

**Behandling av malignt melanom, en studie av kirurgiske
Reseksjonsrender.**

*Prosjektoppgave i Medisin
av Stian Skjelbred og Knut Gaute Lindhom*

2006

*Universitetet i Oslo
Det medisinske fakultet*

Summary in English:

The incidence of malignant melanoma is increasing in most parts of the world. The reason for this seems to be related to sun exposing and change in sun habits especially among young people. There is no cure for the disease except from surgery. For successful treatment early detection is important. There has been some discussion about how to perform this. The topic of the discussion has been about how large the excision margin shall be. Historically, specimens larger than 5 cm in dimension were removed because of the contention that a larger excision would provide optimal outcomes in terms of local recurrence rate and survival. This radical excisions had a high morbidity and usually required skin grafting. More recent studies has suggested that more conservative excision margins is equivalent regarding survival and recurrence. In this paper we have taken a closer look at some of the newest research done on the topic and compared this to the national and international guidelines that exist . We used the Cochrane base and Medline to find the articles we wanted to base our research on. We ended up with four randomized trials and one systematic review article on the topic. Most of the work has been done on malignant melanoma lesser than 2mm in thickness, only one of the articles cover melanomas thicker than 2mm. The studies done on the subject compare a conservative with a more radical excision margin regarding to both local and distant recurrence and survival. The results seems to be equal for all the studies we have looked at, there seems to be an significant difference between treatment with an wide and a more narrow excision margin. One of the studies conclude with a higher incidence in local and regional recurrence, but no difference regarding to survival. The national guidelines here in Norway seems to be well updated when we compare them to the studies we looked at. On this basis there should not be any reason to change the guidelines for treatment of malignant melanoma used today.

Innledning

Malignt melanom eller føflekkreft som det ofte kalles på folkemunne er en sykdom som har økt i hyppighet de siste årene. Årsakene til dette er mange og delvis ukjente, men mye tilskrives endrete solvaner og bruk av solarier. Diagnosen malignt melanom er en alvorlig lidelse og er forbundet med stor redsel hos de som rammes. Det finnes per i dag ingen annen effektiv behandling enn kirurgi. For å oppnå en helbredende behandling med kirurgi er man avhengig av tidlig diagnose og operasjon før det har oppstått fjernmetastaser. Selv om det er bred enighet om at kirurgi er eneste effektive behandling, har det lenge vært uenighet og til dels motstridende oppfatninger om hvordan kirurgien skal utføres. Lenge var den herskende oppfatning at man skulle fjerne med en bred margin rundt primærtumor for å sikre at man fikk med seg alt tumorvev. En omfattende kirurgi medfører mange negative konsekvenser for pasienten. Både vil man oppleve store og til dels skjemmende arr og i tillegg vil en omfattende kirurgi medføre risiko for komplikasjoner som infeksjoner og økt morbiditet. Den senere tiden har det derfor vært stilt spørsmål ved denne praksisen og om det kanskje kan være like hensiktsmessig med en langt mer restriktiv kirurgisk behandling av maligne melanomer. Flere nyere studier har konkludert med dette. Fortsatt er det likevel ingen konsensus om hvordan retningslinjene for behandlingen skal være. Dette er noe av grunnen til at vi valgte å skrive denne oppgaven. Dersom det viser seg at en restriktiv behandling har like gode prognoser vil dette kunne bety bedre resultater for pasienten samtidig som det vil være av samfunnsøkonomisk betydning. Vi vil i det følgende først gi en presentasjon av hva malignt melanom er og hvordan det oppstår. Første del av oppgaven dreier seg om dette. I neste del har vi valgt å ta for oss noen av de internasjonale studiene som er gjort på dette området for å se hva disse har kommet frem til. Vi vil videre legge dette til grunn for en sammenligning med de nasjonale og internasjonale retningslinjene for behandling av malignt melanom som eksisterer i dag.

Hudens oppbygning :

Huden deles inn i tre lag som til sammen fungerer som en enhet. Tykkelsen på de tre lagene varierer forskjellige steder på kroppen. De tre lagene er:

1) **Epidermis (overhuden, hornhuden):**

Variere sterkt i tykkelse fra 0.05mm i den tynne huden i ansiktet og mellom fingrene til 1mm i den tykke huden i håndflater og fotsåler. Det er vanlig å inndele epidermis i fire lag:

- a) Stratum basale
- b) Stratum spinosum
- c) Stratum granulosum
- d) Stratum corneum

I epidermis finner vi flere forskjellige celletyper, men keratinocytene utgjør hele 95 % av cellene. Keratinocytene utvikles fra søyleformede og kjerneholdige basalceller i stratum basale og ender som flate, kjerneløse celler fylt med keratin i stratum corneum. Fra en keratinocyt dannes i stratum basale til den når hudoverflaten bruker den cirka 28 døgn. Deretter avstøttes den.

En annen vanlig celletype i epidermis er melanocytter som produserer melanin som igjen overføres til keratinocytene. Det er produksjonen av melanin som bestemmer hudfargen. Melanin er det viktigste pigmentet i beskyttelsen mot UV-stråling

I de øvre lagene av epidermis finnes langerhansceller og Merckelceller.

Langerhanscellene fungerer som epidermale makrofager mens oppgaven til

Merckelcellene ennå er ukjent. Epidermis avgrenses til dermis av en basalmembran (2).

- 2) **Dermis (lærhuden):** Dette hudlaget består av forskjellige strukturer med overvekt av fibroblaster. Mellom cellene finner vi det intercellulære rommet med et rikt nettverk av kollagene, elastiske og retikulære fibre. Nettverket gir huden fasthet og elastisitet.

Andre celler som er vanlig i dermis er mastceller, makrofager og lymfocytter. I dette hudlaget finner man også et komplisert nettverk av karstrukturer og et rikt forgrenet nervesystem (2). Det er vanlig å dele dermis inn i:

- a) stratum papillare
- b) stratum reticulare

Overgangen til subcutis er ikke anatomisk velavgrenset (3).

- 3) **Subcutis (underhudsfettvevet)**: består av bindevev og celler som kan lagre fett. Fettlagets tykkelse avhenger av hormonelle, arvelige og ernæringsmessige faktorer (3).

Malignt Melanom:

Epidemiologi:

Forekommsten av malignt melanom i Norge har økt betydelig. I 1953 ble det diagnostisert 64 tilfeller mot 1004 tilfeller i 2000. Dette betyr at insidensen av malignt melanom i Norge er ca.15-20 per 100 000 innbyggere per år. Livtidsrisiko for å utvikle malignt melanom er ca 1 %.

Malignt melanom er en av kreftformene som har økt mest i innsidens i Norge i de siste årene. Mens insidensen av cancer generelt har steget med ca 2-3%, har malignt melanom økt nesten det dobbelte. Utviklingen kan tyde på at insidensraten ikke øker like mye som før og at den for visse populasjoner avtar. Man ser også en nedgang i mortaliteten av malignt melanom. For middelaldrende menn er mortaliteten fortsatt stigende, men for middelaldrende kvinner og unge voksne er det en reduksjon i de fleste land, spesielt i Nord-Europa.

Melanom er nesten dobbelt så hyppig i Sør-Norge som i Nord-Norge. Kjønnratio menn i forhold til kvinner ligger med fem prosent overvekt for norske kvinner. Tallene for 2000 var 468 mannlige tilfeller mot 536 kvinnelige tilfeller. Norske kvinner utgjør også den gruppen som hyppigst rammes av malignt melanom i Norden (1).

Man antar at ca 5-10 % av melanomene utvikles på genetisk grunnlag og forekommer familiært. Resten av tilfellene er sporadiske.

Definisjon:

Malignt melanom er en krefttype som utvikles fra melanocytter og nevocyttter i huden. De maligne cellene har forskjellige vekstfaser – en horisontal og en vertikal vekstfase. Den horisontale vekstfasen skjer intraepidermalt som en ”cancer in situ”. I denne fasen skjer det ingen metastasering. I de fleste tilfeller er den første vekstfasen horisontal, og etter en viss tid kommer den vertikale vekstfasen ned gjennom basalmembransonen til dermis, hvor det etter hvert skjer en innvekst av kar og spredning i kroppen. Andre forløpsformer er en primær vertikal dybdevekst med rask metastasering (2).

Maligne melanomer deles inn i fire subtyper på grunnlag av vekstmønsteret og klinisk presenterer de seg som følgende:

- 1) **Melanom med superfisiell spredning:** Denne typen utgjør 60-70 prosent av alle tilfellene av malignt melanom og er derfor den typen som diagnostiseres hyppigst. Den er mest vanlig i aldersgruppen 30-50 år. Man kan finne den overalt på kroppen, men den er vanligst å finne på truncus hos menn og på leggene hos kvinner(5). Klinisk er det vanlig å se en lett forhøyet, uregelmessig avgrenset og farget, brun til sortblå evt helt sort, tumor i huden. Melanome kan også fremvise vortelignende knuter (2). Typisk er det at etter en sakte horisontal vekstfase(1-8 år) følger en hurtig vertikal vekstfase. Rask fjernelse er derfor viktig for å hindre metastasering. 2/3 av tilfellene oppstår i allerede eksisterende nevus (5)
- 2) **Nodulært melanom:** Denne typen står for 15-30 prosent av alle tilfellene av malignt melanom (5). Gjennomsnittsalder hos pasientene er 40-50 år. Forløpet er kort siden denne typen malignt melanom nesten utelukkende vokser vertikalt. Nodulært melanom har to former. Enten så ser man en lokalisert halvkuleformet knute med relativt glatt overflate og jevn blåsvart farge eller så ser man en flat utbredelse og utvikling av en svart knute med sterk vekst (2).

- 3) **Lentigo maligna melanom:** Denne typen står for 5-15 prosent av alle tilfellene av malignt melanom og er hyppigst hos personer over 70 år. Klinisk presenterer den seg som en lysebrun pigmentering som over flere år vokser og blir mørkebrun/sort, Dersom biopsi viser atypiske melanocytter begrenset til epidermis betegnes affeksjonen som lentigo maligna, et in situ melanom. Får tumor lov til å vokse, kan det etter hvert danne seg en stor knuteformet infiltrerende tumor som oppfører seg som et nodulært melanom. Denne formen for malignt melanom ses på solesponert hud, oftest på ansiktet, men er også vanlig på trunkus og ekstremiteter. Fra 5-30% av lentigo maligna melanomene blir invasive (1).
- 4) **Akrolentiginøst melanom :** Denne typen malignt melanom står for 5-10 prosent av alle tilfellene av malignt melanom (5). Også denne typen er hyppigst hos personer over 70 år. Hyppigste lokalisasjon er håndflater, fotsåler og hudområder omkring neglene (5). Etter en horisontal vekstfase følger følger tumorknuter og infiltrasjon i huden noe som igjen ofte fører til erosjoner og ulcerasjoner.

Amelanotisk melanom er en sjelden melanomform (1,5-2 %) som er bygd opp av celler uten klinisk synlig melaninproduksjon. De viser seg som raskt voksende tumorer som varierer i farge fra å være hvitelige til rødlige. Noen har også helt vanlig hudfarge. Dette gjør at de ofte blir feildiagnostisert som benigne inntil det blir påvist metastaser hos pasienten. Av denne årsak bør alle føflekker som fjernes undersøkes histologisk (1).

Etiologi ved malignt melanom :

De fleste maligne melanomer oppstår i huden, men malignt melanom kan også oppstå i den overfladiske mucosa i oral og anogentitalområdet, øsofagus, meningene og øyet. I denne oppgaven så er det malignt melanom oppstått i huden som står i fokus (10).

