

••• malignt melanom

# Två centimeter säker operationsmarginal vid högriskmelanom

” *Många centra i världen har minskat operationsmarginalens storlek från 4 cm till 2 cm, trots brist på evidens.*



Kirurgi är standardbehandlingen vid primärt malignt melanom. En studie vid Karolinska Institutet visar nu att 2 cm operationsmarginal är lika säkert som 4 cm. I studien, som nyligen är publicerad i Lancet, ingår över 900 patienter med en uppföljningstid på i genomsnitt 19 år.

**M**alignt melanom är en av de mest aggressiva formerna av hudcancer och har ökat snabbt i Sverige på senare år. År 2017 fick 4 139 personer i Sverige malignt melanom i huden. Cancerformen är den sjätte vanligaste hos män och den femte vanligaste hos kvinnor. Trots folkhälsokampanjer ser vi patienter där tumören vuxit sig tjock vid diagnos och prognosen är då sämre.

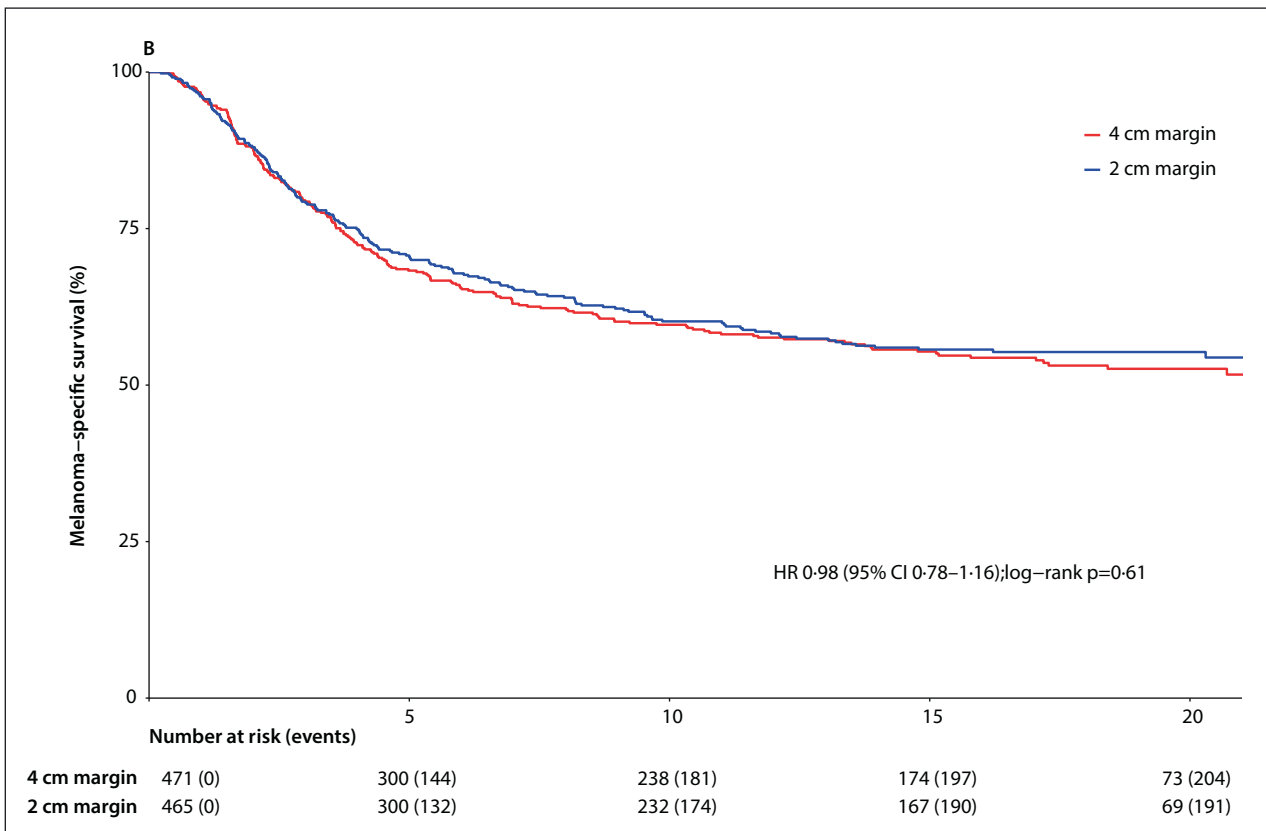
