

Øger biopsitagning fra pigmenteret tumor, der viser sig at være et malignt melanom, risikoen for metastasering?

Professor Kristian Thestrup-Pedersen,
læge Anne-Mette Lindvig & professor Klaus Ejner Andersen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Dermatologisk Afdeling D, og
Odense Universitetshospital, Dermatologisk Afdeling I

Resumé

Biopsi fra en melanocytær tumor, der viser sig at være et malignt melanom, har været betragtet som værende en kunstfejl. En gennemgang af den foreliggende litteratur viser, at biopsitagning fra maligne melanomer ikke øger risikoen for metastasering. Den optimale procedure i forbindelse med fjernelse af et suspekt nævus er komplet excision af tumor, så histopatologisk undersøgelse med sikkerhed kan fastlægge tumortykkelse, der er afgørende for valg af excisionsbredde omkring melanomet. I tilfælde, hvor tumorstørrelse og placering gør komplet excision kompliceret, kan man tage en biopsi.

Det er et kontroversielt spørgsmål, om biopsi fra et malignt melanom øger risikoen for metastasering. Der har blandt læger været frygt for, at traumet i forbindelse med biopsi ville åbne for lymfogen og hæmatogen spredning. I Danmark er det en gylden regel at undlade incisionsbiopsi ved mistanke om malignt melanom. Dette bygger på *Grete Olsens* artikel fra 1980, hvori det anføres: »Ved biopsi må forsigtighed iagttages. Curettage og incisionsbiopsi af en pigmenteret tumor med mindste mistanke om malignt melanom må anses for en kunstfejl« [1]. Der findes dog ingen dokumentation i artiklen for dette udsagn.

I Danmark konstateres der ca. 1.000 tilfælde af malignt melanom om året (1999). Incidensen har været stigende, siden Cancerregisteret påbegyndte sine registreringer tilbage i 1943 (**Figur 1**). Stigningen skal ses i sammenhæng med ændringer i danskernes solvaner. Solskoldninger i barnealderen formodes at øge risikoen for at få malignt melanom [5]. Ligeledes har mennesker med familiær disposition, mange nævi og en lys hud en øget risiko.

Hvis tumoren er stor og/eller sidder i ansigtet, kan det være en fordel at kunne tage en biopsi for at sikre diagnosen, inden patienten udsættes for et større indgreb. Ifølge en nylig skotsk undersøgelse påvirker en incisionsbiopsi foretaget i et malignt melanom ikke prognosen for patienten [6]. For at lette den histologiske diagnose anbefales det dog stadig at lave primær excision, når dette er muligt. Medmindre hele præpa-

ratet er til rådighed, er det usikkert at fastlægge den maksimale tumortykkelse, som er en vigtig prognostisk faktor samt bestemmende for omfanget af det kirurgiske indgreb.

Prognostiske faktorer for patienter med malignt melanom

De vigtigste prognostiske faktorer for patienter med malignt melanom er tumortykkelse, ulceration, lokalisation, patientens køn, tumors vækstmønster og forekomst af metastaser [7].

Jo tykkere melanomet er, jo dårligere er prognosen, og ulceration indikerer, at tumoren er aggressiv. Der er en bedre prognose, hvis melanomer sidder på ekstremiteterne, end hvis de sidder på krop, hoved eller hals [7].

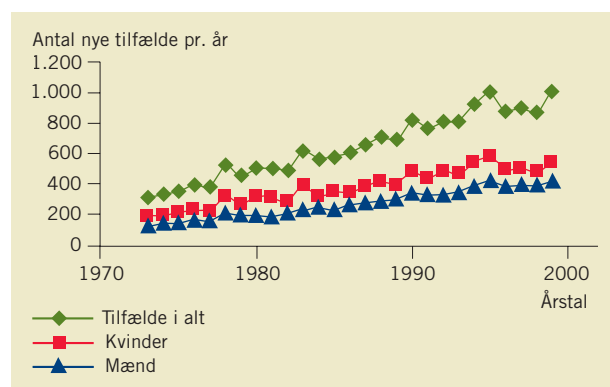
Kvinder har en signifikant bedre prognose end mænd. Dette forklares ved, at malignt melanom hos kvinder hyppigere er lokaliseret til benene, og at der er færre tilfælde med ulceration end hos mænd [7].

