

Behandling av malignt hudmelanom

MICAELA HERNBERG

Hudmelanom är en av de snabbast ökande cancerformerna, men prognosen är god eftersom 90 procent av patienterna tillfrisknar. Metastaserat melanom har en betydligt sämre prognos. Kirurgi är ännu den viktigaste behandlingsformen för lokalt melanom; evidens för rutinmässig IFN-alfa adjuvant behandling saknas. Isolerad extremitetsperfusion lämpar sig om sjukdomen är begränsad till en extremitet och lokalrecidiven är tätt återkommande. Behandlingen är vältolererad med goda responser. Dakarbazin är effektivast vid behandling av metastaserat melanom. Cytostatikakombinationer med eller utan immunterapi kan öka antalet responser men påverkar inte överlevnadstiden. Det finns en liten andel patienter med metastaserat hudmelanom som har klar nytta av läkemedelsbehandling och har en lång överlevnadsvinst. Nya, lovande mediciner gör att framtidsutsikterna för melanombehandling ser ljusare ut.

Inledning

Hudmelanom är en av de snabbast ökande cancerformerna i västvärlden. Den senaste åldersjusterade incidensen i Finland för män är 8,5/100 000 och för kvinnor 7,8/100 000. Femårsprognosen är cirka 80 procent. Incidensen är anmärkningsvärt hög redan för unga vuxna och den ökar med stigande ålder. Cirka 10 procent av alla melanom har ärftlig bakgrund (1). Ultraviolett (UV) strålning är en av de viktigaste etiologiska faktorerna för uppkomsten av hudmelanom. Exponering för solljus och solbränna i barndomen är associerad med ökad risk för uppkomsten av hudmelanom. Även användning av solarium ökar melanomrisken 1,5–8-faldigt. Det är viktigt att förebygga uppkomsten av hudmelanom med användning av hattar, annan skyddande klädsel, solglasögon, solskyddskräm med både UVA- och UVB-skydd samt med att minska sin exponering i direkt solljus mitt på dagen då UV-indexet är högt (2). Eftersom ungefär 90 procent av alla diagnostiserade melanom kan botas, är det viktigt att både patienter och läkare inser betydelsen av tidig diagnostik (3).

Prognos och prognostiska faktorer

För lokalt melanom är tumörens tjocklek (Breslow-klassificeringen) fortfarande den viktigaste prognostiska faktorn. På basis av Breslow kan melanomen indelas i tunna (≤ 1 mm), medeltjocka (1–4 mm) och tjocka melanom (≥ 4 mm). Klassificeringen enligt Clark beskriver tumörens histologiska invasionsdjup. Ulceration av tumören är den näst viktigaste prognostiska faktorn. För medeltjocka och tjocka melanom är portvaktörteln status den viktigaste enskilda prognostiska faktorn. Avlägsnandet av portvaktörteln i ett tidigt skede av sjukdomen förbättrar antagligen prognosen (4). Ett stort antal lymfkörtelmetastaser samt makroskopisk metastasering försämrar också prognosen (5–8) (Tabell I).

FÖRFATTAREN

MD **Micaela Hernberg** är specialistläkare i cancersjukdomar och radioterapi vid Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS. Hon ansvarar för klinikkens onkologiska behandling av melanom. Doktorsavhandlingen och den fortsatta forskningen gäller främst melanom, tumörimmunologi och immunterapi.

Tabell I. TNM-klass, sjukdomsstadium och femårsprognos enligt den nya AJCC-klassificeringen (5).

Primärtumörens:			Lymfkörtelmetastasernas:		Femårsprognos (%) +/- SE
Stadium	Breslow	Ulceration	Antal	Storlek	
IIA	1,0–2,0	Ja	0	-	77,4 +/- 1,7
	2,01–4,0	Nej	0	-	78,7 +/- 1,2
IIB	2,01–4,0	Ja	0	-	63,0 +/- 1,5
	> 4,0	Nej	0	-	67,4 +/- 2,4
IIC	VSH	Ja	0	-	45,1 +/- 1,9
IIIA	VSH	Nej	1	Mikro	69,5 +/- 3,7
	VSH	Nej	2–3	Mikro	63,3 +/- 5,6
IIIB	VSH	Ja	1	Mikro	52,8 +/- 4,1
	VSH	Ja	2–3	Mikro	49,6 +/- 5,7
	VSH	Nej	1	Makro	59,0 +/- 4,8
	VSH	Nej	2–3	Makro	46,3 +/- 5,5
IIIC	VSH	Ja	1	Makro	29,0 +/- 5,1
	VSH	Ja	2–3	Makro	24,0 +/- 4,4
	VSH	VSH	4	Mikro/Makro	26,7 +/- 2,5

