Region Stockholm

11

Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för Melanom från RCC i samverkan VKN 2022-0071

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2022-05-05

VKN 2022-0071

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för Melanom från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av Nationellt vårdprogram för Melanom inklusive bilagan för familjära melanom. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remiss - Nationellt vårdprogram för Melanom och bilagan familjära melanom.

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund

Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram och/eller standardiserade vårdförlopp inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna.

Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närståendeföreträdare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också säkerställa att den Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen och standardiserade vårdförloppen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter. De standardiserade vårdförloppen syftar till att alla som utreds för cancermisstanke ska uppleva en välorganiserad, helhetsorienterad professionell vård utan onödig väntetid oavsett var i landet patienten söker vård. De nationella arbetsgrupperna ser över vårdprogram och vårdförlopp årligen och beslutar huruvida dessa behöver revideras. Nya och reviderade vårdprogram och förlopp har fyra fasta remissutskick årligen.

Vårdprogrammens och vårdförloppens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser. Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta, ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som rekommenderas. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp

I Sverige diagnosticeras årligen drygt 4000 nya patienter med melanom varav cirka 700 i region Stockholm. Alla genomgår kirurgisk excision av tumören. Majoriteten (cirka 95 %) har vid diagnos en lokaliserad sjukdom och drygt 60% av patienterna har tunna melanom (<1 mm tjock) vilka generellt har en mycket god prognos. För patienter med lymfkörtelmetastaser eller senare återfall med spridning har nya onkologiska behandlingarna med immunterapi eller målsökande behandling avsevärt förbättrat överlevnaden. Den totala femårsöverlevnaden för patienter som insjuknade med malignt melanom åren 2012-2016 var i region Stockholm över 95 %.

Överväganden
Generellt
I mallen för konsekvensbeskrivning för det nationella vårdprogrammet anges antalet nya cancerfall, vilka huvudsakliga förändringar som gjorts i revideringen, förändringar av verksamhet och organisation, ökade kostnader, resurs- och kostnadsbesparande åtgärder samt etiska aspekter. Det vore önskvärt att mallen kompletteras med en rubrik för en sammanfattande text hur de nya rekommendationerna förväntas påverka patienternas hälsa eftersom det underlättar tolkningen av om behandlingarna kan bedömas vara kostnadseffektiva.

Förändringar mot tidigare avseende kirurgi innebär att tunna primära melanom med mikroskopiska satellithärdar av tumör nu rekommenderas utvidgad kirurgisk excision och portvaktskörtelbiopsi. Den tillkommande volymen av sådana ingrepp rör sig om ett i sammanhanget resursmässigt försumbart per år. Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom har stramats upp vilket innebär färre genetiska tester och därmed en resursbesparing, dock oklar hur stor.

Läkemedelsbehandling
Enligt konsekvensbeskrivningen har justeringar tillkommit av systemisk behandling med anledning av nya studier som innebär att fler patienter kan erhålla adjuvant eller palliativ behandling. Det framgår dock inte här vilka dessa justeringar är. Behandling med entrektinib är endast aktuell för avancerat melanom med terapisvikt på standardbehandling och för tumörer som ned ett särskilt genuttryck. Eftersom bara 1 av 300 tumörer har detta genuttryck så rör det sig uppskattningsvis om 1-2 patienter per år som erhåller behandling med entrektinib. Ungefär 1-2 individer per månad beräknas vara aktuella för analys av detta genuttryck.

Ekonomiska konsekvenser
Entrektinib ingår i läkemedelsförmånen och kommer att vara aktuellt för ett ytterst fåtal individer varför kostnaden blir minimal. Det går inte att utläsa ur konsekvensbeskrivningen vilka övriga läkemedelsbehandlingar eller indikationer som justerats, hur många patienter som berörs, hur utfallet påverkas eller vad dessa förändringar beräknas kosta. Komplettering av ovan rekommenderas. Likaså är storleken på besparingen för uppstramad genetisk testning vid familjära melanom oklar.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på administrationen.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Chef RCC Stockholm-Gotland

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2022-05-05

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för Melanom

Den nationella vårdprogramgruppen för Melanom har reviderat det nationella vårdprogrammet. Även bilagan för Familjära melanom är reviderad och skickas på remissrunda. RCC är medvetna om att arbetssituationen under covid-19-pandemin är ansträngd för de personer som ska bedöma remissversionen. Vi bedömer att det ändå är angeläget att fortsätta att hålla vårdprogrammen uppdaterade och relevanta. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet. Remisstiden är förlängd från 2 till 3 månader för detta remissutskick enligt nedan. Vårdprogramgruppen hoppas att de flesta ändå har möjlighet att skicka in remissvar före den **1 maj**, då inkomna remissvar kommer att diskuteras på ett planerat möte några dagar senare.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 16 maj**

Skicka svaret till *Rccsydostnvp@regionostergotland.se*

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Hanna Eriksson

Ordförande i vårdprogramgruppen för Melanom

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram Malignt Melanom

Datum: 220201

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet för Melanom. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

Antal nya cancerfall, Ålder: 0-85+, Riket

Diagnosår	Södra	Västra	Sydöstra	Stockholm-Gotland	Mellansverige	Norra	RIKET
2020	1011	889	705	822	968	294	4689

Huvudsakliga förändringar

Förändringar har främst gjorts i:

- kapitel 4-6, (Bakgrund, Primär och sekundär prevention och Symptom och tidig utredning)
- kapitel 10 (Kirurgisk behandling)
- kapitel 11 (Systemisk behandling).

