

Nytt om melanom?

OLLI SAKSELA OCH SARI PITKÄNEN

De senaste åren har nya melanomläkemedel tagits i bruk, vilket har gjort att det nu för första gången går att påverka den återstående livslängden för melanompatienter på ett reproducerbart sätt. Trots det kan man bara i undantagsfall bota en sjukdom som har spritt sig till olika organ i kroppen. Den överlägset viktigaste prognosförbättrande behandlingen för melanom är fortfarande att upptäcka och avlägsna tumören i ett tidigt stadium, innan det har bildats metastaser. Den största förändringen vid behandling av melanom har varit att införa undersökning av portvaktscörtlarna, som först och främst har gjort prognosen mer tillförlitlig. För närvarande inverkar denna undersökning främst på behovet av uppföljning efter primärbehandlingen, men när läkemedelsbehandlingen i framtiden utvecklas kommer en noggrannare klassificering att påverka valet av behandling hos högriskpatienter. I denna artikel beskriver vi primärdiagnostik, vårdplan och behov av uppföljning vid melanom. De tillämpas på mer än 80 procent av patienterna.

Inledning

Incidensen för melanom fortsätter att öka och samma ökning ses ännu tydligare för andra former av hudcancer. Ökningen är likartad i alla samhällen med ljushyad befolkning. Den överlägset viktigaste orsaken anses vara exponering för solens ultraviolette strålning. Finland representerar en god europeisk nivå, men förloerar klart mot USA och Australien. I Australien visar hudcancer epidemin inga tecken på att avta, trots en kampanj som har pågått länge och som inriktar sig på att minska exponeringen för UV-strålning speciellt hos barn (1). Melanomincidensen i Australien är cirka tio gånger så stor som i Finland. Det har framkastats att den ökade incidensen skulle bero på känsligare diagnostik än tidigare, men det är inte troligt att

de histopatologiska kriterierna har förändrats åtminstone under de senaste tjugo åren. Tjockleken på avlägsnade pigmentcellsförändringar som diagnostiserats som melanom (Breslows djup) har visserligen minskat; man avlägsnar, undersöker och diagnostiserar alltså tumörerna i ett tidigare stadium än förr. En större procent av de som insjuknat i melanom tillfrisknar, vilket eventuellt beror just på större medvetenhet och tidigare diagnos. Den senaste utvecklingen inom behandlingsmetoderna ger inget utslag i statistiken.

Diagnostik

Bortsett från en ökning av den relativa andelen melanom som diagnostiseras i ett tidigare stadium än förr har det inte skett nämnvärda förändringar i melanomens kliniska bild eller sjukdomsförlopp under de senaste decennierna. Den vanligaste typen av melanom är ett pigmentnevus som sprider sig ytligt och växer relativt långsamt. För att känna igen förändringen kan man tillämpa den traditionella ABCDE-regeln (Figur 1). Många benigna pigmentcellsnevi uppfyller visserligen dessa kriterier för "suspekta" födelsemärken, men största delen av de förvärvade pigmentcellsförändringarna, som för det mesta uppkommer under barndomen och ungdomen, kan med hjälp av de typiska dragen i ABCDE särskiljas från melanom och klassificeras som godartade. Det är onödigt att avlägsna vanliga, symtomfria och oförändrade födelsemärken och det påverkar inte

FÖRFATTARNA

Docent **Olli Saksela** och MD **Sari Pitkänen** är specialitälkare i dermatologi och verksamma vid Hucs, kliniken för hudsjukdomar på Hud- och allergisjukhuset. Klinikens behandlingscentrum behandlar icke-melanom hudcancer med förstadier inom HNS, dels de låga melanom där portvaktscörtlär inte behöver kartläggas. Uppföljningen av hudtumörer hos patienter med många födelsemärken, patienter som hör till melanomsläkter och patienter med immunosuppression sker på kliniken för hudsjukdomar.

melanomrisken. Största delen av melanomen utvecklas i symtomfri hud och inte i gamla födelsemärken. Särskilt när man bedömer nevi som påminner om ytligt spridande melanom är det till nytta att noggrant granska pigmentsstrukturen med ett dermatoskop som avlägsnar

reflexerna från hudytan.