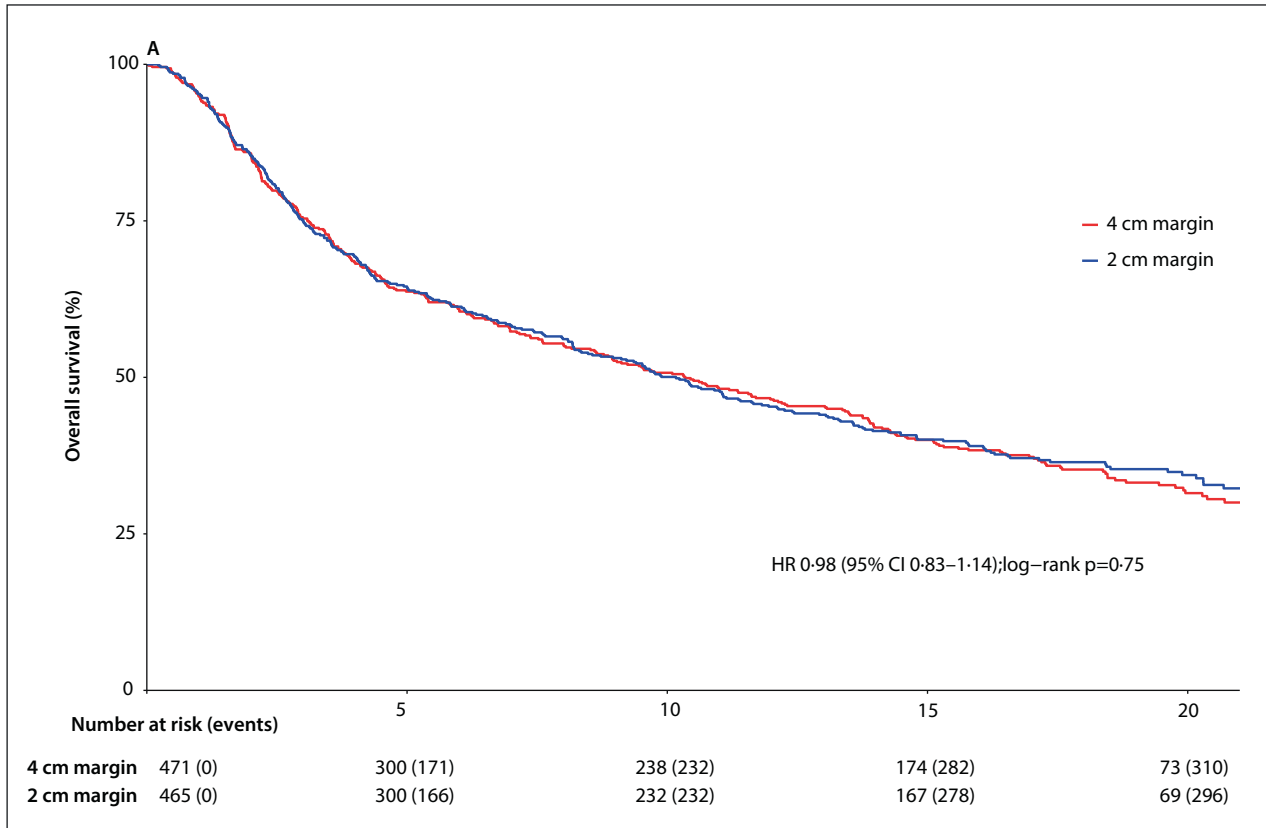
Tidig upptäckt och operation av den primära tumören är avgörande för överlevnaden. Vid tidiga melanom som mäter  $\leq 1$  mm i mikroskopisk tumörtjocklek är den relativa 5-årsöverlevnaden hög (omkring 99 procent)<sup>1</sup>. Prognosen försämras avsevärt vid stigande tumörtjocklek och den relativa 5-årsöverlevnaden varierar mellan 82 och 94 procent vid högrisktumörer som mäter  $>2$  mm i mikroskopisk tumörtjocklek. Ökande tumörtjocklek enligt Breslow, förekomst av mikroskopisk ulceration i tumören, högre ålder och manligt kön är korrelerade till sämre överlevnad i sjukdomen och är de viktigaste prognostiska faktorerna vid icke-metastaserat melanom<sup>1</sup>. Idag undersöks majoriteten av dessa patienter även med sentinel node-biopsi som är viktig för prognostisering och stadieindelning.