SE= Standard Error, VSH= vilken som helst, Mikro = mikrometastas, Makro = makrometastas

Femårsprognosen för tjocka melanom (stadium II) och melanom som spritt sig till lokala lymfkörtlar (stadium III) är endast 24–69 procent (6). Med hjälp av den nya melanomklassificeringen som American Joint Committee on Cancer (AJCC) publicerat är det lättare att bedöma patienternas prognos och därmed indela dem i olika riskgrupper (5). Om patienternas femårsrecidivrisk är under 20 procent, anses den vara låg, medelmåttig om den är 20–30 procent, hög om den är 30–50 procent och mycket hög om recidivrisken ligger över 50 procent. Vid bedömning av recidivrisken har man använt sig av portvaktörtelns status, ulceration av primärtumören förutom sjukdomens stadium och Breslow-klassificeringen (Tabell I). Patienter med disseminerat melanom har ännu sämre prognos. Medianöverlevnaden för dessa patienter varierar mellan sex och tio månader, och mindre än fem procent av patienterna är vid liv efter fem år (9).

Kirurgisk behandling av primärt hudmelanom

I Finland möter man patienter med melanom-suspekta lesioner främst inom bashälsövrden, medan den därpå följande fullbordande kirurgin vanligen sköts av plastikkirurger. Vid kliniskt misstänkt melanom bör man sträva efter att avlägsna lesionen i sin helhet med 2–3 millimeters marginal. Om den förändring som skall avlägsnas är svår att avlägsna i sin helhet, kan man ta en stansbiopsi från det tjockaste stället. Man bör dock komma ihåg att melanomdiagnostiken är krävande och ofta fordrar immunhistokemi för att diagnosen ska kunna fastställas. Därför är det viktigt att patologen får tillräckligt med vävnadsmaterial. Laserbehandling av pigmenterade lesioner ska man definitivt inte gå in för. För *in situ* melanom räcker en operationsmarginal på 5 mm. Marginalerna för invasiva tumörer avgörs enligt Breslow-klassificeringen (Tabell II). Man kan använda större marginal än de angivna marginalerna om tumörens lokalisering tillåter det, men t.ex. i ansiktet är marginaler över

Tabell II.
Rekommenderad makroskopisk marginal
vid radikal resektion av primärt hudmelanom.

Breslow	Makroskopisk marginal
< 1 mm	1 cm
1–2 mm	1–2 cm
2–4 mm	2 cm
> 4 mm	2–3 cm

Tabell III. Alfa-interferonets verkningsmekanismer

Cytotoxisk och cytostatisk effekt

Antiviral effekt

Immunomodulatorisk effekt

- Reglering av MHC I antigen
- Reglering av MHC II antigen
- Makrofagaktivering
- NK-cellsaktivering
- Modulering av CD4+ celler
- Ökad cytotoxicitet

Antiproliferativ effekt:

- Cellmorfologi, motilitet, aktivering
- Enzymsuppression
- Förändringar i cellfysiologin

Effekter på celldifferentieringen

Antitumoral effekter:

- Modulering av ytantigen
- Negativ tillväxtreglering

Antiangiogen effekt

MHC = Major Histocompatibility Complex,
NK = Natural Killer, CD4+ = T-helper cells

1,5 cm sällan möjliga. Bredare marginaler än 2–3 cm förbättrar inte prognosen. I samband med re-excision avlägsnas det subkutana fettet ända till fascian, som vanligtvis bevaras (10). Biopsi av portvaktkörteln rekommenderas om primärtumören är 1 mm eller tjockare, för tunnare melanom om Clark är IV eller V eller om primärtumören är ulcererad (10).

