

Samtidiga primära maligna melanom missas ofta

Skärpt uppmärksamhet på patientens hela hud krävs för tidig diagnostik

JAN LAPINS, överläkare, med dr, hudkliniken
jan.lapins@karolinska.se
LENNART EMTESTAM, överläkare, professor, hudkliniken
MARI-ANNE HEDBLAD, överläkare, Dermatopatologiskt diagnostiskt centrum, hudkliniken
ADA GIRNITA, biträdande överläkare, med dr, hudkliniken

BERNT LINDELÖF, överläkare, professor, hudkliniken
ANDERS LJUNG, överläkare, kliniken för rekonstruktiv plastikkirurgi
JOHAN HANSSON, överläkare, docent, kliniken för onkologi; samtliga Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Synkrona, multipla, primära maligna melanom är ett förbiset problem i kliniken. Sedan 1970-talet har antalet invasiva melanom nästan femfaldigats i Sverige. Tunna melanom (T1, ≤ 1 mm) har betydligt bättre prognos än tjocka (T2–4, > 1 mm) [1, 2]. De senare har sedan 1990-talet tyvärr ökat snabbare än de förra och utgör nu nära hälften av de invasiva melanomen [3].

Risikfaktorer och definitioner av multipla melanom

En av de starkaste riskfaktorerna för att utveckla primärt malignt melanom är tidigare melanom. Risken för melanompatienter att drabbas av ett andra melanom under livet varierar i olika studier mellan 1,3 och 8,6 procent, motsvarande en riskökning på mer än tio gånger jämfört med normalbefolkningen [4]. Multipla melanom där tiden till diagnosen för det följande melanomet är mindre än två månader kallas synkrona (samtidiga), och om de diagnostiseras med större tidsmellanrum kallas de metakrona [5].

Synkrona melanom utgör omkring en tredjedel av fallen, och nära hälften av alla nya melanom diagnostiseras under det första året. Flertalet nya melanom diagnostiseras inom de första två åren. Därefter minskar risken men kvarstår förhöjd under hela livet. Patienter som redan har haft två melanom har ännu högre risk för ytterligare melanom och följs därför under lång tid. Det andra melanomet är, när det upptäcks, oftast i ett tidigare stadium (tunnare) än det första [4] och oftare än förväntat lokaliserat till samma kroppsdel [6].

Tid till diagnostik

I en genomgång av 2 517 fall av melanom i Cancerregistret för Stockholm–Gotlandsregionen åren 1976–1987 var antalet multipla melanom 3,3 procent, varav 28 procent diagnostiserades inom en månad [6]. Vid John Wayne Cancer Institute (Kalifornien, USA) granskades 3 310 melanom från perioden 1971–1998 som var tunnare än 2 mm, och 3,4 procent multipla melanom identifierades. Mindre än 10 procent av dessa diagnostiserades inom två månader, huvudparten inom ett år och därefter färre med tiden [7]. I en studie från New York

granskades 4 484 patienter som behandlades för malignt melanom perioden 1996–2002. Två eller fler primära tumörer identifierades hos 385 (8,6 procent); av dessa hade 22 procent tre eller fler melanom. I 59 procent av fallen diagnostiserades det andra melanomet inom ett år [4].

Behandlingspraxis

Excisioner av melanom utfördes tidigare vanligen av plastikkirurger. Sedan början av 2000-talet har i Stockholmsregionen klinisk diagnostik, diagnostiska excisioner av melanom och även utvidgade excisioner av tunna melanom på torso (bål inklusive proximala extremiteter) enligt vårdprogram för maligna melanom i allt större utsträckning utförts av dermatologer. Plastikkirurger utför även i fortsättningen excisioner av tjocka melanom, i regel med samtidig kirurgisk provtagning av portvaktslymfkörteln (sentinel node-biopsi). Plastikkirurger exciderar även de flesta tunna melanom på distala extremiteterna och i huvud–halsområdet. Dermatologer ansvarar för – utöver uppföljande kontroll av tjocka melanom – hela undersökningen, riskbedömningen och den eventuella fortsatta uppföljningen av alla patienter med tunna melanom och exciderar därvid misstänkta pigmenterade förändringar. De flesta av Sveriges landsting har etablerat motsvarande arbetssätt i vårdprogram för maligna hudmelanom [1, 2].

