

Melanom

Nationellt vårdprogram

2025-06-24 Version: 8.0

Innehållsförteckning

Kapitel 1	8
Sammanfattning.....	8
 Kapitel 2	 10
Inledning.....	10
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	10
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version.....	11
2.3 Värdering av det vetenskapliga underlaget.....	13
 Kapitel 3	 14
Mål med vårdprogrammet	14
 Kapitel 4	 15
Bakgrund och orsaker.....	15
4.1 Bakgrund.....	15
4.1.1 Ålder	16
4.1.2 Lokalisation.....	16
4.1.3 Överlevnad	16
4.2 Orsaker	17
4.3 Riskfaktorer för primära melanom	18
4.3.1 Riskfaktorer för multipla primära melanom	19
 Kapitel 5	 20
Primär- och sekundärprevention.....	20
5.1 Yttre riskfaktorer.....	20
5.2 Primärprevention.....	21
5.3 Sekundärprevention	22
5.4 Screening.....	22
 Kapitel 6	 23
Ärftlighet.....	23
 Kapitel 7	 25
Kännetecknen och tidig utredning	25



7.1	Anamnes och klinisk undersökning	26
7.2	Dermatoskopi och teledermatoskopi	27
7.3	Klassificering av melanom.....	28
7.4	Ingång till standardiserat vårdförlopp (SVF)	29
7.4.1	Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt SVF	29
7.5	Utredning av misstänkt melanom med eller utan start av SVF.....	29
7.6	Diagnostik och behandling av melanom hos gravida och barn	30
7.6.1	Graviditet och melanom (inklusive hormonell substitution och p-piller)	30
7.6.2	Melanom hos barn.....	31
7.6.3	Behandling och överlevnad	32
7.7	Diagnostik och handläggning av övriga melanom.....	33
7.7.1	Mukosala melanom.....	33
7.7.2	Melanom med okänd primärtumör	34
7.7.3	Ögonmelanom – uveala och konjunktivala	35
Kapitel 8		37
Diagnostik		37
8.1	Utredning enligt standardiserat vårdförlopp	37
8.2	Excision av pigmenterade hudförändringar	37
8.2.1	Diagnostisk excision	37
8.2.2	Partiella biopsier	38
8.2.3	Remissuppgifter vid primär utredning av melanom.....	39
8.2.4	Råd vid diagnostiska oklarheter.....	39
8.3	Diagnosbesked	39
Kapitel 9		42
Kategorisering av tumören		42
9.1	Patologins roll i den diagnostiska processen	42
9.2	Anvisningar för provtagarens hantering av provet	44
9.2.1	Generella anvisningar.....	44
9.2.2	Hudpreparat.....	45
9.2.3	Portvaktsskörtel.....	45
9.3	Anamnestisk remissinformation.....	45
9.4	Klassificering av tumören	46
9.4.1	Primärt invasivt melanom	46
9.4.2	Utvidgad excision	47
9.4.3	Portvaktsskörtelbiopsi.....	47
9.4.4	Terapeutisk lymfkörtelutrymning	48
9.4.5	Excision av metastas eller lymfkörtelutrymning för bedömning av neoadjuvant (preoperativ) behandlingseffekt	48
9.4.6	Immunhistokemi och molekylära analyser.....	48
9.4.7	TNM-klassifikation och stadiindelning.....	50

9.4.8	Melanom in situ och dysplastiskt nevus.....	54
9.4.9	MPATH-Dx 2.0 klassifikation.....	55

Kapitel 10.....	58
Multidisciplinär konferens (MDK)	58

Kapitel 11.....	61
Kirurgisk behandling.....	61

11.1	Kirurgisk behandling av primärt invasivt melanom	61
11.2	Portvaktsskörtelbiopsi och lymfkörtelutrymning	66
11.2.1	Portvaktsskörteln	66
11.2.2	Lymfkörtelutrymning	69
11.2.3	Fjärrmetastasutredning.....	70
11.3	Bilddiagnostik vid melanom	71
11.3.1	Portvaktsskörtelskintigrafi.....	71
11.3.2	Datortomografi (DT).....	72
11.3.3	PET-DT	73
11.3.4	Magnetisk resonanstomografi (MRT).....	74
11.3.5	Ultraljud	75
11.3.6	Viktigt att notera om kontrastmedel	76
11.4	Behandling vid lokoregionalt återfall	77
11.4.1	Återfall i det primära ärrområdet	78
11.4.2	Satellitmetastaser och in transit-metastaser	78
11.4.3	Lymfkörtelåterfall	79
11.4.4	Isolerad hyperterm perfusion (isolated limb perfusion, ILP).....	79

Kapitel 12.....	81
Systemisk behandling	81

12.1	Neoadjuvant behandling.....	81
12.2	Adjuvant systemisk behandling	83
12.2.1	Adjuvant behandling med PD-1-hämmare.....	84
12.2.2	Adjuvant behandling med kinashämmare.....	87
12.2.3	Adjuvant behandling med CTLA-4-hämmare.....	87
12.2.4	Adjuvant interferonbehandling	88
12.2.5	Adjuvant cytostatikabehandling	88
12.3	Systemisk behandling vid spridd, icke-operabel sjukdom	88
12.3.1	Immunterapi, immunstimulerande antikroppar.....	90
12.3.2	Perorala kinashämmare.....	100
12.3.3	Systemisk behandling vid hjärnmetastaserat melanom	103
12.3.4	Cytostatikabehandling	106
12.3.5	Möjliga framtida behandlingar.....	108
12.3.6	Behandling av spridd, icke-operabelt melanom hos gravida.....	108
12.3.7	Fertilitetsfrågor i samband med onkologisk behandling med immuncheckpointhämmare, BRAF-hämmare eller MEK-hämmare	109



Kapitel 13.....	114
Strålbehandling.....	114
13.1 Adjuvant strålbehandling	114
13.2 Palliativ strålbehandling.....	115
13.3 Strålbehandling av hjärnmetastaser	117
Kapitel 14.....	119
Omvårdnad och rehabilitering	119
14.1 Kontaktsjuksköterska	119
14.2 Min vårdplan	120
14.3 Aktiva överlämningar.....	120
14.4 Cancerrehabilitering	120
14.5 Omvårdnad i samband med kirurgi.....	122
14.5.1 Kirurgi med primär- eller sekundärläkning	122
14.5.2 Kirurgi med hudtransplantat.....	122
14.5.3 Kirurgi vid lymfkörtelutrymning i huvud- och halsområdet.....	123
14.5.4 Kirurgi i axill och inguinalt	123
14.5.5 Senkomplikationer efter lymfkörtelutrymning	124
14.6 Omvårdnad i samband med immunterapi.....	125
14.6.1 Symtommonitorering och patientinformation	125
14.7 Omvårdnad i samband med perorala kinashämmare	126
14.7.1 Symtommonitorering och patientinformation	127
14.7.2 Feber	127
14.7.3 Hudbiverkningar	127
14.7.4 Ögonbiverkningar	128
14.7.5 Ledvärk och muskelsmärter.....	128
14.7.6 Fatigue.....	128
14.7.7 Ödem.....	128
14.7.8 Mag- och tarmbiverkningar	129
14.7.9 Undersökningsresultat och provsvar.....	129
14.8 Omvårdnad i samband med cytostatika	129
14.8.1 Illamående	129
14.8.2 Förstoppning.....	130
14.8.3 Påverkan på benmärgen	130
14.8.4 Hud- och slemhinnor.....	130
14.8.5 Neuropatier.....	131
14.8.6 Kognitiv påverkan	131
14.8.7 Alopeci, hårfall	132
14.8.8 Fatigue.....	133
14.9 Omvårdnad i samband med strålbehandling	133
14.9.1 Strålbehandling vid hjärnmetastaser.....	133

14.10 Omvårdnad av maligna tumörsår vid avancerad melanomsjukdom	134
Kapitel 15.....	135
Egenvård	135
15.1 Kontrollera huden	135
15.2 Sunda solvanor	136
15.3 Levnadsvanor	137
15.4 Komplementär och alternativ medicin.....	137
Kapitel 16.....	138
Palliativ vård och insatser.....	138
Kapitel 17.....	139
Uppföljning.....	139
17.1 Mål med uppföljningen	141
17.2 TRIM-studien	142
17.3 Riskfaktorer för uppkomst av melanom	142
17.4 Prognos och prognosinstrument.....	143
17.5 Uppföljning av patienter med opererat melanom med risk för lokoregionala återfall	143
17.5.1 Uppföljning med klinisk undersökning (oavsett riskkategori)	143
17.5.2 Klinisk undersökning stadium I–III	144
17.6 Information till patienten och självrapportering av kliniska symtom	144
17.7 Avslut av uppföljning	144
Kapitel 18.....	145
Nivåstrukturering.....	145
Kapitel 19.....	147
Uppföljning av cancervården.....	147
19.1 Nationellt kvalitetsregister hudmelanom (SweMR)	147
19.2 Uppföljning av patientrapporterade mått.....	148
19.3 Individuell patientöversikt	148
19.4 Cancerregistret.....	148



Kapitel 20.....	150
Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....	150
Kapitel 21.....	152
Referenser.....	152
Kapitel 22.....	192
Vårdprogramgruppen.....	192
22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	192
22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar.....	192
22.3 Adjungerade författare.....	195
22.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen.....	196
22.5 Jäv och andra bindningar	196
22.6 Vårdprogrammets förankring.....	197

KAPITEL 1

Sammanfattning

I Sverige diagnostiseras drygt 5 000 invasiva melanom (melanom) i huden årligen och drygt 5 000 förstadier till sjukdomen (in situ-melanom). En liten andel av patienterna har melanom med okänd primärtumör eller melanom som är lokaliserade till slemhinnorna eller ögat. Varje år avlider omkring 500 patienter av melanom i Sverige.

Patienter med melanom handläggs initialt ofta inom öppenvården. Uppföljning vid lokaliserad sjukdom, större kirurgi inklusive portvaktsskörtelkirurgi liksom utredning och behandling av avancerad sjukdom sker inom specialistsjukvården, vanligen vid de större sjukhusen i Sverige.

Upptäckt i tidigt tumörstadium har stor inverkan på prognosen.

För hudmelanom finns även ett standardiserat vårdförlopp ([SVF](#)) framtaget. SVF bör startas vid stark (välgrundad) misstanke om **invasivt** hudmelanom, eller melanommetastas, och inte för in situ-melanom.

Vid all misstanke om melanom bör dock utredning startas snarast, gärna med teledermatoskopisk konsultation eller snar remiss till hudspecialist. Diagnostisk excision ger diagnos.

Den histopatologiska bedömningen, som många gånger är komplicerad, är avgörande för korrekt handläggning och prognosbedömning. Den innefattar allt oftare molekylär patologi.

Utvecklingen av nya onkologiska behandlingar har gått mycket snabbt för melanom. Dessa behandlingar har markant förbättrat överlevnaden vid metastaserad sjukdom och kan påtagligt förlänga tiden till återfall. Durationen av behandlingssvaret varierar dock mellan patienterna och det saknas fortfarande behandlingsprediktiva markörer. Läkemedel har nu även visat mycket god effekt som adjuvant behandling vid lokoregional sjukdom.

Vårdprogrammet syftar till att ge nationella riktlinjer för diagnostik, utredning, behandling och uppföljning av patienter med melanom. Vårdprogrammet beskriver i första hand godkända och beprövade behandlingar. Information om



pågående kliniska prövningar finns för den intresserade, se [Cancerstudier i Sverige](#) på webbplatsen för Regionala cancercentrum i samverkan (RCC).

Målgruppen för vårdprogrammet är den vårdpersonal som behandlar patienter med melanom i olika skeden av sjukdomen och de som är involverade i utredningen av melanom.

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet omfattar alla patienter med melanom, i olika skeden av sjukdomen, och inkluderar melanom i huden, ögat och slemhinnorna (så kallade mukosala melanom). Vårdprogrammet innehåller också rekommendationer för handläggningen av melanom hos gravida och barn.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2025-06-24 Beslut om implementering tas i respektive region enligt överenskomna rutiner. Stödjande regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Sydöst.

Tidigare versioner av vårdprogrammet:

Datum	Beskrivning av förändring
2013-05-07	Version 1.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2014-11-11	Version 1.1. Revision fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan. Ändringar främst i 11.2.
2015-01-19	Rättelse i tabell 1, s. 54
2016-11-07	Avsnitt 11.2 reviderat
2017-05-16	Version 2.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2018-05-15	Version 3.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2019-04-29	Version 4.0 Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2021-02-16	Version 5.0 Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2021-12-14	Version 6.0 Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2022-06-21	Version 7.0 Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan



2022-11-15	Version 7.1 Revision fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan. Ändringar i 11.1.
2023-03-07	Version 7.2 Revision fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan. Ändringar i 11.1.
2023-10-10	Version 7.3 Revision fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan. Ändringar i 11.1.
2023-11-14	Version 7.4 Revision fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan. Ändringar i avsnitt 8, KVASt-bilaga samt avsnitt 19.3
2024-06-11	Version 7,5 Revision fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan. Förtydligande gällande SVF, ögonmelanom, bilaga 1 och bilaga 5.

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Kapitel 1: uppdatering avseende data och förtydligande gällande SVF.

Kapitel 4: uppdatering av data och information om prognostiskt instrument.

Kapitel 6: eget kapitel om ärftlighet, med oförändrat innehåll, som tidigare funnits som avsnitt i kapitel 5.

Avsnitt 7.4.1: uppdaterade inklusionskriterier för SVF, i samstämmighet med dokumentet SVF hudmelanom.

Avsnitt 7.6.2: uppdaterad text avseende Spitz melanocytom.

Avsnitt 7.7.2: uppdatering avseende utredningsgång för melanom med okänd primärtumör.

Avsnitt 7.7.3: förtydligande avseende ögonmelanom samt tillägg av schematisk illustration.

Avsnitt 8.1: förtydligande av inklusionskriterier för SVF i samstämmighet med dokumentet SVF hudmelanom

Avsnitt 8.2.: förtydligande avseende ögonnära melanom

Avsnitt 8.2.3 förtydligande avseende foto och inklusionskriterier för SVF

Avsnitt 8.3: uppdaterad text avseende diagnosbesked.

Avsnitt 9.1 uppdatering avseende patologisk respons och klassifikation av hudtumörer.

Avsnitt 9.4.1–9.4.4: förtydligande avseende obligatoriska uppgifter i histopatologiska utlåtanden.

Avsnitt 9.4.5: uppdatering avseende patologisk respons vid neoadjuvant behandling.

Avsnitt 9.4.6 uppdatering avseende specialanalyser.

Avsnitt 9.4.8: uppdatering avseende melanom in situ och dysplastisk nevus, enligt MPATH-Dx och ny WHO-klassifikation (WHO 2023)

Avsnitt 9.4.9: nytt avsnitt avseende MPATH klassifikationen enligt (WHO 2023)

Kapitel 10: förtydligande av rekommendationer för MDK.

Avsnitt 11.1 förtydligande avseende ögonnära hudmelanom, melanom in situ och dysplastisk nevus samt tabell 6.

Kapitel 12 systemisk behandling: uppdatering av rekommendationerna för neoadjuvant behandling, adjuvant behandling samt Tebentafusp vid metastaserat uvealt melanom.

Uppdaterad rekommendation avseende adjuvant behandling som förtydligats efter remissrunda: Oavsett tumörens BRAF-mutationsstatus bör ett års adjuvant behandling med PD-1-antikropp (nivolumab eller pembrolizumab) övervägas vid stadium IIIC–D (++++).

Avsnitt 14.1–14.4: förtydligande av text avseende omvårdnad och rehabilitering.

Kapitel 15: förtydligande av råd om egenvård.

Kapitel 16: förtydligande avseende för vilka melanompatienter det kan vara aktuellt med specialiserad palliativ vård.

Kapitel 17 uppföljning: uppdatering avseende kontroller utifrån kliniskt stadium, förtydligande avseende anpassade kontroller för melanomlokaler där man inte kan följa rekommendation och IPÖ.



Kapitel 19. förtydligande avseende Nationellt kvalitetsregister hudmelanom (SweMR), patientrapporterade mått (PROM) och individuell patientöversikt melanom (IPÖ).

Kapitel 20: uppdatering av gemensamma kvalitetsindikatorer för NVP Melanom och SweMR.

KVAST-bilaga: Uppdatering avseende patologisk respons, specialanalyser och histopatologiska utlåtanden. Uppdatering av klassifikation av hudtumörer (WHO 2023) och melanom in situ och dysplastisk nevus (MPATH-Dx, WHO-klassifikation (2023)).

Bilaga 5 Ögonmelanom – uvealt och konjunktivalt melanom: förtydligande genom omformulering av text samt ändrad struktur.

2.3 Värdering av det vetenskapliga underlaget

Arbetet har utgått ifrån befintliga internationella och nationella kunskapsstöd och systematiska översikter inom området. Om GRADE:s klassificering har använts för något av underlagen har det lyfts in i vårdprogrammet. Gruppen har inte själv genomfört en komplett GRADE-klassificering, men principerna för GRADE:s klassificering har använts i diskussionerna om det vetenskapliga underlaget.

I vissa fall har originalstudier använts som underlag. När vetenskapliga underlag saknas eller vetenskapliga studier har haft låg kvalitet bygger underlaget på gruppens beprövade erfarenhet.

GRADE:s klassificering rör de sammanvägda resultatens tillförlitlighet och klassificeras i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet (++++).
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (+++).
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (++)
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet (innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer) (+).

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målet med vårdprogrammet är att bidra till en internationellt sett högklassig och nationellt likvärdig handläggning av patienter med melanom. Vidare syftar det till att införliva nya rutiner och behandlingar i vården av patienter med melanom och därmed successivt förbättra behandlingsresultat, överlevnad och livskvalitet. Vårdprogrammet ska ytterst stödja god vård som är kunskapsbaserad, säker, patientfokuserad och effektiv samt ges i rimlig tid.

Vårdprogrammet har kontinuerligt uppdaterats, speciellt inom de områden där utvecklingen har varit snabbast, vilket är tydligast för systemisk onkologisk behandling vid metastaserat melanom. En fortlöpande uppdatering, speciellt inom området systemisk onkologisk behandling, är en grundförutsättning för att vårdprogrammet ska reflektera moderna och evidensbaserade behandlingar som ska komma patienterna likvärdigt till del.

Vårdprogrammets riktlinjer är att betrakta som rekommendationer och utgör inte föreskrifter. Ytterst får man förutsätta att behandlande läkare känner till riktlinjerna, men att beslut om behandling fattas i samråd med den enskilda patienten och diskuteras vid multidisciplinära konferenser (MDK).



KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

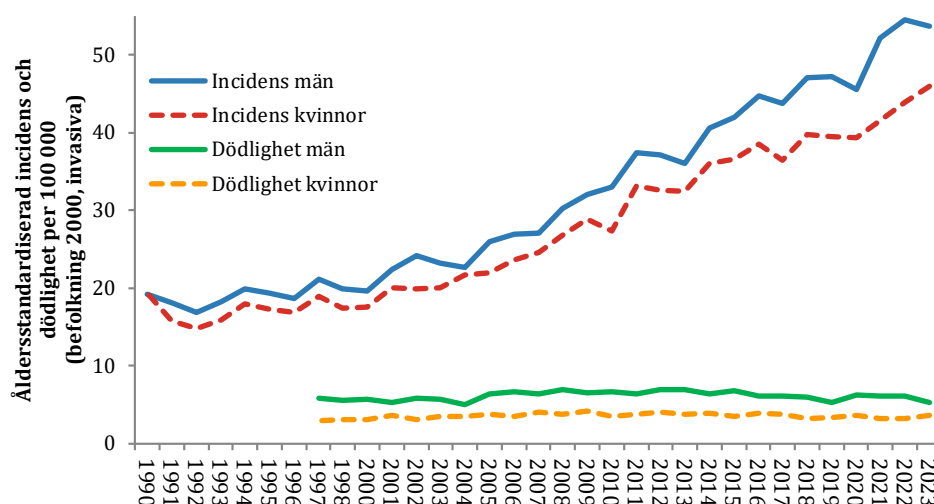
4.1 Bakgrund

I Europa tillhör Sverige de länder som har högst insjuknande i melanom i huden [1]. I Norden är insjuknandet högst i Danmark, Norge och Sverige, medan det är betydligt lägre på Island och i Finland [2].

I Sverige är melanom den femte vanligaste cancersjukdomen för såväl män som kvinnor [3]. År 2023 registrerades totalt 3010 invasiva hudmelanom hos män i cancerregistret. Motsvarande siffra för kvinnor var 2 692. Dessutom registrerades omkring 5 800 in situ-melanom inklusive lentigo melanom (LM).

Den åldersstandardiserade incidensen var 53,7 fall per 100 000 i befolkningen hos män och 45,9 per 100 000 hos kvinnor [3]. Trenden för de 10 senaste åren, baserat på den åldersstandardiserade incidensen, är en ökning med cirka 3 % för kvinnor och 4 % för män per år. Dödligheten har legat relativt oförändrad runt 500 personer/år [4].

Figur 1. Åldersstandardiserad incidens och dödlighet per 100 000 för melanom i Sverige, uppdelat på kön, 1990–2023 [3].



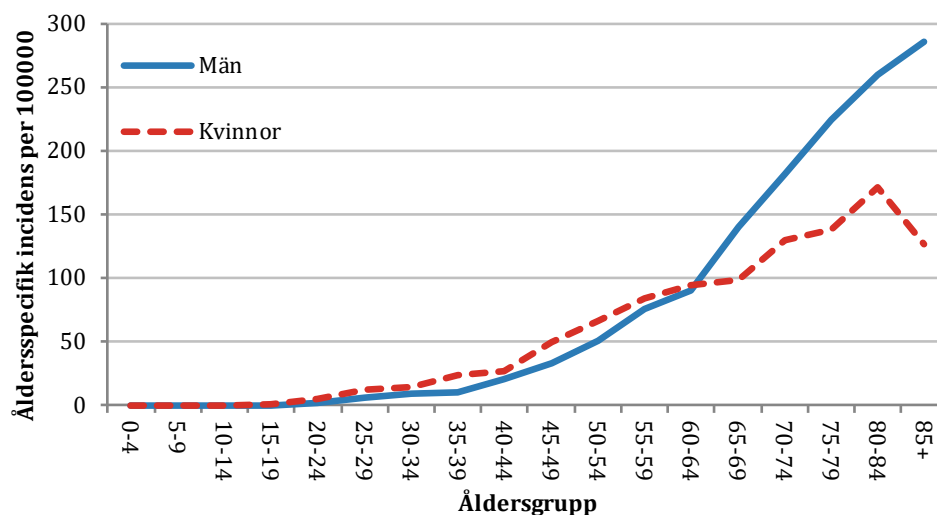
Insjuknandet varierar över tid och med latitud, och är nästan dubbelt så högt i södra Sverige. Den intresserade läsaren kan göra kartor över melanomincidensen med hjälp av [NORDCAN:s hemsida](#).

4.1.1 Ålder

Medianåldern för melanomdiagnos 2023 var 67 år hos kvinnor och 71 år hos män[5]. Patienter med lentigo maligna melanom (LMM) har högre insjuknandeålder. Melanom är mycket ovanligt i barnaåren och i puberteten, men ökar därefter med stigande ålder.

Under flera decennier har tyvärr en oroande stadig ökning av incidensen observerats i Sverige och globalt. Men en nyligen publicerad studie, baserad på Nationella kvalitetsregistret för hudmelanom (SweMR) och Cancerregistret, har glädjande kunnat konstatera att incidensen hos individer 20–49 år har stabiliserats eller signifikant minskat sedan 2013–2015 då det observerades en incidenstopp [6].

Figur 2. Åldersstandardiserad incidens för melanom 2023 [3].



4.1.2 Lokalisation

Lokalisationen av melanom varierar mellan könen och mellan åldersgrupper [5, 7]. Hos svenska patienter är bålen den dominerande lokaliseringen för män, medan de vanligast förekommande melanomlokaler för kvinnor är lika fördelade mellan nedre extremiteterna och bålen.

4.1.3 Överlevnad

Överlevnaden vid melanom är relaterad till ett flertal både kliniska och tumörrelaterade histopatologiska prognostiska faktorer, såsom kön, ålder, mikroskopisk tumörtjocklek enligt Breslow och förekomst av ulceration i tumören [8-10]. Majoriteten (drygt 60 % år 2023) av patienterna i Sverige



diagnostiseras med tunna melanom ($\leq 1,0$ mm), och patienter med tunna melanom har generellt en mycket god prognos [5, 11].

För patienter med generaliserat melanom har de nya onkologiska behandlingarna med immunterapi eller målriktad behandling avsevärt förbättrat överlevnaden, se [kapitel 12 Systemisk behandling](#) (TNM-klassifikation och stadiindelning baseras på American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8:e versionen, 2017) [12-14].

Ett statistiskt prognosinstrument som är baserat på SweMR utarbetades 2016, och en uppdatering av instrumentet genomfördes 2023. Genom en kombination av flera oberoende riskfaktorer har melanomspecifik överlevnad analyserats för en mängd olika riskgrupper. Instrumentet beräknar överlevnaden 1–10 år efter diagnos och ger en analys på gruppnivå, men kan aldrig ge en exakt individuell prognos. Prognosinstrumentet finns tillgängligt i [Kunskapsbanken](#) men även som en avgiftsfri mobilapplikation (se även avsnitt [17.4 Prognos och prognosinstrument](#)) [15-18].

4.2 Orsaker

Melanom i huden utvecklas genom malign transformation av melanocyter i överhudens basala cellager. Förekomst av många benigna nevi är kopplat till ökad melanomrisk men utgör i de allra flesta fall inga prekursorlesioner, det vill säga är sällan förstadier som utvecklas till melanom [19-21]. Bakomliggande riskfaktorer är både genetiska och yttre. Av de yttre är ultraviolett strålning (UV-strålning) viktigast.

Melanomtumörer innehåller en stor mängd mutationer, framför allt i de melanom som har uppkommit i solbelyst hud [22]. Ju fler mutationer som förvärfvas, desto fler av cellernas signalvägar aktiveras, vilket i sin tur kan leda till melanomutveckling [23].

Flera typer av tumörspecifika genmutationer är vanliga, till exempel aktiverande mutationer i gener såsom BRAF och NRAS, och inaktivering eller förlust av tumörsuppressorgener såsom CDKN2A och PTEN. Av speciellt intresse är BRAFV600-mutationer som är de vanligaste kända mutationerna i melanomtumörer [24], eftersom de är en förutsättning för svar på målriktad behandling med BRAF-hämmare, se avsnitt [12.3.2 Perorala kinashämmare](#) [25, 26].

4.3 Riskfaktorer för primära melanom

Rekommendationer och evidens

- Riskfaktorerna för melanom är väl karakteriserade inom populationsbaserade studier och kan användas för att bedöma den framtida risken för att utveckla melanom. (+++)

Individens risk för melanom påverkas av både genetiska och yttre faktorer, exempelvis solvanor [27-29]. Tidig upptäckt av melanom är mer sannolik om läkare har kännedom om vilka högriskgrupperna är och informerar dessa högriskindivider om sin risk. Värden av diagnostiska och förebyggande insatser är störst vid stor absolut risk, främst hos äldre individer samt hos yngre och medelålders högriskindivider med en relativ risk som är minst 5–10 gånger högre än hos normalbefolkningen [30-35]. Riskfaktorerna vägs samman i en övergripande riskbedömning [27]. Vissa sällsynta genetiska riskfaktorer bidrar med hög risk, till skillnad från ofta förekommande riskfaktorer (t.ex. solbrännskada och röd hårfärg) som är relativt svaga (fördubblad relativ risk) [36]. Se tabell 1.

Tabell 1. Genotyp, fenotyp och livsstil som riskfaktorer för primärt hudmelanom.

Riskfaktorer	Riskökning x gånger
Förekomst av melanom hos förstegradssläkting* (utan påvisad ärftlighet för melanom)	2 x för varje förstegradssläkting till melanomfall
Individer inom bekräftade melanomfamiljer	Kraftigt ökad risk. Genetisk utredning rekommenderas, se bilagan Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom.
Tidigare melanom	> 10 x, störst risk de första 1–2 åren
Melanocytära nevi	4 x vid ≥ 3 stora nevi (> 5 mm)
> 50–100 melanocytära nevi	3–5 x, ökar linjärt med antalet nevi
Annan tidigare hudcancer	4 x
Ljust hår och ljus hudfärg, ljus pigmenteringstyp och fräknar	2 x
Skattad hög solexponering	1,5–2 x

Riskfaktorerna är inte oberoende och kan inte adderas även om kombinationseffekter kan förekomma.

* Förstegradssläktingar: biologiska föräldrar, syskon eller barn till indexpersonen.



4.3.1 Riskfaktorer för multipla primära melanom

Riskfaktorerna för att få ytterligare melanom (multipla primära melanom) sammanfaller till stor del med riskfaktorerna för att få ett första melanom [[19](#), [27](#), [37](#)]. Det har över tid varit en konstant ökning av andelen som efter en första diagnos får ytterligare melanom, där ökningen varit brantare hos äldre och hos män [[38](#)]. De mest studerade och användbara riskfaktorerna för multipla melanom är genetisk predisponering (melanomärftlighet), ålder > 60 år, immunsuppression efter organtransplantation, förekomst av många nevi, förekomst av stora nevi (diameter > 5 mm) och frekvent UV-exponering samt hos äldre uttalad solskada, aktiniska keratoser och anamnes på skivepitelcancer eller basalcellscancer. Från SweMR rapporteras nu att 5,7 % av alla individer i registret är registrerade för mer än ett invasivt melanom. Av de patienter som registrerades för ett primärt invasivt melanom med diagnos under 2020 hade hela 12,2 % ett tidigare invasivt melanom registrerat.

KAPITEL 5

Primär- och sekundärprevention

5.1 Yttre riskfaktorer

Det råder i dag enighet om att UV-strålning är den viktigaste omgivningsfaktorn för uppkomsten av melanom i huden [28]. Solstrålning är den dominerande UV-källan. UV-strålning från både solen och solarier har klassificerats som en omgivningskarcinogen av WHO [39, 40]. Expositionen samverkar med kända fenotypiska riskfaktorer såsom hudtyp, hårfärg, ögonfärg och antalet nevi. Även en genetisk predisposition har betydelse [41]. De cellulära och biologiska effekterna av både UVA- och UVB-strålning som bidrar till canceruppkomst innefattar DNA-skador och mutationer, cellulär tillväxtstimulering, stört immunsystem och inflammation.

Det är ännu inte kartlagt hur stor den relativa betydelsen av dessa olika effekter av UV-strålningen är för den slutliga melanomuppkomsten. Moderna försök i modellsystem talar för att strålning av typen UVA har större betydelse för melanom än vad man tidigare antagit [29].

Orsakssambandet med UV-strålning saknas när det gäller mukosala melanom och är oklart för uveala melanom.



5.2 Primärprevention

Rekommendationer

- Individuellt anpassade solskyddsråd kan ges baserade på Strålsäkerhetsmyndighetens råd.
- Användning av solarier i kosmetiskt syfte avråds (användning av solarier är inte tillåtet för individer under 18 år).
- D-vitaminfrågan bör inte påverka strävan efter att minska UV-exponeringen i befolkningen.

Solexponering utgör en riskfaktor för melanom i alla åldersgrupper, men risken tycks vara särskilt uttalad för barn och unga [42].

Man har i Sverige också visat att solexponering i barndomen är relaterad till utvecklingen av melanocytära nevi [43, 44]. Samtidigt vet man att ett stort antal nevi är en riskfaktor för melanom [45].

Ett flertal studier visar att svenskar solar mycket med avsikt att bli bruna, och även solar mer och har ett mer solbrunt skönhetsideal än andra nationaliteter [46]. Svenskar skyddar sig även i mindre utsträckning och bränner sig oftare i solen än andra nationaliteter [47]. Det finns därför all anledning att påverka människors solvanor så att de blir mindre riskabla.

[Strålsäkerhetsmyndigheten](#) har ansvar för UV-prevention i Sverige. Solarieanvändning (10 gånger per år) ger en kraftigt ökad risk för melanom, speciellt hos unga kvinnor [48]. För barn och ungdomar under 18 år är det förbud mot solariesolande. Strålsäkerhetsmyndigheten avråder även i synnerhet personer med ljus och känslig hud, och personer som har många eller stora nevi, att sola solarium. Åtgärder för att minska UV-exponering är av särskilt stor betydelse för genetiskt predisponerade individer.

Rådgivning för att minska UV-exponering bör inkludera information om risker och råd om att exempelvis inte sola under vissa tider på dagen, begränsa tiden i solen, använda kläder som skydd, använda solskyddsmedel och undvika brännskador och solarieanvändning [49, 50].

UV-index är ett mått på hur stark solens UV-strålning är: ju högre värde, desto starkare strålning. Strålsäkerhetsmyndigheten tillhandahåller en webbtjänst, [Min Soltid](#), som ger en uppskattning av hur länge man kan stanna i solen utan att bränna sig. På [1177.se](#) finns tydliga råd för hur man ska skydda sig mot solen.

5.3 Sekundärprevention

Rekommendationer

- Tidig diagnos av melanom är avgörande för prognosen i sjukdomen. Därför bör:
 - möjligheter ges att få misstänkta hudförändringar undersökta
 - högriskgrupper undervisas i självundersökning.

Det är av största betydelse att tidigt uppmärksamma hudförändringar och att få medicinsk bedömning av dessa i ett tidigt skede [51].

God tillgänglighet i sjukvården är viktig för att underlätta för de patienter som vill söka för en misstänkt hudförändring. Se även avsnitt [7.4 Ingång till standardiserat vårdförlopp](#) om SVF.

5.4 Screening

Det finns i dagsläget inte evidens för populationsbaserad melanomscreening i hela befolkningen (dvs. screening av individer utan symtom). Det pågår inte heller några studier med denna frågeställning i Sverige. Det finns däremot evidens för att individer med hög risk för melanom har nytta av hudundersökningar [35, 52].

För hudundersökning och uppföljning av högriskindivider med ärftlig predisposition, se [bilaga 1 Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom](#).



KAPITEL 6

Ärftlighet

Definition av familjärt melanom

1. Familj med melanom (invasiva eller in situ) hos minst två sinsemellan förstagradssläktingar* varav minst en diagnostiserats före 55 års ålder.
2. Familj med tre eller fler melanom (invasiva eller in situ) hos två eller tre individer i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-*, andra-** eller tredje gradssläktingar***.
3. Individ med tre eller fler primära melanom (invasiva eller in situ) varav första melanomet diagnostiserats före 55 års ålder (ålderskriterium enbart om inga melanom- eller bukspottkörteldiagnoser finns hos släktingar).
4. Familj med melanom (invasiva eller in situ) i kombination med bukspottkörtelcancer (adenokarcinom) (tre eller fler diagnoser krävs) hos individer i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-*, andra-** eller tredje gradssläktingar***.

* Förstagradssläktingar: biologiska föräldrar, syskon eller barn till indexpersonen.

** Andragradssläktingar: biologiska mor- eller farföräldrar, föräldrars syskon, syskonbarn och barnbarn till indexpersonen.

*** Tredje gradssläktingar: biologiska kusiner.

Genetisk utredning med analys av CDKN2A ska erbjudas:

1. familjer med tre eller fler melanomdiagnoser (invasiva eller in situ) hos två eller fler individer i samma släktgren, varav minst en insjuknat före 55 års ålder. Fallen ska sinsemellan vara första-, andra- eller tredjegradssläktingar.
2. familjer med melanom (invasiva eller in situ) i kombination med bukspottkörtelcancer (adenokarcinom) (tre eller fler diagnoser krävs) hos individer i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-, andra- eller tredjegradssläktingar.

Riktlinjerna ovan behöver beaktas i kombination med andra faktorer, såsom insjuknandeålder, andra cancerdiagnoser, familjens storlek, död i ung ålder och tillgänglig information om de biologiska släktingarna.

Ärftlighet för melanom i huden förekommer hos cirka 5 % av melanomfallen [32]. I Sverige har cirka 10 % av alla familjer med konstaterad melanomärftlighet nedärvda sjukdomsassocierade genvarianter i tumörsuppressorgen CDKN2A, vilket även ger ökad risk för bukspottkörtelcancer och tobaksrelaterade cancerformer såsom huvud- och halscancer och lungcancer [53] [54]. Det finns ett fåtal andra beskrivna melanomassocierade högriskgener såsom BAP1, POT1 och CDK4, men dessa är mycket ovanliga [55]. Ökad benägenhet för melanom i släkten är i stället oftast relaterad till varianter i olika pigmentassocierade gener, såsom MC1R, och till pigment- och nevusfenotyp i kombination med solvanor. Det är i dagsläget enbart genetisk utredning av CDKN2A-genen som rekommenderas rutinmässigt enligt kriterierna ovan. Observera att man kan uppfylla kriterierna för familjärt melanom utan att uppfylla kriterierna för att rekommenderas CDKN2A-mutationstest. Detta gäller för familjer utan bukspottkörtelcancer med enbart två melanomdiagnoser eller när ingen i familjen har fått melanom före 55 års ålder. Detsamma gäller för individer med multipla primära melanom med första diagnos före 55 års ålder och inga släktingar med melanom eller bukspottkörtelcancer. I dessa fall bedöms risken för nya melanom och även annan hudcancer vara stor, men sannolikheten för CDKN2A-mutation är låg. Dermatologisk uppföljning är således motiverad hos dessa individer, medan genetisk utredning enligt ovan inte är motiverad.

I [bilaga 1 Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom](#)

finns ytterligare fördjupning om melanomärftlighet och bakomliggande genetik samt rekommendationer för familjeutredning, genetisk testning och uppföljning av melanomfamiljer.



KAPITEL 7

Kännetecknen och tidig utredning

Rekommendationer och evidens

- Upptäckt i tidigt tumörstadium har stor betydelse för att minska dödligheten i melanom. (+++)

Man bör misstänka melanom vid kliniska fynd av en fläck eller knuta (oftast pigmenterad) som:

- är nyttillkommen
- har ökat i storlek
- har förändrat sin färg
- har förändrad form
- inte liknar övriga fläckar eller knutor på huden
- växer snabbt, är fast i konsistensen och är upphöjd.

Ofta är ett melanom helt symtomlöst i tidigt skede. Förändringarna som beskrivs ovan bör därför tidigt väcka misstanke om hudmalignitet även om patienten inte har fysiska symtom. Förlust av ögonfransar i ögonlockskanten kan också vara ett tecken på hudmalignitet (men är inte ett exklusivt tecken för hudmelanom).

Om symtom förekommer är de ofta ospecifika, såsom:

- klåda, irritationskänsla eller annan förnimmelse, bestående eller återkommande i enskild lesion
- krusta, fjällning, rodnad, sårbildning eller blödning.

I tre fall av fyra upptäcker patienten själv eller en närstående melanomet, och i många fall sker ett första läkarbesök inom primärvården [[56](#), [57](#)].

När en läkare, oavsett specialitet, upptäcker melanom är de i regel tunnare och i ett tidigare tumörstadium än om patienten själv upptäcker dem [[58](#)].

Det är därför viktigt att man som läkare värderar patienters hudförändringar

oavsett vilken specialitet man verkar inom. I en internationell genomgång hade 20–33 % av alla patienter med melanom vid ett tidigare tillfälle sökt läkare för samma hudförändring, vilket antyder dels att den primära diagnostiken kan förbättras [59], dels att patienter alltid bör uppmanas att söka medicinsk bedömning igen om en lesion fortsätter att ge symtom eller förändras, eftersom ett tidigt melanom kan vara svårt att diagnostisera. Se även [1177](#) om malignt melanom samt bildbilagan [bilaga 2 Melanom – kliniska fall med dermatoskopi](#).

7.1 Anamnes och klinisk undersökning

En omsorgsfull anamnes är mycket betydelsefull för att värdera misstanken om melanom, speciellt för melanom som saknar utmärkande egenskaper eller som har ett ovanligt utseende. Anamnestiska uppgifter omfattar de förändringar som har uppträtt i en pigmenterad hudlesion, symtomen från denna och händelseförloppet i tid [60].

Avvikelse i en lesions makroskopiska utseende, jämfört med normala och patientens övriga [nevi](#), bör leda till vidare utredning (dermatoskopi, remiss till hudläkare och teledermatoskopi till hudspecialist alternativt diagnostisk excision [61] om klinisk misstanke om melanom är hög och teledermatoskopisk konsultationsmöjlighet saknas). För dermatoskopiska ledtrådar och fördjupning, se [International dermoscopy societys \(IDS\) hemsida](#).

Hela huden och alla patientens pigmentlesioner bör undersökas i god belysning. Undersökningen utförs bäst med patienten liggande på en bänk och avklädd till underkläderna. Även naglar, handflator och fotsulor bör bedömas, alternativt status efterfrågas, eftersom akrala melanom ofta upptäcks sent och lätt misstolkas av patienten som en benign förändring [62–64]. Melanom kan även sitta genitalt, ögonnära eller i ögonen, varför status bör efterfrågas eller bedömas. Innan misstanken om melanom avskrivs bör patienten erbjudas en fullständig hudundersökning, för att inte melanom på andra hudområden än de som patienten söker för ska missas. Studier har visat att 30 % av de melanom som diagnostiseras har påträffats på en annan del av huden än den lokal och förändring som patienten ursprungligen sökte för [65].

Patienter som bedöms ha ökad risk för melanom bör uppmuntras att själva regelbundet undersöka hela sin hud med hjälp av spegel eller en närstående, och undervisas om vilka tecken som kan förekomma vid tidig melanomutveckling. En god tillgänglighet för tidig läkarbedömning



och dermatoskopi av misstänkt hudförändring kan påverka i vilket stadium ett melanom hittas.

Vid hög misstanke om **invasivt** melanom bör [SVF](#) startas, se avsnitt [7.4](#) [Ingång till standardiserat vårdförlopp \(SVF\)](#).

7.2 Dermatoskopi och teledermatoskopi

Rekommendationer och evidens

- Dermatoskopi förbättrar den diagnostiska träffsäkerheten om användaren är tränad i metoden. (+++)
- Digitalfotografering av hudförändringar (helkropps- och dermatoskopibilder) med dermatoskop och uppföljning av förändringarna över tid (månader eller år), är bra tillägg till klinisk bedömning och undersökning hos högriskindivider och patienter med många och stora (> 5 mm) nevi. (+++)
- Konsultation med stöd av teledermatoskopi mellan vårdgivare bör användas där det finns tillgängligt.

Med dermatoskopi förbättras diagnostiken ytterligare för tränade användare [\[61\]](#).

Dermatoskopi utnyttjar luppförstoring med polariserat ljus alternativt immersionsgel och icke-polariserat ljus, och förbättrar möjligheten att se tidiga tecken till melanom [\[66-68\]](#).

Upprepad digital dermatoskopi kan användas för kort- eller långsiktig monitorering och uppföljning av en hudspecialist. Kortsiktig monitorering (intervall på 3–4 månader) används för att följa enstaka misstänkta melanocytära lesioner [\[69\]](#). Långsiktig monitorering (intervall på 6–12 månader) används vid kontroll av högriskindivider [\[70-73\]](#).

Tid till diagnos och till operation av patienter med melanom kan kortas med hjälp av teledermatoskopi, där misstänkta hudförändringar kan bedömas via bildkonsultation på distans [\[74, 75\]](#) [\[76, 77\]](#).

Vid teledermatoskopi fotograferar primärvårdsspecialisten den misstänkta hudförändringen makroskopiskt och dermatoskopiskt [\[75\]](#). Därefter skickas bilderna och görs tillgängliga digitalt för en hudspecialist. Bilder och bakgrundsinformation granskas av hudspecialisten som därmed kan triagera bildremissen och ge ett utlåtande och en rekommendation om fortsatt

handläggning. I de fall patienten bedöms behöva komma till hudläkare för ett fysiskt besök, innebär detta arbetssätt en säkrare prioritering och ökade möjligheter att planera inför patientens besök och därmed optimera omhändertagandet [78]. En webbutbildning i teledermatoskopi finns på [RCC:s webbplats](#).

7.3 Klassificering av melanom

Den klassificering av de olika undergrupperna av melanom som i dag förordas av WHO utgår från särskiljande kliniska, histopatologiska, epidemiologiska och genetiska kännetecken, progress, associationer till speciella lokaler på huden och graden av kronisk solskada (chronic sun damage, CDS) [79]. Melanom klassificeras som "low-CSD-melanom" vilka huvudsakligen utgörs av superficiellt spridande melanom (SSM) och karakteriseras av mutationer i BRAFV600E. I gruppen "high-CSD-melanom" inkluderas LMM som karakteriseras av mutationer i c-KIT, och desmoplastiska melanom (DM) som karakteriseras av mutationer huvudsakligen i NF1. Klassificeringen inkluderar även den större gruppen "non-CSD-melanom" som innefattar akrala melanom (AM) med mutationer i c-KIT, mukosala melanom (MMM) med mutationer i c-KIT, och ovanliga melanomtyper såsom melanom i stora kongenitala nevi med NRAS-mutationer, Spitz melanom med varierande genetiska avvikelser och melanom i blått nevus med mutationer i GNAQ eller GNA11.

Nodulära melanom (NM) är en snabbväxande melanomtyp som förekommer på olika lokaler och saknar karakteristiska genetiska avvikelser [80]. Nevoida melanom är en melanomtyp som förekommer på olika lokaler och ofta är svårdiagnostiserad pga. likheten med nevi. Mutationer i nevoida melanom är inte väl undersökta, men inkluderar mutationer i BRAF och NRAS.

I [bilaga 2 Melanom – kliniska fall med dermatoskopi](#) finns ytterligare fördjupning om de olika melanomtyperna och diagnostik av dessa. För fördjupning avseende dermatoskopi finns [International Dermoscopy Societys \(IDS\) hemsida](#) med kostnadsfritt utbildningsmaterial. Se även [bilaga 3 Melanom hos äldre. Kliniska fall med dermatoskopi](#).



