R, Wanek L et al. Sentinel lymphadenectomy guided complete lymph node dissection improves locoregional disease control in early-stage head and neck melanoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 719, abstract 7552.

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.

Kapittel 11 Oppfølging av pasienter med malignt melanom

Revidert November 2005 Ingeborg M. Bachmann

I takt med insidensøkningen av malignt melanom de siste tiår har også overlevelsesraten etter behandling for sykdommen økt. I følge data fra Kreftregisteret var nærmere 14 000 pasienter i live etter fjerning av malignt melanom ved utgangen av 2002. Det var mer enn 10 år siden diagnosetidspunktet for over 6000 av disse pasientene. De aller fleste som får residiv eller metastaser etter gjennomgått malignt melanom får dette innen 5 år etter diagnosetidspunktet, men i sjeldne tilfeller er det beskrevet opptil 15-20 års latenstid før metastasene manifesterer seg. Risikoen for metastaser er størst ved tykke primærtumores, kfr. kapittel 10. Metastaser ses hyppigst til regionale lymfeknuter, mens fjernmetastaser forekommer i lunger, lever, skjelett, mage/tarm og hjerne. Alle som opereres for malignt melanom skal følges opp postoperativt. I de fleste tilfeller kan kontrollene utføres av fastlege, men det anbefales en første kontroll hos spesialist med spesiell interesse for melanom, slik at de siste anbefalingene vedrørende oppfølging kan formidles. Ved forekomst av utbredte dysplastiske nevi eller ved familiær risiko for malignt melanom bør kontrollene utføres av hudlege for samtidig dermatoskopi av øvrige pigmenterte lesjoner.

Formålet med oppfølgingen

- Å diagnostisere lokale og regionale residiv mens de fortsatt er operabele.
- Gi kunnskap om egenundersøkelse og gode solvaner.
- Gi trygghet for pasienten.
- Vurdering av øvrige pigmenterte lesjoner.

Oppfølgingshyppigheten

I Norge har vi hittil anbefalt oppfølging i henhold til WHO-retningslinjene som innebærer oppfølging i 10 år etter diagnose uavhengig av tumortykkelse. Flere nyere terapianbefalinger innebærer imidlertid differensiert oppfølging avhengig av tumortykkelse og sykdommens stadium. Norsk melanomgruppe foreslår derfor oppfølging i tråd med de britiske retningslinjene fra British Association of Plastic Surgeons and Dermatologists (Roberts):

- Malignt melanom in situ: én enkelt kontroll for informasjon, arrinspeksjon samt opplæring i egenkontroll og solvett.
- Malignt melanom med Breslow tykkelse < 1 mm: kontroll hver 3. måned i 3 år, deretter kun ved behov.
- Malignt melanom med Breslow tykkelse > 1 mm: kontroll hver 3. måned i 3 år, deretter hver 6. måned i 2 år. Ikke rutinemessig oppfølging utover 5 år.

Kontrollens innhold:

- Anamnese: vekttap, smerter, andre nye symptomer.
- Klinisk undersøkelse: inspeksjon og palpasjon av operasjonsarr, palpasjon av alle lymfeknuteregioner, inspeksjon av hudoverflaten.

- Supplerende undersøkelser: hos pasienter som ikke inngår i kliniske studier og som er symptomfrie, er det vanligvis ikke nødvendig med rutinemessige røntgenundersøkelser, ultralyd/CT, eller blodprøvescreening (Jost).

Referanser

Roberts, D.L., et al., U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*, 2002. 146(1): p. 7-17.

Jost, L.M., S. Jelic, and G. Purkalne, ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. *Ann Oncol*, 2005. 16 Suppl 1: p. i66-8.

Kapittel 12 Kirurgisk behandling av lokalt residiv

Revidert Desember 2005 Gullestad

Det lokale residiv defineres som tumorvekst i eller under arret etter primæroperasjonen. Kirurgisk behandling er aktuelt ved enkeltresidiv og består av vid eksisjon av tumor. Satelitter og in transit metastaser er metastaser som oppstår mellom primærtumor og den regionale lymfeknutestasjon. Enkeltmetastaser av denne typen behandles med eksisjon i fritt vev. Er det multiple svulster, vil behandlingen være avhengig av lokalisasjon av metastasene. Dersom metastasene er lokalisert på en ekstremitet vil, når kirurgisk behandling ikke er aktuell, behandling med isolert ekstremitetsperfusjon (ILP) bli aktualisert. Nasjonalt senter for denne type behandling er Det Norske Radiumhospital. Amputasjon av ekstremitet er sjelden aktuelt behandlingsalternativt. Dersom svulsten sitter på kroppen eller på ekstremitet når ILP ikke er et behandlingsalternativ, kan lokal strålebehandling eller CO₂ laserbehandling av multiple lokale residiv være et alternativ. Dette vil særlig være aktuelt hos eldre mennesker.