Vid Hudcancercentrum vid Karolinska universitetssjukhuset bedöms och omhändertas patienterna i ett multidisciplinärt samarbete mellan dermatologer, onkologer, plastikkirurger och dermatopatologer. Våra tre kontaktsjuksköterskor från hudkliniken, onkologen och plastikkirurgen har stor betydelse för den multidisciplinära verksamheten och vid konferenserna. Dermatopatologiskt diagnostiskt centrum, som har stor erfarenhet av histopatologisk tumördiagnostik, ligger i nära anslutning till mottagningen, vilket ger goda förutsättningar för en sammanvägning av klinisk och mikromorfologisk diagnostik.

Synkrona melanom vanliga i vårt patientmaterial

Erfarenheterna av multipla melanom vid Karolinska universitetssjukhuset efter införande av vårdprogrammet 2007 för maligna melanom i huden [1, 2] redovisas här i en retrospektiv genomgång av alla tunna maligna melanom opererade vid samma klinik under 2006 och 2007 [1]. De senaste åren har vi oftare än tidigare sett synkrona maligna melanom, och syftet med denna artikel är att sprida kännedom om fenomenet.

Vid Karolinska universitetssjukhuset opereras i genomsnitt fyra primära melanom (diagnostiserade på hudkliniken eller utvidgade excisioner efter remiss från annan klinik) på torso per vecka. Dessa utgör nära hälften av Stockholm–Gotlandsregionens tunna melanom. Under en 18-månadersperiod 2006–2007 opererades totalt 163 patienter med melanom på hudklinikens Huddingemottagning. Av dessa hade 17 mer än ett melanom. Patienterna föjdes i ett år. Det förväntade antalet multipla melanom under perioden i hela populationen i Stockholm–Gotlandsregionen är ökänt.

Av 163 opererade melanompatienter diagnostiserades 17 (10 procent) med ett andra melanom inom ett år. Sex (4 procent) diagnostiserades redan vid operationstillfället (Tabell I) och

SAMMANFATTAT

Synkrona multipla, primära maligna melanom är ett förbiset problem i kliniken.

Hos patienter med tunna melanom är ett nytt primärt melanom vanligare än recidiv av det första.

Värdet av tidig upptäckt är stort, eftersom risken för tumör-

spridning därigenom minskar och överlevnaden blir betydligt bättre.

Alla som opererats för malignt melanom bör få hela hudkostymen inspekterad av dermatolog med intresse för hudtumörer och melanomdiagnostik i nära anslutning till operationen.

TABELL 1. Patienter med nydiagnostiserat malignt melanom där ett ytterligare melanom diagnostiserades i samband med operation (utvidgad excision). (En patient kom för utvidgad excision av två melanom). Tumörklassificering enligt Breslov: Tis = in situ, tumörtjocklek T1 = ≤1,0 mm, T2 = 1,01–2,0 mm.

Ålder, kön	Melanom	Lokal	Tumörklassificering
18-årig kvinna	1	Rygg	T1
	2	Rygg	Tis
46-årig man	1	Rygg	T2
	2	Rygg	T1
	3	Skuldra	T1
67-årig man	1	Buk	T1
	2	Rygg	T1
58-årig man	1	Axel	T1
	2	Bröstkorg	T1
	3	Skuldra	Tis
60-årig kvinna	1	Rygg	T1
	2	Rygg	T1
82-årig man	1	Rygg	T1
	2	Skuldra	T2

ytterligare tre inom två månader därefter (synkrona). I sju av fallen (4 procent) diagnostiserades ett tredje melanom. Endast 2 av de 17 nyupptäckta melanomen var i ett högre T-stadium än det första melanomet, av de övriga var 10 lägre (varav 8 in situ-melanom) och 5 hade samma T-stadium.

