

Malignt melanom

Nationellt vårdprogram

2023-11-14 Version: 7.4

Innehållsförteckning

Kapitel 1	7
Sammanfattning	7
Kapitel 2	8
Inledning	8
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde	8
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version	9
2.2.1 2023-11-14	9
2.2.2 2023-10-10	9
2.2.3 2023-03-07	9
2.2.4 2022-11-15	9
2.2.5 2022-06-21	9
2.3 Standardiserat vårdförlopp	10
2.4 Lagstöd	10
2.5 Evidensgradering enligt GRADE	11
Kapitel 3	12
Mål med vårdprogrammet	12
Kapitel 4	13
Bakgrund och orsaker	13
4.1 Bakgrund	13
4.1.1 Ålder	14
4.1.2 Lokalisation	14
4.1.3 Överlevnad	14
4.2 Orsaker	14
4.3 Riskfaktorer för primära melanom	15
4.3.1 Riskfaktorer för multipla primära melanom	16
4.4 Äftlighet	17
Kapitel 5	19
Primär- och sekundärprevention	19
5.1 Levnadsvanor	19
5.2 Yttre riskfaktorer	19
5.3 Primärprevention	19
5.4 Sekundärprevention	20
5.5 Screening	20
Kapitel 6	21
Kännetecken och tidig utredning	21
6.1 Anamnes och klinisk undersökning	22

6.2	Dermatoskopi och teledermatoskopi	22
6.3	Klassificering av melanom	23
6.4	Ingång till SVF	24
6.4.1	Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt SVF	24
6.5	Utredning av misstänkt melanom med eller utan start av SVF	24
6.6	Diagnostik och behandling av melanom hos gravida och barn	25
6.6.1	Graviditet och melanom (inklusive hormonell substitution och p-piller)	25
6.6.2	Melanom hos barn	25
6.6.3	Behandling och överlevnad	26
6.7	Diagnostik och handläggning av övriga melanom	27
6.7.1	Mukosala melanom	27
6.7.2	Melanom med okänd primärtumör	27
6.7.3	Ögonmelanom	28
Kapitel 7		29
Diagnostik		29
7.1	Utredning enligt SVF	29
7.2	Excision av pigmenterade hudförändringar	29
7.2.1	Diagnostisk excision	29
7.2.2	Partiella biopsier	29
7.2.3	Remissuppgifter vid primär utredning av melanom	30
7.2.4	Råd vid diagnostiska oklarheter	30
7.3	Diagnosbesked	31
Kapitel 8		32
Kategorisering av tumören		32
8.1	Patologins roll i den diagnostiska processen	32
8.2	Anvisningar för provtagarens hantering av provet	33
8.2.1	Generella anvisningar	33
8.2.2	Hudpreparat	33
8.2.3	Portvaktstörtel	33
8.3	Anamnestisk remissinformation	34
8.4	Klassificering av tumören	35
8.4.1	Primärt melanom	35
8.4.2	Utvidgad excision	35
8.4.3	Portvaktstörtelbiopsi	35
8.4.4	Terapeutisk lymfkörtelutrymning	36
8.4.5	Excision av metastas/lymfkörtelutrymning för bedömning av preoperativ (neoadjuvant) behandlingseffekt	36
8.4.6	Specialanalyser (mutationsanalys och immunhistokemi)	36
8.4.7	TNM-klassifikation och stadieindelning	36
8.4.8	Dysplastiskt nevus	40
Kapitel 9		41
Multidisciplinär konferens (MDK)		41
Kapitel 10		43
Kirurgisk behandling		43
10.1	Kirurgisk behandling av primärt invasivt melanom	43
10.2	Portvaktstörtelbiopsi och lymfkörtelutrymning	46
10.2.1	Portvaktstörteln	46
10.2.2	Lymfkörtelutrymning	48
10.2.3	Fjärmetastasutredning	49

10.3	Radiologisk diagnostik vid malignt melanom	49
10.3.1	Portvaktsskörtelskintigrafi	49
10.3.2	Datortomografi (DT)	50
10.3.3	PET/DT	51
10.3.4	Magnetisk resonanstomografi (MR)	52
10.3.5	Ultraljud	52
10.3.6	Viktigt att notera om kontrastmedel	53
10.4	Behandling vid lokoregionalt återfall	54
10.4.1	Återfall i det primära ärrområdet	54
10.4.2	Satellitmetastaser och in transit-metastaser	54
10.4.3	Lymfkörtelåterfall	55
10.4.4	Isolerad hyperterm perfusion (isolated limb perfusion, ILP)	55
Kapitel 11		57
Systemisk behandling		57
11.1	Neoadjuvant behandling	57
11.2	Adjuvant systemisk behandling	58
11.2.1	Adjuvant behandling med PD-1-hämmare	59
11.2.2	Adjuvant behandling med kinashämmare	60
11.2.3	Adjuvant behandling med CTLA-4-hämmare	60
11.2.4	Adjuvant interferonbehandling	61
11.2.5	Adjuvant cytostatikabehandling	61
11.3	Systemisk behandling vid spridd, icke-operabel sjukdom	61
11.3.1	Immunterapi, immunstimulerande antikroppar	62
11.3.2	Perorala kinashämmare	69
11.3.3	Systemisk behandling vid hjärnmetastaserat melanom	71
11.3.4	Cytostatikabehandling	72
11.3.5	Möjliga framtida behandlingar	74
11.3.6	Behandling av spridd, icke-operabelt melanom hos gravida	74
11.3.7	Fertilitetsfrågor i samband med onkologisk behandling med immunchekpointhämmare, BRAF- eller MEK-hämmare	75
Kapitel 12		78
Strålbehandling		78
12.1	Adjuvant strålbehandling	78
12.2	Palliativ strålbehandling	79
12.3	Strålbehandling av hjärnmetastaser	80
Kapitel 13		82
Palliativ vård och insatser		82
Kapitel 14		83
Omvårdnad och rehabilitering		83
14.1	Inledning	83
14.2	Kontaktsjuksköterska	83
14.3	Diagnosbesked	83
14.4	Min vårdplan	84
14.5	Aktiva överlämningar	84
14.6	Löpande cancerrehabilitering	84
14.6.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	85
14.6.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering	85
14.7	Psykosociala aspekter vid melanom	86

14.8	Sexuell hälsa	86
Kapitel 15	87	
Specifik omvårdnad och rehabilitering vid melanom	87	
15.1	Omvårdnad i samband med kirurgi	87
15.1.1	Kirurgi med primär- eller sekundärläkning	87
15.1.2	Kirurgi med hudtransplantat	87
15.1.3	Kirurgi vid lymfkörtelutrymning i huvud-halsområdet	88
15.1.4	Kirurgi i axill och inguinalt	88
15.1.5	Senkomplikationer efter lymfkörtelutrymning	88
15.2	Omvårdnad i samband med immunterapi	89
15.2.1	Symtommonitorering och patientinformation	89
15.3	Omvårdnad i samband med perorala kinashämmare	90
15.3.1	Symtommonitorering och patientinformation	90
15.3.2	Feber	91
15.3.3	Hudbiverkningar	91
15.3.4	Ögonbiverkningar	92
15.3.5	Ledvärk och muskelvärk	92
15.3.6	Fatigue	92
15.3.7	Ödem	92
15.3.8	Mag- och tarmbiverkningar	92
15.3.9	Undersökningsresultat/ provsvar	92
15.4	Omvårdnad i samband med cytostatika	92
15.4.1	Illamående	92
15.4.2	Förstoppning	93
15.4.3	Påverkan på benmärgen	93
15.4.4	Hud- och slemhinnor	93
15.4.5	Neuropatier	94
15.4.6	Kognitiv påverkan	94
15.4.7	Alopeci, håravfall	95
15.4.8	Fatigue	95
15.5	Omvårdnad i samband med strålbehandling	96
15.5.1	Strålbehandling vid hjärnmetastaser	96
15.6	Omvårdnad av maligna tumörsår vid avancerad melanomsjukdom	96
Kapitel 16	98	
Egenvård	98	
16.1	Kontrollera huden	98
16.2	Sunda solvanor	99
16.3	Levnadsvanor	99
16.4	Rökning	100
16.5	Alkohol	100
16.6	Komplementär och alternativ medicin	100
16.7	Fysisk aktivitet	100
Kapitel 17	101	
Uppföljning	101	
17.1	Syftet med uppföljning	101
17.2	Riskfaktorer för uppkomst av melanom	103
17.3	Prognos och prognosinstrument	103
17.4	Uppföljning av patienter med opererat melanom med risk för lokoregionala återfall	104

17.4.1	Uppföljning (oavsett riskkategori)	104
17.4.2	Undersökning	104
17.4.3	Riskbedömning.....	104
17.4.4	Information	104
Kapitel 18		105
Underlag för nivåstrukturering		105
Kapitel 19		106
Kvalitetsregister		106
19.1	Svenska Melanomregistret (SweMR).....	106
19.2	Kvalitetsindikatorer.....	106
19.3	Cancerregistret	107
Kapitel 20		109
Referenser		109
Kapitel 21		141
Vårdprogramgruppen		141
21.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	141
21.2	Vårdprogramgruppens medlemmar	141
21.2.1	Nationella vårdprogramgruppen för melanom	141
21.3	Adjungerade författare	143
21.4	Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen	144
21.5	Jäv och andra bindningar.....	144
21.6	Vårdprogrammets förankring	144

KAPITEL 1

Sammanfattning

I Sverige diagnostiseras drygt 4 000 invasiva maligna melanom (melanom) i huden årligen och ca 4 000 förstadier till sjukdomen (in situ-melanom). En liten andel av patienterna har melanom med okänd primärtumör eller melanom 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.

Tidig upptäckt och kirurgiskt borttagande av melanom är fortfarande avgörande för prognosen.

För melanom finns även ett standardiserat vårdförlopp ([SVF](#)) framtaget, som startade maj 2016 och från och med 2021 gäller stark (välgrundad) misstanke om invasivt melanom.

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

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

En uppdaterad stadielindegning för melanom (AJCC 8) implementerades i januari 2018 i Sverige. Indelningen påverkar samtliga delar i TNM.

Utvecklingen av nya behandlingar, som inkluderar perorala kinashämmare och immuncheckpointhämmare, 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. Dessa 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 alla typer av melanom oavsett ålder. Vårdprogrammet beskriver i första hand godkända och beprövade behandlingar. Information om pågående kliniska prövningar finns nu på RCC:s webbplats [Cancerstudier i Sverige](#).

Målgruppen för vårdprogrammet är de läkare som har hand om och behandlar patienter med melanom i olika skeden av sjukdomen, de sjuksköterskor och paramedicinare som vårdar dessa patienter, samt de patologer, röntgenologer/nuklearmedicinare och kliniska genetiker 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 < 8 år.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2023-11-14. Beslut om implementering tas i respektive region enligt överenskomna rutiner. Stödjande regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Sydöst.

Tidigare versioner:

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.

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



2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

2.2.1 2023-11-14

Kapitel 8: Uppdatering avseende bedömning av patologisk respons vid neoadjuvant behandling.

KVAST-bilaga: Uppdatering avseende bedömning av patologisk respons vid neoadjuvant behandling.

Avsnitt 19.3: Information om anmälan till Cancerregistret har uppdaterats enligt nya föreskrifter från och med 2024.

2.2.2 2023-10-10

Avsnitt 11.1: Texten har omformulerats för att förtydliga rekommendationen gällande neoadjuvant behandling.

2.2.3 2023-03-07

Avsnitt 11.1: Texten har omformulerats för att förtydliga rekommendationen gällande neoadjuvant behandling.

2.2.4 2022-11-15

Avsnitt 11.1: Efter analys av data som presenterats under hösten 2022 har en ny rekommendation tillkommit kring neoadjuvant behandling före kirurgi för patienter med kutant eller akralt melanom med makroskopisk operabel metastasering. Rekommendationen gäller ej för hjärnmetastaserad sjukdom eller mukosala melanom.

2.2.5 2022-06-21

Följande revideringar och förtydliganden har gjorts i version 7.0 med anledning av inkomna synpunkter och nya behandlingsresultat.

Patientöversikt (IPÖ) för melanom har implementerats nationellt och det rekommenderas att patienter med konstaterat lokoregionalt återfall eller generell sjukdom registreras i översikten. Även de patienter som inte får någon kirurgisk eller onkologisk behandling bör registreras. Data som registreras i IPÖ kommer att överföras till SweMR (Svenska Melanomregistret) och möjliggör då en framtida bra rapportering av patienter som får behandlingar för metastaserad sjukdom samt av patienter med metastaserat melanom men där behandling inte blir aktuellt.

Avsnitt 4.3: Rubriken och effekten av multipla riskfaktorer har förtydligats i tabell 1 och texten om risk för multipla melanom har uppdaterats.

Avsnitt 4.4: Definitionen av familjärt melanom och genetisk utredning avseende CDKN2A har uppdaterats enligt den senaste versionen av bilagan om familjärt melanom.

Avsnitt 5.5: Rekommendationen om screening av högriskindivider med familjär disposition har förtydligats.

Avsnitt 10.2–10.3: Referenser och text avseende kirurgi och radiologi har uppdaterats och förtydligats. Specifikt i avsnitt 10.2.1 rekommenderas utvidgad excision och portvaktskörtelbiopsi för regional stadieindelning för primära melanom med mikrosatellitos/satellitos vid

histopatologisk undersökning av den diagnostiska excisionen samt diskussion på multidisciplinär konferens för definitiv utrednings- och behandlingsrekommendation.

Avsnitt 11.2.1: Adjuvant behandling med pembrolizumab för tjocka primära melanom utan lymfkörtelspridning (stadium 2b och c) med signifikant förbättring av den återfallsfria överlevnaden beskrivs, men är ännu inte godkänt i Europa och Sverige.

Avsnitt 11.3.1.1: Uppdaterade behandlingsresultat med checkpointhämmare i singelbehandling alternativt med isolerad hyperterm perfusion för melanom med avancerad in transit- eller satellitmetastasering.

Avsnitt 11.3.1.3: Tidig radiologi efter 6 veckor vid kombinationsimmunbehandling med ipilimumab och nivolumab för stadium IV melanom kan indikera om patienten bör få ytterligare två behandlingar eller om behandlingen bör avbrytas. Vidare har texten och referenserna om lågdos ipilimumab i kombination med PD-1-hämmare uppdaterats.

Avsnitt 11.3.1.4: Rekommendationen om att vaccination bör undvikas under och 3 månader (i stället för tidigare 6 månader) efter behandling har uppdaterats (förutom mot covid-19).

Avsnitt 11.3.1.7: Tebentafusp för patienter som har HLA-uppsättningen HLA-A*02:01 vid metastaserat uvealt melanom har påvisat en överlevnadsfördel och FDA bedömer tebentafusp i ett snabbspår.

Avsnitt 11.3.2 samt 11.3.2.5: Rekommendationsrutan har uppdaterats med att behandling med NTRK-hämmaren entrectinib bör övervägas vid avancerat melanom som uttrycker neurotrofisk tyrosinreceptorkinas-genfusion (NTRK) för patienter som tidigare fått checkpointhämmare och BRAF- och MEK-hämmare (vid BRAF-muterad sjukdom).

Avsnitt 11.3.2.3: Sekvensering med kombinationsimmunterapi före behandling med BRAF- och MEK-hämmare (vid BRAF-muterat melanom) medför en högre total överlevnad.

Kapitel 14 och 15 omvårdnad och rehabilitering har uppdaterats dessa texter är justerade efter remissrundan. I avsnitt 15:4 Omvårdnad vid cytostatika har nya textavsnitt tillkommit om biverkningar och egenvårdsråd.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För melanom finns ett standardiserat vårdförlopp (SVF) framtaget, som startade maj 2016. Vårdförloppet är uppdaterat under september 2020 och justeringarna gäller från och med publiceringen i februari 2021. Sedan 2021 gäller inte SVF för in situ-melanom. Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och SVF. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet.

Den senaste godkända versionen finns att läsa i sin helhet på RCC:s webbplats [Kunskapsbanken](#).

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen (2017:30)**. Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker,

patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen ([2014:821](#)) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar ([3 kap. 1–2 § patientlagen](#)). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patienttrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

Enligt **vårdgarantin** ([2010:349](#)) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

2.5 Evidensgradering enligt GRADE

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

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

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målet med vårdprogrammet är att bidra till en internationellt sett högklassig och nationellt likvärdig handläggning av patienter med melanom, som följer intentionerna i det tidigare vårdprogrammet från 2021. 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, effektiv och som 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 sker i samråd med den enskilda patienten och diskuteras vid multidisciplinära konferenser (MDK).

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Bakgrund

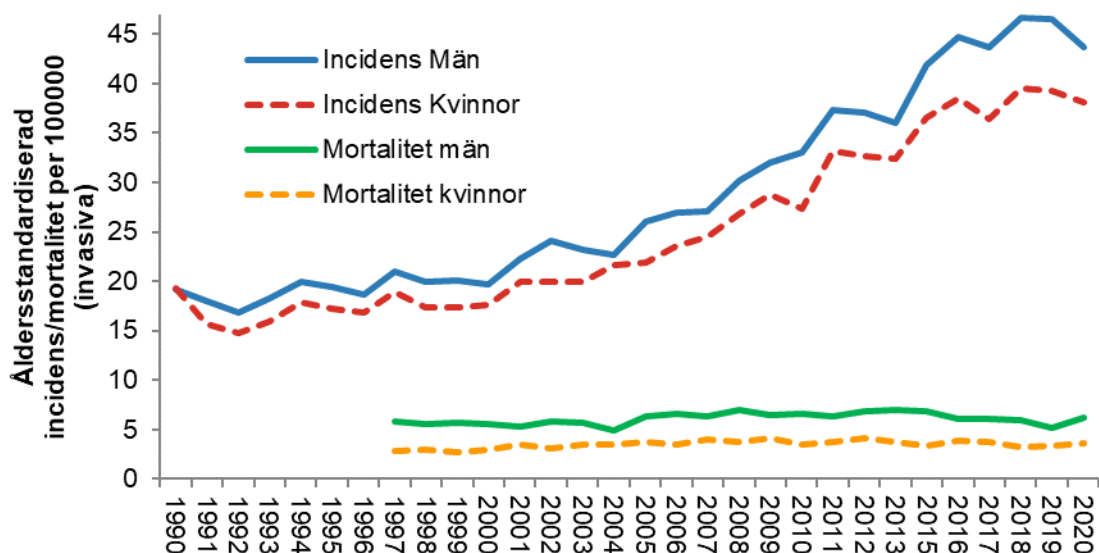
I Europa tillhör Sverige de länder som har högst insjuknande i melanom i huden [1].

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]. Under år 2020 registrerades totalt 2 333 melanom hos män i cancerregistret. Hos kvinnor registrerades totalt 2 138 melanom. Dessutom registrerades omkring 4 500 in situ-melanom/lentigo maligna melanom.

Den åldersstandardiserade incidensen var 43,7/100 000 hos män och 38,1/100 000 hos kvinnor [3]. Trenden för de 10 senaste åren baserad på den åldersstandardiserade incidensen är en ökning med cirka 5 % per år. Dödligheten har legat relativt oförändrad runt 5 % [4].

Figur 1. Åldersstandardiserad incidens och dödlighet per 100 000 för melanom i Sverige uppdelat på kön, 1990–2020 [3].

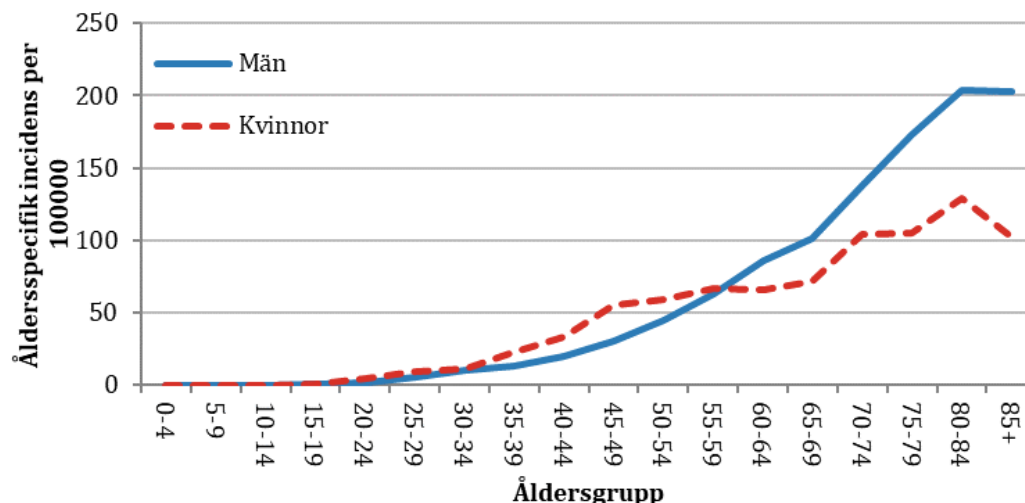


Insjuknandet varierar över tid och med latitud och är nästan dubbelt så hög i södra Sverige. Den intresserade läsaren kan göra kartor över melanomincidens med hjälp av [NORDCANs hemsida](#).