Patientöversikt (IPÖ) för Melanom har implementerats nationellt och registrering rekommenderas vid konstaterat lokoregionalt återfall eller generell sjukdom.

Referenser och text avseende kirurgi och radiologi har uppdaterats och förtydligats. Specifikt i Kapitel 10.2.1 rekommenderas nu utvidgad excision och sentinel node för regional staging för primära melanom med mikrosatellitos/satellitos vid histopatologisk undersökning av den diagnostiska excisionen, samt diskussion på MDK konferens för definitiv utredning- och behandlingsrekommendation.

I kapitel 11 om systemisk behandling har justeringar tillkommit med anledning av nya studier. NTRK-hämmaren entrektinib bör övervägas vid avancerat melanom som uttrycker neurotrofisk tyrosinreceptorkinas-genfusion (NTRK) för patienter som tidigare erhållit checkpointhämmare och BRAF- och MEK-hämmare (vid BRAF-muterad sjukdom).

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Patologen måste i dessa falla sekvensera för NTRK-fusion eller göra immunhistokemi för NTRK- uttryck innan behandlingsstart.

Sammanfattningsvis ger uppdaterad kunskap om tidig handläggning, behandlingssekvensering och uppföljning av terapier för avancerat melanom förbättrad uppföljning, behandlingsmonitorering och utfall.

Bilagan Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom har reviderats.

Den huvudsakliga ändringen är en åtstramning i rekommendationen för att utföra CDKN2A-test. De nya rekommendationerna baseras på en utvärdering som gjorts av CDKN2A-testningen i Sverige under åren 2015–2020. För att sammanfatta resultaten så var frekvens av CDKN2A-mutation mycket låg i familjer med enbart två melanomdiagnoser och icke-familjära (sporadiska) multipla primära melanom. I det reviderade programmet rekommenderas därför inte längre rutinmässig CDKN2A-testning hos dessa.

Det har även gjorts en språklig revidering och vissa uppdateringar i texten, samt tillägg av nyare referenser.

Förändringar av verksamhet och organisation

Endast marginell påverkan.

Ökade kostnader

Nya läkemedelsbehandlingar eller indikationer kan innebära att fler patienter kan erhålla adjuvant eller palliativ behandling samt förändrade kostnader men samtidigt att fler patienter får förbättrad överlevnad i sjukdomen.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Se ovan

Etiska aspekter

Nya studieresultat och rekommendationer ger förbättrad handläggning och behandling av både tidigt och metastaserat melanom vilket ger positiva effekter både överlevnaden och omhändertagandet av melanompatienterna.

Malignt melanom

Nationellt vårdprogram

2021-12-14 Version: 6.0

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **7**
Sammanfattning **7**

Kapitel 2 ..... **8**
Inledning **8**

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 8

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 9

2.3 Standardiserat vårdförlopp 10

2.4 Lagstöd 10

2.5 Evidensgradering enligt GRADE 10

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 Ärftlighet 16

Kapitel 5 ..... **18**
Primär- och sekundärprevention **18**

5.1 Levnadsvanor 18

5.2 Yttre riskfaktorer 18

5.3 Primärprevention 18

5.4 Sekundärprevention 19

5.5 Screening 19

Kapitel 6 ..... **20**
Symtom och tidig utredning **20**

Remissversion

6.1 Anamnes och klinisk undersökning ... 21
6.2 Dermatoskopi och teledermatoskopi ... 21
6.3 Vid avskriven misstanke ... 22
6.4 Klassificering av melanom ... 22
6.5 Ingång till SVF ... 22
6.5.1 Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt SVF ... 22
6.6 Utredning av misstänkt melanom med eller utan start av SVF ... 23
6.7 Diagnostik och behandling av melanom hos gravida och barn ... 23
6.7.1 Graviditet och melanom (inklusive hormonell substitution och p-piller) ... 23
6.7.2 Melanom hos barn ... 24
6.7.3 Behandling och överlevnad ... 25
6.8 Diagnostik och handläggning av övriga melanom ... 26
6.8.1 Mukosala melanom ... 26
6.8.2 Melanom med okänd primärtumör ... 26
6.8.3 Ögonmelanom ... 27

Kapitel 7 ... 28
Diagnostik ... 28
7.1 Utredning enligt SVF ... 28
7.2 Excision av pigmenterade hudförändringar ... 28
7.2.1 Diagnostisk excision ... 28
7.2.2 Partiella biopsier ... 28
7.2.3 Remissuppgifter vid primär utredning av melanom ... 29
7.2.4 Råd vid praktisk diagnostik ... 29
7.3 Diagnosbesked ... 29