7.4 Ingång till standardiserat vårdförlopp (SVF)

7.4.1 Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt SVF

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande kriterier:

- dermatoskopisk eller teledermatoskopisk undersökning som inger stark misstanke om **invasivt** hudmelanom. (ICD-10: C43.0–9)
- histopatologiskt fynd av primärt invasivt hudmelanom eller melanommetastas
- undersökningsfynd som talar för nytillkommen melanommetastas (dvs ej vid recidiv av melanom som redan är under behandling).
- **Bedömning av vad som är stark misstanke grundas på läkarens kliniska erfarenhet.*

Invasivt melanom i huden och melanommetastas omfattas således av SVF, men inte in-situ-melanom. Melanom hos barn (se avsnitt [7.6.2 Melanom hos barn](#)) och melanom som utgår från slemhinna i ögon, genitalier eller andra slemhinnor omfattas inte av SVF. För information om slemhinne melanom och ögonmelanom var god se [bilaga 4 Mukosala melanom](#) respektive [bilaga 5. Ögonmelanom – uvealt och konjunktivalt melanom](#).

Aktuell version av SVF finns i [Kunskapsbanken](#).

7.5 Utredning av misstänkt melanom med eller utan start av SVF

Rekommendationer och evidens

- Vid all misstanke om melanom bör snar utredning ske. (+++)
- Dermatoskopi, teledermatoskopisk konsultation, remiss till hudspecialist eller diagnostisk excision (om teledermatoskopisk konsultationsmöjlighet saknas) är tidiga steg i utredningsprocessen.
- Vid stark (välgrundad) klinisk misstanke om invasivt melanom, eller om PAD-svar visar primärt invasivt melanom eller melanommetastas, bör SVF startas.

SVF startas om syftet med utredningen är att ”bekräfta melanom”, det vill säga om den kliniska misstanken är tillräckligt stark.

Stark (välgrundad) misstanke om invasivt melanom är en bedömning som görs av den läkare som startat SVF och som grundas på läkarens kliniska erfarenhet.

SVF bör inte startas om syftet med utredningen är att ”utesluta melanom”, det vill säga vid svagare misstanke om melanom.

Vid svagare misstanke om invasivt melanom bör i stället snar utredning ske med teledermatoskopisk konsultation och remiss till hudspecialist eller med diagnostisk excision och patologbedömning, men utanför ramen för SVF. I dessa fall startas SVF först när diagnosen invasivt melanom ställts efter histopatologisk undersökning och patologisk anatomisk diagnos (PAD).

Sammanfattningsvis grundas graden av klinisk misstanke på en komplex sammanvägning av anamnes om riskfaktorer, förändring och symtom samt kliniskt och dermatoskopiskt utseende.

7.6 Diagnostik och behandling av melanom hos gravida och barn

7.6.1 Graviditet och melanom (inklusive hormonell substitution och p-piller)

Rekommendationer och evidens

- Nevi eller nyttillkomna hudförändringar som inger misstanke om melanom bör utredas utan dröjsmål, även under en graviditet. (++)
- Melanom hos en gravid kvinna behandlas efter tumörstatus, det vill säga på samma sätt som hos en icke-gravid kvinna. (++)

Inget i litteraturen talar för att nevi ändrar sin biologiska karaktär under graviditeten. Nevi som förändras, och tydligt melanommisstänkta förändringar, bör därför alltid undersökas och handläggas på samma sätt som hos icke-gravida [81-83].

Melanom utgör nästan hälften (46 %) av alla diagnostiserade cancerformer under graviditet i Sverige [84, 85]. Incidensen är omkring 2,8–5 per 100 000 graviditeter [86]. Den totala överlevnaden skiljer sig inte mellan gravida kvinnor med melanom och icke-gravida kvinnor med melanom i fertil ålder [85, 87-90]. Ingen skillnad i överlevnad har heller konstaterats mellan kvinnor som blir gravida efter sin melanomdiagnos och de kvinnor som inte genomgått graviditet [91].



Det finns inga skäl att avråda från en ny graviditet vid diagnos av så kallade tunna (T1) melanom, där risken för återfall är mycket liten. Man kan dock diskutera med patienten om att kanske avvakta med att bli gravid efter ett diagnostiserat högriskmelanom, för att öka möjligheterna att följa upp och behandla patienten avseende ett eventuellt återfall i melanom [87, 92, 93]. Kvinnor i fertil ålder som har primärbehandlats för melanom bör därför få fullständig information om sin prognos när de överväger en graviditet [85, 87-89, 91-94].

Se [stöddokument för cancer under graviditet](#) i Kunskapsbanken och avsnitt [12.3.6 Behandling av spritt, icke-operabelt melanom hos gravida](#) och avsnitt [12.3.7 Fertilitetsfrågor i samband med onkologisk behandling med immuncheckpointhämmare, BRAF- eller MEK-hämmare](#).

7.6.2 Melanom hos barn

Rekommendationer

- Melanocytära förändringar som exciderats hos barn, och som väcker malignitetsmisstanke, bör undersökas av en patolog med erfarenhet av melanomdiagnostik under uppväxtåldern.
- Melanom hos barn bör diskuteras på MDK.

Melanom är mycket ovanligt i barnaåren [95]. Sjukdomen uppträder vanligen efter puberteten (10–14 år) och incidensen ökar därefter med stigande ålder. SVF hudmelanom gäller inte för barn under 18 år, men misstänkta melanom hos barn bör ändå handläggas med hög prioritet.

En fördubbling av antalet ungdomsmelanom (<20 år) noterades i Sverige 1973–1992 [96, 97] men antalet tycks ha minskat under följande period, 1993–2002. En svensk studie har visat två gånger högre incidens av melanom hos barn som bor i södra delen av Sverige jämfört med dem i norra delen [98].

Tabell 2. Antal fall av melanom hos barn i Sverige 2000–2020.

Alder	Antal
0–9 år	5
10–14 år	16
15–19 år	144 (varav 51 pojkar och 93 flickor)

Primära melanom hos barn kan uppstå från baddräktsnevi (giant congenital melanocytic nevi) som finns hos cirka 1 av 20 000 nyfödda [99].

Livstidsrisken för malign omvandling av dessa nevi är 2–20 %, och melanomet uppträder vanligen före puberteten [100, 101]. Ärftlighet för melanom och förekomst av ökat antal pigmentnevi är riskfaktorer för utveckling av melanom även hos individer under 18 år [101, 102].

Spitz nevi (spol- och epitelioidcellsnevi) är relativt vanliga hos barn och har ett benigt förlopp trots flera histopatologiska likheter med melanom [103]. Spitz melanocytom (atypisk Spitz tumör (AST) och Spitz tumör med oklar malignitetspotential (STUMP) är förknippade med en hög grad av positiva portvaktskörtelbiopsier (sentinel node-biopsier) (41 %), men paradoxalt nog utan sjukdomsprogression [103, 104]. Rekommendationerna är därför att inte genomföra portvaktskörtelbiopsi i dessa fall [104, 105].

Då det fortfarande inte finns säkra histopatologiska diagnostiska kriterier som definitivt skiljer ut Spitz melanocytom (AST) och STUMP från Spitz melanom [106, 107], rekommenderas att frukostigt diskutera dessa lesioner på MDK och att dermatopatologer bedömer fallen.

För rekommenderade excisionsmarginaler, se avsnitt [11.1 Kirurgisk behandling av primärt invasivt melanom](#) och [tabell 6 Kliniska med linjal uppmätta sidomarginaler som bör användas vid diagnostisk excision \(excisionsbiopsi\) respektive utvidgad excision](#).

7.6.3 Behandling och överlevnad

Rekommendationer

- Principer för behandling och uppföljning av melanom hos vuxna kan användas hos barn.
- Portvaktskörtelbiopsi hos barn rekommenderas på samma sätt som för vuxna vid melanom.
- Föräldrar bör informeras om att överlevnaden hos barn är minst likvärdig och troligen bättre än hos vuxna med samma sjukdomsstadium.

Grunden för behandlingen för barn är kirurgisk och följer rekommendationerna för vuxna [108].

Den relativa sällsyntheten av melanom i barndomen omöjliggör prospektiva studier av behandling och överlevnad hos barn. Den största retrospektiva studien på barn hittills kommer från National Cancer Database i USA, som fått sina fall från sjukhusregister [109]. Studien beskriver den demografiska och kliniska bilden av melanom hos 3 158 unga patienter i åldrarna 1–19 år,



för perioden 1985–2003. Den visar att såväl regional som generell metastasering är vanligare vid diagnos hos barn i åldern 1–9 år jämfört med barn i åldern 15–19 år.

Förklaringar som ges till skillnaderna mellan yngre barn och tonåringar är:

- fördröjd diagnostik hos små barn på grund av en låg medvetenhet om möjlig melanomdiagnos
- åldersrelaterade biologiska skillnader
- en överrepresentation av patienter med mer avancerad sjukdom hos en sjukhusbaserad population.

Trots att man ofta finner en mer avancerad sjukdom vid diagnos hos barn än hos vuxna, är överlevnaden densamma eller eventuellt bättre [110, 111].

Överlevnaden hos patienter under 21 år och vuxna är jämförbar, baserat på data från en fallkontrollstudie där 5-årsöverlevnaden var 91 % för personer under 21 år jämfört med 86 % för äldre patienter [112]. Motsvarande andelar för 10-årsöverlevnaden var 89 % jämfört med 79 %. I de fall portvaktsskörtelbiopsi var utförd fann man positiva körtlar hos 44 % av de yngre patienterna och hos 29 % av de vuxna. Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant på grund av ett litet antal observationer.

Portvaktsskörtelbiopsi anses vara motiverat hos barn beroende på melanomtjocklek. I sex rapporterade serier anges att en positiv portvaktsskörtel påträffas i 25–60 % av fallen [112]. I ännu en studie där man jämfört barn med vuxna fann man en positiv portvaktsskörtel hos 40 % av barnen och 18 % av de vuxna, samt inga återfall eller dödsfall hos barnen men 25 % återfall och 9 % dödsfall hos de vuxna [113].

7.7 Diagnostik och handläggning av övriga melanom

7.7.1 Mukosala melanom

Rekommendationer

- Mukosala melanom, det vill säga melanom som utgår från slemhinnor i näs- och bihålor, munhåla och svalg, esofagus, vulva, glans penis och distala delen av analkanalen, är ovanliga och större studier saknas.
- Mukosala melanom bör frikostigt diskuteras på MDK.

Se [bilaga 4 Mukosala melanom](#) och [kapitel 12 Systemisk behandling](#).

7.7.2 Melanom med okänd primärtumör

Rekommendationer

- Utredning av patienter med metastasering av melanom utan uppenbar primärtumör bör diskuteras vid MDK innan behandling, skyndsamt remitteras till onkolog och eventuell utredning av primärtumör bör ske parallellt.
- Fjärrmetastasutredning ska utföras skyndsamt med bilddiagnostik, i första hand positronemissionstomografi (PET) inklusive magnetisk resonanstomografi (MR) eller datortomografi (DT) hjärna.
- Utredning av primärtumör bör ske riktat, främst genom utförlig hudundersökning med stöd av dermatoskopi.
- Mutationsanalys, metastaskarakteristika och metastaslokalisering kan ge vägledning om ytterligare utredning anses behövas.
- Om man därefter inte påvisar primärtumören antas att tumören haft ursprung i huden och genomgått en komplett regress.

Melanom är en av de tumörformer där den primära tumören inte alltid kan påvisas [114, 115]. Tumören kan ha en ovanlig lokalisering, till exempel i ögat eller mukosalt (sinonasalt, rektalt eller urogenitalt), men i de flesta fallen har den primära tumören sannolikt spontant försvunnit genom att kroppens immunsystem aktiverats mot densamma [116]. Sannolikt förekommer total regress hos 10–20 % av melanomen, även om man bara diagnostiserat metastasering utan känd primärtumör i cirka 5 % av alla fall [115, 117]. Partiell regress av melanom beskrivs i 30–50 % av alla PAD-svar. Studier har visat att patienter med metastaser och okänt primärt melanom har en bättre prognos än de som har metastaser och en känd primärtumör [118–120]. Detta tyder på att en patient med okänd primärtumör har ett starkt immunsvaret mot tumören.

Patienter med metastaserande melanom utan känd primärtumör bör handläggas inom SVF, diskuteras vid MDK och behandlas enligt principerna för melanom i motsvarande stadium. Diagnosen bör fastställas histologiskt om möjligt. Patienten bör utredas individuellt med riktade undersökningar. Efterfråga till exempel nästäppa och näsblödningar (sinonasala mukosala melanomsymtom), symtom från munhålan, ändrade avföringsvanor, knölar, smärta eller blödning anogenitalt (anogenitala melanomsymtom). Palpera yttliga lymfkörtelstationer för möjlig vägledning. Titta i konjunktiva (bindehinna) och evertera ögonlocken.



Om ingen genetisk information finns tillgänglig för metastaserna, så bör dilaterad ögonundersökning av ögonbotten göras. Om genetisk information finns tillgänglig, och den uppvisar en profil som är typisk för icke - uveala melanom t.ex. mutationer i BRAF, c-kit, NRAS, eller NF1, men inga mutationer i GNA11 eller GNAQ) behöver inte ögonundersökning göras.

Syftet med utredningen är att snabbt kunna fatta ett behandlingsbeslut, så att patienten kan påbörja sin behandling. För att inte denna ska fördröjas rekommenderas i första hand diskussion vid MDK och en komplett hudundersökning med dermatoskopistöd (inklusive undersökning av genito-anal hud, och okulär inspektion av ögon, näsborrar och munhåla)[121]. Parallellt bör en riktad fjärrmetastasutredning (exempelvis med bild- eller funktionsdiagnostik) ske. Patientens funktionsstatus (performance status), metastaslokal, metastaskarakteristika och mutationsanalys av metastasen kan styra utredningen. Mutationsmönster och metastaslokal eller metastasutbredning kan liksom BRAF-analys ge vägledning om ursprung för det primära melanomet (se [KVASt-bilaga om tumörklassificering enligt WHO](#)). Detta grundar sig på att majoriteten av patienterna kan antas ha icke-identifierade, regredierade (tillbakabildade) melanom, och att molekylära karakteristika vid melanom med okänd primärtumör motsvarar dem som ses vid melanom i huden. Det kan vara värt att framhålla för patienter och närstående att behandlingen inriktar sig mot den metastatiska sjukdomen och att en icke-identifierad primärtumör inte utgör någon ytterligare risk, samt att prognosen generellt är gynnsammare vid en okänd primärtumör [118-120]. Se [kapitel 12 Systemisk behandling](#)

7.7.3 Ögonmelanom – uveala och konjunktivala

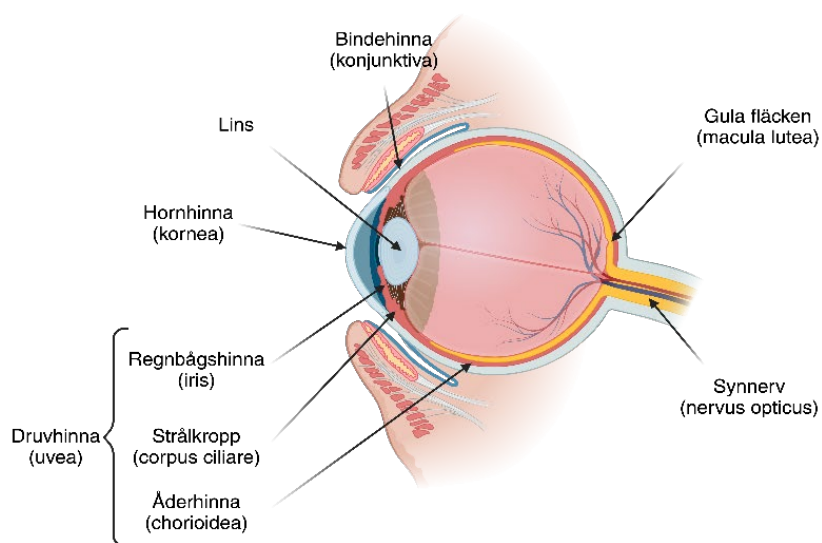
Det finns olika typer av ögonmelanom: uveala och konjunktivala.

Uvealt melanom är den vanligaste typen med en incidens på 4–6 fall per år och miljon invånare i de flesta västländer [122]. I Sverige är incidensen cirka 120–130 nya fall per år [123]. Totalt 90 % av uveala melanom utgår från korioida (åderhinnan), 7 % från corpus ciliare (strålkroppen) och 3 % från iris (regnbågshinnan) [124].

Incidensen av konjunktivalt melanom (bindehinnemelanom) är bara 0,1–0,3 fall per miljon invånare i de flesta västländer, och i Sverige innebär det cirka 2–3 nya fall per år [125, 126].

Behandlingen av de flesta patienter är centraliserad till S:t Eriks Ögonsjukhus i Stockholm.

Figur 3. Schematisk illustration av ögats anatomi. Druvhinnans olika delar där uveala melanom kan uppstå samt bindehinnan där konjunktivala melanom kan uppstå.



Källa: Illustrationen är skapad av vårdprogramgruppen med biorender.com

För fördjupad information, se [bilaga 5 Ögonmelanom – uvealt och konjunktivalt melanom](#).



KAPITEL 8

Diagnostik

8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Rekommendationer

Vid dermatoskopisk eller teledermatoskopisk undersökning som inger stark misstanke om primärt invasivt hudmelanom, eller vid PAD som bekräftar primärt invasivt melanom eller melanometastas, bör SVF startas. Se avsnitt [7.4.1 Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt SVF](#) och [SVF hudmelanom](#).

8.2 Excision av pigmenterade hudförändringar

Rekommendationer och evidens

- Komplet excision med 2 mm makroskopisk marginal och ned till fett i underhuden ger säkrast underlag för diagnostik av ett misstänkt melanom. (++)
- I fall där hela förändringen av olika skäl inte kan excideras (till exempel vid stora förändringar i ansikte, öron, ögonlock, handflator och fotsulor), bör patienten skyndsamt remitteras till en specialistklinik.

8.2.1 Diagnostisk excision

För att patologen ska kunna diagnostisera pigmenterade hudförändringar på säkrast sätt bör de excideras i sin helhet (radikalt) och sändas för histopatologisk undersökning. Snitten bör läggas vinkelrätt mot hudytan, och för att vara säker på radikalitet rekommenderas en komplett excision med 2 mm marginal. Se även [tabell 6 Kliniska med linjal uppmätta sidomarginaler som bör användas vid diagnostisk excision \(excisionsbiopsi\) respektive utvidgad excision](#).

Förändringar på ben och armar bör excideras i extremitetens *längdriktning* för att en eventuell senare utvidgad excision bör kunna primärslutas utan

hudtransplantation. Specialistläkare bör kontaktas direkt för hjälp med diagnostisk excision, om man är det minsta osäker på att själv kunna excidera förändringen radikalt eller på vilken teknik man bör använda. Den diagnostiska excisionen bör primärslutas utan hudlambå för att bäst kunna lokalisera tumörens tidigare plats vid utvidgad excision.

Vid undersökning av förändringar i ögonlock bör evertering utföras för att upptäcka en eventuell konjunktival komponent (primär förvärvad melanos. Incisionsbiopsi från konjunktiva avråds på grund av risk för iatrogen tumörspridning och ökad risk för fjärrmetastasering. Excisionsbiopsi bör endast utföras av ögonläkare med specialistkunskap om den kirurgiska tekniken.

8.2.2 Partiella biopsier

Partiella biopsier rekommenderas inte på grund av att en partiell biopsi inte alltid är representativ. Stadieindelningen och därmed handläggningen ändras i 20–40 % av fallen om den partiella biopsin jämförs med slutligt PAD [127, 128]. Risken vid partiella biopsier är framför allt fel diagnos på grund av att viktiga histopatologiska kriterier inte kan värderas (symmetri, växtsätt och periferavgränsning), vilket medför ofullständig information [129-131]. Så kallad shave-biopsi bör undvikas, eftersom den är ytlig och en eventuell invasion av en malign tumör därför inte kan värderas [132].

Ibland går det dock inte att excidera hela förändringen av olika skäl, till exempel vid en större förändring, speciellt i lokaler såsom ansikte, händer, fötter och anogenitalt samt vid signifikant annan sjuklighet. Patienten bör i dessa fall remitteras till en specialistklinik.

Partiell biopsi (oftast stansbiopsi) bör planläggas noga, med hjälp av dermatoskop, för att specialisten ska kunna ta biopsin i det mest melanommisstänkta området. Multipla biopsier ökar förutsättningarna för en adekvat bedömning. Foton eller skiss (före och efter) underlättar både för patologen och för kirurger som kan komma in i ett senare skede.

Den teoretiska risken för att en partiell biopsi före utvidgad excision kan orsaka melanomspridning har generellt förkastats, och randomiserade studier stöder detta [133].



8.2.3 Remissuppgifter vid primär utredning av melanom

Innehåll i remiss till specialist för primär utredning av melanom:

- symtom eller fynd som ligger till grund för välgrundad misstanke
- lokalisation och storlek
- foto i form av översiktsbild, närbild och dermatoskopibilder.
- anamnes: ange särskilt när patienten sökte för symtomen eller fynden första gången, allmäntillstånd och samsjuklighet, tidigare hudcancer, ärftlighet för melanom eller melanom i familjen, läkemedel (särskilt trombocythämmare eller antikoagulantia), social situation och eventuella språkhinder eller funktionsnedsättningar
- PAD-svar om sådant finns, inklusive datum för excisionsbiopsin
- om relevant: hur patienten fick sitt PAD-besked
- kontaktuppgifter för patienten inklusive aktuella telefonnummer
- uppgifter för direktkontakt med inremitterande (direktnummer).

Vid dermatoskopisk eller teledermatoskopisk undersökning som inger stark misstanke om invasivt hudmelanom, eller om PAD bekräftat invasivt melanom eller melanometastas, bör patienten inkluderas i SVF och remissen märkas med SVF enligt lokala rutiner.

8.2.4 Råd vid diagnostiska oklarheter

Oklara biopsisvar och svar som inte stämmer med den kliniska bedömningen bör diskuteras med en patolog och skyndsamt eftergranskas. Jämförelse med dermatoskopiska fotografier förbättrar bedömningen.

8.3 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienter bör få individuellt anpassad och saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds.
- Patienten bör uppmanas att ha en närstående med sig.
- Vid melanom stadium IB–IV bör det erbjudas att kontaktsjuksköterska är med vid diagnosbeskedet. Vid tunnare melanom och melanom in situ erbjuds kontaktsjuksköterska vid behov
- Patienter bör erbjudas ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Det är vanligt med chock och oro i samband med diagnosbeskedet, och de flesta patienter har stort behov av information, stöd och förståelse för sina reaktioner. Patienten bör alltid rekommenderas att ta med sig en närstående [134, 135]. Ofta är det ordet ”cancer” som ger en chock, och det är svårt att i detta skede ta in den information som ges [134-136].

Vid melanom stadium IB–IV bör det erbjudas att en kontaktsjuksköterska är med vid beskedet för att kunna ge stöd, följa upp vad som sagts och förklara vad som kommer att ske framöver [136].

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Säkerställ att patienten får såväl muntlig som skriftlig information. För patienter som följs på specialistklinik bör Min vårdplan hudcancer upprättas. Se avsnitt [14.2 Min vårdplan](#).
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge praktisk information, t.ex. om vårdavdelning och rutiner för undersökningar och behandling.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Fråga om det finns något minderårigt barn som anhörig. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap. 7 §. Se vidare: [Stödmaterial till barn som närstående \(cancercentrum.se\)](#).
- Bekräfta känslor. Känslor såsom ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.



- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen och om olika högkostnadsskydd.
- Ge information om patientföreningar.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad hen vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

KAPITEL 9

Kategorisering av tumören

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Histopatologisk bedömning är ”gold standard” vid melanomdiagnostik. Syftet med det histopatologiska utlåtandet är att ge den behandlande läkaren information som behövs för optimal behandling och prognosbedömning av patientens melanom.

De viktigaste delarna i den histopatologiska bedömningen är att ställa korrekt diagnos av primärt melanom, fastställa tumörens tjocklek, avgöra förekomst av ulceration och mikroskopiskt bedöma radikalitet. Tumörtjockleken är, i avsaknad av lymfkörtelstatus, den viktigaste prognostiska faktorn. Förekomst av ulceration försämrar prognosen oberoende av tumörtjockleken.

Tumörtjocklek och förekomst av ulceration är grunden för melanomklassifikationen enligt Union for International Against Cancer Control (UICC), TNM-klassifikationen, 8 utgåvan från 2017 (UICC 8) och American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8 utgåvan från 2017 (AJCC 8) som implementerades i Sverige i januari 2018 [[12](#), [13](#)].

Lymfkörtelmetastaserings har stor prognostisk betydelse. Identifiering av en enda melanomcell i en portvaktstkörtel (sentinel node) är tillräckligt för klassifikation som mikrometastas [[137](#)]. Begreppet ”mikrometastas” har enligt AJCC 8 ersatts med ”metastas påvisad med SNB-diagnostik” (”sentinel node biopsy”, SNB) [[13](#)].

Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I (MSLT-I) har visat att patienter med melanom med tjocklek 1,2–3,5 mm har förlängd melanomspecifik överlevnad vid portvaktstkörtelbiopsibaserad stadiindelning och efterföljande lymfkörtelutrymning vid positiv portvaktstkörtel [[138](#)]. Dessa resultat har dock inte bekräftats av MSLT-II efter upp till 43 månaders uppföljningstid [[139](#)].



Påvisande av en preexisterande melanocytär lesion (nevus) talar för att melanomet är primärt och sannolikt utgår från denna [140, 141]. En systematisk genomgång av 20 126 melanom under perioden 1948–2006 visade dock att majoriteten av alla melanom uppträder de novo [141]. Cirka 30 % av melanomen är associerade med melanocytärt nevus. Nevusassocierade melanom är signifikant tunnare än de novo-melanom, vilket kan bero på att nevusrester i tjockare melanom har destruerats [141].

Histopatologiskt gravt dysplastiska nevi kan vara svåra att säkert särskilja från in situ-melanom liksom från tunna (pT1) melanom och bör excideras radikalt. Dysplastiskt nevus med höggradig dysplasi och melanom in situ tillhör samma kategori av höggradiga intermediära melanocytära tumörer enligt WHO 2023 [142] och MPATH-Dx 2.0 och handläggs på samma sätt [143]. Gränsdragningen mellan melanom in situ och dysplastiskt nevus med höggradig dysplasi kan vara svår och baseras i första hand på mikroskopisk analys av rutinfärgade snitt med användning av gällande diagnostiska kriterier. Immunhistokemiska färgningar är oftast inte nödvändiga för att bekräfta diagnosen. Dysplastiska nevi har enligt WHO 2023 [142] klinisk diameter > 5 mm och diameter > 4 mm i formalinfixerade snitt.

Histopatologiskt atypiska melanocytära proliferationer i svårt solskadad hud kan ha likheter med dysplastiska nevi, och bör excideras radikalt oberoende av graden av dysplasi [144-148].

Histopatologiskt svårdefinierade melanocytära tumörer såsom Spitz melanocytom (atypisk Spitz tumör (AST)), Spitz tumör med oklar malignitetspotential (STUMP) och olika typer av melanocytära tumörer med oklar malignitetspotential (MELTUMP) är också svåra att särskilja från melanom och kräver immunhistokemisk utredning. När immunhistokemisk utredning inte givit tillräckligt underlag för diagnos av STUMP eller MELTUMP med tjocklek > 1 mm bör fallet diskuteras på MDK för ställningstagande till diagnostisk molekyllär analys. Klinisk-patologisk korrelation har stor betydelse vid handläggningen av dessa tumörer, som bör vara individuell inom specialiserad vård.

Patologisk respons och kvarvarande tumörbörda är två metoder som används för att bedöma neoadjuvant behandlingseffekt för patienter med operabla metastaser [149]. Bedömningen är global och avser all viabel resttumör i hela undersökta tumörområdet (tumörbädden).

Om ingen viabel resttumör påvisas bedöms det som komplett patologisk respons. Vid komplett patologisk respons är tumörbädden ersatt av hyalin

fibros eller melanos. Variabel koagulativ tumörnekros är associerat med melanos.

Vid viabel resttumör används begreppen nästan komplett patologisk respons om det finns $\leq 10\%$ viabel resttumör, partiell patologisk respons om det finns 11–50 % viabel resttumör och ingen patologisk respons om det finns $> 50\%$ viabel resttumör. Vid partiell patologisk respons och ingen patologisk respons påvisas varierande tumörnekros, melanos, lymfocytär inflammation och/eller fibros.

Kvarvarande tumörbörda anger andelen viabel resttumör i tumörbädden (%).

En studie [150] har visat att 96 % av patienterna med patologisk respons (komplett, nästan komplett och partiell) på immunterapi var återfallsfria under uppföljningstiden på 2 år, jämfört med 37 % av patienterna med ingen patologisk respons. Överlevnaden för dessa patientgrupper var 99 % respektive 72 %.

För uppdaterade behandlingsrekommendationer rapporteras den patologiska responsen enligt följande: komplett patologisk respons, nästan komplett patologisk respons, partiell patologisk respons eller ingen patologisk respons.

9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

9.2.1 Generella anvisningar

Samtliga preparat (hudpreparat, portvaktskörtel och terapeutisk lymfkörtelutrymning) skickas i ett tillräckligt stort kärl med 4-procentig buffrad formalin och med åtminstone 10 x preparatets volym. Preparatburken bör vara markerad med patientens namn och personnummer, typ av preparat och lokalisation med sidoangivelse där det är relevant.

Preparatet eller tumören bör inte skäras igenom. Material från tumören får inte avlägsnas, och preparatet ska sändas intakt till patologen. Delar av preparatet eller tumören bör inte avlägsnas. Vid avsteg från dessa rutiner krävs samråd med handläggande patologavdelning.



9.2.2 Hudpreparat

Excisionspreparat kan märkas med sutur. Tunna eller svårorienterade preparat, till exempel från huvud- och halsområdet, nålas med fördel på korkplatta. Skiss eller bild kan eventuellt bifogas.

9.2.3 Portvaktskörtel

Rapporterat antal portvaktskörtlar i en lymfkörtelregion varierar, men medelantalet är 2,3–3,6 [151, 152]. Histopatologisk undersökning utförs vanligtvis på 1–3 portvaktskörtlar från en region. Kirurgen avgör vad som är portvaktskörtlar och icke-portvaktskörtlar. Om det finns icke-portvaktskörtlar bör dessa skickas i separata preparatburkar. Vid portvaktskörtelbiopsi från huvud och hals bör lokaliseringen, dvs. lymfkörtelstationen (regionen), för varje exstirperad portvaktskörtel anges på PAD-remissen, och de bör sedan skickas i separata preparatburkar.

9.3 Anamnestisk remissinformation

Remissinformation till patologen

Vid stark (välgrundad) misstanke om **invasivt** melanom bör patienten inkluderas i SVF och remissen märkas med SVF enligt lokala rutiner.

I samband med alla diagnostiska excisioner av starkt misstänkta invasiva melanom bör följande anges:

- frågeställning: melanom?
- typ av preparat
- hudförändringens lokalisering
- hudförändringens storlek och utseende (t.ex. färg, ulceration, krusta och avgränsning)
- klinisk resektionsmarginal
- anamnes, ange särskilt
 - hudförändringens utveckling över tid
 - ärftlighet och riskfaktorer
 - annan hudsjukdom i området
 - tidigare ingrepp i området
 - tidigare hudcancer eller annan malignitet
- eventuellt foto
- uppgifter för direktkontakt med inremitterande (direktnummer).

I samband med utvidgad excision, ange:

- preoperativ diagnos
- om den tidigare diagnostiserade förändringen var radikalt borttagen eller inte
- lokalisation med sidoangivelse.

I samband med portvaktskörtelbiopsi, ange:

- preoperativ diagnos
- lokalisation med sidoangivelse
- antal portvaktskörtlar
- antal eventuella icke-portvaktskörtlar.

I samband med terapeutisk lymfkörtelutrymning, ange:

- preoperativ diagnos
- preoperativt påvisade metastaser/palpabla metastaser
- lokalisation med sidoangivelse.

I samband med excision av melanometastas eller lymfkörtelutrymning för bedömning av preoperativ (neoadjuvant) behandlingseffekt, ange:

- information om neoadjuvant behandling
- information om preoperativ och postoperativ klinisk eller radiologisk bedömning
 - största diameter av metastasen före behandling
 - klinisk eller radiologisk respons
- typ av preparat (lymfkörtelutrymning, annat)
- lokalisation med sidoangivelse.

9.4 Klassificering av tumören

9.4.1 Primärt invasivt melanom

Obligatoriska uppgifter i en histopatologisk bedömning:

- tumörtjocklek enligt Breslow mätt med 0,1 mm noggrannhet
- förekomst av ulceration: ja/nej/ej bedömbär
- patologisk stadiindelning
- Clarknivå
- mitoser i den intradermala komponenten: ja/nej/ej bedömbär



- histopatologisk typ (SSM, LMM, AM, NM, MMM eller annan)
- mikroskopiska satelliter: ja/nej/ej bedömbär
- markerade regressionsfenomen: ja/nej/ej bedömbär
- radikalitet med angivelse av minsta sidomarginal i mm; marginalen anges till den tumörcell som är närmast sidoresektionskanten (invasiv eller in situ).

Om någon av de obligatoriska uppgifterna inte kan bedömas bör detta anges i utlåtandet.

Övriga uppgifter som bör anges om förekommande:

- grad av solskada (låggradig, höggradig)
- vaskulär invasion
- angiotropism
- neurotropism
- desmoplasi
- preexisterande melanocytär lesion
- tumörinfiltrerande lymfocyter.

9.4.2 Utvidgad excision

Obligatoriska uppgifter i histopatologiskt utlåtande:

- resttumör: ja/nej
- radikalitet med angivelse av minsta sidomarginal i mm vid resttumör; marginalen anges till den tumörcell som är närmast sidoresektionskanten (invasiv eller in situ)
- andra relevanta förändringar.

9.4.3 Portvaktsskörtelbiopsi

Obligatoriska uppgifter i histopatologiskt utlåtande:

- antal lymfkörtlar med metastaser (x) / totalantal undersökta lymfkörtlar (y): x / y
- diameter på den största metastasen: anges med 0,1 mm noggrannhet, förutom metastaser med diameter < 0,1 mm som anges som < 0,1 mm
- förekomst av perikapsulär infiltration: ja/nej.

9.4.4 Terapeutisk lymfkörtelutrymning

Obligatoriska uppgifter i histopatologiskt utlåtande:

- antal lymfkörtlar med metastaser (x) / totalantal undersökta lymfkörtlar (y): x / y
- förekomst av perikapsulär infiltration: ja/nej
- förekomst av lymfkörtelkonglomerat.

9.4.5 Excision av metastas eller lymfkörtelutrymning för bedömning av neoadjuvant (preoperativ) behandlingseffekt

Obligatoriska uppgifter i histopatologiskt utlåtande:

- antal lymfkörtlar med metastaser (x)/ totalantal undersökta lymfkörtlar (y): x / y
- patologisk respons:
 - komplett patologisk respons (ingen viabel resttumör)
 - nästan komplett patologisk respons (≤ 10 % viabel resttumör)
 - partiell patologisk respons (11–50 % viabel resttumör)
 - ingen patologisk respons (> 50 % viabel resttumör).

9.4.6 Immunhistokemi och molekyllära analyser

Immunhistokemi och molekyllära analyser bör utföras på en patologiavdelning med specialkompetens i diagnostik av melanocytära tumörer och molekyllär patologisk kompetens samt med validerad metodologi i enlighet med KVA-ST-dokumentet för molekyllär patologi. Immunhistokemiska analyser kan utföras på formalinfixerat material. Molekyllär analys med next generation sequencing (NGS), kan utföras på formalinfixerat material eller cellprov. Om vävnadsbiopsi inte är genomförbar kan molekyllär analys med vätskebiopsi (ctDNA) övervägas.

9.4.6.1 Behandlingsprediktiva analyser av melanom

Mutationsanalys av BRAFV600 för stadium III- och IV-melanom och i utvalda fall immunhistokemisk analys av PD-L1-uttryck utförs inför tumorspecifik behandling. Analys av c-KIT kan utföras i utvalda fall av slemhinne melanom, akrala melanom och melanom i hud med höggradig kronisk solskada [153], efter diskussion på MDK. Analys av NTRK-fusion (neurotrofisk tyrosinreceptorkinas) kan övervägas efter diskussion på MDK av ej



BRAF muterade amelanotiska hudmelanom och akrala melanom med epiteloid cytomorfologi [154].

I första hand analyseras vävnad från den aktuella metastasen. Såväl histopatologiskt som cytologiskt material kan användas [155, 156]. Primärtumören kan användas om ingen metastasvävnad finns att tillgå. Mutationsanalys avseende BRAFV600E rekommenderas vid stadium III, vilket innebär analys av portvaktsskörteln vid påvisande av metastas, och analys av primärtumören vid påvisande av satellitmetastaser. Vid otillräcklig tumörmängd i portvaktsskörteln analyseras primärtumören i stället. BRAFV600E kan analyseras med immunhistokemi och molekylära metoder (polymeraskedjereaktion(PCR), och NGS). Om BRAFV600E inte påvisas med immunhistokemi bör molekylär analys (PCR eller NGS) utföras för att påvisa eventuella andra behandlingsbara BRAFV600-mutationer. Vid oklarheter kring tolkning av BRAFV600E immunhistokemi (till exempel i kraftigt pigmenterade tumörer) bör molekylär analys utföras.

PD-L1 analys bör utföras på formalinfixerat material från metastasen med minst 100 viabla celler utan stark pigmentering [157]

cKit analyseras lämpligast med NGS [153].

NTRK kan analyseras med immunhistokemi och molekylära metoder (NGS). Pan-TRK immunhistokemi anses vara en säker metod att påvisa NTRK fusioner, vid positivt utfall och vid oklarheter kring tolkning av Pan-TRK immunhistokemi (till exempel i kraftigt pigmenterade tumörer) bör molekylär analys utföras [158, 159].

9.4.6.2 Diagnostisk molekylär analys av oklara melanocytära tumörer

Molekylär analys med NGS, lämpligast med GMS560 panel, kan användas för gränsdragning mellan höggradiga atypiska melanocytära tumörer och invasivt melanom med tjocklek > 1 mm (pT2) när en immunhistokemisk utredning inte givit tillräckligt underlag för diagnos och handläggning av patienten. Dessa fall handläggs individuellt inom specialiserad vård enligt beslut vid MDK.

9.4.6.3 Bred genetisk profilering

En bredare genetisk profilering av tumörens arvsmassa med NGS (GMS560 panel) kan i vissa fall vara av värde för patientens fortsatta behandling inklusive medverkande i läkemedelsstudier. Dessa fall handläggs individuellt inom specialiserad vård enligt beslut vid MDK.

9.4.7 TNM-klassifikation och stadiindelning

Grunden för stadiindelningen är den histopatologiska undersökningen av primärtumören och en klinisk undersökning samt vid behov ytterligare undersökningar. Stadiindelningen avgör i sin tur den rekommenderade behandlingen och uppföljningen av den individuella patienten. [Tabell 3](#) och [tabell 4](#) har uppdaterats enligt UICC 8 och AJCC 8 [[12](#), [13](#)]. Ändringar jämfört med den tidigare versionen finns beskrivna av Gerschenwald et al. [[160](#)].

Detta är några av de viktigaste förändringarna:

T-stadium:

1. Tumörtjocklek anges med 0,1 mm noggrannhet (t.ex. tjocklek 0,75–0,84 mm anges som 0,8 mm; tjocklek 0,95–1,04 anges som 1,0 mm osv. Det innebär t.ex. att T1 inkluderar melanom med tjocklek 1,04 mm, jämfört med tidigare $\leq 1,0$ mm, T2 inkluderar melanom med tjocklek 1,05–2,04 mm, jämfört med tidigare 1,01–2,0 mm osv.).
2. Inom T1-stadium definieras T1a av tjocklek $< 0,8$ mm utan ulceration och T1b av tjocklek $< 0,8$ mm med ulceration eller 0,8–1,0 mm med eller utan ulceration. Mitosförekomst används inte längre som kriterium vid stadiindelning av T1-melanom.
3. Tx infördes i AJCC 8 för melanom vars tjocklek inte kan mätas pga. otillräckligt vävnadsprov (t.ex. skrap, shave eller ytlig stans).
4. T0 infördes i AJCC 8 för okänd primärtumör och totalt regredierat melanom.

N-stadium:

1. Begreppen ”mikroskopiska” och ”makroskopiska” metastaser har ersatts med ”metastaser påvisade med portvaktstörtelbiopsi” och ”kliniska metastaser”.
2. Förekomst av mikrosatelliter, satelliter eller in transit-metastaser ingår i stadiindelningen (N1c, N2c eller N3c beroende på förekomst av lymfkörtelmetastaser och antal engagerade lymfkörtlar).

M-stadium:

1. Melanom som är metastaserade till centrala nervsystemet (CNS) stadiindelas som en egen kategori (M1d).
2. Normalt LD-värde (laktatdehydrogenas) anges som ”0” alternativt förhöjt LD-värde numrerat med ”1” efter respektive M-stadium.



Tabell 3. TNM-klassifikation anpassad efter UICC 8 och AJCC 8 [12, 13].

T	Tumörtjocklek*	Ulceration**
Tx	Vävnadsprovet otillräckligt för mätning av tumörtjocklek***	
T0	Okänd primärtumör, melanom i total regress	
Tis	In situ	
T1a	< 0,8 mm	Nej
T1b	< 0,8 mm	Ja
T1b	0,8–1,0 mm	Ja eller Nej
T2a	> 1,0–2,0 mm	Nej
T2b	> 1,0–2,0 mm	Ja
T3a	> 2,0–4,0 mm	Nej
T3b	> 2,0–4,0 mm	Ja
T4a	> 4,0 mm	Nej
T4b	> 4,0 mm	Ja
N	Antal patologiska lymfkörtlar	In transit-, satellit- och/eller mikrosatellitmetastaser
Nx	Ej undersökta/Ingen portvaktstörtelbiopsi utförd. T1-melanom undantagna (klinisk bedömning anges).	Nej
N0	Inga lymfkörtelmetastaser	Nej
N1a	1 lymfkörtel med metastas (portvaktstörtelbiopsi)	Nej
N1b	1 lymfkörtel med klinisk metastas	Nej
N1c	Ingen lymfkörtelmetastas	Ja
N2a	2–3 lymfkörtlar med metastaser (portvaktstörtelbiopsi)	Nej
N2b	2–3 lymfkörtlar med metastaser (minst 1 klinisk metastas)	Nej
N2c	1 lymfkörtel med metastas (portvaktstörtelbiopsi eller klinisk metastas)	Ja
N3a	≥ 4 lymfkörtlar med metastaser (portvaktstörtelbiopsi)	Nej
N3b	≥ 4 lymfkörtlar med metastaser (minst 1 klinisk metastas eller konglomerat)	Nej

N3c	≥ 2 lymfkörtlar med metastaser (portvaktsskörtelbiopsi, kliniska metastaser eller konglomerat)	Ja
M	Lokalisation	LD****
M0	Inga fjärrmetastaser	Ej applicerbart
M1a	Fjärrmetastas till hud eller muskler	M1a (0) Normalt Förhöjt
M1b	Fjärrmetastas till lunga	M1b (0) Normalt Förhöjt
M1c	Fjärrmetastas till visceral organ	M1c (0) Normalt Förhöjt
M1d	CNS-metastaser	M1d (0) Normalt Förhöjt
		M1a (1) M1b (1) M1c (1) M1d (1)

* Tumörtjocklek anges med en decimal.

** Ospecificerat T1, T2, T3 och T4 anges endast om uppgift om ulceration saknas.

*** Kyrettage, shave eller ytlig stans.

**** Ospecificerat M1a, M1b, M1c och M1d anges om uppgift om LD saknas.



Tabell 4. Stadiindelning av hudmelanom enligt UICC 8 och AJCC 8 [12, 13].

Klinisk stadiindelning *				Patologisk stadiindelning **			
Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IA	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Alla T	≥ N1	M0	IIIA	T1–2a	N1a	M0
					T1–2a	N2a	M0
				IIIB	T0–2a	N1b–c	M0
					T1–2a	N2b	M0
					T2b–3a	N1a–2b, N1c	M0
				IIIC	T0	N2b–c, N3b–c	M0
					T1a–3a	N2c, N3a–c	M0
					T3b–4a	Alla ≥ N1	M0
					T4b	N1a–2c	M0

				IIID	T4b	N3a–c	M0
IV	Alla T	Alla N	M1	IV	Alla T	Alla N	M1

* Klinisk stadiindelning inkluderar mikroskopisk klassificering av det primära melanomet och klinisk eller radiologisk evaluering av metastaserna. Den bör göras efter komplett excision av det primära melanomet och klinisk bedömning av regionala lymfkörtlar och fjärrmetastaser.

** Patologisk stadiindelning inkluderar mikroskopisk klassificering av det primära melanomet och histologisk information om regionala lymfkörtlar efter partiell (till exempel portvaktsskörtelbiopsi) eller total lymfkörtelutrymning. Patienter i patologiskt stadium 0 eller stadium IA är ett undantag eftersom de inte behöver patologisk bedömning av lymfkörtlar.

9.4.8 Melanom in situ och dysplastiskt nevus

Rekommendationer

Melanom in situ, ange:

- histopatologisk typ (SSM, LM, akral lentiginös, mukosal, eller melanom in situ UNS)
- radikalitet med angivelse av minsta sidomarginal i mm
- om de förekommer: grad av solar elastos (låggradig-/eller höggradig), markerade regressionsfenomen, preexisterande melanocytärt nevus, och andra relevanta förändringar.

Dysplastiskt nevus, ange:

- dysplasigrad enligt WHO 2023[142]:
 - låggradig (tidigare måttlig)
 - höggradig (grav).
- radikalitet med angivelse av minsta sidomarginal i mm vid höggradig (grav) dysplasi.

Dysplastiskt nevus med höggradig dysplasi och melanom in situ tillhör samma kategori av höggradiga intermediära melanocytära tumörer enligt WHO 2023 och MPATH-Dx 2.0 [142, 143]. Gränsdragningen mellan melanom in situ och gravt dysplastiskt nevus kan vara svår och baseras i första hand på mikroskopisk analys av rutinfärgade snitt med användning av gällande diagnostiska kriterier. Immunhistokemiska färgningar är oftast inte nödvändiga för att bekräfta diagnosen. Dysplastiska nevi har enligt WHO 2023 klinisk diameter > 5 mm och diameter > 4 mm i formalinfixerade snitt.