Anbefaling III A

Referanse:

Balch et al: Cutaneous melanoma. 2nd ed.
Philadelphia, Lippincott, 1992

Kapittel 13 Behandling av lymfeknutemetastaser

Revidert Desember 2005 Gullestad

Hos alle pasienter med invasivt melanom er det fare for metastasering til regionale lymfeknuter. Affiserte knuter er faste eller harde i konsistensen, runde eller lett buklete i overflaten og er oftest den lymfeknuten som ligger nærmest primærlesjonen.

Lymfeknutemetastaser er sjelden ved melanomer <1,0 med mer i tykkelse, men for melanomer på 1,0 med mer og tykkere vil tendensen til metastaser øke med økende tumortykkelse. Ved klinisk mistanke om lymfeknutemetastaser, kan cytologisk undersøkelse (Fine Needle Aspiration Cytology – FNAC) bekrefte diagnosen. En negativ FNAC er ikke konklusiv og bør gjentas dersom knuten vedvarer å være suspekt etter en kort observasjonsperiode. Åpen biopsi kan øke faren for tumorsøl. Dersom eksisjonsbiopsi gjøres, bør hudincisjonen legges slik at arret lett kan inkluderes i operasjonsfeltet ved en evt. senere radikal lymfadenectomi. Denne gjøres enten i kurativ hensikt eller for å oppnå lokal kontroll. Er kurasjon målet, må man så langt det er mulig forvise seg om at det er gjort en adekvat lokal behandling, og at det ikke foreligger fjernmetastaser. Lokal kontroll kan være ønskelig i de tilfeller hvor det er truende tumorperforasjon.

En lymfadenectomi er enten elektiv (ELND) hvor det klinisk ikke er affiserte lymfeknuter, eller terapeutisk (TLND) hvor det klinisk affiserte lymfeknuter. Betydningen av ELND har vært omdiskutert gjennom en årrekke. Holdningen i dag er at den ikke anbefales rutinemessig da den ikke har vist noen sikker overlevelses gevinst i forhold til TLND. Dette også tatt i betraktning den ikke ubetydelige morbiditet som er forbundet med lymfadenectomier.

Ved lymfadenectomi fjernes alt lymfeknuteholdig vev i regionen. Begrenset disseksjon garanterer ikke adekvat eksisjon av melanompositive knuter, og det er derfor ikke akseptabelt å gjøre "node picking"-operasjon. Formell disseksjon reduserer sjansen for residiv i dissikert lymfeknutestasjon. Slike recidiv er ofte fatale. Ved adekvat lymfeknutedisseksjon kan 10 års overlevelse komme opp i 50 % hvis bare en knute er affisert. Ved affeksjon av 2 – 3 knuter kan 10 års overlevelse opp mot 30 % oppnåes. Ved ekstranodal vekst forverres prognosen betydelig. Ved ekstranodal vekst, betydelig tumoraffeksjon eller ved tumorsøl under operasjonen, bør stråleterapi vurderes for å hindre lokalt residiv. Drenet beholdes i 5 – 10 dager eller til væskemengden er redusert til 40 – 50 ml pr døgn.

Aksilleglandeltoilette

Dette gjøres mer omfattende og radikalt enn vanlig i mammakirurgien. Hudincisjonen legges ofte på tvers eller som en lazy-S eller zig-zag incisjon, og strekker seg fra den laterale kant av m. pect. maj. til kanten av m. lat dorsi. Det dannes en øvre og en nedre hudlapp. Alle 6 glandengrupper ligger under fascia clavipecturale og gjør en blokkfjernelse praktisk.

Det aksillære glandeltoilette skal innbefatte level 1,2 og 3.

For å få god tilgang til aksilletoppen kan det være nødvendig i å dele m.pect min ved proc. coracoideus eller fjerne den. Husk den motoriske gren til m.pect.maj. som passerer langs og til dels gjennom m. pect. min. Det er sjelden nødvendig å dele. m. pect. maj. V. axillaris kan i nødsfall reseceres da inntakt kretsløp rundt scapula

hindrer varig stase av armen. Disseksjonen fortsetter ned til 6. costa og man forsøker å skåne de store nervene som er i området (nn thoracodorsalis og thoracicus longus).