Kapitel 8 ... 31
Kategorisering av tumören ... 31
8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen ... 31
8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet ... 32
8.2.1 Generella anvisningar ... 32
8.2.2 Hudpreparat ... 32
8.2.3 Portvaktskörtel ... 32
8.3 Anamnestisk remissinformation ... 32
8.4 Klassificering av tumören ... 33
8.4.1 Primärt melanom ... 33
8.4.2 Utvidgad excision ... 34
8.4.3 Portvaktskörtelbiopsi ... 34
8.4.4 Terapeutisk lymfkörtelutrymning ... 34
8.4.5 Specialanalyser (mutationsanalys och immunhistokemi) ... 34
8.4.6 TNM-klassifikation och stadieindelning ... 34
8.4.7 Dysplastiskt nevus ... 37

Kapitel 9 ... 38
Multidisciplinär konferens (MDK) ... 38

Remissversion

Kapitel 10 ..... **40**
Kirurgisk behandling **40**

10.1 Kirurgisk behandling av primärt invasivt melanom 40

10.2 Portvaktskörtelbiopsi och lymfkörtelutrymning 43
10.2.1 Portvaktskörteln 43
10.2.2 Lymfkörtelutrymning 45
10.2.3 Fjärrmetastasutredning 46

10.3 Radiologisk diagnostik vid malignt melanom 46
10.3.1 Portvaktskörtelskintigrafi 46
10.3.2 Datortomografi (DT) 47
10.3.3 PET-DT 48
10.3.4 Magnetisk resonanstomografi (MR) 49
10.3.5 Ultraljud 49
10.3.6 Viktigt att notera om kontrastmedel 50

10.4 Behandling vid lokoregionalt återfall 50
10.4.1 Återfall i det primära ärrområdet 51
10.4.2 Satellitmetastaser och in transit-metastaser 51
10.4.3 Lymfkörtelåterfall 52
10.4.4 Isolerad hyperterm perfusion (isolated limb perfusion, ILP) 52

Kapitel 11 ..... **53**
Systemisk behandling **53**

11.1 Neoadjuvant behandling 53

11.2 Adjuvant systemisk behandling 53
11.2.1 Adjuvant behandling med PD-1-hämmare 54
11.2.2 Adjuvant behandling med kinashämmare 55
11.2.3 Adjuvant behandling med CTLA-4-hämmare 56
11.2.4 Adjuvant interferonterapi 56
11.2.5 Adjuvant cytostatikabehandling 56

11.3 Systemisk behandling vid spridd, icke-operabel sjukdom 57
11.3.1 Immunterapi, immunstimulerande antikroppar 58
11.3.2 Perorala kinashämmare 64
11.3.3 Systemisk behandling vid hjärnmetastaserat melanom 67
11.3.4 Cytostatikabehandling 68
11.3.5 Möjliga framtida behandlingar 69
11.3.6 Behandling av spritt, icke-operabelt melanom hos gravida 70
11.3.7 Fertilitetsfrågor i samband med onkologisk behandling med immuncheckpointhämmare, *BRAF*- eller MEK-hämmare 71

Kapitel 12 ..... **74**
Strålbehandling **74**

12.1 Adjuvant strålbehandling 74

12.2 Palliativ strålbehandling 75

12.3 Strålbehandling av hjärnmetastaser 76

Kapitel 13 ..... **78**
Palliativ vård och insatser **78**

Remissversion

Kapitel 14 ..... **79**
Omvårdnad och rehabilitering **79**

14.1 Inledning 79

14.2 Kontaktsjuksköterska 79

14.3 Diagnosbesked 79

14.4 Min vårdplan 80

14.5 Aktiva överlämningar 80

14.6 Löpande cancerrehabilitering 80
14.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående 80
14.6.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering 81

14.7 Psykosociala aspekter vid melanom 81

14.8 Sex och samlevnad 82

Kapitel 15 ..... **83**
Specifik omvårdnad och rehabilitering vid melanom **83**

15.1 Omvårdnad i samband med kirurgi 83
15.1.1 Kirurgi vid lymfkörtelutrymning i huvud-halsområdet 83
15.1.2 Kirurgi vid axill- och inguinalutrymning 83
15.1.3 Senkomplikationer efter lymfkörtelutrymning 84

15.2 Omvårdnad i samband med immunterapi 84
15.2.1 Symtommonitorering och patientinformation 84

15.3 Omvårdnad i samband med perorala kinashämmare 86
15.3.1 Symtommonitorering och patientinformation 86
15.3.2 Fatigue 86
15.3.3 Hudbiverkningar 86
15.3.4 Feber 87
15.3.5 Mag- och tarmbiverkningar 87
15.3.6 Ledvärk 87
15.3.7 Ögonbiverkningar 87

15.4 Omvårdnad i samband med cytostatika 88
15.4.1 Illamående 88

15.5 Omvårdnad i samband med strålbehandling 88
15.5.1 Strålbehandling vid hjärnmetastaser 89

15.6 Omvårdnad av maligna tumörsår vid avancerad melanomsjukdom 89

Kapitel 16 ..... **90**
Egenvård **90**

16.1 Kontrollera huden 90

16.2 Sunda solvanor 91

16.3 Levnadsvanor 91

16.4 Rökning 92

16.5 Alkohol 92

Remissversion

16.6 Komplementär och alternativ medicin 92
16.7 Fysisk aktivitet 92

Kapitel 17 93
Uppföljning 93
17.1 Syftet med uppföljning 93
17.2 Riskfaktorer för uppkomst av melanom 95
17.3 Prognos och prognosinstrument 95
17.4 Uppföljning av patienter med opererat melanom med risk för lokoregionala återfall 96
17.4.1 Uppföljning (oavsett riskkategori) 96
17.4.2 Undersökning 96
17.4.3 Riskbedömning 96
17.4.4 Information 96