Ett nodulärt melanom är helt annorlunda. Det kan inte bedömas med ABCDE-regeln och det kan också växa farligt snabbt. Tumören är oftast enfärgat brun och det bildas lätt sår på den (Figur 2). Melanomets tjocklek är



Figur 1a. Ett typiskt lätt igenkännbart ytspridande melanom (Breslow 0,8 mm), ABCDE-regeln: A = asymmetri med avseende på form och pigmentering, B = border, tumörens gräns är slingrig och otydlig, C = color, färgskiftningen inom födelsemärket är betydande, D = diameter, tumören är stor, mer än sju millimeter, E = evolution, tumören växer och förändras.

Figur 1b. Ett ytspridande melanom växer i typiska fall märkbart under loppet av månader, inte veckor. En annan sjukdom hos patienten gjorde att melanomet inte avlägsnades. Intervallet mellan de små figurerna är sex månader. Pigmenteringen har förändrats mellan de två bilderna, kanten har breddats och det har uppkommit nodulär tillväxt (Breslows tjocklek var 0,9 mm vid ingreppet).



Figur 2a, 2b. Ett nodulärt melanom är ofta en jämnt pigmenterad knöl som reser sig ur huden med en yta som lätt går sönder. Breslows tjocklek som utvisar tumörtjockleken blir snabbt upp till flera millimeter också i tumörer med liten diameter, varvid metastasering sker lättare. (2a: Breslow 4 mm, 2b: Breslow 7 mm).



Figur 3. Tre melanom i nagelvallen och under nageln som alla länge har behandlats som paronychia; det mellersta fingermelanomet behandlades också med kilresektion. En obetydlig pigmentkant kan hjälpa på rätt spår, men total avsaknad av pigmentering leder lätt tankarna i andra banor än melanom.



Figur 4a, 4b. Akrala melanom på hälen (a: Breslow 2,6 mm) och handflatan (b: Breslow 1,75 mm). I tjock keratiniserande hud kan ett melanom ha mycket varierande utseende, men synlig pigmentering är alltid en varningssignal. En provbit bör tas från det tjockaste stället på dessa förändringar för att säkerställa diagnos och tumörklassificering.

en viktig prognostisk faktor och det nodulära melanomet har genast från början egenheten att växa vertikalt. Förändringen kan vara lika djup som bred. Ett melanom med en diameter på några millimeter och som syns på huden kan alltså redan ha invaderat de djupaste skikten av dermis och metastaserat.

Akrala melanom, som förekommer i perifera kroppsdelar som nagelvallen eller under naglarna, är ibland svåra att känna igen eftersom de kan påminna om godartade tillstånd, bland annat hematom eller paronychia, som är vanliga problem på fingrar och tår (Figur 3–4). Ett akralt melanom i hårbotten är också ofta avvikande till sin uppbyggnad och kan se ut som en utspridd fluffig seborroisk

keratos (Figur 5).

Den fjärde av de kliniska typerna är ett melanom som uppkommer hos äldre människor ur förstadiet lentigo maligna (Figur 6a). Ett område som invaderar dermis kan ibland snabbt och överraskande uppstå i en lentigo maligna som kan ha funnits och spritt sig inom epidermis i upp till ett decennium (Figur 6b).

En del av melanomen är helt pigmentfria, amelanotiska. I synnerhet de nodulära melanomen saknar synligt pigment i 10–20 procent av fallen (Figur 7). Det är en stor utmaning att diagnostisera och avlägsna dessa tumörer i ett tillräckligt tidigt stadium. Särskilt de akrala amelanotiska melanomen växer obemärkt och utan att väcka misstankar tills de är far-



Figur 5. Ett melanom på hjässan som växer på ett ställe som syns dåligt under håret kan uppnå betydande storlek. Till utseendet kan det förväxlas med seborroisk keratos, som ofta förekommer speciellt vid hårfästet. Det är viktigt att komma ihåg att ta en biopsi, om förändringen är svår att identifiera med säkerhet (Breslow 1,7 mm).



Figur 6a, 6b. Lentigo maligna är en osymmetrisk, långsamt växande pigmentförändring i ansiktet på äldre personer. Det är ett lokalt förstadium till melanom inom epidermis, men inom några månader kan en nodulär malign del växa till sig som här (6b), där melanomet hade spritt sig innan patienten hann få förändringen bortopererad (Breslow 8 mm).