Tumors vækstmønster er også en vigtig prognostisk faktor. Det nodulære melanom er relateret til en dårligere prognose end superficielt spredende og lentigo maligna-melanomer. Bliver der korrigeret for tumortykkelse, er der dog ingen signifikant forskel. Akralt lentiginøst melanom har en dårligere prognose end de andre tre typer [7].

Den bedste og eneste helbredende behandling af malignt melanom er excision i så tidligt et stadium som muligt.

Metastasering af malignt melanom

I dag ved man, at cancermetastaseudviklingen omfatter en lang række på hinanden følgende trin, der involverer vækst af neoplastiske celler, øget vaskularisering og invasion af værtsvævet via venoler og lymfekar. Anastomoser mellem ve-



Figur 1. Antal nye tilfælde af malignt melanom pr. år over de sidste 30 år. Tal fra Cancerregisteret [2-4].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Followupoplysninger om alle patienter i Skotland med diagnosen malignt melanom i relation til om der er foretaget excision eller incisionsbiopsi [6].

	Incision n [%]	Excision n [%]	Odds-ratio n [%]
Recidiv			
Recidiv	76 [29,7]	134 [27]	1,09 [95% CI: -0,78-1,52]
Uden recidiv	189 [71,3]	362 [73]	
Død			
Død af malignt melanom	52 [19,7]	93 [18,7]	1,06 [95% CI: -0,73-1,55]
I live eller død af anden årsag	213 [80,3]	403 [81,3]	

ner og lymfekar medfører, at tumor spredde sig både via lymfekar og blodkar. Tumorceller aggregerer dernæst i karrene og danner små embolier. De tumorceller, der overlever cirkulationen i karrene, ophobes i kapillærsenge, hvorfra der sker en ekstravasation. Proliferation af tumorcellerne inden for organets parenkym fuldender metastaseringsprocessen [8].

Er en tumorcelle ikke i stand til at fuldende et af trinene i metastaseringsprocessen, går den til grunde. At der eksempelvis forefindes tumorceller i cirkulationen er således ikke ensbetydende med, at der vil ske metastasering. De præcise mekanismer for cancermetastasering kendes ikke fuldt ud [8].

Der har været teorier fremme om, at manipulation med tumorer, for eksempel ved operation, skulle fremme hæmatogen spredning. I et studie er det vist, at »no touch-isolationsteknikken« af kolorektal cancer nedsætter risikoen for, at der under manipulation med tumor ved operation spredes cancerceller ind i vena portae [9]. Med andre ord spredes der uden denne teknik tumorceller til vena portae under operation.

Ved brystkræft kan manipulation med tumor resultere i spredning af maligne celler, således at biopsitagning af tumor har vist sig at kunne medføre metastasering [10].

Penneys forsøgte i 1985 ved hjælp af en immunohistokemisk metode (S-100 protein) at påvise, at tumorceller spredte sig efter stansebiopsi fra et malignt melanom. I studiet kunne det ikke bekræftes, at stansebiopsi af et malignt melanom forårsagede spredning af atypiske celler ind i dermis [11]. Ved malignt melanom er hudtumor allerede udsat for mekanisk påvirkning, og yderligere manipulation kan formodes ikke at have nogen betydning.

Melanomceller kan påvises i blodet, fordi melanocytter indeholder enzymet tyrosinase, der kun udtrykkes i melanocytter og melanomceller. Detektion af tyrosinase-mRNA ved hjælp af revers transkriptase-polymerasekædereaktionen (RT-PCR) kan derfor bruges som udtryk for tilstedeværelsen af melanomceller. Melanocytter detekteres ikke i blodbanen hos raske personer. Tilstedeværelsen af cirkulerende melanomceller i perifert blod, opdaget postoperativt eller ved followup, kan bruges som prognostisk markør for risikoen for tilbagefald [12, 13].

Biopsitagning fra malignt melanom

Grete Olsen [1, 14] gennemgik, hvad man på daværende tidspunkt vidste om sygdommens ætiologi, klinik, behandling og

prognose uden at dokumentere med data eller referencer, at »biopsy should be avoided...«

Olsens opfattelse er, at disseminering af tumor ikke kun sker via lymfe- og blodkar, idet de primære melanomer og kutane metastaser har en tendens til at opstå i bestemte områder. Skulle spredningen udelukkende ske via blod- og lymfekar, ville metastaserne være mere ligeligt fordelt over hele kroppen.