Kapitel 18 97
Underlag för nivåstrukturering 97

Kapitel 19 98
Kvalitetsregister 98
19.1 Svenska Hudmelanomregistret (SweMR) 98
19.2 Kvalitetsindikatorer 98
19.3 Cancerregistret 99

Kapitel 20 100
Referenser 100

Kapitel 21 130
Vårdprogramgruppen 130
21.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 130
21.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 130
21.2.1 Nationella vårdprogramgruppen för melanom 130
21.3 Adjungerade författare 132
21.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen 133
21.5 Jäv och andra bindningar 133
21.6 Vårdprogrammets förankring 133

Remissversion

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 portvaktskörtelkirurgi 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. Vid misstanke eller stark (välgrundad) misstanke om melanom bör utredning ske med diagnostisk excision, teledermatoskopisk konsultation eller remiss till hudspecialist.

För melanom finns även ett standardiserat vårdförlopp (SVF) framtaget, som gäller från och med maj 2016 och avser välgrundad misstanke.

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 stadieindelning 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 immun-checkpointhämmare, 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.

Remissversion

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 2021-12-14. 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 av 11.2
2015-01-19	Rättelse i Tabell 1, s. 54
2016-11-07	Kap 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

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

Remissversion

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

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

Patientöversikt (IPÖ) för Melanom har implementeras nationellt och det rekommenderas att patienter med konstaterat lokoregionalt recidiv eller generell sjukdom registreras i översikten. Även de patienter som inte erhåller 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 erhåller behandlingar för metastsaserad sjukdom samt av patienter med metastaserat melanom men där behandling ej blir aktuellt.

Kapitel 4.3: Rubriken och effekten av multipla riskfaktorer har förtydligats i Tabell 1 samt texten om risk för mutipla melanom har uppdaterats.

Kapitel 4.4: Definitionen av familjärt melanom och genetisk utredning avseende CDKN2A har uppdaterats enligt senaste versionen av Bilagan för Familjärt melanom.

Kapitel 5.5: Rekommendationen kring screening av högriskindivier med familjär disposition har förtydligats.

Kaptel 10.2-10.3: Referenser och text avseende kirurgi och radiologi har uppdaterats och förtydligats. Specifikt i Kapitel 10.2.1 rekommenderas utvidgad excision och sentinel node för regional staging för primära melanom med mikrosatellitos/satellitos vid histopatologisk undersökning av den diagnostiska excisionen samt diskussion på MDK konferens för definitiv utredning- och behandlingsrekommendation.

Kapitel 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 ej ännu godkänt i Europa och Sverige.

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

Kapitel 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 kombiantion med PD-1-hämmare uppdaterats.

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

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

Remissversion

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

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

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För melanom finns ett standardiserat vårdförlopp (SVF) framtaget, som gäller från och med maj 2016. Vårdförloppet är uppdaterat under september 2020 och justeringarna gäller från och med publiceringen i februari 2021. 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 läsas 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. **patientrörlighetsdirektivet** 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

Remissversion

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 förekomst av 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 studie 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

Remissversion

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 onkologisk systemisk 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.

Remissversion

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Bakgrund

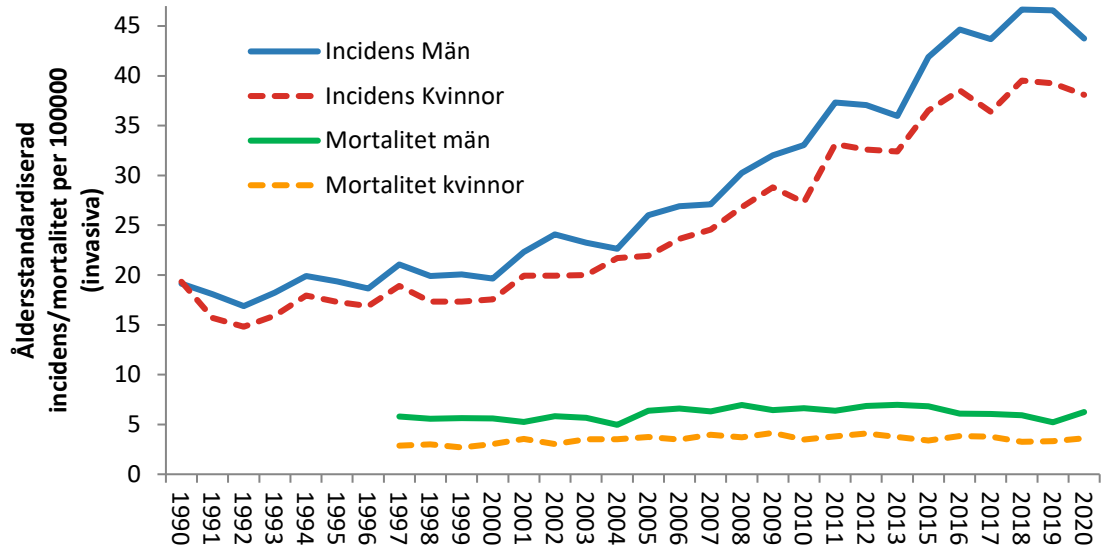
I Europa tillhör Sverige de länder som har högst insjuknande i melanom i huden [1].