Årsaken er ukjent, men følgende faktorer spiller en rolle:

- 1) **Sollys:** Dette er ikke eksperimentelt bevist, men antydes ved epidemiologiske observasjoner. Aksjonsspekteret for melanom induksjon er ikke kjent, men man antar at UV-stråling er viktigst. De kortbølgede UVB-strålene blir av de fleste forskere oppfattet som viktigst for induksjon av malignt melanom, men studier har også vist at UVA alene kan indusere malignt melanom. Spesielt utsatt er solømfintlige mennesker med hudtype 1 og 2 som lett blir solbrente. Det er særlig den stråledose som fåes i barne- og tidlig ungdomsalder som er med på å definere farepotensialet for senere utvikling av maligne melanomer (1).
- 2) **Solarier:** Dagens solarier inneholder hovedsakelig langbølget UVA-lys, men en fraksjon av UVB-lys vil likevel i de fleste tilfeller være tilstede. Bruken av solarier er økende i unge aldersgrupper og studier er derfor gjort på disse områdene. Resultatene er ikke entydige, men man antar at odds ratio for solariebrukere ligger mellom 1,3 og 1,8 (1).
- 3) **Hudtype:** Personer med hudtype 1 og 2 er spesielt utsatt for å utvikle malignt melanom (1).
- 4) **Kjemikalier:** Det er gjort en rekke studier som assosierer kjemikalier til forekomsten av malignt melanom. Aktuelle kjemikalier er polycykliske hydrokarboner, skjæreoljer, vinylklorid monomerer, polyvinylklorid, asbest og arsenikk. Stoffene antas å fungere som komplette karsinogener, initiatorer eller promotorer (1).
- 5) **Yrke:** Det er påvist økt forekomst av malignt melanom hos de delene av befolkningen som arbeider innendørs og som har feriereiser til sydlige land noe som medfører intermitterende UV eksponering (1).
- 6) **Preeksisterende nevus:** 30 % av alle maligne melanomer oppstår fra en pigmentert nevus (1)
- 7) **Atypiske, dysplastiske nevus:** En atypisk nevus er minst 5 mm eller mer stor, er asymmetrisk, har uregelmessig avgrensning og fargevariasjon (1).

- 8) **Medfødt stor nevus:** Medfødte nevi forekommer hos 1 % av nyfødte, majoriteten av disse er små. Inndeling basert på størrelse varierer hos ulike forfattere, men National Institute of Healths (NIH) presenterer følgende retningslinjer: små < 1,5 cm, mellomstore 1,5-20 cm og store > 20 cm. Ingen har med sikkerhet påvist økt risiko for melanom utvikling i små og mellomstore nevi. Men dette har man gjort for store nevi som har en livstidsrisiko på 9 %. Mange av disse melanomene vil oppstå i barneårene og lokalisasjonen kan være utenfor selve nevus. Store nevus bør derfor kontrolleres regelmessig (1).
- 9) **Mutasjoner:** I både sporadiske og familiære tilfeller av malignt melanom har man funnet at mutasjoner i CDKN2A(p16) gen (lokalisert på 9p21) som koder for en cyklin-avhengig kinase inhibitor er til stede i 50 % av tilfellene. I andre familiære tilfeller er CDKN2A undertrykket på grunn av metylering. Tap av PTEN- gen på 10q23.3 er også vanlig i primære melanomer (10).

Epidemiologiske studier har vist at i tillegg til sollys spiller genetisk predisposisjon en viktig rolle i utviklingen av malignt melanom. Særlig er det avvik i kontrollen av cellesyklus og i mekanismer som styrer transkripsjon som spiller en rolle. Genet som har fått mest oppmerksomhet i denne sammenheng er lokalisert på kromosom 9p21. Dette genet kalles CDKN2A (eller INK4a/ARF). Genet koder for to separate genprodukter som kalles p16 og p14ARF. Begge disse er negative regulatorer for cellesyklusprogresjon. Proteinet p16 utøver sin effekt ved å inhibere CDK4 (cyklinavhengig kinase 4) CDK4 interagerer med cyklin D og fosforylerer retinoblastomproteinet (Rb). Denne fosforyleringen fører til S-fase progresjon og til slutt til celledeling og proliferasjon. Et inntatt p16 er som vi ser essensielt for å få cellesyklus "arrest" Nettoeffekten av CDKN2A-mutasjon med tap av p16 –funksjon vil øke mulighetene for at DNA med mutasjoner ikke blir reparert før celledeling.

Det andre genproduktet p14ARF binder MDM2 og regulerer melanocyttenes vekst ved å påvirke p53. Nettoeffekten av CDKN2A-mutasjon med tap av p14ARF er økt p53 destruksjon med økt vekst av atypiske celler (5).

P16 er unormal i 30-50% av alle tilfeller med familiær forekomst av malignt melanom og i 25-40% av de sporadiske tilfellene av malignt melanom (5).

Andre gen som man mener kan spille en rolle i utviklingen av malignt melanom er lokalisert på kromosom regionene 1p, 6q, 7p, 11q, 9p og 10q. Disse områdene forskes det nå intenst på (5).

10) Arv : Man antar at 5-10 % av melanomene utvikles på genetisk grunnlag og forekommer familiært. Det er genet CDKN2A på kromosom 9p21 (et tumorsuppresorgen, se beskrivelse ovenfor) som er ansvarlig for den familiære forekomsten av malignt melanom i tillegg til at det har betydning i de sporadiske tilfellene. Genet har recessiv arvegang og tumor indueres gjennom inaktivering av begge funksjonelle alleler, såkalt LOH (loss of heterozygosity) (1). Det er vanlig å oppfatte malignt melanom hos første og andregradslektninger som en risikofaktor (11).

11) DNA reparasjonsdefekter : F.eks xeroderma pigmentosum som er en arvelig hudsykdom som skyldes manglende evne til DNA-reparasjon. Genfeilen er ikke potogenetisk for malignt melanom, men redusert reparasjonsevne øker frekvens av mutasjoner i melanomgenene (5)

12) Immunsuppresjon (5)

Histologsk klassifisering av malignt melanom:

Histopatologisk deler man de maligne melanomene inn i de samme fire subtypene som man benytter seg av klinisk (malignt melanom med superfisiell spredningstype, nodulært malignt melanom, lentigo maligna maligna melanom, akralt lentiginøst melanom)

Tradisjonelt baserer den histologiske klassifikasjonen seg hovedsakelig på tilstedeværelsen av en in situ-komponent og utseende av denne i dermis, eller fravær av denne komponenten.

Ved lentigo maligna melanom finner man tynn og atrofisk epidermis. Langs basallaget av epidermis sees lineær vekst av atypiske epiteloide melanocytter. Melanocytterne kan ligge enlaget eller flerlaget. Aktinisk skade av bindevevet i underliggende øvre del av dermis skal foreligge.

Ved akralt lentiginøst melanom er epidermis tykk og har dype retelister. Atypiske, store melanocytter sees langs basallaget. Ofte har de lange melaninholdige dendritter (1).

Ved malignt melanom av superfisiell spredningstype har epidermis varierende tykkelse, men den er ikke atrofisk. Langs basallaget ser man vekst av atypiske melanocytter dels lineært dels som reder. I tillegg ser man såkalt pagetoid vekst av lignende celler oppover i epidermis. Dette kan gå helt opp til granulær-cellelaget.

Den epidermale in situ-komponenten finnes utenfor den invasive del av tumor, enten utbredt hele veien rundt denne eller bare som et asymmetrisk fokus. Det er derfor viktig for klassifikasjonsprosessen at tumor fjernes in toto.

Ved nodulært malignt melanom foreligger det ikke noen vekst av tumorceller i epidermis til siden for den invasive del av tumor. Siden den epidermale tumorvekst er sterkt begrenset fører dette til at den kan være svært vanskelig å påvise.

Den dermale tumorkomponent utgjør den invasive del av melanomet og kan variere betydelig i sitt utseende fra tumor til tumor uavhengig av tumortype. Det kan være diffus eller knutet

vekst av tumorceller og disse kan være epiteloider og/eller spoleformede. Cellene kan inneholde melaninpigment eller mangle dette (amelanotisk melanom).

Dersom der dermale tumorvevet ikke henger tydelig fast på undersiden av epidermis, og især hvis man samtidig ikke finner noen epidermal tumorkomponent bør man tenke på om tumoren kan representere en metastase. Hvis man heller ikke finner sikkert pigment må det immunhistologiske undersøkelser til for å stille diagnosen malignt melanom.

Karakterisering av maligne melanomer:

Behandlingen og prognosen til melanompasienter bygger på histologisk informasjon. De mest betydningsfulle faktorene er:

1) **Tumortykkelse (ad modum Breslow):** man undersøker den vertikale tykkelsen av neoplasmet i millimeter. Man måler fra toppen av granulær-cellelaget til den dypeste dermale tumorcelle. Satellitter i dermis skal inkluderes. Dette gjøres med et okkultert micrometer. Grovt sett kan man si at tumortykkelse under 2mm gir god prognose (12).

2) **Infiltrasjonsdybde (Clark's nivåer):** I 1969 utgav Clark et klassifiseringssystem hvor melanomer klassifiseres etter det anatomiske nivå som er infiltrert/penetrert. Nivåene er som følger:

Nivå 1: melanomet/ neoplasmet er begrenset til epidermis (melanoma in situ)

Nivå 2: melanomet/ neoplasmet trenger ned i stratum papillare

Nivå 3: melanomet/ neoplasmet trenger ned til grensen mellom stratum papillare og stratum reticulare

Nivå 4: melanomet/ neoplasmet trenger ned i stratum reticulare

Nivå 5: melanomet/ neoplasmet trenger ned i subcutis(12).

3) **Tumors vekstfase:** Clark og medarbeidere innførte begrepene horisontal (radial) og vertikal vekstfase. Melanomer i horisontal vekstfase regnes for å være lavgradig maligne med svært lite metastaseringspotensial. Melanomer i vertikal vekstfase blir oppfattet som høymaligne og med stort metastaseringspotensial. Ulike histologiske kjennetegn skiller de to fasene fra hverandre (1).

4) **Ulcerasjon:** Uavhengig av tumortykkelse er ulcerasjon forbundet med dårlig prognose og er nå blitt inkludert i TNM-systemet.

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) presenterer følgende TNM klassifisering for melanomer :

T- primærtumor

N- regional lymfeknute

M- fjernmetastase

Primær tumor (T)

TX: Primær tumor kan ikke bli assessed (fastsette)(e.g.shave biopsy or regressed melanoma)

T0: Ingen bevis for primær tumor

Tis: Melanoma in situ

T1: Tumor på 1.0mm eller mindre i tykkelse med eller uten ulcerasjon

T1a: Tumor på 1.0mm er mindre i tykkelse og Clark's nivå 2 eller 3, ingen ulcerasjon

T1b: Tumor på 1.0mm eller mindre i tykkelse og Clark's nivå 4 eller 5 eller med ulcerasjon

T2: Tumor større enn 1.0mm, men ikke større enn 2.0mm i tykkelse med eller uten ulcerasjon

T2a: Tumor større enn 1.0mm, men ikke større enn 2.0mm i tykkelse, ingen ulcerasjon.

T2b: Tumor større enn 1.0mm, men ikke større enn 2.0mm i tykkelse med ulcerasjon

T3: Tumor større enn 2.0mm, men ikke større enn 4.0mm i tykkelse med eller uten ulcerasjon.