Kirurgisk behandling av melanom kan övervägas för metastaserat melanom om det är frågan om en eller enstaka lokala metastaser till exempel subkutant, i lymfkörtlar, lungor eller till och med lever, förutsatt att den sjukdomsfria tiden varit lång. I vissa fall kan patienterna klara sig flera månader eller till

och med år utan nya recidiv (11). Femårsöverlevnaden för dylika utvalda patienter kan till och med uppgå till 25 procent (9).

Adjuvant läkemedelsbehandling

Interferon-alfa

Det är fortfarande oklart vilken av interferon-alfas (IFN-alfa) många verkningsmekanismer som är den viktigaste vid bekämpning av cancer (Tabell III) (12, 13). Biverkningarna av IFN-alfa framträder vanligen i början av behandlingen i form av feber, frossbrytningar, huvudvärk, muskelvärk och trötthet. Under pågående behandling kan även depression, gastrointestinala besvär samt funktionsstörningar i sköldkörtel, benmärg och lever förekomma (14).

Man har utrett effektiviteten av IFN-alfa som adjuvant behandling för patienter med medelstor eller stor recidivrisk i flera studier. I de flesta randomiserade fas III-studier där IFN-alfa använts i små (3MIU) doser subkutant har man inte kunnat påvisa en förbättring av totalprognosen (15–19), men man har kunnat påvisa att den sjukdomsfria tiden för patienter som behandlats med IFN-alfa kan förlängas med cirka 8 månader jämfört med patienterna i observationsarmen (17). I en annan studie konstaterade man 24 procent recidiv efter 3,4 års behandling hos IFN-alfa-patienterna jämfört med 36 procent hos kontrollgruppen (19). I en färsk randomiserad studie förlängdes den sjukdomsfria tiden med 18 månader hos patienter som behandlats med dakarbazin och naturligt IFN-alfa i lågdos jämfört med patienter som enbart följdes upp (20). Inom kort publiceras resultat från en tysk studie där man jämfört effekten av kombinationsbehandling med IFN-alfa och dakarbazin med IFN-alfa eller enbart uppföljning.

Hittills finns resultat från endast en europeisk studie med IFN-alfa som adjuvant behandling i medelstora (5–10 MIU) doser. Man kunde inte påvisa någon skillnad i överlevnad mellan grupperna, men patienterna som fick IFN-alfa i 25 månader hade lite längre sjukdomsfri tid och total överlevnadstid jämfört med kontrollgruppen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant (21). Denna höst rapporteras resultaten från en motsvarande nordisk studie och därmed kan man antagligen bättre bedöma effekten av adjuvant behandling i medelstora doser (22).

I tre studier med IFN-alfa i högdos (20 MIU/m²) har man kunnat påvisa förlängd sjukdoms-

Tabell IV. Sjukdomsfri tid och totalprognos för patienter med melanom i stadium III som behandlats med alfa-IFN i högdos .

Studie och behandling	Patienter (n)	5-års-RFS (%)	p-värde	5-års överlevnad (%)	p-värde
ECOG 1684 (25)	143	37	0,002	46	0,02
-HD-IFN	137	26		37	
- Kontrollgrupp					
ECOG 1690 (23)	203	44	0,07	52	0,74
-HD-IFN	203	40	0,12	53	0,67
-LD-IFN	202	35		55	
-Kontrollgrupp					
ECOG 1694 (24)	385	62	0,002	78	0,009
-HD-IFN	389	49		73	
-Gangliocidvaccin					

DFS= Relapse-free survival = sjukdomsfri tid, **ECOG**= Eastern Cooperative Oncology Group, **HD-IFN**= high-dose interferon= högdos interferon, **LD-IFN**= low-dose interferon= lågdos interferon.

fri tid hos de behandlade patienterna jämfört med kontrollgruppen, men endast i två studier har en skillnad i total överlevnad kunnat konstateras (23–25). Den statistiskt signifikanta skillnaden i total överlevnad har minskat då patienternas uppföljningstid blivit längre (Tabell IV) (26). I en färsk studie kunde man inte påvisa någon skillnad i sjukdomsfri tid eller överlevnadstid då man jämförde en månads och ett års IFN-alfa-behandling i högdos. Den kortare behandlingen uppvisade betydligt bättre kompliance och mindre toxicitet (27). En förlängd sjukdomsfri tid kunde rapporteras för patienter med högriskmelanom som fått en femårs adjuvant behandling med pegylerat interferon-alfa subkutant jämfört med patienter utan behandling i observationsarmen (22). För närvarande är behandling med IFN-alfa i högdos den enda behandling som godkänts som behandling för lokalt melanom med hög recidivrisk av Food and Drug Administration (FDA) i Förenta Staterna.