4.1.1 Ålder

Medianåldern för melanomdiagnos år 2020 var 65 år hos kvinnor och 70 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.

Figur 2. Åldersstandardiserad incidens för melanom 2020 [3].



4.1.2 Lokalisation

Lokalisationen av melanom varierar mellan könen och mellan åldersgrupper [5, 6]. Bland svenska patienter är bålen den dominerande lokalisationen för män, medan det är lika fördelat mellan nedre extremiteter och bål för kvinnor.

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 [7-9]. Majoriteten (ca 60 % år 2020) av patienterna i Sverige diagnostiseras med tunna melanom (< 1 mm) och patienter med tunna melanom har generellt en mycket god prognos [5, 10]. För patienter med generaliserat melanom har de nya onkologiska behandlingarna med immunterapi eller målriktad behandling avsevärt förbättrat överlevnaden, [se avsnitt 11](#) (TNM-klassifikation och stadiindelning baseras på American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8:e versionen, 2017) [11, 12].

Ett statistiskt [prognosinstrument](#) har utarbetats. Instrumentet ger individuella riskprofiler för patienter med melanom. Beräkningen kan göras online genom att välja de variabler som stämmer in på patientens melanom. Instrumentet resulterar i uppskattad melanomspecifik överlevnad för 1, 5 och 10 år (se även avsnitt 17.3) [13] [14].

4.2 Orsaker

Melanom i huden utvecklas genom malign transformation av melanocyter i överhudens basala celler. Benigna nevi är markörer för melanomrisk – men utgör i de allra flesta fall inga



prekursorlesioner, det vill säga dessa är sällan förstadiet som utvecklas till melanom [15, 16]. Bakomliggande riskfaktorer är både genetiska och yttre. Av de yttre är UV-strålning viktigast.

Melanomtumörer innehåller en stor mängd mutationer, framför allt i de melanom som har uppkommit i solbelyst hud [17]. Ju fler mutationer som förvärvas desto fler av cellernas signalvägar aktiveras, vilket i sin tur kan leda till melanomutveckling [18].

Flera typer av tumörspecifika genmutationer är vanliga, till exempel aktiverande mutationer i gener som BRAF och NRAS, och inaktivering eller förlust av tumörsuppressorgener som CDKN2A och PTEN. Av speciellt intresse är BRAFV600-mutationer som är de vanligaste kända mutationerna i melanomtumörer [19], eftersom de är en förutsättning för svar på målriktad behandling med BRAF-hämmare, [se avsnitt 11.3.2](#) [20, 21].

4.3 Riskfaktorer för primära melanom

Rekommendationer och evidens

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

Individens risk för melanom påverkas av både genetiska och yttre faktorer, såsom exempelvis solvanor [22-24]. Tidig upptäckt av melanom kan förbättras av att läkare har kännedom om vilka högriskgrupperna är och att dessa högriskindivider informeras om sin risk. Värde 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 [25-30]. Riskfaktorerna vägs samman i en övergripande riskbedömning [22]. Vissa sällsynta genetiska riskfaktorer bidrar med hög risk, till skillnad från ofta förekommande riskfaktorer (t.ex. solbrännskada, röd hårfärg) som är relativt svaga (fördubblad relativ risk) [31]. 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. Genetiska test 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

Riskfaktorer för att få ytterligare melanom (multipla primära melanom) sammanfaller till stor del med riskfaktorerna för att få ett första melanom [22, 32]. 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 [33]. 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 (> 5 mm), frekvent UV-exponering, och hos äldre uttalad solskada, aktiniska keratoser samt anamnes på skivepitelcancer eller basalcellscancer. Från Svenska Melanomregistret (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.

4.4 Ärftlighet

Definition av familjärt melanom

1. Familj med melanom (invasiva eller in situ) hos minst två sinsemellan förstegradssläktingar* där 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) där 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***.

* Förstegradssläktingar: 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 i:

1. Familjer med tre eller fler melanomdiagnoser (invasiva eller in situ) hos två eller fler individer i samma släktgren, där minst en insjuknat före 55 års ålder. Fallen ska sinsemellan vara första-, andra- eller tredje gradssläktingar.
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 tredje gradssläktingar.

Riktlinjerna ovan behöver beaktas i kombination med andra faktorer, som 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 [27]. I Sverige har cirka 10 % av alla familjer med konstaterad melanomärftlighet nedärvda sjukdomsassocierade genvarianter i tumorsuppressorgen CDKN2A, vilket även ger ökad risk för bukspottkörtelcancer och tobaksrelaterade cancerformer som huvud-halscancer och lungcancer [34] [35]. Det finns ett fåtal andra beskrivna melanomassocierade högriskgener som BAP1, POT1 och CDK4, men dessa är mycket ovanliga [36]. Ökad benägenhet för melanom i slakten är i stället oftast relaterad till varianter i olika pigmentassocierade gener, som MC1R, och 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 bilagan [Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom](#) finns ytterligare fördjupning om melanomärfthet och bakomliggande genetik, rekommendationer för familjeutredning och genetisk testning samt uppföljning av melanomfamiljer.

KAPITEL 5

Primär- och sekundärprevention

5.1 Levnadsvanor

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor. Arbetet bör bygga på [Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor](#). Se även [Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor](#).

5.2 Yttre riskfaktorer

Det råder i dag enighet om att ultraviolett (UV) strålning är den viktigaste omgivningsfaktorn involverad i uppkomsten av melanom i huden [23]. Solstrålning är den dominerande UV-källan. UV-strålning från både solen och solarier har klassificerats som en omgivningskarcinogen av WHO [37, 38]. Expositionen samverkar med kända fenotypiska riskfaktorer som hudtyp, hårfärg, ögonfärg och antalet nevi. Även en genetisk predisposition har betydelse [39]. De cellulära och biologiska effekterna av både UVA- och UVB-strålning som bidrar till canceruppkomst innefattar DNA-skador och mutationer, cellulär tillväxtstimulering, stort 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 UVA har en större betydelse för melanom än man tidigare antagit [24].

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

5.3 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 tycks vara särskilt uttalad för barn och unga [40].

Man har i Sverige också visat att solexponering i barndomen är relaterad till utvecklingen av melanocytära nevi [41, 42]. Samtidigt vet man att ett stort antal nevi är en riskfaktor för melanom [43].

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 [44]. Svenskar skyddar sig även i mindre utsträckning och bränner sig oftare i solen än andra nationaliteter [45]. Det finns därför all anledning att påverka människors solvanor så att de betar sig på ett mindre riskabelt sätt.

Strålsäkerhetsmyndigheten har ansvar för UV-prevention i Sverige med solråd via [sin hemsida](#). Solarieanvändning (10 gånger per år) ger en kraftig riskökning för melanom, speciellt hos unga kvinnor [46]. För barn/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 informera om risker, såsom tidpunkt på dagen, tid i solen, kläder som skydd, användning av solskyddsmedel, och att undvika brännskador och solarieanvändning [47, 48].

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

5.4 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 söka medicinsk bedömning av dessa i ett tidigt skede [49].

God tillgänglighet i sjukvården är viktig för att underlätta för de patienter som vill söka för en misstänkt hudförändring. Se även [avsnitt 6.6](#) om SVF.

5.5 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 [30, 50].

För hudundersökning och uppföljning av högriskindivider med familjär/ärförlig predisposition, se bilagan [Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom](#).

KAPITEL 6

Kännetecknen och tidig utredning

Rekommendationer och evidens

- Tidig upptäckt har stor betydelse för att minska dödligheten i melanom. (+++)

Kliniska fynd i huden som bör föra misstanken mot melanom är följande

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. Förändringar beskrivna ovan, även om patienten inte har fysiska symtom, bör därför tidigt väcka misstanke om hudmalignitet.

Om symtom förekommer är de ofta ospecifika, såsom:

- Klåda, irritationskänsla eller annan förmimelse, 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 [51, 52].

När en läkare, oavsett specialitet, upptäcker melanom är de i regel tunnare och i ett tidigare tumörstadium än om patienten själv upptäcker dem [53]. 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 [54], 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 [Melanom – kliniska fall med dermatoskopi](#).

6.1 Anamnes och klinisk undersökning

En omsorgsfull anamnes är mycket betydelsefull för att kunna värdera misstanken om melanom, speciellt för melanom som saknar utmärkande egenskaper eller som har ett ovanligt utseende. Anamnestiska uppgifter omfattar vilka förändringar som har uppträtt i en pigmenterad hudlesion, symtom från denna och händelseförloppet i tiden [55].

Avvikelse i en lesions makroskopiska utseende, jämfört med normala och patientens övriga [nevi](#), bör leda till vidare utredning (dermatoskopi, remiss till hudläkare, teledermatoskopi till hudspecialist alternativt diagnostisk excision [56] 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 brits och avklädd till underkläderna. Även naglar och hand/fotsulor bör bedömas, alternativt status efterfrågas, eftersom akrala melanom ofta upptäcks sent och lätt misstolkas av patienten som en benign förändring [57, 58]. Melanom kan även sitta genitalt, varför status bör efterfrågas/bedömas. Innan misstanken om melanom avskrivs bör patienten erbjudas en fullständig hudundersökning, för att inte melanom på andra hudområden än de 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 patienten ursprungligen sökte för [59].

Patienter som bedöms ha ökad risk för melanom bör uppmuntras att själv 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 standardiserat vårdförlopp (SVF) startas, se avsnitt [6.4](#).

6.2 Dermatосkopi och teledermatoskopi

Rekommendationer och evidens

- Dermatосkopi förbättrar den diagnostiska träffsäkerheten om användaren är tränad i metoden. (+++)
- Digitalfotografering av hudförändringar (helkropp- och dermatосkopibilder) med dermatосkop och uppföljning av förändringarna över tid (månader/år), kan fungera som 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 dermatосkopi förbättras diagnostiken ytterligare för tränade användare [56].

Dermatoskopi utnyttjar luppförstoring med polariserat ljus alternativt immersionsgel och icke-polariserat ljus, och förbättrar möjligheten att se tidiga tecken till melanom [60-62].

Upprepad digital dermatосkopi kan användas för kort- eller långsiktig monitorering/uppföljning av en hudspecialist. Kortsiktig monitorering (intervall på 3–4 månader) används för att följa

enstaka misstänkta melanocytära lesioner [63]. Långsiktig monitorering (intervall på 6–12 månader) används vid kontroll av högriskindivider [64-67].

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 [68, 69].

Vid teledermatoskopi fotograferar primärvårdsspecialisten den misstänkta hudförändringen makroskopiskt och dermatoskopiskt [70, 71]. Därefter skickas bilderna och görs tillgängliga digitalt för en hudspecialist. Bilder och bakgrundsinformation granskas av hudspecialisten som därmed kan triagera bildremissen och avge utlåtande och rekommendation om fortsatt handläggning. I de fall som patienten bedöms behöva komma till hudläkare för ett fysiskt besök, så innebär detta arbetssätt en säkrare prioritering och ökade möjligheter att planera inför patientens besök och därmed optimera omhändertagandet. Teledermatoskopi införs successivt i hela Sverige, men hur processen och handläggningen sker kan variera i olika regioner. En webbutbildning i teledermatoskopi finns på [RCC:s webbplats](#).

6.3 Klassificering av melanom

Den klassificering av de olika undergrupperna av melanom som idag förordas av WHO utgår från särskiljande kliniska, histopatologiska, epidemiologiska och genetiska kännetecken samt progress och associationer till speciella lokaler på huden och graden av kronisk solskada/chronic sun damage (CDS) [72]. Melanom klassificeras som "low-CSD melanom" vilka utgörs huvudsakligen av superficiellt spridande melanom (SSM) och karakteriseras av mutationer i BRAFV600E. I gruppen "high-CSD melanom" inkluderas lentigo maligna melanom (LMM) karakteriserade av mutationer i c-KIT, och desmoplastiska melanom (DM) karakteriserade 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 som 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 [73]. Nevoida melanom är en melanomtyp som förekommer på olika lokaler och ofta är svårdiagnostiserade pga. likheten med nevi. Mutationer i nevoida melanom är inte väl undersökta, men inkluderar mutationer i BRAF och NRAS.

I bildbilagan [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 bilagan [Melanom hos äldre](#).

6.4 Ingång till SVF

6.4.1 Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt SVF

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande:

- Klinisk undersökning och/eller anamnes inger stark misstanke om invasivt melanom i huden*.
- Dermatoskopisk eller teledermatoskopisk undersökning som stärker misstanke om invasivt melanom i huden.
- Histopatologiskt fynd av primärt invasivt melanom i huden.
- Undersökningsfynd talande för melanommetastas.

**Bedömning av vad som är stark misstanke grundas på läkarens kliniska erfarenhet.*

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

6.5 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 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 melanom bör i stället snar utredning ske med teledermatoskopisk konsultation, remiss till hudspecialist eller med diagnostisk excision och patologbedömning, men utanför ramen för SVF. I dessa fall startas SVF först när invasiv melanomdiagnos ställts efter histopatologisk undersökning och PAD-svar.

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



6.6 Diagnostik och behandling av melanom hos gravida och barn

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

Rekommendationer och evidens

- Nevi eller nytillkomna 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 som hos en icke-gravid kvinna. (++)

Inget i litteraturen talar för att nevi ändrar sin biologiska karaktär under graviditeten. Nevi som förändras eller tydligt melanommisstänkta förändringar bör därför alltid undersökas och handläggas på samma sätt som hos icke-gravida [74-76].

Melanom utgör nästan hälften (46 %) av alla diagnostiserade cancerformer under graviditet i Sverige [77, 78]. Incidensen är omkring 2,8–5 per 100 000 graviditeter [79]. Den totala överlevnaden skiljer sig inte mellan gravida kvinnor med melanom jämfört med icke-gravida kvinnor med melanom i fertil ålder [78, 80-83]. Ingen skillnad i överlevnad har heller konstaterats mellan kvinnor som blir gravida efter sin melanomdiagnos jämfört med de kvinnor som inte genomgått graviditet [84].

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. Att diskutera med patienten om att kanske avvakta med att bli gravid efter ett diagnostiserat högriskmelanom ökar möjligheterna att följa upp och behandla patienten avseende ett eventuellt återfall i melanom [80, 85, 86]. Kvinnor i fertil ålder som har primärbehandlats för melanom bör därför informeras fullständigt om sin prognos när de överväger en graviditet [78, 80-82, 84-87].

Se RCC:s [vägledning för cancer under graviditet](#) i Kunskapsbanken och avsnitt [11.3.6](#) Behandling av spritt, icke-operabelt melanom hos gravida och [11.3.7](#) Fertilitetsfrågor i samband med onkologisk behandling med immuncheckpointhämmare, BRAF- eller MEK-hämmare.

6.6.2 Melanom hos barn

Rekommendationer

- Melanocytära förändringar som exciderats hos barn och där man har 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 [88]. 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 [89, 90] men tycks ha minskat under följande period 1993–2002. En svensk studie har visat en två gånger

högre incidens av melanom hos barn som bor i södra delen av Sverige jämfört med dem i norra delen [91].

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

Ålder	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 baddräxtsnevi (giant congenital melanocytic nevi) som finns hos cirka 1 av 20 000 nyfödda [92]. Livstidsrisken för malign omvandling av dessa nevi är 2–20 %, och melanomet uppträder vanligen före puberteten [93, 94]. Ärftlighet för melanom och förekomsten av ökat antal pigmentnevi är riskfaktorer för utveckling av melanom även hos individer under 18 år [94, 95].

Spitz nevi (spol- och epitelioidcellsnevi) är relativt vanliga hos barn och har ett benigt förlopp trots flera histopatologiska likheter med melanom [96]. Atypisk Spitz tumör (AST) är förknippad med en hög grad av positiva portvaktsskörtelbiopsier (sentinel node-biopsier) (41 %), men paradoxalt nog utan sjukdomsprogression [96, 97]. Rekommendationerna är därför att inte genomföra portvaktsskörtelbiopsi i dessa fall [97, 98].

Då det fortfarande inte finns säkra diagnostiska kriterier som definitivt skiljer ut lesioner från varandra inom detta spektrum, som inkluderar helt godartade Spitz nevi, atypiska Spitz tumörer och Spitz melanom [99, 100], rekommenderas att frukostigt diskutera dessa lesioner på MDK och att dermatopatologer bedömer fallen.

För rekommenderade excisionsmarginaler, se avsnitt [10.1](#) och tabell 5.

6.6.3 Behandling och överlevnad

Rekommendationer

- Principer för behandling och uppföljning av melanom hos vuxna kan användas hos barn.
- Portvaktsskörtelbiopsi 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.

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 the National Cancer Database i USA, som fått sina fall från sjukhusregister [101]. Studien beskriver den demografiska och kliniska bilden av melanom hos 3 158 unga patienter i åldrarna 1–19 år, åren 1985–2003. Den visar att såväl regional som generell metastasering är vanligare vid diagnos hos barn 1–9 år jämfört med barn 15–19 år.



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

- Födröjd 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 [102, 103].

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 [104]. Motsvarande siffror 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 en positiv portvaktsskörtel påträffas i 25–60 % av fallen [104]. 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 [105].

6.7 Diagnostik och handläggning av övriga melanom

6.7.1 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 [bilagan Mukosala melanom](#) och Systemisk behandling [kapitel 11](#).

6.7.2 Melanom med okänd primärtumör

Rekommendationer

- Utredning av patienter med metastasering av melanom utan uppenbar primärtumör bör diskuteras vid MDK. Utredning av primärtumör bör ske med ledning av stadium och metastaslokalisering. Om man herefter inte påvisar primärtumören antas att tumören genomgått en komplett regress.

Melanom är en av de tumörformer där den primära tumören inte alltid kan påvisas. Tumören kan ha en ovanlig lokalisering, till exempel i ögat eller mukosalt, men i de flesta fallen har den primära

tumören sannolikt spontant försvunnit genom att kroppens immunsystem aktiverats mot denna [106, 107]. Sannolikt förekommer total regress hos 10–20 % av melanomen, även om man bara diagnostiserat metastasering utan känd primärtumör i cirka 5 % av alla fall. Partiell regress av melanom beskrivs i 30–50 % av alla PAD-svar. Två studier har visat att patienter med metastaser och okänt primärt melanom har en bättre prognos än de som har metastaser och en känd primärtumör [108, 109]. Detta tyder på att en patient med okänd primärtumör har ett starkt immunsvär mot tumören.

Patienter med metastaserande melanom utan känd primärtumör bör diskuteras på MDK och behandlas enligt principerna för melanom i motsvarande stadium. Patienten bör utredas individuellt med riktade undersökningar. 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 [108, 109]. Se [kapitel 11](#) Systemisk behandling.

6.7.3 Ögonmelanom

Rekommendationer

- Ögonsparande behandling är tillgänglig för ögonmelanom.
- Överlevnaden i ögonmelanom är densamma oavsett om patienten behandlas med enukleation eller ögonsparande behandling (brachyterapi).
- Ögonmelanom är en komplex och ovanlig form av melanom som bör diskuteras och omhändertas multidisciplinellt i samarbete med S:t Eriks Ögonsjukhus, där ögonsparande behandling är tillgänglig.

För fördjupad information, se [bilagan Ögonmelanom](#) – Uvealt och konjunktivalt melanom.

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Utredning enligt SVF

Rekommendationer

- Vid stark (välgrundad) klinisk misstanke om primärt invasivt melanom eller vid PAD som bekräftar invasivt melanom bör SVF startas. Se SVF för hudmelanom samt [avsnitt 6.4.1 Välgrundad misstanke - kriterier för start av utredning enligt SVF](#), och [Kunskapsbanken](#).

7.2 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.

7.2.1 Diagnostisk excision

För att patologen ska kunna diagnostisera pigmenterade hudförändringar på säkrast sätt bör de excideras i sin helhet och sändas för histopatologisk undersökning. Snitten bör läggas vinkelrätt mot hudytan, och för att vara säkra på radikalitet rekommenderas en komplett excision med 2 mm marginal. Se även tabell 5 i avsnitt [10.1 Kirurgisk behandling](#).

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 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.

7.2.2 Partiella biopsier

Partiella biopsier rekommenderas inte på grund av att en partiell biopsi inte alltid är representativ. Stadiindelningen och därmed handläggningen ändras i 20–40 % av fallen om den partiella biopsin jämförs med slutligt PAD [110, 111]. 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 [112-115]. Så kallad shave-biopsi bör undvikas, eftersom den är ytlig och en eventuell invasion av en malign tumör därför inte kan värderas.

Ibland går det dock inte att excidera hela förändringen av olika skäl, till exempel vid en större förändring, speciellt i lokaler som ansikte, händer, fötter, 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 kunna tas 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 kirurgen som kan komma in i ett senare skede.

Den teoretiska risken för att en partiell biopsi före utvidgad excision ökar risken för melanomspridning har generellt förkastats, och randomiserade studier stöder detta [115].