T3a: Tumor større enn 2.0mm, men ikke større enn 4.0mm i tykkelse, ingen ulcerasjon

T3b: Tumor større enn 2.0mm, men ikke større enn 4.0mm med ulcerasjon

T4: Tumor tykkere enn 4.0mm med eller uten ulcerasjon

T4a: Tumor tykkere enn 4.0mm, ingen ulcerasjon

T4b: Tumor tykkere enn 4.0mm med ulcerasjon

Regionale lymfeknuter (N):

NX: Regionale lymfeknuter kan ikke bli påvist

N0: Ingen metastaser til regionale lymfeknuter

N1: Metastaser til en lymfeknute

N1a: Klinisk occulte (mikroskopiske)metastaser

N1b: Klinisk synlige (makroskopiske) metastaser

N2: Metastaser til 2 eller 3 regionale lymfeknuter eller intralymfatiske regionale metastaser uten metastaser til lymfeknutene

N2a: Klinisk okkulte (mikroskopiske)metastaser

N2b:Klinisk synlige(makroskopiske) metastaser

N2c: Satellitt eller in-transit metastaser uten metastaser til lymfeknuter

N3: Metastaser i 4 eller flere regionale lymfeknuter, sammenvokste lymfeknuter, eller kombinasjon in-transit/satellitt metastase(r) og lymfeknutemetastaser.

Satelitter: tumorreder (makro el mikro) innenfor 2 cm av primærtumor. Handlingsprogram

In-transit metastaser: dette er tumorreder eller knuter i hud eler underhud mer enn 2 cm fra primærtumos, men innenfor området til regionale lymfeknuter. Handlingsprogram.

Obs: Micrometastaser diagnostiseres ved selektiv eller ”sentinel node” lymfadenektomi.

Macrometastaser defineres som klinisk påviselige lymfeknuter som bekrefte ved lymfadenektomi.

Fjernmetastaser (M)

M: Fjernmetastaser er ikke påvist

M0: Fjernmetastaser foreligger ikke

M1: Fjernmetastaser foreligger

M1a: Metastaser til huden, subcutant vev eller fjerne lymfeknuter

M1b: Metastaser til lungene

M1c: Metastaser til viscera eller alle fjerne metastaser som i tillegg følges av forhøyede nivåer av laktat dehydrogenase (LDH)(12)

Sykdomsforløp ved malignt melanom:

Av alle som blir operert for malignt melanom vil over 80 prosent være helbredet etter fjerning av primærtumor. Risikoen for lokalt residiv, regionale metastaser og fjerne metastaser avhenger først og fremst av primærtumors tykkelse.

De vanligste metastaser omtalt i forbindelse med malignt melanom er:

- 1) In transit metastaser er metastaser som oppstår langs lymfebanene mellom primærtumor og de regionale lymfeknutene.
- 2) Satelitter er nye tumorer innenfor en radius på 2 cm fra arret etter fjerning av primærtumor. Disse kan være forårsaket av rester av primærtumor eller være første tegn på fjerne metastaser.
- 3) Lymfeknutemetastaser
- 4) Fjerne metastaser: malignt melanom kan metastasere til nesten alle organer i kroppen. De vanligste metastaselokalisasjoner er hud, subcutis og lymfeknuter (40-60%), lunge(20-40%), lever(15-20%) og hjerne(12-20%)

Tiden frem til residiv av malignt melanom avhenger som sagt av primærtumors tykkelse. Melanomer under 1,5 mm med mer tykkelse metastaserer sjelden, men dersom de gjør det kan det ta opp til 15-20 år før metastasene viser seg. Ved metastaser over 4mm i tykkelse utvikles metastasene i 50 % tilfellene i løpet av første året etter fjerningen av primærtumor(1).

Klinisk stadieinndeling (stage): Samme som TNM klassifiseringen over(12).

Klinisk stadieinndeling av malignt melanom i stadier inkluderer klinisk undersøkelse, histologisk undersøkelse av biopsi etter reseksjon og klinisk/radiologisk undersøkelse med tanke på metastaser. Metastasene bør verifiseres med biopsi eller cytologi. The American Joint Comitee on Cancer (AJCC) opererer med disse stadiene:

Stadium/Stage 0:

Tis, N0, M0

Stadium 1: lokalisert sykdom

Stadium1A:

T1a, N0, M0

Stadium1B:

- T1b, N0, M0

- T2a, N0, M0

Stadium 2 : lokalisert sykdom

Stadium 2A:

- T2b, N0, M0

- T3a, N0, M0

Stadium 2B:

- T3b, N0, M0

- T4a, N0, M0

Stadium 2C:

- T4b, N0, M0

Stadium3: regional sykdom

- alle T, N1, M0

- alle T, N2, M0

- alle T, N3, M0

Stadium4: disseminert sykdom, dvs. tumorvekst utenfor de regionale lymfeknutene

- alle T, alle N, M1

Patologisk gradering av malignt melanom:

Patologisk gradering av maligne melanomer foregår ved histologisk undersøkelse av primærtumoren og patologisk undersøkelse av lymfeknuter etter ”sentinel node”-biopsi eller fullstendig lymfadenektomi dersom det er indisert.

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) opererer med følgende stadier :

Stadium 0:

- Tis, N0, M0

Stadium 1A:

- T1a, N0, M0

Stadium 1B:

- T1b, N0, M0

- T2a, N0, M0

Stadium 2A:

- T2b, N0, M0

Stadium 2B:

- T3b, N0, M0

- T4a, N0, M0

Stadium 2C:

- T4b, N0, M0

Stadium 3A:

- T1-4a, N1a, M0

- T1-4a, N2a, M0

Stadium 3B:

- T1-4b, N1a, M0

- T1-4b, N2a, M0
- T1-4a, N1b, M0
- T1-4a, N2b,M0
- T1-4a/b, N2c, M0

Stadium3C:

- T1-4b, N1b, M0
- T1-4b, N2b, M0
- T1-4b, N2b, M0
- Alle T, N3, M0

Stadium4:

- alle T, alle N, alle M.

Stadium 1: de neoplasmene som ikke er utbredt mer enn 5 cm rundt primærtumoren

Stadium 2: Indikerer at dreneringsområdet for de regionale lymfeknutene er involvert.

Stage 3 :To eller flere dreneringsområder for lymfeknuter er involvert og det kan foreligge spredning til hud eller viscera.

Stage 4 : fjerne metastaser foreligger(12).

Diagnostisering av malignt melanom:

For å stille diagnosen malignt melanom klinisk er det vanlig å benytte seg av ABCD-regelen:

A for Asymmetry (asymmetri)

B for Border (avgrensning)

C for Color (farge)

D for Diameter enlargement (økt diameter). Maligne melanomer er ofte over 6mm i diameter.

ABCD-regelen er ikke egnet til å diagnostisere:

- 1) de tidlige stadier av malignt melanom
- 2) melanomer som kun er brune og som aldri får sorte partier
- 3) amelanotiske maligne melanomer som er helt fargeløse

Dermatoskopet er også er nyttig hjelpemiddel i diagnostikken av malignt melanom. Det gjør det enklere å skille små kartumores, benigne pigmenteringer og seboroiske keratoser fra malignt melanom. Diagnosen malignt melanom stilles ved at man ved hjelp av dermoskopet påviser pseudopodier, pigmentradiering eller black dots i randsonen av pigmentflekken.

Leger bør ha en liberal holdning til å fjerne suspekke pigmenteringer. Suspekke lesjoner fjernes ved eksisjonsbiopsi. Unntaksvis kan man for eksempel hos eldre foreta en stansebiopsi. Shavebiopsi bør ikke foretas siden dette ikke vil vise hvor dypt tumoren har vokst inn i huden. Opplysning om millimetertykkelsen av tumor, Breslow tykkelsen er viktig for å kunne planlegge omfanget av operasjon så vel som oppfølgingen (1).

Prognosen ved malignt melanom:

Prognosen til en pasient med malignt melanom er avhengig av hvilket stadium sykdommen befinner seg i. Prognosen til en pasient med lokalisert melanom uten metastaser er generelt veldig god. 5 års-overlevelsen ved stadium 1 og 2 har blitt rapportert til å være 79 %. Kliniske variabler som påvirker prognosen ved stadium 1 og 2 melanomer er:

- 1) Tumor tykkelse: dersom tumoren er 1mm eller mindre påvirker dette prognosen i positiv retning. Dersom tumoren er tykkere enn 1mm påvirker dette prognosen i negativ retning.
- 2) Ulcerasjon: dette påvirker prognosen i negativ retning
- 3) Alder: Jo høyere alder pasienten har jo dårligere blir prognosen
- 4) Kjønn: Menn har generelt dårligere prognose enn kvinner

- 5) Anatomisk plassering: Melanomer lokalisert til truncus, hode og hals har dårligere prognose enn melanomer som er lokalisert til ekstremitetene.
- 6) Antall lymfeknuter som er involvert: Prognosen blir dårligere jo flere lymfeknuter som er involvert.
- 7) Makroskopiske vs mikroskopiske metastaser: Melanomer med makroskopise metastaser har dårligere prognose enn melanomer med mikroskopiske metastaser.
- 8) Lokalisasjon av metastaser: Metastaser lokalisert til viscera har dårligere prognose enn metastaser til non-viscerale områder(5).

Ved stadium3 melanomer er 5 års overlevelsen satt til 69 % for pasienter som ikke har ulcerasjoner og som kun har metastaser til en klinisk okkult lymfeknute. 5 års overlevelsen er kun 13 % for pasienter som har melanom med ulcerasjoner og metastaser til fire eller flere lymfeknuter. De viktigste prognostiske faktorene for melanomer i dette stadiet er antall lymfeknuter som er affisert og om metastasene er okkulte eller palpable. Okkulte lymfeknuter har den beste prognostiske verdien.

Pasienter med stadium 5 melanomer har en 5 års overlevelse på ca 6 %. Den mediane levetiden er på 7,5 mnd. Den faktoren som spiller mest inn på prognosen her er lokalisasjonen av metastasene. Metastaser til viscera gir dårligere prognose enn metastaser til non-viscerale steder. Andre faktorer som påvirker prognosen hos disse pasientene er hvilket stadium tumoren er i før metastasering og tidsintervallet før tumoren metastaserer. Pasienter med cutane, nodale eller gastrointestinale metastaser har en median overlevelse på 12,5 mnd. (med en estimert 5 års overlevelse på 14 %) Pulmonære metastaser har en median overlevelse på 8,3mnd (med en estimert 5 års overlevelse på 4 %). Pasienter med metastaser til hjernen, lever eller skjelett har en median overlevelse på 4,4mnd (og en estimert 5 års overlevelse på 3 %)

Ca 9 % av pasientene som presenterer metastaser har ukjent primær tumor. Dette blir ikke regnet som en negativ prognostisk faktor.

Man har lenge lett etter en spesifikk markør for malignt melanom som kan brukes til å forutsi prognosen. Stort håp ble knyttet til revers transkripsjon av tyrosinase mRNA og spesifikk cDNA amplifikasjon for å finne sirkulerende tumorceller hos pasienter med malignt melanom. Det har midlertidig vist seg at dette ikke har gitt tilfredsstillende resultater.

Nye forskningsresultater har vist at serumnivåer av S-100-beta, MIA(melanoma-inhibiting activity), 5-S-cysteinyl-dopa og LDH kan brukes for monitorering av malignt melanom. Undersøkelsene har vist at S-100-beta og MIA har høyest sensitivitet med henholdsvis 91 % og 88 % for å påvise metastaser. LDH har høyest spesifisitet med 92 %. Det er likevel enighet om at kun LDH tilfredsstiller de statistiske kravene for å være en signifikant markør for progresjonene av malignt melanom.