9.4.9 MPATH-Dx 2.0 klassifikation

Melanocytic Pathology Assessment Tool and Hierarchy for Diagnosis version 2.0 (MPATH-Dx 2.0 klassifikation) [143] är ett standardiserat klassifikationssystem för rapportering av melanocytära lesioner utvecklat i samarbete med International Melanoma Pathology Study Group (IMPSG). MPATH-Dx 2.0 är kompatibel med WHO 2023 [142] och kan användas för rapportering av alla typer av melanocytära lesioner. Enligt MPATH-Dx 2.0 klassificeras melanocytära lesioner i fyra klasser **baserat på risk för progress av en residual lesion vid icke-radikal kirurgisk åtgärd (till exempel hudshave) enligt tabell nedan.**

Införande av MPATH-Dx 2.0 planeras i Sverige under 2025–2026 som ett tillägg till histopatologisk diagnos för melanocytära lesioner i klass I och klass II samt svårklassificerade atypiska melanocytära proliferationer, enligt tabell nedan.

I Sverige rekommenderas diagnostisk excision av pigmenterade hudförändringar och suspekta melanom med 2–5 mm kirurgisk marginal (radikal excision) och klassifikationen är anpassad enligt denna rekommendation. Spitz nevus flyttas tills vidare till klass I, med reservation för att det alltid skall vara radikalt exciderat med marginal. Det finns idag inga internationella riktlinjer för den histopatologiska marginalen.

Tabell 5. MPATH-Dx 2.0 anpassad efter IMPG konsensus [143] och WHO 2023 [142]

Klass	Risk för progress*	Sannolikhet för progress	Behandlings rekommendation	Exempel
0	Ej applicerbart	Ej applicerbart	Ny provtagning	Icke diagnostiskt prov
I: låggradig	Mycket låg risk för tillväxt och progress till invasivt melanom	1/10 000 till 1/100 000	Ingen utvidgad excision**	Vanliga förvärvade nevi utan atypi
				Kongenitala nevi utan atypi
				Atypiska och dysplastiska nevi

				med låggradig atypi
				Spitz nevi***
				Vanliga blå nevi
II: höggradig	Låg risk för progress till invasivt melanom	1/100 till 1/1000	Utvidgad excision enligt rekommendation för melanom in situ i NVP	Atypiska och dysplastiska nevi med höggradig atypi
				Spitz melanocytom (Atypiska Spitz tumörer (AST) och Spitz tumörer med oklar malignitetspotential ****)
				Cellulära blå nevi eller melanocytom och atypiska varianter Plexiforma eller djupt penetrerande nevi och melanocytom
				Lentigo maligna Melanom in situ
III: melanom pT1a	Relativt låg risk för lokala och regionala metastaser	1/10 till 1/100	Utvidgad excision enligt rekommendation i NVP	Melanom AJCC stadium pT1a, Breslow <0,8 mm
				Melanom AJCC stadium pT1a lr (låg risk)
				Melanom AJCC stadium pT1a



IV: melanom ≥ pT1b	Måttlig till ökad risk för regionala eller fjärrmetasta ser	1/2 till 1/10	Utvidgad excision och SNB enligt rekommendation i NVP	Melanom AJCC stadium pT1b eller högre, Breslow ≥ 0,8 mm
-------------------------------	---	---------------	---	--

* Risk för progress av en residual lesion vid icke-radikal kirurgisk åtgärd.

** Detta gäller vid radikal primär kirurgisk åtgärd eller under förutsättning att provmaterialet är säkert representativt.

*** Skall vara radikalt exciderat med marginal.

**** Bör övervägas att tas upp på MDK (se även avsnitt [9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen och kapitel 10 Multidisciplinär konferens \(MDK\)](#))

För komplett tabell se [bilaga 6 Kvalitetsbilaga för patologi \(KVA-ST\)](#).

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens (MDK)

Rekommendationer

- Ett multidisciplinärt handläggande av patienter med melanom ger ett bättre omhändertagande.
- En lokal eller regional multidisciplinär konferens bör finnas i varje region.
- Utvecklingen av den medicinska behandlingen har gått snabbt under de senaste åren, både inom och utanför kliniska studier. En rekommendation från en lokal eller regional multidisciplinär konferens motiverar därför bättre behandlingsbeslut i det enskilda fallet.
- Patienter med stadium IIC bör tas upp på MDK om inklusion i Grand SLAM-studien övervägs.
- Patienter med stadium III och stadium IV bör diskuteras på MDK.
- Sällsynta fall såsom (men inte bara) barn, gravida eller vissa typer av melanom, Spitz melanocytom (AST), STUMP och MELTUMP och primärlokaler som kräver en modifiering av rekommenderade sidomarginaler bör övervägas att tas upp på MDK.

Vid MDK är målet att ta sammanvägda, välgrundade beslut om utredning och behandling utifrån kunskap, kliniska fynd, vävnads- och bilddiagnostik.

MDK rekommendation och eventuella diskussioner om behandlingsalternativ, inklusive eventuell inklusion i kliniska studier, bör dokumenteras tydligt.

Vid MDK är det viktigt att alla involverade är medvetna om och respekterar patientens perspektiv samt att patienten inkluderas i beslutsprocessen.

Följande funktioner bör medverka vid MDK:

- kirurg, plastikkirurg, öron-näsa-halskirurg och/eller ögonplastikkirurg
- onkolog
- patolog



- dermatolog (MDK 1 och vid behov)
- radiolog och/eller nuklearmedicinare
- kontaktsjuksköterska
- koordinatorsfunktion.

Patienter med stadium I och II behöver vanligen inte diskuteras på MDK, men bör tas upp vid särskilda frågeställningar eller eftergranskningar

Patienter med stadium II bör diskuteras på MDK om inklusion i Grand SLAM-studien övervägs.

För alla patienter med melanom i stadium III och IV bör beslut om fortsatt utredning och behandlingsrekommendation fattas vid MDK. Komplexa och sällsynta fall kan med fördel diskuteras på regional MDK.

Det finns europeisk konsensus för rekommendationen att patienter med melanom handläggs av multidisciplinära team med kirurger, dermatologer, onkologer, kontaktsjuksköterskor, patologer och röntgenologer eller nuklearmedicinare samt vid behov andra specialiteter [161]. Konferensen är ett lämpligt forum för att diskutera och överväga olika aspekter och alternativa behandlingsvägar. Konferensen utgör även ett forum för utbildning.

MDK bör diskutera patienten inför beslut om behandling, inklusive palliativ symtomlindrande behandling om det är aktuellt. Vid det sistnämnda bör palliativa team inkluderas i diskussionen.

Inklusionen i kliniska studier blir också bättre om patienter diskuteras på en MDK.

Konferensen kan även fungera

- som kvalitetskontroll för kirurgin (portvaktskörtelbiopsi), PAD (eftergranskningar, kompletteringar, portvaktskörtelhistopatologi samt eftergranskning av patologisk behandlingsrespons vid neoadjuvant behandling) och bilddiagnostiken (eftergranskning och demonstration av relevanta bildundersökningar och funktionsmedicinska undersökningar)
- som en viktig undervisnings- och forskningsinklusionsplattform.

För patienter med okänd primärtumör och misstanke om melanometastas krävs ofta diskussion om bedömningen för att slippa onödiga undersökningar och snabbt få tillgång till adekvat behandling. Det gäller också särskilda patientgrupper såsom barn och gravida eller vid vissa typer av melanom, atypiska melanocytära tumörer såsom Spitz melanocytom (atypisk Spitz tumör

(AST)), Spitz tumör med oklar malignitetspotential (STUMP) och melanocytär tumör med oklar malignitetspotential (MELTUMP)) och primärlokaler, t.ex. akralt, som kräver en modifiering av rekommenderade sidomarginaler. Se även [kapitel 11 Kirurgisk behandling](#).

Det rekommenderas att använda en strukturerad checklista för MDK, för att säkerställa att alla relevanta aspekter av patientens vård beaktas och för att underlätta för vårdteamet att fatta välgrundade beslut. [Checklistan](#) finns att tillgå på RCC.s webbplats.

Varje vårdteam bör ha en tydlig och konsekvent process för hur patienten informeras om MDK beslutet och när återkoppling kan förväntas.

Konferensen kan vara videobaserad eller utgöra en regional konferens för speciellt komplicerade fall där flera sjukhus kan delta samtidigt.



KAPITEL 11

Kirurgisk behandling

11.1 Kirurgisk behandling av primärt invasivt melanom

Rekommendationer och evidens

- En sidomarginal på 10 mm vid utvidgad excision rekommenderas för melanom med tumörtjocklek $\leq 2,0$ mm. (++++)
- En sidomarginal på 20 mm vid utvidgad excision rekommenderas för melanom med tumörtjocklek $> 2,0$ mm. (++++)
- Vid synkron regional metastasering (lymfkörtel eller in transit) räcker det med 10 mm vid utvidgad excision av det primära melanomet, oavsett tjocklek.
- För akrala lentiginösa melanom inklusive subunguala melanom finns inga randomiserade studier beträffande marginaler. (+)

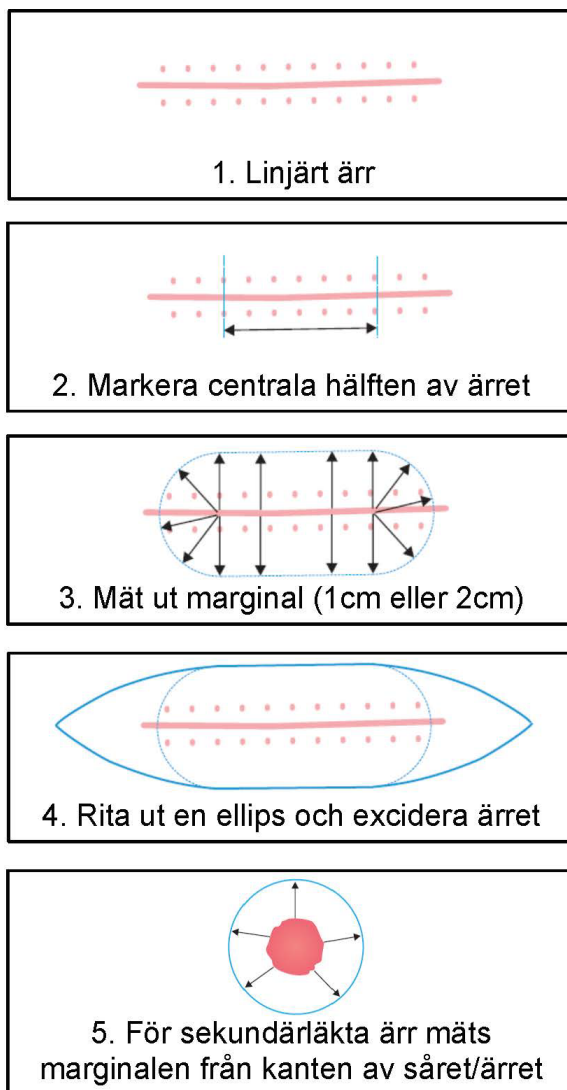
Den kirurgiska behandlingen av ett primärt exciderat invasivt melanom inbegriper en utvidgad excision av hud och underhudsfett ända ner till nästa anatomiska lager såsom muskelfascia, perikondrium eller periost, med fri marginal i frisk vävnad runt tumören (ärret), för att säkerställa en komplett excision av eventuella utlöpare och närliggande mikroskopiska satelliter (se figur 3). Om det subkutana skiktet är väldigt tjockt (t.ex. vid lokalisation glutealt eller på lår, eller hos en överviktig patient) kan ett djup som motsvarar minst bredden på den utvidgade excisionen vara tillräckligt. In situ-melanom excideras ned i underhudsfettet. Även en in situ-komponent i periferin måste avlägsnas radikalt ned i underhudsfettet. Diagnosen bör bekräftas med en noggrann histopatologisk undersökning.

Nuvarande rekommendationer för minsta marginal till ärret där tumören suttit grundar sig på primärtumörens maximala tjocklek mätt enligt Breslow. Rekommenderad marginal i sidled till tumören vid diagnostisk excision, eller till ärret vid utvidgad excision, uppmäts och ritas ut före operationen och utgör det kliniska måttet. Marginalen för den utvidgade excisionen beräknas utan hänsynstagande till marginalen vid den primära diagnostiska excisionen. Det finns ett antal systematiska översiktsartiklar och randomiserade kontrollerade

studier som ger vägledning om marginalerna vid primära melanom [162-171]. För in situ-melanom saknas randomiserade studier. Marginalen på 5 mm vid lentigo maligna (LM) har ofta visat sig vara tillräcklig i studier med Mohs kirurgi, men ibland kan större marginaler på upp till 10 mm vara nödvändigt på grund av diffus avgränsning [172]. I studierna har excisionsmarginalerna varit 6 respektive 9 mm – med säkrare radikalitet vid den större marginalen. Dysplastiskt nevus med höggradig dysplasi och melanom in situ tillhör samma kategori av höggradiga intermediära melanocytära tumörer enligt WHO 2023 [142] och MPATH-Dx 2.0 [143] och bör handläggas på samma sätt. För in situ-melanom är 2 mm histopatologisk marginal tillräcklig, och om denna marginal uppnåtts vid den diagnostiska excisionen behövs ingen ytterligare operation. En klinisk primär excisionsmarginal på 5 mm (vid den diagnostiska excisionen) ger i majoriteten av fallen en histopatologisk marginal på ≥ 2 mm.

Långtidsuppföljning stödjer att 2 cm excisionsmarginal är säker för melanom > 2 mm i tumörtjocklek [165, 173]. En pågående studie randomiserar patienter med tumörtjocklek > 1 mm till antingen 10 mm eller 20 mm excisionsmarginal har nyligen startat (MelMarTII-studien) [174]. En svensk studie har nyligen startats (WiseOrWide) som randomiserar patienter med melanom ≤ 1 mm Breslowtjocklek och radikal primär excision (diagnostisk excision) med minst 1,5 mm histopatologisk marginal till ingen utvidgad excision alternativt utvidgad excision med 1 cm marginal [175].

Figur 4. Marginalen för den utvidgade excisionen beräknas utan hänsynstagande till marginalen vid den primära diagnostiska excisionen.



Om ärret efter den diagnostiska excisionen är linjärt (figur 4, bild 1) markeras den centrala hälften av ärret med linjal (figur 4, bild 2), varefter man markerar den planerade excisionsmarginalen vinkelrätt mot ärret. I varje ände av den centrala delen av ärret ritas därefter en halvcirkel ut med samma marginal (figur 4, bild 3), och en ellipsformad excision innefattande markeringen utritas slutligen (figur 4, bild 4). Om den diagnostiska excisionen lämnades att sekundärläka, mäts marginalen för den utvidgade excisionen från sårkanten (figur 4, bild 5). Den utvidgade excisionen görs vinkelrätt ner till nästa anatomiska plan, till exempel fascia eller periost. Strukturer såsom exempelvis större blodkärl och nervgrenar kan sparas om dessa inte misstänks involveras av tumören.

Vissa typer av melanom och primärlokaler kan kräva en modifiering av de rekommenderade sidomarginalerna. Mindre excisionsmarginaler än rekommenderat kan övervägas för melanom på särskilda lokaler såsom inom huvud- och halsområdet, akralt [176] eller vid ögonnära melanom [177, 178]. För akrala lentiginösa melanom (ALM) anses att begränsade (funktionella) amputationer ger lika god överlevnad som mer radikala amputationer. Kunskapen är dock begränsad avseende marginaler för ALM, inklusive subunguala melanom. Dessa fall bör diskuteras på MDK och handläggas individuellt för ställningstagande till lämplig behandlingsstrategi [179]. Spitz melanocytom (atypisk Spitz tumör (AST)), Spitz tumör med oklar malignitetspotential (STUMP) och melanocytära tumörer med oklar malignitetspotential (MELTUMP) opereras med 5 mm klinisk marginal för att säkerställa 2 mm histopatologisk marginal, eller enligt beslut på MDK. För vidare läsning, se exempelvis <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines>.

Med ögonnära melanom avses tumörer som är belägna nedanför ögonbrynet, medialt om laterala orbitakanten, superiort om inferiora orbitakanten och 1 cm nasalt om mediala kantis. Majoriteten av hudmelanom i ögonregionen förekommer i det nedre ögonlocket. Lentigo maligna (LM dvs in situ-melanom) kan vara associerat med primär förvärvad melanos i konjunktivan.

Vid melanom på ögonlocket görs en excision genom hela ögonlocket. Utanför ögonlocken görs excisionen genom hud och orbikularismuskel ner till nästa anatomiska lager, såsom det tunna fibrösa skiktet (septum) som är beläget anteriort om de orbitala fettkuddarna. Om melanomet sitter lateralt excideras hud och muskel ner till fascia. Såret kan lämnas öppet och ögat sluts tillfälligt med rikligt med ögonsalva och vid behov en suturtarsorafi, en salvkompress och ett tättslutande förband. Rekonstruktionen genomförs när radikal excision bekräftats med PAD.

Vid melanom in situ av typen lentigo maligna (LM) och lentigo maligna melanom (LMM) med stor utbredning kan i utvalda fall Buckybehandling respektive extern strålbehandling övervägas som primär behandling eller som tillägg till kirurgi i marginalsparande syfte. Behandlingen bör ske inom specialistvården (hudklinik eller onkologklinik) [180]. Stora och omfattande utbredningar av ögonnära LM, liksom fall med snäva histopatologiska marginaler, kan remitteras till hudläkare eller tas upp vid MDK för ställningstagande till primär eller postoperativ recidivprofylaktisk Buckybehandling [180]. I vissa fall kan även topikal behandling med imiquimod [181] övervägas.



Rekommendationer

- Marginalen bör mätas upp med linjal och tumören excideras vinkelrätt genom hela huden för tillräcklig marginal genom alla hudlager.
- Diagnostisk excision bör utföras med liten (2–5 mm) excisionsmarginal. Större primära excisioner än 5 mm påverkar påtagligt den utvidgade excisionens storlek och kan omöjliggöra primärsuturering.
- Vid utvidgad excision av invasiva melanom excideras all subkutan vävnad ner till fascia, perikondrium eller periost.
- De flesta utvidgade excisioner med 1 cm marginal kan göras i lokalanestesi som ett polikliniskt ingrepp.
- Vid såväl excisionsbiopsi som utvidgad excision bör patienten upplysas om eventuella komplikationer såsom sårinfektion, hematom, kantnekros, nedsatt hudsensibilitet och kosmetiskt störande ärr samt om att ytterligare kirurgi kan vara aktuell beroende på marginal.
- Patienter med melanom > 1,0 mm bör remitteras till en specialistklinik för ställningstagande till utvidgad excision med portvaktsskörtelbiopsi.

Tabell 6. Kliniska med linjal uppmätta sidomarginaler som bör användas vid diagnostisk excision (excisionsbiopsi) respektive utvidgad excision.

Melanom (misstänkt, in situ och invasivt)	Kliniska sidomarginaler
Pigmenterad hudförändring, suspekt melanom	Diagnostisk excision med 2–5 mm (radikal excision)
In situ-melanom och dysplastiskt nevus med höggradig dysplasi, Spitz melanocytom (AST)*, STUMP* eller MELTUMP*	5 mm (2 mm histopatologisk marginal) Vid LM 5–10 mm (2 mm histopatologisk marginal)
Invasivt melanom, tumörtjocklek ≤ 2,0 mm	10 mm vid utvidgad kirurgi.
Invasivt melanom, tumörtjocklek > 2,0 mm	20 mm vid utvidgad kirurgi.
Invasivt melanom i huvud- och halsregionen > 2,0 mm	10–20 mm (funktionell och ev. estetisk hänsyn) vid utvidgad kirurgi.
Invasiva akrala lentiginösa och subunguala melanom (funktionell hänsyn ev. amputation)	10–20 mm vid utvidgad kirurgi.

Invasivt ögonnära melanom ≤ 1,0 mm.	5 mm vid utvidgad kirurgi.
Invasivt ögonnära melanom > 1,0 mm.	10 mm vid utvidgad kirurgi.

**Kan med fördel diskuteras på MDK (se även avsnitt [9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen](#) och [kapitel 10 Multidisciplinär konferens \(MDK\)](#)).*

11.2 Portvaktsskörtelbiopsi och lymfkörtelutrymning

Rekommendationer och evidens

- Patienten bör rekommenderas portvaktsskörtelbiopsi oavsett lokal vid melanom > 1,0 mm (T2–T4) för bästa stadieindelning och prognostiska information. (++++)
- Diskutera noggrant fördelar och nackdelar med portvaktsskörtelbiopsi med patienten samt utför åtgärden vid ett centrum med tillgång till specialister inom både kirurgi, nuklearmedicin och patologi.
- Vid metastaser i portvaktsskörtlar rekommenderas inte kompletterande lymfkörtelutrymning. (++++)
- Om lymfkörtelutrymning inte har gjorts, rekommenderas uppföljning med klinisk kontroll samt ultraljud av den regionala lymfkörtelstationen var 6:e månad i 3 år. (+++)
- Misstänkt klinisk lymfkörtelmetastasering bör verifieras med cytologi.
- Före kirurgi av lymfkörtelmetastasering bör fjärrmetastasutredning med FDG-PET-DT (i andra hand DT) ske för att utesluta generaliserad sjukdom.
- Patienter med generaliserat melanom kan ibland bli aktuella för metastaskirurgi, men bör diskuteras på MDK inför ett sådant beslut.
- Registrering i IPÖ för melanom rekommenderas för patienter med konstaterat lokoregionalt återfall samt vid operation av lokoregionalt återfall Recidiv rapporteras via kvalitetsregistrets uppföljnings- och recidivformulär eller i IPÖ.

11.2.1 Portvaktsskörteln

Portvaktsskörteln är definitionsmässigt den första lymfkörteln som dränerar det hudområde där primärtumören sitter, och den är därför det bästa stället att selektivt leta efter metastasering [182]. Portvaktsskörtelbiopsi kräver en skintigrafisk undersökning före operationen med injektion av kolloid som



märkts med radioaktivt teknetium för visualisering av dränagevägar och lokalisation av portvaktskörteln. Detta är särskilt viktigt vid bålmelanom och huvud- och halsmelanom som kan ha flera alternativa dränagevägar. Vid huvud- och halsmelanom är SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), tillsammans med datortomografi (DT) indicerat, och det kan också adderas vid annan melanomlokalisering i de fall man inte har klart upptag vid dynamisk lymfskintigrafi.

Dessutom används en blå färg (Patent Blue V®) som injiceras på samma sätt som isotopen för att lättare identifiera portvaktskörtlar under operationen. Kombinationen av blå färg och teknetiummärkt kolloid rekommenderas.

Portvaktskörtlar definieras som de lymfkörtlar som är blåfärgade och de lymfkörtlar som är radioaktiva (där gränsen brukar anges som de lymfkörtlar med en radioaktivitet $> 10\%$ av den mest radioaktiva lymfkörteln). De lymfkörtlar som är palpatoriskt eller visuellt starkt misstänkta för metastas bör också exstirperas för histopatologisk undersökning.

Se även avsnitt [11.3 Bilddiagnostik vid melanom](#).

Ett nära samarbete mellan kirurg, nuklearmedicinare och patolog krävs för att lyckas [8, 182]. En uppföljning av metodens introduktion i Sverige visar ett mycket varierat utfall lokalt som kan bero på felaktig skintigrafisk undersökning, oförmåga hos kirurgen att identifiera portvaktskörtlar eller bristande patologi [183]. Risken för överdiagnostik är liten, men kan bero på att benigna nevusceller, som uppges finnas i upp till 30 % av normala lymfkörtlar, misstolkas som infiltration av melanomceller [184]. Beroende på vilken radiokolloid som används kan tiden mellan skintigrafi och kirurgi spela roll, och en ny studie har visat en vinst med att göra skintigrafin samma dag som portvaktskörtelbiopsin, varför detta numera rekommenderas [185].

Portvaktskörtelbiopsi bör i största möjliga mån utföras i samma seans som den utvidgade excisionen. I de fall den primära diagnostiska excisionen kräver hudtransplantat eller hudlambå för täckning, pga. stor lesion eller lesion vid svår lokal, riskerar man ett förändrat lymfdränage från primärlokalen. För sådana patienter kan en biopsi för att verifiera melanomdiagnosen underlätta direkt definitiv åtgärd med utvidgad excision och portvaktskörtelbiopsi i samma seans.

Då portvaktskörtelbiopsi infördes hade man initialt svårare att uppnå likvärdiga resultat vid huvud- och halsmelanom. Det beror sannolikt på att dränagevägarna visar större variation i detta område och att portvaktskörteln

ibland ligger i öronspottkörteln där försiktig dissektion krävs för att inte skada grenar av facialisnerven. För att underlätta den anatomiska lokaliseringen av portvaktsskörtlar i huvud- och halsregionen används även SPECT-DT, som ger en tredimensionell bild av radionuklidens fördelning [186]. Detta är viktigt på grund av varierande lymfdränage med multipla lymfkörtelstationer. Injektion av blå färg är inte obligatoriskt i huvud- och halsregionen, men kan framför allt vara av nytta vid lokalisering av portvaktsskörtlar i parotis. Stora internationella rapporter har visat att resultaten inom huvud- och halsområdet nu är lika bra som för extremitets- och bålmelanom [187-190] och två svenska studier har bekräftat detta [191, 192].

Portvaktsskörtelstatus är en stark prognostisk faktor med stort tilläggsvärde till tumörtjocklek [15, 193, 194]. Portvaktsskörtelkirurgi medför i sig ingen överlevnadsvinst, men minskar risken för regionala återfall. Den ytterligare prognostiska informationen kan dock medföra andra uppföljningar och även postoperativ tilläggsbehandling, vilket kan påverka prognos. Portvaktsskörtelkirurgi är ett minimalt kirurgiskt ingrepp, men nyttan måste alltid vägas mot vinsten hos exempelvis mycket gamla patienter eller patienter med avancerad komorbiditet [195].

Internationella riktlinjer anger att portvaktsskörtelbiopsi rimligen bör erbjudas de subgrupper där omkring 5 % av patienterna kan förväntas ha en positiv portvaktsskörtel. Det finns därför konsensus för att patienter med invasivt melanom > 1,0 mm (T2-melanom) bör rekommenderas portvaktsskörtelbiopsi [195-197]. I Sverige rekommenderades tidigare även portvaktsskörtelbiopsi vid tunna melanom med prognostiskt ogynnsamma karakteristika, såsom ulceration och/eller mitoser (motsvarande T1b-melanom enligt tidigare gällande AJCC 7). En genomgång av svenska data har dock inte tydligt kunnat identifiera en subgrupp bland tunna melanom ($\leq 1,0$ mm) med signifikant ökad risk för positiv portvaktsskörtel [198]. Portvaktsskörtelbiopsi rekommenderas således inte för tunna melanom tills vidare.

För de primära melanom där det konstateras mikrosatellitosis eller satellitosis vid histopatologisk undersökning av den diagnostiska excisionen rekommenderas som standard utvidgad excision och portvaktsskörtelbiopsi för regional stadiindelning, trots att dessa patienter redan per definition är stadium III enligt AJCC 8. Dessa patienter är få och bör anmälas och diskuteras på MDK för definitiv utrednings- och behandlingsrekommendation [199, 200].

Två fas III-studier har publicerats som undersökt vinsten med att göra lymfkörtelutrymning vid positiv portvaktsskörtel [139]. DeCOG-SLT-studien



randomiserade 483 patienter med melanometastas $\leq 1,0$ mm i portvaktsskörteln till antingen kompletterande lymfkörtelutrymning eller observation [201]. Vid lymfkörtelutrymning uppträdde färre regionala återfall (8,3 % respektive 14,6 %), men det fanns ingen skillnad i total eller melanomspecifik överlevnad efter 3 år. I MSLT-2-studien randomiserades 1 934 patienter med positiv portvaktsskörtel till lymfkörtelutrymning ($n = 967$) eller observation med ultraljud ($n = 967$). Den melanomspecifika överlevnaden vid 3 år var 86 % i båda grupperna. Att avstå från lymfkörtelutrymning vid positiv portvaktsskörtel har även undersökts retrospektivt i ett större internationellt material, och man såg här samma fynd som i MSLT-2, nämligen att det inte fanns någon vinst vad gäller överlevnad [202]. Tidigare rekommenderades att överväga kompletterande utrymning för patienter med högre risk för ytterligare körtelmetastaser i aktuell portvaktsskörtelokal, exempelvis förekomst av extensiv periglandulär eller perikapsulär växt eller fler än tre positiva portvaktsskörtlar. I en nyligen genomförd retrospektiv internationell studie har man dock inte kunnat påvisa någon överlevnadsvinst med kompletterande utrymning för dessa patienter med högriskprofil som inte uppfyllde kriterierna för att inkluderas i MSLT-2 studien (dvs. extrakapsulär växt, mikrosatellitosis och/eller fler än 3 positiva portvaktsskörtlar eller melanom i huvud-halsområdet), vilket stödjer ultraljudsuppföljning även för dessa patienter [203].

Sammanfattningsvis ger studierna stöd för att avstå från lymfkörtelutrymning vid positiv portvaktsskörtel. De patienter som inte genomgår kompletterande körtelutrymning bör följas regelbundet med kliniska kontroller samt ultraljud av lokalen för portvaktsskörteln var 6:e månad i 3 år. Alla patienter med positiv portvaktsskörtel bör diskuteras på MDK.

Fjärrmetastasutredning före portvaktsskörtelbiopsi rekommenderas generellt inte. Vid stadium III-sjukdom ($\geq N1$), före en eventuell lymfkörtelutrymning eller inför adjuvant systemisk onkologisk behandling rekommenderas dock radiologisk fjärrmetastasutredning. Se även avsnitt [11.2.3 Fjärrmetastasutredning](#).

11.2.2 Lymfkörtelutrymning

Patienter med cytologiverifierade lymfkörtelmetastaser (s.k. klinisk regional sjukdom) bör genomgå fjärrmetastasutredning. Om denna endast visar regional sjukdom bör lymfkörtelutrymning genomföras; exstirpation av enbart den misstänkta metastasen är ett otillräckligt kirurgiskt ingrepp [127, 204]. Om

patienten tidigare opererats med portvaktsskörtelbiopsi inkluderas om möjligt det gamla ärrer efter det ingreppet vid lymfkörteldissektionen.

Vid halslymfkörtelmetastasering bör i första hand ett selektivt ingrepp göras [205]. Vilka och hur många halslymfkörtelstationer (regioner) som omfattas beror på lokalisering och antal patologiska lymfkörtlar. Man bör ange vilka regioner som utrymms och vilka anatomiska strukturer som sparats [206]. Undvik om möjligt en klassisk ”radical neck dissection” (där n. accessorius, v. jugularis externa och m. sternocleidomastoideus avlägsnas tillsammans med lymfkörtlar och fett), om inte metastasbördan och växtsättet indicerar detta.

Vid axillutrymning bör utrymningen omfatta nivå I–III. Dissektion medialt om mediala randen av musculus pectoralis minor garanterar att man nått upp i nivå III. En nyligen publicerad studie visade att ingen av patienterna som genomgick utrymning till följd av en positiv portvaktsskörtel hade patologiska körtlar i nivå III, medan 17 % av patienterna som opererades pga. klinisk metastas hade patologiska körtlar i nivå III [207].

En inguinal lymfkörtelutrymning rekommenderas vid körtelmetastaser i lumsken. Inguinal lymfkörtelutrymning innebär att avlägsna all vävnad med samtliga lymfkörtlar i trigonum inguinale (femorale) plus lymfkörtlar utefter proximala vena saphena magna, upp mot pubis och övre delen av den yttliga aponeurosen för musculus obliquus externus. PET-DT (positronemissionstomografi med DT) rekommenderas för bedömning av om de iliakala lymfkörtlarna bör tas med i utrymningen. Om PET-DT talar emot spridning behöver inte ingreppet utökas med en iliakal utrymning, eftersom detta bedöms öka risken för sårkomplikationer och lymfödem i benet.

11.2.3 Fjärrmetastasutredning

Patienter med lymfkörtelmetastas (både kliniskt upptäckt och vid positiv portvaktsskörtel) bör genomgå fjärrmetastasutredning innan en eventuell lymfkörtelutrymning genomförs. Utredningen bör ske med helkropp-PET-DT med intravenös kontrastförstärkning omfattande området från hjässan till och med låren. Undersökningen bör inkludera benen om primärtumören var lokaliserad på nedre extremiteterna eller om det finns klinisk misstanke om spridning dit. Vid önskad kartläggning av eventuell metastasering till hjärnan krävs en separat DT hjärna, alternativt magnetresonanstomografi (MRT) hjärna som är en känsligare undersökning. För att fånga upp specifika lungfrågeställningar kan DT torax i inandat läge även utföras i samband med PET-DT. Som alternativ till fjärrmetastasutredning kan DT torax-buk, DT huvud-hals och DT hjärna utföras före lymfkörtelutrymningen.



Om patienten har generaliserad sjukdom bör patienten diskuteras på MDK för ställningstagande till systemisk behandling, och lymfkörtelutrymning behöver då inte genomföras.

11.3 Bilddiagnostik vid melanom

Vid malignt melanom görs en radiologisk utredning för att:

- kartlägga lymfatiskt avflöde från tumörområdet och identifiera portvaktsskörteln
- påvisa metastasering till regionala lymfkörtlar
- påvisa fjärrmetastasering och synkrona tumörer
- upptäcka och kartlägga primärtumören när tumören inte är primärt exciderad eller tumörlokaliseringen är okänd: dess storlek, läge, utbredning och infiltration i omgivande strukturer.

Metoderna för detta är portvaktsskörtelskintigrafi, (DT), PET-DT, MRT och ultraljud.

11.3.1 Portvaktsskörtelskintigrafi

Portvaktsskörtelskintigrafi kartlägger lymfatiskt avflöde från tumörområdet och bör erbjudas patienter med invasivt melanom > 1,0 mm.

Portvaktsskörteln är definitionsmässigt den första lymfkörteln som dränerar det hudområde där primärtumören sitter, och den är därför bästa stället att selektivt leta efter metastasering. Metoden innebär injektion av kolloid som märkts med radioaktivt teknetium för visualisering av dränagevägar och lokalisation av portvaktsskörteln. Dessutom används en blå färg (Patent Blue V®) som injiceras på samma sätt som isotopen för att lättare identifiera portvaktsskörteln under operationen. Kombinationen av blå färg och teknetiuminmärkt kolloid rekommenderas. Det är särskilt viktigt vid bålmelanom som kan ha flera alternativa dränagevägar.

Portvaktsskörtlar definieras som de körtlar som är blåfärgade och de körtlar som är radioaktiva (där gränsen brukar anges som de lymfkörtlar med en radioaktivitet > 10 % av den mest radioaktiva körteln).

För säkrare anatomisk lokalisation av portvaktsskörtlar i huvud- och halsregionen, och vid behov även på andra lokaler, används avbildning med SPECT, tillsammans med DT, som ger en anatomisk korrelation till teknetiumkolloidens fördelning. Detta är viktigt på grund av varierande lymfdränage med

multipla lymfkörtelstationer. Injektion av blå färg är inte obligatoriskt i huvud- och halsregionen, men kan framför allt vara av nytta vid lokalisation av portvaktsskörtlar i parotis.

Portvaktsskörtelstatus är en stark prognostisk faktor med stort tilläggsvärde till tumörtjocklek.

Portvaktsskörtelskintigrafi har följande fördelar:

- Metoden finns på många sjukhus och är oftast tillgänglig
- Metoden kartlägger lymfatiskt avflöde från tumörområdet
- Portvaktsskörtelstatus är en stark prognostisk faktor med stort tilläggsvärde till tumörtjocklek
- Risken för klaustrofobi är minimal
- Pacemaker, nervstimulatorer m.m. utgör ingen kontraindikation.

Portvaktsskörtelskintigrafi har följande nackdelar:

- Patienten utsätts för joniserande strålning.
- Undersökningen kartlägger lymfatisk avflödesväg, men ger i sig ingen information om tumörspridning. Detta kräver histopatologisk analys av bortopererade lymfkörtlar.

11.3.2 Datortomografi (DT)

Datortomografi är en datoruträknad röntgenbild som med modern multidetektortechnik ger bilder i valfria plan med valbar tjocklek av snitt. Den görs med intravenös kontrastmedelstillförsel och är en metod som snabbt avbildar stora delar av kroppen och kan påvisa klinisk ockult regional metastasering och/eller fjärrmetastasering.

En bildtagning räcker, som efteråt rekonstrueras till nya bilder i tre vinkelräta plan med valfri (oftast 2–3 mm) snittjocklek. Vid önskad kartläggning av eventuell metastasering till hjärnan krävs en separat undersökning med DT hjärna, planerad och utförd utifrån frågeställningen. DT hjärna kan också utföras tillsammans med DT torax-buk i samma undersökningssession.

DT har följande fördelar:

- Metoden finns på alla sjukhus, och den är oftast, till skillnad från PET-DT, tillgänglig snabbt och till ett relativt lågt pris.
- Hela kroppen kan avbildas vid samma undersökning.
- Bildtagningen går snabbare än vid PET-DT och MRT, vilket är en stor fördel för att undvika rörelseoskärpa.



- DT-tunneln är kortare och öppnare än vid PET-DT och MRT, vilket ger minimal risk för klaustrofobi.
- Pacemaker, nervstimulatorer m.m. utgör ingen kontraindikation, till skillnad från vid MRT.
- DT ger låg kostnad för avbildning.

DT har följande nackdelar:

- Patienten utsätts för joniserande strålning.
- Patienten får intravenöst kontrastmedel, som belastar njurarna.
- Tandfyllningar och annan metall i kroppen ger utbredda skymmande artefakter.
- Vävnadskontrasten är oftast något sämre än vid MRT. Välj därför MRT vid kartläggning av perineural eller intrakraniell tumörväxt.
- DT har sämre sensitivitet än PET-DT för att påvisa metastasering.

11.3.3 PET-DT

Metoden kombinerar positronemissionstomografi (PET) med DT och är en helkroppsundersökning. En positronemitterande radionuklid, fluor-18 (¹⁸F) med 110 minuters halveringstid, konjugeras med druvsockeranalogen deoxyglukos till fluorodeoxyglukos (FDG), vars metabolism man vill studera. Vävnadsupptaget beror på den höga metabola aktiviteten i tumörcellerna, men upptaget är inte tumörspecifikt, och även inflammatoriska förändringar och infektioner uppvisar FDG-upptag. PET avbildar FDG-fördelningen i kroppen, medan samtidig DT med diagnostisk kvalitet lokaliserar FDG-upptag och diagnostiserar och differentierar tumörvävnad från fysiologiska metabola fynd. DT i samband med PET ska optimalt utföras med intravenös kontrastförstärkning, men kan utföras med icke kontrastförstärkt lågdosprotokoll om det finns en aktuell (senaste veckorna) DT av hals-torax-buk med intravenös kontrastförstärkning.

PET-DT kombinerar således både funktionell och anatomisk information. Metoden kan därför med hög känslighet identifiera tumörer, metastaser och återfall. Inflammatoriska förändringar som uppstår efter kirurgi eller strålbehandling, eller av annan icke-tumörrelaterad orsak, kan emellertid ibland leda till falskt positiva eller falskt negativa fynd på PET-DT. Därför bör PET-DT helst utföras cirka 8–10 veckor efter utfört ingrepp. Om inte tidigare undersökning går att undvika, informera noggrant i remissens anamnestext vilken typ av ingrepp som blev utfört och när det utfördes för att undvika feltolkning. Vid uppföljning av patienter som är behandlade med immunterapi

kan behandlingsorsakad inflammation ge upphov till ökat FDG-upptag i tumörförändringar och lätt storleksökning som kan betingas av inflammatoriska tillstånd eller representera pseudoprogres. Det är viktigt att fall med misstanke om inflammatorisk förändring eller pseudoprogres identifieras och följs upp vid MDK.

PET-DT har följande fördelar:

- PET-DT kan användas vid klinisk metastasmissstanke, för identifiering av okänd primärtumör och som behandlingskontroll.
- PET-DT kan användas för att stadieindela högrisktumörer.
- PET-DT kan användas för att utesluta eller konstatera generaliserad sjukdom hos patienter med positiv portvaktsskörtel före kirurgi av körtelmetastisering för att utesluta generaliserad sjukdom.
- PET-DT har hög sensitivitet och högt negativt prediktivt värde.

PET-DT har följande nackdelar:

- Patienten får en extra hög stråldos eftersom positronstrålande isotop används utöver röntgenstrålning.
- Man tillför intravenöst kontrastmedel, som belastar njurarna.
- Positronstrålande isotoper är kortlivade, vilket gör att PET-DT kräver mycket logistik och därför inte är tillgänglig överallt.
- PET-DT är inte användbart för att bedöma tumörspridning till hjärnan pga. hjärnans höga glukosmetabolism. Här krävs kontrastförstärkt DT eller MRT.
- PET-DT kan ibland leda till kompletterande undersökningar pga. falskt positiva fynd.
- Mycket små eller nekrotiska metastaser är svårvärderade och kan leda till falskt negativa fynd.
- PET-DT ger högre kostnad för avbildning än DT och MRT.

11.3.4 Magnetisk resonanstomografi (MRT)

Magnetisk resonanstomografi är en undersökning som utförs i en stor (statisk) elektromagnet, i vilken spolar genererar temporära mindre fält. Metoden avbildar hur väteatomkärnor rör sig i de starka magnetfälten när de stimuleras av radiovågor.



MRT har följande fördelar:

- MRT kan användas som behandlingskontroll vid hjärnmetastasering.
- MRT ger mycket bra bildkontrast i mjukdelar och är därför bästa metod för att avbilda perineural tumörväxt, engagemang av hjärnhinnor och skallbasen och tumörutbredning i slemhinnorna samt för att påvisa återfall i tidigare opererade vävnad.
- Bedömningen av halsens lymfkörtelstationer kan utföras med MRT, särskilt hos unga, och om samtidigt avbildning av primär tumörutbredning i huvud- och halsregionen eftersträvas.
- Metalltandlagningar och tandimplantat ger vid MRT mindre utbredda artefakter än vid DT.
- Metoden ger ingen joniserande strålning till patienten.

MRT har följande nackdelar:

- MRT är mer tidskrävande än DT. Detta gör att t.ex. andning, sväljning och pulsationer kan ge rörelseartefakter, särskilt om undersökningsområdet är stort.
- MRT är inte en lämplig metod för att upptäcka lungmetastaser.
- MRT-tunneln är lång och trång; vissa patienter får en känsla av klaustrofobi.
- Pacemaker, cochleaimplantat, medicinpumpar m.m. kan utgöra kontraindikation mot MRT. För detaljer om MRT-säkerhet och olika implantat hänvisas till webbplatsen www.mrisafety.com av Frank Shellock.
- MRT ger högre kostnad för avbildning än DT men lägre än PET-DT.

11.3.5 Ultraljud

Ultraljud används för att följa patienter med positiv portvaktscörtel som inte genomgått körtelutrymning. Vid ultraljudsdiagnostik bör bedömning ske av lymfkörtelns form, arkitektur, storlek och ekogenicitet. Rund form, icke bevarad fetthilus och hypoeekogenicitet ökar risken för metastasering. Lymfkörtelns storlek bör värderas i förhållande till lokalisation och övriga karakteristika. Exempelvis inger en 1,5 cm stor ljumsklymfkörtel med oval form, bevarad fetthilus och ordinär ekogenicitet låg sannolikhet för metastasering, jämfört med en 7 mm stor lågekogen, rund lymfkörtel utan bevarad fetthilus som är malignitetssuspekt. Storleksökning är ett observandum men bör värderas tillsammans med andra beskrivna karakteristika. Ultraljud är en säker, snabb och billig metod för vägledning vid biopsi av metastaser. Biopsi bör utföras efter granskning av tidigare DT eller PET-DT och planeras utifrån denna.

Ultraljud har följande fördelar:

- Ultraljud kan identifiera subkliniska metastaser i lymfkörtlar, även om sensitiviteten är låg.
- Ultraljud med intravenöst kontrastmedel kan göra det lättare att karakterisera metastasmissstänkta förändringar i parenkymatösa organ och ger möjlighet att vägleda biopsi av dessa.
- Ingen joniserande strålning används.
- Ultraljud ger låg kostnad för avbildning.

Ultraljud har följande nackdelar:

- Ultraljud avbildar ett begränsat område.
- Ultraljud är inte en lämplig metod för att upptäcka lungmetastaser.

11.3.6 Viktigt att notera om kontrastmedel

För detaljer om användning av kontrastmedel hänvisas till Svensk Förening för Medicinsk Radiologi: slf.se/sfmr/.

Följande är viktigt att notera:

- Både jodkontrastmedel vid DT och gadoliniumkontrastmedel (Gd) vid MRT kan påverka njurfunktionen negativt. Vid skattad glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 45 ml/min. eller andra multipla riskfaktorer för kontrastmedelsnefropati (KMN) bör man försöka undvika att utföra undersökningar samma dag. Om man vill utvärdera eventuell KMN och njurfunktionsnedsättning av en undersökning måste man vänta minst 2 dagar för förnyad kreatininprovtagning.
- Vid skattat GFR ≥ 60 ml/min. och inga andra riskfaktorer för KMN kan undersökningar med jod- och Gd-kontrastmedel utföras samma dag. Vid sena kontrastmedelsreaktioner blir det dock svårare att bedöma vilket kontrastmedel patienten kan ha reagerat emot.
- Vid kraftigt nedsatt njurfunktion GFR < 30 ml/min. bör intravenös kontrastförstärkning helt undvikas vid DT eller PET-DT för att inte ytterligare skada njurarna. Vid GFR 30–45 ml/min. bör en individuell nytta-riskbedömning göras, och vid beslut om intravenös kontrastförstärkning behöver oftast kontrastmedelsmängden reduceras.
- Tillförsel av Gd-kontrastmedel vid nedsatt njurfunktion kan leda till den sällsynta men allvarliga komplikationen nefrogen systemisk fibros.
- Ange på remissen om patienten har nedsatt njurfunktion, diabetes, metforminbehandling eller kontrastmedelsallergi.