Ökad risk för fler maligna melanom

Patienter med verifierat primärt malignt melanom har betydligt ökad risk för fler primära melanom. Hos patienter med tunna melanom är risken för recidiv av det primära melanomet liten, medan risken för ett nytt melanom kan vara över 8 procent [4, 5]. I flera studier har man visat att när det andra melanomet upptäcks är det vanligen tunnare än det första [4, 5]. Värdet av tidig upptäckt är stort eftersom risken för tumörspridning därigenom minskar och överlevnaden blir betydligt bättre [1, 2]. Detta överensstämmer väl med resultaten av vår genomgång. I gruppen med tunna maligna melanom är ett nytt melanom betydligt vanligare än ett recidiv, särskilt under de första åren [4, 5].

Ingen tillfällig ökning

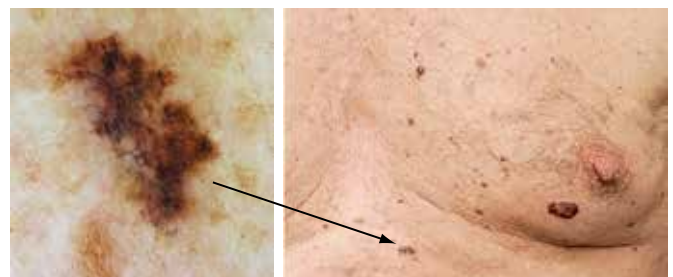
Vi har sökt förklaringar till att vi finner relativt många fall av multipla melanom och att de diagnostiseras närmare varandra i tiden än flera tidigare studier visat. Det är vårt intryck att detta inte är en tillfällig ökning. Att diagnosen ofta har ställts i nära anslutning till kirurgi i vårt material (synkrona melanom) kan förklaras av ändrade handläggningsrutiner. Alla patienter med melanom får hela hudkostymen inspekterad av dermatolog med specialintresse för hudtumörer och kunskaper i melanomdiagnostik inklusive dermatoskopi. Detta sker i nära anslutning till operationen, vilket medför tidig diagnos av eventuella ytterligare primära melanom.

Dermatoskopi (dermoskopi, epiluminiscensmikroskopi) är en teknik där man med ett litet portabelt förstoringsinstrument kan visualisera diagnostiska kännetecken för olika pigmenterade hudförändringar som inte kan ses med blotta ögat. Det är en avsevärd fördel för tränade användare, möjliggör tidigare diagnostik av melanom och minskar dessutom behovet av att i onödan excidera benigna lesioner [8].

En förklaring till att multipla melanom var vanliga kan också vara att högspecialiserade kliniker oftast redovisar högre förekomst av multipla melanom än registerstudier [4]. Det kan vara en följd av att en klinik med speciell inriktning på melanom, såsom Hudcancercentrum, ofta tar hand om patienter som har förhöjd risk för multipla melanom, tex vid



Figur 1. 61-årig man med SSM-melanom på vänster axel. Tjocklek 1,5 mm (T2a) med regression i anslutning till rest av ett kongenitalt nevus. Utvidgad excision med 2 cm gjordes. Sentinel node-biopsi var negativ (bild till vänster). På höger överarm biopsierades en 10 mm stor lesion på misstanken skivepitelcancer på grund av en opigmenterad, fjällande yta och ospecifik bild vid dermatoskopi. PAD visade melanom 0,8 mm (T1a) med regression (bild till höger).



Figur 2. 73-årig man med två melanom (bild till höger), det större nedanför vänster mamill, det mindre i epigastriet. Makroskopisk bedömning räckte för misstanke om melanom under vänster bröst. PAD visade 2 mm tjocklek (T2a). För det tidiga lentiginösa melanomet (Tis) i epigastriet är dermatoskopiundersökning diagnostiskt värdefull (bild till vänster).