Behandling av malignt melanom:

Primær behandlingen av malignt melanom er kirurgisk eksisjon, men man følgende faktorer er viktig for å få stilt riktig diagnose og for utredningen av malignt melanom:

1) Anamnese:

Viktigheten av en god anamnese må understrekes. Denne bør omfatte risikofaktorer for utvikling av malignt melanom slik som f.eks familiær forekomst av malignt melanom, om pasienten har hatt sykdommen tidligere, hudtype, bruk av solarier, om pasienten var mye solbrent i barneårene, om pas har mange nevi, forekomsten av kongenitale nevi, forekomst av genetiske syndromer som predisponerer for hudkreft, slik som f.eks xeroderma pigmentosum, bruk av immunsuppressive medikamenter.

Det er også viktig å fastslå om den spesifikke tumoren har oppstått nylig eller om den har forekommet fra fødselen av, om den har vokst eller forandret form, om den har forandret farge eller ulcerert, om den har klødd eller blødd, om det har vært vekttap, nattesvette, hodepine, fatigue eller hoste. Det er også viktig å fastslå over hvor lang tid disse forandringene har tatt.

2) Klinisk undersøkelse:

Pasienten må selvsagt også gjennomgå en klinisk undersøkelse hvor huden på hele kroppen må undersøkes. Man ser her etter ABC-kriteriene som er beskrevet ovenfor, men uansett funn kan diagnosen kun stilles ved histologisk undersøkelse. Undersøkelsen bør også omfatte palpasjon av lymfeknuter og abdomen med tanke på hepatosplenomegali.

3) Laboratorieundersøkelser og bildeteknikk:

Personer med malignt melanom bør få utført røntgen thorax og ultralyd av abdomen. Dessuten bør man måle serumverdiene av LDH, S100beta og MIA. Det er delte meninger om nytten av å ta disse prøvene. Studier viser at de har mest nytte ved melanomer med en tykkelse på over 4mm.

Melanomer i stadium 3 og 4 må i tillegg få utført MR-caput og CT-thorax, CT- abdomen og pelvis.

I jakten på metastaser har PET vist seg å gi gode resultater. PET har en sensitivitet på 92 % og en spesifisitet på 90%

Finnålsaspirasjon (FNA) ofte i kombinasjon med immunhistologi kan bli brukt til å diagnostisere metastaser, men ikke primære tumorer. I en studie med 330 melanompasienter med metastaser ble 739 FNA utført med en sensitivitet på 97,9 % og en spesifisitet på 100 % (5).

PRIMÆRBEHANDLING AV MALIGNT MELANOM – KIRURGISK EKSIJON

Den primære behandlingen av kutant malignt melanom er kirurgisk eksisjon. Hovedmålet med behandlingen er helbredelse samt å hindre residiv. I de siste årene har eksisjonsgrensene blitt mindre og mindre. Noe av grunnen til dette har vært å minske kirurgisk morbiditet, få bedre kosmetiske resultater og å korte ned tiden av sykehusopphold. De anbefalte retningslinjene for hvor store excisjonsrendene bør være er derfor stadig grunnlag for debatt.

Det er en rekke ulike retningslinjer for behandling av malignt melanom utgitt av ulike organisasjoner. Noen av de retningslinjene som er allmenn akseptert er utgitt av The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Academy of Dermatology(ADD) og British Association of Dermatology (BAD). Disse retningslinjene er presentert i tabellen nedenfor:

		marginer	Work-up	Follow-up
ADD	In situ	0.5cm	H&P: CXR, LDH	H&P: 1-4x/per år i 2 år deretter 1-2x/per år
	< 2mm	1.0cm	H&P: CXR, LDR	H&P: 1-4x/per år i 2 år deretter 1-2/per år
	>2mm	2.0cm	H&P: CXR, LDR	H&P: 1-4x/per år i 2 år deretter 1-2/per år
	Stage3	Ikke diskutert	Ikke diskutert	Ikke diskutert
	Stage4	Ikke diskutert	Ikke diskutert	Ikke diskutert
NCCN	In Situ	0.5cm	Ingen	Ikke diskutert
	<1mm	1.0cm	Ingen	H&P hver 6 mnd i 2 år, deretter årlig
	1-4mm	1-2.0cm	Sentinel lymph node biopsi, CXR og leverfunksjonsprøver bør vurderes	H&P 3-6mnd i 3 år så hver 4-12 mnd i 2 år deretter årlig CXR, CBC, LFT hver 3-12 mnd(frivillig). CT når det er indikert
	>4mm	>2.0cm	-"-	-"-
	Stage3	Excisjon og lymfeknute disseksjon	LFT, CXR, CT av bekken	H&P 3-6 mnd i 3 år deretter 4-12mnd i 2 år, deretter årlig CXR, CBC, LFT hver 3-12mnd, CT dersom det er indikert
	Stage4	Exisjon og focal	LFT, CXR; CT scan dersom det er indisert	Ikke diskutert

		reseksjon		
BAD	In Situ	0.2-0.5cm	Ingen	Ingen oppfølging, pas følger med selv
	<1mm	1cm	Ingen	H&P hver tredje mnd i 3 år
	1-2mm	1-2cm	Stadium2: SLNB bør overveies	H&P hver 3. mnd i 3 år deretter hver 6. mnd i 2 år
	2.1-4mm	2-3cm	Stadium 2B og over: LFT, LDH; CBC, CXR, ultralyd av lever, CT thorax, abdomen og pelvic	H&P hver 3. mnd i 3 år deretter hver 6 mnd i 2 år
	>4mm	2-3cm	-"-	-"-
	Stage3	Exision og lymfeknute dissection	-"-	Ikke diskutert
	Stage4	Exision og reseksjon når det er mulig	-"-	Ikke diskutert

Gjeldende retningslinjer for fjernelse av malignt melanom i ulike land, samt WHO:

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

(13).

Som vi har prøvd å fremstille med denne innledningen finnes det ikke noe klart konsensus i dag om hvordan behandlingen av maligne melanomer skal være. Vi vil videre i denne oppgaven ta for oss og drøfte artikler som til nå er publisert om dette temaet.

Metode:

Vi har brukt Cocherane basen og Medline som søkemotorer for å finne artikler. Søkeordene vi har brukt er: *malignt melanom, excision margins, surgical treatment*.

På disse ordene fikk vi mange treff, men ikke alle kunne brukes i vår oppgave. Vi hadde bestemt oss for at artikkelene vi valgte skulle være basert på randomiserte studier. I tillegg skulle de omhandle malignt melanom med en lokalisasjon på truncus eller proksimalt på ekstremitetene. Studiene skulle være utført på personer mellom 18 og 70 år. Videre ville vi forsøke å finne artikler av relativ ny dato slik at informasjonen skulle være mest mulig oppdatert og valid.

Kriteriene ovenfor gjorde at vi til slutt valgte å basere oppgaven vår på følgende artikler:

- 1) Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma av Marco B. Lens Excision med medarbeidere, 2002
- 2) Excision margins in high-risk malignant melanoma av J. Merion Thomas med medarbeidere, 2004
- 3) Surgical Margins in Cutaneous melanoma(2 cm vs 5 cm for lessions measuring less than 2.1mm thick) av David Khayat med medarbeidere, 2003
- 4) Long-Term Results of a prospective surgical trial compering 2cm vs 4cm excision margins for 740 patients 1-4mm melanoma av Charles M Balch med medarbeidere, 2001.
- 5) Swedish MSG Trial, 1996.

Analyse av statistikk i artikler:

Når man leser medisinske artikler er det en fordel å være kjent med noen statistiske begreper. Vi vil derfor gi en kort definisjon av noen begreper som vi siden bruker i drøftingen av de artiklene vi har valgt ut.

P-verdi: dette er et uttrykk for hvor sannsynlig det kan være at en statistisk forskjell er tilfeldig. Generelt kan man oppfatte p-verdien som et mål på sikkerheten av konklusjonen i en studie. Dersom man for eksempel har en p-verdi på $<0,01$ betyr det at det er mindre enn 1 % sjanse for at det statistiske funnet er tilfeldig.

Nullhypotese: Ved utprøving av en ny medisinsk behandling ønsker en å ta en avgjørelse på om hvor vidt den nye behandlingen er bedre enn tradisjonelle alternativer. Når en skal utføre den slags beregninger, er det vanlig å følge et formelt skjema. Man starter med å stille opp en hypotese om at behandlingsalternativene egentlig er like gode. En slik antagelse om "nulleffekt" kalles en nullhypotese.

Signifikansnivå: angir den risiko vi er villige til å akseptere for å begå en bestemt type feil. Et nivå på 5 % betyr at vi godtar en sjanse på 5 % for feilaktig å forkaste nullhypotesen selv om den er riktig.

Randomisering: Random betyr tilfeldig. Ved en randomisert studie er det derfor tilfeldig hvilke pasienter som mottar en bestemt type behandling.

Odds ratio: Dette er en måte å sammenligne sannsynligheten for om en hendelse er lik i to grupper. Odds ratio på 1 indikerer at sannsynligheten er lik i de to gruppene. En odds ratio større enn 1 indikerer at hendelsen er mer sannsynlig i den første gruppen. En odds ratio på mindre enn 1 indikerer at hendelsen er mindre sannsynlig i den første gruppen..

Hazard Ratio: Dette er et estimat over forskjellen mellom sykdomsraten i den eksponerte gruppen versus den ikke eksponerte gruppen.

Konfidensintervall: Angir usikkerheten i et statistisk estimat. For eksempel vil et 95 % intervall omfatte 95% av alle estimatene i en studie.

Relativ risiko: forholdet mellom hvor mange ganger større den eksponerte gruppens sykdomsrisiko er i forhold til den ikke eksponerte gruppens sykdomsrisiko.

Excision Margins in the Treatment of Primary Cutaneous Melanoma. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Narrow vs Wide Excision!! Marko B. Lens med flere.

Kort resyme av artikkelen:

Dette er en systematisk oversiktsartikkel som har satt seg som mål å teste hypotesen om at store eksisjonsmarginer ikke har bedre effekt på overlevelsen av malignt melanom enn det mindre eksisjonsmarginer har. For å finne svaret har forfatterne forsøkt å finne alle relevante randomiserte kontrollerte studier som var tilgjengelige frem til Mars 2001. De har benyttet seg av Cochrane biblioteket, MEDLINE og EMBASE. De har også søkt i andre oversiktsartikler og i referanselistene til bøker. I sine søk har de ikke begrenset seg i forhold til språk. De har også vært i kontakt med forfattere av ulike artikler for å få tak i data som har manglet i artikkelene. De har også kontaktet eksperter på området for å få tak i eventuelt upublisert materiale. Gjennom sitt søk fant forfatterne 173 artikler.