- Vid kontraindikation mot intravenöst kontrastmedel på DT och MRT, kan en MRT-undersökning utan intravenöst kontrastmedel ofta upptäcka tumör bättre än DT.
- DT-kontrastmedel bör inte ges vid misstänkt tyreoidcancer där behandling med radioaktiv jod kan komma i fråga.

11.4 Behandling vid lokoregionalt återfall

Rekommendationer och evidens

- Lokalt återfall efter icke-radikal primäroperation bör excideras enligt riktlinjerna för primärt melanom. (+/++)
- Lokalt återfall efter primäroperation med adekvata excisionsmarginaler bör endast excideras med histopatologiskt fria marginaler. (+/++)
- Kirurgi efter ett strikt lokalt återfall bör kombineras med portvaktsskörtelbiopsi om detta inte gjordes i samband med den primära operationen. (+/++)
- Vid återfall eller kliniskt upptäckt regional körtelmetastasering rekommenderas neoadjuvant behandling följt av lymfkörtelutrymning efter utredning av fjärrmetastasering. (+++)
- Enstaka in transit-metastaser eller satellitmetastaser bör excideras med endast histopatologiskt fria marginaler. (+/++)
- Återfall med multipla eller snabbt växande in transit-metastaser på extremiteter bör i första hand behandlas med isolerad hyperterm perfusion. (+++)
- Vid inoperabla in transit-metastaser kan systemisk och/eller lokoregional behandling ges. (+\++)
- Registrering i IPÖ för melanom rekommenderas för patienter med konstaterat lokoregionalt återfall samt vid operation av lokoregionalt återfall Recidiv rapporteras via kvalitetsregistrets uppföljnings- och recidivformulär eller i IPÖ.

Lokala återfall förekommer hos ett par procent av alla patienter med melanom, och frekvensen ökar med tjockleken på den primära tumören. Man bör skilja mellan lokala återfall som beror på att primärtumören inte exciderats radikalt och de återfall som kommer trots adekvata marginaler vid utvidgad excision [208]. De senare (satellit- eller in transit-metastaser) beror på lymfogen spridning med en betydande negativ inverkan på överlevnaden [209-211].

11.4.1 Återfall i det primära ärrområdet

Återfall i ärrvävnaden efter inadekvat initial excision beror oftast på kvarvarande tumör efter den primära resektionen. Vanligtvis är huden i direkt anslutning till ärret engagerad. Samma rekommendationer som vid primärexcision bör följas om det är ett strikt lokalt återfall i ärrvävnaden.

Återfallet klassificeras som stadium II-sjukdom [204] om fjärrmetastasutredningen enligt nedan utfaller negativ. Portvaktsskörtelbiopsi kan övervägas om detta inte genomförts vid den primära operationen [212]. Återfallet klassas som en satellit- eller in transit-metastas om det finns ett avstånd med vanlig hud mellan ärret och återfallet. Återfall som bedöms som satellit- eller in transit-metastaser, se avsnitt [11.4.2 Satellitmetastaser och in transit-metastaser](#), klassificeras som stadium III-sjukdom om fjärrmetastasutredningen utfaller negativ.

Patienterna bör genomgå fjärrmetastasutredning med FDG-PET-DT (alternativt DT) enligt avsnitt [11.2.3 Fjärrmetastasutredning](#) före en eventuell operation.

11.4.2 Satellitmetastaser och in transit-metastaser

Definitionsmässigt är satellitmetastaser lymfogena metastaser inom en radie på 2 cm från den primära tumören (ärret), och in transit-metastaser finns > 2 cm från den primära tumören [213]. Det finns dock ingen skillnad i prognos eller behandling, och båda tillstånden brukar numera därför klassificeras som in transit-metastaser och klassificeras som stadium III-sjukdom [209]. Patienterna bör genomgå fjärrmetastasutredning med FDG-PET-DT (alternativt DT) enligt avsnitt [11.2.3 Fjärrmetastasutredning](#) före eventuell operation för att utesluta generaliserad sjukdom [204]. Behandlingens mål är lokoregional kontroll av sjukdomen, och radikal excision med histopatologiskt fria marginaler är det bästa sättet att hantera enstaka återfall [214]. Det finns inga belägg för att vida marginaler har betydelse. Portvaktsskörtelbiopsi kan övervägas om detta inte gjorts tidigare [215].

Vid multipla eller frekventa återfall av in transit-metastaser bör patienten utredas för regional körtelmetastaser och fjärrmetastaser enligt avsnitt [11.2.3. Fjärrmetastasutredning](#). Återfallens lokalisering har betydelse för hur de bör hanteras. Vid lokalisering till extremiteter rekommenderas isolerad hyperterm perfusion (ILP) (se nedan). Behandlingen av utbredda och snabbt progredierande in transit-metastaser utanför extremiteterna är svår och måste individualiseras och diskuteras på MDK. Behandlingen omfattar i första hand systemisk behandling [214] alternativt lokala behandlingar, såsom



strålbehandling [127], elektrokemoterapi [216] eller nya intratumorala injektioner med onkolytiskt virus (T-VEC) [217]. Se även avsnitt 12.3 [Systemisk behandling vid spridd, icke-operabel sjukdom](#) och [kapitel 12 Systemisk behandling](#).

11.4.3 Lymfkörtelåterfall

Patienter som tidigare opererats för melanom bör alltid misstänkas ha körtelmetastaser om en patologiskt förstörad körtel upptäcks vid ett kontrollbesök. Utredning bör i första hand ske med finnålsbiopsi för att bekräfta diagnosen. En ultraljudsledd mellannålsbiopsi bör utföras om inte finnålspunktion ger diagnosen. Skulle man trots dessa åtgärder inte ha nått diagnos, men ändå misstänker metastas, kan man göra en kirurgisk biopsi. Snittföringen måste vara sådan att den inte påverkar möjligheterna till radikal utrymning av körtelstationen ”en bloc” [127, 214]. Kirurgisk biopsi tycks öka risken för nya återfall i operationsområdet och bör således helst undvikas [218].

Exstirpation av enbart den misstänkta metastasen är ett otillräckligt kirurgiskt ingrepp. Patienterna ska diskuteras på MDK avseende neoadjuvant behandling och patienten ska därefter genomgå lymfkörtelutrymning [127, 204]. Om patienten tidigare har opererats med lymfkörtelutrymning bör återfallet om möjligt excideras radikalt [204, 214].

11.4.4 Isolerad hyperterm perfusion (isolated limb perfusion, ILP)

Isolerad hyperterm perfusion (isolated limb perfusion, ILP) med melfalan (ett cytostatikum) är standardbehandling vid in transit-metastaser och satellitmetastaser på extremiteter [127, 204, 214]. Behandlingen ger objektiv respons hos cirka 90 % av patienterna, och komplett remission hos cirka 60 % [219]. Återfall efter tidigare ILP kan behandlas med ny ILP, och förväntad respons är väsentligen densamma som vid första behandlingen [220]. Tillägg av tumörnekrosfaktor alfa (TNF-alfa) till melfalan vid primär ILP ger inte högre respons eller längre behandlingssvar jämfört med enbart melfalan. Dock finns viss evidens för att TNF-alfa ger högre respons vid perfusion av stora tumörer (> 3 cm) och behandling av återfall efter tidigare ILP [214].

Vid radikalt exciderat förstagångsåterfall av in transit-metastaser har en prospektiv randomiserad studie visat en förlängd tid till lokalt återfall med tillägg av ILP som adjuvant behandling (sjukdomsfri överlevnad 10 jämfört med 17 månader), men ingen skillnad i total överlevnad [221]. Profylaktisk ILP vid högriskmelanom har i en randomiserad studie inte visat någon effekt på

sjukdomsförloppet [222]. Adjuvant ILP rekommenderas därför inte som rutin, men kan övervägas vid täta återfall där den senaste excisionen exempelvis inte varit radikal.

ILP ger god palliation i form av lokal sjukdomskontroll, men förlänger inte överlevnaden vid återfall av extremitetsmelanom [214]. ILP har låg komplikationsfrekvens om den utförs vid centrum som är specialiserade på behandlingen [214, 223]. I Sverige är behandlingen centraliserad till Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

Isolerad hyperterm infusion (isolated limb infusion, ILI) är ett annat och enklare sätt att ge regional cytostatikabehandling. Inga randomiserade studier har jämfört ILI med ILP. En studie som jämfört två större material visar en lägre respons för ILI men med samma typ av toxicitet. Således rekommenderas i första hand ILP.

Patienterna bör genomgå fjärrmetastasutredning med FDG-PET-DT (alternativt DT) enligt avsnitt [11.2.3 Fjärrmetastasutredning](#) före en eventuell behandling med ILP.



KAPITEL 12

Systemisk behandling

Rekommendationer

- Registrering i IPO för melanom rekommenderas vid start och uppföljning av adjuvant eller palliativ systemisk onkologisk behandling samt vid strålbehandling. Även patienter med generaliserad sjukdom utan planerad behandling kan registreras.
- [Common Terminology Criteria for Adverse Events](#) (CTCAE)-skalan bör användas för gradering av biverkningar i samband med onkologisk behandling.
- Patienter med högriskmelanom (stadium IIB–C, III eller IV) bör om möjligt tillfrågas angående inklusion i klinisk prövning av nya behandlingar.

12.1 Neoadjuvant behandling

Rekommendation

- Neoadjuvant behandling rekommenderas vid resektabelt kliniskt metastaserat kutant inklusive akralt melanom. Rekommendationen gäller inte för resektabel hjärnmetastaserad sjukdom eller mukosala melanom. Neoadjuvant behandling bör inte ändra det sedvanliga kirurgiska ingreppet. Operation sker inom 2–4 veckor efter den sista infusionen. Deltagande i Grand SLAM-studien rekommenderas för de patienter som är aktuella för adjuvantbehandling.
- Neoadjuvant behandling kan ges antingen som monoterapi eller som kombinationsbehandling. I valet av behandling bör den högre risken för toxicitet med kombinationsimmunoterapi vägas in. Oavsett val av behandlingsupplägg ges, när indicerat, adjuvant behandling så att den totala behandlingstiden (inklusive de neoadjuvanta behandlingarna) motsvarar 1 år. Adjuvant behandling rekommenderas inte vid komplett eller nästan komplett patologisk respons.

Vid neoadjuvant monoterapi anses 3 behandlingar med pembrolizumab var 3:e vecka och 2 behandlingar nivolumab var 4:e vecka som likvärdiga

alternativ. Vid utebliven patologisk respons rekommenderas vid BRAFV600E-muterade tumörer adjuvant behandling med dabrafenib + trametinib och för övriga patienter fortsatt behandling med PD-1-hämmare. Vid partiell patologisk respons ges adjuvant pembrolizumab var 3:e vecka alternativt adjuvant nivolumab var 4:e vecka.

Vid neoadjuvant behandling med kombinationsimmunterapi ges 2 behandlingar med ipilimumab i det lägre doseringsalternativet tillsammans med nivolumab var 3:e vecka. Vid utebliven eller partiell patologisk respons rekommenderas vid BRAFV600E-muterade tumörer adjuvant behandling med dabrafenib + trametinib. För patienter med tumörer utan V600E-mutation rekommenderas fortsatt adjuvant immunterapi som monoterapi med pembrolizumab var 3:e eller nivolumab var 4:e vecka. Oavsett adjuvantregim så ska patienten få totalt 1 års systemisk behandling.

- Fjärrmetastasutredning rekommenderas inför start av neoadjuvant behandling och inför operationen. Förnyad radiologi kan övervägas inför den adjuvanta behandlingen om den påbörjas > 8 veckor efter den senaste undersökningen. Därefter sker uppföljning och kontroller enligt rutin.
- MDK rekommenderas inför start av behandling, inför operation och postoperativt.

Fas-2-studien SWOG S1801, där melanom i huden, akralt och mukosalt ingick, men inte patienter med hjärnmetastaserad sjukdom, har visat att den händelsefria överlevnaden (event-free survival) var signifikant längre för patienterna som erhöll 3 cykler med neoadjuvant pembrolizumab var 3:e vecka jämfört med patienterna som enbart erhöll adjuvant behandling med pembrolizumab (HR 0,58; 95 % KI 0,39–0,87, $p = 0,004$). Den 2-åriga händelsefria överlevnaden var 72 % för gruppen som erhöll neoadjuvant behandling och 49 % för de som erhöll adjuvant behandling [224].

I fas-3-studien NADINA randomiserades patienter med stadium III-sjukdom till experimentarm med 2 cykler med kombinationsimmunterapi givna var 3:e vecka preoperativt med ipilimumab i en låg dos (fast dos på 80 mg) och PD-1-hämmare (fast dos på 240 mg) och standardarm med direkt kirurgi följt av PD-1-hämmarbehandling under 12 månader. Vårdprogramgruppen bedömer att det också är rimligt att ge behandlingen baserad på vikt (ipilimumab 1 mg/kg och nivolumab 3 mg/kg). Komplet (inga kvarvarande viabla tumörceller) eller nästan komplett (≤ 10 % kvarvarande viabla tumörceller) patologisk remission



uppnåddes för över hälften av patienterna och då gavs ingen adjuvantbehandling. I annat fall gavs 10 månaders postoperativ behandling, vid BRAF-muterad tumör med dabrafenib + trametinib medan övriga erhöll singelbehandling med PD-1-hämmare. Den händelsefria överlevnaden vid 18 månader var 81 % och för kontrollgruppen 54 %. 30 % av de patienter som fick kombinationsimmunterapi utvecklade en immunrelaterad grad 3–4 toxicitet mot 15 % för kontrollgruppen [225].

Andra studier med neoadjuvant behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab vid stadium III-melanom, alternativt med dabrafenib och trametinib vid operabelt BRAF-muterat stadium III–IV-melanom, har visat positiv effekt på återfallsfri överlevnad. [226-230].

12.2 Adjuvant systemisk behandling

Rekommendationer och evidens

- Hos patienter som är aktuella för systemisk adjuvant behandling bör tumören analyseras för eventuell förekomst av BRAFV600-mutation.
- Adjuvant behandling med PD-1-antikropp (nivolumab) leder till en minskad risk för återfall för patienter med stadium IIIB–C-melanom och radikalt opererat stadium IVA–C-melanom (AJCC 7). (++++)
- Adjuvant behandling med PD-1-antikropp (pembrolizumab) leder till en minskad risk för återfall för patienter med stadium III-melanom. (++++)
- Adjuvant behandling med BRAF-hämmare i kombination med MEK-hämmare (dabrafenib och trametinib) leder till en minskad risk för återfall för patienter med BRAF-muterat stadium III-melanom. (++++)
- Om tumören uppvisar BRAFV600E-mutation bör ett års adjuvant behandling med dabrafenib + trametinib övervägas vid stadium IIIC – D (++++).
Adjuvant behandling med dabrafenib + trametinib vid V600K-mutation och/eller vid stadium IIIA–B rekommenderas inte.
- Adjuvant behandling bör förankras vid MDK, se [kapitel 10 Multidisciplinär konferens \(MDK\)](#).
- Oavsett tumörens BRAF-mutationsstatus bör ett års adjuvant behandling med PD-1-antikropp (nivolumab eller pembrolizumab) övervägas vid stadium IIIC–D (++++).

- Adjuvant behandling med nivolumab eller pembrolizumab kan övervägas för patienter med radikalt opererat stadium IVA-C-melanom (AJCC 8).
- Samtliga patienter som är aktuella för adjuvant immunterapi enligt ovan bör övervägas för inklusion i Grand SLAM-studien. Studiens syfte är att undersöka om 6 månaders behandling är lika effektiv som 12 månader och patienter i stadium IIB-C, III och IVA-C kan inkluderas. Patienter med stadium IIC med negativ portvaktscörtel samt stadium IIIB bör övervägas för inklusion i Grand SLAM-studien och erbjuds i dagsläget endast adjuvant behandling vid studiedeltagande.
- Adjuvant behandling med nivolumab eller pembrolizumab kan övervägas vid ALM.
- Adjuvant behandling med nivolumab eller pembrolizumab rekommenderas inte för mukosala melanom.
- Adjuvant behandling oavsett med PD-1-hämmare eller med BRAF- + MEK-hämmare bör påbörjas inom 12 veckor efter senaste operationen och pågå i 1 år.
- Det är lämpligt att låta patienter genomgå helkroppss-FDG-PET-DT alternativt DT torax-buk-hjärna efter 6 månaders adjuvant behandling.
- Adjuvant behandling med CTLA-4-blockare, interferon eller BRAF-hämmare i singelbehandling rekommenderas inte på grund av den begränsade effekten på överlevnaden och/eller uttalade biverkningar. (++++)
- De läkemedel, förutom interferon, som tas upp i detta avsnitt beskrivs närmare i texten i avsnitt [12.3 Systemisk behandling vid spridd, icke-operabel sjukdom](#).

12.2.1 Adjuvant behandling med PD-1-hämmare

I en randomiserad fas III-studie jämfördes adjuvant behandling med PD-1-hämmaren (programmerad dödscellsreceptor 1-hämmare) nivolumab i dosen 3 mg/kg varannan vecka med ipilimumab i högdos (10 mg/kg intravenöst var 3:e vecka x 4, följt av underhållsbehandling var 12:e vecka) för patienter som radikalopererats för melanom (stadium IIIB, IIC och IVA-C enligt AJCC 7) [231]. Behandlingarna gavs i 1 år, och den återfallsfria överlevnaden var signifikant bättre för gruppen som fick PD-1-hämmaren som också tolererades bättre än ipilimumab. Den återfallsfria överlevnaden vid 1 år var i median 70,5 % (95 % KI 66,1–74,5) i nivolumabgruppen jämfört med 60,8 % (95 % KI 56,0–65,2) i ipilimumabgruppen (HR 0,65; 95 % KI 0,51–0,83; P <0,001). Denna skillnad var inte statistiskt signifikant i subgruppen med satellit- eller



in transit-metastasering (HR 0,73; 95 % KI 0,47–1,12). Senare presenterade resultat från en delstudie stödjer adjuvantbehandling för dessa patienter [232]. Behandlingsrelaterade grad 3–4-biverkningar rapporterades hos 14,4 % i nivolumabgruppen jämfört med 45,9 % i ipilimumabgruppen, där 42,6 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkningar jämfört med 9,7 % i nivolumabgruppen. Denna studie visar således en bättre effekt på sjukdomsfri överlevnad och färre allvarliga biverkningar vid adjuvant behandling med nivolumab, jämfört med ipilimumab. Vid fyraårsuppföljningen fanns ingen signifikant skillnad i totalöverlevnad mellan grupperna [233]. Detsamma gäller vid en uppföljningstid på 5 år i median [234].

I studien ingick inte stadium IIIA enligt den tidigare stadiindelningen AJCC 7, men enligt den nuvarande stadiindelningen AJCC 8 bör ett mindre antal patienter (n = 43) omklassificeras till stadium IIIA [12, 13, 160]. Stadium IIIA definieras utifrån den nuvarande stadiindelningen AJCC 8 som pT-stadium pT1a–b samt pT2a med N-stadium N1–2a [13, 160]. Det finns därför stor osäkerhet om effekten av adjuvant behandling för denna grupp. Stadium IIIA har enligt den nuvarande stadiindelningen i AJCC 8 god prognos [235].

PD-1-hämmaren pembrolizumab i dosen 200 mg var 3:e vecka jämfördes med placebo i en randomiserad fas III-studie för patienter som radikalopererats för melanom (stadium IIIA–C, AJCC 7) [236]. I denna studie krävdes, för IIIA, tumörbörda > 1 mm i portvaktsskörtelbiopsi för att inkluderas. [237]. Vid en genomsnittlig uppföljningstid på 7 år var den fjärrmetastasfria överlevnaden 54 % för de som fått PD-1-hämmare mot 42 % i placebogruppen medan totalöverlevnadsresultat ännu ej rapporterats [238]. En svensk registerstudie har undersökt melanomspecifik överlevnad och totalöverlevnad före och efter införandet av systemisk adjuvantbehandling och har inte kunnat påvisa några signifikanta skillnader [239].

Behandlingsrelaterade grad 3–4-biverkningar var högre i pembrolizumabgruppen jämfört med placebo (14,7 % jämfört med 3,4 %) och var jämförbara med tidigare kända biverkningar vid behandling med PD-1-hämmare.

I dessa studier påbörjades behandling inom 12 respektive 13 veckor efter operationen, och patienter med ögonmelanom ingick inte i studierna. Effekten av adjuvant behandling med nivolumab har inte visat signifikanta resultat på den återfallsfria överlevnaden för mukosala melanom vid stadium III. Mukosala melanom ingick inte i studien med adjuvant pembrolizumab. En mindre andel patienter med ALM ingick i studien som jämförde adjuvant nivolumab med ipilimumab.

I den dubbelblinda fas II-studien Immuned randomiserades patienter (n = 167) som radikalbehandlats (kirurgi eller strålbehandling) för malignt melanom i stadium IV till behandling med nivolumab + ipilimumab, nivolumab eller placebo. [240, 241]. Vid 4-årsuppföljningen var den recidivfria överlevnaden 64 % (nivolumab + ipilimumab), 31 % (nivolumab) och 15 % placebo) och skillnaderna mellan de patientgrupper som fick immunterapi var signifikanta jämfört med placebogruppen. Totalöverlevnaden vid samma tidpunkt var i kombinationsgruppen 84 %, i nivolumabgruppen 73 % medan 63 % i kontrollgruppen var vid liv och skillnaden mellan kombinationsgruppen och placebogruppen var statistiskt signifikant [242].

De första resultaten från en randomiserad fas III-studie i vilken patienter med tjocka primära melanom utan lymfkörtelspridning (stadium IIB och C) randomiserats till placebo alternativt pembrolizumab adjuvant, visar att PD-1-hämmartillägget medför en signifikant förbättring av den återfallsfria överlevnaden [243]. Vid en längre uppföljningstid visar den finala analysen en fjärrmetastasfri överlevnad, en statistiskt signifikant skillnad, 84 % för anti-PD-1-hämmargruppen mot 75 % för placebogruppen [244].

I en annan fas 3-studie var upplägget detsamma förutom att nivolumab istället för pembrolizumab gavs i experimentarmen. Efter en uppföljningstid på minst 8 månader var den recidivfria överlevnaden vid 12 månader 89 % för de antikroppsbehandlade mot 79 % för placebogruppen och denna skillnad var statistiskt signifikant [245].

Det saknas prediktiva markörer för att identifiera patienter som har nytta av behandlingarna.

Varannan eller var 4:e veckas adjuvant behandling rekommenderas för nivolumab enligt EMA:s godkända indikation.

Pembrolizumab är i adjuvantsituationen registrerat för 3-veckors och 6-veckors doseringsintervall.

Sedan november 2018 rekommenderas adjuvant behandling med PD-1-hämmare av NT-rådet.

Diskussion bör ske vid MDK och med patienten vid BRAF-muterat melanom, när adjuvantbehandling är aktuell, avseende typ av behandling (PD-1-hämmare eller trametinib och dabrafenib).



12.2.2 Adjuvant behandling med kinashämmare

I en randomiserad fas III-studie fick patienter med BRAFV600E- eller BRAFV600K-muterat stadium III-melanom adjuvant behandling med dabrafenib 150 mg två gånger dagligen i kombination med trametinib 2 mg en gång dagligen alternativt med placebo i 12 månader efter radikal operation [246]. Den 3-åriga återfallsfria överlevnaden i kombinationsgruppen var 58 % jämfört med 39 % i placebogruppen (HR 0,47; 95 % KI 0,39–0,58; $P < 0,001$). I en preliminär analys efter 3 år var den totala överlevnaden 86 % i kombinationsgruppen och 77 % i placebogruppen (HR 0,57; 95 % KI 0,43–0,79; $P < 0,001$). Biverkningarna (41 % grad 3–4) motsvarade de som rapporterats för kombinationsbehandling vid fjärrmetastaserat (stadium IV) melanom. Den återfallsfria överlevnaden var signifikant högre med adjuvant behandling med dabrafenib och trametinib jämfört med placebo, även vid längre uppföljningstid på 44 månader (HR 0,53; 95 % KI 0,42–0,67) [247]. Vid uppföljningen av den 5-åriga överlevnaden var 52 % av de behandlade patienterna respektive 36 % av patienterna med placebo återfallsfria (HR för återfall eller död 0,51; 95 % KI 0,42–0,61) [248]. Vid en uppföljningstid i median på 100 månader konstaterades att totalöverlevnaden för experimentgruppen inte var statistiskt signifikant högre jämfört med kontrollgruppen. Dock var skillnaden signifikant för den stora subgruppen patienter med BRAFV600E-muterad tumör [249]. Värdet av adjuvant singelbehandling med BRAF-hämmaren vemurafenib undersöktes i fas III-studien BRIM-8, där den sjukdomsfria överlevnaden inte skilde sig signifikant åt mellan grupperna vid ett år [250].

Sedan mars 2019 ingår adjuvant behandling med dabrafenib + trametinib i högkostnadsskyddet med generell subvention efter beslut av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).

12.2.3 Adjuvant behandling med CTLA-4-hämmare

Adjuvant behandling med CTLA-4-antikroppen (cytotoxiskt lymfocytantigen 4) ipilimumab i hög dos (10 mg/kg intravenöst var 3:e vecka x 4, följt av underhållsbehandling var 12:e vecka i 3 år) har inom en randomiserad studie visat förbättrad återfallsfri och total överlevnad jämfört med placebo [251]. Allvarliga (grad 3–4) biverkningar förekom hos över hälften av patienterna i ipilimumabgruppen (54 % totala biverkningar i ipilimumabgruppen jämfört med 26 % i placebogruppen, och 41,6 % immunrelaterade biverkningar i ipilimumabgruppen jämfört med 2,7 % för de som fick placebo).

Värdet av att kombinera ipilimumab och nivolumab i den adjuvanta situationen undersöktes i en stor fas III-studie. Studien var negativ avseende primärt effektmått, eftersom den återfallsfria överlevnaden inte var statistiskt signifikant längre jämfört med i kontrollgruppen som fick nivolumab i singelbehandling [252].

12.2.4 Adjuvant interferonbehandling

Högdos alfa-interferon-2b (HDIFN) i 48 veckor resulterade i signifikant förlängd total och sjukdomsfri överlevnad i en studie, vilket ledde till att adjuvant behandling av högriskmelanom (stadium IIB–C och–III) med HDIFN (Introna) blev godkänd [253]. Dessa goda resultat på totalöverlevnaden har dock inte kunnat reproduceras i senare studier [254, 255].

Adjuvant behandling med interferon i lägre doser har studerats på grund av den höga toxiciteten med HDIFN och har visat förlängd sjukdomsfri överlevnad, men ingen signifikant förlängd total överlevnad [256, 257].

Ulceration i tumören har diskuterats som en möjlig prediktiv markör för interferonbehandling [258].

Adjuvant behandling med interferon är associerad med betydande biverkningar, och livskvalitetsstudier (QoL) visar en signifikant men reversibel nedsättning av samtliga parametrar [259-261].

12.2.5 Adjuvant cytostatikabehandling

Inga moderna prövningar av adjuvant behandling med cytostatika finns, men äldre studier har inte påvisat någon positiv effekt på överlevnaden [262].

12.3 Systemisk behandling vid spridd, icke-operabel sjukdom

Om en patient bedöms ha nytta av onkologisk behandling, bör fjärrmetastasutredning göras med helkroppundersökning med FDG-PET-DT alternativt DT torax-buk-hjärna enligt avsnitt [11.2.3 Fjärrmetastasutredning](#).

Biopsi bör normalt tas för att bekräfta metastaserad sjukdom. S-100b kan då vara förhöjt, men notera att S-100b i plasma inte är validerad som markör för melanomdiagnos eller under uppföljning. Om BRAF-mutationsanalys av patientens melanom inte utförts tidigare bör detta göras (äldre arkiverat



tumörmaterial är användbart, men biopsi från aktuell metastas är att föredra) [263]. Vid okänd primärtumör, ALM, melanom på hud med kronisk solskada och mukosala melanom kan även c-KIT-mutationsanalys utföras för ställningstagande till behandling med c-KIT-hämmare såsom imatinib [264, 265]. Se även avsnittet nedan om kinashämmare vid icke-BRAF-muterat melanom.

Behandlingsupplägg bör förankras på MDK, se [kapitel 10 Multidisciplinär konferens \(MDK\)](#).

Patienter som uppfyller inklusionskriterierna för en studie bör erbjudas deltagande, se RCC:s webbplats [Cancerstudier i Sverige](#).

Palliativ vård kan vara aktuell även som stöd under palliativ onkologisk behandling. Palliativ vård kan också vara ett alternativ till onkologisk behandling. Onkologisk antitumoral behandling rekommenderas i regel inte till patienter med WHO funktionsstatus > 2, och allmäntillståndet bör regelbundet bedömas under behandling. Information om hur palliativ vård fungerar rekommenderas till patienter och närstående tidigt i ett palliativt förlopp. När systemisk behandling övervägs är det viktigt att potentiella biverkningar vägs mot förväntad behandlingsnytta.

Ett flertal nya läkemedel har under senare år introducerats vid avancerad melanomsjukdom. Dessa preparat inkluderar immunologisk behandling med PD-1 -(nivolumab och pembrolizumab), CTLA-4) -antikropp (ipilimumab) och onkolytiskt virus (talimogenlaherparepvec, T-VEC). De övriga sex läkemedlen är kinashämmare, vemurafenib, dabrafenib och enkorafenib (BRAF-hämmare) respektive kobimetinib, trametinib och binimetinib (MEK-hämmare), som verkar genom att blockera olika steg i MAP-kinas-signalkedjan i cancercellen.

Systemisk behandling vid avancerad melanomsjukdom omfattar:

- immunterapi
- perorala kinashämmare
- cytostatikabehandling.

Viktigt att beakta är att de studier som ligger till grund för de olika läkemedlens godkännande inte inkluderat patienter i dåligt allmäntillstånd, WHO > 1. Det är av stor vikt att behandlingarna fortlöpande registreras i Individuell patientöversikt för melanom och utvärderas i rutinverksamheten.

Behandlingsscheman och information om hur biverkningar bör monitoreras och behandlas finns under [Läkemedelsregimer på Kunskapsbanken](#).

För systemiska onkologiska behandlingar finns nu även [Register för cancerläkemedel](#).

För information om ordnat införande av läkemedel hänvisas till texten om [cancerläkemedel på RCC:s webbplats](#).

Se även [bilaga 4 Mukosala melanom](#) och [bilaga 5 Ögonmelanom – uvealt och konjunktivalt melanom](#) för mer information om dessa subgrupper.

12.3.1 Immunterapi, immunstimulerande antikroppar

12.3.1.1 PD-1-hämmare: nivolumab och pembrolizumab

Rekommendationer och evidens

- Primärbehandling med PD-1-hämmare (nivolumab eller pembrolizumab) bör övervägas vid generaliserat kutant melanom och kan övervägas vid mukosala melanom.
- Om patienten fått annan behandling inklusive ipilimumab i första linjen bör behandling med PD-1-hämmare inför andra linjens behandling övervägas.

för melanom i huden (++++)

för melanom i slemhinna (++)

- För närvarande finns det inte tillräckligt med stöd för att rekommendera PD-1-hämmare som singelbehandling till patienter med ögonmelanom.

Nivolumab och pembrolizumab är de två tillgängliga antikroppar som används och som båda hämmar PD-1. PD-1 återfinns på T-cellernas ytor och dessa antikroppar förhindrar att PD-1 binder till sina proteinligander (PD-L1 eller L2) på cancercellernas yta. Detta gör att en inhibitorisk signal hämmas varvid immunsystemet reaktiveras.

Genomförda kliniska studier visar att anti-PD-1-antikropparna oftast verkar snabbare, medför fler objektiva responser och ger en längre överlevnad än ipilimumab. PD-1-hämmarna ges av detta skäl (till skillnad från ipilimumab, se nedan) oftast till dess att sjukdomsprogress konstateras.



En fas I-studie med olika tumörtyper och två fas III-studier ligger till grund för godkännandet av den humana antikroppen nivolumab. I den ena av fas III-studierna (CheckMate 066) randomiserades patienter med icke-BRAF-muterade tumörer till antingen första linjens behandling med nivolumab eller dakarbazin [266, 267]. För den antikroppsbehandlade gruppen var den progressionsfria överlevnaden i median 5,1 månader (mot 2,2 i kontrollgruppen), andelen objektiva responser 40 % (mot 14 % i kontrollgruppen) varav 8 % kompletta (mot 1 % i kontrollgruppen) och 1-årsöverlevnaden 73 % (mot 42 % i kontrollgruppen) [266]. I den andra studien (Checkmate 037) lottades patienter som fått etablerad behandling (ipilimumab och vid förekomst av BRAF-mutation även BRAF-hämmare) till behandling med nivolumab eller cytostatikabehandling (dakarbazin eller paklitaxel + karboplatin) [267]. Frekvensen objektiva responser för den antikroppsbehandlade gruppen var 27 % (mot 10 % i kontrollgruppen) varav kompletta 3 % (mot 0 % i kontrollgruppen), medan inga signifikanta skillnader i överlevnad fanns mellan grupperna [267, 268].

Godkännandet för den humaniserade antikroppen pembrolizumab baseras på dels en fas I-studie som inkluderade olika cancerformer, dels två randomiserade studier [269-271]. I den ena randomiserade studien (fas II-studien Keynote 002) undersöktes värdet av pembrolizumab hos patienter med BRAF-muterad tumör som fått både ipilimumab och peroral kinashämmare [269]. Medan patienterna i experimentarmarna fick pembrolizumab i låg (2 mg/kg) respektive hög (10 mg/kg) dos, så fick patienterna i standardbehandlingsgruppen cytostatika (olika regimer användes). I lågdosgruppen (den enligt indikation godkända dosen) hade 66 % progredierat vid 6 månader (mot 84 % i kontrollgruppen) och andelen objektiva responser var 21 % (mot 4 % i kontrollgruppen) varav 2 % kompletta (mot 0 % i kontrollgruppen).

I den andra trearmade randomiserade studien (fas III-studien Keynote 006) jämfördes behandling med pembrolizumab i den högre doseringen (10 mg/kg) givet varannan respektive var 3:e vecka med ipilimumab [270]. Tidigare ipilimumab-behandling var ett exklusionskriterium, och vid dosering av PD-1-hämmare var 3:e vecka var andelen objektiva responser 33 % (mot 12 % i ipilimumabgruppen) varav 6 % kompletta (mot 1,4 % i ipilimumabgruppen) [270, 271]. Vid 10-årsuppföljningen var totalöverlevnaden 34 % för de som behandlats med pembrolizumab samt 24 % för de ipilimumabbehandlade [272].

Se avsnitt [12.3.1.3 Kombinationsbehandling med CTLA-4- och PD-1-hämmare](#) vid mukosala melanom.

Den verkliga effekten på totalöverlevnad i ovanstående studier kommer aldrig att kunna fastställas, eftersom patienterna som fått etablerad behandling i studierna ofta korsat över och fått PD-1-hämmare efter progress. Dessutom påverkas överlevnaden av vilka behandlingar patienterna fått efter behandling med PD-1-hämmare. Som framgår ovan fungerar behandlingen väl i både första och andra linjen och även efter progress på ipilimumabbehandling. PD-1-hämmarna är dessutom verksamma för patienter med såväl BRAF-muterat som icke-BRAF-muterat melanom. En individuell bedömning och diskussion på MDK bör ske avseende om patienter som har BRAF-muterat melanom initialt bör behandlas med PD-1-hämmare eller med BRAF- och MEK-hämmare (se nedan). Förhoppningen att uttrycket av PD-L1 eller PD-L2 i cancern skulle kunna användas som en prediktiv faktor för att välja ut patienter till behandling har inte infriats vid melanom. Patienter med högt PD-L1-uttryck i tumören verkar dock ha större sannolikhet för att svara på behandling än de med lägre. Pembrolizumab i fast dos (200 mg) var 3:e vecka eller i fast dos (400 mg) var 6:e vecka är godkänt sedan mars 2019. Vid start av behandling med PD-1-hämmare är det viktigt att beakta att falsk progress förekommer, och då vanligtvis relativt tidigt i behandlingsförloppet.

Vid avancerad in transit- eller satellitmetastasering indikerar resultaten från en mindre retrospektiv studie, i vilken cirka 90 % fick singelbehandling med checkpointhämmare, en lovande komplett responsfrekvens på 26 % [\[273\]](#). Ett alternativ vid avancerad sjukdom för att uppnå lokal kontroll i extremitet är isolerad hyperterm perfusion, eftersom komplett respons uppnås i 60 % av fallen [\[219\]](#).

Inga prospektiva kliniska studier har genomförts med PD-1-hämmare i singelbehandling på metastaserat ögonmelanom, men retrospektiva sammanställningar har visat att effekten är mycket liten (responsrat < 5 %) [\[12\]](#).

Det finns inga publicerade resultat från någon randomiserad studie vid melanom med primärt mål att undersöka behandlingsuppehåll i stället för att behandla till progress [\[274\]](#). Resultat från en studie med patienter vars metastaserande melanom gått i komplett remission på pembrolizumab, och som därefter fått avsluta behandlingen, indikerar att detta förfarande inte försämrar prognosen [\[275\]](#). I studien var 90 % av de som inte fick ytterligare systemisk behandling efter uppnådd komplett remission (n = 67) återfallsfria,



och inga tecken till sjukdomsprogress sågs efter en medeluppföljningstid på 24 månader.

I en retrospektiv serie av patienter med metastaserat malignt melanom som erhållit singelbehandling med PD-1-hämmare (n = 52) inleddes behandlingsuppehåll efter ungefär ett år när komplett remission uppnåts för 25 %, partiell remission för 54 % och stabil sjukdom för 21 %. Efter en uppföljningstid på 21,5 månader i median hade 75 % ännu inte progredierat [276].

Slutsatsen är att man för patienter som haft långvarig nytta av behandling med PD-1-hämmare kan överväga att avsluta behandlingen. Framför allt finns stöd för avslut vid komplett svar som bekräftats med förnyad radiologisk undersökning minst 4 veckor efter att radiologiskt komplett svar konstaterades första gången, alternativt om patienten har fortsatt stabil sjukdom efter 2 års behandling [277, 278].

12.3.1.2 CTLA-4-hämmare: ipilimumab

Ipilimumab är en human antikropp som stimulerar kroppens immunsvar genom att binda till CTLA-4-receptorn och därigenom hämma en inhibitorisk signal för cytotoxiska T-celler. Ipilimumab stimulerar därmed cytotoxiska T-celler och har en liknande verkningsmekanism som PD-1-hämmarna, men verkar i ett tidigare skede i T-cellernas utveckling än PD-1-hämmarna. Biverkningsmönstret är som förväntat detsamma vid denna immunterapi som för PD-1-hämmarna, men frekvensen av grad 3–4-biverkningar är avsevärt högre.

I en fas III-studie gavs ipilimumab (3 mg/kg var 3:e vecka) som andra linjens behandling, och för första gången någonsin sågs en signifikant överlevnadsfördel av systemisk behandling där signifikant fler av de patienter som fick ipilimumab levde efter 2 år [279]. I ytterligare en fas III-studie gavs dakarbazin med eller utan ipilimumab i första linjen [280]. Man fann att den grupp som fått antikroppsbehandling levde signifikant längre i median (11 månader jämfört med 9 månader). I en fas III-studie undersöktes om låg dos (3 mg/kg) ipilimumab är lika effektiv som hög dos (10 mg/kg) [281]. Totalöverlevnaden var signifikant bättre för högdosgruppen med en 3-årsöverlevnad på 31 % mot 23 % för de som fick låg dos, samtidigt som biverkningarna var avsevärt högre för de patienter som behandlades intensivare.

Då toxiciteten är högre för ipilimumab än för PD-1-hämmarna, samtidigt som PD-1-hämmarna är effektivare än ipilimumab, är dessa således att föredra (se ovan). Nyttan av ipilimumab efter progress efter behandling med PD-1-hämmare är inte klarlagd.

Falsk progress förekommer vid såväl ipilimumabbehandling som behandling med PD-1-hämmare. Framför allt för ipilimumab brukar svaren vara sena, inte sällan efter 10–12 veckors behandling.

12.3.1.3 Kombinationsbehandling med CTLA-4- och PD-1-hämmare

Rekommendationer och evidens

- Valet av patienter som är lämpliga för kombinationsbehandling är multifaktoriellt, och följande faktorer talar för kombinationsbehandling:
 - gott allmäntillstånd
 - förväntad god följsamhet till biverkningsuppföljning
 - PD-L1-uttryck $<1\%$ i tumörcellerna
 - hög tumörbörda (förhöjt LD)
 - förekomst av BRAF-mutation
 - asymtomatisk hjärnmetastasering
 - avsaknad av betydelsefull samsjuklighet.
- Kliniska prövningar bör övervägas vid generaliserat ögonmelanom. Behandling med ipilimumab och nivolumab kan övervägas vid generaliserat ögonmelanom, och PD-L1-uttrycket är ingen prediktiv faktor. NT-rådets rekommendation för behandling med ipilimumab och nivolumab avser dock inte metastaserande ögonmelanom.
- Kombinationen nivolumab 3 mg/kg och ipilimumab 1 mg/kg kan övervägas vid metastaserat melanom för att minska risken för allvarliga immunrelaterade biverkningar.
 - för melanom i huden (++++)
 - för melanom i slemhinna (++)
 - för melanom i öga (++)

En randomiserad fas III-studie har undersökt kombinationen ipilimumab och PD-1-hämmare jämfört med singelbehandling med antingen ipilimumab eller PD-1-hämmare (CheckMate 67) [282]. Den progressionsfria överlevnaden i kombinationsarmen var 11,5 månader i median mot 2,9 månader i ipilimumabgruppen och 6,9 månader i nivolumabgruppen, men toxiciteten var uttalad för kombinationsbehandlingen med en frekvens av grad 3–4–



biverkningar på 55 %. Antalet objektiva responser var signifikant större i den kombinationsbehandlade gruppen, och man fann dessutom att de som saknade PD-L1-uttryck i sin tumör även tycktes ha fått en överlevnadsvinst av att få ipilimumab i tillägg till nivolumab, se rekommendation nedan [282, 283]. Femårsöverlevnaden var signifikant bättre för de patienter som fick PD1-hämmare [284] och resultaten står sig vid ännu längre uppföljning [285]. Vid den finala uppföljningen vid 10 år var den melanomspecifika överlevnaden 52 % i den kombinationsbehandlade gruppen medan 44 % av de anti-PD-1-behandlade och 23 % i ipilimumabgruppen inte hade dött av malignt melanom. Även för denna analys var inte överlevnaden statistiskt signifikant bättre för de kombinationsbehandlade mot de som fick anti-PD-1-hämmare som monoterapi [286].

En mindre studie med ipilimumab + nivolumab tyder på att man på basen av DT-fynd vid 6 veckor kan avgöra vilka patienter som bör få ytterligare två behandlingar med kombinationsimmunterapi, och en större studie för att bringa större klarhet planeras [287].

En fas 3B–IVstudie (Checkmate 511) har visat att kombinationen nivolumab 3 mg/kg och ipilimumab 1 mg/kg gav motsvarande effekt på behandlingsresponser och progressionsfri och total överlevnad som kombinationen nivolumab 1 mg/kg och ipilimumab 3 mg/kg, men signifikant lägre andel allvarliga (grad 3–5) immunrelaterade biverkningar, 34 % (95 % KI 27,0–41,3) jämfört med 48 % (95 % KI 40,8–55,9) [288, 289]. Studiens primära syfte var att jämföra skillnader i biverkningar mellan armarna. Sedan har ytterligare en studie publicerats inkluderande pembrolizumab som också indikerar att en lägre dos ipilimumab är ett behandlingsalternativ [290].

Det finns inga publicerade studier som specifikt studerat behandling med PD-1-hämmare hos patienter med mukosala melanom, men data finns från studier som inkluderat melanom såväl som ALM och mukosala melanom. Aggregerade data från dessa prövningar visar generellt lägre behandlingssvar vid mukosala melanom, och att patienter med denna typ av melanom skulle kunna ha större nytta av kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab [291, 292].

I en explorativ analys av tre randomiserade prövningar av totalt 1 600 patienter med inoperabelt stadium III–IV-melanom, varav 84 patienter med mukosala melanom som fått pembrolizumab med eller utan tidigare behandling med ipilimumab, uppvisade 19 % av patienterna med mukosala melanom objektiva

behandlingssvar som varade i 27,6 månader i median. Den progressionsfria och totala överlevnaden var 2,8 månader respektive 11,3 månader i median [291].

En retrospektiv analys av 35 patienter med metastaserat mukosalt melanom och 25 patienter med metastaserat ALM som fått behandling med pembrolizumab eller nivolumab (där majoriteten av patienterna även fått föregående behandling med ipilimumab), visade objektiva behandlingssvar hos 23 % av patienterna med mukosala melanom och hos 32 % av patienterna med ALM [293]. Den progressionsfria överlevnaden var i median 4 månader.

En sammanställning av sex kliniska prövningar vid mukosala melanom har visat att kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab har bättre effekt än singelbehandling med nivolumab [292]. De objektiva behandlingssvaren var 23 % vid singelbehandling med nivolumab jämfört med 41 % vid melanom. De objektiva behandlingssvaren vid nivolumab och ipilimumab i kombination var 37 % vid mukosala melanom jämfört med 60 % vid melanom. Den progressionsfria överlevnaden var 5,9 månader i median vid mukosala melanom jämfört med 11,7 månader för hudmelanom.

En senare studie har även visat kortare total överlevnad i median för patienter med metastaserat mukosalt melanom som fått behandling med checkpointhämmare jämfört med metastaserat kutant melanom (18 respektive 45 månader, $p = 0,003$) [294].

Behandlingssvaren vid metastaserat mukosalt melanom verkar variera mellan olika populationer. Byeon et al. har i en asiatisk population med 164 patienter visat motsvarande behandlingssvar (41,9 %) vid metastaserat mukosalt melanom som vid metastaserat kutant melanom (54,7 %) eller akralt melanom (43,1 %) [295, 296]. Andra studier har visat lägre behandlingssvar i asiatiska populationer jämfört med kaukasiska [243, 297, 298].