7.2.3 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
- eventuellt foto
- 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, eventuella språkhinder eller funktionsnedsättningar
- PAD-svar om sådant finns, inkl. datum för excisionsbiopsin
- om relevant: hur patienten fick sitt PAD-besked
- kontaktuppgifter för patienten inklusive aktuella telefonnummer
- uppgifter för direktkontakt med inremitterande (direktnummer)
- vid stark misstanke om melanom eller om PAD bekräftar diagnosen, bör patienten inkluderas i SVF och remissen märkas med SVF enligt lokala rutiner.

7.2.4 Råd vid diagnostiska oklarheter

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



7.3 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds.
- Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.
- Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro.

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.
- Kontaktsjuksköterska bör upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- 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.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”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.

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. I vissa fall kan det vara önskvärt att det palliativa teamet tidigt får en central roll.

KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

8.1 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 korrekt diagnos av primärt melanom, tumörens tjocklek, förekomst av ulceration och mikroskopisk bedömning av 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, TNM-klassifikationen, 8 utgåvan från 2017 (UICC 8 2017) och American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8 utgåvan från 2017 (AJCC 8 2017) som implementerades i Sverige i januari 2018 [11, 12].

Lymfkörtelmetastasering har stor prognostisk betydelse. Identifiering av en enda melanomcell i en portvaktsskörtel (sentinel node) är tillräckligt för klassifikation som mikrometastas [116]. Begreppet ”mikrometastas” har enligt AJCC8 ersatts med ”metastas påvisad med SNB diagnostik” [12].

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 portvaktsskörtelbiopsi-baserad stadielindelemning och efterföljande lymfkörtelutrymning vid positiv portvaktsskörtel [117]. Dessa resultat har dock inte bekräftats av MSLT-II efter upp till 43 månaders uppföljningstid [118].

Påvisande av en preexisterande melanocytär lesion (nevus) talar för att melanomet är primärt och sannolikt utgången från denna [119, 120]. En systematisk genomgång av 20 126 melanom åren 1948–2006 visade dock att majoriteten av alla melanom uppträder de novo [120]. 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 [120].

Histopatologiskt gravt dysplastiska nevi kan vara svåra att säkert särskilja från in situ-melanom liksom från tunna (pT1) melanom och bör excideras radikalt.

Histopatologiskt atypiska melanocytära proliferationer i svårt solskadad hud kan ha likheter med dysplastiska nevi, men bör excideras radikalt oberoende av graden av dysplasi [121–125].

Histopatologiskt svårdefinierade melanocytära tumörer som atypisk Spitz tumör (AST) och melanocytär tumör med oklar malignitetspotential (MELTUMP) är också svåra att särskilja från melanom. Klinisk-patologisk korrelation har stor betydelse vid handläggningen av dessa tumörer, som bör vara individuell.

Patologisk respons och kvarvarande tumörbörda är två metoder att bedöma preoperativ (neoadjuvant) behandlingseffekt av patienter med operabla metastaser [126]. Bedömningen är global och avser all kvarvarande viabel tumör i hela undersökta tumörområdet (tumörbädden).

Om ingen kvarvarande viabel tumör 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 kvarvarande viabel tumör används begreppen nästan komplett patologisk respons om det finns ≤ 10 % kvarvarande viabel tumör, partiell patologisk respons om det finns 11–50 % kvarvarande viabel tumör och ingen patologisk respons om det finns >50 % kvarvarande viabel tumör. Vid partiell patologisk respons och ingen patologisk respons påvisas varierande tumörnekros, melanos, lymfocytär inflammation och/eller fibros.

Kvarvarande tumörbörda anger andel viabel tumör i tumörbädden (%).

En nyligen publicerad studie [127] har visat att 96 % av patienter med patologisk respons (komplett, nästan komplett och partiell) på immunoterapi var återfallsfria under uppföljningstid på 2 år, jämfört med 37 % av patienter med ingen patologisk respons. Överlevnaden för dessa patientgrupper var 99 % respektive 72 %.

Förekomst av patologisk respons (0–50 % av kvarvarande viabel tumör) eller ingen patologisk respons (>50 % kvarvarande viabel tumör) anges.

8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

8.2.1 Generella anvisningar

Samtliga preparat (hudpreparat, portvaktsskörtel, 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, personnummer, typ av preparat och lokalisation med sidoangivelse i relevanta fall.

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.

8.2.2 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.

8.2.3 Portvaktsskörtel

Rapporterat antal portvaktsskörtlar i en lymfkörtelregion varierar, men medelantalet är 2,3–3,6 [128, 129]. Histopatologisk undersökning utförs vanligtvis på 1–3 portvaktsskörtlar från en region. Kirurgen avgör vad som är portvaktsskörtlar och icke-portvaktsskörtlar. Om det finns icke-portvaktsskörtlar bör dessa skickas i separata preparatburkar. Vid portvaktsskörtelbiopsi från huvud och hals bör lokalisationen, d.v.s. lymfkörtelstationen (regionen), för varje exstirperad portvaktsskörtel anges på PAD-remissen och de bör sedan skickas i separata preparatburkar.

8.3 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 misstänkta melanom bör följande anges:

- frågeställning: melanom? melanom in situ?
- typ av preparat
- hudförändringens lokalisation
- hudförändringens storlek, utseende (t.ex. färg, ulceration, krusta, 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:

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

I samband med portvaktskörtelbiopsi:

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

I samband med terapeutisk lymfkörtelutrymning:

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

I samband med excision av melanommetastas/lymfkörtelutrymning för bedömning av preoperativ (neoadjuvant) behandlingseffekt:

- Information om neoadjuvant behandling
- Information om preoperativ och postoperativ klinisk/radiologisk bedömning

- storlek/diameter av metastasen före behandling
- klinisk/radiologisk respons
- Typ av preparat (lymfkörtelutrymning, annat)
- Lokalisation med sidoangivelse

8.4 Klassificering av tumören

8.4.1 Primärt melanom

Obligatoriska uppgifter i en histopatologisk bedömning:

- Tumörtjocklek enligt Breslow mätt med 0,1 mm noggrannhet.
- Förekomst av ulceration: ja/nej.
- Patologisk stadieindelning.
- Clarknivå.
- Mitoser (anges endast om förekommande).
- Grad av solskada (ingen, lågradig, högradig).
- Histopatologisk typ (SSM, LMM, AM, NM, MMM eller annan).
- Mikroskopiska satelliter: ja/nej.
- Radikalitet med angivelse av minsta sidomarginal i mm.
- Om någon av de obligatoriska uppgifterna inte kan bedömas bör detta anges i utlåtandet.
- Övriga uppgifter med viss betydelse för prognosen kan anges om förekommande:

Vaskulär invasion, angiotropism, neurotropism, desmoplasi, preexisterande melanocytär lesion, uttalade regressiva förändringar, tumörinfiltrerande lymfocyter.

8.4.2 Utvidgad excision

Obligatoriska uppgifter i histopatologiskt utlåtande:

- Kvarvarande tumör: ja/nej.
- Radikalitet med angivelse av minsta sidomarginal i mm vid kvarvarande tumör.
- Andra relevanta förändringar.

8.4.3 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.

8.4.4 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.

8.4.5 Excision av metastas/lymfkörtelutrymning för bedömning av preoperativ (neoadjuvant) behandlingseffekt.

Obligatoriska uppgifter i histopatologiskt utlåtande:

- Antal lymfkörtlar med metastaser (x) / totalantal undersökta lymfkörtlar (y): x / y.
- Patologisk respons (0–50 % kvarvarande viabel tumör): ja/nej.

8.4.6 Specialanalyser (mutationsanalys och immunhistokemi)

Mutationsanalys (i första hand BRAFV600 för stadium III- och IV melanom och i vissa fall c-KIT) och i utvalda fall immunhistokemisk analys (PD-L1-uttryck) utförs inför tumörspecifik behandling. I utvalda fall kan analys av NTRK fusion övervägas efter diskussion på MDK.

I första hand analyseras vävnad från den aktuella metastasen. Såväl histopatologiskt som cytologiskt material kan användas [130, 131]. 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.

Mutationsanalyserna bör utföras på en patologiavdelning med molekylär patologisk kompetens och med validerad metodologi i enlighet med KVASt-dokumentet för molekylär patologi.

8.4.7 TNM-klassifikation och stadiindelning

Grunden för stadiindelningen är den histopatologiska undersökningen av primärtumören samt en klinisk undersökning och vid behov ytterligare undersökningar. Stadiindelningen avgör i sin tur den rekommenderade behandlingen och uppföljningen av den individuella patienten. Tabellerna 4–5 har uppdaterats enligt UICC 8 2017 och AJCC 8 2017 [11, 12]. Ändringar jämfört med den tidigare versionen finns beskrivna av Gerschenwald et al. [132].

De viktigaste förändringarna inkluderar:

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 mm 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 införs i AJCC 8 2017 för melanom vars tjocklek inte kan mätas p.g.a. otillräckligt vävnadsprov (t.ex. skrap, shave eller ytlig stans).
4. T0 införs i AJCC 8 2017 för okänd primärtumör och totalt regredierat melanom.

N-stadium:

1. Begreppen ”mikroskopiska” och ”makroskopiska” metastaser ersätts 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 metastaserade till CNS stadiindelas som en egen kategori (M1d).
2. Normalt LD-värde anges som ”0” alternativt förhöjt LD-värde numrerat med ”1” efter respektive M-stadium.

Tabell 3. TNM-klassifikation anpassad efter UICC 8 2017/AJCC 8 2017 [11, 12].

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 (portvaktskörtelbiopsi)	Nej	
N1b	1 lymfkörtel med klinisk metastas	Nej	
N1c	Ingen lymfkörtelmetastaser	Ja	
N2a	2–3 lymfkörtlar med metastaser (portvaktskörtelbiopsi)	Nej	
N2b	2–3 lymfkörtlar med metastaser (minst 1 klinisk metastas)	Nej	
N2c	1 lymfkörtel med metastas (portvaktskörtelbiopsi eller klinisk metastas)	Ja	
N3a	≥ 4 lymfkörtlar med metastaser (portvaktskörtelbiopsi)	Nej	
N3b	≥ 4 lymfkörtlar med metastaser (minst 1 klinisk metastas/konglomerat)	Nej	
N3c	≥ 2 lymfkörtlar med metastaser (portvaktskörtelbiopsi/kliniska metastaser/konglomerat)	Ja	
M	Lokalisation	LD****	
M0	Inga fjärrmetastaser	Ej applicerbart	
M1a	Fjärrmetastas till hud/muskler	M1a (0) Normalt Förhöjt	M1a (1)
M1b	Fjärrmetastas till lunga	M1b (0) Normalt Förhöjt	M1b (1)
M1c	Fjärrmetastas till visceral organ	M1c (0) Normalt Förhöjt	M1c (1)
M1d	CNS-metastaser	M1d (0) Normalt Förhöjt	M1d (1)

* Tumörtjocklek anges med en decimal.

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

*** Kyretage, shave, ytlig stans.

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

Tabell 4. Stadiindelning av hudmelanom enligt UICC 8 2017/AJCC 8 2017 [11, 12].

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

portvaktskörtelbiopsi) eller total lymfkörtelutrymning. Patienter i patologiskt stadium 0 eller stadium IA är ett undantag eftersom de inte behöver patologisk bedömning av lymfkörtlar.

8.4.8 Dysplastiskt nevus

Rekommendationer

- Angivelse av dysplasigrad enligt WHO 2018 [72]:
 - låggradig (tidigare mild och måttlig)
 - höggradig/grav
- Radikalitet med angivelse av minsta sidomarginal i mm vid höggradig/grav dysplasi.

KAPITEL 9

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 främst för att ge möjlighet att diskutera patienter med melanom i stadium III och IV. Utvecklingen av den medicinska behandlingen har gått snabbt de senaste åren både inom och utanför kliniska studier. Eftersom behandlingarna är dyra och ofta medför biverkningar, måste indikationerna vara tydliga. En rekommendation från en lokal eller regional multidisciplinär konferens motiverar därför bättre behandlingsbeslut i det enskilda fallet.

Följande funktioner bör medverka vid en multidisciplinär konferens (MDK):

- kirurg/plastikkirurg/huvud- och halskirurg
- onkolog
- patolog
- dermatolog (MDK 1)
- radiolog/nuklearmedicinare
- kontaktsjuksköterska
- koordinatorsfunktion.

För alla patienter med melanom i stadium III och IV bör beslut om fortsatt utredning och behandlingsrekommendation fattas vid MDK. I vissa fall bör palliativa team inkluderas i diskussionen. Patienter med stadium I och II behöver vanligen inte diskuteras på MDK, men kan tas upp vid särskilda frågeställningar, eftergranskningar eller möjlighet till inklusion i kliniska studier.

Tumören bör klassificeras enligt den senaste TNM-klassifikationen i tabell 3 och 4 (UICC 8 2017/AJCC 8 2017) [11, 12]. Behandlingsbeslut bör fattas tillsammans med patienten och de närstående, om patienten önskar det.

Det finns europeisk konsensus som rekommenderar att patienter med melanom handläggs av multidisciplinära team med kirurger, dermatologer, onkologer, kontaktsjuksköterskor, patologer, röntgenologer/nuklearmedicinare samt vid behov andra specialiteter [133]. Konferensen är ett lämpligt forum för att diskutera och överväga olika aspekter och alternativa behandlingsvägar. Konferensen utgör även ett forum för utbildning. Detta gäller framför allt patienter med metastaserat melanom, där nya effektiva behandlingar erbjuds som kan påverka sjukdomen i mycket större utsträckning än tidigare. 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) och bilddiagnostiken (eftergranskning och demonstration av relevanta bildundersökningar och funktionsmedicinska undersökningar)
- för diskussion av bästa palliativa behandling
- som en viktig undervisnings- och forskningsinklusionsplattform.

För patienter med okänd primärtumör och misstanke om melanometastas krävs ofta diskussion kring 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 och primärlokaler, t.ex. akralt, som kräver en modifiering av rekommenderade sidomarginaler. Se även kapitel 10 Kirurgisk behandling.

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

KAPITEL 10

Kirurgisk behandling

10.1 Kirurgisk behandling av primärt invasivt melanom

Rekommendationer och evidens

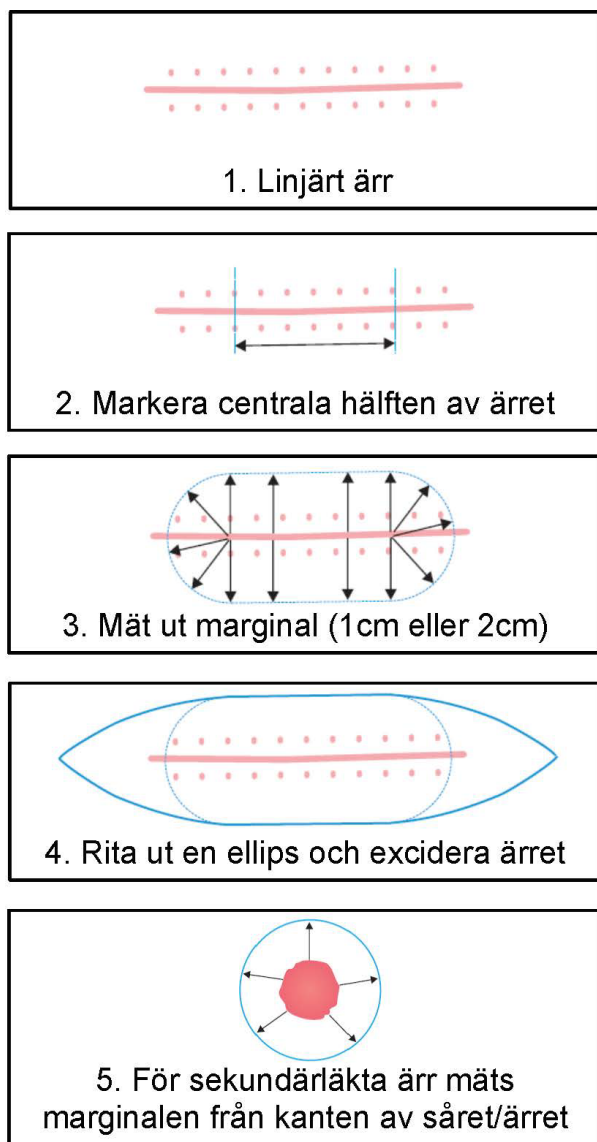
- En sidomarginal på 10 mm vid utvidgad excision rekommenderas för melanom med tumörtjocklek $\leq 2,0$ mm. (++++)
- En sidomarginal på 20 mm vid utvidgad excision rekommenderas för melanom med tumörtjocklek $> 2,0$ mm. (++++)
- Vid synkron regional metastasering (lymfkörtel/in transit) räcker det med 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 underhuds fett 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 tillräcklig. In situ-melanom excideras ned i underhuds fett. Även en in situ-komponent i periferin måste avlägsnas radikalt ned i underhuds fett. 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 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 [134-143]. För in situ-melanom saknas randomiserade studier. Marginalen på 5 mm vid 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 [144]. I studierna har excisionsmarginalerna varit 6 respektive 9 mm – med säkrare radikalitet vid den större marginalen. För in situ-melanom är 2 mm histopatologisk marginal tillräcklig, och om denna marginal uppnåtts vid den diagnostiska excisionen behövs ingen ytterligare operation.

Långtidsuppföljning stödjer att 2 cm excisionsmarginal är säker för melanom > 2 mm i tumörtjocklek [137, 145]. En studie som randomiserar patienter med tumörtjocklek > 1 mm till antingen 10 mm eller 20 mm excisionsmarginal har nyligen startat (MelMarTII-studien) [146].

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



Vissa typer av melanom och primärlokaler kan kräva en modifiering av rekommenderade sidomarginaler. Mindre excisionsmarginaler än rekommenderat kan övervägas för melanom på särskilda lokaler som inom huvud- och halsområdet eller akront [147]. För 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 [148]. Atypisk Spitz tumör, STUMP och MELTUMP opereras med 5 mm

klinisk marginal för att säkerställa 2 mm histopatologisk marginal. För vidare läsning, se exempelvis <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines>.

Vid LM och LMM med stor utbredning kan i utvalda fall Bucky-behandling respektive extern strålbehandling övervägas som primär behandling eller som tillägg till kirurgi i marginalsparande syfte. Behandlingen bör ske inom specialistvården (hudklinik eller onkologklinik) [149].

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 mm) excisionsmarginal. Större primära excisioner påverkar påtagligt den utvidgade excisionens storlek och kan omöjliggöra primärsuturening.
- 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 som sårinfektion, hematom, kantnekros, nedsatt hudsensibilitet, kosmetiskt störande ärr samt 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 portvaktskörtelbiopsi.

Tabell 5. 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 mm (radikal excision)
In situ-melanom	Upp till 5 mm (2 mm histopatologisk marginal) Vid LM 5–10 mm (2 mm histopatologisk marginal)
Atypisk Spitz tumör/STUMP/MELTUMP	5 mm (2 mm histopatologisk marginal)
Invasivt melanom, tumörtjocklek ≤ 2,0 mm	10 mm
Invasivt melanom, tumörtjocklek > 2,0 mm	20 mm
Invasivt melanom i huvud- och halsregionen > 2,0 mm	10–20 mm (funktionell och ev. estetisk hänsyn)
Invasiva akrala lentiginösa och subunguala melanom (funktionell hänsyn ev. amputation)	10–20 mm

10.2 Portvaktsskörtelbiopsi och lymfkörtelutrymning

Rekommendationer och evidens

- Registrering inom patientöversikt (IPÖ) för melanom rekommenderas för patienter med konstaterat lokoregionalt återfall samt vid operation av lokoregionalt återfall.
- Patienten bör rekommenderas portvaktsskörtelbiopsi oavsett lokal vid melanom > 1,0 mm (T2–T4) för bästa stadiindelning och prognostiska information. (++++)
- Diskutera noggrant fördelar och nackdelar med portvaktsskörtelbiopsi med patienten samt utför åtgärden vid centrum med tillgång till specialister inom både kirurgi, nuklearmedicin och patologi.
- Vid metastaser i portvaktsskörtlar rekommenderas generellt 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 lymfkörtelmetastaserings bör verifieras med cytologi.
- Före kirurgi av lymfkörtelmetastaserings 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.

10.2.1 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 [150]. Portvaktsskörtelbiopsi (sentinel node biopsy/SNB) kräver en skintigrafisk undersökning före operationen med injektion av kolloid som märkts med radioaktivt teknetium för visualisering av dränagevägar och lokalisation av portvaktsskörteln. 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 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 portvaktsskörtlar under operationen. Kombinationen av blå färg samt teknetiummärkt kolloid rekommenderas.

Portvaktsskörtlar 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 [10.3 Radiologisk diagnostik vid malignt melanom](#).

Ett nära samarbete mellan kirurg, nuklearmedicinare och patolog krävs för att lyckas [7, 150]. 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 portvaktsskörtlar eller bristande patologi [151]. 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 [152]. 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 [153].