Forfatterne satte opp følgende krav som artiklene måtte oppfylle for å kunne bli tatt med i deres artikkel:

- 1) Artiklene skulle bygge på kontrollerte randomiserte studier som sammenlignet smal og bred eksisjon.
- 2) Pasientene skulle ha primære melanomer i stadium 1 eller 2 i følge kriteriene til American Joint Committee on Cancer

Dette førte til slutt til at forfattergruppen satt igjen med fire randomiserte kontrollerte studier som var publisert i tidsrommet 1988 til 2001. Disse fire studiene var:

- 1) French, Multicentric Trial fra 1993
- 2) Intergroup Melanoma Trial, 1996
- 3) Swedish MSG Trial, 2000

4) WHO Melanoma Trial 10, 1991

Totalt i disse fire undersøkelsene så var det 2406 pasienter som deltok. Av disse ble 1178 pasienter randomisert til å motta smal eksisjonrand og 1228 fikk en eksisjon med bredere rand. Med smal eksisjonsrand har de fire prosjektene operert med mål som varierer fra 1 til 2 cm. Den brede eksisjonsranden har variert fra 3 til 5 cm.

Den svenske undersøkelsen har klart å følge opp 95 % av sine pasienter. WHO hevdet muntlig ovenfor forfatterne at de hadde fulgt opp 100 % av sine pasienter som deltok i prosjektet. I prosjektet til Intergroup Melanoma Trial ble 92 % av pasientene fulgt opp. Hvor mange som ble fulgt opp i den franske undersøkelsen blir det ikke gjort rede for i artikkelen.

Resultatmålet med alle de fire undersøkelsene var lokalt residiv, in-transit metastaser, regionale metastaser, fjernmetastaser, overall survival og disease-free survival.

Forskjellen i lokalt residiv, in-transit metastaser, regionale metastaser og fjernmetastaser mellom pasienter som hadde mottatt bred eksisjon i forhold til dem som hadde mottatt smal eksisjon var ikke statistisk signifikant i noen av undersøkelsene.

Forfatterene kunne derimot fastslå at brede eksisjonsmarginer ikke forlenget sykdomsfritt intervall eller overlevelse ved tumortykkelser < 2 mm, sett i forhold til smale eksisjonsmarginer. Dette er også i tråd med at de anbefalte eksisjonsmarginer for melanomer < 1 mm i tykkelse er 1 cm i de fleste land. Se tabell over.

Ingen av de fire undersøkelsene som artikkelen baserer seg på hadde med bare tykke melanomer dvs > 4 mm. Den franske, svenske og undersøkelsen til WHO hadde med melanomer opp til 2mm i tykkelse. I undersøkelsen gjort i regi av Intergroup var melanomer med en tykkelse på opp til 4mm med. Men antallet av pasienter med tumor tykkelse over 2mm som var med i undersøkelsene var svært lite og av den grunn kan ikke forfatterne trekke noen konklusjoner om eksisjonsmarginer for melanomer over 2mm i tykkelse.

Denne artikkelen fastslår altså at brede eksisjonsmarginer over 1 cm for melanomer som er under 2mm i tykkelse ikke er nødvendig. Hva eksisjonsmarginen bør være for tykkere melanomer kan den ikke uttale seg om.

Drøfting av artikkelen:

Dette er en oversiktlig og systematisk artikkel. Artikkelen har en klar målsetting, å teste ut hypotesen om brede eksisjonsrender fører til enn bedre overlevelses prognose enn smale eksisjonsrender. For å besvare hypotesen har forfatterne benyttet seg av tidligere publisert og upublisert forskning og kontaktet eksperter på feltet slik som beskrevet ovenfor. Ved alle systematiske oversiktsartikler bør man vurdere om forfatterne har klart å ”finne frem til” de rette arbeidene slik at all tilgjengelig og pålitelig kunnskap er representert.

Denne forfattergruppen har som tidligere nevnt brukt ulike databaser til å søke frem artiklene. Alle databasene som er blitt benyttet er adekvate og pålitelige databaser med stor internasjonal erkjennelse og f.eks Cochranbiblioteket som er en av de databasene som er blitt benyttet av disse forfatterne, er et ypperlig sted å søke etter randomiserte forsøk.

At forfatterne også har søkt etter litteratur ved hjelp av referanselister i bøker og også kontaktet fremtredende personligheter innen dette fagfeltet styrker troen på at all tilgjengelig informasjon har vært tilstede og tilgjengelig for denne artikkelen. Man skal huske på at mange kontrollerte forsøk som gav skuffende resultater aldri blir gjort tilgjengelige. Forsøk som derimot viser stor effekt av et tiltak har mye lettere for å bli publisert, oversatt og henvist til enn forsøk som viser liten eller negativ effekt. At forfatterne har vært i kontakt med personer i forskningsmiljøet er derfor en stor styrke ved det arbeidet som forfatterne har utført og danner et solid fundament for artikkelen.

Forfatterne fant som tidligere nevnt 173 artikler, men stod igjen med fire etter at de hadde brukt inklusjonskriteriene som de hadde satt opp. De fire studiene som denne artikkelen bygger på er alle av seriøse og anerkjente aktører. Dette styrker artikkelen.

I artikkelen blir det også gjort rede for manglende data ved de ulike studiene og forfatterne har forsøkt å innhente manglende informasjon ved å kontakte personene som ledet studiene. Dette er nok en styrke ved denne artikkelen.

Resultatet som artikkelen presenterer, at brede eksisjonsmarginer ikke har bedre effekt på malinge melanomer med en tykkelse på under 2mm enn tynne eksisjonsmarginer, er også konsistente mellom de fire undersøkelsene. Studienes homogenitet er en styrke for resultatet til denne artikkelen.

Dersom man skal trekke frem en negativ side ved denne artikkelen er det at den kun tar for seg fire av totalt 173 artikler på området. Dette betyr at det foreligger minst 169 studier til av den samme hypotesen. Det hadde vært interessant å vite om noe om hva resultatet i disse studiene var og om dette samsvarer med resultatet som denne artikkelen har kommet frem til.

Selv om denne artikkelen kun tar for seg fire studier virker likevel resultatet som den presenterer troverdig og gyldig og ansees av oss som en god oppsummering av den kunnskap som forelå frem til 2001.

Excision Margins in High-Risk Malignant Melanoma, J. Meriosn med flere.

Resyme av artikkelen:

Denne artikkelen tar utgangspunkt i kutane maligne melanomer som er 2mm eller tykkere og sammenligner excisjonsrender på 1 cm og 3 cm. Sammenligningen er gjort som en klinisk randomisert studie. 900 personer deltok i studien og de måtte alle oppfylle følgende krav :

- 1) Pas skulle ha et primært, singelt kutant melanom med en tykkelse på 2mm eller mer.
- 2) Melanomet skulle være lokalisert til thorax eller ekstremiteter slik at en excisjonsrand på 3 cm kunne være kirurgisk mulig. Melanomet skulle ikke være lokalisert til håndflater eller forsåler.
- 3) Pas skulle være minst 18 år.
- 4) Pas kunne ikke være gravide
- 5) Pas kunne ikke ha en canceranamnese
- 6) Pas kunne ikke motta immunsuppresiv behandling
- 7) Elektiv lymfeknudedisseksjon, sentinel-node biopsi og adjuvant terapi var ikke tillatt.

Pasientene kunne motta følgende behandling :

Primærtumoren kunne bli excidert før randomisering for å bekrefte diagnosen og avgjøre tumortykkelse. Dette ble gjort med en excisjonsrand på enten 1mm eller 1 cm. Pasientene ble deretter randomisert til å motta en excisjonsrand på enten 1 cm eller 3 cm etter den første primære excisjonen på 1mm. Dersom lesjonen primært var fjernet med en excisjonsrand på 1 cm kunne pas bli randomisert til å ikke motta mer behandling eller å få lagt til en

excisjonsrand på 2 cm. Sekundær kirurgi skulle alltid bli gjort innen 45 dager etter den primære excisjonen. Alle excisjonene skulle gå ned til den dype muskelfascien eller inkludere denne.

Ved oppstart av prosjektet var det egentlig 600 personer som skulle delta og resultatmålet av undersøkelsen skulle primært være :

- 1) Totall overlevelse
- 2) Tiden for residiv i form av lokale metastaser, In-transit metastaser, metastaser til regionale lymfeknuter eller fjernmetastaser

Forskergruppen forventet at i løpet av 3 år så ville 15 % ha fått lokalt residiv eller in-transit metastaer i gruppen som helhet. Men dette viste seg ikke å stemme, de fikk i stedet en prosentverdi på ca halvparten av dette. Av denne grunn ble antall deltagere i studien økt til 900 og resultatmålene forandret til:

- 1) Lokoregionalt residiv dvs at residivraten for lokalt residiv, in-transit metastaser, metastaser til regionale lymfeknuter og fjernmetastaser ble slått sammen.
- 2) Sykdomsfri overlevelse

Av de 900 pasientene fikk 453 utført kirurgi med en excisjonsrand på 1 cm og 447 fikk utført kirurgi med en excisjonsrand på 3 cm. Medianverdien for tumortykkelse var 3,0mm i gruppen som ble behandlet med en eksisjonsrand på 1cm og 3,1mm i gruppen som ble behandlet med en eksisjonsrand på 3 cm. Det inngikk omtrent like mange kvinner som menn i hver av gruppene og den gjennomsnittsalderen var 57 år i gruppen med en excisjonsrand på 1 cm og 58 år i gruppen med en excisjonsrand på 3 cm. Pasientene hadde en median oppfølgingstid på 60 mnd. 10 pasienter ble ikke fulgt opp i studien.

Relativ risiko for lokoregionalt residiv var 26 prosent høyere i gruppen med en eksisjonsrand på 1 cm sammenlignet med gruppen med en eksisjonsrand på 3 cm.

I gruppen som var blitt behandlet med en eksisjonsrand på 1 cm var det 144 dødsfall og 128 av disse skyldtes malignt melanom. I gruppen som var blitt behandlet med en eksisjonsrand på 3 cm var det 137 dødsfall av disse var 105 relatert til malignt melanom. Dette gir en hazards ratio på 1,4, 95 % konfidensintervall fra 0,96 - 1,61, p-verdi 0,1). Forfattergruppen konkluderte dermed med at det ikke var noen signifikant forskjell i overlevelse, hazardsratio for død 1,07, 95 % konfidensintervall 0,85-1,36, p-verdi 0,6).

Forfatterene av artikkelen hevder at en excisjonsrand på 1 cm førte til økt risiko for lokalt residiv og regionale lymfeknutemetastaser i forhold til en excisjonsrand på 3cm ,168 mot 142 tilfeller (Hazard ratio 1,26, 95 % konfidensintervall 1,0-1,59, p-verdi 0,05). Gjennomsnittlig overlevelsestid var den samme i de to gruppene. Artikkelen konkluderer derfor med at en excisjonsrand på 1 cm på melanomer som er tykkere enn 2mm ikke burde benyttes.

Drøfting av artikkelen:

Dette er en artikkel som omfatter hele 900 pasienter. Dette er et stort antall og burde derfor gi signifikante verdier.

Formålet med prosjektet går klart frem av artikkelen. Målet var å sammenligne utfallet av excisjonsrender på henholdvis 1 cm og 3 cm hos pasienter med maligne melanomer som er 2mm eller tykkere.

Hvilken behandling den enkelte av pasientene skulle få ble avgjort ved randomisering. Dette er en fornuftig måte å utføre en slik studie på siden man da får et tilfeldig utvalg av populasjonen. I dette prosjektet er også randomiseringen tilfredstillende utført siden det var en ekstern komite som stod for randomiseringen og ikke behandlerenheten selv.

Et av tiltakene som ble gjort var å forsøke å utelukke at prognostiske faktorer påvirket resultatet. Dette virker på oss fornuftig.