Ovanstående studier vid behandling av metastaserat mukosalt melanom är dock svåra att jämföra eftersom baslinjedata skiljer sig åt mellan studiepopulationerna.

Två enarmade fas II-studier på patienter med metastaserat ögonmelanom ($n = 52$ respektive $n = 33$) har visat att nivolumab 1 mg/kg i kombination med ipilimumab 3 mg/kg givet var 3:e vecka i 4 cykler, följt av nivolumab 3 mg/kg som underhållsbehandling i upp till 2 år, resulterar i objektiva responser hos 11,5 % (95 % KI 2,9–20,2) respektive 18,0 % (95 % KI 7,0–35,5). Klinisk nytta (disease control rate/clinical benefit rate) konstaterades hos 63,5 % respektive 51,5 % av patienterna. Medianuppföljningen var 12,9 respektive



13,0 månader med en progressionsfri överlevnad på 3,0 respektive 5,5 månader. Den totala överlevnaden i median var 12,7 månader respektive 19,1 månader, och 1-årsöverlevnaden 52 % respektive 5 %. Grad 3–5-biverkningar observerades hos 57,7 % respektive 40 % av patienterna [299, 300].

En retrospektiv studie på 89 patienter med samma kombinationsbehandling har visat resultat i linje med dessa studier, med objektiva responser hos 11,6 % och en medianöverlevnad på 15 månader [301].

Inga prospektiva kliniska studier har genomförts med PD-1-hämmare i singelbehandling på metastaserat ögonmelanom, men retrospektiva sammanställningar har visat att effekten är mycket liten (responsrat < 5 %) [302].

Administration av checkpointhämmare ger sällan upphov till svåra infusionsrelaterade reaktioner, men kan leda till uttalade immunrelaterade biverkningar (och då framför allt kombinationsbehandlingen). Biverkningarna omfattar till exempel hudutslag, kolit, hypofysit, tyreoidit, pneumonit, binjuresvikt och hepatit. Det är viktigt att dessa biverkningar upptäcks och behandlas tidigt, vid behov multidisciplinärt. En noggrann uppföljning av patienterna via kontaktsjuksköterskan är av högsta vikt. Biverkningsrisken innebär att endast kliniker som har erfarenhet av denna typ av behandling bör använda checkpointhämmare. Om en patient visar tecken på denna typ av biverkningar är det viktigt att den behandlande läkaren omgående kontaktar en specialiserad klinik, eftersom patienten kan kräva snabb insättning av högdos steroidbehandling och annan immunsupprimerande behandling såsom infliximab enligt algoritm [303].

Enligt nationell hälsoekonomisk bedömning i april 2017 rekommenderades i första hand ipilimumab i kombination med nivolumab för behandling av patienter som har avancerat melanom och bedöms tolerera den kombinerade behandlingen samt har ett PD-L1-uttryck på <1 % i tumörcellerna i metastas.

Sedan 2017 har nytillkomna data visat att PD-L1-uttryck i tumörcellerna inte är rimligt som enskilt selektionskriterium för kombinationsbehandling [277, 283, 284, 304–308]. Denna bedömning bör i stället vara multifaktoriell. Gott allmäntillstånd med förutsättning för att klara svår toxicitet (grad 3–4), förväntad god följsamhet till biverkningsuppföljning, avsaknad av betydelsefull samsjuklighet, hög tumörbörda/förhöjt S-LD och förekomst av BRAF-mutation är samtliga faktorer som stärker indikationen för kombinationsbehandling. Hög ålder är inget absolut exklusionskriterium för kombinationsbehandling, men patienter äldre än 75 år har i studier visat sig

svara bättre än yngre på PD-1-hämmare i singelbehandling varför denna behandling kan vara att föredra i stället.

12.3.1.4 Relatlimab

Opdualag® kan användas för första linjens behandling av avancerat (ickeresektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre med PD-L1 tumörcellsuttryck < 1 %.

I en stor fas III-studie randomiserades patienter med avancerat kutant malignt melanom till behandling med PD-1-hämmare +/- LAG-3-hämmaren relatlimab. Vid en uppföljningstid i median på 19 månader så var den progressionsfria överlevnaden signifikant bättre för de som fått kombinationsimmunterapi på 10 månader jämfört med 4,6 månader för de som endast fått PD-1-hämmare. Skillnaden i totalöverlevnad var inte statistiskt signifikant. Frekvensen behandlingsrelaterade grad 3–4-biverkningar var 21 % för den kombinationsbehandlade gruppen mot 11 % för de som fick singelbehandling med anti-PD-1-antikropp [309]. FDA och EMA godkände behandlingen 2022 Enligt NT-rådets utlåtande i februari 2025 kan behandlingen användas i första linjen vid avancerat malignt melanom med PD-L1 tumörcellsuttryck < 1 %.

12.3.1.5 Vaccinering

Vaccinering med avdödade vacciner, exempelvis influensavaccinering, rekommenderas som för övriga befolkningen (Socialstyrelsens riktlinjer) vid behandling med checkpointhämmare [310]. Däremot bör vaccinering med levande vacciner undvikas under checkpointhämmarbehandling och året därefter.

12.3.1.6 Immunstimulerande genterapi

Rekommendationer

T-VEC är registrerat för patienter med avancerat melanom med minst en injicerbar metastas och utan spridning till visceral organ. Behandlingen kan användas efter diskussion vid MDK men inte som rutinbehandling.

Det vetenskapliga underlaget för denna behandling är en fas III-studie av melanom som visade en signifikant bättre responsduration för patienter som fick intratumorala injektioner med onkolytiskt virus (T-VEC) jämfört med den grupp som fick subkutana injektioner med cytokinen GM-CSF [217].



Den första behandlingen bör ges i mycket lägre dos än de efterföljande, och vid varje behandlingstillfälle ges totalt max 4 ml. Hur stor volym som bör injiceras i varje lesion avgörs av dess storlek. Se vidare i [FASS](#).

Eventuellt nytillkomna metastaser prioriteras för injektion och därefter bör metastaser väljas i fallande storleksordning. T-VEC har inte varit föremål för en nationell hälsoekonomisk bedömning.

12.3.1.7 Elektrokemoterapi

Rekommendationer och evidens

Patienter med kutana och/eller subkutana metastaser av melanom kan övervägas för elektrokemoterapi. (++)

En behandling som delvis utövar sin antitumoral effekt via immunsystemet, och likt T-VEC appliceras lokalt, är elektrokemoterapi. Elektrokemoterapi med cisplatin eller bleomycin medförde objektiva responser i 85 % av fallen (n = 41) och behandlingen var väl tolerabel [\[311\]](#).

12.3.1.8 Tebentafusp

Rekommendationer och evidens

- Behandling med tebentafusp bör övervägas för patienter med metastaserat uvealt melanom med genotypen HLA-A*02:01 (+++).

Tebentafusp är ett bispecifikt protein vars ena del utgörs av en T-cellsreceptor som binder till en MHC klass 1-peptid från det tumörassocierade antigenet glykoprotein 100, medan den andra delen binder till T-celler (CD3). Peptiden presenteras bara i de patienter som har HLA-uppsättningen HLA-A*02:01 varför det endast är dessa patienter, vilket för Europas del är ungefär halva befolkningen, som är aktuella för behandling. Indikationen omfattar primärt patienter med metastaserat uvealt melanom men studeras även på hudmelanom. I en fas III-studie randomiserades patienter med metastaserat uvealt melanom i första linjen till denna experimentella behandling eller provarens val (pembrolizumab, ipilimumab eller dakarbazin). [\[312\]](#). Knappt hälften av de tebentafuspbehandlade patienterna fick svårare biverkningar (grad 3–4) och de vanligaste var hudbiverkningar eller cytokinfrisättningsrelaterade biverkningar. Totalöverlevnaden vid 3 år var 27 % för gruppen som fått tebentafusp och för kontrollgruppen 18 % och denna skillnad var statistiskt signifikant [\[313\]](#). Detta är den första studie som kunnat påvisa en överlevnadsfördel med läkemedelsbehandling i denna patientgrupp,

och FDA och EMA har godkänt behandlingen. Behandlingen rekommenderas av NT-rådet sedan augusti 2024.

12.3.2 Perorala kinashämmare

Rekommendationer och evidens

- Hos patienter med generaliserat melanom bör tumörer analyseras för eventuell förekomst av BRAFV600-mutation. En patient med generaliserat melanom som har BRAF-mutation bör erbjudas behandling med kombinationen BRAF- och MEK-hämmare. (++++)
- Behandling med imatinib kan övervägas vid c-KIT-muterade melanom. (++)
- Behandling med NTRK-hämmarna entrectinib eller larotrectinib bör övervägas i utvalda fall vid avancerat malignt melanom som uttrycker neurotrofisk tyrosinreceptorkinas-genfusion (NTRK) för patienter som fått såväl checkpointhämmare som BRAF- och MEK-hämmare (vid BRAF-muterad sjukdom).

12.3.2.1 BRAF-hämmare: vemurafenib, dabrafenib och enkorafenib

BRAF-mutationer finns hos 40–50 % av alla melanom och ger en hyperaktivitet av en signalkedja i cellen, med ökad celldelning och tumörtillväxt som följd. En förutsättning för behandling är att tumören bär på en BRAF-mutation (oftast V600E eller V600K). Ibland kan BRAF-mutationsstatus skilja sig åt mellan primärtumören och metastaserna, och också mellan olika metastaser, varför det kan vara av värde att beställa en ny analys om bara primärtumören undersökts [263]. Mutationen är vanligare hos yngre än hos äldre. BRAF-mutationer finns även i ALM och mukosala melanom men är ovanligare [314]. Den vanligaste formen av ögonmelanom, uveala melanom, är inte BRAF-muterad [315].

BRAF-hämmaren vemurafenib studerades i fas II-studien BRIM 2 som visade att behandlingen gav objektiva responser hos över hälften av patienterna [316]. I en följande fas III-studie (BRIM 3) jämfördes standardbehandling med dakarbazin med vemurafenib. Hos 50 % av de patienter som fick vemurafenib sågs objektiva responser jämfört med 5 % av de som fick dakarbazin [317]. Såväl den progressionsfria som den totala överlevnaden var signifikant längre för vemurafenib- jämfört med dakarbazinbehandling [317, 318].

Vanliga biverkningar av vemurafenib-behandling är hudutslag, håravfall, muskelvärk och känslighet för både UVA- (även genom fönsterglas) och UVB-



strålning. Patienterna måste även kontrolleras för ökad uppkomst av keratoakantom eller annan skivepitelcancer i huden.

En annan BRAF-hämmare (dabrafenib) har visat likvärdig effekt som vemurafenib med en progressionsfri överlevnad på 7 månader i en fas III-studie [319]. Till skillnad från vemurafenib är inte ljuskänslighet en vanlig biverkan av dabrafenib. Däremot medför dabrafenib-behandling ofta feber som biverkan, vilket inte är fallet med vemurafenib.

Det senaste tillskottet av BRAF-hämmare är enkorafenib (se kombinationsbehandling nedan).

I Sverige rekommenderas BRAF-hämmare i första hand i kombination med MEK-hämmare, även om singelbehandling kan övervägas i särskilda fall efter diskussion på MDK.

12.3.2.2 MEK-hämmare: trametinib, kobimetinib och binimetinib

MEK-hämmare blockerar samma signalväg i cancercellen som BRAF-hämmarna men längre ned i signalkedjan.

Resultaten från en fas III-studie med MEK-hämmaren trametinib (METRIC) visar att substansen förlänger såväl den progressionsfria som den totala överlevnaden signifikant jämfört med konventionell cytostatikabehandling [320]. Läkemedlet är godkänt i USA sedan maj 2013 och i Europa sedan juli 2014. Därefter har två andra MEK-hämmare, kobimetinib och binimetinib, registrerats i såväl USA som Europa. I Sverige rekommenderas MEK-hämmare endast i kombination med BRAF-hämmare, se nedan.

12.3.2.3 Kombinationsbehandlingar med BRAF- och MEK-hämmare

I en fas III-studie (COMBI-v) förbättrades den progressionsfria överlevnaden signifikant med kombinationen BRAF-hämmare (dabrafenib) och MEK-hämmare (trametinib) jämfört med singelbehandling med vemurafenib, och en median på drygt 11 månader uppnåddes (mot 7,3 månader i kontrollgruppen) [321]. De objektiva responserna uppgick till 64 % med kombinationsbehandlingen (mot 51 % i kontrollgruppen), och vissa biverkningar var mindre uttalade i kombinationsgruppen, framför allt frekvensen av skivepiteltumörer i huden [321, 322].

I en annan fas III-studie (COMBI-d-studien) behandlades patienter i första linjen återigen med dabrafenib och trametinib alternativt dabrafenib som singelbehandling. Vid 3-årsuppföljningen var totalöverlevanden 44 % för de

som fick kombinationsbehandling och 32 % för de som endast fick dabrafenib och denna skillnad var statistiskt signifikant [323]. En annan regim med BRAF- och MEK-hämmare som utvärderats i en potentiellt registreringsgrundande studie (fas III) är vemurafenib och kobimetinib [324]. Den progressionsfria överlevnaden för kombinationsbehandlingen var 12 månader i median, vilket liksom totalöverlevnaden (sekundärt effektmått) var signifikant bättre jämfört med den grupp som endast fick vemurafenib (7,2 månader i median). Färre patienter utvecklade också skivepiteltumörer i kombinationsgruppen jämfört med gruppen som fick standardbehandling.

Behandling med BRAF- och MEK-hämmarna enkorafenib och binimetinib har inom en randomiserad fas III-studie visat signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad jämfört med vemurafenib (median 14,9 jämfört med 7,3 månader; HR 0,51, 95 % KI 0,39–0,67) och med enkorafenib i singelbehandling (median 14,9 jämfört med 9,6 månader; HR 0,77, 95 % KI 0,59–1,00, $p < 0,0001$) [325]. Den progressionsfria överlevnaden var även signifikant längre med enkorafenib jämfört med vemurafenib (median 9,6 jämfört med 7,3 månader; HR 0,68, 95 % KI 0,52–0,88) liksom den totala överlevnaden (median 23,5 jämfört med 16,9 månader; HR 0,76, 95 % KI 0,58–0,98). Vidare var den totala överlevnaden signifikant längre med enkorafenib och binimetinib jämfört med vemurafenib (median 33,6 jämfört med 16,9 månader; HR 0,61, 95 % KI 0,47–0,79, $p < 0,0001$) och med enkorafenib (median 33,6 jämfört med 23,5 månader; HR 0,81, 95 % KI 0,61–1,06) [326]. Vid 7-årsuppföljningen levde 23 % av de som fått kombinationsbehandling [327]. Bland biverkningarna sågs lägre frekvens av feber jämfört med vad som förväntas vid kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib, men det finns för närvarande inga direkta jämförelser mellan behandlingsgrupperna.

Sedan september 2015 är kombinationsbehandling för avancerat malignt melanom godkänd av EMA för dabrafenib och trametinib, och sedan november för vemurafenib och kobimetinib. Sedan juni 2016 rekommenderas kombinationsbehandling av TLV. Enkorafenib i kombination med binimetinib blev godkänt av EMA i september 2018 och rekommenderas av TLV sedan april 2019.

I fas III-studien DREAMseq randomiserades patienter med BRAF-muterat avancerat melanom till att i första linjen få antingen dabrafenib och trametinib följt av kombinationsimmunterapi vid progress eller kombinationsimmunterapi initialt och vid behandlingssvikt BRAF- och MEK-hämmare i andra linjen. Den beräknade totalöverlevnaden vid 2 år (primärt effektmått) var 72 % för gruppen som startade med ipilimumab och nivolumab jämfört med 52 %



för de som fick peroral behandling i första linjen [328]. Att börja med kombinationsimmunterapi, alternativt börja med BRAF- + MEK-hämmare men skifta till immunterapi innan progress, även för de med BRAF-muterad tumör stöds även av resultaten från fas 2-studien SECOMBIT [329].

12.3.2.4 Kinashämmare vid c-KIT-muterat melanom

Evidensen är låg för behandling med KIT-hämmare vid c-KIT-muterade melanom, men den kan i enskilda fall övervägas hos patienter som har c-KIT-mutation och som inte är kandidater för kliniska prövningar eller behandling med CTLA-4- och/eller PD-1-hämmare, eller som har progredierat på behandling.

Tre fas II-studier har visat behandlingssvar inklusive enstaka kompletta responser vid behandling med imatinib 400 mg 1–2 gånger dagligen vid KIT-muterat melanom [264, 330, 331]. I dessa studier hade 24–54 % av patienterna objektiva behandlingssvar [332–334]. Det finns även rapporterat att patienter med c-KIT-muterat melanom svarar på behandling med andra KIT-hämmare såsom [sorafenib](#), [dasatinib](#) eller nilotinib [335, 336].

12.3.2.5 NTRK-hämmare

Entrectinib (Rozlytrek®) hämmar tropomyosinreceptorkinaser specifikt. Behandlingen leder till objektiv respons i 79 % av fallen [337]. Sedan maj 2021 finns entrectinib alternativt NTRK-hämmaren larotrectinib (Vitrakvi®) tillgängliga för patienter med solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas-genfusion (NTRK) och som fått all etablerad behandling. Få patienter med melanom, endast 1 av 300, har en tumör som uttrycker NTRK. Behandling med entrectinib kan övervägas i utvalda fall för dessa patienter efter progress på checkpointhämmare och BRAF- och MEK-hämmare vid BRAF-muterad sjukdom.

12.3.3 Systemisk behandling vid hjärnmetastaserat melanom

Rekommendationer och evidens

- Vid asymtomatiska hjärnmetastaser bör behandling med kombinationen ipilimumab (3 mg/kg) och nivolumab (1 mg/kg) övervägas oberoende av PD-L1-uttryck och BRAF-status. (++)
- Vid BRAF-muterat melanom med multipla hjärnmetastaser bör behandling med kombinationen BRAF- och MEK-hämmare övervägas. (++)

En fas II-studie med ipilimumab (3 mg/kg) och nivolumab (1 mg/kg) i 4 cykler, följt av nivolumab i singelbehandling, hos patienter med asymtomatiska hjärnmetastaser utan tidigare strålbehandling, har vid 17 månaders uppföljning (enligt dataanalys i maj 2017) i median visat att den intrakraniella responsfrekvensen var dubbelt så hög (46 %) för patienter som fick kombinationsbehandlingen jämfört med patienter som endast fick nivolumab (20 %) [338]. Den intrakraniella progressionsfria överlevnaden var längre för behandling med ipilimumab och nivolumab i kombination oberoende av PD-L1-uttryck ($>$ eller ≤ 1 %). En uppdatering av studien presenterades på European Society for Medical Oncologys (ESMO:s) kongress 2019, med uppföljningstiden 34 månader i median (enligt dataa uttag i mars 2019), och visade att den intrakraniella responsraten var 51 % hos patienter som behandlats med ipilimumab i kombination med nivolumab och 20 % hos patienter som behandlats med nivolumab (arm B, patienter med asymtomatiska hjärnmetastaser). Vid 3 års uppföljningstid var den progressionsfria överlevnaden 43 % respektive 15 %. Liknande data har rapporterats hos patienter med asymtomatiska hjärnmetastaser i Checkmate 204-studien, där patienter fått samma kombinationsbehandling som ovan med ipilimumab och nivolumab följt av nivolumab [339]. Patienterna uppvisade en intrakraniell objektiv responsfrekvens på 55 % varav 26 % med komplett respons. De extrakraniella behandlingssvaren (50 %) motsvarade den intrakraniella responsen. Den 6 månaders progressionsfria överlevnaden för intrakraniell sjukdom överskred 65 % och den 6 månaders totala överlevnaden 92 %. Även för den studien har uppdaterade data publicerats. Vid 20 månaders uppföljningstid var den objektiva responsraten 54 % hos patienter med asymtomatiska hjärnmetastaser som behandlats med ipilimumab och nivolumab [340].

I annan en fas II-studie med 18 patienter med melanom, utan steroidbehandling och med minst en aktiv hjärnmetastas, varav alla fått behandling med PD-1-hämmaren pembrolizumab (10 mg/kg), visades att 22 % av patienterna hade en pågående partiell intrakraniell respons [341].

Således har enbart doseringen ipilimumab 3 mg/kg i kombination med nivolumab 1 mg/kg undersökts hos melanompatienter med hjärnmetastaser, varför den doseringen rekommenderas i första hand vid hjärnmetastaser. Vidare kan, som diskuterat ovan, singelbehandling med PD-1-hämmare också leda till respons intrakraniellt och kan övervägas hos patienter med kontraindikation för behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab.



I de ovanstående studierna vid CNS-metastaserat melanom [338-340] gavs behandling oavsett PD-L1-uttryck i tumörcellerna. Bedömning av PDL-1-uttryck rekommenderas därför inte hos patienter med hjärnmetastaser.

Biverkningsprofilen motsvarade den som setts vid kombinationsbehandling med ipilimumab och nivolumab vid metastaserat melanom och ingen uttalad toxicitet i hjärnan rapporterades, se avsnitt [12.3.1.3 Kombinationsbehandling med CTLA-4- och PD-1-hämmare](#) [339, 342].

BRAF-hämmare kan ge god effekt på hjärnmetastaser vid BRAFV600-muterat melanom [343, 344]. I tidigare studier har den intrakraniella responsfrekvensen rapporterats vara cirka 40 % [345]. I dag rekommenderas dock kombinationsbehandling i första hand med BRAF- och MEK-hämmare, se avsnitt [12.3.2.3 Kombinationsbehandlingar med BRAF- och MEK-hämmare](#).

Kombinationen dabrafenib och trametinib har utvärderats i en fas-II studie hos patienter med BRAFV600-muterat melanom med både symtomgivande och asymtomatiska hjärnmetastaser, med eller utan tidigare strålbehandling [346]. I interimanalysen rapporterades en responsfrekvens på 44–60 %. Hos patienter med BRAFV600E-muterat melanom med asymtomatiska hjärnmetastaser som inte tidigare fått strålbehandling mot hjärnmetastaserna var responsfrekvensen 58 % med en responstid på 5,6 månader i median. Den intrakraniella effekten av BRAF- och MEK-hämmare (> 90 % dabrafenib och trametinib) har även rapporterats i en retrospektiv studie (real-world data). Enkorafenib och binimetinib har enbart utvärderats i en fallserie som inkluderat 24 melanompatienter med hjärnmetastaser som tidigare hade behandlats med BRAF- och MEK- hämmare, med eller utan helhjärnsbestrålning. Studien visade ett intrakraniellt behandlingssvar på 34 %. Ingen randomiserad studie som jämför behandling med immunterapi och behandling med BRAF- och MEK-hämmare för melanompatienter med hjärnmetastaser har genomförts. Enligt vad som framgår av studierna ovan var den sjukdomsfria överlevnaden i median vid 6 månader högre hos patienter som i första linjen behandlades med kombinationsimmunterapi (78–92 %) än hos de som behandlades med BRAF- + MEK-hämmare (44 %). (Kombinationsbehandling med immunterapi vid asymtomatiska hjärnmetastaser bör därför övervägas oberoende av BRAF-mutationsstatus.)

12.3.4 Cytostatikabehandling

Rekommendationer

- Behandling med dakarbazin eller temozolomid ger 10–20 % respons med 3–6 månaders duration. (+++)
- Systemisk behandling med temozolomid i 5-dagarsschema är ett vedertaget behandlingsalternativ som kan övervägas efter svikt på ovan nämnda behandlingar med checkpoint- eller kinashämmare, eller om kontraindikation föreligger för dem. (+++)

Objektiv respons med cytostatikabehandling uppnås i cirka 15 % av fallen [347]. Ingen förlängd total överlevnad vid behandling med cytostatika är påvisad i genomförda studier.

Med introduktionen av immunterapi och kinashämmare bör cytostatika främst användas som andra eller tredje linjens behandling.

Cytostatikabehandling, eventuellt i kombination, används ofta vid metastaserat mukosalt melanom eller ögonmelanom, men behandlingen har sällan någon tydlig effekt på sjukdomen.

12.3.4.1 Dakarbazin

Effekten av alkyliserande cytostatika är mest välstuderad. Triazenderivatet dakarbazin (DTIC) har sedan en lång tid tillbaka utgjort hörnstenen vid cytostatikabehandling av melanom. När DTIC använts (vanligen 1 000 mg/m² var 3:e vecka) som enda medel får man objektiv respons hos 10–20 %, och några få procent av patienterna uppnår komplett remission. Remissionstiden begränsar sig vanligtvis till 3–6 månader [347].

12.3.4.2 Temozolomid

Temozolomid är en peroral analog till DTIC, som skiljer sig från DTIC genom att inte aktiveras metaboliskt i levern och även passera blodhjärnbarriären.

En randomiserad fas III-studie vid metastaserat melanom gav samma totalöverlevnad för dakarbazin som för temozolomid. Temozolomid gav dock signifikant bättre progressionsfri överlevnad [348] och dessutom bättre livskvalitet [349]. Temozolomid rekommenderas därför vid generaliserat melanom även om behandlingen inte är registrerad för indikationen melanom. Temozolomid givet 5 dagar i rad (200 mg/m² och dag) i 4-veckorsschema är lika effektivt som mer frekvent behandling [349].



12.3.4.3 Övriga cytostatika

Andra cytostatika, givna som enskilda läkemedel, ger responser hos upp till 20 % av patienterna. Cytostatika som kan användas är nitrosourea-föreningar, platinumpreparat, vinka-alkaloider och taxaner [347]. Toxiciteten för dessa preparat är dock något högre än för DTIC och temozolomid.

Nab-paklitaxel i första linjen medförde signifikant bättre progressionsfri överlevnad än dakarbazin i en fas III-studie [350].

12.3.4.4 Kombinationskemoterapi

För patienter i gott allmäntillstånd och med uttalade symtom kan kombinationskemoterapi ibland ge en bättre palliation. Det finns ett stort antal randomiserade fas III-studier med kombinationskemoterapi, ibland i kombination med eller alternerande med immunterapi [347, 351]. I dessa studier har man inte kunnat visa någon överlevnadsvinst, men väl en ökad responsrat, dock till en kostnad av ökad toxicitet. Lämpligt läkemedel att lägga till dakarbazin eller temozolomid kan vara karboplatin AUC 6 eller cisplatin i fraktionerad behandling. Ett annat behandlingsalternativ kan vara karboplatin och paklitaxel [352].

12.3.4.5 Andra linjens behandling

Rekommendationer och evidens

Till patienter som har gott allmäntillstånd och avancerad sjukdom, och som behöver symptomlindring, kan kombinationskemoterapi och/eller andra linjens cytostatikabehandling övervägas.

(+/++)

Möjligheten till respons på andra linjens behandling med cytostatika är vanligtvis lägre än hos obehandlade patienter. Trots detta kan ytterligare cytostatikabehandling ibland övervägas hos patienter med gott allmäntillstånd.

12.3.5 Möjliga framtida behandlingar

12.3.5.1 Terapeutiska vacciner

Melanom är den cancerform där flest vaccinstudier har rapporterats, men studierna rör i första hand adjuvant behandling.

Ett vaccin som är uppbyggt av allogena T-cellslinjer har registrerats i Kanada för patienter med avancerad sjukdom, efter det att en fas III-studie visat bättre livskvalitet för de patienter som vaccinerades jämfört med den grupp som fick cytostatikabehandling [353].

12.3.5.2 Autologa T-celler

Tumörreaktiva lymfocyter kan extraheras från metastaser och därefter mångfaldigas. Expansionsprocessen tar några veckor, varefter cellerna infunderas tillbaka till patienten. Det har visat sig att sannolikheten för tumörrespons ökar om höga doser cytostatika ges före T-cellsinfusionen. Dessutom har intravenös behandling med cytokinen IL-2 i höga doser ingått i de flesta studieprotokoll.

Objektiva responser på runt 50 % har uppnåtts bland patienter i gott allmäntillstånd som varit refraktära för andra behandlingar [354, 355]. Det går att ytterligare förbättra behandlingseffekten genom att lägga till helkroppsstrålbehandling, men till priset av ökad toxicitet [356].

Världen över pågår ett 20-tal studier med autologa T-celler, med totalt 800 patienter [357]. Någon fas III-studie har ännu inte genomförts (men en pågår) med detta resurskrävande koncept.

För studier som pågår i Sverige, se databasen [Cancerstudier i Sverige](#).

12.3.6 Behandling av spritt, icke-operabelt melanom hos gravida

Rekommendationer

Gravida kvinnor med melanom bör diskuteras och handläggas vid en MDK.

Handläggning vid avancerat melanom hos gravida bör diskuteras på MDK, i samråd med gynekolog, för monitorering av graviditeten och för ställningstagande till sectio.



Den samlade erfarenheten av perorala kinashämmare och immuncheckpointhämmare, är begränsad vid metastatiskt melanom hos gravida kvinnor. Dessa rekommenderas därför vanligen inte vid graviditet. Det finns en fallrapport som beskriver singelbehandling med BRAF-hämmaren vemurafenib vid metastaserat BRAF-muterat melanom under den sista trimestern av graviditeten, där patienten initialt svarade på behandlingen och ett friskt barn förlöstes [358].

Cytostatikabehandling rekommenderas inte under första trimestern på grund av ökad risk för kongenitala missbildningar och är inte alls eller mycket begränsat studerat vid graviditet [359].

En internationell multicenter-fallkontrollstudie som jämfört barn till mödrar som diagnostiserats med cancer under graviditeten med barn till mödrar utan cancer visade inga skillnader mellan dessa grupper i kognitiv, kardiologisk eller generell utveckling tidigt under uppväxten, oavsett om mödrarna fått någon form av behandling (cytostatika, kirurgi, strålbehandling eller kombinationer därav) eller inte [360].

Strålbehandling vid graviditet kan innebära risk för barnet, bland annat korrelerat till stråldosen, strålfältets närhet till fostret och gestationsåldern [359].

12.3.7 Fertilitetsfrågor i samband med onkologisk behandling med immuncheckpointhämmare, BRAF-hämmare eller MEK-hämmare

Rekommendationer

- Påverkan på fertiliteten bör diskuteras med både kvinnor och män i fertil ålder före start av behandling med immuncheckpointhämmare, BRAF-hämmare eller MEK-hämmare. Om patienten har barnönskan bör hen remitteras till en reproduktionsmedicinsk specialist för rådgivning och ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder, såsom infrysning av ägg eller embryon respektive infrysning av spermier.
- Säker preventivmetod bör rekommenderas till både kvinnor och män under behandling med immuncheckpointhämmare, BRAF-hämmare eller MEK-hämmare och i sex månader efter att sista behandlingen avslutats.
- Amning rekommenderas inte under behandling med immuncheckpointhämmare, BRAF-hämmare eller MEK-hämmare.

12.3.7.1 Evidensläge

Överlevnaden i avancerat melanom har förbättrats avsevärt med de nya onkologiska behandlingarna, som nu även rekommenderas i adjuvant syfte till patienter som opererats för stadium III-melanom. Detta har inneburit att fertilitetsfrågor aktualiserats för fler melanompatienter än tidigare. I nationella (RCC) och internationella riktlinjer (ESMO och American Society of Clinical Oncology, ASCO) rekommenderas att patienter som får cancerbehandlingar som kan påverka deras fertilitet erbjuds rådgivning hos en reproduktionsmedicinsk specialist för ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder. Det finns dock begränsad kunskap om hur fertiliteten påverkas av godkända immuncheckpointhämmare och målriktade behandlingar. Det gäller även för behandlingarnas påverkan på foster och barn vid graviditet och amning. Det finns inga stora studier på fertilitet med dessa behandlingar, och den kunskap som finns baseras på bl.a. djurstudier, fallbeskrivningar och antaganden utifrån läkemedlens kända biologiska mekanismer och biverkningar. Läkemedels påverkan på människors fertilitet är ett område som etiskt är svårt att studera, och därför är det inte att vänta att det kommer tydliga svar på alla frågor. Nuvarande rekommendationer grundas därför till stor del på att man i dessa betydelsefulla frågor alltid bör ta det säkra för det osäkra. Här nedan sammanfattas nuvarande kunskapsläge och rekommendationer om fertilitetsfrågor hos melanompatienter under onkologisk behandling.

12.3.7.2 Immuncheckpointhämmare

Kvinnlig fertilitet, graviditet och amning

Kvinnors fertilitet kan påverkas av behandling med immuncheckpointhämmare, framför allt då endokrinologiska immunrelaterade biverkningar är vanliga. De förekommer hos cirka 15 % av patienter som får PD-1-hämmare som singelbehandling och cirka 30 % av dem som får kombinationsimmunterapi med ipilimumab och nivolumab [270, 304, 361, 362]. Endokrinologiska immunrelaterade biverkningar är dessutom betydligt vanligare hos premenopausala kvinnor jämfört med både postmenopausala kvinnor och män [363].

Hypotyreos är den vanligast förekommande endokrinologiska biverkan och ses hos cirka 10 % av dem som behandlas med PD-1-hämmare och 15 % av dem som behandlas med kombinationsimmunterapi [270, 304, 361, 362, 364].

Hypotyreos (i normal population) påverkar kvinnlig fertilitet eftersom störningar i sköldkörtelhormonerna påverkar menstruationscykeln och ägglossningen samt ökar risken för missfall [365].



Sköldkörtelhormonsubstitution (i normal population) återställer oftast fertiliteten [365].

Hypofysit är en mindre vanligt förekommande biverkan (1–2 % med PD-1-hämmare i singelbehandling och cirka 5 % med kombinationsimmunterapi) [270, 304] men kan ha en betydande påverkan på kvinnors fertilitet [366, 367]. Hypofysens sekretion av luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH), som är nödvändiga för en normal menstruationscykel och graviditet, påverkas ofta vid hypofysit [361, 362, 366, 367]. En kvinna som får sådan svikt i sin gonadfunktion blir därför infertil och behöver reproduktionsmedicinsk behandling för att kunna bli gravid och för att kunna behålla graviditeten [366, 367].

Djurstudier har visat att immuncheckpointhämmarnas antikroppar kan binda till vävnader i äggstockarna, vilket potentiellt kan påverka könsceller och fertilitet [368–370]. Djurstudier har även visat att antikropparna passerar över placentan till fostret och att höga doser av nivolumab och ipilimumab kan orsaka missfall [368, 370]. Sannolik verkningsmekanism är att dessa läkemedel kan öka risken för avstötning av fostret genom att de ökar immunsystemets kapacitet att känna igen och attackera främmande celler [368]. Hos levande född avkomma till ipilimumab-exponerade honor sågs ungar med missbildningar, medan det hos nivolumab-exponerade honor inte noterades några kliniska avvikelser såsom missbildningar eller undervikt hos ungarna [371, 372]. Inga reproduktionstoxikologiska studier är gjorda med pembrolizumab [368].

I de enstaka fallrapporter som publicerats hittills om barn som fötts av mödrar som behandlats med immuncheckpointhämmare under graviditet har man inte sett missbildningar eller allvarliga sjukdomar [373–376]. Även om dessa fallbeskrivningar är intressanta är de för få för att man ska kunna dra några slutsatser om läkemedlens reproduktiva säkerhet. I kliniska prövningar för immuncheckpointhämmare har det krävts att inkluderade kvinnor i fertil ålder accepterar att använda säkra preventiva metoder under själva behandlingen och upp till fem månader efter det att behandlingen avslutades. Här är det svårt att avgöra hur länge rekommendationen ska sträcka sig efter avslutad behandling, för även om halveringstiden för dessa antikroppar inte är längre än fyra veckor kan biverkningar uppträda under flera månader efter avslutad behandling, och effektiv bindning till receptorerna kan finnas kvar i flera månader eller t.o.m. år [368].

Det finns inga studier av om någon av de godkända checkpointhämmarna utsöndras i bröstmjolk, men eftersom det är känt att andra antikroppar kan utsöndras i bröstmjolk kan en risk för barnet inte uteslutas [371, 372].

Manlig fertilitet

Endokrinologiska immunrelaterade biverkningar är mindre vanliga hos män än hos kvinnor, men eftersom dessa biverkningar är så pass vanliga är det relativt många män som kan drabbas [368]. Hypotyreos (i normal population) kan påverka manlig fertilitet och t.ex. orsaka sämre spermakvalitet [377]. Hypofysit kan ha en betydande påverkan på mäns fertilitet eftersom hypofysens sekretion av LH- och FSH-hormonerna ofta påverkas, med minskade testosteronnivåer och erektil dysfunktion och minskad spermakvalitet som följd [368]. Dessa patienter erbjuds substitution med testosteroninjektioner men det är inte säkert om fertilitetsfunktionen blir helt återställd. Djurstudier har även visat att antikropparna kan binda till vävnader i testiklarna, vilket potentiellt kan påverka könsceller och fertilitet [368-370].

12.3.7.3 Målriktad behandling (BRAF- och MEK-hämmare)

Kvinnlig fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga större studier som specifikt undersökt fertilitet och reproduktion hos patienter som behandlats med BRAF- och MEK-hämmare. Djurstudier har dock visat påverkan på äggstockar och ägglossning vid exponering för dabrafenib, trametinib eller kobimetinib [378-382]. Det sågs även toxiska effekter på foster när honan exponerats för dabrafenib, trametinib, enkorafenib eller binimetinib [378-382].

I de enstaka fallrapporter som publicerats om barn som fötts av mödrar som behandlats med BRAF- och MEK-hämmare under graviditeten har man inte sett missbildningar eller allvarliga sjukdomar [383, 384]. I kliniska prövningar för BRAF- och MEK-hämmare har det krävts att inkluderade kvinnor i fertil ålder accepterar att använda säkra preventiva metoder under själva behandlingen och upp till fyra månader efter det att behandlingen avslutades.

Det finns inga studier av om någon av de godkända BRAF- och MEK-hämmarna utsöndras i bröstmjolk, men det är inte osannolikt att de små molekyler som dessa läkemedel utgör kan utsöndras. Risk för barnet kan därför inte uteslutas.



Manlig fertilitet

Djurstudier har visat att testiklarna skrumpnat vid exponering för dabrafenib, trametinib och kobimetinib [\[378-382\]](#). I de fallrapporter som hittills publicerats finns en man hos vilken tydlig försämring i spermakvalitet noterades efter det att behandling med dabrafenib och trametinib initierades [\[385\]](#). Hos ytterligare en man som behandlats med dabrafenib och trametinib sågs marginell påverkan på spermakvaliteten, men denna man kunde trots detta, under pågående behandling, på naturligt sätt bli far till ett friskt barn som föddes efter en fullgången graviditet [\[386\]](#). Det har även rapporterats om en man hos vilken det inte sågs någon skillnad i spermakvalitet under pågående behandling med vemurafenib, och även denna man blev under pågående behandling far till ett för tidigt fött men friskt barn [\[385\]](#). Även om dessa fallbeskrivningar är intressanta är de för få för att man ska kunna dra några slutsatser om läkemedlens reproduktiva säkerhet.

KAPITEL 13

Strålbehandling

13.1 Adjuvant strålbehandling

Rekommendationer och evidens

- Strålbehandling minskar risken för regionala återfall efter lymfkörtelutrymning men påverkar inte den totala överlevnaden. (+++)
- Adjuvant strålbehandling kan övervägas om adjuvant systemisk behandling inte kan ges.
- Beslut om adjuvant strålbehandling bör tas på MDK.
- Registrering i IPO för melanom rekommenderas vid strålbehandling.

Patienter med hög risk för lokalt återfall har också en hög risk för fjärrmetastasering. Vid hög risk för återfall bör därför, i första hand, adjuvant systemisk behandling rekommenderas. Adjuvant strålbehandling efter lymfkörtelutrymning rekommenderas därför inte primärt. Adjuvant strålbehandling kan övervägas om adjuvant systemisk behandling inte kan rekommenderas, eller i utvalda fall med hög risk för lokalt återfall utan utrymme för ytterligare kirurgi. Beslut om strålbehandling bör alltid tas på MDK.

I de utvalda fall där adjuvant strålbehandling övervägs, bör beslutet alltid inkludera överväganden om risk för återfall (radikalitet, extrakapsulär eller periglandulär växt, multipla lymfkörtelmetastaser, storlek på lymfkörtelmetastas och utrymme för mer kirurgi) kontra sena biverkningar (lymfödem, nervsmärta och stram hud).

Evidens saknas för adjuvant strålbehandling efter radikal kirurgi av primärt melanom eller av subkutana och kutana metastaser, och sådan behandling används därför inte.

Flera retrospektiva studier har visat att man kan uppnå ökad lokal kontroll med strålbehandling efter lymfkörtelutrymning av axiller och ljumskar, samt inte minst efter ”modifierad radical neck dissection” där man reducerar risken för återfall med 5–20 % [387, 388]. I de publicerade retrospektiva serierna har fraktioneringarna 2,5 Gy dagligen till 47,5 Gy eller 6 Gy 2 gånger per vecka till 30–36 Gy använts, där alla rapporterade en riskreduktion för återfall. År 2012



publicerades den första fas III-studien, där 250 patienter med hög risk för lymfkörtelåterfall randomiserades mellan observation och adjuvant strålbehandling till 48 Gy givet i 20 fraktioner. I denna studie gavs strålbehandling till patienter med minst 1 lymfkörtelmetastas i parotis, och/eller minst 2 cervikala eller axillära lymfkörtelmetastaser, och/eller minst 3 inguinala lymfkörtelmetastaser, och/eller lymfkörtelmetastas ≥ 3 cm i hals eller ≥ 4 cm i axill eller ljumske, och/eller lymfkörtelmetastas med extrakapsulär växt.

Vid 6-årsuppföljningen visades att risken för återfall i regionala lymfkörtlar halverades (HR = 0,52) men ingen skillnad i total överlevnad kunde visas. Cirka 20 % av patienterna som fick strålbehandling utvecklade allvarligare sena biverkningar (grad 3–4) såsom stram hud, nervsmärta och lymfödem [389, 390]. Biverkningar som är relaterade till strålbehandling är vanligtvis mer uttalade vid strålbehandling mot inguinala (och iliakala) lymfkörtelstationer än vid strålbehandling av axillen eller huvud- och halsområdet, vilket får beaktas i rekommendationsbeslut. En annan faktor att beakta vid axillengagemang är om den dominanta sidan är drabbad i och med att eventuella biverkningar då får större betydelse.

13.2 Palliativ strålbehandling

Rekommendationer och evidens

- Strålbehandling har effekt på lokala besvär vid hud-, lymfkörtel- och skelettmetastaser vid generaliserat melanom. (++)

Vid strålbehandling av melanom använder man antingen standarddoser om cirka 2 Gy som ger en längre tids behandling eller doser om 4–6 Gy och färre behandlingar (så kallad hypofraktionering) [391].

Vid skelettmetastaser finns evidens för att ge strålbehandling i smärtlindrande syfte, oftast i en dos om 8 Gy, men olika fraktioneringsmönster har använts [392, 393]. Vid anslutande mjukdelskomponenter eller medullapåverkan bör 4–5 Gy-fraktioner ges dagligen till en slutdos på 20–30 Gy.

Andra situationer där man kan överväga palliativ strålbehandling är vid inoperabla lymfkörtel- eller hudmetastaser. Rekommenderad dos är då 20–30 Gy uppdelade på 4 eller 5 fraktioner.

Ibland används palliativ stereotaktisk strålbehandling vid till exempel enstaka lungmetastaser. Dock saknas ännu evidens för den typen av behandling.

Strålbehandling vid graviditet kan innebära risk för barnet, bland annat korrelerat till stråldosen, strålfältets närhet till fostret och gestationsåldern [359].

Enstaka institutionsbaserade fallrapporter har rapporterat en ökad biverkningsprofil, framför allt kutana biverkningar, när strålbehandling gavs under behandling med BRAF-hämmare, men ingen systematisk studie har genomförts [394-399].

En retrospektiv multicenterserie [400] har undersökt 155 patienter som behandlats med vemurafenib eller dabrafenib och som fått strålbehandling. Cirka 90 patienter fick parallell strålbehandling och cirka 70 patienter pausade sin behandling i samband med strålbehandlingen. Hudtoxicitet hade en signifikant ökad incidens hos patienter som fick vemurafenib och strålbehandling. Förekomsten av andra biverkningar var också högre i den gruppen och genomsnittligt mycket låg hos patienter som fick dabrafenib och parallell strålbehandling. Resultaten tyder på att en ökad hudtoxicitet förekommer, framför allt med vemurafenib. Samtidigt var hudtoxiciteten hanterbar och inga allvarliga biverkningar har observerats.

Tillgängliga data tyder på att toxicitet har observerats framför allt i samband med behandling med vemurafenib och strålbehandling. Det får noteras att enkorafenib och binimetinib nyligen blev godkända, och därför är erfarenheten av dessa läkemedel och strålbehandling mycket begränsad.

Behandlingspaus av BRAF- och MEK-hämmare verkar inte behövas hos de flesta patienter. När risken för ökad toxicitet måste beaktas kan dock en behandlingspaus övervägas hos den enskilda patienten. Vid paus av BRAF- och MEK-hämmare bör hänsyn tas till de olika halveringstiderna av BRAF-hämmarna vemurafenib och dabrafenib, med en längre paus vid vemurafenib (cirka 10 dagar före strålbehandling) än vid dabrafenib (cirka 3 dagar före strålbehandling och 1 dag efter avslutad strålbehandling). Vid enstaka stereotaktisk strålbehandling kan behandlingspausen förkortas till 1 dag före och 1 dag efter behandlingen [401].

Ingen ökad frekvens av biverkningar har rapporterats i litteraturen i samband med strålbehandling och samtidig behandling med PD-1- eller CTLA-4-hämmare. Prekliniska studier har påvisat en synergism mellan strålbehandling och immunterapi, exempelvis PD-1- eller CTLA-4-hämmare. Flera kliniska studier med kombinationen av dessa immunterapier och strålbehandling pågår.