Hun mener derfor, at der også må finde en spredning sted fra de maligne melanocytter til de omkringliggende raske melanocytter, og at dette kan lade sig gøre via en indbyrdes dendritisk kontakt imellem melanocytterne, således at der frigøres mediatorer, som aktiverer omkringliggende melanocytter og gør dem maligne. Dette begrundes med, at der kan påvises aktiverede melanocytter og i enkelte tilfælde maligne celler i en vis afstand fra tumor.

Melanomet skulle således afgive et toksisk stof, som i visse tilfælde aktiverer spredte melanocytter eller Schwannske celler, der via de kutane nerver infiltrerer de dybe lag af dermis, hvorved der dannes fjerntliggende kutane eller subkutane metastaser. Med andre ord mener Grete Olsen, at det maligne melanom kan aktivere og malignt omdanne omkringliggende melanocytter, og at kontamineringen kan foregå over større afstande [14].

I Drzewieckis disputats om det kutane maligne melanom og de epidermale melanocytter [15] forsøger han at undersøge ovennævnte teori. Konklusionen er, at det maligne melanom kan påvirke omkringliggende melanocytter, men at dette er et lokalt og begrænset fænomen. Han er heller ikke i stand til at påvise indbyrdes dendritisk kontakt mellem melanocytterne i form af et dendritisk netværk. Påvirkningen kan muligvis ske indirekte via mediatorer udskilt af tumor [15].

Den nye skotske undersøgelse [6] er et retrospektivt case-kontrolstudie. Data stammer fra den skotske melanomgruppes database, som blev oprettet i 1979 med det formål at indsamle detaljerede kliniske og patologiske oplysninger samt followupoplysninger om alle patienter i Skotland med diagnosen malignt melanom. I studieperioden blev i alt 5.727 patienter registreret. Af disse fik 321 lavet incisionsbiopsi før definitiv excision. Seksoghalvtreds patienter blev ekskluderet, fordi de var cases uden matchede kontrolpersoner (41), cases med melanoma in situ (10) eller der var utilstrækkelige data (5). Cases blev matchet med 496 kontrolpersoner. Hver case med inci-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sionsbiopsi blev matchet med to kontrolpersoner uden incisionsbiopsi, idet der blev kontrolleret for alder, køn, placering og Breslow-tykkelse [6].

Der blev ikke kontrolleret for ulceration i det skotske studie til trods for, at dette er en vigtig prognostisk faktor. I andre studier er det dog vist, at ulceration er hyppigere i incisionsbiopsier end ved excision [16]. Derfor ville ulceration som konfounder i den skotske undersøgelse have bidraget til et dårligere resultat for incisionsgruppen, hvilket ikke var tilfældet.

I **Tabel 1** er undersøgelsens resultater illustreret. Hverken hyppigheden af recidiv/ikkerecidiv eller melanomrelateret død imellem de to grupper var signifikant forskellig.

Der er ifølge denne undersøgelse ikke statistisk belæg for, at en incisionsbiopsi foretaget i et malignt melanom forværrer patientens prognose.

Diskussion

Grete Olsens teorier og holdninger skal ses i lyset af den tid, hvori de blev fremsat. Hendes to artikler er skrevet i henholdsvis 1967 og 1980. I disse år var antallet af nydiagnosticerede tilfælde af malignt melanom ikke så højt som i dag. I 1980 blev der diagnosticeret 504 tilfælde af malignt melanom og i 1967 endnu færre. De nyeste tal fra Cancerregisteret er fra 1999. Disse viser en hyppighed af malignt melanom på 1.008. Der er altså sket en klar stigning i antallet af nydiagnosticerede tilfælde [2].

I dag er der større opmærksomhed på sygdommen. Mange henvender sig tidligere til lægen end dengang. De maligne melanomer, der blev diagnosticeret for år tilbage, har sandsynligvis været i et mere fremskredent stadium end dem, der påvises i dag. Dette har betydning, da det er tykkelsen af melanomet på diagnosetidspunktet, der er afgørende for prognosen. Et meget fremskredent melanom vil højst sandsynligt metastasere, uanset om der bliver foretaget incisionsbiopsi eller ej. Dette ligger i selve melanomets naturhistorie. Der er derfor ikke noget mærkeligt i, at mange af de melanomer *Grete Olsen* har set, har vist metastasering efter incisionsbiopsi.