Lyskeglandentoilette

De overflatiske knutene ligger vesentlig nedenfor lig. inguinale og sprer seg på begge sider av v. saphena magna. Bortsett fra hos ekstremt tynne pasienter ligger lymfeknutene under Scarpa's fascie. Hudincisjonen legges av mange et par cm under og parallelt med lig. inguinale og svinges medialt ned i trigonum femorale. Alternativt kan det legges en vertikal lazy-S incisjon som starter 10 cm over lig. inguinale, krysser dennes midtpunkt og fortsatter til ca 15 cm nedenfor lig. inguinale. V. saphena magna inkluderes i preparatet fra spissen an det femorale triangen og til innmunningen i v. femoralis.

Er det påvist metastatiske lymfeknuter i bekkenet, utvides operasjonen med det dype iliakale lymfeknutetoiletet..

Halsglandeltoilette

Halsglandeltoilette utføres få steder og er en vanskelig operasjon med stor fare for komplikasjonene. Det er angitt recidiv tendens opp til 28 %. For spesielt interesserte henvises det til Balch's lærebok.

Komplikasjoner

Postoperative seromer tappes sterilt. Nervesmerter og dysfunksjoner er ofte forbikående. Kantnekroser, lymfødem og sårinfeksjoner er noe hyppigere ved lyskeglandentoiletter enn ved andre glandeltoiletter og varierer i ulike serier fra 3 – 15 %. DVT i leggen er angitt å forekomme i 5 – 14 %.

Lymfødener en alvorlig og varig komplikasjon. Den sees sjelden etter aksilletoilette, men hos ca 20 % etter lyskeglandeltoilette. Profylaktisk anbefales det at pasientene etter aksilletoilette tar de samme hensyn som etter glandeltoilette ved mammacancer. Etter lyskeglandeltoilette anbefales det at pasienten ligger med hevet fotende av sengen de første 6 mnd etter operasjonen og i samme tidsrom bruker elastisk strømpe om dagen.

Lymphatic mapping og sentinel biopsi

De senere års utvikling av lymphatic mapping og sentinel biopsi (SN) har gitt en mulighet til å identifisere pasienter med mikrometastaser til regionale lymfeknuter. Ved sentinel biopsi menes identifisering av første lymfeknute (sentinel node) som tar opp radioaktivt sporstoff injisert rundt primærlesjonen. Stedet for knuten merkes på huden og identifiseres endelig ved kirurgi ved at blåfarge injiseres rundt stedet for primærlesjonen. Blåfarget knute med høy radioaktivitet blir så selektivt biopsert via en liten incisjon og sendt til histologisk og immunhistokjemisk undersøkelse. Ved positivt funn gjøres så full lymfadenectomi. Ved negativt funn gjøres ingen videre tiltak.

SN status gir muligheter for en mer nøyaktig staging (AJCC) og sikrere angivelse av prognose. Stagingen er av betydning for eventuell stratifisering av adjuvante terapiprotokoller. Ved SN positivitet og følgende glandeltoilette ser man en forbedret

sykdomsfri overlevelse (DFS). Det er imidlertid ikke dokumentert at SN prosedyre gir forbedret "over all" overlevelse. Pr. i dag finnes det heller ingen effektiv adjuvant terapi hos pasienter med SN positive glandler. Store studier viser at vel 13 % av SN negative vil utvikle glandelmetastaser i løpet av 3 år. Det er også stillet spørsmål ved omfanget av falske SN positive resultater.

Det synes å være nokså bred enighet for at bruk av SN prosedyre bør være som del av pågående kliniske studier.

Anbefaling: III B

Referanser:

Balch CM et al: Cutaneous melanoma 2nd edition. Philadelphia, Lippincott
Balch CM et al: Management of regional metastatic melanoma in cutaneous melanoma. In Balch CM, Milton GW (Eds) Cutaneous melanoma 2nd ed. Philadelphia Lippincott 1992.

Haagensen CD Diseases of the breast. 2nd ed. Philadelphia, Saunders 1971,34

Slingluff CL et al: Surgical management of regional lymphnodes in patients with melanoma. Ann Surg 1994; 219: 120 - 130

Stone CA, Goodcare TE: Surgical management of regional lymph nodes in primary cutaneous malignant melanoma. Br J Surg 1995; 82: 1015 – 1022

Kapittel 14 Kirurgisk behandling av fjernmetastaser

Revidert Desember 2005 Gullestad

Pasienter med stadium IV sykdom har vanligvis dårlig prognose. Systemisk behandling gir vanligvis sjelden bedre 5 års overlevelse enn 5 – 7 %. Nylig fremlagte resultater fra flere sentra viser betydelig bedre resultater hvor kirurgi er førstevalg. Kirurgisk metastasectomi vil enten ha komplett, kurativ intensjon, eller inkomplett eller palliativ intensjon. Nylige tall viser 5 års overlevelse på 7 % ved palliativ kirurgi og 38 % ved kurativ kirurgi fordelt på 15 – 41 % ved hud/bløtvevsmetastaser, 19 – 20 % ved lungemetastaser, 28 – 41 % ved GIT metastaser og 20 – 29 % ved levermetastaser. Prognosen ved hjernemetastaser er som tidligere meget dårlig

Inntil vi får mer effektive systemiske behandlinger, bør kirurgi vurderes som førstevalg ved stadium IV sykdom.