Avseende hjärnstrålbehandling (helhjärnstrålbehandling eller stereotaktisk strålbehandling) med samtidig systemisk behandling, hänvisas till avsnitt [13.3 Strålbehandling av hjärnmetastaser](#)

13.3 Strålbehandling av hjärnmetastaser

Rekommendationer och evidens

- Vid enstaka hjärnmetastaser kan kirurgi eller stereotaktisk strålbehandling övervägas. (+++)
- Vid kirurgi av hjärnmetastaser rekommenderas adjuvant hypofraktionerad strålbehandling mot tumörkaviteten med ett begränsat strålfält. (+++)
- Vid oligometastasering till hjärnan (≤ 4 hjärnmetastaser) kan stereotaktisk strålbehandling övervägas. (++)
- Vid multipla stora metastaser kan helhjärnstrålbehandling övervägas. (++)
- Registrering i IPO för melanom rekommenderas vid strålbehandling.

Hjärnmetastaser är vanliga vid metastaserat melanom. Cirka 7 % av patienterna har hjärnmetastaser vid diagnosen av generaliserad sjukdom, men upp till 40 % av patienterna med avancerat melanom får hjärnmetastaser under sjukdomsförloppet [[402](#), [403](#)]. Vid bedömningen av behandling av patienter med hjärnmetastaser bör, liksom vid annan onkologisk behandling, hänsyn tas till allmäntillståndet samt till metastasutbredningen i hjärnan, extrakraniell sjukdom och behandlingsalternativ. Valet av behandlingsstrategi kräver i de flesta fall en diskussion på MDK.

I vissa fall kan kirurgi övervägas som förstahandsval, särskilt vid enstaka metastaser (> 3 cm) eller vid metastasering som orsakar påtaglig masseffekt. Adjuvant hypofraktionerad strålbehandling mot tumörkaviteten rekommenderas, 10 Gy x 3 eller 4 Gy x 5 beroende på strålvolymer och radikalitet [[404-408](#)]. Vid enstaka (≤ 4 st.) små (≤ 3 cm) metastaser kan stereotaktisk strålbehandling ges mot samtliga metastaser; slutdos och fraktionering beror på strålvolymer och teknik [[409-411](#)]. Flera retrospektiva studier har rapporterat goda resultat med stereotaktisk strålbehandling, även vid > 4 metastaser, och detta kan därför övervägas i utvalda fall [[412-415](#)].

Vid multipla hjärnmetastaser kan strålbehandling av hela hjärnan i palliativt syfte övervägas i fraktioneringen 4 Gy x 5 alternativt 3 Gy x 10.

Vid strålbehandling av hela hjärnan kan hippocampussparande teknik övervägas för att minska risken för kognitiv påverkan (minnespåverkan) [\[416\]](#).

Enstaka serier med stereotaktisk strålbehandling mot hjärnmetastaser under pågående behandling med BRAF-hämmare har inte påvisat ökade biverkningar [\[417\]](#).

Stereotaktisk strålbehandling mot hjärnmetastaser i samband med PD-1- eller CTLA-4-hämmare har inte gett ökade immunrelaterade biverkningar [\[418-422\]](#).

Radiologiska förändringar såsom pseudoprogres och strålnekros av hjärnmetastaser har iakttagits vid behandling med PD-1- eller CTLA-4-hämmare i samband med eller efter stereotaktisk/konform strålbehandling, men även vid helhjärnsbestrålning, hos 10–41 % av patienterna med melanom upp till 12–15 månader efter att strålbehandlingen avslutats [\[423-428\]](#). Pseudoprogres och strålnekros, som kan vara svåra att skilja från äkta progress, bör vid tveksamhet diskuteras på MDK.



KAPITEL 14

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

- Alla patienter med melanom som följs upp på specialistklinik bör erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska och en individuell vårdplan.
- Patienter som inte ingår i uppföljning bör få kontaktuppgifter till sjuksköterska på en specialistklinik för rådgivning.

Patienter med melanom har mycket varierade behov av omvårdnad och rehabilitering beroende på stadium och typ av melanomsjukdom. Behovet av omvårdnad och stöd skiljer sig också åt mellan individer, och det är viktigt att bedöma behov och kunna ge individuellt stöd redan från diagnosbeskedet för att minska lidande och onödiga vårdkontakter [429, 430].

14.1 Kontaktsjuksköterska

Alla patienter med melanom som följs upp på specialistklinik bör erbjudas en kontaktsjuksköterska. Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och Min vårdplan och registreras i kvalitetsregister.

Syftet med kontaktsjuksköterskan är att förbättra informationen och kommunikationen mellan patient och vårdenhet, skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt stärka patientens möjligheter att vara delaktig i den egna vården (SOU 2009:11).

En nationell uppdragsbeskrivning finns för uppdraget. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och nationell uppdragsbeskrivning på sidan [Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](https://cancercentrum.se/kontaktsjukskoeterska).

14.2 Min vårdplan

[Min vårdplan hudcancer](#) riktar sig till patienter med melanom som följs upp på specialistklinik och finns digitalt via 1177.se. För patienter som inte har e-legitimation finns den nationella patientinformationen för pappersutskrift på [cancercentrum.se](#).

Genom att arbeta med Min vårdplan kan vårdpersonalen se till att patienten får kvalitetssäkrad information och möjlighet till stöd genom hela vårdprocessen. De nationellt framtagna texterna innehåller information om sjukdomen, behandling, rehabilitering och egenvård. Läs mer på sidan [Min vårdplan på cancercentrum.se](#).

Innehållet behöver uppdateras vid ändrade förhållanden för att möta individens aktuella behov av information och stöd. Det rekommenderas att använda formulären [Hälsoskattning](#) och [Vad är viktigt för mig](#) som underlag för dialog med patienten om vad Min vårdplan ska innehålla. Läs mer på sidan [Arbeta med Min vårdplan på cancercentrum.se](#).

14.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt eller skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten.

14.4 Cancerrehabilitering

Många patienter med melanom blir botade efter operation, men det är viktigt att vara medveten om att behovet av rehabiliteringsinsatser kan finnas även hos patienter som botas. Efter diagnosbeskedet går de flesta patienter igenom en process som innefattar ett existentiellt kaos, och behöver oavsett prognos ofta stöd i att hantera situationen och förändra sitt beteende avseende regelbundna egenkontroller av huden och sunda solvanor [[134](#), [136](#), [431](#), [432](#)]. Riskpatienter för upplevd ohälsa är exempelvis de med kort duration mellan nya tumörer, de med tumör i ansiktet och i övriga huvud- och halsområdet, de som är yrkesverksamma, de med påverkad kroppsuppfattning och de med dåligt socialt stöd [[433](#)].



Vid melanom är det värdefullt att bedöma oro och ångest [434, 435] och identifiera dem med behov av psykosocialt stöd också i uppföljningsskedet.

För många patienter med metastaserat melanom är behandlingarna med immuncheckpointhämmare och BRAF- och MEK-hämmare effektiva, vilket har gjort att antalet långtidsöverlevare ökat. Rehabiliteringsinsatser är viktiga, då patienterna kan erfara kroniska biverkningar under behandlingarna och i många år efteråt. Den psykologiska påverkan kan vara bland annat oro inför framtiden, oro i väntan på resultat och rädsla för återfall, försämrat allmäntillstånd och död. Rehabiliteringsinsatser kan också behövas för att stödja patienten i återgång i arbete under fortsatt behandling [436].

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar för att leva ett så bra liv som möjligt.

Behovet av rehabilitering ska bedömas återkommande och på ett strukturerat sätt av teamet som ansvarar för patientens cancervård. Utifrån identifierade behov ska grundläggande insatser sättas in och följas upp. Patienten ska återkommande få information om och stöd i grundläggande rehabilitering och egenvård. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska information om cancerrehabilitering ingå, liksom egenvårdsråd motsvarande grundläggande nivå.

Om behov av insatser på särskild eller avancerad nivå har identifierats ska en rehabiliteringsplan upprättas och dokumenteras i patientens journal.

Patienten ska erbjudas insatser från professioner med kompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta med särskilda och avancerade insatser inom cancerrehabilitering.

Fördjupad information om cancerrehabilitering inklusive bedömning och insatser finns i [nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

14.5 Omvårdnad i samband med kirurgi

14.5.1 Kirurgi med primär- eller sekundärläkning

Vid primärläkning hålls sårkanterna samman av suturer eller motsvarande, och läker samman med hjälp av epitelialisering. Inom 48 timmar är de flesta sår ”förseglade” och bakterier kan inte längre tränga in i såret. Sårförbandet ska fungera som en barriär mot bakterier under de första två dygnet. Förband med tillräcklig absorptionskapacitet och viss elasticitet, och som är duschbara, bör väljas [437], och de byts i regel inte innan suturerna tas. Om behov ändå uppstår, behandlas såret sterilt under det första postoperativa dygnet. Sedan gäller högradigt rena produkter och basala hygienrutiner.

Då primärslutning inte är möjlig används hudtransplantat eller sekundärläkning, eller då radikalitet är säkerställd en lambå. Suturlinjerna kring lambån sköts på samma sätt som vid primärsuturering. Ibland kan dränage ha satts under lambån för att inte blod och sårvätska ska ansamlas. Drän kräver noggrann hygien, då hudbarriären är skadad. Dränet är i sig också ett brofäste för bakterier och biofilm, och ska avlägsnas snarast möjligt, efter läkarordination.

I vissa fall kan man låta sår efter tumörkirurgi sekundärläka, t.ex. om området är infekterat eller om transplantat eller lambå vill undvikas på lokaler med särskilt god läkningsförmåga. Det innebär att såret får läka från sidorna och botten utan att kanterna adapteras. Sår ska behandlas fuktighetsbevarande, och i dag finns många förband som kan kontrollera lagom fuktighet till sårbädden [437]. Vid misstanke om infektion kan dock omläggningarna behöva göras mer frekvent. Ibland används också sårbehandling med undertryck för att skynda på sårsläkningen.

Operationsåret bör tejpas i 3–6 månader postoperativt för att få ett finare ärr. Känslnedsättning kan uppkomma runt ärr och i det aktuella hudområdet.

14.5.2 Kirurgi med hudtransplantat

Ytliga vävnadsdefekter kan täckas med full- eller delhudstransplantat. Tagstället för fullhudstransplantatet primärsutureras. Delhudstransplantat hyvlas från låret och tagstället lämnas för att sekundärläka, vilket normalt tar minst 2 veckor. Förbandet som läggs på tagstället vid en delhudstransplantation behöver endast bytas om det blir mättat. Annars kan det avlägsnas efter 2 veckor när huden har reepitelialiserats. Hudtransplantat läker som regel in på



2–3 dagar, men man låter oftast förbandet sitta i ytterligare någon dag innan första omläggningen genomförs.

Hudtransplantatet fästs vanligtvis i kanten med resorberbara suturer, dvs. suturer som kroppen själv bryter ner. Inte sällan sys också förbandet fast för att hålla transplantatet på plats. Dessa suturer behöver således avlägsnas i samband med första omläggningen. Förbandet bör avlägsnas med försiktighet så inte transplantatet följer med, och det kan med fördel fuktas innan det byts för att få det att släppa från transplantatet. Efter första omläggningen kan salvkompress och torra kompresser användas, och de ska bytas 2–3 dagar per vecka tills området är läkt. Efter läkning rekommenderas masserande smörjning med vitt vaselin flera gånger dagligen i upp till 2–3 månader tills hudens talgproduktion är etablerad.

Patienten rekommenderas sedan att fortsätta smörja området med mjukgörande kräm tills vidare.

14.5.3 Kirurgi vid lymfkörtelutrymning i huvud- och halsområdet

Efter operationen har patienten ett eller två aktiva dränage på halsen som tar hand om överflödig lymfvätska och tidigt ger tecken på eventuell postoperativ blödning. Dränagen avvecklas normalt inom 2–3 dagar och därefter kan patienten oftast lämna sjukhuset. Det är viktigt med rörelseträning för att inte stelna i nacke, axel och skuldra. Efter en portvaktskörtelbiopsi på halsen behöver inte alltid dränage användas.

Senkomplikationer, förutom känselnedsättning runt ärret och hudområdet motsvarande n. auricularis magnus utbredningsområde, är ovanliga efter en selektiv halslymfkörtelutrymning och mycket ovanliga efter en portvaktskörtelbiopsi på halsen. Vid utbredd metastasering måste naturligtvis ibland viktiga strukturer såsom marginella facialisgrenen, n. accessorius, eller andra kranialnerver tas med i resektatet, med efterföljande sjuklighet. Beroende på operationsteknik (radikal eller modifierad radikal ”neck dissection”) finns större eller mindre risk för accessoriuspare. Bedömning av fysioterapeut bör göras före utskrivning, och uppföljning av fysioterapeut bör ske vid behov.

14.5.4 Kirurgi i axill och inguinalt

Dränage läggs in i sårhålan för att ta hand om överflödig sår- och lymfvätska. Dränaget kan avlägsnas polikliniskt. Även enbart portvaktskörtelbiopsi (där dränage inte används) ger en del övergående komplikationer (axillen 5 % och

ljumsken 14 %) såsom sårinfektion, blödning och serom [438]. Dessa tidiga komplikationer är mer frekventa, men fortfarande övergående, vid lymfkörtelutrymning på respektive lokal (axillen 28 % och ljumsken 49 %). I ljumsken kan dock den tidiga postoperativa sjukligheten vara ganska utdragen och uttalad, vilket patienterna bör informeras om preoperativt.

Efter axillkirurgi är det viktigt att träna upp rörligheten i axel och skuldra, för att förhindra att ärrvävnad orsakar stramhet och rörelseinskränkningar. Det är av vikt att en fysioterapeut träffar patienten postoperativt och tillsammans med patienten går igenom träningsprogrammet för axelrörlighet, och inleder träningen med att rörligheten tas ut till smärtgränsen. Likaså är det viktigt att patienten informeras om risken för besvär med lymfsträngar och nedsatt känsel i och runt axillen. Patienten bör följas upp hos fysioterapeut [253] cirka 4–6 veckor efter operation för kontroll av rörligheten och bedömning av tidiga tecken på lymfödem.

14.5.5 Senkomplikationer efter lymfkörtelutrymning

Senkomplikationer efter lymfkörtelutrymningar är relativt ovanliga. Erysipelas i den extremitet eller i det område som dränerats av den utrymda körtelstationen är ovanligt, men risken är förhöjd livet ut. Det är viktigt att informera patienterna om denna risk. Huden måste vårdas med omsorg, särskilt vid småsår eller insektsbett, och patienterna bör ha låg tröskel för att uppsöka sjukvård vid misstänkt begynnande infektion.

Lymfödem är den vanligaste senkomplikationen, och risken för att utveckla kroniskt lymfödem uppges till 33 % för nedre extremiteter [439] och 9 % för övre extremiteter [440], men kan öka till cirka 50 % vid tillägg av axillär strålbehandling [441]. Efter inguinal och / eller ilioinguinal utrymning rekommenderas majoriteten av patienterna att använda en preoperativt utprovad kompressionsstrumpa dagtid i 3–6 månader postoperativt. Den vetenskapliga evidensen för att kompressionsstrumpan minskar risken för lymfödem är dock relativt låg. Det är viktigt att man vid uppföljningen efter operationen är observant på om lymfödem utvecklas, och om så är fallet bör dessa patienter remitteras till en lymfödemmottagning. Övervikt och inaktivitet ökar risken för lymfödem, varför viktreduktion och fysisk aktivitet bör uppmuntras. Perifer vaskulär sjukdom ökar risken för benlymfödem [440].

För information om behandling av lymfödem, se [Svensk Förening för Lymfologi](#) och [nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).



14.6 Omvårdnad i samband med immunterapi

Rekommendationer

- Patienterna bör regelbundet symtommonitoreras hos kontaktsjuksköterska eller behandlande läkare. Använd gärna skalan Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-skalan) vid bedömning av symtom: [CTCAE version 6.0, RCC stöddokument](#).
- Patienten, närstående och andra vårdgivare behöver få muntlig och skriftlig information om behandlingen och hantering av biverkningar.
- Ett proaktivt förhållningssätt avseende bedömning och behandling av symtom är avgörande för att minska risken för irreversibla biverkningar, och möjliggör för patienten att kunna stå kvar på sin behandling.
- Bedömningen grundar sig på att kontaktsjuksköterskan eller den behandlande läkaren följer patienten kontinuerligt. Alla avvikande symtom är viktiga.
- Strukturerad bedömning av biverkningar kan göras enligt [Bedömningsstöd i nationella regimbiblioteket](#).

14.6.1 Symtommonitorering och patientinformation

Vid immunterapi aktiveras patientens egna T-celler mot tumören. På grund av detta kan det uppstå immunrelaterade biverkningar av autoimmun karaktär i flera organsystem, som i de flesta fall är lindriga, men som kan bli allvarliga och kräva behandling.

Kontaktsjuksköterskan har en viktig roll i att utbilda patienten, de närstående och andra vårdgivare avseende immunterapi och biverkningar. Informationen bör vara individanpassad, och kontaktsjuksköterskan behöver identifiera behov av stödinsatser relaterat till eventuella hinder för följsamhet till behandlingen [442-444]. Att fråga patienten och de närstående om deras förväntningar före behandlingsstart har visat sig vara en viktig del i patientutbildningen [445].

Inför varje ny behandling följer kontaktsjuksköterskan eller läkaren upp patienten avseende eventuella biverkningar och blodprovssvar.

Patienterna instrueras att kontakta sin kontaktsjuksköterska eller onkolog utan dröjsmål även vid relativt lätta symtom, för bedömning av om dessa bör undersökas närmare och behandlas. Det är viktigt att biverkningarna hanteras tidigt och korrekt för behandlingsframgång [444, 446, 447], och det behöver vara ett teamarbete mellan patienten, kontaktsjuksköterskan och den behandlande läkaren. Vissa biverkningar kan vara livshotande om de inte

åtgärdas i tid, och det finns en risk för att patienter underrapporterar symtom på grund av rädsla för att inte få behandling [446, 448]. Som tillägg till den skriftliga informationen bör patienten få ett så kallat patientkort om immunterapi att förvara i väskan eller plånboken, för att kunna visa upp vid behov i kontakt med övrig sjukvård.

Immunterapi har generellt sett signifikant mindre biverkningar än cytostatika [449], men kombinationsbehandling ger betydligt mer biverkningar än singelbehandling. Graden av biverkningar varierar mellan olika individer, och man vet i dag inte varför det är så [450].

Det är viktigt att känna till att patienten kan få biverkningar långt efter avslutad behandling, och behöver följas upp med blodprovstagning 1 gång/månad i upp till 6 månader efter avslutad behandling.

För vidare vägledning om biverkningar vid immunterapi, se [RCC stöddokument](#).

Behandlingen vid allvarligare biverkningar är ofta kortisonbehandling. Det är därför viktigt att kontaktsjuksköterskan har kunskap om omvårdnad vid kortisonbehandling.

14.7 Omvårdnad i samband med perorala kinashämmare

Rekommendationer

- Patienterna bör få regelbunden symtommonitorering hos kontaktsjuksköterska och behandlande läkare.
- Patienterna bör få muntlig och skriftlig information om hur läkemedlen ska tas och biverkningar hanteras.
- Kontaktsjuksköterskan bör identifiera individuella behov av stödinsatser avseende följsamhet till behandlingen för att optimera behandlingsresultatet.

Biverkningar att vara uppmärksam på:

- Feber, hudbiverkningar, ögonbiverkningar, led- och muskelsmär, fatigue, ödem, mag- och tarmbiverkningar och håravfall.



14.7.1 Symtommonitorering och patientinformation

Kontaktsjuksköterskan har en viktig roll i att identifiera och adressera faktorer som påverkar följsamheten till oral behandling, såsom kognitiv förmåga och socialt stöd. Patientutbildning är en nyckelkomponent, och närstående bör uppmuntras att vara med vid utbildningen. Att be patienten återberätta för att förvissa sig om att hen förstått informationen kan vara en fördel. Tänk på att ge information om ifall behandlingen behöver tas på fastande mage eller om den kan tas oberoende av matintag. Det är också viktigt att fråga efter förväntningar, förbereda på biverkningar och anpassa informationen till individen. Patienten och de närstående behöver förstå vikten av att kontakta vården tidigt vid frågor eller biverkningar, och känna sig trygga med när detta ska göras. Att tidigt hantera biverkningar är avgörande för att patienten ska kunna fortsätta sin behandling [[451](#), [452](#)].

Biverkningar av BRAF- och MEK-hämmare omfattar bland annat feber, hudbiverkningar, klåda, hand- och fotsymtom med ömma förtjockningar under fötterna och i handflatorna, ögonbiverkningar, led- och muskelsvärk, fatigue, ödem, mag- och tarmbiverkningar och håravfall [[315](#), [317](#), [322](#), [453](#), [454](#)].

14.7.2 Feber

Vid feber ≥ 38 grader ska BRAF- och MEK-hämmare sättas ut tillfälligt. Konsultera alltid läkare för beslut om ordination och besked om fortsatt handläggning.

Vid feber i samband med behandlingen måste infektion uteslutas. Uppmärksamma om patienten har infektionssymtom eller annan påverkan såsom frossa, illamående, dålig urinproduktion, andnöd, förändrat vätskeintag och nedsatt allmäntillstånd. Handläggning beslutas i varje enskilt fall av läkare [[451](#)].

När infektion har uteslutits kan paracetamol och eventuellt kortison ges kontinuerligt för att motverka den här biverkan. Läkare kan även överväga dosreduktion när behandlingen återupptas.

14.7.3 Hudbiverkningar

Hudbiverkningar i form av utslag, torr hud, klåda och håravfall är vanliga. Det finns också en risk för nya kutana maligniteter och aktiniska keratoser.

Hudbiverkningen hand- och fotsyndrom (HFS) har ofta en negativ inverkan på patientens livskvalitet [[455](#)].

HFS påverkar framför allt huden på handflator, fingrar, fotsulor och tår samt naglarna. Det kan vara olika typer av besvär som är mer eller mindre uttalade beroende på läkemedel och individuella variationer. Hudreaktionerna kan exempelvis visa sig i form av röd hud och hudutslag med eller utan klåda. Behandling med BRAF-hämmaren vemurafenib ger allvarlig ljus toxicitet även genom fönsterglas, och patienten rekommenderas att använda solskydd med solskyddsfaktor 50 eller mer för kroppen samt solglasögon [315, 454].

Egenvårdsråd:

- Undvik tryck, friktion och värmeexponering i händer och fötter.
- Rengör huden varsamt med oparfymerad tvål och undvik hett vatten.
- Smörj in huden med mjukgörande kräm som innehåller karbamid, dagligen omedelbart efter dusch, även i förebyggande syfte.
- Använd fotvänliga skor.
- Besök regelbundet medicinsk fotvård.

14.7.4 Ögonbiverkningar

Om patienterna behandlas med kombinationsbehandling med BRAF- och MEK-hämmare bör man vara observant på synförändringar [456]. Patienten ska vara uppmärksam på eventuella ögonsymtom, och direkt vid symtomdebut kontakta sjukvården för en bedömning [451]. Symtom på ögonbiverkan kan exempelvis vara dimsyn, synnedsättning, irritation i ögat och värk i ögat. Allvarliga biverkningar kan uppkomma såsom näthinneavlossning och retinalvensockklusion.

14.7.5 Ledvärk och muskelvärk

Ledvärk som migrerar kan vara en biverkning som kan kuperas med antiinflammatorisk behandling. Kontakta läkare för insättning av lämplig behandling.

14.7.6 Fatigue

Fatigue är en vanlig biverkan vid perorala kinashämmare [457]. För hantering och rekommendationer, se [nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

14.7.7 Ödem

Perifera ödem kan uppkomma. Eventuell hjärtpåverkan eller djup ventrombos behöver uteslutas.



14.7.8 Mag- och tarmbiverkningar

Mag- och tarmbiverkningar vid målriktad behandling är oftast illamående, kräkningar, diarré eller buksmärta.

Bedöm vätske- och nutritionsstatus. För egenvårdsråd vid illamående, se avsnitt [14.8.1 Illamående](#). Om antiemetika behövs kan man prova metoklopramid och i andra hand ondansetron i lägre dos. Har patienten diarré kan loperamid ges efter att infektion eller kolit uteslutits.

14.7.9 Undersökningsresultat och provsvar

Leverpåverkan är en relativt vanlig biverkan, vilket kan innebära att paus i behandlingen och eventuellt dosreduktion behöver göras. Även påverkan på kreatinin och andra analyser kan ses.

14.8 Omvårdnad i samband med cytostatika

Cytostatika ges i de fall där patienten inte har varit kandidat för eller inte haft effekt av immunterapi eller perorala kinashämmare. För aktuella preparat, se avsnitt [12.3.4 Cytostatikabehandling](#). De biverkningar som kan uppkomma beror på vilken typ av cytostatikabehandling som ges och i vilka doser. Olika individer reagerar olika på samma typ av behandling.

Vanliga biverkningar är illamående, förstoppning (vanligen som en biverkan av antiemetika), påverkan på benmärgen, hud- och slemhinnepåverkan, neuropatier, kognitiv påverkan, fatigue och håravfall.

14.8.1 Illamående

Om patienten lider av illamående:

- Utför en individuell riskbedömning före cytostatikabehandling.
- Informera om antiemetikabehandling.
- Utvärdera insatt antiemetikabehandling inför nästa kur och justera vid behov.
- Bedöm eventuella nutritionsproblem och optimera nutritionsstatus inför varje ny kur.

Egenvårdsråd:

- Följ ordinerad antiemetikabehandling.
- Ät små mål ofta, och drick rikligt men mellan måltiderna.

- Undvik fet mat.
- Undvik starka dofter och starkt kryddad mat.
- Pröva i första hand kall och salt mat som ofta tolereras bättre än varm mat.

Se [Nationella regimbiblioteket, rekommendationer vid illamående.](#)

Se [information om cytostatikabehandling](#) från Cancerfonden.

14.8.2 Förstoppning

Förstoppning är en vanlig biverkan vid temozolomid, men är annars oftast en sidoeffekt av antiemetikabehandling.

Egenrådsråd:

- Följ ordinerad dosering av laxermedel i samband med behandlingen, samt ät gärna fibrer och annan lösande kost.
- Drink rikligt.
- Försök att vara fysiskt aktiv.

14.8.3 Påverkan på benmärgen

Benmärgen påverkas vid cytostatikabehandling. Det finns en risk för låga blodvärden varför dessa ska kontrolleras kontinuerligt [458].

Informera patienten om:

- symtom vid leukopeni och vikten av att söka vård vid infektion och feber över 38 grader, och att undvika infekterade personer och folksamlingar de dagar leukocyterna beräknas vara som lägst
- symtom på trombocytopeni och vikten av att söka vård vid näsblödning, tandkötsblödning eller annan blödning som inte går att stoppa
- symtom vid anemi och vikten av att söka vård vid ökad trötthet och andfåddhet.

14.8.4 Hud- och slemhinnor

Hudbiverkningar kan förekomma i form av utslag, klåda, hudrodnad och nagelförändringar. Biverkningarna kan se olika ut och symtomen kan vara lindriga till svåra. Nagelförändringar kan innebära exempelvis ökad sprödhet, förändrad form, missfärgning, svallkött eller infektion i nagelbädden.

Slemhinnor är känsliga för cytostatikabehandling, och sår och irritationer uppstår lätt där inte slemhinnorna hinner nybildas tillräckligt snabbt.



Svamp och latent infektioner (till exempel herpes) kan blossa upp och handläggs utifrån symtom.

Egenvårdsråd:

- Inspektera hud och naglar för att tidigt upptäcka eventuell påverkan, och meddela förändringar till kontaktsjuksköterska eller läkare.
- Smörj in huden dagligen, omedelbart efter dusch, med mjukgörande kräm, gärna med karbamid som har vattenbindande egenskaper.
- Var noggrann med munhygien under behandlingsperioden, och tillfråga din kontaktsjuksköterska eller läkare innan tandlagningsarbeten utförs på grund av infektions- och blödningsrisken.

14.8.5 Neuropatier

Neuropatier kan uppträda i form av stickningar, domningar och känselbortfall i fingrar, tår och fötter. Stickningarna kan vara smärtsamma. Vanligtvis är symtomen övergående, men hos en del patienter kan de bli kvarstående även efter avslutad behandling.

Det är viktigt att kontaktsjuksköterskan frågar om eventuella neuropatier inför varje ny behandling. En bra fråga kan vara om patienten kan knäppa knappar och klara finmotoriska rörelser. Vid besvär kan läkare besluta om dosreduktion eller i svåra fall seponering av behandlingen. Kontakta vid behov en fysioterapeut eller arbetsterapeut.

Egenvårdsråd:

- Undersök regelbundet händer och fötter vid känselnedsättning.
- Smörj händer och fötter med mjukgörande kräm.
- Använd lämpliga skor.
- Använd gångstavar vid balanssvårigheter.
- Vid besvär, tala med läkaren eller kontaktsjuksköterskan.

Det finns inga kända effektiva behandlingar att erbjuda, men vid smärtsamma neuropatier kan medicinsk behandling med exempelvis duloxetin övervägas [\[459\]](#).

14.8.6 Kognitiv påverkan

Upp till 75 % av alla cancerpatienter som behandlats med cytostatika har upplevt kognitiv påverkan under eller efter behandlingen [\[460\]](#).

För många patienter kvarstår denna påverkan även efter avslutad behandling. De kognitiva förändringarna är ofta subtila och förekommer i olika områden av kognitionen, såsom:

- sämre förmåga att komma ihåg och bearbeta information, både muntlig och skriftlig
- sämre förmåga att planera
- svårigheter att fokusera
- sämre reaktionsförmåga
- lättare att distraheras av konkurrerande stimuli
- minskad uthållighet.

Det är viktigt att patienter och närstående informeras om att detta är möjliga biverkningar av både sjukdomen och behandlingen [[461-463](#)].

Egenvårdsråd för de som är yrkesverksamma:

- Förstå att arbetsförmågan är annorlunda än tidigare och att begränsningarna kan bli kännbara.
- Informera gärna chef och medarbetare på arbetsplatsen om att begränsningar kan förekomma [[461-463](#)].
- Kontakta gärna en arbetsterapeut för rådgivning och bedömning.

14.8.7 Alopeci, håravfall

Håravfall kan förekomma vid cytostatikabehandling. All kroppsbehåring påverkas.

Informera patienten om att:

- temozolomid kan leda till håravfall
- cisplatin och karboplatin inte leder till håravfall, men kan ge ett tunnare hår
- behandling med paklitaxel leder till håravfall
- det kan göra ont i hårbotten när håret faller av, vilket är ofarligt men obehagligt och smärtan kan lindras med analgetika
- håravfallet är tillfälligt och att håret växer ut igen efter avslutad behandling, men kan då ha annan färg och karaktär som för vissa blir permanent
- undvika permanent, färgning och blekning av håret under cytostatikabehandlingen
- hen har rätt att få peruk.



14.8.8 Fatigue

Fatigue är benämningen på den orkes- och krafterlöshet som många patienter drabbas av under cancersjukdom och behandling. Det är en trötthet som inte går att vila bort. Det är viktigt med information till patienten om att detta är vanligt [464].

Se [nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

14.9 Omvårdnad i samband med strålbehandling

Rekommendationer:

- Använd en bedömningsskala för att gradera hudreaktionen, exempelvis skalan från Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).
- Inspektera det bestrålade området dagligen.
- Smörj hel hud dagligen med mjukgörande, fuktgivande kräm eller lotion.
- Se till att huden som bestrålas är kladdfri (smörj inte direkt före strålbehandlingen).
- Mät eventuell klåda med visuell skala eller numerisk skala. I första hand används fuktgivande kräm mot klådan.
- Rekommendera löst sittande kläder för att undvika skav på huden.
- Rekommendera elektrisk rakapparat i stället för hyvel för att undvika skärsår på huden.

De flesta patienter som strålbehandlas drabbas av någon grad av hudbiverkningar; cirka 85 % av de som behandlas i kurativt syfte drabbas i varierande omfattning och intensitet. Svårighetsgraden beror på strålningsrelaterade och patientrelaterade faktorer. Faktorer som är relaterade till patienten kan vara nutritionsstatus, förmåga att följa hudvårdsråd, rökning och samtidig behandling med cytostatika eller immunterapi. Reaktionerna varar under strålbehandlingsperioden och kan förvärras inom 7–10 dagar efter avslutad behandling, för att sedan avta under 2–3 veckor. Det är viktigt att hudreaktionen läggs om fortlöpande och att patienten kontaktar vården vid tecken på infektion. Hudområdet bör inspekteras dagligen.

14.9.1 Strålbehandling vid hjärnmetastaser

Vid strålbehandling finns det risk för både akuta och sena biverkningar. Svullnad kan uppkomma kring metastaserna, vilket kan leda till att patienteten

får förvärrade eller nya neurologiska symtom. Kontakta läkare vid försämring, då avsvällande läkemedel kan behövas. Håravfall och en tilltagande trötthet efter 2–3 veckor kan uppkomma. De sena biverkningarna som patienten kan få beror på vilka strukturer som bestrålats. Det kan vara symtom såsom nedsatt hörsel, ögonbesvär, hormonella rubbningar och nedsatt kognition. Se vidare i [Nationellt vårdprogram tumörer i hjärna, ryggmärg och dess hinnor](#).

14.10 Omvårdnad av maligna tumörsår vid avancerad melanomsjukdom

Melanom i avancerade stadier kan ulcerera, och tumörsår uppträder vanligen som prolifererande sår eller som destruerande, kraterliknande sår. En onkologisk behandling, exempelvis strålbehandling, och en lokal sårbehandling med för patienten och tumörsåret rätt preparat och förband, kan minska patientens besvär påtagligt. En strukturerad bedömning och optimal sårbehandling i dialog med patienten är vid tumörsår en viktig omvårdnadsaspekt för att skapa förutsättningar för livskvalitet trots dessa sår. För mer information, se [Regionalt vårdprogram maligna tumörsår](#).

Elektrokemoterapi kan vara effektivt vid hudmetastaser och tumörsår på olika kroppslokaliseringar, se avsnitt [12.3.1 Immunterapi, immunstimulerande antikroppar](#). Om möjligt bör kutana metastaser behandlas tidigt med elektrokemoterapi innan det blir omfattande sårbildning. Elektrokemoterapi har påvisad positiv effekt på livskvalitet och välmående, och mot smärta, fysisk funktion och fatigue vid tumörer i huvud- och halsområdet. Det är också effektivt för att kontrollera blödning från tumörsår [465].



KAPITEL 15

Egenvård

Rekommendationer

- Alla patienter med melanom bör få anpassad information och undervisning om [egenkontroll av huden](#).
- Patienterna bör informeras om [sunda solvanor](#). De bör skydda huden med i första hand kläder, och med hög solskyddsfaktor på övriga kroppsdelar.
- Informationen bör individanpassas.

Det är viktigt att kontrollera sin hud, själv eller tillsammans med en närstående, för att upptäcka nya förändringar eller tecken till metastasering. För att kunna utföra detta krävs att alla får information om egenkontroll.

15.1 Kontrollera huden

Rekommendationer

- Patienter som haft melanom bör lära sig [egenkontroll av huden](#).
- Patienten bör själv informera om sin tidigare melanomdiagnos, i samband med andra sjukvårdskontakter.

I den egna hudundersökningen ingår följande:

- Inspektera och känn igenom operationsärret och inspektera hela huden för att se om nya pigmentförändringar, knutor eller andra avvikande hudförändringar uppkommit.
- Känn efter förstörade lymfkörtlar i armhålor, ljumskar och på halsen, och undersök i synnerhet det lymfkörtelområde som dränerar primärtumörområdet. Detta är lättast i samband med intvålning i duschen. Jämför höger och vänster sida.
- Kontakta vården vid nyuppkomna hudförändringar eller hudförändringar som ändrar färg, form eller storlek, som blöder eller som kliar. De bör kontrolleras av en hudspecialist eller en primärvårdsspecialist med erfarenhet av att bedöma hudförändringar.

Egenkontrollen innebär att patienten lär känna sin kropps nevi så att hen uppmärksammar förändringar. Vid oro för en förändring bör patienten uppmanas att kontakta sin primärvårdsspecialist eller kontaktsjuksköterska för en bedömning.

Det viktigaste är att upptäcka och behandla melanom tidigt medan de är tunna (≤ 1 mm). Överlevnaden är då mycket god [209, 466, 467]. Efter en melanomdiagnos uppmanas patienten att ta för vana att undersöka huden själv en gång i månaden.

Informationen om egenkontroll kan ges av en läkare eller kontaktsjuksköterska. Den bör individanpassas och upprepas om patienten har ett behov av det. Patienten bör få med sig skriftlig information om egenkontrollen.

15.2 Sunda solvanor

Rekommendationer

- Patienten bör ges råd om [sunda solvanor](#).
- Råden bör innehålla information om att undvika direkt solstrålning mellan klockan 11 och 15 då solen är som starkast.
- Kläder, solglasögon och hatt bör i första hand användas som solskydd.
- Solskyddsmedel med hög skyddsfaktor som innehåller skydd mot både UVA- och UVB-strålning kan ge ett visst skydd, men bör endast användas som komplement till andra solskyddande åtgärder, såsom att använda kläder och hatt och söka sig till skugga.
- Solariesolande bör undvikas.

Ofta överskattar individen hur länge man kan vistas i solen utan att bränna sig. Solens strålar är olika starka på olika breddgrader, och styrkan påverkas också av om man vistas på vatten, stranden eller snö. Patienterna bör informeras om och ta hänsyn till detta vid resor. Används solskyddsmedel bör den återappliceras regelbundet, eftersom effekten avtar med tid och slitage och när man svettas eller badar.

För barn under 18 år är det förbud mot solariesolande. Mer information finns på [Strålsäkerhetsmyndighetens hemsida](#). Här finns också en webbtjänst, [Min Soltid](#), som ger en uppskattning av hur länge man kan stanna i solen utan att bränna sig.



15.3 Levnadsvanor

Patientens levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholbruk, fysisk aktivitet och matvanor) och nutritionsstatus bör identifieras och bedömas regelbundet från diagnosbeskedet till uppföljning.

I bedömningen bör ingå om patientens ohälsosamma levnadsvanor har betydelse för behandlingen, exempelvis negativ effekt eller interaktion med medicinsk eller kirurgisk behandling. Man bör också bedöma om stöd för att förändra levnadsvanorna bör utgöra en del av behandling och rehabilitering samt om levnadsvanorna innebär en risk för återinsjuknande eller insjuknande i andra sjukdomar.

Patientens levnadsvanor och åtgärder vid ohälsosamma levnadsvanor bör dokumenteras i patientens journal enligt gällande rutin för dokumentation av levnadsvanor i respektive region.

Rökande personer som bär nedärvda mutationer i melanomgenen CDKN2A har även kraftigt ökade risker för cancer i luftvägarna och övre matsmältningsorganen [468]. Mutationsbärare bör därför alltid informeras om denna riskökning. För vidare fördjupning, se [bilaga 1 Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom](#).

Se även [nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#) och [Nationella riktlinjer: prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor](#).

15.4 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel. För mer information, se cancercentrum.se.

KAPITEL 16

Palliativ vård och insatser

Ett palliativt förhållningssätt tidigt i sjukdomsförloppet, parallellt med eventuell livsförlängande behandling, har visat sig vara bra för patienter, närstående och vårdpersonal.

Vid vård av patienter med avancerad sjukdom bör denne inkluderas i ett multidisciplinärt team med specialister i pallativ medicin och specialistsjuksköterskor i pallativ vård. Det för att förbättra symtomkontroll, ge stöd till patienter och deras närstående, och vid behov koordinera vården av patienten mellan olika vårdgivare.

Patienter med exempelvis symtomgivande CNS-metastaser eller ulcererade tumörer bör erbjudas remiss till ett specialiserat pallativt team.

Läs mer i [nationellt vårdprogram pallativ vård](#) och [vårdförlopp pallativ vård](#).



KAPITEL 17

Uppföljning

Rekommendationer

- Kontroller bör syfta till att identifiera tecken och symtom på ny primärtumör eller återfall.
- Samtliga patienter bör erbjudas information om [egenkontroller](#).
- Patienter med riskfaktorer för nya melanom (se avsnitt [17.3 Riskfaktorer för uppkomst av melanom](#)) bör följas hos dermatolog med dermatoskopi och eventuellt foto.
- Vid melanomlokaler där utvidgad excision inte går att genomföra enligt rekommendation, se [tabell 6 Kliniska sidomarginaler som bör användas vid utvidgad excision](#) rekommenderas individanpassade kontroller, se [tabell 7 Kliniskt stadium och uppföljning](#).
- Vid nytt primärt melanom under pågående uppföljning börjar kontrollerna om, se [tabell 1](#).
- Registrering i IPÖ för melanom rekommenderas vid operation av melanommetastaser, strålbehandling och neoadjuvant, adjuvant eller palliativ systemisk onkologisk behandling samt uppföljning. Recidiv rapporteras via kvalitetsregistrets uppföljnings- och recidivformulär eller i IPÖ.
- Patienter som följs under och efter adjuvant behandling skall få information utifrån avsnitt [12.3.7 Fertilitetsfrågor i samband med onkologisk behandling med immuncheckpointhämmare, BRAF-hämmare eller MEK-hämmare](#).
- En bedömning bör göras enligt [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).
- Vid slemhinne melanom se [bilaga 4 Mukosala melanom](#)
- Vid ögonmelanom se [bilaga 5. Ögonmelanom – uvealt och konjunktivalt melanom](#).

Tabell 7. Kliniskt stadium och uppföljning.

Kliniskt stadium	Uppföljning
Kliniskt stadium 0 och stadium IA	Första kliniska kontrollen inklusive preventionsinformation och kontroll av hudkostymen, bör ske inom 4–6 veckor efter utvidgad excision, förutsatt att det inte gjorts tidigare. Därefter avslutas patientens kontroller. Vid melanomlokaler där utvidgad excision inte går att genomföra enligt rekommendation individanpassas kliniska kontroller utifrån patientens funktionsstatus*
Kliniskt stadium IB och stadium II	Första kliniska kontrollen inklusive preventionsinformation och kontroll av hudkostymen bör ske inom 4–6 veckor efter utvidgad excision, förutsatt att det inte gjorts tidigare. Vid melanomlokaler där utvidgad excision inte går att genomföra enligt rekommendation individanpassas kliniska kontroller utifrån patientens funktionsstatus* Fortsatta kliniska kontroller, inklusive palpation av lymfkörtlar, görs en gång årligen i 3 år. Patienter i kliniskt stadium IIB rekommenderas deltagande i TRIM-studien (se avsnitt 17.2 TRIM-studien) och stadium IIC deltagande antingen i Grand SLAM- eller TRIM-studien.
Kliniskt stadium III	Kliniska kontroller bör genomföras två gånger årligen i 3 år. För icke-körtelutrymda patienter rekommenderas dessutom regionala eller sentinel-node-nära ultraljudskontroller två gånger årligen i 3 år. (+++) Patienterna rekommenderas att delta i antingen Grand SLAM-studien eller TRIM-studien.
Kliniskt stadium IV	Uppföljningen bör individualiseras av patientansvarig läkare. Efter avslutad behandling:



	bilddiagnostik rekommenderas initialt var 3:e månad och därefter med glesare intervall, var 6:e–12:e månad i 5 år Pat som haft CNS metastaser rekommenderas radiologisk uppföljning med DT eller MR i 5 år. Patienter som svarat snabbt och mycket väl på behandling, kan eventuellt avslutas tidigare.
--	--

* Individanpassade kliniska kontroller kan innefatta dermatoskopisk kontroll och lymfkörtelpalpation var 6:e månad i tre år.

17.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har flera syften: att tidigt upptäcka återfall, metastasering eller ny primärtumör, att övervaka och hantera eventuella biverkningar av behandling, att följa patientens behov av rehabilitering och att ge information om förebyggande åtgärder, solskydd och [egenkontroller](#). Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Patienter med riskfaktorer för nya melanom (se avsnitt [17.3 Riskfaktorer för uppkomst av melanom](#)) bör följas hos dermatolog med dermatoskopi och eventuellt foto.

Det finns data på att noggrann information om egenkontroller och risker med UV-strålning kan leda till tidigare upptäckt av nya melanom och även reducera dödligheten [[469](#), [470](#)]. För närvarande saknas det konsensus kring huruvida mer frekventa kontroller av patienter med melanom i tidiga stadier av sjukdomen, eller radiologiska kontroller efter initial diagnos och behandling, ger en förlängd överlevnad.

Naturalförloppet är väldokumenterat för TNM-stadieindelningssystemet och överlevnad, och även för andra prognostiska faktorer. Informationen är mer sparsam avseende tid till återfall, även om studier visat att de flesta återfall kommer inom 2–3 år efter diagnosen [[38](#), [471](#), [472](#)].

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan. En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från

behandling till uppföljning.

Bedömningen bör göras enligt [nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

17.2 TRIM-studien

I och med att nya, effektiva systemiska behandlingar har etablerats på senare år, (se avsnitt [12.3 Systemisk behandling vid spridd, icke-operabel sjukdom](#)) är det av stor vikt att ta reda på om radiologiska undersökningar kan leda till att återfall upptäcks tidigare och att prognosen förbättras, för patienter med hög risk för återfall. Därför pågår en nationell studie, TRIM, för patienter som opererats primärt för, eller som haft återfall av melanom i stadium IIB–C och stadium III. Alla patienter som bedöms uppfylla inklusionskriterierna bör erbjudas deltagande i denna nationella studie.

TRIM-studien utvärderar om regelbunden bilddiagnostik (DT eller PET) efter radikal kirurgi av högriskmelanom genom tidigare upptäckt av återfall förbättrar behandlingsresultaten så att totalöverlevnaden förlängs jämfört med standarduppföljning. Patienter delas slumpmässigt in i grupper för att jämföra standarduppföljning med standarduppföljning + regelbunden bilddiagnostik.

17.3 Riskfaktorer för uppkomst av melanom

Rekommendationer och evidens

- Förekomst av nedanstående riskfaktorer, ensamma eller i kombination, kan tillföra en betydligt ökad risk. De mest betydande riskfaktorerna för melanom är mestadels väl karakteriserade i populationsbaserade studier och kan användas för bedömning av framtida risk för att utveckla melanom. (+++)
- Individer med flera riskfaktorer för att få ytterligare melanom kan ha nytta av regelbundna kliniska kontroller för att hitta nya melanom, och bör undervisas i egenkontroll och lära sig att känna igen misstänkta hudförändringar. Vid läkarkontroller utförs helkroppsundersökning med stöd av dermatoskopi och eventuell fotodokumentation.