#### **AVSAKNAD AV EVIDENS FÖR**

#### **MINDRE RESEKTIONSMARGINALER**

Samtliga större randomiserade kliniska prövningar har analyserat marginaler vid kirurgin och inte histopatologiska resektionsmarginaler. År 1907 kom den första rekommenda-

## ●●● malignant melanom



Totalöverlevnad (overall survival) (A) respektive melanomspecifik överlevnad (B) för respektive operationsmarginal för primära invasiva melanom > 2mm i tumörtjocklek.

” **Det har emellertid saknats resultat från randomiserade kliniska studier som fastslår att stora marginaler faktiskt minskar risken för lokala recidiv eller förbättrar överlevnaden.**

tionen att melanom bör excideras med mycket breda marginaler. Mer än ett sekel senare kvarstod osäkerheten om lämpliga kirurgiska excisionsmarginaler. Stora huddefekter ger dåligt funktionellt och kosmetiskt resultat, medan små marginaler kan riskera överlevnaden. Här finns ett viktigt avvägande. Det har emellertid saknats resultat från randomiserade kliniska studier som fastslår att stora marginaler faktiskt minskar risken för lokala recidiv eller förbättrar överlevnaden. I en Cochranerapport från 2009 konstaterades att existerande evidens från kliniska prövningar inte var tillräcklig för att avgöra optimala operationsmarginaler vid

melanom vilket även uppmärksammades i en nylig meta-analys<sup>2,3</sup>. I en långtidsstudie publicerad 2016 som undersökt 1 cm mot 3 cm kirurgisk marginal vid högriskmelanom visade man att 1 cm inte var säker då man kunde påvisa en minskad melanomspecifik överlevnad för denna grupp.

Många centra i världen har minskat operationsmarginalens storlek från 4 cm till 2 cm, trots brist på evidens<sup>4,5</sup>.

#### **OPERATIONSMARGINAL – 2 CM JÄMFÖRT MED 4 CM**

Mellan åren 1992 och 2004 randomiserades patienter med primära högriskmelanom (> 2 mm i tumörtjocklek enligt American Joint Committee Melanoma Staging (AJCC)<sup>7</sup>) inom ramen för en internationell studie till behandling med antingen 2 eller 4 cm marginal<sup>6</sup>. Studien utgick från Karolinska Institutet och presenterades i The Lancet, 2011<sup>7</sup>. Det primära utfallsmåttet var överlevnad. Totalt inkluderades 936 patienter (465 till 2 cm och 471 till 4 cm), och efter en uppföljningstid på 6,7 år fanns ingen skillnad i överlevnad. För att ytterligare säkerställa resultaten gjordes en subgruppsanalys på den svenska kohorten (644 patienter) och vi kunde då nå en uppföljningstid på 11,8 år (IQR 9,3-14,8). Inte heller här såg vi någon skillnad i överlevnad mellan grupperna (Log-rank p=0,84). Vi kunde då konkludera att överlevnaden inte skiljde sig mellan grupperna med än större säkerhet.

DAGS FÖR FORTBILDNING?

På [Onkologiisverige.se](http://Onkologiisverige.se) hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar. Mejla till:

[INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE](mailto:info@onkologiisverige.se)

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

**Onkologi** i sverige  
den oberoende  
tidningen för  
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg  
Telefon 08 570 10 520, [info@onkologiisverige.se](mailto:info@onkologiisverige.se)

### LÅNGTIDSUPPFÖLJNING

Tidigare randomiserade prövningar som jämfört 1 cm eller 2 cm operationsmarginal med 3 cm, 4 cm eller 5 cm för melanom i stadium II har visat överensstämmande resultat (det vill säga i princip att en mindre marginal är säker) i de primära analyserna men var baserade på färre patienter och kortare samt mindre fullständig uppföljning<sup>8,9</sup>. Oroande är dock att en ny långtidsuppföljning av Hayes et al. 2016<sup>10</sup> visade att 1 cm marginal inte var säker för melanom >2 mm när man analyserade melanom-specifik överlevnad. Vi ville därför se långtidsresultaten från vår kohort och har nu undersökt om 2 cm är en säker marginal, även på lång sikt för melanom >2 mm i tumörtjocklek<sup>11</sup>. Samma patientgrupper har alltså nu analyserats igen efter en uppföljningstid på 19,6 år.