Evaluering av pasienter for metastasectomi gjøres ut fra PET – scan og/eller CT/MR

Anbefaling III B

Referanser:

Balch et al: Cutaneous melanoma 2nd ed
Philadelphia, Lippincott

D. Ollila: Surgical metastasectomy: The first option for stage IV melanoma patients
Personlig meddelelse 6th World Congress on Melanoma, Vancouver 2005

Thompson et al: Obstructing metastases of the ileum with retroperitoneal metastases
Personlig meddelelse 6th World Congress on Melanoma, Vancouver 2005

Kapittel15 Ikke kirurgisk behandling

Revidert september 2006 av Kari Dolven Jacobsen og Hilde Heen Sommer

I Norge er det nå cirka 200 dødsfall av malignt melanom årlig, og mange pasienter er unge. Metastaser fra malignt melanom er ofte synlige og svært plagsomme. Disse forhold skaper et betydelig behandlingspress, selv om de reelle tumorrettede terapeutiske muligheter ved disseminert sykdom er beskjedne. Malignt melanom er derfor en av de tumorformer hvor det er størst aktivitet innen utprøving av nye cytostatika og annen medikamentell behandling.

Hovedbehandlingen av maligne melanomer og metastaser er kirurgi dersom dette er mulig.

I øvrige tilfeller bør strålebehandling, kjemoterapi og eksperimentell behandling vurderes.

Strålebehandling

Stråleterapi har i dag ingen plass i behandlingen av primære melanomer, med unntak av lokalavansert malignt melanom og ved små maligne melanomer i øyet, hvor spesialisert stråleterapi kan gi kurativ effekt og spart øyefunksjon. Det kan også være et alternativ hos gamle ved store lentigo maligna melanom hvor kirurgi er vanskelig (Balch).

Strålebehandling kan gi god palliasjon og lokal kontroll av inoperable metastaser som ellers ville gi betydelige lokale problemer. I flere prospektive kliniske studier er det dokumentert objektiv remisjon av minst 50 % av bestrålte metastaser, med cirka 25 % komplett og langvarig remisjon i bestrålt område (Fenig, Peters).

Kontrollerte kliniske forsøk gir få holdepunkter for at man vinner noe vesentlig av lokal kontroll ved enkeltfraksjoner over 2.5 Gy. De fleste pasienter som bestråles for metastaser fra malignt melanom, har imidlertid kort forventet levetid. For ikke å bruke for mye av denne tiden til stråleterapi, vil man vanligvis velge å gi et fraksjoneringsmønster med minst 3 Gy per fraksjon. Lokal bestråling kan gis som supplement til kjemoterapi, uten vesentlig økning av de lokale bivirkninger.

Ved metastaser fra maligne melanomer bør stråleterapi vurderes i følgende situasjoner:

Postoperativ behandling – der det foreligger usikker radikalitet og hvor reoperasjon ikke er aktuelt, for eksempel etter ekstirpert lokalt residiv og etter skjelett- og hjernemetastasekirurgi. Postoperativ strålebehandling reduserer intracerebralt tilbakefall med 70-80% og død av neurologisk årsak, men påvirker ikke totaldødligheten (Patchell).

Adjuvant postoperativ strålebehandling etter lymfeknutetolett kan gi bedre lokal sykdomskontroll (Fife). Det har vært vanlig å gi postoperativ strålebehandling ved ekstranodulær tumorvekst. Studier tyder på at alle pasienter med malignt melanom i hode-hals-regionen og lymfeknutemetastaser på halsen, særlig med perinodal tumorvekst, kan ha nytte av postoperativ strålebehandling (Huber).

Gjentatt lokoregionalt residiv tross adekvat kirurgi – ved residiv i lymfeknutestasjoner etter adekvat lymfeknutetolett eller ved gjentatte lokale residiv.

Hudmetastaser som ikke kan fjernes kirurgisk og er symptomgivende - for eksempel smertefulle, blødende eller kosmetisk sjenerende metastaser. Stråleterapi bør helst gis før metastasevolumet er for stort eller ulcerasjon truer. Kutane og subkutane

metastaser kan dekkes med elektronfelt uten vesentlig besvær for pasienten, og slike lesjoner responderer ofte godt på stråleterapi.