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 är den femte vanligaste cancersjukdomen för såväl män som kvinnor [3] . Under år 2020 registrerades totalt 2333 melanom hos män i cancerregistret. Hos kvinnor registrerades totalt 2138 melanom. Dessutom registrerades omkring 4500 in situ melanom/ lentigo maligna.

Den åldersjusterade 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].



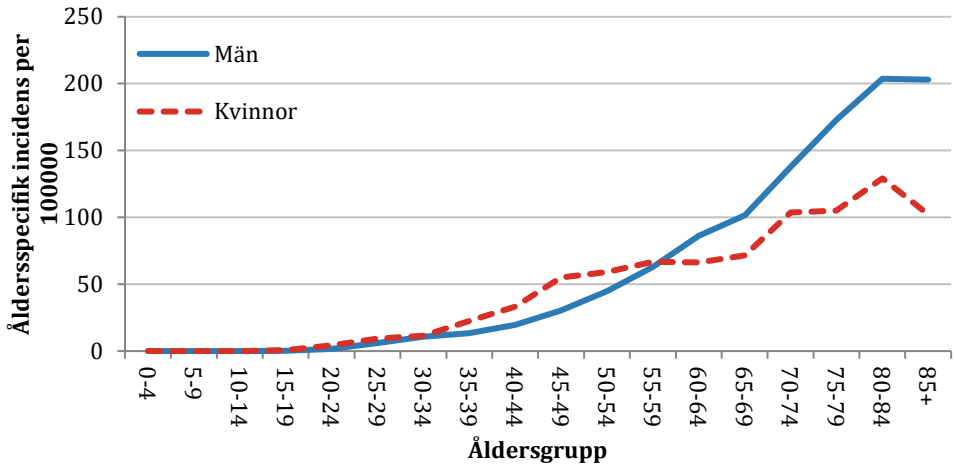
Insjuknandet varierar över tid och med latitud och är nästan dubbelt så hög i södra Sverige. Den intresserade läsaren kan göra rkartor för melanomincidens med hjälp av NORDCANs hemsida.

Version

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 3. Åldersstandardiserad incidens för melanom 2020 [3].



4.1.2 Lokalisation

Lokalisationen av melanom varierar mellan könen och mellan olika 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 (<1mm) 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 målsökande behandling avsevärt förbättrat överlevnaden för dessa patienter se kapitel 11(TNM-klassifikation och stadieindelning 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 göra 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 kapitel 17.3) [13] [14].

4.2 Orsaker

Melanom i huden utvecklas genom malign transformation av melanocyter i överhudens basala cellager. Benigna nevi är markörer för melanomrisk – men utgör i de allra flesta fall inga prekursorlesioner, det vill säga dessa är sällan förstadier som utvecklas till melanom [15, 16]. Bakomliggande riskfaktorer är både genetiska och yttre. Av de yttre är UV-strålning viktigast.

Remissversion

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 målsökande behandling med BRAF-hämmare se kapitel 11.3.2 [20, 21].

4.3 Riskfaktorer för primära 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. Värdet 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 livstil som riskfaktorer för primärt hudmelanom.

Riskfaktorer	Riskökning x gånger
Förekomst av melanom hos förstagradssläkting (utan påvisad ärftlighet för melanom)	2 x för varje förstagradssläkting 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

*Risfaktorerna är inte oberoende och kan inte adderas även om kombinationseffekter kan förekomma

Remissversion

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 individerna 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 förstagradssläktingar* 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 tredjegradssläktingar***.
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 (adenocarcinom) (tre eller fler diagnoser krävs) hos individer i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-*, andra-** eller tredjegradssläktingar***.

* *Förstagradssläktingar: Biologiska föräldrar, syskon eller barn till indexpersonen.*
** *Andragradssläktingar: Biologiska mor/farföräldrar, föräldrars syskon, syskonbarn och barnbarn till indexpersonen.*
*** *Tredjegradssläktingar: 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 tredjegradssläktingar
2. Familjer med melanom (invasiva eller in situ) i kombination med bukspottkörtelcancer (adenocarcinom) (tre eller fler diagnoser krtävs) hos individer i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-, andra- eller tredjegradssläktingar

Remissversion

> 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 ca 5 % av melanomfallen [27]. I Sverige har cirka 10 % av alla familjer med konstaterad melanomärftlighet nedärvda sjukdomsassocierade genvarianter i tumörsuppressorgenen *CDKN2A*, vilket även ger ökad risk för bukspottkörtelcancer och för tobaksrelaterade cancerformer som huvud-hals cancer och lungcancer [34] [35] Det finns ett fåtal andra beskrivna melanom-associerade högriskgener som BAP1, POT1 och CDK4, men dessa är mycket ovanliga [36]. Ökad benägenhet för melanom i släkten är i stället oftast relaterad till varianter i olika pigment-associerade gener, som MC1R, pigment- och nevusfenotyp i kombination med solvanor. Det är i dagsläget enbart genetisk utredning av *CDKN2A*-genen som rekommenderas rutinmässigt enligt kriterier ovan. Observera att man kan uppfylla kriterierna för familjärt melanom, utan att uppfylla kriterierna för att rekommenderas *CDKN2A*-mutationstest. Detta gäller för familjer eller individer med enbart två melanom-diagnoser eller när ingen i familjen har fått melanom före 55 års ålder eller enskilda individer med multipla primära melanom (men utan andra 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 melanomärftlighet och bakomliggande genetik, rekommendationer för familjeutredning och genetisk testning samt om uppföljning av melanomfamiljer.