Figur 7a, 7b, 7c. Helt pigmentfria melanom är inte ovanliga, och det är sällan de identifieras i rätt tid. De amelanotiska melanomen är klart vanligast bland de nodulära tumörerna, men också fem till tio procent av andra kliniska typer är helt eller delvis pigmentfria (Breslow a: 1,3 mm, b: 2,4 mm, c: 1,9 mm).



Figur 8. Dessa två melanom på fotsulan har tjocklek 1,7 och 0,7 mm enligt Breslow, de är pigmentfria och på det ena syns litet färgning som beror på små blodutgjutelser. Det övre har metastaserat till portvaktscörteln i ljumsken. Det är inte lätt att identifiera förändringarna eller ens misstänka att de kan vara melanom, och "om du inte vet, ta biopsi" är den enda fungerande diagnostikregeln.

ligt tjocka (Figur 8). Den enda fungerande diagnostiska regeln för melanom är att en ny förändring som växer i huden måste avlägsnas för histopatologisk undersökning om den inte med säkerhet kan identifieras av läkaren. Hur regeln tillämpas beror naturligtvis i hög grad på diagnostikern. Huden är i alla fall ett område som är lätt att undersöka och ta biopsier från, eftersom alla förändringar ligger synliga utan behov av diagnostiska bildundersökningar. Det klart svåraste vid melanombehandlingen är att både till läkare och till patienter få fram information om att melanomet redan är farligt i ett mycket tidigt skede. Klåda, rodnad och blödning är oftast tecken på en tumör som redan är långt framskriden.

Behandling och prognos

Melanom och dess förstadier behandlas kirurgiskt. Ett melanom eller en misstänkt förändring excideras med ett par millimeters marginal genom huden ner till fettskiktet och skickas alltid för patologisk undersökning. På extremiteter bör primärexcision göras i längdriktning eftersom ytterligare ingrepp då blir lättare. Omedelbar och fullständig excision är förstahandsalternativet, och målet är att ingreppet ska göras på patientens första vårdställe, till exempel hälsovårdscentralen. Om melanomet finns på ett besvärligt ställe, kan man först försäkra sig om förändringens art med delexcision. Det har inte påvisats att biopsi försämrar patientens prognos. Ett problem kan vara att biopsiområdet inte är det optimala ur klassificeringssynpunkt. Då görs det slutliga behandlingsingreppet till att börja med på alltför lösa grunder. Det är först den histopatologiska undersökningen av hela preparatet som anger hur omfattande behandlingen måste vara och vilka andra undersökningar som eventuellt måste göras. Grunden för klassificeringen är melanomets tjocklek mätt längs tumörens tvärsnitt (Breslows tjocklek). Melanom som är tunnare än en millimeter metastaserar sällan, medan mer än hälften av melanom över fyra millimeter redan har metastaserat.

När diagnosen är säkerställd skickas melanompatienten till en enhet inom den specialiserade sjukvården med inriktning på melanombehandling. Portvaktsskörteln tillstånd är en viktig prognostisk faktor, och valet av behandlande enhet påverkas av det eventuella behovet av att undersöka lymfknutorna. Portvaktsskörteln (sentinel node) är den lymfknuta eller de lymfkärl som leder från melanomområdet i första hand leder. Portvaktsskörteln avbildas med ett spårämne (radioaktivt teknetium

bundet till makrokolloid) som injiceras exakt på tumörstället. Några timmar senare avbildas radioaktiviteten i lymfknutan med en gammakamera. Lymfknutan kan på så sätt lokaliseras på ett ungefär. Sedan söks den fram med en handdetektor som mäter radioaktivitet och excideras. Melanom som är en millimeter eller ännu tjockare bör utredas med undersökning av portvaktsskörteln. Ett ytterligare kriterium är antalet mitoser i dermis och histologiskt säkerställd ulceration i tumören. Då kan det hända att man gör en undersökning av portvaktsskörteln också på melanom som är tunnare än en millimeter. Hela den avlägsnade lymfknutan snittas noggrant och undersöks med immunhistokemiska metoder för att upptäcka eventuella mikroskopiska metastaser. Övriga faktorer som påverkar prognosen för ett melanom som är lokalt eller som har spritt sig till närbelägna lymfknutor är satellitlesioner som har upptäckts kliniskt (Figur 9) eller histologiskt inom en radie på några centimeter från tumören, in transit-metastaser som upptäcks längre bort eller lymfknutsmetastaser som kan palperas.