Skjelettmetastaser – som forårsaker smerter eller frakturfare. Kirurgisk behandling i tillegg bør vurderes ved frakturfare.

Metastaser som komprimerer eller truer viktige strukturer – for eksempel medulla spinalis, større nerver eller nerverøtter og sentrale luftveier. Palliativ bestråling bør startes før metastasevolumet er blitt for stort og / eller organskade er inntruffet. Strålebehandlingen kan eventuelt kombineres med kirurgisk behandling som laminectomi og stabilisering av columna eller nedleggelse av stent i luftveier.

Hjernemetastaser - ved hjernemetastaser i begrenset område der kirurgi ikke er aktuelt bør stereotaktisk strålebehandling vurderes. Dette kan gjøres med Gammakniv eller LINAC. Målet er å gi en høy stråledose mot et velavgrenset volum. Det sees forbigående lokal kontroll hos 85-90 % av pasientene med denne behandlingen og median overlevelsestid ni måneder ved solitære og sju måneder ved multiple metastaser (Margolin, Meling).

Oftest har pasienten multiple hjernemetastaser. Det vil da være aktuelt å strålebehandle hele hjernen. Det oppnås symptomatisk bedring hos 60-70% av pasientene. Hvis pasientens andre metastaser er under kontroll, vil man ofte gi 10 fraksjoner á 3 Gy mot hele hjernen. Medianoverlevelsen ved påviste hjernemetastaser fra malignt melanom er 3-4 måneder.

Cytostatikabehandling alene vil sjelden gi terapeutisk gevinst ved hjernemetastaser fra malignt melanom. Selv ved cytostatika som penetrerer lett til hjernen (Temodal, CCNU) er responsraten lav.

Kjemoterapi

Det foreligger i dag ingen data som viser at kjemoterapi forlenger levetiden til pasienter med avansert malignt melanom. Det er derfor medisinsk og etisk sett grunnlag for å gi god symptomrettet behandling (inkludert palliativ kirurgi og / eller stråleterapi), enkel kjemoterapi eller å tilby pasienten utprøving av nye behandlingsprinsipper ved å delta i protokollerte kliniske studier. Det er heller ikke tilstrekkelig dokumentert at adjuvant kjemoterapi, Interferon eller vaksiner gitt til risikopasienter som har fått fjernet alt synlig tumorvev, forbedrer prognosen. Utenfor kontrollerte kliniske forsøk er det kun aktuelt å tilby kjemoterapi til pasienter med metastaser som ikke kan fjernes kirurgisk eller som kan strålebehandles. Man bør informere pasienten om at behandlingen i beste fall er palliativ.

DTIC (Dakarbazin) har til nå vært det mest brukte cytostatikum ved disseminert sykdom. Vanlig dosering er 1000 mg/m² gitt som intravenøs infusjon over cirka 1 time hver 3. uke (800 mg /m² hver 3.- 4. uke hos eldre). Behandlingen tolereres vanligvis ganske godt, med bruk av moderne antiemetika. Det henvises til Cytostatikahåndboka vedrørende nærmere detaljer omkring administrasjon, dosering og bivirkninger av DTIC (Cytostatika, Medikamentell kreftbehandling, 6. utgave 1999). Responsen hos de 10 -20 % av pasientene som får effekt er forbigående med median varighet på 6-7 måneder og behandlingen er ikke livsforlengende (Serrone). Opptil 5 % oppnår komplett remisjon, men bare ¼ av disse pasientene blir

langtidsoverlevende (Balch). Pasienter med metastaser begrenset til hud, underhud, muskulatur, lymfeknuter og / eller lunger og som er i god allmenntilstand, har større sjans til objektiv respons på kjemoterapi enn pasienter med spredning til lever, skjelett, gastrointestinaltraktus og hjerne, eller pasienter som har klart redusert allmenntilstand.

Temodal (Temozolomide) er et nokså nytt medikament som har fordelen av å kunne tas som tablett. Sammenlignende undersøkelser med DTIC viser at responsrate og overlevelse er tilnærmet den samme (Danson, Middleton).

Selv om enkelte nyere cytostatika, nye cytostatikakombinasjoner og ulike former for immunterapi har gitt høyere responsrater i fase II-studier, finnes det ennå ingen randomiserte studier som har vist at de gir bedre resultater enn det som kan oppnås med DTIC alene.

Det finnes ingen standard 2. linjes behandling og responsraten er lav. Behandling med CCNU (Lomustine) 100-130 mg/m² per os hver 6. uke gir responsrater på 7-10 %. Behandlingen tolereres godt, men man må være oppmerksom på faren for trombocytopeni.