Portvaktskörtelbiopsi bör i största möjliga mån utföras i samma seans som den utvidgade excisionen. I de fall där 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 samt att portvaktskörteln ibland ligger i öronspottkörteln där försiktig dissektion krävs för att inte skada grenar av facialisnerven. För att underlätta den anatomiska lokaliseringen av portvaktskörtlar i huvud- och halsregionen används även SPECT-DT, som ger en tredimensionell bild av radionuklidens fördelning [154]. 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 portvaktskörtlar i parotis. Stora internationella rapporter har visat att resultaten inom huvud- och halsområdet nu är lika bra som för extremitets- och bålmelanom [155-158] och två svenska studier har bekräftat detta [159, 160].

Portvaktskörtelstatus är en stark prognostisk faktor med stort tilläggsvärde till tumörtjocklek [13, 161, 162]. Portvaktskörtelstatus har dock inget terapeutiskt värde i sig, men detta kan komma att ändras i och med införandet av adjuvant behandling [163].

Internationella riktlinjer anger att portvaktskörtelbiopsi rimligen bör erbjudas de subgrupper där omkring 5 % av patienterna kan förväntas ha en positiv portvaktskörtel. Det finns därför konsensus att patienter med invasivt melanom > 1,0 mm (T2-melanom) bör rekommenderas portvaktskörtelbiopsi [163-165]. I Sverige rekommenderades tidigare även portvaktskörtelbiopsi 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 portvaktskörtel [166]. Portvaktskörtelbiopsi rekommenderas således inte för tunna melanom tills vidare.

För de primära melanom där det konstateras mikrosatellitos/satellitos vid histopatologisk undersökning av den diagnostiska excisionen rekommenderas som standard utvidgad excision och portvaktskörtelbiopsi 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 [167, 168].

Två fas III-studier har publicerats som undersökt vinsten med att göra lymfkörtelutrymning vid positiv portvaktskörtel [118]. DeCOG-SLT-studien randomiserade 483 patienter med melanometastas $\leq 1,0$ mm i portvaktskörteln till antingen kompletterande lymfkörtelutrymning eller observation [169]. Vid lymfkörtelutrymning uppträdde färre regionala återfall (8,3 % vs 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 portvaktskörtel 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 portvaktskörtel 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 [170]. Tidigare rekommenderades att överväga kompletterande utrymning för patienter med högre risk för ytterligare körtelmetastaser i aktuell portvaktskörtelokal, exempelvis förekomst av extensiv periglandulär/perikapsulär växt eller fler än tre positiva portvaktskörtlar. 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 portvaktskörtlar eller melanom i huvud-halsområdet), vilket stödjer ultraljudsuppföljning även för dessa patienter [171].

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

Fjärrmetastasutredning före portvaktskörtelbiopsi 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 [10.2.3](#) avseende fjärrmetastasutredning.

10.2.2 Lymfkörtelutrymning

Patienter med cytologiverifierade lymfkörtelmetastaser (s.k. klinisk regional sjukdom) bör genomgå fjärrmetastasutredning. Om denna endast visar regional sjukdom så bör lymfkörtelutrymning genomföras; exstirpation av enbart den misstänkta metastasen är ett otillräckligt kirurgiskt ingrepp [172, 173]. Om patienten tidigare opererats med portvaktskörtelbiopsi inkluderas om möjligt det gamla ärrret efter det ingreppet vid lymfkörteldissektionen.

Vid halslymfkörtelmetastaser bör i första hand ett selektivt ingrepp göras [174]. Vilka och hur många halslymfkörtelstationer (regioner) som omfattas beror på lokalisering och antal patologiska lymfkörtlar. Man bör ange vilka regioner som utrymts och vilka anatomiska strukturer som sparats [175]. 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 portvaktskörtel hade patologiska körtlar i nivå III, medan 17 % av patienterna som opererades pga. klinisk metastas hade patologiska körtlar i nivå III [176].

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 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.



10.2.3 Fjärrmetastasutredning

Patienter med lymfkörtelmetastas (både kliniskt upptäckt och vid positiv portvaktsskörtel) bör genomgå fjärrmetastasutredning innan 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 MR 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 samt 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.

10.3 Radiologisk diagnostik vid malignt 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
- detektera och kartlägga primärtumören där tumören inte är primärt exciderad eller tumörlokaliseringen är okänd: dess storlek, läge, utbredning och infiltration i omgivande strukturer.

Metoderna för detta är portvaktsskörtelskintigrafi, datortomografi (DT), positronemissionstomografi med samtidig DT (PET/DT), magnetresonanstomografi (MR) och ultraljud.

10.3.1 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 samt 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 teknetium-kolloidens 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:

Fördelar:

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

Nackdelar:

- Patienten får joniserande strålning.
- Undersökningen kartlägger lymfisk avflödesväg, men ger i sig ingen information om tumörspridning. Detta kräver histopatologisk analys av den/de bortopererade lymfkörteln/lymfkörtlarna.

10.3.2 Datortomografi (DT)

Datortomografi är en datoruträknad röntgenbild som med modern multidetektorteknik 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.

Fördelar:

- Metoden finns på alla sjukhus, och den är oftast till skillnad från PET/DT snabbt tillgänglig och till ett relativt lågt pris.
- Hela kroppen kan avbildas vid samma undersökning.
- Bildtagningen går snabbare än vid PET/DT och MR, vilket är en stor fördel för att undvika rörelseoskärpa.
- DT-tunneln är kortare och öppnare än vid PET/DT och MR, vilket ger minimal risk för klaustrofobi.
- Pacemaker, nervstimulatorer m.m. utgör ingen kontraindikation, till skillnad från vid MR.
- DT ger låg kostnad för avbildning.

Nackdelar:

- Patienten får 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 MR. Välj därför MR vid kartläggning av perineural eller intrakraniell tumörväxt.
- DT har sämre sensitivitet än PET/DT för att påvisa metastasering.

10.3.3 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 deoxy-glukos till fluoro-deoxy-glukos (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, diagnostiserar och differentierar tumörvävnad från fysiologiska metabola fynd. DT i samband med PET ska optimalt utföras med i.v. kontrastförstärkning, men kan utföras med icke kontrastförstärkt lågdosprotokoll om det finns en aktuell (senaste veckorna) DT av hals-torax-buk med i.v. 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, 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 utföras helst ca 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 behandlade med immunterapi kan terapiorsakad 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.

Fördelar:

- PET/DT kan användas vid klinisk metastasmisstanke, 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 körtelmetastasering för att utesluta generaliserad sjukdom.
- PET/DT har hög sensitivitet och högt negativt prediktivt värde.

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 p.g.a. hjärnans höga glukosmetabolism. Här krävs kontrastförstärkt DT eller MR.
- PET/DT kan ibland leda till kompletterande undersökningar p.g.a. 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 MR.

10.3.4 Magnetisk resonanstomografi (MR)

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.

Fördelar:

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

Nackdelar:

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

10.3.5 Ultraljud

Ultraljud används för att följa patienter med positiv portvaktskörtel som inte genomgått körtelutrymning. Vid ultraljudsdiagnostik bör bedömning ske av lymfkörtelns form, arkitektur, storlek och ekogenicitet. Rund form, icke bevarad fetthilus och hypoekogenicitet ökar risken för metastasering. Lymfkörtelns storlek bör värderas i förhållande till lokalisering och övriga karakteristika. T.ex. 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.



Fördelar:

- Ultraljud kan identifiera subkliniska metastaser i lymfkörtlar, även om sensitiviteten är låg.
- Ultraljud med intravenöst kontrastmedel kan hjälpa 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.

Nackdelar:

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

10.3.6 Viktigt att notera om kontrastmedel

- För detaljer kring användning av kontrastmedel hänvisas till Svensk Förening för Medicinsk Radiologi: www.sfmr.se.
- Både jodkontrastmedel vid DT och gadoliniumkontrastmedel (Gd) vid MR kan påverka njurfunktionen negativt. Vid skattat GFR <45 ml/min. eller andra multipla riskfaktorer för kontrastmedel-nefropati (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 $\geq$ 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 individuell nytta-riskbedömning göras, och vid beslut om i.v. kontrastförstärkning behöver oftast kontrastmedelsmängden reduceras.
- Tillförsel av gadoliniumkontrastmedel vid nedsatt njurfunktion kan leda till den sällsynta men allvarliga komplikationen nefrogen systemisk fibros (NSF).
- Ange på remissen om patienten har nedsatt njurfunktion, diabetes, metforminbehandling eller kontrastmedelsallergi.
- Vid kontraindikation mot i.v. kontrastmedel på DT och MR, kan en MR-undersökning utan i.v. kontrastmedel ofta detektera tumör bättre än DT.
- DT-kontrastmedel bör inte ges vid misstänkt tyreoidacancer där radiojodbehandling kan komma i fråga.

10.4 Behandling vid lokoregionalt återfall

Rekommendationer och evidens

- Registrering inom patientöversikt (IPÖ) för melanom rekommenderas för patienter med konstaterat lokoregionalt återfall samt vid operation av lokoregionalt återfall.
- 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 portvaktstörkelbiopsi om detta inte gjordes i samband med den primära operationen. (+/++)
- Vid återfall eller kliniskt upptäckt regional körtelmetastaser rekommenderas lymfkörtelutrymning efter utredning av fjärrmetastaser. (+++)
- 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. (+\++)

Lokala återfall förekommer hos ett par procent av alla patienter med melanom, och frekvensen ökar med tjockleken på den primära tumören. Man bör skilja på lokala återfall som beror på att primärtumören inte exciderats radikalt och de återfall som kommer trots adekvata marginaler vid utvidgad excision [177]. De senare (satellit/in transit-metastaser) beror på lymfogen spridning med en betydande negativ inverkan på överlevnaden [178-180].

10.4.1 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 [172] om fjärrmetastasutredningen enligt nedan utfaller negativ. Portvaktstörkelbiopsi kan övervägas om detta inte genomförts vid den primära operationen [181]. 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 10.4.2](#)) klassificeras som stadium III-sjukdom om fjärrmetastasutredningen utfaller negativ.

Patienterna bör genomgå fjärrmetastasutredning med FDG-PET/DT (alternativt DT) enligt avsnitt [10.2.3](#) före en eventuell operation.

10.4.2 Satellitmetastaser och in transit-metastaser

Definitionsmässigt är satellitmetastaser lymfoga metastaser inom en radie på 2 cm från den primära tumören (ärret) och in transit-metastaser > 2 cm från den primära tumören [182]. 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 [178].

Patienterna bör genomgå fjärrmetastasutredning med FDG-PET/DT (alternativt DT) enligt avsnitt [10.2.3](#) före eventuell operation för att utesluta generaliserad sjukdom [172]. Behandlingens mål är lokoregional kontroll av sjukdomen, och radikal excision med histopatologiskt fria marginaler är det bästa sättet att hantera enstaka återfall [183]. Det finns inga belägg för att vida marginaler har betydelse. Portvaktskörtelbiopsi kan övervägas om detta inte gjorts tidigare [184].

Vid multipla eller frekventa återfall av in transit-metastaser bör patienten utredas för regional körtelmetastaser och fjärrmetastaser enligt avsnitt [10.2.3](#). 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 [183] alternativt lokala behandlingar, såsom strålbehandling [173], elektrokemoterapi [185] eller nya intratumorala injektioner med onkolytiskt virus (T-VEC) [186]. Se även Systemisk behandling vid inoperabelt, metastaserat melanom [11.3](#) och kapitel [12](#) om Strålbehandling.

10.4.3 Lymfkörtelåterfall

Patienter som tidigare opererats för melanom bör alltid misstänkas ha körtelmetastaser om en patologiskt förstörd körtel upptäcks vid ett kontrollbesök. Utredning bör i första hand ske med finnålspunktion 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 kirurgisk biopsi. Snittföringen måste vara sådan att den inte påverkar möjligheterna till radikal utrymning av körtelstationen ”en bloc” [173, 183]. Kirurgisk biopsi tycks öka risken för nya återfall i operationsområdet och bör således helst undvikas [187].

Exstirpation av enbart den misstänkta metastasen är ett otillräckligt kirurgiskt ingrepp. Den involverade stationen bör opereras med lymfkörtelutrymning [172, 173]. Om patienten tidigare har opererats med lymfkörtelutrymning bör återfallet om möjligt excideras radikalt [172, 183].

10.4.4 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 satelliter på extremiteter [172, 173, 183]. Behandlingen ger objektiv respons hos cirka 90 % av patienterna, och komplett remission hos cirka 60 % [188]. Återfall efter tidigare ILP kan behandlas med ny ILP, och förväntad respons är väsentligen densamma som vid första behandlingen [189]. Tillägg av 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 [183].

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), dock ingen skillnad i total överlevnad [190]. Profylaktisk ILP vid högriskmelanom har i en randomiserad studie inte visat någon effekt på sjukdomsförloppet [191]. 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 [183]. ILP har låg komplikationsfrekvens om den utförs

vid centrum specialiserade på behandlingen [183, 192]. 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 [10.2.3](#) före en eventuell behandling med ILP.

KAPITEL 11

Systemisk behandling

Rekommendationer

- Registrering inom patientöversikt (IPO) för melanom rekommenderas vid start och uppföljning av adjuvant eller palliativ systemisk onkologisk behandling samt vid strålbehandling. Patienter med generaliserad sjukdom utan planerad behandling kan även registreras.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-skalan bör användas för gradering av biverkningar i samband med onkologisk behandling, [CTCAE version 5.0 nationella regimbiblioteket](#).
- Patienter med högriskmelanom (stadium IIB–C, III eller IV) bör om möjligt tillfrågas angående inklusion i klinisk prövning av nya behandlingar.

11.1 Neoadjuvant behandling

Rekommendation

- Neoadjuvant behandling rekommenderas för kutant inklusive akralt melanom med klinisk metastasering som är resektabel. Rekommendationen gäller inte för resektabel hjärnmetastaserad sjukdom eller mukosala melanom. Neoadjuvant behandling bör ej ändra sedvanlig kirurgisk handläggning.
- Behandlingen innebär tre cykler pembrolizumab var tredje vecka alternativt två cykler nivolumab var fjärde vecka, följt av operation som sker inom 2–4 veckor efter den sista infusionen. Därefter ges adjuvant pembrolizumab var tredje vecka alternativt adjuvant nivolumab var fjärde vecka där totalt antal cykler (inklusive de neoadjuvanta cyklerna) motsvarar 1 års behandling med PD-1-hämmare.
- Fjärrmetastasutredning rekommenderas inför start av neoadjuvant behandling med PD-1-hämmare samt 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 samt 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 tre cykler med neoadjuvant pembrolizumab var tredje vecka jämfört med patienterna som enbart erhöll adjuvant behandling med pembrolizumab (HR 0,58; 95 % CI 0,39–0,87, $p = 0,004$). Den 2-åriga händelsefria överlevnaden (event-free survival) var 72 % för gruppen som erhöll neoadjuvant behandling och 49 % för de som erhöll adjuvant behandling [193].

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 och studeras fortfarande inom ramen av kliniska prövningar [194-198]. Dessa behandlingar är inte godkända av European Medical Agency (EMA) eller U.S. Food and Drug Administration (FDA), och användning utanför kliniska prövningar rekommenderas för närvarande inte.

11.2 Adjuvant systemisk behandling

Rekommendationer och evidens

- Adjuvant behandling med PD-1-antikropp (nivolumab) leder till en minskad risk för återfall för patienter med stadium IIIB–C- och radikalt opererat stadium IV-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- i kombination med MEK-hämmare (dabrafenib och trametinib) leder till en minskad risk för återfall och förlängd total överlevnad för patienter med BRAF-muterat stadium III-melanom. (++++)
- Adjuvant behandling bör förankras på MDK (se [kapitel 9 Multidisciplinär konferens](#)).
- Oavsett tumörens BRAF-mutationsstatus bör ett års adjuvant behandling med PD-1-antikropp (nivolumab eller pembrolizumab) övervägas vid stadium IIIB–D-melanom (AJCC 8), förutom vid icke-ulcererad tumör med ockult lymfkörtelmetastasering (positiv portvaktsskörtel). (++++). Adjuvant behandling med nivolumab eller pembrolizumab vid stadium IIIA rekommenderas inte.
- Adjuvant behandling med nivolumab eller pembrolizumab kan övervägas för patienter med radikalt opererat stadium IVa-c-melanom (AJCC 8).
- Adjuvant behandling med nivolumab eller pembrolizumab kan övervägas vid ALM.
- Adjuvant behandling med nivolumab eller pembrolizumab rekommenderas inte för mukosala melanom.
- Adjuvant behandling med nivolumab eller pembrolizumab bör påbörjas inom 12 veckor efter senaste operationen och pågå under ett år.
- Hos patienter som är aktuella för systemisk adjuvant behandling bör tumören analyseras för eventuell förekomst av BRAFV600-mutation.
- Då tumören är BRAF-muterad bör ett års adjuvant behandling med dabrafenib + trametinib övervägas vid stadium IIIB–D-melanom, förutom vid icke-ulcererad tumör med ≤ 1 mm tumörbörda i portvaktsskörteln. (++++). Adjuvant behandling med dabrafenib + trametinib vid stadium IIIA rekommenderas inte.
- 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. (++++)
- Adjuvant behandling för att förebygga återfall hos patienter har studerats främst vid melanom i huden i stadium III-tumörer (regionala lymfkörtelmetastaser). De läkemedel, förutom interferon, som tas upp i detta avsnitt beskrivs närmare i texten om spridd, icke-operabel sjukdom, [avsnitt 11.3](#).



11.2.1 Adjuvant behandling med PD-1-hämmare

I en randomiserad fas III-studie jämfördes adjuvant behandling med PD-1-hämmaren nivolumab i dosen 3 mg/kg varannan vecka med ipilimumab i högdos (10 mg/kg i.v. var 3:e vecka x 4, följt av underhållsbehandling var 12:e vecka) för patienter som radikalopererats för melanom (stadium IIIB, IIIC och IVa-c enligt AJCC 7) [199]. Behandlingarna gavs under ett 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 ett 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 [200]. 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 återfallsfri överlevnad och färre allvarliga biverkningar vid adjuvant behandling med nivolumab, jämfört med ipilimumab. Vid fyraårsuppföljningen fanns ingen signifikant skillnad i totalöverlevnad mellan grupperna [201].

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 [11, 12, 132]. Stadium IIIA definieras utifrån den nuvarande stadiindelningen AJCC 8 som pT-stadium pT1a–b samt pT2a med N-stadium N1–2a [12, 132]. Det finns därför stor osäkerhet om effekten av adjuvant behandling för denna grupp. Stadium IIIA har enligt den nuvarande stadiindelningen AJCC 8 god prognos [202].

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) [203]. I denna studie krävdes, för IIIA, tumörbörda > 1 mm i portvakttskörtelbiopsi för att inkluderas. Den återfallsfria överlevnaden vid 12 månader var i median 75,4 % (95 % KI 71,3–78,9) i pembrolizumabgruppen jämfört med 61,0 % (95 % KI 56,5–65,1) för placebo (HR 0,57; 95 % KI 0,43–0,74; $P < 0,001$). Vid 3-årsuppföljningen var den fjärrmetastasfria överlevnaden 77,7 % för de som fått PD-1-hämmare mot 62,7 % i placebogruppen [204].

Behandlingsrelaterade grad 3–4-biverkningar var högre i pembrolizumab-gruppen 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. Vid 2 år var 70 % av de som fått kombinationsimmunterapi, 42 % i nivolumabgruppen och 14 % i placebogruppen återfallsfria, och dessa skillnader var statistiskt signifikanta [205, 206].

De första resultaten från en randomiserad fas III-studie i vilken patienter med tjocka primära melanom utan lymfkörtelspridning (stadium 2b och c) randomiserats till placebo alternativt pembrolizumab adjuvant, visar att PD-1-hämmartillägget medför en signifikant förbättring av den återfallsfria överlevnaden [207]. Behandlingen har godkänts i USA.

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

Varannan eller var fjärde 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 på MDK och med patienten vid BRAF-muterat melanom, när adjuvantbehandling är aktuell, avseende typ av behandling (PD-1-hämmare eller trametinib och dabrafenib).

11.2.2 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 under 12 månader efter radikal operation [208]. Den 3-åriga återfallsfria överlevnaden i kombinationsgruppen var 58 % jämfört med 39 % i placebogruppen (HR 0,47; 95 % KI 0,39–0,58; $P < 0,001$). Den totala överlevnaden efter 3 år var 86 % i kombinationsgruppen och 77 % i placebogruppen (HR 0,57; 95 % KI 0,43–0,79; $P < 0,001$). Biverkningarna (41 % grad III–IV) motsvarade de som rapporterats vid 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) [209]. 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) [210]. Värdet av adjuvant singelbehandling med BRAF-hämmaren vemurafenib undersöktes i fas III-studien BRIM-8, där den sjukdomsfria överlevnaden inte skilde sig signifikant mellan grupperna vid ett år [211].

Sedan mars 2019 rekommenderas adjuvant behandling med dabrafenib + trametinib av TLV.

11.2.3 Adjuvant behandling med CTLA-4-hämmare

Adjuvant behandling med CTLA-4-antikroppen ipilimumab i hög dos (10 mg/kg i.v. var 3:e vecka x 4, följt av underhållsbehandling var 12:e vecka under 3 år) har inom en randomiserad studie visat förbättrad återfallsfri och total överlevnad jämfört med placebo [212]. 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 kontrollgruppen som fick nivolumab i singelbehandling [213].