Remissversion

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 Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prevention och behandling 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, stört immunsystem och inflammation.

Det är ännu inte kartlagt hur stor den relativa betydelsen av dessa olika effekter av UV-strålningen är för den slutliga melanomuppkomsten. Moderna försök i modellsystem talar för att 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 avrådas, (använding av solarier är ej tillåtet för individer under 18 år).
- D-vitaminfrågan bör inte påverka strävan efter att minska UV-exponeringen i befolkningen.

Solexponering under uppväxten tycks utgöra en särskild risk för melanomutveckling [40]. Solexponering i barndomen är dessutom relaterad till utvecklingen av melanocytära nevi, där ett stort antal nevi är en riskfaktor för melanom [41].

Remissversion

Ett flertal studier visar att svenskar solar mycket med avsikt att bli bruna, solar även mer och har ett mer solbrunt skönhetsideal än andra nationaliteter [42]. Svenskar skyddar sig även i mindre utsträckning och bränner sig oftare i solen än andra nationaliteter [43]. Det finns därför all anledning att påverka människors solvanor så att de beter sig på ett mindre riskabelt sätt.

Strålsäkerhetsmyndigheten har ansvar för UV-prevention i Sverige med solråd via Strålsäkerhetsmyndigheten hemsida.Solarieanvändning (10 gånger per år) ger en kraftig riskökning för melanom, speciellt hos unga kvinnor [44]. 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 [45, 46].

UV-index är ett mått på hur stark solens UV-strålning är: ju högre värde, desto starkare strålning. SMHI ger en UV-indexprognos för hela landet.

5.4 Sekundärprevention

Rekommendationer

Tidig diagnos av melanom är avgörande för prognosen i sjukdomen därför bör:

- Möjligheter bör ges att få misstänkta hudförändringar undersökta.
- Högriskgrupper bör undervisas i självundersökning.

Det är av största betydelse att tidigt uppmärksamma hudförändringar och att söka medicinsk bedömning av dessa i ett tidigt skede [47].

God tillgänglighet i sjukvården är viktig för att underlätta för de patienter som vill söka för en misstänkt hudförändring. Se även kapitel 6.6 om SVF.

5.5 Screening

Det finns i dagsläget inte evidens för populationsbaserad melanom-screening 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, 48].

För hudundersökning och uppföljning av högriskindivider med familjär/ärftlig predisposition, se bilagan Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom

Remissversion

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

Evidens och rekommendationer

- Riskfaktorerna för melanom är väl karaktäriserade inom populationsbaserade studier och kan användas för att bedöma den framtida risken att utveckla melanom. (+++)
- Tidig upptäckt har stor betydelse för att minska dödligheten i melanom. (+++)

Symtom och kliniska fynd i huden – signaler om malignitet, se 1177 om malignt melanom.

En fläck eller knuta (oftast pigmenterad) som:

- Är nytillkommen.
- 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.

Symtom:

- Ofta är ett melanom symtomlöst i tidigt skede, förändringar beskrivna ovan bör därför väcka misstanke om malignitet.
- Klåda, irritationskänsla eller annan förnimmelse, bestående eller återkommande i enskild lesion.
- Krusta, fjällning, rodnad, sårbildning, blödning.

I tre fall av fyra upptäcker patienten själv eller en närstående melanomet och i många fall sker ett första läkarbesök inom primärvården [49, 50]

När en läkare, oavsett specialitet, upptäcker melanom är de i regel tunnare och i ett tidigare tumörstadium än om patienten själv upptäcker dem [51]. 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 dels antyder att den primära diagnostiken kan förbättras [52], 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.

Remissversion

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 [53].

Avvikelser i en lesions utseende, jämfört med normala och patientens övriga nevi, bör leda till vidare utredning (dermatoskopi, remiss till hudläkare, teledermatoskopi till hudspecialist alternativt diagnostisk excision). 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, då akrala melanom ofta upptäcks sent och lätt misstolkas av patienten som en benign förändring [54, 55].

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 förändringar som kan förekomma vid tidig melanomutveckling.

6.2 Dermatoskopi och teledermatoskopi

Evidens och rekommendationer

- Dermatoskopi rekommenderas för läkare som ofta undersöker patienter med pigmenterade hudförändringar. (+++)
- Digitalfotografering av hudförändringar (helkropps- och dermatoskopibilder) med dermatoskop 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 dermatoskopi förbättras diagnostiken ytterligare för tränade användare.

Dermatoskopi utnyttjar luppförstoring med polariserat ljus alternativt immersionsgel och icke-polariserat ljus, och förbättrar möjligheten att se tidiga tecken till melanom [56-58].