Regional perfusjonsbehandling

Vanligste Indikasjon for regional perfusjonsbehandling er ekstremitetslokaliserte metastaser. ILP (Isolated Limb Perfusion) muliggjør høye doser cytostatika og gir minimale systemiske bivirkninger (frysninger, feber). Den regionale toksisitet er også akseptabel og forbigående (smerte, ødem, erytem) og senbivirkninger er sjelden. Studier har vist at behandling med høydose melfalan kombinert med TNF- α (tumornekrose faktor- α) gir 90 % total respons hvorav 70 % oppnår komplett remisjon slik at amputasjon i de fleste tilfelle kan unngås (Lejeune). Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF er nasjonalt kompetansesenter for denne behandlingen av ekstremitetslokaliserte metastaser.

Ekspérimentell behandling

Det finnes ingen god etablert standard kjemoterapi ved malignt melanom, og det foreligger et betydelig behov for å finne mer effektive regimer. Det er derfor fullt forsvarlig å tilby pasienter med disseminert malignt melanom inklusjon i kliniske studier. Onkologisk avdeling ved Rikshospitalet- Radiumhospitalet HF, og tidvis andre onkologiske avdelinger i Norge, vil ofte delta i kliniske utprøvinger av nye behandlingsprinsipper ved malignt melanom. Man bør derfor konferere med sin regionale onkologiske avdeling før man tar endelig stilling til behandling av den enkelte melanompatient. Ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF pågår det studier med forskjellige typer kjemoterapi, blant annet CP-4055, en ester av Ara-C for pasienter med metastaser som ikke kan opereres og som ikke har fått kjemoterapi tidligere. Det er startet en studie (fase 1) med Gimatecan, en topoisomerasehemmer for pasienter med inoperable metastaser som har progrediert etter minst ett tidligere kjemoterapiregime.

Pasienter som har progress etter 1. linjes behandling med DTIC for metastatisk sykdom, kan også henvises direkte til Onkologisk avdeling ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen for en vurdering og eventuell inklusjon i studie 94070, som utprøver effekten av bevacizumab (Avastin). Bevacizumab er et antistoff som hemmer en viktig vekstfaktor (VEGF) for nydannelse av blodkar i kreftsvulster. Immunapparatet kan stimuleres ved bruk av melanomceller eller cellekomponenter i form av vaksiner. Det finnes forskjellige typer vaksiner som kan fremstilles fra pasientens tumorceller, melanomceller i kultur, maligne cellers cellemembran

(gangliosider) og av peptider eller spesifikke proteiner på tumorcellens overflate. Multiple peptider kan gis i én vaksine. Immunogeniteten opprettholdes til tross for konkurranse om bindingssteder. Det pågår en studie ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF med mRNA transfekterte dendrittceller fra pasientens tumorvev (DC vaksine) for pasienter som er operert for regionale lymfeknutemetastaser og som ikke har annen påvisbar sykdom. Det mangler imidlertid resultater av randomiserte studier som beviser effekten av vaksine ved melanom. Av eksperimentell behandling for øvrig kan nevnes radiofrekvensablasjon. Denne behandlingen har vært forsøkt ved solitære eller noen få levermetastaser og i enkelte tilfelle ved en eller få lungemetastaser.

Referanser:

- Balch CM, Houghton AN, Sober AJ et al. Radiotherapy for primary and regional melanoma. Quality Medical Publishing Inc. St Louis Missouri; 4 th ed; 2003: 456.
- Cytostatika, Medikamentell kreftbehandling, 6. utgave 1999: 212-214 (dakarbazin) og 359-362 (malignt melanom). Utgitt av Institutt for farmakoterapi og DNK.
- Danson SJ, Middleton MR. Temozolomide: a novel oral alkylating agent. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; 1: 13-9.
- Fenig E, Eidelevich E, Njuguna E. Role of radiation therapy in the management of cutaneous malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 184-6.
- Fife K, Thompson JF. Lymph-node metastases in patients with melanoma: what is the optimum management? *Lancet Oncol* 2001; 2: 614-21.
- Huber MR, Markovic SN. Adjuvant nodal radiotherapy for node positive head and neck melanoma: A single institution experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 716, abstract 7537.
- Lejeune FJ, Kroon BB, Di Filippo F et al. Isolated limb perfusion: the European experience. *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10: 821-32.
- Margolin K, Douglas JG. Treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Am Soc Clin Oncol* 2004; 512-6.
- Meling TR, Helseth E, Unsgård G et al. Hjernemetastaser hos voksne. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2179-82.
- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N et al. Randomized phase III study of Temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced, metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:158.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280: 1485 -9.
- Peters LJ, Byers RM og Ang KK: Radiotherapy for melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW et al. (Eds): *Cutaneous Melanoma*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott, 1992: 165-99.
- Serrone L, Zeuli M, Sega FM et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000, 19; 21-34.