Under de senaste åren har man fått nyttig information om de immunologiska och molekylära effekter av IFN-alfa genom att jämföra blodprover som tagits före och efter behandling med IFN-alfa för lokalt utbrett melanom. Patienter som utvecklat autoimmunitet under behandling med IFN-alfa i högdos har haft en längre överlevnadstid jämfört med patienter som inte utvecklat autoimmunitet. Uppkomsten av autoimmunitet har mätts genom bestämning av patienternas serumkoncentrationer av antityroidea-, antikärn-, antiDNA- och antikardiolipinantikroppar

samt genom registrering av huruvida patienterna utvecklade vitiligo eller inte (28).

För att kunna bedöma vilka patienter som verkligen har nytta av adjuvant läkemedelsbehandling har man försökt hitta prediktiva och prognostiska faktorer genom att jämföra grovnålsbiopsier, som tagits före (påbörjad) fyra veckors neoadjuvant behandling med IFN-alfa i högdos, med operationspreparatet (man fått) i samband med lymfkörtelektomier efter avslutad behandling (29). Trots att vissa studier visat att den sjukdomsfria tiden kan förlängas, har man hittills inte kunnat påvisa någon total överlevnadsvinst genom användning av adjuvant behandling med IFN-alfa, och därmed saknas ännu tillräckligt med evidens för rutinmässig adjuvant behandling med IFN-alfa. Vid försöken att förbättra patienternas prognos med hjälp av adjuvant behandling är det ytterst viktigt att behandlingen inte ger upphov till svåra bestående biverkningar med hänsyn till den nytta man kan uppnå med behandlingen. De patienter som får adjuvant behandling har en stor recidivrisk men man bör komma ihåg att närapå alla patienter ändå aldrig får ett recidiv. Därmed spelar även livskvalitetsaspekter och fortsatt arbetsförmåga en viktig roll när behandlingen utvärderas. Kirurgi är således fortfarande den enda standardbehandlingen för lokalt hudmelanom.

Interleukin-2

Interleukin-2 (IL-2) utsöndras av T-lymfocyter och är en tillväxtfaktor som stimulerar leuko-

cyternas celledelning, stärker deras cytotoxiska effekt och aktiverar utsöndring av andra cytokiner. Biverkningarna av behandling med IL-2 är beroende av dosstorlek och doseringsfrekvens. Subkutan behandling kan man ge polikliniskt, men intravenös behandling kräver däremot tillgång till intensivvårdsavdelning eftersom biverkningar såsom hypotension, kapillärt läckage-syndrom, muskelsmär, frossbrytningar och septisk feber kan förekomma. Behandlingen kan medföra en dödlighet på över en procent (30, 31). Man har inte kunnat påvisa någon positiv överlevnadseffekt med behandling enbart med IL-2 eller i kombination med IFN-alfa (32).