Gennemsnitsalderen i det skotske studie var 67,5 år for incisionsgruppen og 65 år for excisionsgruppen. Der opgives ikke nogen gennemsnitsalder for patienterne i de to studier af *Grete Olsen*. Patienternes alder er en anden vigtig faktor af betydning for prognosen. Desuden stiger sandsynligheden for at dø af noget andet end melanom med alderen. Patienterne skal derfor være inden for den samme aldersgruppe for at kunne sammenlignes.

I **Tabel 2** ses en oversigt over resultaterne fra forskellige studier, alle omhandlende den prognostiske betydning af incisionsbiopsi ved malignt melanom. Det fremgår af tabellen, at den skotske undersøgelse er den eneste, som bygger på et casekontrolstudie [6]. I Ingen af de tidligere studier har man matchet cases med kontrolpersoner, og derved kontrolleret for faktorer som alder, køn, melanomets placering og dets tykkelse.

I samme år, hvor *Olsen* publicerede sin artikel, offentliggjorde *Drzewiecki et al* [18] en undersøgelse over biopsitagning og prognose for patienter med kutant malignt melanom i klinisk stadie I og konkluderede, at hverken incisions- eller excisionsbiopsi har indflydelse på prognosen, hvis blot biopsitagningen bliver fulgt af radikal operation inden for tre uger. Anbefalingen lyder dog på primær excision af hensyn til optimal histologisk diagnose.

To af de artikler, hvori man tager afstand fra incisionsbiopsi [17, 20], omfatter kun få patienter. Incisionsgruppen er meget mindre end excisionsgruppen, og de to grupper er ikke inden for den samme risikogruppe, hvad angår alder, køn og ulceration.

I syv af studierne i tabellen når man frem til, at incisionsbiopsi ikke forværrer patientens prognose, i fem at prognosen forringes. Der er dog generelt enighed om at anbefale primær excision, når det er muligt.

Den vigtigste prognostiske faktor for patienter med malignt melanom er melanomets tykkelse. Denne er relateret til risikoen for metastasering og er afgørende for omfang af excision [25]. Den hyppigste årsag til, at tykkelsen af et melanom ikke kan bedømmes, er dårlig biopsiteknik [26]. Tumorcellepenetrationen kan variere fra område til område, derfor er det vigtigt så vidt muligt at excidere tumor in toto.

Tabel 2. Resultater af undersøgelser omhandlende den prognostiske betydning af incisionsbiopsi ved malignt melanom.

Reference	Design	Patientantal	Forværring af prognose ved incisionsbiopsi
<i>Olsen</i> 1967 [14]	Teoretisk baseret	500	Ja
<i>Olsen</i> 1980 [1]	Teoretisk baseret	2.000	Ja
<i>Rampen et al</i> 1980 [17]	Followup	76	Ja
<i>Drzewiecki et al</i> 1980 [18]	Followup	225	Nej
<i>Bagley et al</i> 1981 [19]	Followup	147	Nej
<i>Rampen et al</i> 1985 [20]	Bygger på tidligere studier	78 i det ene studie 76 i det andet studie	Ja
<i>Lederman et al</i> 1985 [21]	Followup	472	Nej
<i>Griffiths et al</i> 1985 [22]	Followup	258	Nej
<i>Lederman et al</i> 1986 [23]	Followup	502	Nej
<i>Lees et al</i> 1991 [24]	Followup	1.086	Nej
<i>Austin et al</i> 1996 [16]	Followup	159	Ja
<i>Bong et al</i> 2002 [6]		761	Nej

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Den kliniske diagnose af malignt melanom er enkel i frem-skredne tilfælde, men behæftet med usikkerhed i tilfælde af små melanomer [27, 28]. Nye teknikker som dermatoskopi og epiluminescensmikroskopi forbedrer i trænede hænder den kliniske diagnose. I tvivlstilfælde må der tages biopsi, og hvis primær excision af tekniske grunde vanskeligt kan gennemføres, må incisionsbiopsi anbefales. Det forværrer ikke patientens prognose. Det afgørende er at få den histopatologiske diagnose fastlagt, så eventuel reoperation kan gennemføres inden for kort tid.

Konklusion

Er der mistanke om malignt melanom, bør læsionen fjernes in toto. Det er den bedste behandling og sikrer en optimal histologisk diagnose. Der findes tilfælde, hvor et pigmenteret nævus placering og/eller størrelse gør total excision vanskelig. I disse tilfælde kan der tages en incisionsbiopsi for at stille den korrekte diagnose, inden der eventuelt udføres et mere omfattende indgreb. En sådan incisionsbiopsi i et malignt melanom forringer ikke patientens prognose. Stilles diagnosen malignt melanom, er behandlingen kirurgisk indgreb. Jo tidligere patienten bliver behandlet, des bedre er prognosen.