11.2.4 Adjuvant interferonbehandling

Högdos interferon alfa-2b (HDIFN) i 48 veckor resulterade i signifikant förlängd total och återfallsfri överlevnad i en studie, vilket ledde till att adjuvant behandling av högriskmelanom (stadium IIB–C (T4) –III) med HDIFN (Introna) blev godkänd [214]. Dessa goda resultat på totalöverlevnaden har dock inte kunnat reproduceras i senare studier [215, 216].

Adjuvant behandling med interferon i lägre doser har studerats på grund av den höga toxiciteten med HDIFN och har visat förlängd återfallsfri överlevnad, men ingen signifikant förlängd total överlevnad [217, 218].

Ulceration i tumören har diskuterats som en möjlig prediktiv markör för interferonbehandling [219].

Adjuvant behandling med interferon är associerad med betydande biverkningar, och livskvalitetsstudier (QoL) visar en signifikant men reversibel nedsättning av samtliga parametrar [220–222].

11.2.5 Adjuvant cytostatikabehandling

Inga moderna prövningar av adjuvant behandling med cytostatika finns, men äldre studier har inte påvisat någon positiv effekt på överlevnaden [223].

11.3 Systemisk behandling vid spridd, icke-operabel sjukdom

Om en patient bedöms ha nytta av onkologisk behandling, bör fjärrmetastasutredning göras med helkroppsundersökning med FDG/PET/DT alternativt DT torax-buk-hjärna enligt avsnitt [10.2.3 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) [224]. Vid okänd primärtumör, ALM, melanom på hud med kronisk solskada samt mukosala melanom kan även c-KIT-mutationsanalys utföras för ställningstagande till behandling med c-KIT-hämmare såsom imatinib [225, 226]. Se även avsnittet nedan om kinashämmare vid icke-BRAF-muterat melanom.

Behandlingsupplägg bör förankras på MDK (se [kapitel 9 Multidisciplinär konferens](#)).

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 anhöriga 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 (programmerad

dödscellsreceptor 1) -hämmare (nivolumab och pembrolizumab), CTLA-4 (cytotoxiskt lymfocytantigen 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, IPÖ och utvärderas i rutinverksamheten.

Behandlingsscheman samt information om hur biverkningar bör monitoreras och behandlas finns på hemsidan för det [nationella regimbiblioteket](#).

För systemiska onkologiska behandlingar finns nu även [Läkemedelsregistret](#).

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

Se även bilagorna om [ögonmelanom](#) och [mukosala melanom](#) för mer information om dessa subgrupper.

11.3.1 Immunterapi, immunstimulerande antikroppar

11.3.1.1 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 monoterapi 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

bindar 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 och medför fler objektiva responser samt 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 [227, 228]. 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) [227]. 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) [228]. 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 [228, 229].

Godkännandet för den humaniserade antikroppen pembrolizumab baseras på dels en fas I-studie som inkluderade olika cancerformer, dels två randomiserade studier [230-232]. 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 [230]. 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). Data för 1-årsöverlevnad är ännu inte tillgängliga.

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 [231]. 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) och 2-årsöverlevnaden 55 % (mot 43 % i ipilimumabgruppen) [231, 232].

Se nedan under 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 så fungerar behandlingen väl i både första och andra linjen och även efter progress på ipilimumab-behandling. 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 att svara på behandling än dem med lägre och vara aktuell i särskilda fall, till exempel vid biverkningar. 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 ca 90 % fick singelbehandling med checkpointhämmare, en lovande komplett responsfrekvens på 26 % [233]. Ett alternativ vid avancerad sjukdom för att uppnå lokal kontroll i extremitet är isolerad hyperterm perfusion, eftersom komplett respons uppnås i 60 % av fallen [188].

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 %) [11].

Det finns inga publicerade resultat från någon randomiserad studie vid melanom med primärt mål att undersöka behandlingsuppehåll istället för att behandla till progress [234]. 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 [235]. 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 uppnåtts 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 [236].

Slutsatsen är att för patienter som haft långvarig nytta av behandling med PD-1-hämmare kan man 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 [237, 238].

11.3.1.2 CTLA-4-hämmare: ipilimumab

Ipilimumab är en human antikropp som stimulerar kroppens immunsvaret 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 [239]. I ytterligare en fas III-studie gavs dakarbazin med eller utan ipilimumab i första linjen [240]. Man fann att den grupp som fått antikropsbehandling 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) [241]. 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 ipilimumab-behandling som behandling med PD-1-hämmare. Framför allt för ipilimumab brukar svaren vara sena, inte sällan efter 10–12 veckors behandling.

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

Rekommendationer och evidens

- Valet av patienter 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) [242]. 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 fler 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 [242,

243]. Femårsöverlevnaden var signifikant bättre för de patienter som fick PD1-hämmare [244] och resultaten står sig vid ännu längre uppföljning [245].

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 [246].

En fas IIIb/IV-studie (Checkmate 511) har visat att kombinationen nivolumab 3 mg/kg och ipilimumab 1 mg/kg gav motsvarande effekt på behandlingsresponser samt 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) [247, 248]. 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 [249].

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 [250, 251].

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 27,6 månader i median. Den progressionsfria och totala överlevnaden var 2,8 månader respektive 11,3 månader i median [250].

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 [252]. 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 [251]. 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 versus 45 månader, $p = 0,003$) [253].

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 %) [254, 255]. Andra studier har visat lägre behandlingssvar i asiatiska populationer jämfört med kaukasiska [207, 256, 257].

Ovanstående studier vid behandling av metastaserat mukosalt melanom är dock svåra att jämföra eftersom baslinjedata skiljer sig 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 tredje vecka i fyra cykler följt av nivolumab 3 mg/kg som underhållsbehandling i upp till två 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 [258, 259].

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 [260].

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 (responssat < 5 %) [261].

Administration av ipilimumab och/eller PD-1-hämmare 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 ipilimumab/PD-1-hämmare. Om en patient visar tecken på denna typ av biverkningar är det viktigt att den behandlande läkaren omgående kontaktar en specialiserad klinik, eftersom de kan kräva snabb insättning av högdos steroidbehandling och annan immunsupprimerande behandling såsom infliximab enligt algoritm [262].

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

Efter 2017 har nytilkomna data visat att PD-L1-uttryck i tumörcellerna inte är rimligt som enskilt selektionskriterium för kombinationsbehandling [237, 243, 244, 263–267]. Denna bedömning bör i stället vara multifaktoriell. Gott allmäntillstånd med förutsättning att klara svår toxicitet (grad 3–4), förväntad god följsamhet till biverkningsuppföljning, avsaknad av betydelsefull samsjuklighet, hög mutationsbörda (S-LD > ULN) och förekomst av BRAF-mutation är samtliga faktorer som stärker indikation 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.

11.3.1.4 Vaccinering

Under och 3 månader efter behandling med ipilimumab bör vaccinering undvikas, förutom mot covid-19. Vaccinering rekommenderas som för övriga befolkningen (Socialstyrelsens riktlinjer) vid behandling med övriga checkpointhämmare [268].

11.3.1.5 Immunstimulerande genterapi

Rekommendationer

- T-VEC är registrerat för patienter med avancerat melanom med minst en injicerbar metastas samt 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 [186].

Den första behandlingen bör ges i mycket lägre dos än 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 nyttillkomna metastaser prioriteras för injektion och därefter bör metastaser väljas i fallande storleksordning. T-VEC har inte varit föremål för en nationell hälsoekonomisk bedömning.

11.3.1.6 Elektrokemoterapi

Rekommendationer och evidens

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

En behandling som delvis utövar sin antitumorala 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 [269].

11.3.1.7 Tebentafusp

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 och 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). Totalöverlevnaden vid 1 år var 73 % för gruppen som fått tebentafusp och för kontrollgruppen 59 % och denna skillnad var statistiskt signifikant (95 % KI 0,37–0,71) [270]. Knappt hälften av de tebentafusp-behandlade patienterna fick svårare biverkningar (grad 3–4) och de vanligaste var hudbiverkningar eller cytokinfrisättningsrelaterade biverkningar. Detta är den första studie som kunnat påvisa en överlevnadsfördel med läkemedelsbehandling i denna patientgrupp, och FDA samt EMA har godkänt behandlingen.

11.3.2 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).

11.3.2.1 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 celledelning 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 mellan primärtumören och metastaser och också mellan olika metastaser, varför det kan vara av värde att beställa en ny analys om bara primärtumören undersökts [224]. Mutationen är vanligare hos yngre än hos äldre. BRAF-mutationer finns även i ALM och mukosala melanom men är ovanligare [271]. Den vanligaste formen av ögonmelanom, uveala melanom, är inte BRAF-muterad [272].

BRAF-hämmaren vemurafenib studerades i fas II-studien BRIM 2 som visade att behandlingen gav objektiva responser hos över hälften av patienterna [273]. 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 [274]. Såväl den progressionsfria som den totala överlevnaden var signifikant längre för vemurafenib- jämfört med dakarbazin-behandling [274, 275].

Vanliga biverkningar av vemurafenib-behandling är hudutslag, håravfall, muskelsmärter och känslighet för både UVA (även genom fönsterglas) och UVB. Patienterna måste även kontrolleras för ökad uppkomst av keratoakantom/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 [276]. 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.

11.3.2.2 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 totala överlevnaden signifikant jämfört med

konventionell cytostatikabehandling [277]. 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.

11.3.2.3 Kombinationsbehandlingar med BRAF- och MEK-hämmare

I en fas III-studie (COMBI-v) förbättrades den progressionsfria överlevnaden signifikant, med kombinationen BRAF- (dabrafenib) och MEK- (trametinib) hämmare jämfört med singelbehandling med vemurafenib, och en median på drygt 11 månader uppnåddes (mot 7,3 månader i kontrollgruppen) [278]. 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 [278, 279].

I en annan fas III-studie (COMBI-d-studien) behandlades patienter i första linjen återigen med dabrafenib och trametinib alternativt dabrafenib som singelbehandling [280]. I den grupp som fick kombinationsbehandling var totalöverlevnaden i median 25 månader, vilket var signifikant bättre jämfört med de som endast fick dabrafenib (19 månader i median). En annan regim med BRAF- och MEK-hämmare som utvärderats i en potentiellt registreringsgrundande studie (fas III) är vemurafenib och kobimetinib [281]. 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, $p < 0,0001$) [282]. 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) [283]. 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 [284].



11.3.2.4 Kinashämmare vid c-KIT-muterat melanom

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

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 [225, 285, 286]. I dessa studier hade 24–54 % av patienterna objektiva behandlingssvar [287–289]. Det finns även rapporterat att patienter med c-KIT-muterat melanom svarar på behandling med andra KIT-hämmare som [sorafenib](#), [dasatinib](#) eller nilotinib [290, 291].

11.3.2.5 NTRK-hämmare

Entrectinib (Rozlytrek®) hämmar tropomyosinreceptorkinaser specifikt. Behandlingen leder till objektiv respons i 79 % av fallen [292]. 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 1/300 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.

11.3.3 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 (data cut-off 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 %) [293]. Den intrakraniella progressionsfria överlevnaden var längre för behandling med ipilimumab och nivolumab i kombination oberoende av PD-L1-uttryck ($>$ eller $\leq$ 1 %). En uppdatering av studien presenterades på ESMO 2019, vid uppföljningstid i median på 34 månader (data cut-off mars 2019), och visade att den intrakraniella responsraten var 51 % hos patienter behandlade med ipilimumab i kombination med nivolumab och 20 % hos patienter behandlade 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 [294]. 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 behandlade med ipilimumab och nivolumab [295].

I annan en fas II-studie med 18 patienter med melanom utan steroidbehandling och med minst en aktiv hjärnmetastas, där alla patienter fått behandling med PD-1-hämmaren pembrolizumab (10 mg/kg), visades att 22 % av patienterna hade en pågående partiell intrakraniell respons [296].

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 [293-295] 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 11.3.1.3 [294, 297].

BRAF-hämmare kan ge god effekt på hjärnmetastaser vid BRAFV600-muterat melanom [298, 299]. I tidigare studier har den intrakraniella responsfrekvensen rapporterats vara cirka 40 % [300]. Idag rekommenderas dock kombinationsbehandling i första hand med BRAF- och MEK-hämmare, se avsnitt 11.3.2.3.

Kombination av 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 [301]. I interimanalysen rapporterades en responsfrekvens mellan 44 % och 60 %. Hos patienter med BRAFV600E-muterat melanom med asymtomatiska hjärnmetastaser som inte tidigare fått strålbehandling mot hjärnmetastaser 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 PFS 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.)

11.3.4 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 eller om kontraindikation föreligger för ovan nämnda behandlingar med checkpoint- eller kinashämmare. (+++)

Objektiv respons med cytostatikabehandling uppnås i cirka 15 % av fallen [302]. 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.

11.3.4.1 Dakarbazin

Effekten av alkylerande 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 % av patienterna uppnår komplett remission. Remissionstiden begränsar sig vanligtvis till 3–6 månader [302].

11.3.4.2 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 [303] och dessutom bättre livskvalitet [304]. 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 fyraveckorsschema är lika effektivt som mer frekvent behandling [304].

11.3.4.3 Övriga cytostatika

Andra cytostatika, givna som enskilda läkemedel, ger responser hos upp till 20 % av patienterna. Cytostatika som kan användas är nitrosoareaföreningar, platinumpreparat, vinka-alkaloider och taxaner [302]. 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 [305].

11.3.4.4 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 [302, 306]. 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 [307].

11.3.4.5 Andra linjens behandling

Rekommendationer och evidens

- Till patienter i gott allmäntillstånd och med avancerad sjukdom i behov av symtomlindring kan kombinationskemoterapi och/eller andra linjens cytostatikabehandling övervägas. (+/++)

Möjligheten för 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.

11.3.5 Möjliga framtida behandlingar

11.3.5.1 Terapeutiska vacciner

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

Ett vaccin uppbyggt av allogena T-cellsinjer 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 [308].

11.3.5.2 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 innan 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 [309, 310]. Det går att ytterligare förbättra behandlingseffekten genom att lägga till helkropps-strålbehandling, men till priset av ökad toxicitet [311].

Världen över pågår ett 20-tal studier med autologa T-celler, med totalt 800 patienter [312]. Någon fas III-studie har ännu inte genomförts (men en pågår) med detta resurskrävande koncept.

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

11.3.6 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 samt 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 [313].

Cytostatikabehandling rekommenderas inte under första trimestern på grund av ökad risk för kongenitala missbildningar och är inte alls eller mycket begränsat studerat vid graviditet [314].

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 [315].

Strålbehandling vid graviditet kan innebära risk för barnet, bland annat korrelerat till stråldosen, strålfältets närhet till fostret och gestationsåldern [314].

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

Rekommendationer

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

11.3.7.1 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, ASCO) rekommenderas det att patienter som får cancerbehandlingar som kan påverka deras fertilitet bör erbjudas 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.

11.3.7.2 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 ca 15 % av patienter som får PD-1-hämmare som singelbehandling och ca 30 % som får kombinationsimmunterapi med ipilimumab och nivolumab [231, 263, 316, 317]. Endokrinologiska immunrelaterade biverkningar är dessutom betydligt vanligare hos premenopausala kvinnor jämfört med både postmenopausala kvinnor och män [318].

Hypotyreos är den vanligast förekommande endokrinologiska biverkan och ses hos ca 10 % av dem som behandlas med PD-1-hämmare och 15 % av dem som behandlas med kombinationsimmunterapi [231, 263, 316, 317, 319]. Hypotyreos (i normal population) påverkar kvinnlig fertilitet eftersom störningar i sköldkörtelhormonerna påverkar menstruationscykel och ägglossning samt ökar risken för missfall [320]. Sköldkörtelhormonsubstitution (i normal population) återställer oftast fertiliteten [320].

Hypofysit är en mindre vanligt förekommande biverkan (1–2 % med PD-1-hämmare i singelbehandling och ca 5 % med kombinationsimmunterapi) [231, 263] men kan ha en betydande påverkan på kvinnors fertilitet [321, 322]. Hypofysens sekretion av LH och FSH, som är nödvändiga för en normal menstruationscykel och graviditet, påverkas ofta vid hypofysit [316, 317, 321, 322]. 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 [321, 322].

Djurstudier har visat att immuncheckpointhämmarnas antikroppar kan binda till vävnader i äggstockarna, vilket potentiellt kan påverka könsceller och fertilitet [323–325]. Djurstudier har även visat att antikropparna passerar över placentan till fostret och att höga doser av nivolumab och ipilimumab kan orsaka missfall [323, 325]. Sannolik verkningsmekanism är att dessa läkemedel som ökar immunsystemets kapacitet att känna igen och attackera främmande celler därigenom kan öka risken för avstötning av fostret [323]. Hos levande född avkomma till ipilimumab-exponerade honor sågs ungar med missbildningar, medan det hos nivolumab-exponerade honor inte noterades några kliniska avvikelser, som missbildningar eller undervikt hos ungarna [326, 327]. Inga reproduktionstoxikologiska studier är gjorda med pembrolizumab [323].

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 [328–331]. 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 samt 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 finnas kvar i flera månader eller t.o.m. år [323].

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 [326, 327].



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 [323]. Hypotyreos (i normal population) kan påverka manlig fertilitet och t.ex. orsaka sämre spermakvalitet [332]. 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 [323]. 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 testiklar, vilket potentiellt kan påverka könsceller och fertilitet [323-325].

11.3.7.3 Målriktad behandling (BRAF- och MEK-hämmare)

Kvinnlig fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga större studier som specifikt undersökt fertilitet och reproduktion hos patienter behandlade med BRAF- och MEK-hämmare. Djurstudier har dock visat påverkan på äggstockar och ägglossning vid exponering för dabrafenib, trametinib eller kobimetinib [333-337]. Det sågs även toxiska effekter på foster där honan exponerats för dabrafenib, trametinib, enkorafenib eller binimetinib [333-337].

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 [338, 339]. 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 samt 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 skrunpnat vid exponering för dabrafenib, trametinib och kobimetinib [333-337]. I de fallrapporter som hittills publicerats finns en man där tydlig försämring i spermakvalitet noterades efter det att behandling med dabrafenib och trametinib initierades [340]. 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 [341]. Det har även rapporterats om en man där 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 [340]. Även om dessa fallbeskrivningar är intressanta så är de för få för att man ska kunna dra några slutsatser om läkemedlets reproduktiva säkerhet.

KAPITEL 12

Strålbehandling

12.1 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 inom patientöversikt (IPÖ) 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 selekterade fall med hög risk för lokalt återfall utan utrymme för ytterligare kirurgi. Beslut om strålbehandling bör alltid tas på MDK.

I de selekterade fall där adjuvant strålbehandling övervägs, bör beslutet alltid inkludera överväganden kring risk för återfall (radikalitet, extrakapsulär/periglandulär växt, multipla lymfkörtelmetastaser, storlek av 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 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 % [342, 343]. I de publicerade retrospektiva serierna har fraktioneringar 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 en 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 [344, 345]. Biverkningar relaterade till strålbehandling är vanligtvis mer uttalade vid strålbehandling mot inguinala (och iliakala) lymfkörtelstationer än vid strålbehandling av axillen eller huvud-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.

12.2 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) [346].

Vid skelettmetastaser finns evidens för att ge strålbehandling i smärtlindrande syfte, oftast i en dos om 8 Gy, men olika fraktioneringsmönster har använts [347, 348]. 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 [314].

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 [349–354].

En retrospektiv multicenterserie [355] har undersökt 155 patienter behandlade med vemurafenib eller dabrafenib 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. Närrisken för ökad toxicitet måste beaktas kan dock 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 innan strålbehandling) än vid dabrafenib (cirka 3 dagar innan strålbehandling och 1 dag efter avslutad strålbehandling). Vid enstaka stereotaktisk strålbehandling kan behandlingspausen förkortas till en dag innan och en dag efter behandlingen [356].

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 12.3 om hjärnmetastaser.

12.3 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 inom patientöversikt (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 [357, 358]. 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 strålvolum och radikalitet [359-363]. Vid enstaka (≤ 4 st.) små (≤ 3 cm) metastaser kan stereotaktisk strålbehandling ges mot samtliga metastaser; slutdos och fraktionering beror på strålvolum och teknik [364-366]. Flera retrospektiva studier har rapporterat goda resultat med stereotaktisk strålbehandling, även vid > 4 metastaser, och detta kan därför övervägas i selekterade fall [367-370].

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) [371].

Enstaka serier med stereotaktisk strålbehandling mot hjärnmetastaser under pågående behandling med BRAF-hämmare har inte påvisat ökade biverkningar [372].

Stereotaktisk strålbehandling mot hjärnmetastaser i samband med PD-1- eller CTLA-4-hämmare har inte gett ökade immunrelaterade biverkningar [373-377].



Radiologiska förändringar såsom pseudoprogess 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 [378-383]. Pseudoprogess och strålnekros som kan vara svåra att skilja från äkta progress, bör vid tveksamhet diskuteras på MDK.