Vacciner

Vaccinerna syftar till att stärka patientens egen motståndskraft och man antar att effekten är bättre ju mindre patientens tumörbörda är. Vacciner tillverkas av dendritceller, DNA eller virus eller med delar av celler (peptider och gangliocider) från autologt eller allogent vävnadsmaterial. Den optimala doseringsfrekvensen och behandlingslängden är oklar. Biverkningarna, såsom irritation av injektionsstället, feber, trötthet, huvudvärk, muskel- eller ledvärk samt gastrointestinala besvär, är lindriga. I enstaka studier har man kunnat påvisa en överlevnadsvinst då man jämfört vaccinerade patienter med historiska kontrollpersoner (9). I två studier jämfördes postoperativt effekten av allogena vacciner med enbart uppföljning för melanompatienter med hög recidivrisk. Dessa studier stängdes och blindningen bröts när det framkom att man inte skulle uppnå någon nytta med vaccinationsbehandlingen (3). I en färsk studie visade sig melanompatienter med haplotyperna HLA-A2 och HLA-C3 och medelstor recidivrisk som blev vaccinerade, ha förlängd sjukdomsfri tid och bättre total överlevnad jämfört med patienter med andra HLA-haplotyper (33). I en annan liten randomiserad studie hade patienter som saknade immunoglobulin M-antikroppar före behandlingen nytta av att få GM2 gangliocidvaccin (34). Beklagligtvis klarade sig en modifierad, mera immunogen version av vaccinet dåligt vid jämförelse med behandling med IFN-alfa i högdos (24). Då resultaten från flera pågående vaccinationsstudier blir klara får man troligtvis en klarare bild av vaccinernas betydelse som behandlingsalternativ för både lokalt och disseminerat melanom. Även i samband med vaccinationsstudierna söker man efter prediktiva och prognostiska faktorer för att

i framtiden serologiskt kunna identifiera de patienter som kan ha nytta av vaccinationsbehandling.

Läkemedelsbehandling av metastaserat melanom

Isolerad extremitetsperfusion

Isolerad extremitetsperfusion (Isolated Limb Perfusion, ILP) är en behandlingsform som lämpar sig för patienter vars sjukdom är begränsad till en extremitet. Vissa patienter kan ha återkommande lokalrecidiv i flera år utan att sjukdomen disseminerar. Behandlingen möjliggör ungefär tio gånger högre dosering av melfalan med eller utan TNF-alfa (Tumour Necrosis Factor) lokalt, jämfört med vad som brukar kunna användas vid systembehandling, i och med att man isolerar extremitetens cirkulation genom att tillsluta extremitetens huvudartär och -ven och koppla dem till en hjärt-lungmaskin. Denna behandlingsform har varit i bruk redan i flera år i det övriga Europa och det närmaste centret har funnits i Göteborg. I år har man startat med verksamheten i Helsingfors. Indikation för behandling är tätt återkommande lokala extremitetsrecidiv, som antingen är inoperabla eller kräver en omfattande kirurgi. I vissa fall kan man även överväga ILP palliativt vid disseminerad sjukdom i stället för amputation om patientens sjukdom i övrigt verkar vara i stabilt skede. ILP är en vältolererad behandling som kan ges även äldre patienter. I flera serier har patienter över 80 år behandlats. Direkt efter behandlingen kan kompartmentsyndrom uppstå med förhöjda myoglobinnivåer. Även risken för djupvenstromboser ökar, och därför är profylaktisk terapi med lågmolekylärt heparin nödvändig en tid efter ingreppet. Responser på närmare 70 procent har rapporterats från olika serier. Recidivintervallerna kan förlängas nästan femfaldigt jämfört med recidivintervallen före perfusionen. Svagheten med ILP är att behandlingen är lokal och sjukdomen kan sprida sig utanför perfusionsområdet (35, 36).

Systembehandling

Dakarbazin är det cytostatikum som haft den bästa effekten vid behandling av metastaserat hudmelanom med responser på cirka 15–20 procent. I randomiserade studier har kombinationer av olika cytostatika inte visat sig vara effektivare. Antalet responser kan vara större, men den totala överlevnadstiden har inte förlängts med kombinationsbehandlingar. Inte heller ett cytostatikum i kombination med im-

Tabell V. Cytostatikakombinationer för behandling av metastaserat melanom och deras effekt.