FAKTA 1. Riskfaktorer för multipla melanom

- Särskild uppmärksamhet är befogad vid
 - Ärftlighet för melanom
 - Många dysplastiska nevi
 - Många nevocellulära nevi
- Aktiniska keratoser, skivepitelcancer eller basalcancers hos äldre patienter

många dysplastiska nevi eller familjärt ökad risk för melanom. Flera av patienterna i studien visade sig mycket riktigt ha många dysplastiska nevi, hereditet för melanom eller diagnostiserades senare med familjärt melanom/dysplastiskt nevussyndrom, men ingen hade den diagnosen vid excisionen av det första melanomet. Hudkliniken exciderar främst tunna melanom på bål och proximala extremiteter, huvudsakligen av typen SSM (superficiellt spridande melanom), och dessa tycks oftare vara associerade med multipla melanom än andra histopatologiska typer [9]. Äldre patienter med melanom och multipla melanom har ofta även andra typer av hudtumörer, såsom skivepitelcancer, basalcancers och aktiniska keratoser, som också handläggs av hudspecialister [10].

Liknande utveckling i andra studier

I en italiensk studie från en högspecialiserad klinik för melanom har man sett en liknande utveckling och noterat en successiv ökning av andelen fall av multipla melanom, som var sällsynta in på 1980-talet men som ökade till 5,0 procent på 1990-talet och till 11,9 procent under 2000-talet. Författarna förklarar att detta till viss del kan vara orsakat av överdiagnostik på grund av den starka misstankegraden hos patienter som redan haft melanom men att det också kan innebära att det finns en oförklarad, verklig ökning av andelen multipla melanom [11]. Man kan inte heller utesluta en tidigare underdiagnostik av multipla melanom. Patienter med multipla me-



Figur 3. 84-årig man som i början av 2011 opererats för totalt tre maligna melanom. Vid uppföljning på grund av multipla melanom upptäckts fem månader senare två ytterligare melanom som båda krockar med seborroiska keratoser, som patienter har mängder av. Tjocklek 0,9 (T1a) respektive 1,2 mm (T2a) med djup regression i båda. Dessa kan vara omöjliga att diagnostisera utan stor uppmärksamhet och tillgång till dermatoskopi.

Foto: Medicinsk bild, Karolinska universitetssjukhuset (samtliga bilder)

oden 1990–2006 redovisas för samma region 4,8 procent, dvs en nästan 50-procentig ökning av multipla melanom mellan de två tidsperioderna [13]. Med hjälp av det regionala cancerregistret och det nationella kvalitetsregistret har vi en internationellt sett unik möjlighet att detaljstudera utvecklingen på populationsnivå av multipla melanom över tid och även undersöka hur prognos och mortalitet påverkas vid multipla melanom. Det har visats i flera studier av multipla melanom att ett nytt melanom oftare än förväntat uppträder i närheten av och i samma kroppsregion som det första [6, 7], och det förekom även ofta hos våra patienter. Vid fortsatt uppföljning under längre tid än ett år kan fynd av ytterligare melanom förväntas i denna population, och fortsatt skärpt vaksamhet krävs för tidig diagnostik. Vår erfarenhet är att nya melanom hittas i tidigare stadium (Figur 2) och också ofta har uttalad regression, som gör dem svårare att diagnostisera kliniskt. Undersökning med dermatoskopi är i dessa fall ett viktigt hjälpmedel [8].

FAKTA 2

TNM-klassificering av maligna hudmelanom där regional spridning till lymfkörtel eller metastasering inte ägt rum
TX Primärtumören kan inte bedömas (tex shave-biopsier)
Tis Melanoma in situ (Clark-nivå I)
T1a Djup ≤1 mm, ej ulceration
T1b Djup ≤1 mm, ulceration

eller ≤1 mitos/mm²
T2a Djup >1–2 mm, ej ulceration
T2b Djup >1–2 mm, ulceration
T3a Djup >2–4 mm, ej ulceration
T3b Djup >2–4 mm, ulceration
T4a Djup >4 mm, ej ulceration
T4b Djup >4 mm, ulceration