Behandlingen av och prognosen för melanom grundar sig på den internationella melanomklassificeringen (2). Tunna melanom under en millimeter excideras med en centimeters marginal till fascianivån eller till ett djup i underhudsfettet som motsvarar marginalen. För melanom som är mellan en och två millimeter tjocka är marginalen två centimeter och för melanom över två millimeter två till tre centimeter. Om man har avlägsnat portvaktsskörteln och hittar tumörceller i den, överväger man att elektivt avlägsna hela området med lymfknutor. Bara i sällsynta fall hittar man då ytterligare tumörceller i lymfknutorna. Det har därför föreslagits att excidering av lymfknutorna ska ersättas med noggrann uppföljning med ultraljud. För att klargöra detta pågår för närvarande en internationell multicenterstudie (MSLT II, ref. 3), där också Hucs deltar (dr Tiina Jahkola, Jorvs sjukhus, Esbo). Att avlägsna portvaktsskörteln är i och för sig av rätt liten betydelse och att excidera de lokala lymfknutorna utan att först kartlägga portvaktsskörteln påverkar inte patientens prognos, och man har helt frångått detta ingrepp. Inga nya behandlingar ges om ingenting tyder på att tumören har spritt sig. För tumörer med hög spridningsrisk sätter man ofta in interferonbehandling, men utöver det används inga så kallade adjuvanta behandlingar.

Behandlingen av lentigo maligna och melanom in situ (tumörer som stannar kvar där de har uppkommit inom epidermis) ska vara lika noggrann och lika säkert avlägsna alla



▲ Figur 9. När sjukdomen framskrider utvecklas satellittumörer intill melanomet. De är nya melanom som har sitt ursprung i melanomceller som har vandrat längs hudstrukturerna (Breslow 1,3 mm).

► Figur 10. Utan uppföljning med fotografier är det svårt att upptäcka nya eller växande förändringar i huden på en patient med många födelsemärken. Med denna metod och med inspektion en gång om året kan man nästan alltid i tid upptäcka ett melanom under utveckling.



celler i förändringen som vid invasiva tumörer. Gränserna för lentigo maligna kan vara svåra att urskilja eftersom pigmenteringen är svag. Då har man stor nytta av en lampa med ljus som ligger mellan UVA och kortvågigt blått. Melanin absorberar effektivt korta våglängder, och också små pigmentmängder i huden kan urskiljas betydligt bättre än med hela det synliga ljusspektret. På så sätt är det lättare att definiera gränserna för lentigo. Både kryobehandling och imikimod har använts för att behandla lentigo maligna, men med dåligt resultat.

Den kliniska klassificeringen (ytspridande, nodulärt, akralt, lentigo maligna-baserat) har ingen prognostisk betydelse. Tumörer med Breslows- tjocklek under en millimeter kan i över 90 procent av fallen botas med enbart kirurgisk excision av primärtumören. Den överlägset mest effektiva melanombehandlingen är alltså att hitta och avlägsna melanomet i ett så tidigt stadium som möjligt. Också tjockare melanom, där man enligt rekommendationerna har undersökt portvaktskörteln, kan botas i mer än 90 procent av fallen om det inte finns maligna celler i lymfknutan. En del av spridda portvaktskörtelnegativa melanom metastaserar direkt längs blodbanan. Det kan också hända att man har avlägsnat och undersökt fel lymfknuta och fått ett falskt negativt resultat. Ungefär 60 procent av portvaktskörtelpositiva patienter tillfrisknar. Allt som allt är drygt 80 procent av melanompatienterna vid liv efter fem år. Prognosen för melanom som har spritt

sig förbi de lokala lymfknutorna är dålig. Först på senare år har det kommit resultat som ger hopp om behandlingar som verkligen kan påverka livslängden hos dessa patienter. Läkemedel som specifikt blockerar melanomets tillväxt eller behandlingar som modifierar immunförsvaret har till dags dato statistiskt sett ökat livslängden med sex månader. Behandlingsmetoder och behandlingskombinationer utvecklas dock snabbt så det finns hopp om förbättringar i framtiden.