Kapittel 16 Uvealt malignt melanom

Skrevet november 2005 Jørgen Krohn, Nils Eide

Generelt

Den vanligste primære maligne svulst i øyet er uvealt malignt melanom. Svulsten kan være lokalisert til iris (5 %), corpus ciliare (10 %) eller choroidea (85 %). Insidensen av bakre uveale melanom (utgående fra corpus ciliare eller choroidea) er 5-8 pr. million innbyggere/år, dvs. ca. 30-40 nye tilfeller pr. år i Norge (Mork 1961, Seregard 1996). Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 65 år, og det er ingen vesentlig kjønnsforskjell.

Symptomer

Symptomene ved uvealt malignt melanom er uspesifikke og avhenger i stor grad av svulstens lokalisasjon i øyet. Generelt kan man si at perifert beliggende svulster ofte vokser seg store før de gir symptomer, mens svulster lokalisert til bakre pol av øyet gir synsforstyrrelser på et tidligere stadium. Malignt melanom i øyet fører ofte til en gradvis økende skygge i synsfeltet. Pga. eksudasjon fra tumor og sekundær netthinneløsning kan noen pasienter oppleve hurtig synsreduksjon, metamorfopsi (fordreining av synsbildet) og fopsier (lysblink). Svulster som vokser inn i øyets kammervinkel kan føre til sekundært glaukom med økt intraokulært trykk og smerter.

Diagnostikk

Alle pasienter med synsforstyrrelser av ukjent årsak må oftalmoskoperes i mydriasis. Et malignt melanom i øyebunnen sees ofte som en gråbrun, sirkulær eller oval, prominente tumor. Oftalmoskopisk kan et melanom være vanskelig å skille fra en benign nævus, men oransje pigmentering og eksudasjon omkring tumor er ofte tegn på malignitet. Både ultralydundersøkelse og fluoresceinangiografi er avgjørende for å stille diagnosen. Ved ultralydundersøkelse gir uvealt melanom et karakteristisk bilde med lav til moderat intern refleksivitet, og ved fluoresceinangiografi får man verdifull informasjon om svulstens karforsyning. Ultralyd- og MR-undersøkelse brukes også til å beregne svulstens størrelse og lokalisasjon. Ved små svulster og usikker diagnose kan det være nødvendig å observere tilstanden for å se om det tilkommer vekst eller andre malignitetsstegn. Finnålsbiopsi av tumor kan være indisert for å skille mellom malignt melanom og svulster av annen årsak. Ved mistanke om uvealt melanom må det gjøres malignitetsutredning i form av en nøye klinisk undersøkelse, ultralyd abdomen, røntgen thorax, leverfunksjonstester og vanlig blodstatus. Dette er viktig både for å utelukke at den påviste øyetumor representerer en metastase, og for å avgjøre om det allerede på dette stadiet foreligger spredning av det uveale melanomet.

Behandling

Tidligere var enukleasjon det eneste behandlingsalternativet ved malignt melanom i øyet, noe som førte til tap av synet og evt. kosmetiske problemer. I dag kan en stor andel av pasientene behandles med såkalt episkleral brachyterapi. Hvis melanomet har en størrelse og lokalisasjon som gjør det mulig å gi en stråledose på ca. 100 Gy til apex av tumor, anbefaler man vanligvis brachyterapi med jod (I-125) eller rutenium (Ru-106) som strålekilde. Da syes strålekilden fast utenpå sclera, nøyaktig svarende til det stedet hvor svulsten er lokalisert inne i øyet. Strålekilden forblir festet til øyet en viss tid, vanligvis 2-7 dager, før den fjernes. Som regel går tumor i regress i løpet av ½-2 år etter bestrålingen, men komplikasjoner i form av manglende tumorkontroll

eller stråleskade av retina og synsnerve kan forekomme. Episkleral brachyterapi fører ofte til en viss grad av synsreduksjon, men de fleste pasientene beholder et funksjonsdyktig øye. Hvis svulsten er for stor, vokser inn i kammervinkelen eller innbefatter en stor del av synsnerven, anbefales enukleasjon. Da fjernes øyet kirurgisk og erstattes av et implantat og en øyeprotese, som med dagens teknikk gir et godt kosmetisk resultat. I tillegg til brachyterapi og enukleasjon finnes også andre behandlingsalternativer. Transpupillær termoterapi (TTT) er en form for varmebehandling av svulsten vha. diodelaser, som kan benyttes som en tilleggsbehandling til brachyterapi. Øvrige behandlingsformer er lokal reseksjon av svulsten eller ekstern bestråling i form av protonterapi. I dag er episkleral brachyterapi den behandlingen som er best dokumentert og mest benyttet internasjonalt.