Upprepad digital dermatoskopi 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 [59]. Långsiktig monitorering (intervall på 6–12 månader) används vid kontroll av högriskindivider [60-63].

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 [64, 65]

Vid teledermatoskopi fotograferar primärvårdsspecialisten den misstänkta hudförändringen makroskopiskt och dermatoskopiskt [66, 67]. 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 kring fortsatt

Remissversion

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 process och handläggning sker kan variera i olika regioner. En webbutbildning i teledermatoskopi finns på RCCs webplats.

6.3 Vid avskriven misstanke

Innan misstanken 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 [68].

6.4 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) [69]. Melanom klassificeras som ”low-CSD melanom” vilka utgöres 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 avvikelse[71]. Nevoida melanom är en melanomtyp som förekommer på olika lokaler och är ofta svårdiagnostiserade pga liknelse 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 Society’s (IDS) hemsida med kostnadsfritt utbildningsmaterial. Se även bilagan Melanom hos äldre.

6.5 Ingång till SVF

6.5.1 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 melanom i huden*.
- Dermatoskopisk eller teledermatoskopisk undersökning som stärker misstanke om melanom i huden.
- Histopatologiskt fynd av primärt invasivt melanom i huden.
- Undersökningsfynd talande för melanommetastas.

Remissversion

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

Aktuell version av SVF, finns i Kunskapsbanken

6.6 Utredning av misstänkt melanom med eller utan start av SVF

Rekommendationer

- Vid misstanke om melanom bör snar utredning ske med teledermatoskopisk konsultation, remiss till hudspecialist, eller med diagnostisk excision.
- Vid stark (välgrundad) klinisk misstanke om 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 melanom är en bedömning som görs av den läkare som startat SVF och grundas på läkarens kliniska erfarenhet.

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

Vid svagare misstanke om melanom bör snar utredning ske med teledermatoskopisk konsultation, remiss till hudspecialist eller med diagnostisk excision och patologbedömning, men inte inom ramen för SVF. Se även tabell 5 i kapitel 10.1 Kirurgisk behandling av primärt invasivt melanom. I dessa fall startas SVF först om melanomdiagnos ställts efter histopatologisk undersökning, när PAD-svar inkommit.

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

6.7 Diagnostik och behandling av melanom hos gravida och barn

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

Evidens och rekommendationer

- 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 för en icke-gravid kvinna. (++)

Remissversion

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 [72-74].

Melanom utgör nästan hälften (46 %) av alla diagnostiserade cancerformer under graviditet i Sverige [75, 76]. Incidensen uppnår omkring 2,8–5 per 100 000 graviditeter [77]. Den totala överlevnaden skiljer sig inte mellan gravida kvinnor med melanom jämfört med icke-gravida kvinnor med melanom i fertil ålder [76, 78-81] Ingen skillnad i överlevnad har heller konstaterats mellan kvinnor som blir gravida efter sin melanomdiagnos jämfört med de kvinnor som inte genomgått graviditet [82].

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 [78, 83, 84]. Kvinnor i fertil ålder som har primärbehandlats för melanom bör därför informeras fullständigt om sin prognos när de överväger en graviditet [76, 78-80, 82-85].

Se RCC:s vägledning för cancer under graviditet i kunskapsbanken och kapitel 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

6.7.2 Melanom hos barn

Rekommendationer

- Melanocytära förändringar som exciderats hos barn 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 [86]. Sjukdomen uppträder vanligen efter puberteten (10–14 år) och incidensen ökar därefter med stigande ålder. SVF Hudmelanom gäller ej 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 [87, 88] 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 [89].

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))

remissversion

Primära melanom hos barn kan uppstå från baddräktsnevi (giant congenital melanocytic nevi) som finns hos cirka 1 av 20 000 nyfödda [90]. Livstidsrisken för malign omvandling av dessa nevi är 2–20 % och melanomet uppträder vanligen före puberteten [91, 92]. Ärftlighet för melanom och förekomsten av ökat antal pigmentnevi är riskfaktorer för utveckling av melanom även hos individer under 18 års ålder [92, 93].

Spitz nevi (spol- och epiteloidcellsnevi) är relativt vanliga hos barn och har ett benignt förlopp trots flera histopatologiska likheter med melanom [94]. Atypisk Spitz tumör (AST) är förknippad med en hög grad av positiva portvaktskörtelbiopsier (sentinel node-biopsier) (41 %) men paradoxalt nog utan sjukdomsprogression [94, 95]. Rekommendationerna är därför att inte genomföra portvaktskörtelbiopsi i dessa fall [95, 96]

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 [97, 98] rekommenderas att frikostigt diskutera dessa lesioner på MDK.

För rekommenderade excisionsmarginaler, se kapitel 10.1 och tabell 5

6.7.3 Behandling och överlevnad

Rekommendationer

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

Grunden för behandlingen för barn är kirurgisk och följer rekommendationerna för vuxna.

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 [99]. 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:

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

Trots att man ofta finner en mer avancerad sjukdom vid diagnos hos barn än hos vuxna så är överlevnaden densamma eller eventuellt bättre [100, 101].

Remissversion

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 [102]. Motsvarande siffror för 10-årsöverlevnaden var 89 % jämfört med 79 %. I de fall portvaktskörtelbiopsi 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.