I studien var det som tidligere nevnt 900 personer som deltok. 453 pasienter fikk utført excisjon med en excisjonsrand på 1 cm og 447 pasienter fikk utført excisjon med en

excisjonsrand på 3-cm. Den mediane tumortykkelsen var 3.0mm i gruppen med en excisjonsrand på 1 cm og 3.1mm i gruppen med 3 cm excisjonsrand. De to gruppene synes å være like med hensyn på tumortykkelse, kjønn og alder ved oppstart av studien og dette støtter igjen resultatet av undersøkelsen. Et annet punkt som støtter resultatet av undersøkelsen er at begge gruppene ble behandlet likt bortsett fra tiltaket som ble evaluert. Det ble heller ikke gjort noen tilleggstiltak i noen av gruppene som kan forstyrre resultatet. Det negative med undersøkelsen kan være at populasjonen som forskergruppen har valgt ut har melanomer med en tykkelse på 2mm eller mer. En slik populasjon kan ha større risiko for lokalt residiv og derfor profitere mer på en bredere eksisjonsrand.

Sannsynligheten for residiv var 26 prosent høyere i gruppen som hadde fått en excisjonsrand på 1 cm i forhold til den gruppen som hadde mottatt en excisjonsrand på 3 cm. I gruppen som hadde blitt behandlet med en excisjonsrand på 1 cm var det 144 dødsfall mot 137 dødsfall i gruppen som hadde fått behandling med en excisjonsrand på 3 cm. Det var ingen statistisk forskjell mellom de to gruppene når det gjelder overlevelse.

Men de fant en hazard ratio for død pga malignt melanom på 1,24 når man sammenlignet pas som hadde fått utført excisjon med en rand på 1 cm og 3 cm.

Under prosjektet er det 6 pas som mottok en excisjonsrand på 1 cm som ikke er fulgt opp og 8 pas som ble behandlet med en excisjonsrand på 3 cm som ikke ble fulgt opp. Hvorfor disse ikke ble fulgt opp blir det ikke gjort rede for i artikkelen. Men med tanke på at det var 900 personer som deltok i undersøkelsen vil ikke dette ha noen betydning for resultatet som blir presentert.

I gruppen som mottok en eksisjon på 1 cm var det 168 med locoregionale tilbakefall mot 142 i gruppen som fikk en eksisjonsrand på 3 cm. Dette gir en hazards ratio på 1,26, 95% konfidensintervall 1-1,59. $P = 0,05$. Forfatterne trakk på bakgrunn av dette konklusjonen at en 1 cm eksisjonsmargin er assosiert med en signifikant høyere risiko for regionale tilbakefall sammenlignet med en eksisjonsmargin på tre cm. Dette fremstår for oss som en gyldig konklusjon siden det ved en p-verdi på 0,05 vil være mindre enn fem prosent sjanse for at resultatet skyldes en tilfeldighet.

Surgical Margins in Cutaneous melanoma(2 cm vs 5 cm for lessions measuring less than 2.1mm thick).

Resyme av artikkelen:

Denne artikkelen tar for seg behandlingen av maligne melanomer som er mindre enn 2mm i tykkelse. Som for alle andre kirurgiske inngrep i huden gjelder målet om å fjerne minst mulig vev dette for å hindre arrdannelse, hudtransplantasjoner og unødig skade på pasienten. Man ønsker å oppnå et godt kosmetisk resultat samtidig som man vil unngå lokalt residiv.

Artikkelen reiser spørsmål om man skal bruke en reseksjonsrand på to eller fem cm. For å undersøke dette har artikkelforfatterne foretatt en randomisert studie som strak seg over fem år på 337 pasienter. Inklusjonskriteriene var:

- 1) Pasientene skulle være under 70 år.
- 2) Pas kunne ikke ha melanomer som hadde sitt utgangspunkt på tær, fingre eller negler. Alle akral-lentignouse melanomer ble utelukket.
- 3) Alle melanomene skulle være under 2,1mm i tykkelse.

Før pasientene ble godkjent til å delta i undersøkelsen måtte de igjennom en grundig klinisk undersøkelse. Det ble tatt rtg thorax og ultralyd av lever av alle.

Av de 337 pasienten som ble valgt ut til å være med i studien var det 11 stykker som ble ekskludert. 6 av disse var i gruppen som skulle få en eksisjonsrand på 2cm og fem var i gruppen som skulle ha en eksisjonsrand på 5cm. Grunnen til dette var at 4 stykker hadde et melanom som var tykkere enn 2,1mm, 1 pasient var over 70 år, 3 pasienter hadde en lesjon som enten var på en tå eller negl og tre pasienter hadde Dubreuilhs melanose.

Pasientene ble fulgt opp i 192 måneder (16 år). Resultatmålet var å estimere overlevelse og residiv av sykdom. Et lokalt residiv ble definert som tilbakefall mindre enn 2 cm fra arret og

in-transit metastaser ble definert som tilbakefall mellom den primære tumor og de regionale lymfeknuter.

Pasientene ble randomisert i to grupper. Det maligne melanomet ble hos alle de 326 pasientene først fjernet med en eksisjonsrand på 2 cm og deretter ble det i gruppen som var randomisert til en eksisjonsrand på 5 cm utført en tilleggs eksisjon på 3 cm slik at randen til sammen var på fem cm. Dette inngrepet skulle skje innen en måned etter det første inngrepet.

Eksisjonen skulle gå helt ned til muskelfascien. Lymfeknutedisseksjon ble ikke utført.

Av de 326 pasientene som ble godkjent for undersøkelsen var det 122 menn og 204 kvinner.

Gjennomsnittlig alder på deltakerene i forsøket var 44 år med et standardavvik på 13 år.

161 pasienter ble randomisert til å bli behandlet med en eksisjonsrand på 2cm og 165 ble randomisert til å få en eksisjonsrand på 5 cm. Begge grupper var likeverdige med hensyn til alder, kjønn, lokalisasjon av tumor, Clark nivå for infiltrasjon, histologisk type og tumortykkelse.

I oppfølgingsperioden var det 40 pasienter som behandlerteamet ikke klarte å følge opp og som derfor ble ekskludert fra undersøkelsen. I tillegg var det 36 pasienter som man ikke hadde klare data på for tidspunkt av residiv. Disse hadde man imidlertid tilgang til dødsattest på og derfor ble det 243 pasienter som ble evaluert for overlevelse uten tilbakefall og 286 pasienter som ble evaluert for overlevelse.

Av de 286 pasientene er det 147 pasienter som fikk en eksisjonsrand på 5 cm og 139 pasienter som fikk en eksisjonsrand på 2 cm. Til sammen var det 188 pasienter som ikke fikk tilbakefall av sykdom. I gruppen som fikk utført en eksisjon på 2 cm er det 95 pasienter som ikke fikk tilbakefall og 22 som fikk tilbakefall av tumor. 32 pasienter i denne gruppen er døde og 22 pasienter er ikke fulgt opp (disse tilhører den gruppen på 40 pasienter som ikke ble fulgt opp). I gruppen med en eksisjonsrand på 5 cm er det 93 pasienter som ikke fikk tilbakefall, 33 fikk tilbakefall, 29 er døde og 18 stykker som man ikke har klart å følge opp (disse tilhører den gruppen på 40 pasienter som ikke ble fulgt opp).

Totalt er det 61 personer som døde i de to gruppene til sammen. 31 personer døde på grunn av melanom, 23 døde av andre årsaker og for 7 pasienter mangler man informasjon om

dødsårsaken, men disse regner artikkelforfatterne med i gruppen som døde av malignt melanom.

Ut fra dette kommer forfatterne av artikkelen frem til at 10 års overlevelse i gruppen med en eksisjonsrand på 2 cm var 87 % og i gruppen med en eksisjonsrand på 5 cm var den 86 % (p-verdi 0,56). De konkluderer dermed med at størrelsen på eksisjonsranden ikke har noen innvirkning på overlevelsen. Videre konkluderes det med at eksisjonsranden ikke har noen innvirkning på hyppigheten av lokalt residiv eller sykdomsfri overlevelse.

Drøfting av artikkelen:

Først av alt må vi gi ros til artikkelforfatterene for at de har grepet tak i et viktig tema og for at de har utført et grundig og tidkrevende arbeid med å følge opp pasientene som var med i studien. Formålet med studien var klart formulert, de ville prøve å finne ut om det er noen forskjell i overlevelse og tilbakefall av malignt melanom hos pasienter som blir behandlet med en eksisjonsrand på henholdsvis 2cm og 5cm. I denne studien var det fra starten av 337 pas som deltok. Som det nesten alltid vil være var det noen frafall i starten, 11 personer, slik at det totale antallet på pasienter som deltok var 327. Dette antallet kan sikkert diskuteres, men vi synes kanskje det var litt få. Med tanke på at studien gikk over 16 år og at det var ni forskningssentre fra hele Europa som deltok så ville det vært mulig å inkludere flere pasienter etter vår mening. Flere pasienter vil gi et mer sikkert resultat.

Tiltaket som behandlerne utførte, en eksisjon på henholdsvis 2 og 5 cm, gir et lett målbart resultat uten risiko for for mange feilkilder. Etisk sett kan man stille spørsmålstegn ved måten dette ble utført på. Hva om det skulle vise seg at den ene behandlingen var bedre enn den andre?

Forsøket vil videre være lett reproducerbart for andre som evt. vil etterprøve studien. Resultatmålene som studien hadde, å måle overlevelse og residiv av sykdom, var klart definert i artikkelen. Artikkelforfatterene har benyttet seg av en randomisert studie for å besvare problemstillingen. Ved en radomisert studie vil man få et representativt utvalg av den populajsonen man ønsker å undersøke, med få feilkilder og tilfeldig inndeling av pasientene i

to grupper. Dette er relevant for en klinisk utprøving av eksisjonsrender fordi man fra tidligere undersøkelser har sett at hyppigheten av residiv og dødelighet kan være relatert til alder, kjønn, lokalisasjon etc. Ved oppstart av studien var det en overvekt av kvinner i utvalget, 204 kvinner og 122 menn, denne overvekten av kvinner kan helt klart ha betydning for utfallet av studien. Bla. tyder tidligere forskning på en økt forekomst av residiv og dødelighet hos menn.

Ved oppstart av studien var de to gruppene ellers ganske likeverdige. Eksklusjonskriteriene for studien var godt definert og dette førte igjen til at man fant pasienter som var likeverdige og sammenlignbare.

Underveis i studien fikk noen av pasientene i tillegg adjuvant behandling med isoprinosine. Da man ikke på forhånd viste hva slags effekt dette kunne ha på pasientene var dette lite heldig siden dette kunne ha innvirkning på resultatet av studien.

I studien er det ikke gjort rede for alle 7 frafall blant pasientene. Selv om dette tallet er lite vil det kunne virke inn på sluttresultatet. Likeledes vil de syv pasientene hvor det manglet informasjon om dødsårsaken, men som likevel ble inkludert i gruppen over pas med død som følge av malignt melanom kunne ha innvirkning på resultatet.

Forfatterne konkluderte med at det ikke så ut til å være noen sammenheng mellom en bred eksisjonsmargin og økt overlevelse. Dette konklusjonen er gyldig siden de i studien fant en p-verdi på 0,56 som betyr av det er en 56 % sjanse for at resultatet skyldes en tilfeldighet.

Alt i alt synes vi denne artikkelen gir et godt og oversiktlig resultat på det som var formålet med studien. Resultatet vil være et bra supplement til mange lignende studier som er gjort på sammen tema. Vi velger derfor å bruke denne artikkelen i vår videre drøfting av behandlingen av malignt melanom.

Charles M Balch med medarbeidere: Long Term results of a Prospectiv Surgical Trial Comparing 2 cm versus 4cm in 740 patients with 1-4mm melanomas.