Oppfølging

Etter behandling av uvealt melanom må pasientene kontrolleres med tanke på postoperative komplikasjoner, residiv av tumor og metastaserende sykdom. Da øyet mangler egen lymfedrenasje, vil spredning av melanomet nesten alltid skje hematogent. Hos flertallet av pasientene (>90 %) vil levermetastaser være første tegn på disseminert sykdom (Seregard 1996). Nedsatt appetitt, vekttap, smerter i øvre del av abdomen, kvalme/oppkast og feber gir mistanke om leveraffeksjon og er grunn for videre utredning. Oppfølging etter behandling for uvealt melanom bør tilpasses pasientens egne ønsker og prognose. Etter episkleral brachyterapi kontrolleres pasientene vanligvis etter 3 uker, 3 mnd. og 6 mnd.. Deretter blir de kontrollert hver 6. mnd. i 4 år, og videre 1 gang pr. år i minst 10 år ved behandlende øyeavdeling. Ved kontrollene gjøres bl.a. oftalmoskopi, ultralydundersøkelse og fundusfotografering. En gang årlig rekvireres også leverfunksjonsprøver og ultralyd abdomen. Etter enukleasjon kontrolleres pasientene som regel etter 3 uker og 3 mnd. i forbindelse med tilpassing av øyeprotese. Deretter bør de kontrolleres hos henvisende øyelege eller øyeavdeling 1 gang pr. år i 10 år med bl.a. leverfunksjonsprøver og ultralyd abdomen.

Prognose

Uvealt malignt melanom er en alvorlig sykdom med en mortalitet på mellom 30 og 50 % avhengig av svulstens størrelse og lokalisasjon, oppfølgingstid og en del andre parametere (Seregard 1995). De fleste studier, deriblant den store COMS studien (Collaborative Ocular Melanoma Study) fra USA, hvor 1317 pasienter ble inkludert og fulgt i mer enn 11 år, har ikke kunnet påvise noen signifikant forskjell i overlevelse blant pasienter som ble behandlet med episkleral brachyterapi (I-125) eller enukleasjon (COMS). Generelt kan man si at nye og moderne behandlingsformer har gjort at flere pasienter får beholde et funksjonsdyktig øye, uten at dette foreløpig har hatt noen vesentlig betydning for prognosen ved uvealt melanom.

Referanser

Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma. III: initial mortality findings. COMS report no. 18. Arch Ophthalmol 2001; 119: 969-982.

Mork T: Malignant neoplasms of the eye in Norway. Incidence, treatment and prognosis. Acta Ophthalmol (Copenh) 1961; 39: 824-831.

Seregard S: Posterior uveal melanoma. The Swedish perspective. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 315-329.

Seregard S, Kock E: Prognostic indicators following enucleation for posterior uveal melanoma. A multivariate analysis of long-term survival with minimized loss to follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 340-344.

Appendix 1. The new 2001 American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system

Stage	Primary tumour (pT)	Lymph node (N)	Distant metastases (M)
0	<i>In situ</i> tumours	No nodes	None
IA	< 1.0 mm, no ulceration	No nodes	None
IB	< 1.0 mm with ulceration	No nodes	None
	1.01–2.0 mm, no ulceration	No nodes	None
IIA	1.01–2.0 mm with ulceration	No nodes	None
	2.01–4.0 mm, no ulceration	No nodes	None
IIB	2.01–4.0 mm with ulceration	No nodes	None
	> 4.0 mm, no ulceration	No nodes	None
IIC	> 4.0 mm with ulceration	No nodes	None
IIIA	Any Breslow thickness, no ulceration	Micrometastases in nodes	None
IIIB	Any Breslow thickness with ulceration	Micrometastases in nodes	None
	Any Breslow thickness, no ulceration	Up to three palpable nodes	None
	Any Breslow thickness ± ulceration	No nodes but in-transit metastases or satellites	None
IIIC	Any Breslow thickness with ulceration	Up to three palpable nodes	None
	Any Breslow thickness ± ulceration	Four or more palpable nodes or matted nodes or	

Stage	Primary tumour (pT)	Lymph node (N)	Distant metastases (M)
		in-transit metastases with nodes	None
IV			M1: skin, subcutaneous or distant lymph nodes M2: lung M3: all other sites or any site with raised lactate dehydrogenase

Appendix 2. 5 års overlevelse fra UK guidelines.

Breslow thickness	Approximate 5-year survival
<i>In situ</i>	95–100%
Less than 1 mm	95–100%
1–2 mm	80–96%
2–4 mm	60–75%
Greater than 4 mm	50%