Studie	Kombination	Antal patienter	Responser (%)	Median Överlevnad (mån.)
Falkson et al (46)	DTIC + IFN-alfa -- DTIC	30–30	53–18	17,6–9,6
Falkson et al (47)	DTIC + IFN-alfa +/- tamoxifen -- DTIC +/- tamoxifen	126–129	16–21	9,5 (T+) och 9,3 (T-) -- 8 (T+) och 10 (T-)
Keilholz et al (48)	IL-2 + IFN-alfa -- cisplatin+ IL-2 + IFN-alfa	66 -- 60	18–35	9–9
Eton et al (49)	CVD -- CVD + IL-2 + IFN-alfa	92–91	25–48	9,5 – 11,8
Keilholz et al (50)	Cisplatin + DTIC + IFN-alfa -- Cisplatin + DTIC + IFN-alfa + IL-2	180–183	23–21	9,0–9,0
Atkins et al (51)	CVD -- CVD + IL-2 + IFN-alfa	201–204	11–17	8,7–8,4

DTIC = dakarbazin, **IFN-alfa** = interferon-alfa, **IL-2** = interleukin-2, **CVD** = Cisplatin + vinblastin + dakarbazin, **T+** = med tamoxifen, **T-** = utan tamoxifen.

munterapi har visat sig vara effektivare (Tabell V) (9, 37). Temozolomid, en peroral analog till dakarbazin, har i preliminära studier visat sig vara minst lika effektiv som dakarbazin. Både dakarbazin och temozolomid har relativt få biverkningar och är i allmänhet vältolererade. Fördelen med temozolomid är att läkemedlets penetrans till hjärnvävnaden är bättre vilket kan vara intressant med tanke på behandling av patienter med hjärnmetastaser (9).

På senare tid har man undersökt effekten av nya lovande molekyler antingen i kombination med cytostatika och/eller IFN-alfa eller som enda behandling (Tabell VI). Som exempel kan nämnas molekyler såsom bevazizumab och sorafenib som påverkar angiogenesen genom att blockera den vasculära endoteltillväxtfaktorn (VEGF) och därigenom förhindra bildning av blodkärl i tumören. Sorafenib är en multikinasinhibitor som förutom VEGF även inhiberar BRAF. Cirka 60 procent av melanomtumörerna har BRAF-mutationer. I en färsk randomiserad fas II studie visade sig sorafenib i kombination med dakarbazin ge upphov till cirka tre månader längre sjukdomsfri tid jämfört med dakarbazin i kombination med placebo (38). Lovande resultat har nyligen även rapporterats av sorafenib kombinerat med dakarbazin (39) och temozolomid (40).

I kliniska studier utvärderas även en T-lymfocyt antigen-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4 dvs. CTLA4) antikropp. CTLA4 är en T-lymfocyt antigen som har en central roll i regleringen av T-cellsresponsen och reglerar därmed kroppens försvarsreaktioner. CTLA4-antikroppen får till stånd en inre T-cellsmedierad immunreaktionskaskad mot tumörcellerna. Preliminärt har mycket lovande och delvis även långvariga responser rapporterats från studier där man behandlat patienter med metastaserat hudmelanom (41, 42). Efter långvariga perioder av stabil sjukdom har överraskande sent uppträdande responser rapporterats (43). Biverkningarna verkar korrelera med de autoimmuna biverkningarna (44). Om de autoimmunliknande biverkningarna (kolit, störningar i sköldkörtelfunktionen, hepatit, kardit, etc.) är möjliga att kontrollera med hjälp av medicinsk intervention och varaktiga svåra biverkningar inte uppkommer, kan CTLA4-antikroppen även vara en mycket intressant molekyl som potentiell adjuvant behandling (45). I själva verket planerar European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) redan en randomiserad studie med denna molekyl som adjuvant behandling av patienter med högriskmelanom.

Tabell VI. Exempel på nya målsökande läkemedel som utvärderas för behandling av melanom (52).

Molekyl	Funktion	Mål	Studiefas
Sorafenib	Kinas inhibitor	VEGFR, PDGFR, Raf kinaser	II (+dakarbazin, temozolomid)
Oblimersen	Antisensoligo-nukleotid	Bcl-2	III (+dakarbazin)
Semaxanib	Kinas inhibitor	VEGFR	II
Temsirolimus	mTOR inhibitor	mTOR, PTEN/PI(3)K/Akt	II
Bortezomib, velcade	Proteasome inhibitor	NF-κB	II
Cilengitide	Angiogenes inhibitor	Integrin	II
Vitaxin	Humaniserad antikropp mot $\alpha_v\beta_3$	$\alpha_v\beta_3$ integrin	II
AZD6244	Kinas inhibitor	MEK	II