Uppföljning

Uppföljningen av patienter med melanom går ut på att uppskatta risken för recidiv med hjälp av kända prognostiska faktorer. Rekommendationerna varierar betydligt från land till land, delvis beroende på de till buds stående resurserna. Det är allmänt accepterat att följa upp melanom med god prognos (tunna melanom under en millimeter eller portvaktskörtelnegativa melanom under två millimeter) enligt ett glesare schema, först med sex månaders intervall i två år och sedan årligen fram till dess fem år gått. Uppföljningen kan delas upp mellan den specialiserade sjukvården och patientens egen läkare, till exempel på företagshälsovården eller hälsovårdscentralen. Melanom med högre risk följs upp var tredje månad de två första åren och sedan halvårsvis fram till dess fem år gått. Det kan dock ta upp till tio år för metastaser som har etablerats



Figur 11. Ett melanom som utvecklas i ett godartat födelsemärke uppträder i början som en förändring i färg eller form i födelsemärket. Det växer gradvis och täcker till sist det ursprungliga födelsemärket helt och hållet (Breslow 0,8 mm).

innan tumören avlägsnades att växa fram.

Bilddiagnostiska metoder eller rutinmässiga blodprov har inte visat sig vara till någon nytta vid uppföljningen av symtomfria patienter. Man måste naturligtvis utreda etiologin om nya symtom uppkommer under uppföljningen. Inspektion och palpation av operationsområdet är de viktigaste undersökningarna vid uppföljning. Också närliggande områden ska palperas omsorgsfullt med tanke på satellitmetastaser och in transit-metastaser. Dessutom ska alla områden med lymfknotor och hela huden från halsen till tårna undersökas. Statistiskt sett är den största risken för en patient med lågriskmelanom att han eller hon får en ny, av det första melanomet oberoende tumör. Risken är cirka fem procent. I ett selektivt material med melanompatienter är risken för ett nytt melanom hela 20–30 procent redan vid femårsuppföljning. Dessa patienter bör helst följas upp på specialiserade polikliniker (Figur 10). Tydliga riskfaktorer vid sidan av ett tidigare melanom är melanom hos nära släktingar och ovanligt riklig förekomst av födelsemärken hos patienten eller i släkten. Enbart rikligt med födelsemärken hos patienten utan andra riskfaktorer ökar me-

lanomrisken rätt obetydligt, om födelsemärkena inte ser atypiska ut eller vid histologisk undersökning konstateras vara dysplastiska.

Alla melanompatienter ska läras att själva hålla ett öga på sin hud med tanke på nya förändringar resten av livet. Uppkomsten av nya pigmentcellsnevi minskar efter 30 års ålder, och ett nytt melanocytnevus större än 6–7 millimeter som uppkommer efter 50 års ålder är alltid misstänkt. En annan viktig sak är att hålla ett öga på är förändringar i ett gammalt födelsemärke. Ett eventuellt melanom med ursprung i födelsemärkets pigmentceller yppar sig först som en liten färgförändring, utbuktning eller upphöjning i det ursprungliga födelsemärket, tills det småningom tar hela den godartade förändringen i besittning (Figur 11).

Behandling och uppföljning av patienter med spritt melanom bestäms individuellt från fall till fall inom den specialiserade sjukvården. En bra informationskälla är rekommendationen för God medicinsk praxis vid melanom som uppdaterades 2012 (4).

Olli Saksela
Sari Pitkänen
 Hud- och allergisjukhuset
 Hucs
 PB 160
 00029 HNS
 olli.saksela@hus.fi
 sari.pitkainen@hus.fi

Olli Saksela: Inga bindningar.
Sari Pitkänen: Inga bindningar.

Referenser

1. Australian cancer network melanoma guidelines revision working party. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Cancer Council Australia and Australian cancer network, Sydney and New Zealand guidelines group, Wellington 2008.
2. Melanoma of the skin. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 325–344.
3. MSLT II tutkimus: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=472034&version=Patient>
4. Rekommendationen God medicinsk praxis för melanom 2012: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/hoi/hoi50038.pdf>

Summary

Melanoma: Anything new?

The prognosis of generalized melanoma is poor, despite new developments in medication. Early detection and surgical removal of the primary tumour is the most effective treatment, and melanoma awareness both among the general population and physicians is essential. The clinical picture can be misleading, and late diagnosis often means that more tumours have metastasized. Identification and careful analysis of the sentinel lymph nodes is included in the treatment, based on the primary tumour's histopathological criteria. The most important prognostic factor is lymph node status. Follow-up is planned based on the risk factors identified.