KAPITEL 13

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

- Specialister i palliativ medicin samt specialistsjuksköterskor i palliativ vård bör inkluderas i ett multidisciplinärt team i vården av patienter med melanom och deras närstående.
- Specialister i palliativ medicin samt sjuksköterskor i palliativ omvårdnad kan stödja svårt sjuka patienter och deras närstående genom att förbättra symtomkontroll, minska ångest och skapa förutsättningar för vård där patienten och de närstående önskar.
- Specialister i palliativ medicin samt specialistsjuksköterskor i palliativ vård bör inkluderas i ett multidisciplinärt team i vården av patienter med melanom för att förbättra symtomkontroll, ge stöd till patienter och deras närstående, och vid behov koordinera vården av patienter med melanom mellan olika vårdgivare. Patienter med melanom med komplexa behov och deras närstående bör erbjudas remiss till ett specialiserat palliativt team i alla stadier av melanomsjukdomen.

Om vården är palliativ bör man bedöma om patienten kan skötas med endast allmän palliativ vård (t.ex. via primärvården och/eller onkologen eller kirurgen) eller om man även ska remittera till ett specialiserat palliativt team vilket är lämpligt vid mer komplexa behov. Remiss till specialiserad palliativ vård görs lämpligen om symtom överstiger NRS (numeric rating scale) 3 trots insatta åtgärder, eller om helhetssituationen inklusive stödet till närstående inte är tillräckligt.

Ett specialiserat palliativt team kan stötta vården av patienter med melanom genom att förbättra symtomkontroll och ge stöd till patienter och deras närstående. Remiss till specialiserat palliativt team kan övervägas under alla stadier av palliativ melanomsjukdom, även tidigt i förloppet.

I samband med att den onkologiska behandlingen avslutas bör patienten och de närstående erbjudas ett brytpunktssamtal. Vid dessa samtal är det viktigt att en sjuksköterska deltar.

Läs mer i det nationella vårdprogrammet för [palliativ vård](#).

För att följa upp och förbättra vården i livets slutskede uppmanas till registrering i [Svenska palliativregistret](#).

Nationella vårdplanen för palliativ vård är ett beslutsstöd för vård av patienter i livets slutskede, se [Palliativt utvecklingscentrum](#).

KAPITEL 14

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

- Alla patienter med melanom som följs upp på specialistklinik bör få en kontaktsjuksköterska och en individuell vårdplan.
- Patienter som inte ingår i uppföljning bör få kontaktuppgifter för rådgivning till sjuksköterska på specialistklinik.
- Vid melanom stadium 1B–IV bör patienter och närstående erbjudas att kontaktsjuksköterskan är med vid diagnosbesked och liknande samtal.

14.1 Inledning

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 [384, 385].

14.2 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på [RCC:s webbplats](#).

Alla patienter med melanom som följs upp på specialistklinik bör få en kontaktsjuksköterska och en individuell vårdplan.

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal, i Min vårdplan och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

14.3 Diagnosbesked

Det är vanligt med chock och oro i samband med diagnosbesked, och de flesta patienter har stort behov av information, stöd och förståelse för egna reaktioner. Patienten bör alltid rekommenderas att ta med sig en närstående [386, 387]. Ofta är det ordet ”cancer” som ger en chock, och det är svårt att i detta skede ta in den information som ges [386, 388]. Patienter och närstående bör därför 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 framåt [388]. Se i övrigt avsnitt [7.3](#).

14.4 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcenterade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer om [Min vårdplan](#) på RCC:s webbplats. Min vårdplan bör erbjudas i pappersform eller digitalt och bör följa patienten mellan vårdgivare.

14.5 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 och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit över ansvaret. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

14.6 Löpande cancerrehabilitering

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 att leva ett så bra liv som möjligt. Se det nationella [vårdprogrammet för 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 [386, 388-390]. Riskpatienter för upplevd ohälsa är exempelvis de med kort duration mellan nya tumörer, de med tumör i ansiktet och i övriga huvud-halsområdet, de som är yrkesverksamma, de med påverkad kroppsuppfattning och de med dåligt socialt stöd [391].

För många patienter med metastaserat melanom är behandlingarna med immunchekpointhämmare och BRAF/MEK-hämmare effektiva, vilket har gjort att antalet långtidsöverlevare ökat. Rehabiliteringsinsatser är viktiga, då patienterna kan erfara kroniska biverkningar under och efter behandlingarna i många år. Den psykologiska påverkan kan vara bland annat oro inför framtiden, väntan på resultat, rädsla för återfall, försämrat allmäntillstånd och död. Rehabiliteringsinsatser kan också behövas för att stödja patienten i återgång i arbete under fortsatt behandling [392].



14.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Rehabiliteringsinsatser kan med fördel ges inom öppen primärvård.

Prehabilitering innefattar en fysisk och psykologisk bedömning/hälsostatus som ”baseline”, för att identifiera och förebygga eventuella problem som kan påverka hur patienten kommer att må av behandlingen samt optimera patientens hälsa inför kommande behandling för att nå bästa möjliga resultat [393, 394]. Se vidare vårdprogrammet för [cancerrehabilitering](#). Vid melanom är det värdefullt att bedöma oro och ångest [395, 396] och identifiera dem med behov av psykosocialt stöd också i uppföljningsskedet. Validerade hälsokattningsinstrument kan underlätta för att fånga patientens behov av stöd och rehabilitering, se [RCC:s webbplats](#). [397].

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller en annan person som patienten anser sig ha nära relation till. 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:

[Stöd till barn som närstående RCC Väst \(cancercentrum.se\)](#)

[När en förälder har cancer | Cancerfonden](#)

[Att prata med barn om cancer Cancerfonden](#)

14.6.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis arbetsterapeut, dietist, fysioterapeut, kurator och psykolog. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Exempel på rehabiliteringsinsatser kan vara:

- Krisstöd i samband med utredning, diagnos, behandling och efter behandling.
- Psykologiskt stöd och stöd avseende copingstrategier som möjliggör ett beteende som främjar hälsa.
- Anpassad information för att förstå och förebygga hälsorisker, exempelvis om sunda solvanor och egenkontroller av huden.
- Mobilisering och fysiska rehabiliteringsåtgärder för att återfå funktion efter kirurgi eller strålbehandling, enskilt eller under handledning av fysioterapeut eller arbetsterapeut.
- Information om samhällliga rättigheter eller vilken vårdinstans patienten ska vända sig till vid frågor eller upptäckt av nya misstänkta hudförändringar.

Se vidare i [vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

14.7 Psykosociala aspekter vid melanom

Diagnosen malignt melanom skapar ofta både rädsla och ångest hos patienter och närstående [398, 399]. Förutom känslomässiga prövningar innebär diagnosen också fysiska, praktiska och sociala utmaningar. Dessa innefattar den existentiella oron som de flesta med en livshotande sjukdom ställs inför, smärta och obehag i samband med behandlingen och förändrad kroppsuppfattning som ett resultat av den kirurgiska behandlingen [400]. Ärr som inte motsvarar patientens förväntningar kan upplevas som särskilt stressande [401].

Ett flertal studier har visat att känslomässigt och socialt stöd upplevs vara den mest betydelsefulla hjälpen när man drabbas av en cancerdiagnos [402-405]. Patienternas psykosociala behov är stora och uppmärksammas ofta inte av sjukvården. Framför allt gäller detta behov av information om sjukdomen och behandlingen. Patienter och närstående har också behov av att få information om sina samhällsrelaterade rättigheter. Svår sjukdom medför ofta stora sociala konsekvenser, och för en del patienter och närstående kan sjukdomen påverka relationer, ekonomi, boende och arbete.

De flesta studierna inom området visar att den största andelen patienter på sikt anpassar sig till sjukdomen. Alla individer reagerar olika; en del gör omprioriteringar i livet, för andra kan det handla om att hålla negativa tankar borta och leva som vanligt [388]. Variationen påvisar behovet av individuellt anpassat stöd och att innefatta patientens sätt att hantera sin sjukdom och behandling i utbildning och information, exempelvis avseende egenkontroller av huden och sunna solvanor [404].

Den process människan genomgår efter avslutad behandling utmärks bland annat av rädsla för återfall och eventuellt av fysiska begränsningar relaterat till cancer eller behandlingen. Oro, depression, separationsångest, förändringar i det sociala nätverket och känsla av isolering kan också vara en del i denna. Patienten och de närstående bör också finna ett sätt att återgå till ett normalt liv, utan det stöd man tidigare haft av sjukvården, vilket kan vara en utmaning visar ett flertal studier [406-409].

För ytterligare information avseende psykosociala aspekter, se [nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

14.8 Sexuell hälsa

Sexuell hälsa är mer än ett aktivt sexliv. Det handlar även mycket om närhet som är ett av våra grundläggande behov, och i samband med cancer är det vanligt att behovet till närhet ökar.

Hudcancer och dess behandling kan påverka utseende, kroppsuppfattning och relationer [386]. Samtal om sexuell hälsa bör ingå som en naturlig del av rehabiliteringssamtalet. Målet är att stötta och stärka den psykosociala situationen, som bör följas upp kontinuerligt i dialog med patienten och de närstående.

Patienten och i förekommande fall gärna även patientens partner, bör informeras om att både sexuell lust och sexuell funktion kan komma att påverkas av behandlingen, men att det finns hjälp att få om problem skulle uppstå. För specifika rekommendationer med tanke på risker vid graviditet med onkologisk behandling, se avsnitt [11.3.7](#).

För ytterligare information samt definition av sexualitet och sexuell rehabilitering, se aktuellt kapitel i [vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).



KAPITEL 15

Specifik omvårdnad och rehabilitering vid melanom

15.1 Omvårdnad i samband med kirurgi

15.1.1 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 dygnen. Förband med tillräcklig absorptionskapacitet, viss elasticitet och med duschbarhet bör väljas [410]. och byts i regel inte innan suturerna tas. Om behov ändå uppstår, behandlas såret sterilt det första postoperativa dygnet, sedan gäller höggradigt 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 sidor och botten utan att kanterna adapteras. Sår ska behandlas fuktighetsbevarande, och idag finns många förband som kan kontrollera lagom fuktighet till sårbädden [410]. Vid misstanke om infektion kan dock omläggningarna behöva göras mer frekvent. Ibland används också sårbehandling med undertryck för att skynda på sårsläkningen.

Operationsärrer bör tejpas 3–6 månader postop för att få ett finare ärr. Känslnedsättning kan uppkomma runt ärr och i aktuellt hudområde.

15.1.2 Kirurgi med hudtransplantat

Ytliga vävnadsdefekter kan täckas med full- eller delhudstransplantat. Tagstället för fullhudstransplantatet primärsutureras. Delhudstransplantatet hyvlas från låret och tagstället lämnas för att sekundärläka, vilket normalt tar ca två veckor. Förbandet som läggs på tagstället vid en delhudstransplantation behöver endast bytas om det blir mättat. Annars kan det avlägsnas efter två veckor när huden har reepiteliserats. Hudtransplantatet läker som regel in på 2–3 dagar men man låter oftast förbandet sitta 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 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 bytas varannan dag 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 regelbundet tills vidare.

15.1.3 Kirurgi vid lymfkörtelutrymning i huvud-halsområdet

Efter operationen har patienten ett eller två aktiva dränage på halsen som tar hand om överflödigt lymfvätska och tidigt ger tecken på ev. 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 portvaktstörkelbiopsi 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 portvaktstörkelbiopsi på halsen. Vid utbredd metastasering måste naturligtvis ibland viktiga strukturer som exempelvis marginella facialisgrenen, n. accessorius, eller andra kranialnervar tas med i resektatet med efterföljande sjuklighet. Beroende på operationsteknik (radikal eller modifierad radikal neck dissection) finns större eller mindre risk för accessoriusparese. Bedömning av fysioterapeut bör göras innan utskrivning, och uppföljning av fysioterapeut bör ske vid behov.

15.1.4 Kirurgi i axill och inguinalt

Dränage läggs in i sårhålan för att ta hand om överflödigt sår- och lymfvätska. Dränaget kan avlägsnas polikliniskt. Även enbart portvaktstörkelbiopsi (där dränage inte används) ger en del övergående komplikationer (axillen 5 % och ljumsken 14 %) som sårinfektion, blödning och serom [411]. 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 axelrörligheten och inleda 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. Patienterna bör följas upp hos fysioterapeut [214] cirka 4–6 veckor efter operation för kontroll av rörligheten samt bedömning av tidiga tecken på lymfödem.

15.1.5 Senkomplikationer efter lymfkörtelutrymning

Senkomplikationer efter lymfkörtelutrymningar är relativt ovanliga. Erysipelas i den extremitet eller i det område som dränerats av den utrymda körtelstationen är ovanlig, men risken är förhöjd livet ut. Det är viktigt att informera patienterna om denna risk. Huden måste vårdas med omsorg,

särskilt vid smårår 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 [412] och 9 % för övre extremiteter [413], men kan öka till ca 50 % vid tillägg av axillär strålbehandling [414]. Efter inguinal/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 [413].

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

15.2 Omvårdnad i samband med immunterapi

Rekommendationer

- Patienterna behöver få regelbunden symtommonitorering hos kontaktsjuksköterska eller behandlande läkare. Använd gärna Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-skalan vid bedömning av symtom: [CTCAE version 5.0 nationella regimbiblioteket](#).
- 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/behandlande läkare följer patienten kontinuerligt. Alla avvikande symtom är viktiga.
- Strukturerad bedömning av biverkningar kan göras enligt [Bedömningsstöd i nationella regimbiblioteket](#).

15.2.1 Symtommonitorering och patientinformation

Vid immunterapi aktiveras patientens egna T-celler mot tumören. På grund av detta kan det uppstå immunrelaterade biverkningar i flera organsystem av autoimmun karaktär, 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 [415–417]. Att fråga patienten och de närstående om deras förväntningar innan behandlingsstart har visat sig vara en viktig del i patientutbildningen [418].

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 [417, 419, 420], 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 att patienter underrapporterar symtom på grund av rädsla för att inte få behandling [419, 421]. Som tillägg till den skriftliga informationen bör ett så kallat patientkort om immunterapi att förvara i väskan eller plånboken delas ut, för att kunna visa upp vid behov i kontakt med övrig sjukvård.

Immunterapi har generellt sett signifikant mindre biverkningar än cytostatika [422], men kombinationsbehandling ger betydligt mer biverkningar än singelbehandling. Graden av biverkningar varierar mellan olika individer, och man vet idag inte varför det är så [423].

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

För vidare vägledning kring biverkningar vid immunterapi, se [nationella regimbiblioteket; Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi och checkpointhämmare](#), och dokumenten som främst vänder sig till sjuksköterskor, [nationella regimbiblioteket; Bedömningsstöd för biverkningar vid immunterapi](#) och [nationella regimbiblioteket; Omvårdnad vid kortisonbehandling vid immunterapi](#).

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

15.3 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 hantering av biverkningar.
- 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.

15.3.1 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 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 [424, 425].

Biverkningar av BRAF och MEK-hämmare omfattar bland annat feber, hudbiverkningar, klåda, hand-fotsymtom med ömma förtjockningar under fötterna och i handflatorna, ögonbiverkningar, led- och muskelvärk, fatigue, ödem, mag-tarmbiverkningar och håravfall [272, 274, 279, 280, 426].

15.3.2 Feber

Vid feber ≥ 38 grader ska BRAF-MEK-hämmare sättas ut tillfälligt. Konsultera alltid läkare för beslut/ordination och 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 [424].

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

15.3.3 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-fotsyndrom (HFS) har ofta en negativ inverkan på patientens livskvalitet [427].

HFS påverkar framför allt huden på handflator, fingrar, fotsulor, tår och naglar. Det kan vara olika typer av besvär som är mer eller mindre uttalade beroende på läkemedel och individuella variationer. Hudreaktionerna kan vara exempelvis 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 [272, 426].

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.
- Regelbunden medicinsk fotvård kan lindra problemen.

15.3.4 Ögonbiverkningar

Om patienterna behandlas med kombinationsbehandling med BRAF- och MEK-hämmare bör man vara observant på synförändringar [428]. Patienten ska vara uppmärksam på eventuella ögonsymtom, och direkt vid symtomdebut kontakta sjukvården för en bedömning [424]. Symtom på ögonbiverkan kan exempelvis vara dimsyn, synnedsättning, irritation i ögat och värk i ögat. Allvarliga biverkningar kan uppkomma såsom näthinneavlossning och retinalvensockklusion.

15.3.5 Ledvärk och muskelvärk

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

15.3.6 Fatigue

Fatigue är en vanlig biverkan vid perorala kinashämmare [429]. För hantering och rekommendationer, se nationellt [vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

15.3.7 Ödem

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

15.3.8 Mag- och tarmbiverkningar

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

Bedöm vätske- och nutritionsstatus. För egenvårdsråd vid illamående, se [avsnitt 15.4.1](#). Om antiemetika behövs kan man prova metoklopramid och i andra hand ondansetron i lägre dos. Har patienten diarré kan loperamid ges efter att misstanke om infektion eller kolit uteslutits.

15.3.9 Undersökningsresultat/ provsvar

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

15.4 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 11.3.4. 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.

15.4.1 Illamående

- Utför en individuell riskbedömning innan cytostatikabehandling.



- Informera om antiemetikabehandling.
- Utvärdera insatt antiemetikabehandling inför nästa kur och justera vid behov.
- Bedöm ev. nutritionsproblem och optimera nutritionsstatus inför varje ny kur.

Egenvårdsråd:

- Följ ordinerad antiemetikabehandling.
- Ät små mål ofta, drick rikligt men mellan måltiderna.
- Undvik fet mat.
- Undvik starka dofter och starkt kryddad mat.
- Kall och salt mat tolereras ofta bättre än varm mat.

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

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

15.4.2 Förstoppning

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

Egenvårdsråd:

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

15.4.3 Påverkan på benmärgen

Benmärgen påverkas vid cytostatikabehandling. Det finns en risk för låga blodvärden varför dessa ska kontrolleras kontinuerligt [430].

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, tandköttblödning eller annan blödning som inte går att stoppa.
- Symtom vid anemi och vikten av att söka vård vid ökad trötthet och andfåddhet.

15.4.4 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 tandlägningsarbeten utförs på grund av infektions- och blödningsrisken.

15.4.5 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 fysioterapeut/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 [431].

15.4.6 Kognitiv påverkan

Upp till 75 % av alla cancerpatienter som behandlats med cytostatika har upplevt kognitiv påverkan under eller efter behandlingen [432].

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 sjukdom och behandling [433-435].

Egenvårdsråd för de som är yrkesverksamma:

- Att förstå att arbetsförmågan är annorlunda än tidigare och begränsningar kan bli kännbara.
- Det kan vara en fördel att informera sin chef och medarbetare på arbetsplatsen att begränsningar kan förekomma [433-435].
- För rådgivning och bedömning kan man med fördel ta kontakt med en arbetsterapeut.

15.4.7 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
- patienten har rätt till peruk.

15.4.8 Fatigue

Fatigue är benämningen på den orkes- och kraftlöshet 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 [436].

Se [vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

15.5 Omvårdnad i samband med strålbehandling

Rekommendationer:

- Använd en bedömningsskala för att gradera hudreaktionen, hudreaktionen, exempelvis RTOG
- Inspektera det bestrålade området dagligen.
- Hel hud smörjs dagligen med mjukgörande, fuktgivande kräm eller lotion.
- Huden som bestrålas bör vara kladdfri (smörj inte direkt innan strålbehandlingen).
- Eventuell klåda mäts med VAS/NRS 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; ca 85 % av de som behandlas i kurativt syfte drabbas i varierande omfattning och intensitet. Svårighetsgraden beror på strålningsrelaterade samt 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.

15.5.1 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 symptom. 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 symptom som nedsatt hörsel, ögonbesvär, hormonella rubbningar och nedsatt kognition. Se vidare: Nationellt vårdprogram för tumörer i hjärna och ryggmärg, [avsnitt 10.2.8.1](#) Biverkningar av strålbehandling och [avsnitt 14.5](#) Omvårdnad och rehabilitering.

15.6 Omvårdnad av maligna tumörsår vid avancerad melanomsjukdom

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

Elektrokemoterapi (ECT) kan vara effektivt vid hudmetastaser/tumörsår på olika kroppslokaliseringar, se [avsnitt 11.3.1](#). Om möjligt bör kutana metastaser behandlas tidigt med ECT innan det blir omfattande sårbildning. ECT har påvisad positiv effekt på upplevelsen av



livskvalitet och välmående, och mot smärta, fysisk funktion och fatigue vid tumörer i huvud-halsområdet. Det är också effektivt för att kontrollera blödning från tumörsår [437].

KAPITEL 16

Egenvård

Rekommendationer

- Alla patienter med melanom bör få anpassad information och undervisning om egenkontroller av huden.
- Patienterna bör informeras om sunda solvanor. De bör skydda huden med kläder i första hand och 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.