Konklusion

Vår genomgång indikerar att hög grad av uppmärksamhet är befogad, särskilt de första åren efter melanomdiagnosen. Särskild uppmärksamhet ska ägnas patienter med ärftlighet för melanom eller många dysplastiska nevi och äldre patienter med aktiniska keratoser, skivepitel- eller basalcellscancer i anamnesen. Vi rekommenderar att alla patienter som opereras för melanom får hela hudkostymen inspekterad av en erfaren tumörinriktad hudspecialist med stöd av dermatoskopi i nära anslutning till ingreppet och att misstänkta pigmenterade förändringar hos patienten excideras. Patienten undersöks bäst avklädd till underkläderna och liggande på brits. Armar, bål och ben undersöks. Huvud och hårbotten, bröst, ljumskar, ryggslut, glutéer inklusive crena ani och yttre genitalia samt händer och fötter ska också inspekteras.

Patienten ska informeras om skydd mot skadlig solexponering och självundersökning av huden samt uppmanas att snarast söka läkare vid misstänkt pigmentlesion. Misstänkta förändringar kan tex vara en ny tillkommen pigmentering eller förändrad storlek, färg, form, eller sensationer såsom ihållande eller återkommande klåda eller irritation i en tidigare känd lesion.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

lanom förefaller, något oväntat, enligt flera studier att till och med ha bättre prognos än patienter med endast ett melanom [9]. Då det inte är ovanligt att melanom partiellt går i regress, och ibland till och med försvinner helt, kan ett oupptäckt ytterligare melanom ändå bidra till ökad mortalitet hos patienter (Figur 1 och 3) som man uppfattat ha endast ett melanom [12].

Registerjämförelser medger detaljstudier

I det regionala cancerregistret för Stockholm–Gotland under perioden 1976–1987 var andelen patienter med multipla melanom 3,3 procent [6]. I kvalitetsregistret för melanom för peri-

LÄS MER Engelsk sammanfattning Läkartidningen.se

REFERENSER

- Melanomstudiegruppen S. Nationellt vårdprogram. Malignt hudmelanom. 2007. <http://www.karolinska.se/oc>.
- Vårdprogram. Malignt hudmelanom. Diagnostik, behandling och uppföljning i Stockholm–Gotland-regionen, Onkologiskt centrum Stockholm. 2007. <http://www.karolinska.se/oc>
- Nationellt kvalitetsregister. Melanom. Diagnosår 1990–2008. http://www.cancercentrum.se/Global/Diagnoser/hudmelanom/rapporter/Melanom_NatKvalReg1990-2008.pdf
- Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA*. 2005;294(13):1647–54.
- Goggins WB, Tsao H. A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer*. 2003;97(3):639–43.
- Gillgren P, Brattström G, Frisell J, et al. Body site of cutaneous malignant melanoma – a study on patients with hereditary and multiple sporadic tumours. *Melanoma Res*. 2003;13(3):279–86.
- DiFronzo LA, Wanek LA, Elashoff R, et al. Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6(7):705–11.
- Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, et al. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):669–76.
- Bower MR, Scoggins CR, Martin RC, et al. Second primary melanomas: incidence and outcome. *Am Surg*. 2010;76(7):675–81.
- Kang S, Barnhill RL, Mihm MC, et al. Multiple primary cutaneous melanomas. *Cancer*. 1992;70(7): 1911–6.
- Savoia P, Osella-Abate S, Deboli T, et al. Clinical and prognostic reports from 270 patients with multiple primary melanomas: a 34-year single-institution study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(2):882–8.
- Prens SP, van der Ploeg AP, van Akkooi AC, et al. Outcome after therapeutic lymph node dissection in patients with unknown primary melanoma site. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(13):3586–92.
- Nationellt kvalitetsregister. Melanom. Diagnosår 1990–2006. http://www.cancercentrum.se/Global/Diagnoser/hudmelanom/rapporter/Melanom_NatKvalReg1990-2006.pdf