Kort resyme av artikkelen:

Formålet med denne studien var som ved flere lignende studier å undersøke ut om det er noen forskjell i overlevelse og hyppighet av lokalt residiv hos pasienter med malignt melanom som blir behandlet med henholdsvis 2cm versus 5 cm eksisjonsmargin.

Studien omfattet 93 kirurger, praktiserende på 77 ulike steder i til sammen fire land(USA, Canada, Danmark og Sør-Afrika). Innsamlingen av data strekker seg fra 1983 og frem til 1989. Studien ble utført som en randomisert studie og mer enn 94 % av pasientene som ble plukket ut til å delta ble godkjent etter at eksklusjonskriteriene var etterprøvet.

Studien ble satt til å inkludere pasienter med malignt melanom med en tykkelse på 1.0 til 4.0mm hvor det ville være teknisk mulig for kirurgene å utføre en eksisjon med henholdsvis 2cm eller 4cm margin.

Alle kirurgene som utførte inngrepene var erfarne kirurger med sertifikasjon på fjernelse av hudkreft. Det ble ført nøye kontroll med at prosedyrene for studien ble holdt.

I studien ble pasientene delt inne i to ulike grupper, gruppe A og gruppe B. Gruppe A innebefattet 468 pasienter med malignt melanom på trunkus eller proksimalt på ekstremitetene. Disse ble randomisert til enten å få utført en eksisjon med margin på 2cm(238 pasienter) eller 4cm(230 pasienter). Gruppe B innebefattet 272 pasienter med malignt melanom på hode, hals eller distalt på ekstremitetene. Disse fikk utført en eksisjon med margin 2 cm.

Lokalt residiv(LR) ble definert som et hvert melanom som oppstod mindre enn 2 cm fra arret etter en tidligere fullstendig kirurgisk eksisjon. Lokale residiv ble videre delt inn etter om det

var første manifestasjon på tilbakefall(LR1), eller uavhengig av når i sykdomsforløpet det kom(LR2).

Resultatene av studien viser at i alt var det 41 pasienter med lokalt residiv, hvorav det var 13 med LR1 og 28 med LR2. Lokalt residiv blir sett på som en dårlig prognostisk faktor når det gjelder overlevelse sammenlignet med de som ikke får residiv.

Blant de 468 pasientene i gruppe A var det 3 pasienter med med LR1 og 11 med LR2. Blant de 272 pasientene i gruppe B var det 10 med LR1 og 17 med LR2. Som antydnet ved tidligere studier ser man at lokalisasjon av melanom har nær sammenheng med hyppigheten av LR.

Sammenhengen mellom tykkelse og ulcerasjon har og betydning for tilbakefalls-frekvensen. Hyppigheten av tilbakefall øker fra 1 % hos de med tykkelse 1.0-2.0mm og til 4.6 % hos de med tykkelse 2.1-3.0mm. Ulcerasjon i det primære melanomet har og betydning for hyppigheten av LR hos pasientene, med en økning i relativ risiko på 6 hos pasientene i gruppe A og 8 hos pasientene i gruppe B.

Hos de 238 pasientene med 2cm margin var det 0.4 % som fikk LR1 og 2.1% LR2. Tiårs overlevelse var 70 %.

Hos de 230 pasientene med 4cm margin var det 0.9 % som fikk LR1 og 2.6% LR2. Tiårs overlevelse var 77 %.

Ut fra dette konkluderte man med at det ikke var noen signifikant forskjell mellom de to gruppene, verken når det gjaldt hyppigheten av tilbakefall eller overlevelse (P-verdien var 0,07). Tok man i tillegg hensyn til hvor tykk tumoren var i hver av de to gruppene kunne man heller ikke finne noen signifikant forskjell for overlevelse.

Resultatet av denne studien bygger opp under både det WHO har konkludert med i sine studier og det den svenske undersøkelsen har komme frem til i sine analyser. Det ser ikke ut til å være noen signifikant forskjell men hensyn til overlevelse når man sammenligner 2cm versus 5 cm eksisjonsmargin for maligne melanomer opp til 2.0mm i tykkelse.

Drøfting av artikkelen:

Formålet med denne studien var som tidligere nevnt å undersøke om det er noen forskjell i tilbakefall og overlevelse hos pasienter med malignt melanom som får kirurgisk fjernelse med henholdsvis 2 og 5 cm margin. Dette er et klart formulert mål og er lett sammenlignbart med tidligere studier av samme type, noe som er en klar fordel.

Studien er i videre utført av erfarne kirurger med god kompetanse på området. Dette er tillitskapende og positivt for mulige konsekvenser av utfallet av studien. Populasjonen som studien baserer seg på er hentet fra fire forskjellige land, dette gjør at man får et bredt spekter i pasientene som man velger å undersøke.

Noe artikkelen ikke er så klar på, er hvilke kriterier man har lagt til grunn for de pasientene man har valgt å ha med. Lignede undersøkelser har bla. hatt alder som et eksklusjonskriterium, det sier ikke artikkelen noe om er tilfellet for denne studien. Vi vet at høy alder kan virke ugunstig inn på utfallet av sykdom på flere måter, og dette vil også være tilfellet hos pasienter med malignt melanom. Artikkelen forteller ikke noe om hvordan kjønn og alder var fordelt i de to gruppene. Dette ville det ha vært interessant å vite noe om. Tidligere studier har vist at det er en økt forekomst av residiv hos menn sammenlignet med kvinner.

Studien behandler maligne melanomer som er oppstått på hode og hals i en egen gruppe. Denne gruppen behandler alle likt, med en 2cm eksisjonsrand. Dette gir oss ingen gruppe å sammenligne med. Vi vet dermed ikke noe om det ville vært noen forskjell i residiv og dødelighet hos pasienter som hadde fått en større eksisjonsrand. Konsekvensene av en randomisert studie på disse pasientene kan likevel forsvare at dette ikke ble gjort. Rent teknisk vil det være vanskelig å oppnå et akseptabelt kosmetisk resultat ved en eksisjonsmargin på 5 cm.

Konklusjonen på studien er klart formulert, det synes ikke å være noen signifikant forskjell i overlevelse når det gjelder overlevelse hos pasienter med malignt melanom som blir behandlet med henholdsvis 2cm og 5cm eksisjonsrand. Vi synes denne artikkelen gir et klart og oversiktlig bilde på hvordan studien ble utført og hva resultatet ble. Dataene vil kunne

bidra til å bringe klarhet inn i diskusjonen som råder når det gjelder hvor omfattende man skal gå til verks i behandlingen av malignt melanom.

Resection Margins of 2 versus 5 cm for Cutaneous Malignant Melanoma with a Tumor Thickness of 0.8 to 2.0 mm. A Randomized Study by the Swedish Melanoma Study Group.

Resyme av artikkelen:

Denne artikkelen bygger på en studie utført av the Swedish Melanoma Study Group. De har utført en randomisert studie og ønsket å sammenligne en eksisjonsmargin på 2cm med en eksisjonsmargin på 5cm for kutane maligne melanomer med en tykkelse på større enn 0.8mm og mindre enn eller lik 2.0mm.

769 pasienter deltok i studien og de kom fra seks geografisk forskjellige steder i Sverige. Pasientene måtte oppfylle følgende kriterier:

- 1) Melanomet skulle være tykkere enn 0,8mm, men ikke tykkere enn 2mm.
- 2) Pasientene skulle ikke ha noen metastaser.
- 3) Melanomet kunne ikke være lokalisert til hender, føtter, hode, nakke eller genital området.
- 4) Pasienter med tidligere malign sykdom ble utelukket fra studien.

Alle pasientene ble randomisert i to grupper. Den ene gruppen skulle behandles med en eksisjonsrand på 2 cm og den andre gruppen skulle behandles med en eksisjonsrand på 5 cm. Pasientene ble initialt først behandlet med en eksisjonsmargin på 2 cm. Dersom histologisk undersøkelse viste en tumortykkelse på mellom 0.8 og 2mm fikk de pasientene som var randomisert til bred eksisjon utført ytterligere et kirurgisk inngrep hvor man utvidet eksisjonsranden med 3 cm slik at den totale eksisjonsranden ble på 5 cm. I begge gruppene gikk eksisjonen ned til muskelfascien eller inkluderte denne.

Resultatmålet for studien var:

1) Overlevelse.

2) Residiv og sykdomsfri overlevelse.

Etter gjennomgått kirurgi ble pasientene klinisk fulgt opp hver tredje måned i tre år og deretter hver sjette måned i to år. Den mediane oppfølgingstiden var 5,8 år for overlevelse og 4 år for residiv.

Av de 769 pasientene som var med i studien ble 373 behandlet med en eksisjonsrand på 2 cm og 396 ble behandlet med en eksisjonsrand på 5 cm. Gjennomsnittlig alder på diagnosetidspunktet var henholdsvis 52.3 og 51.4 år. Gruppene var ellers like når det gjaldt kjønn, anatomisk utgangspunkt for tumor og tumorkarakteristikk. Median tumortykkelse var 1.2mm for begge gruppene.

Resultatene av studien viste at det var tre tilfeller av lokalt residiv i den gruppen som ble behandlet med smal eksisjonsrand og fire i gruppen som ble behandlet med utvidet eksisjonsrand ,(relativ hazard ratio 0,87, 95 % konfidensintervall 0,19-3,91, p-verdi 0,87). Frekvensen av regionale hudmetastaser var lik i begge gruppene, åtte i den første gruppen og seks i den andre gruppen(Hazard ratio 1,44, 95 % konfidensintervall 0,50-4,17, p-verdi 0,62). Det var en tallmessig, men ikke statistisk signifikant forskjell i de to gruppene når det gjaldt frekvensen av regionale lymfeknute metastaser, 45 i gruppen med smal margin og 33 i gruppen med en vid margin(relativ hazard ratio 1.56, 95 % konfidensintervall 0.99-2.45, p-verdi 0,07). Fordelingen av fjernmetastaser var lik i begge de to gruppene, 38 i gruppen med smal margin og 36 i gruppen med bred margin(relativ hazard ratio 1.22, 95 % konfidensintervall 0.77-1.93, p-verdi 0,47). Når det gjaldt dødeligheten, både totalt og forårsaket av melanom, fant man heller ingen signifikant forskjell(p-verdiene for disse gruppene var henholdsvis 0,73 og 0,62). Konklusjonen som legene bak studien trakk var derfor at det ikke med sikkerhet kan sies å være noen forskjell i verken overlevelse eller residiv hos de to gruppene.

Drøfting av studien:

Formålet med denne studien var som for lignende studier å undersøke om det er noen forskjell i overlevelse og residiv hos pasienter med malignt melanom som blir behandlet med henholdsvis 2 og 5 cm margin. Dette var klart formulert og gjør det lett å sammenligne resultatet med tidligere studier av samme type.

Studien innebefatter 769 pasienter og er således en av de større studiene vi har drøftet. Det står respekt av at en så stor studie er utført i et lite land som Sverige. Studien er dessuten mye omtalt av andre forfattere, noe som tyder på at den regnes som en pålitelig studie i det internasjonale forskermiljøet. Sverige er et land som satser seriøst på forskning og det stilles strenge krav for å få noe publisert her.

Resultatet av studien gir et resultat som lett lar seg sammenligne med andre studier som er gjort på det samme området. Forskerne konkluderte med at det ikke ser ut til å være noen signifikant forskjell i residiv eller overlevelse når det gjelder pasienter som blir behandlet med en smal margin sammenlignet med de som blir behandlet med en videre margin. Dette stemmer godt overens med det andre studier med lignende formål har kommet frem til.