Som helhet betraktad är prognosen för hudmelanom god eftersom 90 procent av patienterna tillfrisknar efter den primära operationen. Men ett melanom med till synes god prognos kan metastasera, och metastaserna kan uppkomma till och med efter en sjukdomsfri tid på över tio år. Behandlingen av sjukdomen är krävande eftersom sjukdomsförloppet kan vara mycket överraskande. Det krävs ett gott samarbete mellan kirurger, onkologer, dermatologer, patologer och radiologer. Trots att läkemedelsbehandlingarnas effekt är begränsad finns det en liten andel patienter (5–10 procent) med metastaserat hudmelanom som drar klar nytta av behandlingen och har en lång överlevnadsvinst. Lovande nya mediciner gör även att framtidsutsikterna för melanombehandling ser ljusare ut.

MD Micaela Hernberg
HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
PB 180
00029 HNS
micaela.hernberg@hus.fi

Referenser

- Hakulinen T. Ihosyövät tänään ja tulevaisuudessa. Focus Oncologiae 2005;6:8–12.
- Snellman E. Ihosyövät tänään ja tulevaisuudessa. Focus Oncologiae 2005;6:14–18.
- Atkins MB, Elder DE, Essner R, Flaherty KT, Gajewski TF, Haluska FG, et al. Innovations and challenges in melanoma: summary statement from the first Cambridge conference. Clin Cancer Res 2006;12(7 Pt 2):2291–96.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006;355(13):1307–17.

- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001;19(16):3635–48.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, 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.
- Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. Ann Surg Oncol 2000;7(2):160–5.
- Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol 1999;17(3):976–983.
- Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med 2004;351(10):998–1012.
- työryhmä SLDJCPFa. Käypä hoito-suositus: Ihomelanooma. Duodecim 2005;121:2726–39.
- Suominen E. Melanooman leikkaushoito. Focus Oncologiae 2005;6:66–68.
- Kirkwood JM, Richards T, Zarour HM, Sosman J, Ernstoff M, Whiteside TL, et al. Immunomodulatory effects of high-dose and low-dose interferon alpha2b in patients with high-risk resected melanoma: the E2690 laboratory corollary of intergroup adjuvant trial E1690. Cancer 2002;95(5):1101–12.
- Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Newton Bishop JA, Corrie PG, et al. U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. Br J Dermatol 2002;146(1):7–17.
- Agarwala SS, Kirkwood JM. Interferons in melanoma. Curr Opin Oncol 1996;8(2):167–174.
- Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. Br J Cancer 2001;84(9):1146–9.
- Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. Lancet 2001;358(9285):866–869.
- Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 1998;351(9120):1905–10.
- Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study-United Kingdom Coor-

- dinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22(1):53–61.
19. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1425–9.
20. Stadler R, Luger T, Biebert T, Kohler U, Linse R, Technau K, et al. Long-term survival benefit after adjuvant treatment of cutaneous melanoma with dacarbazine and low dose natural interferon alpha: A controlled, randomised multicentre trial. *Acta Oncol* 2006;45(4):389–399.
21. Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIB/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9492):1189–96.
22. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, Kruit W, Testori A, Marsden JR, et al. EORTC 18991: Long-term adjuvant pegylated interferon-alpha2b (PEG-IFN) compared to observation in resected stage III melanoma, final results of a randomized phase III trial. In: American Society of Clinical Oncology; 2007; Chicago; 2007. p. Abstract 8504.
23. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2444–58.
24. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2370–80.
25. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7–17.
26. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(5):1670–7.
27. Gogas H, Dafni U, Bafaloukos D, Polyzos A, Kokkalis G, Kalofonos HP, et al. A randomized phase III trial of 1 month versus 1 year adjuvant high-dose interferon alfa 2b in patients with resected high risk melanoma. In: American Society of Clinical Oncology; 2007; Chicago; 2007. p. Abstract 8505.
28. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, Stavropoulou-Giokas C, Frangia K, Tsoutsos D, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006;354(7):709–18.
29. Moschos SJ, Edington HD, Land SR, Rao UN, Jukic D, Shipe-Spotloe J, et al. Neoadjuvant treatment of regional stage IIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3164–71.
30. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, Vitali M, Buzoni R, Rixe O, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002;29(5):427–45.
31. Lawson DH. Update on the systemic treatment of malignant melanoma. *Semin Oncol* 2004;31(2 Suppl 4):33–7.
32. Hauschild A, Weichenthal M, Balda BR, Becker JC, Wolff HH, Tilgen W, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2b and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate- and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2883–8.
33. Sosman JA, Unger JM, Liu PY, Flaherty LE, Park MS, Kempf RA, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: impact of HLA class I antigen expression on outcome. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2067–75.
34. Livingston PO, Wong GY, Adluri S, Tao Y, Padavan M, Parente R, et al. Improved survival in stage III melanoma patients with GM2 antibodies: a randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside. *J Clin Oncol* 1994;12(5):1036–44.
35. Noorda EM, Takkenberg B, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel BN, Eggermont AM, et al. Isolated limb perfusion prolongs the limb recurrence-free interval after several episodes of excisional surgery for locoregional recurrent melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11(5):491–499.
36. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, Kroon BB. Isolated limb perfusion in regional melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15(2):373–384.
37. Gogas HJ, Kirkwood JM, Sondak VK. Chemotherapy for metastatic melanoma: time for a change? *Cancer* 2007;109(3):455–464.
38. McDermott DF, Sosman JA, Hodi FS, Gonzalez R, Linette G, Richards J, et al. Randomized phase II study of dacarbazine with or without sorafenib in patients with advanced melanoma. In: American Society of Clinical Oncology; 2007; Chicago; 2007. p. Abstract 8511.
39. Eisen T, Marais R, Affolter A, Lorigan P, Ottensmeier C, Robert C, et al. Randomized phase II study of dacarbazine with or without sorafenib in patients with advanced melanoma. In: American Society of Clinical Oncology; 2007; Chicago; 2007. p. Abstract 8629.
40. Amaravadi R, Schuchter LM, McDermott DF, Kramer A, Giles L, Troxel AB, et al. Updated results of a randomized phase II study comparing two schedules of temozolomide in combination with sorafenib in patients with advanced melanoma. In: American Society of Clinical Oncology; 2007; Chicago; 2007. p. Abstract 8527.
41. Kirkwood JM, Moschos S, Wang W. Strategies for the development of more effective adjuvant therapy of melanoma: current and future explorations of antibodies, cytokines, vaccines, and combinations. *Clin Cancer Res* 2006;12(7 Pt 2):2331–36.
42. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, Pavlov D, Bulanhagui CA, Millham R, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005;23(35):8968–77.
43. Weber JS, Hersh EM, Yellin M, Nichol GM, Urban W, Powdely JD, et al. The efficacy and safety of ipilimumab (MDX-010) in patients with unresectable stage III or stage IV malignant melanoma. In: American Society of Clinical Oncology; 2007; Chicago; 2007. p. Abstract 8523.
44. Reuben JM, Lee BN, Li C, Gomez-Navarro J, Bozon VA, Parker CA, et al. Biologic and immunomodulatory events after CTLA-4 blockade with ticilimumab in patients with advanced malignant melanoma. *Cancer* 2006;106(11):2437–44.
45. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, Allison JP. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2006;18(2):206–213.
46. Falkson CI. Experience with interferon alpha 2b combined with dacarbazine in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Med Oncol* 1995;12(1):35–40.
47. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1743–51.
48. Keilholz U, Stoter G, Punt CJ, Scheibenbogen C, Lejeune F, Eggermont AM. Recombinant interleukin-2-based treatments for advanced melanoma: the experience of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *Cancer J Sci Am* 1997;3 Suppl 1:S22–8.
49. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2045–52.
50. Keilholz U, Punt CJ, Gore M, Kruit W, Patel P, Lienard D, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6747–55.
51. Atkins MB, Lee S, Flaherty LE, Sosman JA, Sondak VK, Kirkwood JM. A randomized prospective phase III trial of concurrent biochemotherapy (BCT) with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), IL-2 and interferon-alpha-2b (IFN) versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3695): an ECOG-coordinated intergroup trial. In: *Prog Proc Am Soc Clin Oncol*; 2003 Apr 1; 2003. p. Abstract 708.
52. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007;445(7130):851–857.