16.1 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 att:

- Inspektera och känna igenom operationsåret och inspektera hela huden för att se om nya nevi/pigmentförändringar, knutor eller andra avvikande hudförändringar uppkommit.
- Känna efter förstörade lymfkörtlar i armhålor, ljumskar och på halsen, i synnerhet bör det lymfkörtelområde som dränerar primärtumörområdet undersökas. Det görs lättast när patienten tvålär in sig i duschen. Höger och vänster sida bör jämföras.
- Nyuppkomna hudförändringar eller hudförändringar som ändrar färg, form, storlek, blöder eller kliar bör kontrolleras av en hudspecialist eller en primärvårdsspecialist med erfarenhet 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 [4, 178, 438]. Patienten uppmanas efter en melanomdiagnos 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.



16.2 Sunda solvanor

Rekommendationer

- Patienten bör ges råd om solskydd och ett klokt beteende i solen.
- 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.
- Solskyddskräm med hög skyddsfaktor som innehåller skydd mot både UVA och UVB kan ge ett visst skydd, men bör endast användas som komplement till andra solskyddande åtgärder, såsom kläder, hatt och 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 påverkas också av om man vistas på vatten, stranden eller snö. Patienterna bör informeras om och ta hänsyn till detta vid resor. Används solskyddskräm bör den återappliceras regelbundet, eftersom effekten avtar med tid, 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](#), den hjälper dig att uppskatta hur länge du kan stanna i solen utan att bränna dig.

16.3 Levnadsvanor

Rekommendationer

- Alla patienter bör tillfrågas om sina levnadsvanor såsom tobaksbruk, alkohol, matvanor och fysisk aktivitet. Hälsosamma levnadsvanor är viktiga för prevention av olika cancerformer.
- Patienter bör rekommenderas att avstå från rökning, eftersom tobak ökar risken för biverkningar i samband med cancerbehandling.
- Patienten bör rekommenderas att vara restriktiv med alkohol under alla typer av cancerbehandling, eftersom alkohol ökar risken för biverkningar.
- Patienten bör informeras om vikten av fysisk aktivitet efter förmåga, både konditionsträning och styrketräning eftersom fysisk aktivitet minskar biverkningar av cancerbehandling och ökar emotionellt välbefinnande.

[Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor](#) är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning. Svensk sjuksköterskeförenings broschyr ”[Hälsosamma levnadsvanor för dig som har eller har haft cancer](#)” utgår ifrån de nationella riktlinjerna och har anpassats för personer som har eller har haft cancer. Broschyren kan vara ett bra stöd vid samtal med patienterna kring levnadsvanor.

16.4 Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan och läkaren informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp [439-445]. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 (<https://www.slutarokalinjen.se/>).

Rökande personer som bär nedärvda mutationer i melanomgenen CDKN2A har även kraftigt ökade risker för cancer i luftvägarna och övre matsmältningsorganen [439]. Mutationsbärare bör därför alltid informeras om denna riskökning.

För vidare fördjupning, se bilagan [Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom](#).

16.5 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan och läkaren bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [446-448].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor hänvisas till rätt instans och kan själva ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

16.6 Komplementär och alternativ medicin

Rekommendationer

- Patienten bör tillfrågas om de använder komplementär och alternativ medicin och informeras om vad som kan ha en negativ påverkan på effekterna av cancerläkemedel.

Kontaktsjuksköterskan och läkaren bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [449, 450]. Broschyren om [Komplementär och alternativ medicin](#) (framtagen av RCC) kan användas som stöd vid samtal med patienten.

Patienter som får systemisk onkologisk behandling bör undvika kosttillskott och hälsokosttillskott pga. att det är oklart om de påverkar risken för biverkningar eller effekten av behandlingen. Patienten rekommenderas i stället att äta en balanserad kost.

16.7 Fysisk aktivitet

För att lindra symtom och biverkningar bör patienten rekommenderas fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet, både aerob och muskelstärkande, minskar fatigue (sjukdomsrelaterad trötthet) samt förbättrar fysisk funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet. Se det nationella [vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

KAPITEL 17

Uppföljning

Rekommendationer

Kontroller bör syfta till att upplysa patienten om tecken och symtom på ny primärtumör eller återfall. Samtliga patienter bör erbjudas utbildning om egenkontroll och god tillgänglighet till kontaktsjuksköterska och sjukvård.

Patienter med riskfaktorer för nya melanom (familjärt melanom eller multipla melanom) bör följas hos dermatolog med dermatoskopi och eventuellt foto.

För stadium IIB–III rekommenderas deltagande i TRIM-studien.

Registrering inom patientöversikt (IPÖ) för melanom rekommenderas vid operation av melanometastaser, strålbehandling samt adjuvant/palliativ systemisk onkologisk behandling.

Vid nytt primärt melanom under pågående uppföljning så börjar kontrollerna om:

- Kliniskt stadium 0 samt stadium IA:
Första kliniska kontrollen som inkluderar preventionsinformation inom 4–6 veckor efter utvidgad excision och därefter avslutas patientens kontroller.
- Kliniskt stadium IB samt stadium II:
Första kliniska kontrollen som inkluderar preventionsinformation inom 4–6 veckor efter utvidgad excision. Därefter fortsatta kliniska kontroller inklusive palpation av lymfkörtlar en gång årligen i 3 år.
Kliniskt stadium IIB–C rekommenderas deltagande i TRIM-studien.
- Kliniskt stadium III:
Kliniska kontroller 2 ggr årligen i 3 år. Dessutom rekommenderas kontroller med ultraljud 2 ggr årligen i 3 år för portvaktskörtelpositiva, icke-körtelutrymda patienter. (+++) Deltagande i TRIM-studien rekommenderas under uppföljningstiden.
- Kliniskt stadium IV:
Individuell uppföljning av utsedd patientansvarig läkare. Kontakt med läkare som har kompetens i palliativ medicin rekommenderas.

17.1 Syftet med uppföljning

I och med att nya, effektiva systemiska behandlingar etablerats på senare år, [se avsnitt 11.3](#) Systemisk behandling vid spridd, icke-operabel sjukdom) är det av stor vikt att ta reda på om radiologiska undersökningar under uppföljningsperioden för patienter med hög risk för återfall kan förbättra prognosen genom att återfallen upptäcks tidigare. Därför pågår en nationell studie (TRIM), som stöds av Svenska melanomstudiegruppen (MSG), för patienter som opererats primärt för eller som haft återfall av melanom i stadium IIB–c och III. Alla patienter som bedöms uppfylla inklusionskriterierna bör erbjudas deltagande i denna nationella studie.

En optimal uppföljning för patienter som har haft melanom bör vara kostnadseffektiv, baseras på vetenskapliga fakta och ta hänsyn till patienternas behov av information, råd och psykologiskt

stöd i efterförloppet. En sådan optimal, standardiserad uppföljning som alla kan enas om existerar tyvärr inte, utan uppföljningen måste anpassas utifrån de enskilda patienternas behov, särskilt eftersom många patienter är äldre och multisjuka. Studier har också visat att det finns anledning att ifrågasätta hur motiverat det är att alls följa upp alla patienter i de syften som traditionellt anges.

Detta kapitel beskriver SMSG:s analys av vilken grunduppföljning som bör erbjudas. Råden kan behöva modifieras om långtidsöverlevnaden förbättras, till exempel genom nya behandlingar vid spridd sjukdom, bättre stadiindelning av melanom eller eventuella förebyggande behandlingar.

Syftet med uppföljning av patienter med melanom är att:

- a. tidigt upptäcka återfall, lokala, regionala och generella, i syfte att bota patienten
- b. upptäcka nya primära melanom tidigt, innan de hunnit metastasera
- c. studera naturalförloppet
- d. följa patienter i studier
- e. trösta och stötta patienten psykiskt
- f. informera och utbilda patienten om melanomsjukdomen, träna patienten i att själv övervaka sin sjukdom och öka patientens kunskap om UV-ljus.

Det finns ingen evidens för närvarande för att mer frekventa kontroller av patienter med melanom i tidiga stadier av sjukdomen (a) efter initial diagnos och behandling ger en förlängd överlevnad, inte ens om dessa kontroller omfattar blodprov, röntgen, DT eller MR [451-453]. För mer avancerade stadier av lokaliserad sjukdom och vid lymfkörtelmetastaserad sjukdom rekommenderas inklusion i den så kallade TRIM-studien för uppföljning.

Det är vanligen patienten själv som först upptäcker återfall (b) eller nya primärtumörer [454-456]. Detta faktum har på senare år resulterat i mera återhållsamma rekommendationer för uppföljning över världen.

Naturalförloppet (c) är väldokumenterat för prognostiska faktorer och överlevnad, men informationen är mer sparsam avseende risktal och tid till återfall. Mer än hälften av nya primära melanom upptäcks de första 2 åren [453]. Risken för återfall är lika liten i alla stadierna efter 8 år. Portvaktsskörtelbiopsi är vid sidan av tumörtjockleken den starkaste prognostiska faktorn och bör ingå i planeringen av den enskilde patientens uppföljning. Studiepatienter (d) faller utanför vårdprogrammets rekommendation i och med att studieprotokollet föreskriver vilken uppföljning som bör ske.

Det krävs nytänkande om uppföljningen, där man tar hänsyn till individuell risk för såväl ny primärtumör som lokala, regionala eller generella återfall. Samarbetet med primärvården kommer att behöva förbättras [390]. Kontroller på fel nivå kan orsaka nackdelar och psykosociala besvär, liksom om patientens behov av emotionellt stöd inte tillgodoses [457].

Om antalet kontroller av angivna skäl minskar och får andra utgångspunkter framöver kommer informations- och utbildningsaspekterna vid uppföljning (f) att bli mycket viktigare. Kontaktsjuksköterskans roll måste bli tydligare, och patienterna måste få veta hur de snabbt och lätt kan få kontakt för att reda ut frågor om sjukdomen. Möjligheterna att via internet ge råd och anvisningar och svara på vanliga frågor måste beaktas. Samtidigt måste informationsmaterialet vara tillgängligt för personer som saknar dator eller vana att söka och få information denna väg.



Sammanfattningsvis finns två medicinska skäl till kontroller:

- att hos högriskfall finna nya primärtumörer som förhoppningsvis är tunna och botbara
- att finna behandlingsbara lokala, regionala och generella återfall.

Framtiden får utvisa om de nya behandlingsmetoder som nu introduceras kommer att påverka överlevnaden och därmed grunden för uppföljning.

17.2 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 att utveckla melanom. (+++)
- Högriskindivider kan ha nytta av regelbundna kliniska kontroller för att hitta nya melanom och bör undervisas i självundersökning och lära sig att känna igen misstänkta lesioner. Vid läkarkontroller utförs helkroppsundersökning med stöd av dermatoskopi och eventuell fotodokumentation. Det finns inga jämförande studier för olika uppföljningsprogram.

De viktigaste riskfaktorerna är:

- ålder och kön
- 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-/pigmenteringstyp
- tecken på solskada i huden.

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

17.3 Prognos och prognosinstrument

Prognosen vid melanom beror främst på primärtumörens tjocklek enligt Breslow. Ett svenskt [prognostiskt instrument](#) med möjlighet att lägga in relevanta grundparametrar för primärtumören grundar sig på nästan samtliga (98 %) invasiva melanom sedan 1990 (se även [avsnitt 4.1.3](#)) [13]. Sedan införandet av portvaktstörtdiagnostiken under 2000-talet har även information om primär regional spridning inkluderats i instrumentet. Information om senare metastasering lokalt, regionalt och generellt finns inte i registret, varför påverkan av denna typ av metastasering på prognosen inte kan beräknas.

Ett återfall av något slag förebådar i många fall (utom strikt lokalt) ytterligare återfall och spridd sjukdom, varför utredning med PET/DT eller DT rekommenderas liksom diskussion på MDK.

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

17.4.1 Uppföljning (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 första undersökningstillfället 4–6 veckor efter den utvidgade excisionen. Patienter med högre risk planeras för fortsatta kontroller.

Patienter med hög risk för nya melanom, som de med melanom (invasivt eller in situ) som haft fler än ett primärt melanom (invasivt eller in situ), har familjärt melanom eller har förekomst av många nevi (> 50) eller stora nevi (> 5 mm), erbjuds kontroller på mottagning med dermatoskopikompetens och tillgång till fotodokumentation där den generella rekommendationen är livslånga kontroller med individuellt anpassade intervall. För uppföljning av individer med familjärt melanom hänvisas till bilagan Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom.

17.4.2 Undersökning

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

Generellt gäller att inga laboratorieprover eller speciella röntgenundersökningar som till exempel datortomografi eller PET/DT rekommenderas för symtomfria patienter, eftersom det inte finns evidens för att överlevnaden förbättras genom dessa undersökningar. SMSG:s rekommendation är att enbart utföra riktade undersökningar vid symtom som ger misstanke om spridd sjukdom.

17.4.3 Riskbedömning

Bedömningen av risk för återfall baseras på melanomets klassificering, inkluderande portvaktskörtelbiopsi i förekommande fall. Bedömningen av risk för ytterligare melanom baseras på riskfaktorer i anamnes, ärftlighet och hudstatus.

17.4.4 Information

Informationen bör omfatta operationsfynd (prognostiska faktorer), råd om sol och solskydd och hur självundersökning av hud och körtelstationer utförs enklast. Patienterna bör också veta vart de ska vända sig vid oro, frågor och kliniska symtom som talar för återfall eller ny primärtumör (kontaktsjuksköterska, telefonnummer).

KAPITEL 18

Underlag för nivåstrukturer

Melanom handläggs vanligen både inom öppen- och primärvård samt 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 tillgänglig. 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 +/- portvaktsskörtelbiopsi bör ske inom specialistsjukvården, se även avsnitt [10.2.1](#). 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-halsregionen är redan centraliserat till universitetssjukhusen. Isolerad hyperterm perfusion är centraliserat till en vårdgivare, se avsnitt [10.3.4](#) om ILI/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 portvaktsskörtelbiopsier för melanom. Det är av yttersta vikt att varje enhet som utför portvaktsskörtelbiopsier 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 11 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

Kvalitetsregister

19.1 Svenska Melanomregistret (SweMR)

Det nationella kvalitetsregistret för hudmelanom är ett verktyg för att följa diagnostik, behandling och överlevnad för patienter med invasiva hudmelanom. Det är populationsbaserat och därför internationellt unikt. I registret finns data från och med 1990, det startade 2003 när prospektiva data från landets regioner samlades in och sammanställdes. Registret leds av en multidisciplinär styrgrupp utsedd av Svenska melanomstudiegruppen, SMSG, tillsammans med ett stödteam från Regionalt cancercentrum sydöst. Den genomsnittliga täckningsgraden för registret har genomgående varit hög, till och med år 2019 är täckningsgraden 99 %.

Flera studier publicerade i internationella vetenskapliga tidskrifter är baserade på kvalitetsregistret. Det har även gjorts flera nationella och regionala sammanställningar och rapporter utifrån registret. 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 planeras införas i patientöversikten som finns på INCA (IT-plattform). Patientöversikten har börjat implementeras under 2020 och ger möjlighet till uppföljning av den onkologiska behandlingen för patienter med melanom. På Regionala cancercentrum i samverkans webbplats finner du mer information om [patientöversikten för hudmelanom \(IPÖ\)](#).

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

19.2 Kvalitetsindikatorer

De nationella kvalitetsindikatorerna ska stödja kvalitetsjämförelser, säkerhets- och förbättringsarbete samt 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, jämlik och ges i rimlig tid. Vårdprogramgruppen för malignt melanom har utgått från de övergripande indikatorer för cancersjukvården som definierats under arbetet med Socialstyrelsens nationella riktlinjer för cancersjukvården, men även identifierat ytterligare indikatorer specifika för malignt melanom:

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 melanom.

Exklusionskriterier; ögonmelanom, mukosala melanom, melanom in situ samt gravt dysplastiska nevi.

Tabell 7. Kvalitetsindikatorer SweMR

Kvalitetsindikatorer	Förtydligande
Melanomspecifik överlevnad	I kvalitetsregistret upp till 25-årsöverlevnad
Täckningsgrad	
Bedömning vid multidisciplinära konferenser	Multidisciplinär bedömning registreras från år 2012
Tid från remissutfärdande till första besök på specialistmottagning registreras inte i registret. I kvalitetsregistret registreras när och var primärkirurgi sker. Registrering görs också om, när och var kompletterande kirurgi görs.	Den första behandlingen är ofta decentraliserad och utförs inom primärvård eller specialistvård. Tid från välgrundad misstanke till första behandling registreras och mäts via SVF.
Tid från diagnostisk åtgärd till besked om cancer	Datum för provtagning, provsvar samt när och på vilket sätt information getts
Tid från behandlingsbeslut till terapeutisk åtgärd vid nyupptäckt cancer vid melanom efter lymfkörtelutrymning	Ledtider för primär och utvidgad kirurgi, för portvaktskörtelbiopsi och för terapeutisk lymfkörtelutrymning
Tillgång till namngiven kontaktsjuksköterska	
Andelen patienter med malignt melanom som har en tumörtjocklek på $\leq 1,0$ mm	
Andelen patienter med melanom som fått rekommenderad portvaktskörtelbiopsi	

19.3 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 godartade 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.

För de tillstånd som beskrivs i detta vårdprogram ingår inte ögonmelanom, mukosala melanom, melanom in situ samt gravt dysplastiska nevi i kvalitetsregistret. För ögonmelanom och mukosala melanom behöver 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 [RCC:s webbplats](#).

KAPITEL 20

Referenser

1. Global Cancer Observatory [Available from: <http://gco.iarc.fr/>.
2. Projektet NORDCAN [Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/SW/frame.asp>.
3. Socialstyrelsen. Statistik om cancer Stockholm2020 [2022-01-20]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/cancer/>.
4. Socialstyrelsen. Statistik om dödsorsaker Stockholm2019 [2020-02-11]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/dodsorsaker/>.
5. Hudmelanom - Årsrapport nationellt kvalitetsregister. Diagnosår 1990-2020: Regionalt cancercentrum i Samverkan; 2021 [Available from: <https://cancercentrum.se/globalassets/om-rcc/sydost/pdf/swemr-1990-2020.pdf>.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Isaksson K, Mikiver R, Eriksson H, Lapins J, Nielsen K, Ingvar C, et al. Survival in 31 670 patients with thin melanomas: a Swedish population-based study. *The British journal of dermatology*. 2021;184(1):60-7.
11. Malignant Melanoma of Skin. In: *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th edition ed. Wiley-Blackwell, editor2017.
12. Gershenwald JE SR, Hess KR, et al. Melanoma of the Skin. In: *AJCC Cancer Staging* ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer;; 2017.
13. 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.
14. Regionala cancercentrum i samverkan
Prognosinstrument för melanom Stockholm [2022-01-04]. Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/melanom/vardprogram/prognosinstrument/>.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.

30. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butlle 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.
31. 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>.
32. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *Jama*. 2005;294(13):1647-54.
33. Helgadottir 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.
34. Helgadottir H, Hoim 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.
35. 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.
36. Helgadottir H, Hoim V, Tuominen R, Jonsson G, Mansson-Brahme E, Olsson H, et al. 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.
37. de Gruijl FR. Skin cancer and solar UV radiation. *European Journal of Cancer*. 1999;35(14):2003-9.
38. 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.
39. Robles-Espinoza CD, Roberts ND, Chen S, Leacy FP. Germline MC1R status influences somatic mutation burden in melanoma. 2016;7:12064.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Ghasvand 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.
 49. Elder DE. Thin melanoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(3):342-6.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2022.
 57. 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.
 58. Darmawan CC, Jo G, Montenegro SE, Kwak Y, Cheol L, Cho KH, et al. 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.

59. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *The Lancet Oncology*. 2002;3(3):159-65.
60. Menzies A. *Dermatoscopy. An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions*. . Sidney: McGraw-Hill; 2003. 173
- p.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebigler M, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Archives of dermatology*. 2006;142(9):1113-9.
66. 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.
67. 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.
68. SBU. Tidig upptäckt av symtomgivande cancer 2014 [Available from: <http://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-utvarderar/Tidig-upptackt-av-symtomgivande-cancer/>].
69. 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.
70. Sluttrapport Teledermatoskopi mellan primärvårds- och hudspecialist: Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland; [Available from: <https://www.cancercentrum.se/stockholm-gotland/cancerdiagnoser/hud-och-ogon/projekt-teledermatoskopi/>].
71. Borve A, Dahlen 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.
72. Elder D, Massi D, Scolyer R, Willemze R. *WHO Classification of Tumours*. 4th Edition ed: IARC; 2018.
73. 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.
74. Grin CM, Rojas AI, Grant-Kels JM. Does pregnancy alter melanocytic nevi? *Journal of cutaneous pathology*. 2001;28(8):389-92.

75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Dillman RO, Vandermolen LA, Barth NM, Bransford KJ. Malignant melanoma and pregnancy ten questions. *The Western journal of medicine*. 1996;164(2):156-61.
80. 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.
81. 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.
82. Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A, Farahmand BY, Synnerstad I, Boeryd B, et al. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Reintgen DS, McCarty KS, Jr., Vollmer R, Cox E, Seigler HF. Malignant melanoma and pregnancy. *Cancer*. 1985;55(6):1340-4.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Karlsson P, Boeryd B, Sander B, Westermarck 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.
90. 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.
91. Karlsson M. Sun Exposure, Prevalence and Localization of Common Melanocytic Naevi in Swedish Children. Solna: Institutionen För Medicin, Karolinska Institutet; 2015.