Genom register- och journalgenomgång i Sverige, Danmark, Norge och Estland har vi lyckats hitta dödsdatum och dödsorsak (melanomspecifik död eller död av annan orsak) för alla patienter utom två. Efter 235 månader (kvartilavstånd [IQR] 200–260) var 621 dödsfall rapporterade: 304 i 2 cm-gruppen jämfört med 317 i 4 cm-gruppen (hazardkvot [HR] 0,98, 95 procents konfidensintervall [95KI] 0,83–1,14, P = 0,75) (Figur 1a-b). Av dessa hade 397 patienter avlidit i melanom: 192 i 2 cm-gruppen och 205 i 4 cm-gruppen (HR 0,95, 95KI 0,78–1,16, P = 0,61). Det fanns alltså ingen statistiskt säkerställd skillnad i överlevnad mellan grupperna, oavsett dödsorsak. Resultaten kvarstod även när vi tagit hänsyn till andra faktorer som påverkar prognosen, såsom tumörtjocklek, kön och histologisk typ.

### SAMMANFATTNING

Vi fann att en operationsmarginal på 2 cm är säker för primärt högriskmelanom med tumörtjocklek >2 mm, och studien har den längsta uppföljningstiden i världen. Även en operationsmarginal på 2 cm medför ökad morbiditet jämfört marginaler på 1 cm. I en pilotstudie (MelMarT) från Australien/Nya Zeeland jämförs nu 1 cm och 2 cm marginal vid intermediär- och högriskmelanom vid 17 centra i världen. Det kommer dock att dröja många år innan dessa resultat är tillgängliga men till dess kan 2 cm marginal nu bekräftas vara säker.

### ONKOLOGISK BEHANDLING

Oavsett typ av kirurgi är återfallsrisken hög för patienter med tjocka melanom. Exempelvis har patienter med melanom >4 mm med påvisad ulceration (stadium IIC enligt AJCC 8) sämre prognos än lymfkörtelmetastaserad (stadium IIIA) sjukdom<sup>1</sup>. Den relativa 5-årsöverlevnaden för stadium IIC (82 procent) är jämförbar med melanom med begränsat antal makroskopiska lymfkörtelmetastaser i stadium

IIIB (83procent) som idag rekommenderas adjuvant systemisk onkologisk behandling med checkpointhämmare alternativt med målsökande terapi som är möjligt vid BRAFV600-positiv sjukdom. Data för adjuvant systemisk behandling är begränsad för melanom >2 mm utan metastasering men randomiserade internationella kliniska prövningar, bland annat med checkpointhämmare i monoterapi, pågår eller ska initieras. Det finns därför ett tydligt behov av att hitta markörer för att identifiera de patienter som skulle gagnas av dessa behandlingar eller där enbart operation är tillräcklig.

### REFERENSER

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross IM, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF. CA Cancer J Clin. 2017 Nov;67(6):472-492. doi: 10.3322/caac.21409.
2. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD004835.
3. Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: a meta-analysis and Bayesian probability evaluation. Cancer Treat Rev 2016; 42: 73–81.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma (version 1.2017). 2017. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/am1.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/am1.pdf) (accessed March 24, 2019).
5. National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: assessment and management. July 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14> (accessed March 24, 2019).
6. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB et al. J Clin Oncol. 2001 Aug 15;19(16):3635-48.
7. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Månsson-Brahme E, Ingvar C, Ringborg U. Lancet. 2011 Nov 5;378(9803):1635-42. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61546-8.
8. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. Ann Surg 1993; 218: 262–67.
9. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med 2004; 350: 757–66.
10. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. Lancet Oncol 2016; 17: 184–92.
11. Utjes D, Malmstedt J, Teras J, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. Lancet 2019; published online July 4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31132-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31132-8).

HANNA ERIKSSON, MED DR, SPECIALISTLÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET; TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM, HANNA.ERIKSSON@SLL.SE



PETER GILLGREN, DOCENT, ÖVERLÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR KLINISK FORSKNING OCH UTBILDNING, KAROLINSKA INSTITUTET; KIRURGIKLINIKEN, SÖDERSJUKHUSET, STOCKHOLM, PETER.GILLGREN@SLL.SE