Studien er utført i 1996 og er således en av de eldste studiene vi har valgt å ta med i denne oppgaven. Dette kan vel sies å være en av svakhetene med denne studien.

Studien er utført på maligne melanomer som målte 0.8-2.0 mm. Median tumortykkelse for begge de to gruppene var 1.2mm. Selv om medianen var lik for de to gruppene sier studien lite om hvordan fordelingen virkelig var. Dette kunne kanskje vært nevnt.

De to gruppene i studien var ellers ganske like når det gjaldt kjønn og alder. Dette er viktig for å gi et pålitelig resultat når man vet at nettopp kjønn og alder spiller inne på hyppigheten av både residiv og overlevelse.

Konklusjonen som forfatterne trekker, at det ikke kan påvises noen forskjell i verken tilbakefall eller dødelighet når man sammenligner de to gruppene med smal og bred eksisjonsrand, lar seg godt vise statistisk. P-verdiene når man sammenligner de to gruppene

ligger alle godt utenfor det som kreves for å kunne godta at ulikhetene faktisk skyldes en reel forskjell. Den eneste p-verdien som er i nærheten av å være signifikant er for regionale lymfeknutemetastaser som er på 0,07, men denne verdien vises ikke igjen når det kommer til økt overlevelse.

Alt i alt synes vi kanskje dette var den beste studien av de vi har valgt og drøfte. Det at studien er utført i vårt naboland Sverige er også en klar fordel siden våre to land er veldig like på de aller fleste områder og resultatet lar seg derfor lett overføre til situasjonen her hjemme. Studien er dessuten utført på seks geografisk forskjellige steder i Sverige, noe som igjen kompenserer for eventuelle forskjeller som eventuelt måtte eksistere.

Sammendrag av drøftningene/konklusjon på oppgaven:

Kirurgisk eksisjon er hovedbehandlingen for primære maligne melanomer. Men hvor mye av huden rundt et primært malignt melanom som skal fjernes er et kontroversielt spørsmål. Dersom man går en stund tilbake i tid var eksisjonsrendene svært store, ofte over 5 cm. Grunnen til dette var at man trodde dette var nødvendig for å hindre residiv og sikre overlevelse. Store eksisjonsrender var også logisk fordi man hadde kunnskap om at det kunne være en økt mengde med melanocytter i klinisk normal hud rundt maligne melanomer og at det var rapportert økt melanocytisk aktivitet så mye som 4 cm unna primærtumoren. I noen tilfeller ble det benyttet ekstremt store eksisjonsrender fordi man hadde funnet residiv opptil 15 cm fra primærtumoren. Til grunn for de store eksisjonsmarginene lå det ikke noen vitenskapelig anerkjent forskning og inngrepene hadde stor morbiditet fordi de ofte krevde hudtransplantasjon.

Som nevnt innledningsvis var noe av bakgrunnen for at vi valgte å skrive en oppgave som dette at vi var interessert i å finne ut om de retningslinjene som finnes for fjerning av maligne melanomer i Norge i dag er vitenskapelig dokumentert og gode nok. Det finnes som vi har sett ulike retningslinjer for fjerning av maligne melanomer i ulike land og vi ville derfor se hva som ligger til grunn for denne forskjellen. Vi valgte ut fem anerkjente internasjonale studier som vi ville bruke for å belyse denne problemstillingen. Disse artiklene var alle treff i Cochrane basen og Medline.

Den første artikkelen vi valgte ut var en sammendragsartikkel publisert i 2002. Denne artikkelen hadde som formål å finne alle studier som var hadde tatt for seg eksisjonsrender ved behandling av maligne melanomer. Totalt fant forskergruppen 173 artikler, men kun fire av disse var randomiserte studier som var et av kriteriene de stilte til grunn for studien. Disse fire studiene var så forskjellige i utforming at det ikke lot seg gjøre å foreta noen metaanalyse av disse, men forfatterne trekker likevel følgende konklusjoner:

- a. eksisjonsmarginer over 1 cm forlenget ikke sykdomsfritt intervall eller overlevelse ved tumortykkelse under 2mm.

- b. Svulster mellom 2 og 4mm i tykkelse var ikke inkludert i noen av de randomiserte studiene og derfor blir det ikke trukket noen konklusjon om hva som er den optimale eksisjonsranden for slike tumorer.

Den neste artikkelen vi tok for oss var en studie av høyrisiko melanomer definert som svulster med mer enn 2mm. i tykkelse. Her konkluderte man med en noe høyere innsidens av lokoregionalt residiv i gruppen som ble behandlet med 1cm fri margin sammenlignet med gruppen som ble behandlet med 3cm. I gruppene var derimot ingen signifikant forskjell når det kom til overlevelse.

Tredje studie tok for seg maligne melanomer med tykkelse mindre enn 2.1mm i tykkelse og sammenligne for disse 2cm versus 5cm margin. Konklusjonen her var at det ikke så ut til å være noen forskjell mellom pasientene som ble behandlet med 5cm sammenlignet med de pasientene som ble behandlet 2cm. Dette gjaldt både hyppigheten av residiv og sykdomsfritt intervall. Overlevelsen var lik i begge grupper.

Fjerde studie tok for seg maligne melanomer 1-4mm i tykkelse og sammenlignet for disse eksisjonsrender på 2 versus 5 cm. Forfatterne finner ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene når det gjelder hyppigheten av tilbakefall og overlevelse (men var det så mange med 4mm i denne gruppen?).

Den siste studien vi tok for oss sammenlignet også en eksisjonsmargin på 2cm versus 5cm for maligne melanomer med en tykkelse på 0.8 til 2.0mm. Konklusjonen her var at det ikke så ut til å være noen signifikant forskjell mellom de to behandlingsalternativene når det gjaldt lokalt eller regionalt residiv. Overlevelsen var lik for begge de to gruppene. På bakgrunn av studien anbefaler forfatterne derfor en eksisjonsrand på 2cm for maligne melanomer med en tykkelse på 0.8 til 2.0cm.

Som vi ser har alle de studiene vi har lagt til grunn for denne oppgaven konkludert med at det ikke ser ut til å være noen forskjell i hyppigheten av lokalt eller regionalt residiv når man sammenligner henholdsvis en bred og en mer restriktiv eksisjonsmargin for maligne melanomer. Overlevelsen ser heller ikke ut til å være signifikant forskjellig for de to behandlingsstrategiene. Det synes ut fra dette å være forsvarlig å trekke en konklusjon om at

en mer restriktiv eksisjonsmargin kan være å anbefale i behandlingen av maligne melanomer. For pasientene dette gjelder vil det bety mindre synlige arr etter behandlingen, samtidig som hyppigheten av sekundære infeksjoner og andre postoperative komplikasjoner etter alt å dømme vil være mindre. Behandlingen vil også være billigere siden man reduserer behovet for transplantasjon av hud til operasjonsstedet samtidig så blir antall døgn pasienten må oppholde seg på sykehus betydelig redusert. Dette er selvfølgelig en samfunnsøkonomisk fordel.

I Handlingsprogrammet for kutane maligne melanomer i Norge blir det som nevnt ovenfor anbefalt en eksisjonsrand på 1-2cm for maligne melanomer med en tykkelse på 1-2mm. Dersom man legger forskningen som er presentert i denne oppgaven til grunn ser det ut til at dette er en adekvat eksisjonsrand og det skulle derfor ikke være noe grunn til å forandre nåværende praksis i Norge. Det er også en sikkerhet å vite at Storbritannia opererer med den samme eksisjonsmarginen. Australia benytter en eksisjonsmargin på 1 cm, noe som igjen er i tråd med anbefalingene til WHO.

For maligne melanomer over 2mm i tykkelse er det ikke gjort like mye forskning som for maligne melanomer med en tykkelse på under 2mm. Anbefalingene for eksisjonsrendene for de tykke melanomene er derfor mindre vitenskaplig dokumentert og det er festet en større grad av usikkerhet til disse eksisjonsrendene. Men Norge har i alle fall ikke store avvik fra de internasjonale standardene(se tabell ovenfor). Dette er et viktig forskningsfelt for fremtiden.

Som vi nevnte tidligere i oppgaven har det de siste årene verden over vært en økning i antallet nye tilfeller av malignt melanom. Mye av årsaken til dette tilskrives en endret atferd når det gjelder soling. Etter at folk fra Skandinavia og andre Nord-Europeiske land begynte å reise på charterturer til syden fra femtallet og utover har hyppigheten økt kraftig. Det samme gjelder bruken av solarier, som særlig blant unge jenter har vært veldig populært. De senere årene har mye ressurser blitt brukt på å endre folks holdninger til soling. Dette vil være et område som det bør satse ytterligere på i fremtiden også.

Malignt melanom, eller føflekkreft på folkemunne, er forbundet med en rekke vonde følelser hos de som rammes. Frykt for sykdom og død setter pasientene i en meget vanskelig situasjon. Det er derfor viktig for en lege å støtte pasientene og informere om at diagnosen ikke alltid trenger være så mørk som dette. Ved tidlig diagnose og kirurgisk behandling ser man en helbredelse hos ca. 95 % av pasientene, og dette tallet øker stadig. Fremtidige

behandlings alternativer vil forhåpentligvis kunne øke tallet på de som opplever en varig helbredelse av sin sykdom. Dessverre er det fortsatt slik at ved sen diagnose og spredning til andre organer finnes den ingen helbredende behandling. Hos disse pasientene vil man kunne tilby kirurgi i palliativ hensikt for å bedre livskvaliteten. Nettopp av denne grunn er det viktig med god kunnskap både hos leger og i befolkningen for øvrig om malignt melanom og dets risikofaktorer. Fornuftig bruk av solarier og gode solvaner står sentralt.

Nyere forskning har vist at smalere eksisjonsrender har samme effekt som de bredere med hensyn til overlevelse og residiv. De har dessuten en mye lavere morbiditet. Mange av de tidligste studiene som ble utført var ikke randomiserte. Men for å få et vitenskaplig gyldig resultat er det nødvendig med randomiserte kontrollerte studier. Dette er grunnen til at vi har valgt å fordype oss i randomiserte studier.

En fordel med smalere eksisjonerender er lavere morbiditet, færre hudtransplantasjoner, bedre kosmetiske resultater og mindre kostnader til opphold i sykehus.

Litteraturhenvisning/ Referanser:

- 1) Norsk melanom gruppe/ Den norske kreftforening: Handlingsprogram for kutant malignt melanom i Norge.
- 2) Fyrand, Ole : Hudsykdommer
- 3) Andersen, Klaus E med flere: Klinisk dermatologi og venerologi
- 4) Rigel, Darrell : Cancer of the skin
- 5) Bologna Jean med flere : Dermatology
- 6) Ringborg Ulrik med flere / Swedish Melanoma Study Group : Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0mm. Cancer 1996;77:1809-1814
- 7) Marko B. Lens med flere Excision Margins in the treatment of Primary Cutaneous Melanoma : A systematic Review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. Arch Surg 2002;137:1101-5.
- 8) Thomas JM med flere : Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med 2004; 350: 823-5.
- 9) Khayat D med flere : Surgical Margins in Cutaneous Melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick) Cancer 2003;97:1941-1946
- 10) Basic Pathology, Robbins mfl.
- 11) Allmenntmedisin, Hunskaar (red.)
- 12) National Cancer Institute, US National Institutes of Health. www.cancer.gov