92. 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.
93. Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R, Mihm MC, Jr. Melanoma in children. *The New England journal of medicine*. 1995;332(10):656-62.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Spitz S. Melanomas of childhood. *The American journal of pathology*. 1948;24(3):591-609.
100. 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.
101. Mills O, Messina JL. Pediatric melanoma: a review. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2009;16(3):225-33.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.

107. Moehrle M, Metzger S, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H. "Functional" surgery in subungual melanoma. *Dermatologic surgery* : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2003;29(4):366-74.
108. 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.
109. 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.
110. Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Newton Bishop JA, Corrie PG, et al. U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *The British journal of dermatology*. 2002;146(1):7-17.
111. Ng PC, Barzilai DA, Ismail SA, Averitte RL, Jr., Gilliam AC. Evaluating invasive cutaneous melanoma: is the initial biopsy representative of the final depth? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(3):420-4.
112. Karimipour DJ, Schwartz JL, Wang TS, Bichakjian CK, Orringer JS, King AL, et al. Microstaging accuracy after subtotal incisional biopsy of cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(5):798-802.
113. Somach SC, Taira JW, Pitha JV, Everett MA. Pigmented lesions in actinically damaged skin. Histopathologic comparison of biopsy and excisional specimens. *Archives of dermatology*. 1996;132(11):1297-302.
114. 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.
115. Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ, et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *American journal of surgery*. 2005;190(6):913-7.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Barnhill R, Piepkorn, M., Busam, K. *Pathology of Melanocytic Nevi and Melanoma*: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K; 2014. 664 p.
122. Elder DE, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. *Pathology*. 2004;36(5):428-34.
123. Kossard S. Atypical lentiginous junctional naevi of the elderly and melanoma. *The Australasian journal of dermatology*. 2002;43(2):93-101.
124. Elder DE. Melanoma progression. *Pathology*. 2016;48(2):147-54.

125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Ethun CG, Delman KA. The importance of surgical margins in melanoma. *Journal of surgical oncology*. 2016;113(3):339-45.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.

139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(3):438-44.
145. 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.
146. MelmarT Melanoma Margins Trial Investigating 1cm v 2cm Wide Excision Margins for Primary Cutaneous Melanoma (MelmarT) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02385214>.
147. 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.
148. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and new Zealand. In: MoHA G, editor. 2009.
149. 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.
150. Amersi F, Morton DL. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma. *Advances in surgery*. 2007;41:241-56.
151. 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.
152. 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.
153. Moncrieff MD, O'Leary FM, Beadsmoore CJ, Pawaroo D, Heaton MJ, Isaksson K, et al. Effect of delay between nuclear medicine scanning and sentinel node biopsy on outcome in patients with cutaneous melanoma. *The British journal of surgery*. 2020.
154. Chapman BC, Gleisner A, Kwak JJ, Hosokawa P, Paniccia 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.

155. Gomez-Rivera F, Santillan A, McMurphey AB, Paraskevopoulos G, Roberts DB, Prieto VG, et al. Sentinel node biopsy in patients with cutaneous melanoma of the head and neck: recurrence and survival study. *Head & neck*. 2008;30(10):1284-94.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. Isaksson K, Nielsen K, Mikiver R, Nieweg OE, Scolyer RA, Thompson JF, et al. 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.
167. 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.

168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. Heenan PJ, Ghaznavie M. The pathogenesis of local recurrence of melanoma at the primary excision site. *British journal of plastic surgery*. 1999;52(3):209-13.
178. 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.
179. Gershenwald. Staging systems for cutaneous melanoma in textbook of Melanoma. Editors martin Dunitz: London. 2004:172.
180. 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.
181. 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.
182. Greene G. *AJCC cancer staging manual* 6th ed. Springer New York. 2002.

183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. Donnelly. Cutaneous melanoma: A national clinical guideline. 1 st ed 2003. Scottish Intercollegiate Guidelines Network:Edinburgh. 2003.
193. 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.
194. 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.
195. 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.

196. 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.
197. 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.
198. 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-.
199. 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.
200. 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-.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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-.
205. 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.
206. 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].
207. J.J. Luke¹ PR, P. Queirolo³, M. Del Vecchio⁴, J. Mackiewicz⁵, V. Chiarion Sileni⁶, L. de la Cruz Merino⁷, M.A. Khatkhat⁸, 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>.
208. 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.
 209. 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.
 210. 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.
 211. Maio M, Lewis K, Demidov L, 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.
 212. 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.
 213. 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.
 214. 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.
 215. 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.
 216. 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.
 217. 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.
 218. 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.
 219. 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.
220. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, Algarra SM, Mohr P, Hansson J, et al. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: an interdisciplinary and multinational expert review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;85(2):149-61.
 221. Loquai C, Schmidtman I, Beutel M, Sunderkotter C, Grabbe S, Schiller M, et al. 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.
 222. Brandberg Y, Aamdal S, Bastholt L, Hernberg M, Stierner U, von der Maase H, et al. 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.
 223. Verma S, Quirt I, McCready 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.
 224. 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.
 225. 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.
 226. 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.
 227. 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.
 228. 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.
 229. 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.
 230. 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.
 231. 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.
 232. 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.

233. 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).
234. 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.
235. 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.
236. 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).
237. 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.
238. Robert C, Marabelle A, Herrscher H, Caramella C, Rouby P, Fizazi K, et al. Immunotherapy discontinuation - how, and when? Data from melanoma as a paradigm. *Nature reviews Clinical oncology*. 2020.
239. 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.
240. 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.
241. Ascierto Pea. 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>.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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-.
246. 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-.
247. 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.
248. 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-.
 249. 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.
 250. 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.
 251. 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.
 252. 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.
 253. 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).
 254. Byeon S, Cho HJ, Jang KT, Kwon M, Lee J, Kim s'T. Molecular profiling of Asian patients with advanced melanoma receiving check-point inhibitor treatment. *ESMO Open*. 2021;6:100002.
 255. Byeon S, Cho HJ, Jang KT, Kwon M, Lee J, Lee J, et al. Molecular profiling of Asian patients with advanced melanoma receiving check-point inhibitor treatment. *ESMO Open*. 2021;6(1):100002.
 256. 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.
 257. 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.
 258. 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.
 259. Pelster MS, Gruschus 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.
 260. 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).
 261. Schank TE, Hassel JC. Immunotherapies for the Treatment of Uveal Melanoma-History and Future. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8).

262. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014;11(2):91-9.
263. 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.
264. 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.
265. 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).
266. 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.
267. Mandalà M, Merelli B, Massi D. PD-L1 in melanoma: facts and myths. *Melanoma Manag*. 2016;3(3):187-94.
268. Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, Muller M, Wallinga J, Gelderblom H, et al. 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.
269. 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.
270. 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.
271. 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.
272. Kilic E, Bruggenwirth HT, Verbiest MM, Zwarthoff EC, Mooy NM, Luyten GP, et al. The RAS-BRAF kinase pathway is not involved in uveal melanoma. *Melanoma research*. 2004;14(3):203-5.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.

277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá 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.
283. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá 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.
284. 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-.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.

290. 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.
291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. 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.
298. Dummer R, Goldinger SM, Turtzsch 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.
299. 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.
300. 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.
301. 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.
302. Lee SM, Betticher DC, Thatcher N. Melanoma: chemotherapy. *British medical bulletin*. 1995;51(3):609-30.
303. 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.

304. 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.
305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. 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.
310. Besser MJ, Shapira-Frommer R, Treves AJ, Zippel D, Itzhaki O, Hershkowitz 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.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. 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.
315. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke 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.
316. 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.

317. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. 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.
318. 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.
319. 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.
320. 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.
321. 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.
322. 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.
323. Duma N, Lambertini M. It Is Time to Talk About Fertility and Immunotherapy. *The oncologist*. 2020;25(4):277-8.
324. 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.
325. 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.
326. 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.
327. 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.
328. 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.
329. 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.
330. 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.
331. 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.

332. Krajewska-Kulak E, Sengupta P. Thyroid function in male infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:174.
333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. 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.
338. Maleka A, Enblad G, Sjörö 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.
339. 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.
340. Ghezzi M, Garolla A, Magagna S, Šabovich I, Berretta M, Foresta C, et al. Fertility Outcomes and Sperm-DNA Parameters in Metastatic Melanoma Survivors Receiving Vemurafenib or Dabrafenib Therapy: Case Report. *Front Oncol*. 2020;10:232.
341. 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.
342. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, Mortier L, Penel N, Vanseymortier L, et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiation oncology (London, England)*. 2011;6:12.
343. 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.
344. 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.
345. 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.
346. 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.
 347. 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.
 348. 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.
 349. 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.
 350. 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.
 351. 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.
 352. 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.
 353. 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.
 354. 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.
 355. 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.
 356. 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.
 357. 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.
 358. 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.
 359. Selek 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.
 360. 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.

361. 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.
362. 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.
363. 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.
364. 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.
365. 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.
366. 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.
367. 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.
368. 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.
369. 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.
370. 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.
371. 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.
372. 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.
373. 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.
374. 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.
375. 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.
376. 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.
 377. 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.
 378. 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.
 379. 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.
 380. 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.
 381. 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.
 382. 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.
 383. 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.
 384. 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.
 385. 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.
 386. 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.
 387. 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.
 388. 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.

389. 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.
390. 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.
391. 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.
392. 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.
393. Faithfull S, Turner L, Poole K, Joy M, Manders R, Weprin J, et al. Prehabilitation for adults diagnosed with cancer: A systematic review of long-term physical function, nutrition and patient-reported outcomes. *European journal of cancer care*. 2019;28(4):e13023.
394. Stout NL, Sleight A, Pfeiffer D, Galantino ML, deSouza B. Promoting assessment and management of function through navigation: opportunities to bridge oncology and rehabilitation systems of care. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2019;27(12):4497-505.
395. 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.
396. Erim Y, Loquai C, Schultheis U, Lindner M, Beckmann M, Schadendorf C, et al. Anxiety, posttraumatic stress, and fear of cancer progression in patients with melanoma in cancer aftercare. *Onkologie*. 2013;36(10):540-4.
397. Pereira MG, Baia V, Machado JC. Coping and quality of life in patients with skin tumors in the follow-up stage: The mediating role of body image and psychological morbidity. *Journal of psychosocial oncology*. 2016;34(5):400-12.
398. Hajdarevic S, Schmitt-Egenolf M, Brulin C, Sundbom E, Hornsten A. Malignant melanoma: gender patterns in care seeking for suspect marks. *Journal of clinical nursing*. 2011;20(17-18):2676-84.
399. Moseholm E, Rydahl-Hansen S, Lindhardt BO, Feters MD. Health-related quality of life in patients with serious non-specific symptoms undergoing evaluation for possible cancer and their experience during the process: a mixed methods study. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2017;26(4):993-1006.
400. Kasparian NA. Psychological Care for People with Melanoma: What, When, Why and How? *Seminars in oncology nursing*. 2013;29(3):214-22.
401. Bassino S, Ribero S, Miniotti M, Picardi A, Caliendo V, Castelli L, et al. Emotional distress and health-related quality of life among cutaneous melanoma follow-up outpatients: the role of self-perception of body image and surgical scarring. *European journal of dermatology : EJD*. 2017;27(4):435-8.
402. Beesley VL, Smithers BM, Khosrotehrani K, Khatun M, O'Rourke P, Hughes MC, et al. Supportive care needs, anxiety, depression and quality of life amongst newly diagnosed

- patients with localised invasive cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *Psycho-oncology*. 2015;24(7):763-70.
403. Beutel ME, Fischbeck S, Binder H, Blettner M, Brahler E, Emrich K, et al. Depression, anxiety and quality of life in long-term survivors of malignant melanoma: a register-based cohort study. *PloS one*. 2015;10(1):e0116440.
 404. Hajdarevic S, Schmitt-Egenolf M, Sundbom E, Isaksson U, Hornsten A. Coping styles in decision-making among men and women diagnosed with malignant melanoma. *Journal of health psychology*. 2013;18(11):1445-55.
 405. Sollner W, Zschocke I, Zingg-Schir M, Stein B, Rumpold G, Fritsch P, et al. Interactive patterns of social support and individual coping strategies in melanoma patients and their correlations with adjustment to illness. *Psychosomatics*. 1999;40(3):239-50.
 406. Boyle DA. Psychological adjustment to the melanoma experience. *Seminars in oncology nursing*. 2003;19(1):70-7.
 407. Holterhues C, Cornish D, van de Poll-Franse LV, Krekels G, Koedijk F, Kuijpers D, et al. Impact of melanoma on patients' lives among 562 survivors: a Dutch population-based study. *Archives of dermatology*. 2011;147(2):177-85.
 408. McLoone J, Watts K, Menzies S, Meiser B, Butow P, Kasparian N. When the risks are high: psychological adjustment among melanoma survivors at high risk of developing new primary disease. *Qualitative health research*. 2012;22(8):1102-13.
 409. Oliveria SA, Hay JL, Geller AC, Heneghan MK, McCabe MS, Halpern AC. Melanoma survivorship: research opportunities. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2007;1(1):87-97.
 410. Lindholm C. Sår. Lund: Studentlitteratur; 2018.
 411. 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.
 412. 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.
 413. 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.
 414. 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.
 415. 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.
 416. Madden K, Kasler MK. Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer and Melanoma. *Seminars in oncology nursing*. 2019;35(5):150932.
 417. 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.
 418. 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.

419. 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.
420. 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.
421. 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.
422. 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.
423. 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.
424. 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.
425. 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.
426. 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.
427. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, Balagula Y, Gordon J, West DP, et al. 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.
428. 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.
429. 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.
430. Maxwell MB, Maher KE. Chemotherapy-induced myelosuppression. *Seminars in oncology nursing*. 1992;8(2):113-23.
431. 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.
432. 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.
433. 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.

434. 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.
435. 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.
436. 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.
437. 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.
438. 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.
439. 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.
440. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2006;13(3):300-7.
441. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22(5):634-8.
442. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2002;38(11):1520-5.
443. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.
444. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(3):392-8.
445. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(3):367-71.
446. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *British journal of anaesthesia*. 2009;102(3):297-306.
447. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(11):1732-41.
448. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *Journal of general internal medicine*. 2011;26(2):162-9.

449. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . Läkartidningen. 2005;102.
450. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter 2005;102.
451. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, Colman MH, Wiener M, Soong SJ, et al. Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma. The British journal of surgery. 2008;95(11):1401-7.
452. Nieweg OE, Kroon BB. The conundrum of follow-up: should it be abandoned? Surgical oncology clinics of North America. 2006;15(2):319-30.
453. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(3):520-9.
454. Jillela. The role for close follow-up of melanoma patients with AJCC stage I-III: a preliminary analysis: Proc Am Soc Clin Oncol; 1995. 14:413 p.
455. Kersey PA, Iscoe NA, Gapski JA, Osoba D, From L, DeBoer G, et al. The value of staging and serial follow-up investigations in patients with completely resected, primary, cutaneous malignant melanoma. The British journal of surgery. 1985;72(8):614-7.
456. Ruark. Who detects the primary recurrence in stage I cutaneous melanoma: patient or doctor? melanoma Res. 1993;3 Supplement 1:441993.
457. Murchie P, Delaney EK, Campbell NC, Hannaford PC. GP-led melanoma follow-up: views and feelings of patient recipients. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2010;18(2):225-33.



KAPITEL 21

Vårdprogramgruppen

21.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande 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.

21.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

21.2.1 Nationella vårdprogramgruppen för melanom

Ordförande

Hanna Eriksson
docent, specialistläkare onkologi och dermatologi, Medicinsk enhet Huvud-hals-lung- och hudcancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

Vice Ordförande

Kari Nielsen
docent, överläkare i Dermatologi och Venereologi, Hudmottagningarna vid Skånes sjukhus nordväst, Helsingborg och Skånes universitetssjukhus, Lund.

Norr

Zinaida Bucharbajava
dermatolog, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Malin Jansson
kirurg, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Ingrid Ljuslinder
med.dr., överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå,
regional representant RCC Norr

Fredrik Östman
patientrepresentant Melanomföreningen

Mellansverige

Tinna Harper Arndottir
kirurg, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Cristina Hendre
överläkare, Hudkliniken, Karlstad

Anna Coter

överläkare patologi, specialistläkare dermatovenereologi, Klinisk Patologi och Laboratoriemedicin, Västmanlands sjukhus, Västerås

Anders Sundin

överläkare/professor, Radiologi, Institutionen för Kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Gustav Ullenhag,

professor, överläkare, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, regional representant RCC Mellansverige

Stockholm Gotland

Hildur Helgadóttir

med.dr., specialistläkare, Medicinsk enhet Huvud-hals-lung- och hudcancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Jan Lapins

docent, överläkare, Medicinsk enhet Gastro, Hud och Reuma, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Liselott Sahlberg

specialistsjuksköterska och kontaktsjuksköterska, Medicinsk enhet Huvud-hals-lung- och hudcancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Inkeri Leonardsson Schultz

med.dr., överläkare, specialist plastikkirurgi och allmän kirurgi, Sektion rekonstruktiv plastikkirurgi, Medicinsk enhet Plastik och kraniofacial kirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, regional representant RCC Stockholm Gotland

Diana Zach

med.dr., bitr. överläkare, Gynekologisk cancer, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Sydöst

Sander Ellegård

ST-läkare Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Magnus Falk

specialist i allmänmedicin, Kärna Vårdcentral, Linköping

Helena Hansson

specialistsjuksköterska, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Katarzyna Lundmark

med.dr., överläkare, Klinisk patologi och genetik, Universitetssjukhuset i Linköping, representant för KVA-ST-gruppen för hudpatologi

Christina Berndes Sköldmark

överläkare, Hudkliniken, Länssjukhuset Ryhov Jönköping, regional representant RCC Sydöst

Emma Starck,

överläkare, Kirurgkliniken, Västerviks sjukhus

Väst

Roger Olofsson Bagge
docent, överläkare, Sektionen för bröst- och melanomkirurgi, Kirurgiska kliniken, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg, regional representant RCC Väst

Johan Dalén Gyllencreutz
överläkare, dermatolog, Hudmottagningen, Frölunda Specialistsjukhus, Göteborg

Lars Ny
docent, överläkare, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg,
regional representant RCC Väst

Syd

Ana Carneiro
docent, överläkare, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, regional representant
RCC Syd

Anna Hafström
med.dr., överläkare, Öron-näsa-hals-kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

Karolin Isaksson
docent, överläkare, Kirurgiska kliniken, Centralsjukhuset Kristianstad och Institutionen för
kliniska vetenskaper Lund, kirurgi, Lunds universitet

Margareta Nilsson
överläkare, verksamhetsområde neuroradiologi, Skånes universitetssjukhus, Lund

21.3 Adjungerade författare

Lisa Lilliedahl
sjuksköterska, Hudmottagningen, Skaraborgs sjukhus

Karin Johansson
docent, fysioterapeut, Lymfödemmottagningen, Enheten för cancerrehabilitering, Skånes
universitetssjukhus, Lund

Per J. Nilsson
docent, överläkare, Kolorektalsektionen, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset,
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/dermatopatolog, Dermipath AB.

Stödjande RCC Sydöst

Linda Joki
vårdprogramhandläggare, RCC Sydöst

Rasmus Mikiver
statistiker, RCC Sydöst

21.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Marianne Maroti, Karin Terstappen, Ulrika Stierner, Johan Hansson, Christian Ingvar, Charlotta All Eriksson, Ola Fridman Bengtsson.

21.5 Jäv och andra bindningar

Lars Ny, Gustav Ullenhaug, Roger Olofsson Bagge, Hildur Helgadóttir, Ana Carneiro och Hanna Eriksson har deltagit i olika sakkunniggrupper/vetenskapliga råd åt företag. Deras uppgifter finns även med 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.

21.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av regionala cancercentrums (RCC:s) samverkansgrupp, som utsett Hanna Eriksson till vårdprogramgruppens ordförande.

Version 7.2 och 7.4 av vårdprogrammet var inte på remissrunda och versionerna 7.1 och 7.3 var på remissrunda till NAC.

Remissversionen av version 7.0 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 inkom svar från alla sjukvårdsregioner, läkemedelsföretag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.



- E-hälsomyndigheten
- Läkemedelsrådet i Skåne
- Melanomsektionen Cancercentrum Umeå
- Nationell grupp för cancerläkemedel
- Nationellt programområde levnadsvanor
- Patient och närstående rådet Väst
- Regional arbetsgrupp onkologi Sydöst
- Rehabiliteringskliniken Halland
- Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad
- SKR:s kvinnofridssatsning
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
- Svensk förening för allmänmedicin
- Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering,
- Svensk förening för sexologi
- Svensk sjuksköterskeförening
- Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi
- Svenska Sällskapet för Dermatologisk Kirurgi och Onkologi
- Sveriges arbetsterapeuter
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
- Vårdprocessgruppen Hudcancer Mellansverige

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