Korrespondance: *Klaus Ejner Andersen*, Dermatologisk Afdeling I, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense. E-mail: kea@dou.dk

Antaget: 22. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Denne oversigtsartikel hviler på en forskningsmetodologisk opgave af stud.med. *Anne-Mette Lindvig* i februar 2003, Aarhus Universitet.

Litteratur

- Olsen G. Hudens maligne melanom. *Ugeskr Læger* 1980;143:5-7.
- Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 1999. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen. København: Sundhedsstyrelsen, 2003.
- Incidence of Cancer in Denmark 1973-1977. København: Danish Cancer Registry, 1982.
- Storm H, Manders T, Friis S et al. Cancer incidence in Denmark 1988. København: Danish Cancer Registry, 1991.
- Østerlind A, Tucker MA, Stone BJ et al. The Danish case-control study of malignant melanoma. II. *Int J Cancer* 1988;42:319-24.
- Bong JL, Herd RM, Hunter JAA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:690-4.
- Balch CM, Houghton AN, Milton GW et al. Cutaneous melanoma. Philadelphia: J.B. Lippencott Company, 1992.
- Fidler IJ. Critical factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eighth G.H.A. *Cancer Res* 1990;50:6130-8.
- Hayashi N, Egami H, Kai M et al. No-touch isolation technique reduces intra-operative shedding of tumor cells into the portal vein during resection of colorectal cancer. *Surgery* 1999;125:369-74.
- Harter LP, Curtis JS, Ponto G et al. Malignant seeding of the needle track during stereotaxic core needle breast biopsy. *Radiology* 1992;185:713-4.
- Penneys NS. Excision of melanoma after initial biopsy. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:983.
- Gogas H, Kefala G, Bafaloukos D et al. Prognostic significance of the sequential detection of circulating melanoma cells by RT-PCR in high-risk melanoma patients receiving adjuvant interferon. *Br J Cancer* 2002;87:181-6.
- Schitteck B, Bodingbauer Y, Ellwanger U et al. Amplification of MelanA messenger RNA in addition to tyrosinase increases sensitivity of melanoma cell detection in peripheral blood and is associated with the clinical stage and prognosis of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1999;141:30-36.
- Olsen G. The malignant melanoma of the skin. *Dan Med Bull* 1967;14:229-38.
- Drzewiecki KT. Det kutane maligne melanom og de epidermale melanocyter. København: FADL's forlag, 1981.
- Austin JR, Byers RM, Brown WD et al. Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1996;18:107-17.
- Rampen FHJ, van Houten WA, Hop WCJ. Incisional procedures and prognosis in malignant melanoma. *Clin Exp Dermatol* 1980;5:313-20.
- Drzewiecki KT, Ladefoged C, Christensen HE. Biopsy and prognosis for cutaneous malignant melanomas in clinical stage I. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1980;14:141-4.
- Bagley FH, Cady B, Lee A et al. Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma. *Cancer* 1981;47:2126.
- Rampen FHJ, van der Esch EP. Biopsy and survival of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:385-8.
- Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical Stage I cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1985;13:983-7.
- Griffiths RW, Briggs JC. Biopsy procedures, primary wide excisional surgery and long term prognosis in primary clinical stage I invasive cutaneous malignant melanoma. *Ann R Coll Surg Engl* 1985;67:75-8.
- Lederman JS, Sober AJ. Does wide excision as the initial diagnostic procedure improve prognosis in patients with cutaneous melanoma? *J Dermatol Surg Oncol* 1986;12:697-9.
- Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy procedure on prognosis in Stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. *Br J Surg* 1991;78:1108-10.
- Lejeune FJ, Chaudhuri PK, Das Gupta TK. Malignant melanoma. Medical and Surgical Management. New York: McGraw-Hill, 1994.
- Wagner DE, Cullen RA. Primary melanoma: pitfalls in diagnostic biopsy techniques and interpretations. *Am J Surg* 1984;148:99-101.
- Koph AW, Mintzis M, Bart RS. Diagnostic accuracy in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1975;111:1291-2.
- Wolf ICH, Smolle J, Soyer HP et al. Sensitivity in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Melanoma Res* 1998;8:425-9.