De viktigaste riskfaktorerna är:

- hög ålder
- tidigare melanom eller annan hudcancer*
- ärftlighet för melanom, inkluderande ålder vid diagnos och antalet melanom i varje enskilt fall*
- antalet nevi*



- antalet stora nevi*
- hud- och pigmenteringstyp.

*Faktorer relevant för individuell riskbedömning för ytterligare primära melanom hos patienter som redan haft ett melanom.

17.4 Prognos och prognosinstrument

Uppföljningsanvisningarna baseras huvudsakligen på återfallsrisken för melanom, vilken bedöms med hjälp av TNM-stadieindelningssystemet. Tumörstadium enligt TNM är den starkaste prognostiska faktorn och bör ingå i planeringen av den enskilda patientens uppföljning. I Sverige har SweMR utarbetat ett statistiskt [prognosinstrument](#) [17]. Genom en kombination av flera oberoende riskfaktorer har melanomspecifik överlevnad analyserats för en mängd olika riskgrupper. Instrumentet beräknar överlevnaden 1–10 år efter diagnos och ger en analys på gruppnivå, men kan aldrig ge en exakt individuell prognos. Prognosuppskattningen som genereras av instrumentet kan användas som en vägledning och måste tolkas i relation till dess kliniska betydelse för patienten i fråga. Prognosinstrumentet finns tillgängligt på [Kunskapsbanken](#) men finns även som en avgiftsfri mobil applikation.

17.5 Uppföljning av patienter med opererat melanom med risk för lokoregionala återfall

17.5.1 Uppföljning med klinisk undersökning (oavsett riskkategori)

Vid besök bör patienten, gärna tillsammans med en närstående och kontaktsjuksköterskan, få sammanfattad information om sin sjukdom och vad den innebär. Patienter med låg risk för återfall behöver inte följas upp efter det första undersökningstillfället, som bör ske 4–6 veckor efter den utvidgade excisionen, se [tabell 7 Kliniskt stadium och uppföljning](#). Patienter med högre risk planeras för fortsatta kontroller.

Patienter med hög risk för nya melanom, såsom de som har familjärt melanom och de som haft flera melanom och har komplicerat hudstatus (>50 nevi och eller >5 mm stora nevi), erbjuds kontroller på mottagning med dermatoskopikompetens och tillgång till fotodokumentation, där den generella rekommendationen är kontroller med individuellt anpassade intervall. För

uppföljning av individer med familjärt melanom hänvisas till [bilaga 1](#)
[Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom.](#)

17.5.2 Klinisk undersökning stadium I–III

I undersökningen bör följande ingå: sårkontroll av läkningen, palpation av operationsärr och dränagevägar, kontroll av lymfkörtelstatus, bedömning av hela huden för identifiering av ytterligare melanom och bedömning av riskfaktorer för ytterligare melanom såsom förekomst av många nevi eller stora nevi (> 5 mm).

Bedömningen av risken för återfall baseras på melanomets klassificering. Bedömningen av risk för ytterligare melanom baseras på riskfaktorer i anamnes, ärftlighet och hudstatus.

17.6 Information till patienten och självrapportering av kliniska symtom

Patienterna bör vara uppmärksamma på kliniska symtom som talar för återfall eller ny primärtumör. Informationen till patienten bör omfatta operationsfynd (prognostiska faktorer), råd om sol och solskydd och råd om hur självundersökning av hud och körtelstationer utförs enklast, se [kapitel 15 Egenvård](#).

I [Min vårdplan hudcancer](#) finns formuläret [Min uppföljning](#) som bör fyllas i och lämnas ut till patienten.

17.7 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör dokumenteras i Min vårdplan.



KAPITEL 18

Nivåstrukturering

Melanom handläggs vanligen både inom öppen- och primärvården och inom den specialiserade sjukhusvården. Handläggningen av patienter med melanom sker ofta i nära samarbete mellan flera specialiteter, såsom primärvårdsspecialister, dermatologer, kirurger, onkologer, patologer och röntgenologer. Annan specialiserad personal såsom sjuksköterskor, undersköterskor, kuratorer, dietister och fysioterapeuter bör vara delaktiga i hela vårdkedjan och väl insatta i den rekommenderade behandlingen och dess risk för komplikationer. En väl fungerande kommunikation mellan universitetssjukhuset, länssjukhuset och primärvården bör finnas, eftersom den är väsentlig inom alla vårdkategorier för att optimera omhändertagandet av patienten med melanom. Forskning och utveckling bör vara etablerad och aktiv. Vanligen sker detta från universitetssjukhusen ut mot länssjukhusen och öppenvården.

Diagnostisk excision av misstänkta melanom för diagnos kan ske inom primärvården, gärna efter konsultation med dermatolog via teledermatoskopiremiss om den möjligheten finns. Patienten bör omgående remitteras till en specialistklinik för bedömning och operation om diagnostisk excision inte är möjlig vid den sjukvårdsenhet där misstanke om melanom väcks.

Utvidgad excision med eller utan portvaktsskörtelbiopsi bör ske inom specialistsjukvården, se även avsnitt [11.2.1 Portvaktsskörteln](#). Rekommendation om kirurgi vid stadium III och IV bör föregås av diskussion på MDK. Inguinala och iliakala utrymningar bör centraliseras åtminstone till regional nivå.

Lymfkörtelutrymningar inom huvud- och halsregionen är redan centraliserade till universitetssjukhusen. Isolerad hyperterm perfusion är centraliserat till en vårdgivare, se avsnitt [11.3.4 Magnetisk resonanstomografi \(MRT\)](#) om ILI och ILP.

De centrum och kirurger som utför portvaktsskörtelbiopsi bör uppnå kriterierna att varje centrum ska ha utfört > 30 fall med portvaktsskörtelbiopsi för melanom med > 85 % precision, och att varje enskild kirurg ska ha utfört

> 15 portvaktskörtelbiopsier för melanom. Det är av yttersta vikt att varje enhet som utför portvaktskörtelbiopsier för melanom aktivt följer sina resultat avseende hela vårdkedjan för att säkerställa god kvalitet.

Den histopatologiska bedömningen vid melanomutredning, inklusive undersökning av lymfkörtelpreparat, bör göras av en melanominriktad patolog, eftersom diagnostiken kan vara komplicerad och ligger till grund för prognosbedömningen och den fortsatta behandlingen.

Avancerad behandling av metastaserat melanom bör bedrivas vid specialiserade kliniker, där det finns tillräckliga kunskaper och resurser för att hantera de svåra överväganden och komplikationer som kan uppstå. Det är viktigt att ge patienterna möjlighet att ingå i kliniska behandlingsstudier, se [kapitel 12 Systemisk behandling](#).

Handläggningen och behandlingen av melanom med okänd primärtumör, liksom av melanom i slemhinnor eller öga, bör ske inom specialistvården från start.



KAPITEL 19

Uppföljning av cancervården

19.1 Nationellt kvalitetsregister hudmelanom (SweMR)

Det nationella kvalitetsregistret för hudmelanom är ett verktyg för att följa diagnostik, behandling och överlevnad för patienter med invasiva hudmelanom. Från och med 2025 omfattar registret även ett formulär för uppföljning och recidiv, se under [dokument på registrets hemsida](#). Syftet är att tillsammans med data från IPÖ kunna ge en komplett bild över andelen recidiv, inklusive uppgifter om behandling, för melanompatienter i Sverige. De kliniker som väljer att rapportera recidiv i IPÖ:s recidivflik, samt fyller i treårsuppföljningar i IPÖ, behöver inte rapportera in via uppföljnings- och recidivformuläret i registret.

Registret är populationsbaserat och därför internationellt unikt. I registret finns kliniska och histopatologiska data samt data för olika behandlingsåtgärder från och med 1990. Det startade 2003 när data från landets regioner samlades in och sammanställdes retrospektivt (1990–2003) och därefter är rapporteringen till registret prospektiv. Till och med 2023 finns över 93 000 fall registrerade. SweMR leds av en multidisciplinär styrgrupp som är utsedd av svenska melanomstudiegruppen, SMSG, tillsammans med ett stödteam från Regionalt cancercentrum sydöst. Täckningsgraden för registret har genomgående varit mycket hög, och för 2019–2023 är den nästintill 100 %.

Flera studier som publicerats i internationella vetenskapliga tidskrifter är baserade på kvalitetsregistret, [se sammanställning på Cancercentrum.se](#). Det har även gjorts flera nationella och regionala sammanställningar och rapporter utifrån registret. En nationell validering av registret är nyligen genomförd och den publicerade valideringsrapporten finns att läsa på [registrets webbplats](#).

En årlig nationell rapport ger sammanfattande statistik över registrets kvalitetsindikatorer med jämförelser på sjukvårdsregional nivå, regional nivå och även sjukhusnivå. Utdata presenteras även löpande på flera sätt, både

utanför inlogg i den [interaktiva rapporten](#) och innanför inloggning i INCA. Uppgifter om registret och styrgruppen samt rapporter finns på [RCC:s webbplats](#).

Registrering till kvalitetsregister för hudmelanom förutsätter att patienten har fått information om registreringen. Vårdgivare som använder den patientinformation som finns att ladda ner på cancercentrum.se uppfyller informationsplikten. Mall finns under [Mall för information till patienter](#).

19.2 Uppföljning av patientrapporterade mått

En studie baserad på ”Patient Reported Outcome Measures” (PROM) har genomförts för att komplettera melanomregistret. Studien ligger till grund för de fortsatta PROM-mätningar som har införts i [IPÖ](#) melanom. Det formulär som används där är EORTC QLQ-C30 som fylls i av patienten inför en planerad vårdkontakt.

19.3 Individuell patientöversikt

Individuell patientöversikt (IPÖ) melanom började implementeras under 2020. I patientöversikten registreras fortlöpande sjukdomshistoria, sjukdomsstatus, laboratoriedata, undersökningar, behandlingar, biverkningar, symtom och livskvalitet. IPÖ melanom presenterar sjukdomsförlopp och behandling grafiskt över en tidsaxel, vilket ger stöd för mötet mellan patient och vårdgivare. Verktöget har ännu (år 2024) inte nationell täckning och används framför allt för patienter med avancerad sjukdom, vilket hittills har försvårat möjligheten till nationell uppföljning via verktöget. På Regionala cancercentrum i samverkans webbplats finner du mer information om [IPÖ](#) melanom.

19.4 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till cancerregistret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa benigna tumörformer.



Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

Av de tillstånd som beskrivs i detta vårdprogram ingår inte ögonmelanom, mukosala melanom, melanom in situ eller gravt dysplastiska nevi i kvalitetsregistret. För ögonmelanom och mukosala melanom behöver en separat A-anmälan upprättas [elektroniskt via CanINCA](#) eller på [blankett](#).

Från och med 2024 behöver klinikerna inte längre göra en separat canceranmälan för gravt dysplastiska nevi och melanom in situ. Canceranmälan för dessa typer av tumörer görs endast från patologilaboratoriet. För att patologilaboratoriets anmälan ska bli komplett krävs att remissen till patologilaboratoriet innehåller adekvata uppgifter, till exempel tydlig angivelse av tumörens anatomiska lokal och eventuellt sida.

För ytterligare information, se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](#).

KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

De nationella kvalitetsindikatorerna ska stödja kvalitetsjämförelser, säkerhets- och förbättringsarbete och forskning och utveckling. Indikatorerna avspeglar de sex perspektiv som ryms inom begreppet god vård, det vill säga att vården ska vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik och ges i rimlig tid. Utgångspunkt är de övergripande indikatorer för cancersjukvården som definierats under arbetet med Socialstyrelsens nationella riktlinjer för cancersjukvården, men även ytterligare indikatorer som är specifika för malignt melanom har identifierats.

Registrets viktigaste process- och resultatmått gäller incidens, ledtider, vårdnivå, diagnostisk och behandlande kirurgi, melanomlokalisering, morfologi, stadium, prognostiska faktorer (tumörtjocklek, förekomst av ulceration och regionala lymfkörtelmetastaser) och överlevnad.

Inklusionskriterier: invasiva maligna hudmelanom

Exklusionskriterier: ögonmelanom, mukosala melanom, melanom in situ och gravt dysplastiska nevi.



Tabell 8. Gemensamma kvalitetsindikatorer SweMR och nationellt vårdprogram melanom

Kvalitetsindikatorer	Målnivå
Melanomspecifik överlevnad	Ökande över tid per stadium
Täckningsgrad mot cancerregistret	99 %
Andel som diskuterats på MDK av de rekommenderade (stadium III och IV)	95 %
Tid från första besök till diagnostisk excision.	95 % inom 4 veckor 80 % inom 2 veckor
Tid från diagnostisk åtgärd till PAD-besked till patienten.	95 % inom 4 veckor 80 % inom 2 veckor
Andel som erbjudits kontaktsjuksköterska av de rekommenderade (patienter med malignt melanom med tumörstadium T1b eller högre)	95 %
Andelen patienter med malignt melanom som har en tumörtjocklek $\leq 1,0$ mm	Ökande andel över tid
Andel patienter som genomgår SNB av de rekommenderade (patienter med malignt melanom med tumörtjocklek $> 1,0$ mm)	75 %
Svarsdatum patologi till utvidgad kirurgi inom 4 veckor	80 %
Användning av teledermatoskopi för inledande bedömning i primärvården	Ökande andel över tid

KAPITEL 21

Referenser

1. IARC. Global Cancer Observatory: IARC [Available from: <http://gco.iarc.fr/>].
2. Nordcan. Comparable cancer statistics for Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden, the Faroe Islands, and Greenland: IARC; 2024 [Available from: <https://nordcan.iarc.fr/en>].
3. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för cancer (årsuppgifter 1970 - 2023) Stockholm2025 [Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/val.aspx].
4. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för dödsorsaker (årsuppgifter 1997 - 2023) Stockholm2025 [Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_dor/val.aspx].
5. SweMR SM. Nationell årsrapport för hudmelanom Diagnosår: 1990 - 2023: Regionala Cancercentrum i Samverkan; 2024 [cited 2024-09-30 2024-09-30]. Available from: <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/hud/kvalitetsregister/arsrapport-swemr-1990-2023.pdf>.
6. Helgadottir H, Mikiver R, Schultz K, Nielsen K, Portelli F, Lapins J, et al. Melanoma Incidence and Mortality Trends in Sweden. JAMA dermatology. 2024.
7. Lindholm C, Andersson R, Dufmats M, Hansson J, Ingvar C, Moller T, et al. Invasive cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1990-1999. A prospective, population-based study of survival and prognostic factors. Cancer. 2004;101(9):2067-78.
8. Lyth J, Hansson J, Ingvar C, Mansson-Brahme E, Naredi P, Stierner U, et al. Prognostic subclassifications of T1 cutaneous melanomas based on ulceration, tumour thickness and Clark's level of invasion: results of a population-based study from the Swedish Melanoma Register. The British journal of dermatology. 2013;168(4):779-86.
9. Eriksson H, Lyth J, Mansson-Brahme E, Frohm-Nilsson M, Ingvar C, Lindholm C, et al. Low level of education is associated with later stage at diagnosis and reduced survival in cutaneous malignant melanoma: a nationwide population-based study in Sweden. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013;49(12):2705-16.
10. Eriksson H, Lyth J, Mansson-Brahme E, Frohm-Nilsson M, Ingvar C, Lindholm C, et al. Later stage at diagnosis and worse survival in cutaneous malignant melanoma among men living alone: a nationwide population-based study from Sweden. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(13):1356-64.
11. Isaksson K, Mikiver R, Eriksson H, Lapins J, Nielsen K, Ingvar C, Lyth J. Survival in 31 670 patients with thin melanomas: a Swedish

- population-based study. The British journal of dermatology. 2021;184(1):60-7.
12. Malignant Melanoma of Skin. In: TNM Classification of Malignant Tumours. 8th edition Wiley-Blackwell ed2017.
 13. Gershenwald JE SR, Hess KR, et al. Melanoma of the Skin. In: AJCC Cancer Staging ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer. 2017.
 14. Vikström S, Mikiver R, Lapins J, Nielsen K, Vassilaki I, Lyth J, et al. Increasing melanoma incidence and survival trend shifts with improved melanoma-specific survival between 1990 and 2020 in Sweden. The British journal of dermatology. 2023;189(6):702-9.
 15. Lyth J, Mikiver R, Nielsen K, Isaksson K, Ingvar C. Prognostic instrument for survival outcome in melanoma patients: based on data from the population-based Swedish Melanoma Register. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2016;59:171-8.
 16. Regionala Cancercentrum i samverkan. Prognosinstrument för melanom: Regionala Cancercentrum i samverkan; 2023 [Available from: <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hud-och-melanom/malignt-melanom/kvalitetsregister/prognosinstrument/>].
 17. Lyth J, Mikiver R, Nielsen K, Ingvar C, Olofsson Bagge R, Isaksson K. Population-based prognostic instrument (SweMR 2.0) for melanoma-specific survival - An ideal tool for individualised treatment decisions for Swedish patients. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2023;49(10):106974.
 18. Regionala cancercentrum i samverkan. Regionala cancercentrum i samverkan
- Prognosinstrument för melanom Stockholm [2022-01-04]. Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/melanom/varprogram/prognosinstrument/>.
19. Shreberk-Hassidim R, Ostrowski SM, Fisher DE. The Complex Interplay between Nevi and Melanoma: Risk Factors and Precursors. Int J Mol Sci. 2023;24(4).
 20. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part I. Historical, histologic, and clinical aspects. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;67(1):1.e-16; quiz 7-8.
 21. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part II. Molecular aspects and clinical management. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;67(1):19.e1-2; quiz 31-2.
 22. Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, Deribe YL, Lawrence MS, Protopopov A, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. Nature. 2012;485(7399):502-6.

23. Dutton-Regester K, Hayward NK. Reviewing the somatic genetics of melanoma: from current to future analytical approaches. *Pigment cell & melanoma research*. 2012;25(2):144-54.
24. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
25. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(9):809-19.
26. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(26):2507-16.
27. Davies JR, Chang YM, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W, et al. Development and validation of a melanoma risk score based on pooled data from 16 case-control studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015;24(5):817-24.
28. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005;41(1):28-44.
29. Emeny J, Hansson J, Toftgard R, Segerback D. Meeting report of the conference on UV-Radiation-Induced Disease--Roles of UVA and UVB. *The Journal of investigative dermatology*. 2008;128(8):1875-7.
30. Watts CG, McLoughlin K, Goumas C, van Kemenade CH, Aitken JF, Soyer HP, et al. Association Between Melanoma Detected During Routine Skin Checks and Mortality. *JAMA dermatology*. 2021;157(12):1425-36.
31. Guitera P, Menzies SW, Coates E, Azzi A, Fernandez-Penas P, Lilleyman A, et al. Efficiency of Detecting New Primary Melanoma Among Individuals Treated in a High-risk Clinic for Skin Surveillance. *JAMA dermatology*. 2021;157(5):521-30.
32. Hansson J, Bergenmar M, Hofer PA, Lundell G, Mansson-Brahme E, Ringborg U, et al. Monitoring of kindreds with hereditary predisposition for cutaneous melanoma and dysplastic nevus syndrome: results of a Swedish preventive program. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(19):2819-24.
33. Haenssle HA, Vente C, Bertsch HP, Rupperecht R, Abuzahra F, Junghans V, et al. Results of a surveillance programme for patients at high risk of malignant melanoma using digital and conventional dermoscopy. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2004;13(2):133-8.

34. Uliasz A, Lebwohl M. Patient education and regular surveillance results in earlier diagnosis of second primary melanoma. *Int J Dermatol*. 2007;46(6):575-7.
35. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butille JA, Badenas C, Plana E, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(1):e17-27.
36. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand 2008 [Available from: <http://www.cancer.org.au/content/pdf/HealthProfessionals/ClinicalGuidelines/ClinicalPracticeGuidelines-ManagementofMelanoma.pdf>.
37. Smith J, Cust AE, Lo SN. Risk factors for subsequent primary melanoma in patients with previous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2024;190(2):174-83.
38. Helgadóttir H, Isaksson K, Fritz I, Ingvar C, Lapins J, Höiom V, et al. Multiple Primary Melanoma Incidence Trends Over Five Decades: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2021;113(3):318-28.
39. de Gruijl FR. Skin cancer and solar UV radiation. *European Journal of Cancer*. 1999;35(14):2003-9.
40. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *The Lancet Oncology*. 2009;10(8):751-2.
41. Robles-Espinoza CD, Roberts ND, Chen S, Leacy FP. Germline MC1R status influences somatic mutation burden in melanoma. 2016;7:12064.
42. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*. 2001;12(1):69-82.
43. Rodvall Y, Wahlgren CF, Wiklund K. Future reduction of cutaneous malignant melanoma due to improved sun protection habits and decreased common melanocytic nevi density among Swedish children?: A follow-up from 2002 to 2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2019;118:149-55.
44. Karlsson MA, Wahlgren CF, Wiklund K, Rodvall Y. Parental sun-protective regimens and prevalence of common melanocytic naevi among 7-year-old children in Sweden: changes over a 5-year period. *The British journal of dermatology*. 2011;164(4):830-7.
45. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment cell research / sponsored by the European Society for Pigment Cell Research and the International Pigment Cell Society*. 2003;16(3):297-306.
46. Branstrom R, Chang YM, Kasparian N, Affleck P, Tibben A, Aspinwall LG, et al. Melanoma risk factors, perceived threat and intentional tanning: an international online survey. *European journal of*

- cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP). 2010;19(3):216-26.
47. Branstrom R, Kasparian NA, Chang YM, Affleck P, Tibben A, Aspinwall LG, et al. Predictors of sun protection behaviors and severe sunburn in an international online study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(9):2199-210.
 48. Westerdahl J, Olsson H, Masback A, Ingvar C, Jonsson N, Brandt L, et al. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *American journal of epidemiology*. 1994;140(8):691-9.
 49. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(3):257-63.
 50. Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierod MB. Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016.
 51. Elder DE. Thin melanoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(3):342-6.
 52. Moloney FJ, Guitera P, Coates E, Haass NK, Ho K, Khoury R, et al. Detection of primary melanoma in individuals at extreme high risk: a prospective 5-year follow-up study. *JAMA dermatology*. 2014;150(8):819-27.
 53. Helgadóttir H, Hoiom V, Jonsson G, Tuominen R, Ingvar C, Borg A, et al. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *Journal of medical genetics*. 2014;51(8):545-52.
 54. Pissa M, Helkkula T, Appelqvist F, Silander G, Borg Å, Pettersson J, et al. CDKN2A genetic testing in melanoma-prone families in Sweden in the years 2015-2020: implications for novel national recommendations. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2021;60(7):888-96.
 55. Helgadóttir H, Hoiom V, Tuominen R, Jonsson G, Mansson-Brahme E, Olsson H, Hansson J. CDKN2a mutation-negative melanoma families have increased risk exclusively for skin cancers but not for other malignancies. *International journal of cancer*. 2015;137(9):2220-6.
 56. Bergenmar M, Hansson J, Brandberg Y. Detection of nodular and superficial spreading melanoma with tumour thickness ≤ 2.0 mm - an interview study. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2002;11(1):49-55.
 57. Coroiu A, Moran C, Davine JA, Brophy K, Bergeron C, Tsao H, et al. Patient-identified early clinical warning signs of nodular melanoma: a qualitative study. *BMC cancer*. 2021;21(1):371.
 58. McPherson M, Elwood M, English DR, Baade PD, Youl PH, Aitken JF. Presentation and detection of invasive melanoma in a high-risk

- population. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(5):783-92.
59. Blum A, Ingvar C, Avramidis M, von Kannen A, Menzies SW, Olsson H, et al. Time to diagnosis of melanoma: same trend in different continents. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2007;11(4):137-44.
 60. Puig S, Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Palou J, Massi D, et al. Melanomas that failed dermoscopic detection: a combined clinicodermoscopic approach for not missing melanoma. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2007;33(10):1262-73.
 61. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2022.
 62. Phan A, Dalle S, Touzet S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L. Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population. *The British journal of dermatology*. 2010;162(4):765-71.
 63. Darmawan CC, Jo G, Montenegro SE, Kwak Y, Cheol L, Cho KH, Mun JH. Early detection of acral melanoma: A review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(3):805-12.
 64. Helkkula T, Christensen G, Mikiver R, Ingvar Å, Isaksson K, Nielsen K. Acral Melanoma Incidence and Survival Trends in 1990-2020: A Nationwide, Population-based Study. *Acta dermato-venereologica*. 2024;104:adv40242.
 65. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *The Lancet Oncology*. 2002;3(3):159-65.
 66. Menzies A. *Dermoscopy. An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions*. . Sidney: McGraw-Hill; 2003. 173 p.
 67. Menzies SW, Zalaudek I. Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the routine management of pigmented skin lesions. *Archives of dermatology*. 2006;142(9):1211-2.
 68. Bowling J, Argenziano G, Azenha A, Bandic J, Bergman R, Blum A, et al. Dermoscopy key points: recommendations from the international dermoscopy society. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2007;214(1):3-5.
 69. Berglund S, Bogren L, Paoli J. Diagnostic accuracy and safety of short-term teledermoscopic monitoring of atypical melanocytic lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2020;34(6):1233-9.
 70. Altamura D, Avramidis M, Menzies SW. Assessment of the optimal interval for and sensitivity of short-term sequential digital dermoscopy monitoring for the diagnosis of melanoma. *Archives of dermatology*. 2008;144(4):502-6.

71. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebigger M, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Archives of dermatology*. 2006;142(9):1113-9.
72. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M, et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *The Journal of investigative dermatology*. 2006;126(5):980-5.
73. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Archives of dermatology*. 2001;137(12):1583-9.
74. SBU. Tidig upptäckt av symtomgivande cancer 2014 [Available from: <http://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-utvarderar/Tidig-upptackt-av-symtomgivande-cancer/>].
75. Börve A, Dahlén Gyllencreutz J, Terstappen K, Johansson Backman E, Aldenbratt A, Danielsson M, et al. Smartphone teledermoscopy referrals: a novel process for improved triage of skin cancer patients. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(2):186-90.
76. Zazo V, Boman A, Andersson N. Diagnostic Accuracy and Safety of Teledermoscopy for Cutaneous Melanoma Triage in Northern Sweden. *Acta dermato-venereologica*. 2024;104:adv15302.
77. Schultz K, Ivert LU, Lapins J, Sartorius K, Johansson EK. Lead Time from First Suspicion of Malignant Melanoma in Primary Care to Diagnostic Excision: a Cohort Study Comparing Teledermatoscopy and Traditional Referral to a Dermatology Clinic at a Tertiary Hospital. *Dermatol Pract Concept*. 2023;13(1).
78. Ingvar J, Nielsen K, Ingvar Å. Factors for not performing total body skin examinations in primary care in association with teledermoscopy. *BMC Prim Care*. 2023;24(1):76.
79. Elder D, Massi D, Scolyer R, Willemze R. WHO Classification of Tumours. 4th Edition ed: IARC; 2018.
80. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Molecular oncology*. 2011;5(2):124-36.
81. Grin CM, Rojas AI, Grant-Kels JM. Does pregnancy alter melanocytic nevi? *Journal of cutaneous pathology*. 2001;28(8):389-92.
82. Gunduz K, Koltan S, Sahin MT, E EF. Analysis of melanocytic naevi by dermoscopy during pregnancy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2003;17(3):349-51.
83. Katz VL, Farmer RM, Dotters D. Focus on primary care: from nevus to neoplasm: myths of melanoma in pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2002;57(2):112-9.
84. Andersson TM, Johansson AL, Fredriksson I, Lambe M. Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study. *Cancer*. 2015;121(12):2072-7.

85. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(1):45-51.
86. Dillman RO, Vandermolen LA, Barth NM, Bransford KJ. Malignant melanoma and pregnancy ten questions. *The Western journal of medicine*. 1996;164(2):156-61.
87. Driscoll MS, Martires K, Bieber AK, Pomeranz MK, Grant-Kels JM, Stein JA. Pregnancy and melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(4):669-78.
88. O'Meara AT, Cress R, Xing G, Danielsen B, Smith LH. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer*. 2005;103(6):1217-26.
89. Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A, Farahmand BY, Synnerstad I, Boeryd B, Newton Bishop JA. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(21):4369-75.
90. Johansson AL, Andersson TM, Plym A, Ullenhag GJ, Møller H, Lambe M. Mortality in women with pregnancy-associated malignant melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(6):1093-101.
91. Lens M, Rosdahl I, Newton-Bishop J. Cutaneous melanoma during pregnancy: is the controversy over? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(19):e11-2; author reply e3-4.
92. Reintgen DS, McCarty KS, Jr., Vollmer R, Cox E, Seigler HF. Malignant melanoma and pregnancy. *Cancer*. 1985;55(6):1340-4.
93. MacKie RM, Bufalino R, Morabito A, Sutherland C, Cascinelli N. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. For The World Health Organisation Melanoma Programme. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8742):653-5.
94. Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM. Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant. *Cancer*. 2003;97(9):2130-3.
95. Merkel EA, Mohan LS, Shi K, Panah E, Zhang B, Gerami P. Paediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(9):646-54.
96. Karlsson P, Boeryd B, Sander B, Westermark P, Rosdahl I. Increasing incidence of cutaneous malignant melanoma in children and adolescents 12-19 years of age in Sweden 1973-92. *Acta dermato-venereologica*. 1998;78(4):289-92.
97. Karlsson PM, Fredrikson M. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Sweden, 1993-2002: the increasing trend is broken. *International journal of cancer*. 2007;121(2):323-8.

98. Karlsson M. Sun Exposure, Prevalence and Localization of Common Melanocytic Naevi in Swedish Children. Solna: Institutionen För Medicin, Karolinska Institutet; 2015.
99. Trumble ER, Smith RM, Pearl G, Wall J. Transplacental transmission of metastatic melanoma to the posterior fossa. Case report. *Journal of neurosurgery*. 2005;103(2 Suppl):191-3.
100. Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R, Mihm MC, Jr. Melanoma in children. *The New England journal of medicine*. 1995;332(10):656-62.
101. Youl P, Aitken J, Hayward N, Hogg D, Liu L, Lassam N, et al. Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia. *International journal of cancer*. 2002;98(1):92-8.
102. Whiteman DC, Valery P, McWhirter W, Green AC. Risk factors for childhood melanoma in Queensland, Australia. *International journal of cancer*. 1997;70(1):26-31.
103. Leman JA, Evans A, Mooi W, MacKie RM. Outcomes and pathological review of a cohort of children with melanoma. *The British journal of dermatology*. 2005;152(6):1321-3.
104. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, Kittler H, Apalla Z, Castagnetti F, et al. Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):e178-83.
105. Barnhill RL. The Spitzoid lesion: rethinking Spitz tumors, atypical variants, 'Spitzoid melanoma' and risk assessment. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2006;19 Suppl 2:S21-33.
106. Spitz S. Melanomas of childhood. *The American journal of pathology*. 1948;24(3):591-609.
107. Cerroni L, Barnhill R, Elder D, Gottlieb G, Heenan P, Kutzner H, et al. Melanocytic tumors of uncertain malignant potential: results of a tutorial held at the XXIX Symposium of the International Society of Dermatopathology in Graz, October 2008. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(3):314-26.
108. Mandalà M, Ferrari A, Brecht IB, Suijkerbuijk KP, Maschke L, Giannarelli D, et al. Efficacy of anti PD-1 therapy in children and adolescent melanoma patients (MELCAYA study). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2024;211:114305.
109. Mills O, Messina JL. Pediatric melanoma: a review. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2009;16(3):225-33.
110. Lange JR, Palis BE, Chang DC, Soong SJ, Balch CM. Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(11):1363-8.
111. Daryanani D, Plukker JT, Nap RE, Kuiper H, Hoekstra HJ. Adolescent melanoma: risk factors and long term survival. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2006;32(2):218-23.
112. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end

- results database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4735-41.
113. Livestro DP, Kaine EM, Michaelson JS, Mihm MC, Haluska FG, Muzikansky A, et al. Melanoma in the young: Differences and similarities with adult melanoma. *Cancer*. 2007;110(3):614-24.
 114. Dasgupta T, Bowden L, Berg JW. MALIGNANT MELANOMA OF UNKNOWN PRIMARY ORIGIN. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:341-5.
 115. Kamposioras K, Pentheroudakis G, Pectasides D, Pavlidis N. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2011;78(2):112-26.
 116. Tefany FJ, Barnetson RS, Halliday GM, McCarthy SW, McCarthy WH. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in primary regressing and non-regressing malignant melanoma. *The Journal of investigative dermatology*. 1991;97(2):197-202.
 117. Boussios S, Rassy E, Samartzis E, Moschetta M, Sheriff M, Pérez-Fidalgo JA, Pavlidis N. Melanoma of unknown primary: New perspectives for an old story. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2021;158:103208.
 118. Vijuk G, Coates AS. Survival of patients with visceral metastatic melanoma from an occult primary lesion: a retrospective matched cohort study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1998;9(4):419-22.
 119. Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):535-41.
 120. Maharaj S, Jain N, Al Bawaliz A, Miller D, Chesney J. Melanoma of unknown primary: favorable survival persists in the immunotherapy era. *Int J Dermatol*. 2023;62(4):e236-e8.
 121. Bories N, Dalle S, Debarbieux S, Balme B, Ronger-Savlé S, Thomas L. Dermoscopy of fully regressive cutaneous melanoma. *The British journal of dermatology*. 2008;158(6):1224-9.
 122. Char DH. Tumors of the eye and ocular adnexa. Hamilton :: B.C. Decker ;; 2001.
 123. Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Ringborg U, Lundell G, Ragnarsson-Olding B. Incidence of uveal melanoma in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(8):2579-83.
 124. Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6(4):493-506.
 125. Char DH. Ocular melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003;83(2):253-74, vii.
 126. Triay E, Bergman L, Nilsson B, All-Ericsson C, Seregard S. Time trends in the incidence of conjunctival melanoma in Sweden. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(11):1524-8.
 127. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous

- melanoma 2010. *The British journal of dermatology*. 2010;163(2):238-56.
128. Egnatios GL, Dueck AC, Macdonald JB, Laman SD, Warschaw KE, DiCaudo DJ, et al. The impact of biopsy technique on upstaging, residual disease, and outcome in cutaneous melanoma. *American journal of surgery*. 2011;202(6):771-7; discussion 7-8.
 129. Dixon AJ, Sladden M, Zouboulis CC, Popescu CM, Nirenberg A, Steinman HK, et al. Primary Cutaneous Melanoma-Management in 2024. *J Clin Med*. 2024;13(6).
 130. Kaiser S, Vassell R, Pinckney RG, Holmes TE, James TA. Clinical impact of biopsy method on the quality of surgical management in melanoma. *Journal of surgical oncology*. 2014;109(8):775-9.
 131. Farrahi F, Egbert BM, Swetter SM. Histologic similarities between lentigo maligna and dysplastic nevus: importance of clinicopathologic distinction. *Journal of cutaneous pathology*. 2005;32(6):405-12.
 132. Jones S, Henry V, Strong E, Sheriff SA, Wanat K, Kasprzak J, et al. Clinical Impact and Accuracy of Shave Biopsy for Initial Diagnosis of Cutaneous Melanoma. *The Journal of surgical research*. 2023;286:35-40.
 133. Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ, McMasters KM. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *American journal of surgery*. 2005;190(6):913-7.
 134. Bath-Hextall F, Nalubega S, Evans C. The needs and experiences of patients with skin cancer: a qualitative systematic review with metasynthesis. *The British journal of dermatology*. 2017;177(3):666-87.
 135. Moseholm E, Lindhardt BO, Rydahl-Hansen S. The experiences of health-related quality of life in patients with nonspecific symptoms who undergo a diagnostic evaluation for cancer: a qualitative interview study. *Scandinavian journal of caring sciences*. 2017;31(3):463-73.
 136. Hajdarevic S, Rasmussen BH, Hornsten A. You never know when your last day will come and your trip will be over--existential expressions from a melanoma diagnosis. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2014;18(4):355-61.
 137. Piris A, Mihm MC, Jr., Duncan LM. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *Journal of cutaneous pathology*. 2011;38(5):394-400.
 138. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *The New England journal of medicine*. 2014;370(7):599-609.
 139. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(23):2211-22.
 140. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *The New England journal of medicine*. 2015;373(20):1926-36.

141. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(5):938-45.e4.
142. Elder D MD, Scolyer R, Willemze R. . WHO classification of skin tumors. Internet; beta version ahead of print available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>. 5th edition ed: Lyon : IARC; 2023.
143. Barnhill RL, Elder DE, Piepkorn MW, Knezevich SR, Reisch LM, Eguchi MM, et al. Revision of the Melanocytic Pathology Assessment Tool and Hierarchy for Diagnosis Classification Schema for Melanocytic Lesions: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2250613.
144. Barnhill R, Piepkorn, M., Busam, K. *Pathology of Melanocytic Nevi and Melanoma*: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K; 2014. 664 p.
145. Elder DE, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. *Pathology*. 2004;36(5):428-34.
146. Kossard S. Atypical lentiginous junctional naevi of the elderly and melanoma. *The Australasian journal of dermatology*. 2002;43(2):93-101.
147. Elder DE. Melanoma progression. *Pathology*. 2016;48(2):147-54.
148. Reddy KK, Farber MJ, Bhawan J, Geronemus RG, Rogers GS. Atypical (dysplastic) nevi: outcomes of surgical excision and association with melanoma. *JAMA dermatology*. 2013;149(8):928-34.
149. Tetzlaff MT, Messina JL, Stein JE, Xu X, Amaria RN, Blank CU, et al. Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(8):1861-8.
150. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, Huang AC, Tetzlaff MT, van de Wiel BA, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nature medicine*. 2021;27(2):301-9.
151. Riber-Hansen R, Sjoegren P, Hamilton-Dutoit SJ, Steiniche T. Extensive pathological analysis of selected melanoma sentinel lymph nodes: high metastasis detection rates at reduced workload. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(5):1492-501.
152. Luo S, Lobo AZ, Tanabe KK, Muzikansky A, Durazzo T, Sober A, et al. Clinical significance of microscopic melanoma metastases in the nonhottest sentinel lymph nodes. *JAMA surgery*. 2015;150(5):465-72.
153. Pham DDM, Guhan S, Tsao H. KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications. *Yonsei Med J*. 2020;61(7):562-71.
154. Forschner A, Forchhammer S, Bonzheim I. NTRK gene fusions in melanoma: detection, prevalence and potential therapeutic implications. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(12):1387-92.

155. Bradish JR, Richey JD, Post KM, Meehan K, Sen JD, Malek AJ, et al. Discordancy in BRAF mutations among primary and metastatic melanoma lesions: clinical implications for targeted therapy. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2015;28(4):480-6.
156. Egberts F, Bohne AS, Kruger S, Hedderich J, Rompel R, Haag J, et al. Varying Mutational Alterations in Multiple Primary Melanomas. *The Journal of molecular diagnostics : JMD.* 2016;18(1):75-83.
157. Tawbi HA, Hodi FS, Lipson EJ, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, et al. Three-Year Overall Survival With Nivolumab Plus Relatlimab in Advanced Melanoma From RELATIVITY-047. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2024;Jco2401124.
158. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *The American journal of surgical pathology.* 2017;41(11):1547-51.
159. Van Bockstal MR, Beniuga G, Craciun L, Creytens D, Dedeurwaerdere F, Delvenne P, et al. The Use of Pan-Tropomyosin Receptor Kinase Immunohistochemistry as a Screening Tool for the Detection of Neurotrophic Tropomyosin-Related Kinase Fusions: Real-World Data from a National Multicentric Retrospective Study. *Pathobiology.* 2022;89(6):393-406.
160. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2017;67(6):472-92.
161. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2010;46(2):270-83.
162. Ethun CG, Delman KA. The importance of surgical margins in melanoma. *Journal of surgical oncology.* 2016;113(3):339-45.
163. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):Cd004835.
164. Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treatment Reviews.* 2016;42:73-81.
165. Utjes D, Malmstedt J, Teras J, Drzewiecki K, Gullestad HP, Ingvar C, 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 (London, England).* 2019;394(10197):471-7.
166. Balch CM, Soong S-j, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, et al. Long-Term Results of a Prospective Surgical Trial Comparing 2 cm vs. 4 cm Excision Margins for 740 Patients With 1–4 mm Melanomas. *Annals of surgical oncology.* 2001;8(2):101-8.

167. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Månsson-Brahme E, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *The Lancet*. 2011;378(9803):1635-42.
168. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, Cook M, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(2):184-92.
169. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Annals of surgery*. 1993;218(3):262-9.
170. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: Long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Annals of surgical oncology*. 1996;3(5):446-52.
171. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. *Cancer*. 2000;89(7):1495-501.
172. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(3):438-44.
173. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Månsson-Brahme E, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9803):1635-42.
174. National Library of Medicine. MelmarT Melanoma Margins Trial Investigating 1cm v 2cm Wide Excision Margins for Primary Cutaneous Melanoma (MelmarT) [cited 2024-09-30 2024-09-30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02385214>.
175. Wennberg E, Claesson M, Olofsson Bagge R, Polesie S, Paoli J. Wide or wide (WoW) study protocol: a national, multicentre, prospective, randomised and controlled, parallel group, non-inferiority study to compare single-staged versus two-staged excisions of thin invasive (≤ 1.0 mm) melanoma. *BMJ Open*. 2025;15(4):e094544.
176. Cochran AM, Buchanan PJ, Bueno RA, Jr., Neumeister MW. Subungual melanoma: a review of current treatment. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;134(2):259-73.
177. Pisano CE, Trager MH, Fan W, Samie FH. Surgical margins and outcomes for eyelid melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2024;316(4):106.
178. Esmaeli B, Youssef A, Naderi A, Ahmadi MA, Meyer DR, McNab A. Margins of excision for cutaneous melanoma of the eyelid skin: the Collaborative Eyelid Skin Melanoma Group Report. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2003;19(2):96-101.

179. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and new Zealand. In: MoHA G, editor. 2009.
180. Hedblad MA, Mallbris L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(1):60-8.
181. Neumann I, Patalay R, Kaushik M, Timlin H, Daniel C. Treatment of periocular lentigo maligna with topical 5% Imiquimod: a review. *Eye (Lond)*. 2023;37(3):408-14.
182. Amersi F, Morton DL. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma. *Advances in surgery*. 2007;41:241-56.
183. Mattsson J, Bergkvist L, Abdiu A, Aili Low JF, Naredi P, Ullberg K, et al. Sentinel node biopsy in malignant melanoma: Swedish experiences 1997-2005. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2008;47(8):1519-25.
184. Riber-Hansen R, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit SJ, Steiniche T. Stage migration after minor changes in histologic estimation of tumor burden in sentinel lymph nodes: the protocol trap. *Cancer*. 2009;115(10):2177-87.
185. Moncrieff MD, O'Leary FM, Beadsmoore CJ, Pawaroo D, Heaton MJ, Isaksson K, Olofsson Bagge R. Effect of delay between nuclear medicine scanning and sentinel node biopsy on outcome in patients with cutaneous melanoma. *The British journal of surgery*. 2020.
186. Chapman BC, Gleisner A, Kwak JJ, Hosokawa P, Panizza A, Merkow JS, et al. SPECT/CT Improves Detection of Metastatic Sentinel Lymph Nodes in Patients with Head and Neck Melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(8):2652-7.
187. Gomez-Rivera F, Santillan A, McMurphey AB, Paraskevopoulos G, Roberts DB, Prieto VG, Myers JN. Sentinel node biopsy in patients with cutaneous melanoma of the head and neck: recurrence and survival study. *Head & neck*. 2008;30(10):1284-94.
188. Erman AB, Collar RM, Griffith KA, Lowe L, Sabel MS, Bichakjian CK, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate and prognostic in head and neck melanoma. *Cancer*. 2012;118(4):1040-7.
189. Kupferman ME, Kubik MW, Bradford CR, Civantos FJ, Devaney KO, Medina JE, et al. The role of sentinel lymph node biopsy for thin cutaneous melanomas of the head and neck. *American journal of otolaryngology*. 2014;35(2):226-32.
190. Patuzzo R, Maurichi A, Camerini T, Gallino G, Ruggeri R, Baffa G, et al. Accuracy and prognostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck melanomas. *The Journal of surgical research*. 2014;187(2):518-24.
191. Hafstrom A, Romell A, Ingvar C, Wahlberg P, Greiff L. Sentinel lymph node biopsy staging for cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Acta oto-laryngologica*. 2016;136(3):312-8.
192. Hafström A, Nateghi-Gillberg B, Nilsson MA, Greiff L. Patients with cutaneous head and neck melanoma, particularly elderly with more advanced primary tumors, seem to benefit from initial CT staging before considering a sentinel lymph node biopsy. *Acta oto-laryngologica*. 2020;140(9):795-802.

193. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(16):3622-34.
194. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *The New England journal of medicine*. 2006;355(13):1307-17.
195. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(4):399-413.
196. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(23):2912-8.
197. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;Jco2017757724.
198. Isaksson K, Nielsen K, Mikiver R, Nieweg OE, Scolyer RA, Thompson JF, Ingvar C. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanomas: Frequency and predictors of metastasis based on analysis of two large international cohorts. *Journal of surgical oncology*. 2018;118(4):599-605.
199. Bartlett EK, Gupta M, Datta J, Gimotty PA, Guerry D, Xu X, et al. Prognosis of patients with melanoma and microsatellitosis undergoing sentinel lymph node biopsy. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(3):1016-23.
200. Karakousis GC, Gimotty PA, Leong SP, Pockaj BA, White RL, O'Donoghue C, et al. Microsatellitosis in Patients with Melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2019;26(1):33-41.
201. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):757-67.
202. Broman KK, Hughes T, Dossett L, Sun J, Kirichenko D, Carr MJ, et al. Active surveillance of patients who have sentinel node positive melanoma: An international, multi-institution evaluation of adoption and early outcomes after the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-2). *Cancer*. 2021;127(13):2251-61.

203. Broman KK, Hughes TM, Dossett LA, Sun J, Carr MJ, Kirichenko DA, et al. Surveillance of Sentinel Node-Positive Melanoma Patients with Reasons for Exclusion from MSLT-II: Multi-Institutional Propensity Score Matched Analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2021;232(4):424-31.
204. Coit DG, Andtbacka R, Bichakjian CK, Dilawari RA, Dimaio D, Guild V, et al. Melanoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2009;7(3):250-75.
205. Stewart CL, Gleisner A, Kwak J, Chapman B, Pearlman N, Gajdos C, et al. Implications of Sentinel Lymph Node Drainage to Multiple Basins in Head and Neck Melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(5):1386-91.
206. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2002;128(7):751-8.
207. Mahvi DA, Fairweather M, Yoon CH, Cho NL. Utility of Level III Axillary Node Dissection in Melanoma Patients with Palpable Axillary Lymph Node Disease. *Annals of surgical oncology*. 2019;26(9):2846-54.
208. Heenan PJ, Ghaznawie M. The pathogenesis of local recurrence of melanoma at the primary excision site. *British journal of plastic surgery*. 1999;52(3):209-13.
209. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6199-206.
210. Gerschenwald. Staging systems for cutaneous melanoma in textbook of Melanoma. Editors martin Dunitz: London. 2004:172.
211. Rao UN, Ibrahim J, Flaherty LE, Richards J, Kirkwood JM. Implications of microscopic satellites of the primary and extracapsular lymph node spread in patients with high-risk melanoma: pathologic corollary of Eastern Cooperative Oncology Group Trial E1690. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(8):2053-7.
212. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Annals of surgery*. 2003;238(5):743-7.
213. Greene G. *AJCC cancer staging manual 6th ed*. Springer New York. 2002.
214. NZGG. *Clinical Practice Guidelines for the management of Melanoma in Australia and New Zealand*, N.Z.G Group Editor 2008. The Cancer Council Australia/Australian Cancer Network/ministry of Health, New Zealand: Wellington. 2008.
215. Kimsey TF, Cohen T, Patel A, Busam KJ, Brady MS. Microscopic satellitosis in patients with primary cutaneous melanoma: implications

- for nodal basin staging. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(5):1176-83.
216. Campana LG, Testori A, Curatolo P, Quaglino P, Mocellin S, Framarini M, et al. Treatment efficacy with electrochemotherapy: A multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2016.
 217. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(25):2780-8.
 218. Nathansohn N, Schachter J, Gutman H. Patterns of recurrence in patients with melanoma after radical lymph node dissection. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2005;140(12):1172-7.
 219. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, Villegas-Portero R, Nieto-Garcia A. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *The oncologist*. 2010;15(4):416-27.
 220. Deroose JP, Grunhagen DJ, Eggermont AM, Verhoef C. Repeated isolated limb perfusion in melanoma patients with recurrent in-transit metastases. *Melanoma research*. 2015;25(5):427-31.
 221. Olofsson Bagge R, Mattsson J, Hafstrom L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities--long-term follow-up of a randomised trial. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2014;30(5):295-8.
 222. Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(9):2906-12.
 223. Donnelly. Cutaneous malanoma: A national clinical guideline. 1 st ed 2003. Scottish Intercollegiate Guidelines Network:Edinburgh. 2003.
 224. Patel S, Othus M, Prieto V, Lowe M, Buchbinder E, Chen Y, et al. LBA6 Neoadjuvant versus adjuvant pembrolizumab for resected stage III-IV melanoma (SWOG S1801). *Annals of Oncology*. 2022;33:S1408.
 225. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, van de Wiel BA, Menzies AM, Lopez-Yurda M, et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2024.

226. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nature medicine*. 2018;24(11):1655-61.
227. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nature medicine*. 2018;24(11):1649-54.
228. Long GV, Saw RPM, Lo S, Nieweg OE, Shannon KF, Gonzalez M, et al. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(7):961-71.
229. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, Reuben A, Andrews MC, Ross MI, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(2):181-93.
230. Menzies A, Saw R, Lo S, González M, Ch'ng S, Nieweg O, et al. Neoadjuvant dabrafenib and trametinib (D+T) for stage III melanoma: Long-term results from the NeoCombi trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40:9580-.
231. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(19):1824-35.
232. Larkin J, Gogas H, Del Vecchio M, Maio M, Arenberger P, Arance AM, et al. Analysis of patients (pts) with in-transit metastases treated with nivolumab (NIVO) or ipilimumab (IPI) in CheckMate 238. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):9569-.
233. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(11):1465-77.
234. Larkin J, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance Fernandez AM, Dalle S, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results from CheckMate 238. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2023;29(17):3352-61.
235. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III EORTC1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma. *European Journal of Cancer*. 2019;116:148-57.
236. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2018;378(19):1789-801.

237. Eggermont AM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: New recurrence-free survival results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial at three-year median follow-up. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):10000-.
238. Eggermont AM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Seven-year analysis of adjuvant pembrolizumab versus placebo in stage III melanoma in the EORTC1325 / KEYNOTE-054 trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2024;211:114327.
239. Helgadóttir H, Ny L, Ullenhag GJ, Falkenius J, Mikiver R, Olofsson Bagge R, Isaksson K. Survival after introduction of adjuvant treatment in stage III melanoma: a nationwide registry-based study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2023;115(9):1077-84.
240. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10236):1558-68.
241. CT004 - Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) vs NIVO alone in patients (pts) with resected stage IIIB-D/IV melanoma (CheckMate 915) AACR Annual Meeting 2021: AACR Annual Meeting 2021; 2021 [cited 2022 2022-01-20].
242. Livingstone E, Zimmer L, Hassel JC, Fluck M, Eigentler TK, Loquai C, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10358):1117-29.
243. J.J. Luke¹ PR, P. Queirolo³, M. Del Vecchio⁴, J. Mackiewicz⁵, V. Chiarion Sileni⁶, L. de la Cruz Merino⁷, M.A. Khattak⁸, D. Schadendorf⁹, G.V. Long¹⁰, P.A. Ascierto¹¹, M. Mandala¹², F. De Galitiis¹³, V. Sondak¹⁴, R.A. Scolyer¹⁵, J.M. Kirkwood¹⁶, K. Chen¹⁷, N. Ibrahim¹⁷, S. Ahsan¹⁷, A.M.M. Eggermont¹⁸. LBA3_PR - Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage II melanoma: Efficacy and safety results from the KEYNOTE-716 double-blind phase III trial *OncologyPRO: ESMO*; 2021 [cited 2022 2022-01-13]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/pembrolizumab-versus-placebo-after-complete-resection-of-high-risk-stage-ii-melanoma-efficacy-and-safety-results-from-the-keynote-716-double-blind>.
244. Luke JJ, Ascierto PA, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716

- Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2024;42(14):1619-24.
245. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob JJ, Mohr P, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nature medicine*. 2023;29(11):2835-43.
 246. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017.
 247. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;Jco1801219.
 248. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2020.
 249. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Kirkwood JM, Atkinson V, Mandalà M, et al. Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2024.
 250. Maio M, Lewis K, Demidov I, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(4):510-20.
 251. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *The New England journal of medicine*. 2016.
 252. Long GV, Schadendorf D, Vecchio MD, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, et al. Abstract CT004: Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) vs NIVO alone in patients (pts) with resected stage IIIB-D/IV melanoma (CheckMate 915). *Cancer research*. 2021;81(13 Supplement):CT004.
 253. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(1):7-17.
 254. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(12):2444-58.

255. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(5):1670-7.
256. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, Brandberg Y, Hernberg M, Nilsson B, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(2):144-52.
257. Wheatley. Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. . June 20 Supplement), 2007: 8526: *Journal of Clinical Oncology*; 2007.
258. Eggermont AM, Suci S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(2):218-25.
259. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, Algarra SM, Mohr P, Hansson J, Hauschild A. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: an interdisciplinary and multinational expert review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;85(2):149-61.
260. Loquai C, Schmidtman I, Beutel M, Sunderkotter C, Grabbe S, Schiller M, Nashan D. Quality of life in melanoma patients during adjuvant treatment with pegylated interferon-alpha2b: patients' and doctors' views. *European journal of dermatology : EJD*. 2011;21(6):976-84.
261. Brandberg Y, Aamdal S, Bastholt L, Hernberg M, Stierner U, von der Maase H, Hansson J. Health-related quality of life in patients with high-risk melanoma randomised in the Nordic phase 3 trial with adjuvant intermediate-dose interferon alfa-2b. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(13):2012-9.
262. Verma S, Quirt I, McCreedy D, Bak K, Charette M, Iscoe N. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*. 2006;106(7):1431-42.
263. Valachis A, Ullenhag GJ. Discrepancy in BRAF status among patients with metastatic malignant melanoma: A meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;81:106-15.
264. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(26):3182-90.
265. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(26):4340-6.

266. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine*. 2015;372(4):320-30.
267. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(4):375-84.
268. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH, Jr., et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;Jco2016718023.
269. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):908-18.
270. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(26):2521-32.
271. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet (London, England)*. 2017;390(10105):1853-62.
272. Long GV, Carlino MS, McNeil C, Ribas A, Gaudy-Marqueste C, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2024.
273. Nan Tie E, Lai-Kwon J, Rtshiladze MA, Na L, Bozzi J, Read T, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors for in-transit melanoma. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2020;8(1).
274. Sullivan RJ, Atkins MB, Kirkwood JM, Agarwala SS, Clark JI, Ernstoff MS, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2018;6(1):44.
275. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(17):1668-74.
276. Pokorny R, McPherson JP, Haaland B, Grossmann KF, Luckett C, Voorhies BN, et al. Real-world experience with elective discontinuation of PD-1 inhibitors at 1 year in patients with metastatic melanoma. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2021;9(1).

277. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, van Akkooi A, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology*. 2020.
278. Robert C, Marabelle A, Herrscher H, Caramella C, Rouby P, Fizazi K, Besse B. Immunotherapy discontinuation - how, and when? Data from melanoma as a paradigm. *Nature reviews Clinical oncology*. 2020.
279. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(8):711-23.
280. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(26):2517-26.
281. Ascierto PA. Overall survival (OS) and safety results from a phase 3 trial of ipilimumab (IPI) at 3 mg/kg vs 10 mg/kg in patients with metastatic melanoma (MEL) [Available from: <http://www.esmo.org/content/download/117241/2057634/file/ESMO-2017-Abstract-Book.pdf>].
282. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(13):1270-1.
283. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(14):1345-56.
284. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2019;381(16):1535-46.
285. Wolchok J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao C, et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:9506-.
286. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2024.
287. Postow MA, Goldman DA, Shoushtari AN, Warner AB, Callahan MK, Momtaz P, et al. A phase II study to evaluate the need for > two doses of nivolumab + ipilimumab combination (combo) immunotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):10003-.
288. Lebbe C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(11):867-75.

289. Lebbe C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, et al. Two dosing regimens of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for advanced (adv) melanoma: Three-year results of CheckMate 511. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):9516-.
290. Long GV, Robert C, Butler MO, Couture F, Carlino MS, O'Day S, et al. Standard-Dose Pembrolizumab Plus Alternate-Dose Ipilimumab in Advanced Melanoma: KEYNOTE-029 Cohort 1C, a Phase 2 Randomized Study of Two Dosing Schedules. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2021.
291. Hamid O, Robert C, Ribas A, Hodi FS, Walpole E, Daud A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *British journal of cancer*. 2018;119(6):670-4.
292. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbe C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(2):226-35.
293. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, Ott PA, Johnson DB, Tsai KK, et al. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. *Cancer*. 2016;122(21):3354-62.
294. Klemen ND, Wang M, Rubinstein JC, Olino K, Clune J, Ariyan S, et al. Survival after checkpoint inhibitors for metastatic acral, mucosal and uveal melanoma. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2020;8(1).
295. Byeon S, Cho HJ, Jang KT, Kwon M, Lee J, Kim sT. Molecular profiling of Asian patients with advanced melanoma receiving checkpoint inhibitor treatment. *ESMO Open*. 2021;6:100002.
296. Byeon S, Cho HJ, Jang KT, Kwon M, Lee J, Lee J, Kim ST. Molecular profiling of Asian patients with advanced melanoma receiving checkpoint inhibitor treatment. *ESMO Open*. 2021;6(1):100002.
297. Si L, Zhang X, Shu Y, Pan H, Wu D, Liu J, et al. A Phase Ib Study of Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Chinese Patients With Advanced or Metastatic Melanoma (KEYNOTE-151). *Transl Oncol*. 2019;12(6):828-35.
298. Zhang Y, Fu X, Qi Y, Gao Q. A study of the clinical characteristics and prognosis of advanced mucosal and cutaneous melanoma in a Chinese population. *Immunotherapy*. 2019;11(2):91-9.
299. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, Martín-Algarra S, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;Jco2000550.
300. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, Posada L, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *Journal of*

- clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;Jco2000605.
301. Najjar YG, Navrazhina K, Ding F, Bhatia R, Tsai K, Abbate K, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2020;8(1).
 302. Schank TE, Hassel JC. Immunotherapies for the Treatment of Uveal Melanoma-History and Future. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8).
 303. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014;11(2):91-9.
 304. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(1):23-34.
 305. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(11):1480-92.
 306. Asher N, Ben-Betzalel G, Lev-Ari S, Shapira-Frommer R, Steinberg-Silman Y, Gochman N, et al. Real World Outcomes of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Metastatic Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8).
 307. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(33):3947-70.
 308. Mandalà M, Merelli B, Massi D. PD-L1 in melanoma: facts and myths. *Melanoma Manag*. 2016;3(3):187-94.
 309. Long GV, Stephen Hodi F, Lipson EJ, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, et al. Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *NEJM Evid*. 2023;2(4):EVIDOa2200239.
 310. Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, Muller M, Wallinga J, Gelderblom H, Smit EF. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018;104:182-7.
 311. Martya M. Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study: *European Journal of Cancer*; 2006.
 312. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2021;385(13):1196-206.

313. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, Baurain JF, Schlaak M, Butler MO, et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2023;389(24):2256-66.
314. Omholt K, Grafstrom E, Kanter-Lewensohn L, Hansson J, Ragnarsson-Olding BK. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(12):3933-42.
315. Kilic E, Bruggenwirth HT, Verbiest MM, Zwarthoff EC, Mooy NM, Luyten GP, de Klein A. The RAS-BRAF kinase pathway is not involved in uveal melanoma. *Melanoma research*. 2004;14(3):203-5.
316. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *The New England journal of medicine*. 2012;366(8):707-14.
317. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(3):323-32.
318. Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017;28(10):2581-7.
319. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9839):358-65.
320. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine*. 2012;367(2):107-14.
321. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *The New England journal of medicine*. 2012;367(18):1694-703.
322. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *The New England journal of medicine*. 2015;372(1):30-9.
323. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017;28(7):1631-9.

324. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):1248-60.
325. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(5):603-15.
326. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(10):1315-27.
327. Schadendorf D, Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, et al. COLUMBUS 7-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2024;204:114073.
328. Atkins M, Lee S, Chmielowski B, Ribas A, Tarhini A, Truong T-G, et al. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:356154-.
329. Ascierto PA, Casula M, Bulgarelli J, Pisano M, Piccinini C, Piccin L, et al. Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600 mutated melanoma: 4-year survival and biomarkers evaluation from the phase II SECOMBIT trial. *Nat Commun*. 2024;15(1):146.
330. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *Jama*. 2011;305(22):2327-34.
331. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(21):2904-9.
332. Carvajal RD, Lawrence DP, Weber JS, Gajewski TF, Gonzalez R, Lutzky J, et al. Phase II Study of Nilotinib in Melanoma Harboring KIT Alterations Following Progression to Prior KIT Inhibition. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(10):2289-96.
333. Lee SJ, Kim TM, Kim YJ, Jang KT, Lee HJ, Lee SN, et al. Phase II Trial of Nilotinib in Patients With Metastatic Malignant Melanoma Harboring KIT Gene Aberration: A Multicenter Trial of Korean Cancer Study Group (UN10-06). *The oncologist*. 2015;20(11):1312-9.

334. Guo J, Carvajal RD, Dummer R, Hauschild A, Daud A, Bastian BC, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017;28(6):1380-7.
335. Quintas-Cardama A, Lazar AJ, Woodman SE, Kim K, Ross M, Hwu P. Complete response of stage IV anal mucosal melanoma expressing KIT Val560Asp to the multikinase inhibitor sorafenib. *Nature clinical practice Oncology*. 2008;5(12):737-40.
336. Kalinsky K, Lee S, Rubin KM, Lawrence DP, Iafrate AJ, Borger DR, et al. A phase 2 trial of dasatinib in patients with locally advanced or stage IV mucosal, acral, or vulvovaginal melanoma: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2607). *Cancer*. 2017;123(14):2688-97.
337. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):531-40.
338. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(5):672-81.
339. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *The New England journal of medicine*. 2018;379(8):722-30.
340. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, Lao CD, Moschos SJ, Hamid O, et al. Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). *Neuro Oncol*. 2021;23(11):1961-73.
341. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):976-83.
342. Tawbi HF, PA. Algazi, AP. et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma metastatic to the brain: Results of the phase II CheckMate 204 study. Presented June 4, 2017. 2017 ASCO Annual Meeting: . . . ; 2017.
343. Dummer R, Goldinger SM, Turttschi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(3):611-21.
344. McArthur GA, Maio M, Arance A, Nathan P, Blank C, Avril MF, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Annals of oncology :*

- official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2017;28(3):634-41.
345. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(11):1087-95.
 346. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):863-73.
 347. Lee SM, Betticher DC, Thatcher N. Melanoma: chemotherapy. *British medical bulletin*. 1995;51(3):609-30.
 348. Kiebert GM, Jonas DL, Middleton MR. Health-related quality of life in patients with advanced metastatic melanoma: results of a randomized phase III study comparing temozolomide with dacarbazine. *Cancer investigation*. 2003;21(6):821-9.
 349. Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011;47(10):1476-83.
 350. Hersh EM, Del Vecchio M, Brown MP, Kefford R, Loquai C, Testori A, et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(11):2267-74.
 351. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *The oncologist*. 2011;16(1):5-24.
 352. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, Croghan GA, Kottschade LA, Creagan ET, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2006;106(2):375-82.
 353. Sondak VK, Sosman JA. Results of clinical trials with an allogenic melanoma tumor cell lysate vaccine: Melacine. *Seminars in cancer biology*. 2003;13(6):409-15.
 354. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Restifo NP, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2346-57.
 355. Besser MJ, Shapira-Frommer R, Treves AJ, Zippel D, Itzhaki O, Hershkovitz L, et al. Clinical responses in a phase II study using adoptive transfer of short-term cultured tumor infiltration lymphocytes in metastatic melanoma patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(9):2646-55.

356. Dudley ME, Yang JC, Sherry R, Hughes MS, Royal R, Kammula U, et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(32):5233-9.
357. Weber J, Atkins M, Hwu P, Radvanyi L, Sznol M, Yee C. White paper on adoptive cell therapy for cancer with tumor-infiltrating lymphocytes: a report of the CTEP subcommittee on adoptive cell therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(7):1664-73.
358. Maleka A, Enblad G, Sjors G, Lindqvist A, Ullenhag GJ. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(11):e192-3.
359. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
360. Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2015;373(19):1824-34.
361. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(17):1714-68.
362. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(Suppl 4):iv264-iv6.
363. Duma N, Abdel-Ghani A, Yadav S, Hoversten KP, Reed CT, Sitek AN, et al. Sex Differences in Tolerability to Anti-Programmed Cell Death Protein 1 Therapy in Patients with Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer: Are We All Equal? *The oncologist*. 2019;24(11):e1148-e55.
364. Chalan P, Di Dalmazi G, Pani F, De Remigis A, Corsello A, Caturegli P. Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(6):625-38.
365. Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *Tzu Chi Med J*. 2020;32(4):312-7.
366. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev*. 2019;40(1):17-65.

367. Hall R, Manski-Nankervis J, Goni N, Davies MC, Conway GS. Fertility outcomes in women with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(1):71-4.
368. Duma N, Lambertini M. It Is Time to Talk About Fertility and Immunotherapy. *The oncologist*. 2020;25(4):277-8.
369. Poulet FM, Wolf JJ, Herzyk DJ, DeGeorge JJ. An Evaluation of the Impact of PD-1 Pathway Blockade on Reproductive Safety of Therapeutic PD-1 Inhibitors. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2016;107(2):108-19.
370. Walter JR, Xu S, Paller AS, Choi JN, Woodruff TK. Oncofertility considerations in adolescents and young adults given a diagnosis of melanoma: Fertility risk of Food and Drug Administration-approved systemic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(3):528-34.
371. FDA Food and Drug Administration. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FOR IPILIMUMAB. US Food and Drug Administration 2011 USA2015 [2021-02-15]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125377s073lbl.pdf.
372. FDA Food and Drug Administration. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FOR NIVOLUMAB. US Food and Drug Administration 2014. USA2014 [2021-02-15]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125554s081lbl.pdf.
373. Bucheit AD, Hardy JT, Szender JB, Glitza Oliva IC. Conception and viable twin pregnancy in a patient with metastatic melanoma while treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint inhibition. *Melanoma research*. 2020;30(4):423-5.
374. Burotto M, Gormaz JG, Samtani S, Valls N, Silva R, Rojas C, et al. Viable Pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy. *Semin Oncol*. 2018;45(3):164-9.
375. Menzer C, Beedgen B, Rom J, Duffert CM, Volckmar AL, Sedlacek O, et al. Immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in a stage IV melanoma patient during pregnancy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018;104:239-42.
376. Xu W, Moor RJ, Walpole ET, Atkinson VG. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. *Melanoma research*. 2019;29(3):333-7.
377. Krajewska-Kulak E, Sengupta P. Thyroid function in male infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:174.
378. FDA Food and Drug Administration. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FOR VEMURAFENIB. US Food and Drug Administration 2011 USA2011 [2021-02-15]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s012lbl.pdf.

379. FDA Food and Drug Administration. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FOR DABRAFENIB. US Food and Drug Administration 2013 USA2013 [2021-02-15]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202806s002lbl.pdf.
380. FDA Food and Drug Administration. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FOR TRAMETINIB. US Food and Drug Administration 2013 USA2013 [2021-02-15]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204114s007lbl.pdf.
381. FDA Food and Drug Administration. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FOR ENCORAfenIB. US Food and Drug Administration 2018 USA2018 [2021-02-15]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210496s006lbl.pdf.
382. FDA Food and Drug Administration. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FOR BINIMETINIB. US Food and Drug Administration 2018 USA2018 [2021-02-15]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210498s001lbl.pdf.
383. Maleka A, Enblad G, Sjörs G, Lindqvist A, Ullenhag GJ. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(11):e192-3.
384. Marcé D, Cornillier H, Denis C, Jonville-Bera AP, Machet L. Partial response of metastatic melanoma to BRAF-inhibitor-monotherapy in a pregnant patient with no fetal toxicity. *Melanoma research*. 2019;29(4):446-7.
385. Ghezzi M, Garolla A, Magagna S, Šabovich I, Berretta M, Foresta C, De Toni L. Fertility Outcomes and Sperm-DNA Parameters in Metastatic Melanoma Survivors Receiving Vemurafenib or Dabrafenib Therapy: Case Report. *Front Oncol*. 2020;10:232.
386. Cocorocchio E, Pala L, Battaglia A, Gandini S, Peccatori FA, Ferrucci PF. Fatherhood during dabrafenib and trametinib therapy for metastatic melanoma. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2018;57(8):1131-3.
387. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, Mortier L, Penel N, Vanseymortier L, Lartigau E. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiation oncology (London, England)*. 2011;6:12.
388. Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer*. 2009;115(24):5836-44.
389. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(6):589-97.

390. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(9):1049-60.
391. Overgaard J, Overgaard M, Hansen PV, von der Maase H. Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1986;5(3):183-92.
392. Kirova YM, Chen J, Rabarijaona LI, Piedbois Y, Le Bourgeois JP. Radiotherapy as palliative treatment for metastatic melanoma. *Melanoma research*. 1999;9(6):611-3.
393. Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991;20(3):429-32.
394. Forschner A, Zips D, Schraml C, Rocken M, Iordanou E, Leiter U, et al. Radiation recall dermatitis and radiation pneumonitis during treatment with vemurafenib. *Melanoma research*. 2014;24(5):512-6.
395. Saco M, Mitchell C. Severe radiation dermatitis associated with concomitant vemurafenib therapy in a patient with metastatic melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(6):e135-6.
396. Wallach JB, Rietschel P, Kalnicki S, Fox JL. BRAF inhibitor (vemurafenib) concurrent with radiation therapy for metastatic melanoma producing severe skin and oral cavity reactions. *Practical radiation oncology*. 2014;4(5):e213-6.
397. Houriet C, Klass ND, Beltraminelli H, Borradori L, Oberholzer PA. Localized Epidermal Cysts as a Radiation Recall Phenomenon in a Melanoma Patient Treated with Radiotherapy and the BRAF Inhibitor Vemurafenib. *Case reports in dermatology*. 2014;6(3):213-7.
398. Conen K, Mosna-Firlejczyk K, Rochlitz C, Wicki A, Itin P, Arnold AW, et al. Vemurafenib-induced radiation recall dermatitis: case report and review of the literature. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2015;230(1):1-4.
399. Peuvrel L, Ruellan AL, Thillays F, Quereux G, Brocard A, Saint-Jean M, et al. Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *European journal of dermatology : EJD*. 2013;23(6):879-81.
400. Hecht M, Meier F, Zimmer L, Polat B, Loquai C, Weishaupt C, et al. Clinical outcome of concomitant vs interrupted BRAF inhibitor therapy during radiotherapy in melanoma patients. *British journal of cancer*. 2018;118(6):785-92.
401. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). International journal of radiation oncology, biology, physics. 2016;95(2):632-46.
402. Sampson JH, Carter JH, Jr., Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. Journal of neurosurgery. 1998;88(1):11-20.
 403. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. American journal of surgery. 1978;135(6):807-10.
 404. Selekt U, Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, Shiu AS, Lang FF, Allen P, et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;59(4):1097-106.
 405. Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. Cancer. 2012;118(9):2486-93.
 406. Ziegler JC, Cooper JS. Brain metastases from malignant melanoma: conventional vs. high-dose-per-fraction radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1986;12(10):1839-42.
 407. Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. Journal of neurosurgery. 2000;93(1):9-18.
 408. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. Jama. 1998;280(17):1485-9.
 409. Liniker E, Menzies AM, Kong BY, Cooper A, Ramanujam S, Lo S, et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. Oncoimmunology. 2016;5(9):e1214788.
 410. Aboudaram A, Modesto A, Chaltiel L, Gomez-Roca C, Boulinguez S, Sibaud V, et al. Concurrent radiotherapy for patients with metastatic melanoma and receiving anti-programmed-death 1 therapy: a safe and effective combination. Melanoma research. 2017;27(5):485-91.
 411. Bang A, Wilhite TJ, Pike LRG, Cagney DN, Aizer AA, Taylor A, et al. Multicenter Evaluation of the Tolerability of Combined Treatment With PD-1 and CTLA-4 Immune Checkpoint Inhibitors and Palliative Radiation Therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2017;98(2):344-51.
 412. Hunter GK, Suh JH, Reuther AM, Vogelbaum MA, Barnett GH, Angelov L, et al. Treatment of five or more brain metastases with stereotactic radiosurgery. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;83(5):1394-8.
 413. Mohammadi AM, Recinos PF, Barnett GH, Weil RJ, Vogelbaum MA, Chao ST, et al. Role of Gamma Knife surgery in patients with 5 or more brain metastases. Journal of neurosurgery. 2012;117 Suppl:5-12.
 414. Frakes JM, Figura NB, Ahmed KA, Juan TH, Patel N, Latifi K, et al. Potential role for LINAC-based stereotactic radiosurgery for the

- treatment of 5 or more radioresistant melanoma brain metastases. *Journal of neurosurgery*. 2015;123(5):1261-7.
415. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):387-95.
 416. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(34):3810-6.
 417. Patel BG, Ahmed KA, Johnstone PA, Yu HH, Etame AB. Initial experience with combined BRAF and MEK inhibition with stereotactic radiosurgery for BRAF mutant melanoma brain metastases. *Melanoma research*. 2016;26(4):382-6.
 418. Qian JM, Yu JB, Kluger HM, Chiang VL. Timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2016;122(19):3051-8.
 419. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, Johnstone PA, Harrison LB, Caudell JJ, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(3):434-41.
 420. Anderson ES, Postow MA, Wolchok JD, Young RJ, Ballangrud A, Chan TA, et al. Melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and concurrent pembrolizumab display marked regression; efficacy and safety of combined treatment. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2017;5(1):76.
 421. An Y, Jiang W, Kim BYS, Qian JM, Tang C, Fang P, et al. Stereotactic radiosurgery of early melanoma brain metastases after initiation of anti-CTLA-4 treatment is associated with improved intracranial control. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2017;125(1):80-8.
 422. Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA, Postow MA, Tabar V, Huse JT, et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;92(2):368-75.
 423. Cohen JV, Alomari AK, Vortmeyer AO, Jilaveanu LB, Goldberg SB, Mahajan A, et al. Melanoma Brain Metastasis Pseudoprogression after Pembrolizumab Treatment. *Cancer immunology research*. 2016;4(3):179-82.
 424. Cohen JV, Tawbi H, Margolin KA, Amravadi R, Bosenberg M, Brastianos PK, et al. Melanoma central nervous system metastases: current approaches, challenges, and opportunities. *Pigment cell & melanoma research*. 2016;29(6):627-42.

425. Fang P, Jiang W, Allen P, Glitza I, Guha N, Hwu P, et al. Radiation necrosis with stereotactic radiosurgery combined with CTLA-4 blockade and PD-1 inhibition for treatment of intracranial disease in metastatic melanoma. *Journal of neuro-oncology*. 2017;133(3):595-602.
426. Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun E, Noel G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017.
427. Colaco RJ, Martin P, Kluger HM, Yu JB, Chiang VL. Does immunotherapy increase the rate of radiation necrosis after radiosurgical treatment of brain metastases? *Journal of neurosurgery*. 2016;125(1):17-23.
428. Yu JB, Chiang VL. Reply to timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2016.
429. Hultstrand Ahlin C, Hörnsten Å, Coe A-B, Lilja M, Hajdarevic S. Wishing to be perceived as a capable and resourceful person—A qualitative study of melanoma patients' experiences of the contact and interaction with healthcare professionals. 2019;28(7-8):1223-32.
430. Molassiotis A, Brunton L, Hodgetts J, Green AC, Beesley VL, Mulatero C, et al. Prevalence and correlates of unmet supportive care needs in patients with resected invasive cutaneous melanoma. *Annals of Oncology*. 2014;25(10):2052-8.
431. Stamataki Z, Brunton L, Lorigan P, Green AC, Newton-Bishop J, Molassiotis A. Assessing the impact of diagnosis and the related supportive care needs in patients with cutaneous melanoma. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(3):779-89.
432. Rychetnik L, McCaffery K, Morton R, Irwig L. Psychosocial aspects of post-treatment follow-up for stage I/II melanoma: a systematic review of the literature. *Psycho-oncology*. 2013;22(4):721-36.
433. Pereira MG, Ponte M, Ferreira G, Machado JC. Quality of life in patients with skin tumors: the mediator role of body image and social support. *Psycho-oncology*. 2017;26(6):815-21.
434. Davies LM, Hayhurst KP, Lorigan P, Molassiotis A. Unmet supportive care needs, health status and minimum costs in survivors of malignant melanoma. *European journal of cancer care*. 2018;27(2):e12811.
435. Erim Y, Loquai C, Schultheis U, Lindner M, Beckmann M, Schadendorf C, Senf W. Anxiety, posttraumatic stress, and fear of cancer progression in patients with melanoma in cancer aftercare. *Onkologie*. 2013;36(10):540-4.
436. Lai-Kwon J, Khoo C, Lo S, Milne D, Mohamed M, Raleigh J, et al. The survivorship experience for patients with metastatic melanoma on immune checkpoint and BRAF-MEK inhibitors. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2019;13(4):503-11.
437. Lindholm C. Sår. Lund: Studentlitteratur; 2018.
438. Theodore JE, Frankel AJ, Thomas JM, Barbour AP, Bayley GJ, Allan CP, et al. Assessment of morbidity following regional nodal dissection

- in the axilla and groin for metastatic melanoma. *ANZ journal of surgery*. 2016.
439. Soderman M, Thomsen JB, Sorensen JA. Complications following inguinal and ilioinguinal lymphadenectomies: a meta-analysis. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2016;50(6):315-20.
 440. Friedman JF, Sunkara B, Jehnsen JS, Durham A, Johnson T, Cohen MS. Risk factors associated with lymphedema after lymph node dissection in melanoma patients. *American journal of surgery*. 2015;210(6):1178-84; discussion 84.
 441. Starritt EC, Joseph D, McKinnon JG, Lo SK, de Wilt JH, Thompson JF. Lymphedema after complete axillary node dissection for melanoma: assessment using a new, objective definition. *Annals of surgery*. 2004;240(5):866-74.
 442. Lasa-Blandon M, Stasi K, Hehir A, Fischer-Carlidge E. Patient Education Issues and Strategies Associated With Immunotherapy. *Seminars in oncology nursing*. 2019;35(5):150933.
 443. Madden K, Kasler MK. Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer and Melanoma. *Seminars in oncology nursing*. 2019;35(5):150932.
 444. Rubin KM, Hoffner B, Bullock AC. Caring for Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Seminars in oncology nursing*. 2019;35(5):150924.
 445. McGettigan S, Rubin KM. PD-1 Inhibitor Therapy: Consensus Statement From the Faculty of the Melanoma Nursing Initiative on Managing Adverse Events. *Clinical journal of oncology nursing*. 2017;21(4 Suppl):42-51.
 446. Milne D, Hyatt A, Billett A, Gough K, Krishnasamy M. Exploring the Experiences of People Treated With Immunotherapies for Advanced Melanoma and Those Caring for Them: "Real-World" Data. *Cancer nursing*. 2020;43(2):E97-e104.
 447. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA oncology*. 2016;2(10):1346-53.
 448. Madden KM, Hoffner B. Ipilimumab-Based Therapy: Consensus Statement From the Faculty of the Melanoma Nursing Initiative on Managing Adverse Events With Ipilimumab Monotherapy and Combination Therapy With Nivolumab. *Clinical journal of oncology nursing*. 2017;21(4 Suppl):30-41.
 449. Trinh S, Le A, Gowani S, La-Beck NM. Management of Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: a Minireview of Current Clinical Guidelines. *Asia-Pacific journal of oncology nursing*. 2019;6(2):154-60.
 450. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *The New England journal of medicine*. 2018;378(2):158-68.
 451. Czupryn M, Cisneros J. BRAF/MEK Inhibitor Therapy: Consensus Statement From the Faculty of the Melanoma Nursing Initiative on

- Managing Adverse Events and Potential Drug Interactions. *Clinical journal of oncology nursing*. 2017;21(4 Suppl):11-29.
452. Kottschade LA, Lehner Reed M. Promoting Oral Therapy Adherence: Consensus Statements From the Faculty of the Melanoma Nursing Initiative on Oral Melanoma Therapies. *Clinical journal of oncology nursing*. 2017;21(4 Suppl):87-96.
 453. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9992):444-51.
 454. Silk AW, Bassetti MF, West BT, Tsien CI, Lao CD. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer medicine*. 2013;2(6):899-906.
 455. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, Balagula Y, Gordon J, West DP, Lacouture ME. Impact of Dermatologic Adverse Events on Quality of Life in 283 Cancer Patients: A Questionnaire Study in a Dermatology Referral Clinic. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2013;14(4):327-33.
 456. Ascierto PA, Bastholt L, Hersey P, Cinat G, Eggermont AM, Hauschild A, et al. Side effects and toxicities of targeted therapies in stage IV melanoma. *American journal of therapeutics*. 2015;22(1):44-53.
 457. Poort H, Jacobs JM, Pirl WF, Temel JS, Greer JA. Fatigue in patients on oral targeted or chemotherapy for cancer and associations with anxiety, depression, and quality of life. *Palliative & supportive care*. 2019;1-7.
 458. Maxwell MB, Maher KE. Chemotherapy-induced myelosuppression. *Seminars in oncology nursing*. 1992;8(2):113-23.
 459. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(13):1359-67.
 460. Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Semin Oncol*. 2011;38(3):431-8.
 461. Vitali M, Ripamonti CI, Roila F, Proto C, Signorelli D, Imbimbo M, et al. Cognitive impairment and chemotherapy: a brief overview. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;118:7-14.
 462. Vega JN, Dumas J, Newhouse PA. Self-reported chemotherapy-related cognitive impairment compared with cognitive complaints following menopause. *Psycho-oncology*. 2018;27(9):2198-205.
 463. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):123-38.
 464. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *Journal of the*

- National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2015;13(8):1012-39.
465. Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, Occhini A, Plaschke CC, Groselj A, et al. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. *European Journal of Cancer*. 2016;63:41-52.
 466. Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2000;50(4):215-36; quiz 37-40.
 467. Socialstyrelsen. Statistik om dödsorsaker Stockholm2019 [2020-02-11]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/dodsorsaker/>.
 468. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(2):153-62.
 469. Coroiu A, Moran C, Bergeron C, Drapeau M, Wang B, Kezouh A, et al. Short and long-term barriers and facilitators of skin self-examination among individuals diagnosed with melanoma. *BMC cancer*. 2020;20(1):123.
 470. Yagerman S, Marghoob A. Melanoma patient self-detection: a review of efficacy of the skin self-examination and patient-directed educational efforts. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(12):1423-31.
 471. Lallas A, Apalla Z, Kyrgidis A, Papageorgiou C, Boukovinas I, Bobos M, et al. Second primary melanomas in a cohort of 977 melanoma patients within the first 5 years of monitoring. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(2):398-406.
 472. Lee AY, Droppelmann N, Panageas KS, Zhou Q, Ariyan CE, Brady MS, et al. Patterns and Timing of Initial Relapse in Pathologic Stage II Melanoma Patients. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(4):939-46.

KAPITEL 22

Vårdprogramgruppen

22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt två ordföranden som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Ordförande

Hanna Eriksson

docent, överläkare i onkologi och dermatologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

Ordförande

Kari Nielsen

docent, överläkare i dermatologi och venerologi, Skånes universitetssjukhus, Lund.

Norr

Ingrid Ljuslinder

med.dr, överläkare i onkologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.
Regional representant RCC Norr.

Zinaida Bucharbajava

överläkare i dermatologi och venerologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.

Malin Jansson

specialistläkare i kirurgi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.

Fredrik Östman

patientrepresentant Melanomföreningen.

**Mellansverige**

Gustav Ullenhag,
professor, överläkare i onkologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.
Regional representant RCC Mellansverige.

Tinna Harper Arndottir
överläkare i kirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Andrea Stefansdottir
specialistläkare i plastikkirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Cristina Hendre
överläkare i dermatologi och venerologi, Hudkliniken, Karlstad.

Stockholm Gotland

Inkeri Leonardsson Schultz
med.dr, överläkare i plastikkirurgi och allmän kirurgi, Karolinska
Universitetssjukhuset, Stockholm
Regional representant RCC Stockholm Gotland.

Hildur Helgadóttir
med.dr, specialistläkare i onkologi, Karolinska Universitetssjukhuset,
Stockholm.

Jan Lapins
docent, överläkare i dermatologi och venerologi, medicinsk enhet Gastro,
Hud och Reuma, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

Liselott Sahlberg
specialistsjuksköterska och kontaktsjuksköterska, medicinsk enhet Huvud-,
hals-, lung- och hudcancer Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.
representant för omvårdnad

Alexandra Elliot
med.dr, överläkare, huvud-halscancer sektionen, Karolinska
universitetssjukhuset, Stockholm.

Maria Fili
med.dr, specialistläkare i oftamologi, sektionen för ögononkologi, S:t Eriks
ögonsjukhus, Stockholm.

Elinor Nemlander

specialistläkare i allmänmedicin, Liljeholmens Universitetsvårdcentral,
Stockholm.

Lina Grödeberg

specialistläkare i onkologi, medicinsk enhet Strålbehandling, Karolinska
Universitetssjukhuset, Stockholm.

Cecilia Norin

biträdande överläkare i ögonplastikkirurgi, St Eriks ögonsjukhus, Stockholm.

Sydöst

Christina Berndes Sköldmark

överläkare, i dermatologi och venerologi, Länssjukhuset Ryhov Jönköping
Regional representant RCC Sydöst.

Katarzyna Lundmark

med.dr, överläkare i klinisk patologi och genetik, Universitetssjukhuset i
Linköping.

Representant för KVAŠT-gruppen för hudpatologi.

Sander Ellegård

specialistläkare i onkologi, Universitetssjukhuset i Linköping.

Magnus Falk

adj. professor, specialistläkare i allmänmedicin, Kärna Vårdcentral, Linköping.

Helena Hansson

specialistsjuksköterska i onkologi, Universitetssjukhuset i Linköping.
Representant för omvårdnad

Emma Starck

överläkare i kirurgi, Västerviks sjukhus.

Väst

Roger Olofsson Bagge

professor, överläkare i kirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.
Regional representant RCC Väst.

Iva Johansson

med.dr, överläkare i patologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg.
Representant för KVAŠT-gruppen för hudpatologi.



Johan Dalén Gyllencreutz
med dr. överläkare dermatologi och venerologi, Frölunda Specialistsjukhus,
Göteborg.

Lars Ny
professor, överläkare i onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.
Regional representant RCC Väst.

Sara Bjursten
överläkare i onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Andrew Wong
specialistläkare i radiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Syd

Ana Carneiro
docent, överläkare i onkologi, Skånes universitetssjukhus, Lund.
Regional representant RCC Syd.

Anna Hafström
docent, överläkare i Öron-näsa-hals-sjukdomar, Skånes universitetssjukhus,
Lund.

Karolin Isaksson
docent, överläkare i kirurgi, Centralsjukhuset Kristianstad.
Registerhållare för kvalitetsregistret för hudmelanom (SweMR).

22.3 Adjungerade författare

Gustav Stålhammar
docent, biträdande överläkare i ögononkologi och ögonpatologi S:t Eriks
Ögonsjukhus, Stockholm.

Eva Dafgård Kopp
docent, överläkare i ögonplastikkirurgi, S:t Eriks ögonsjukhus, Stockholm.

KVAST-gruppen för hudpatologi

Katarzyna Lundmark (katarzyna.lundmark@regionostergotland.se)
sammankallande, med.dr, överläkare, ansvarig patolog i Nationellt
vårdprogram för malignt melanom, Klinisk patologi och genetik,
Universitetssjukhuset i Linköping, Region Sydöst.

Paola Lara Valencia (paola.lara.valenciar@akademiska.se) med.dr, överläkare, Klinisk patologi, Laboratoriemedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Region Mellansverige.

Iva Johansson (iva.johansson@vgregion.se) med.dr, överläkare, Klinisk patologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Britta Krynitz (britta.krynitz@regionstockholm.se) med.dr, överläkare, Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, Region Stockholm Gotland.

Ingela Skogvall-Svensson (Ingela.SkogvallSvensson@skane.se) överläkare, Klinisk patologi, Skånes universitetssjukhus, Lund, Region Skåne.

Daniel Nosek (daniel.nosek@regionvasterbotten.se) specialistläkare, Klinisk patologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, Region Norr.

Ismini Vassilaki (ismini.vassilaki@regionstockholm.se) överläkare, Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetslaboratoriet; seniorkonsult, patolog och dermatopatolog, Dermipath AB.

22.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Charlotta All Eriksson, Martin Friberg, Margareta Nilsson, Anders Sundin, Anna Coter och Diana Zach.

22.5 Jäv och andra bindningar

Roger Olofsson Bagge, Ana Carneiro, Hanna Eriksson, Magnus Falk, Maria Fili, Lars Ny, och Gustav Ullenhaug har varit huvudprövare för kliniska studier.

Roger Olofsson Bagge, Anna Hafström, Hildur Helgadóttir, Lars Ny och Gustav Ullenhaug har varit ledamot av advisory board/referensgrupp eller dylikt.

Roger Olofsson Bagge, Sander Ellegård, Hanna Eriksson, Magnus Falk, Inkeri Leonardsson Schultz och Gustav Ullenhag har deltagit i olika expert- och sakkunniggrupper eller vetenskapliga råd.



Roger Olofsson Bagge, Sara Bjursten, Ana Carneiro, Sander Ellegård, Helena Hansson, Kari Nielsen, Lars Ny och Gustav Ullenhaug har tackat ja till att ingå i läkemedelsindustrins samarbetsdatabas för värdeöverföringar.

Övriga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Sydöst.

22.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av regionala cancercentrums (RCC:s) samverkansgrupp, som utsett Hanna Eriksson och Kari Nielsen till vårdprogramgruppens ordföranden.

Remissversionen av version 8.0 av vårdprogrammet publicerades öppet på cancercentrum.se. Remissversionen gick till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan lämnade nedan listade organisationer synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från läkemedelsföretag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Cancercentrum Umeå.
- Dietisternas Riksförbund
- Föreningen för sjuksköterskor inom öron-, näsa-, hals- och huvud-halskirurgi (FÖNH)
- Läkemedelsverket
- Nationell arbetsgrupp för cancerläkemedel (NAC)
- Nationell arbetsgrupp för cancergenomik och molekylär patologi
- Nationell arbetsgrupp för cancerprevention
- Nationella gruppen kvalitetssäkring av SVF-data
- Nationella primärvårdsrådet:
- Nationell vårdprogramgrupp för cancerrehabilitering
- Patient- och närstående råd, RCC Väst
- Regionalt programområde barns och ungdomars hälsa (RPO BU), i Region Stockholm
- Samordningsråd geriatrik i Västra Götalandsregionen
- Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad (SFPO)

- Svensk förening för nuklearmedicin
- Svenska dermatologers kirurgiska och onkologiska förening (SDKO)
- Svensk sjuksköterskeförening och sjuksköterskor i cancervård
- SweMR
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
- Vårdprocessgruppen hudcancer mellansverige
- Sydöstra sjukvårdsregionen
- Norra sjukvårdsregionen
- Region Halland
- Region Jönköpings län
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Uppsala
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Region Örebro län
- Västra Götalandsregionen

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se