Portvaktskörtelbiopsi anses vara motiverat hos barn beroende på melanomtjocklek. I sex rapporterade serier anges en positiv portvaktskörtel påträffas i 25–60 % av fallen [102]. I ännu en studie där man jämfört barn med vuxna fann man en positiv portvaktskörtel 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 [103].

6.8 Diagnostik och handläggning av övriga melanom

6.8.1 Mukosala melanom

Evidens och rekommendationer

- För samtliga mukosala melanom, det vill säga tumörer som utgår från slemhinnor i näs- och bihålor, munhåla och svalg, vulva, glans penis och distala delen av analkanalen, är evidensnivåerna låga och rekommendationerna bör användas med försiktighet.

Se bilagan Mukosala melanom och Systemisk behandling kapitel 11,

6.8.2 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 metastaslokalisation. Om man härefter 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 lokalisation, 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 [104, 105]. 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 [106, 107]. Detta tyder på att en patient med okänd primärtumör har ett starkt immunsvar 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

Remissversion

antas ha icke-identifierade, regredierade (tillbakabildade) melanom, och att molekylära karakteristika vid melanom med okänd primärtumör motsvarar de 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 [106, 107]. Se kapitel 11. Systemisk behandling.

6.8.3 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 i samarbete med S:t Eriks Ögonsjukhus där ögonsparande behandling är tillgänglig.

För fördjupad information se bilagan Ögonmelanom – Uvealt och konjunktivalt melanom.

Remissversion

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Utredning enligt SVF

Rekommendation

Vid stark (välgrundad) klinisk misstanke om melanom eller vid PAD som bekräftar invasivt melanom bör SVF i första hand startas. Se SVF för hudmelanom samt kapitel 6.6 Symtom och tidig utredning, och Kunskapsbanken.

7.2 Excision av pigmenterade hudförändringar

Evidens och rekommendationer

Komplett excision med 2mm marginal och ned till fettet i underhuden ger säkrast diagnos 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

Vid provtagning av pigmenterade hudförändringar bör de avlägsnas i sin helhet och sändas för histopatologisk undersökning. Snitten bör läggas vinkelrätt mot hudytan, och för att vara säker på radikalitet rekommenderas en komplett excision med 2 mm marginal. Se även tabell 5 i kapitel 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. Stadieindelningen och därmed handläggningen ändras i 20–40 % av fallen om den partiella biopsin jämförs med slutligt PAD [108, 109]. 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 [110-113]. Så kallad shave-biopsi bör undvikas, eftersom den är ytlig och en eventuell invasion av en malign tumör därför inte kan värderas.

Remissversion

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 bör planläggas noga, gärna med hjälp av dermatoskop, för att den bör tas i det mest melanommisstänkta området. Multipla biopsier ökar förutsättningarna för en adekvat bedömning. En skiss underlättar både för patologen och för kirurger som kan komma in i ett senare skede.

Den teoretiska risken för att en partiell biopsi före utvidgad excision ökar risken för melanomspridning har generellt förkastats, och randomiserade studier stöder detta [113].

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 praktisk diagnostik

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,

Remissversion

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.
- 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 han eller hon 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.

Remissversion

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 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 portvaktskörtel (sentinel node) är tillräckligt för klassifikation som mikrometastas [114]. Begreppet ”mikrometastas” har enligt AJCC8 ersatts med ”metastas påvisad med SNB diagnostik” [12].

Multicenter Selective Lymphadenectomy Trail I (MSLT- I) har visat att patienter med melanom med tjocklek 1,2–3,5 mm har förlängd melanomspecifik överlevnad vid portvaktskörtelbiopsibaserad stadieindelning och efterföljande lymfkörtelutrymning vid positiv portvaktskörtel [115]. Dessa resultat har dock inte bekräftats av MSLT-II efter upp till 43 månaders uppföljningstid [116].

Påvisande av en preexisterande melanocytär lesion talar för att melanomet är primärt och sannolikt utgången från denna [117, 118]. En systematisk genomgång av 20 126 melanom åren 1948–2006 visade dock att majoriteten av alla melanom uppträder de novo [118]. 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 [118].

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 [119-123].

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.

Remissversion

8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

8.2.1 Generella anvisningar

Samtliga preparat (hudpreparat, portvaktskörtel, 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/tumören bör inte skäras igenom, material från tumören får ej avlägsnas, preparatet skall sändas intakt till patologen. Delar av preparatet/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 Portvaktskörtel

Rapporterat antal portvaktskörtlar i en lymfkörtelregion varierar, men medelantalet är 2,3–3,6 [124, 125]. Histopatologisk undersökning utförs vanligtvis på 1–3 portvaktskörtlar från en region. Kirurgen avgör vad som är portvaktskörtlar och icke-portvaktskörtlar. Om det finns icke-portvaktskörtlar bör dessa skickas i separata preparatburkar. Vid portvaktskörtelbiopsi från huvud och hals bör lokalisationen, d.v.s. lymfkörtelstationen (regionen), för varje exstirperad portvaktskörtel anges på PAD-remissen och de bör sedan skickas i separata preparatburkar.

8.3 Anamnestisk remissinformation

Remissinformation till patologen

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

I samband med den diagnostiska excisionen 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).

Remissversion

I samband med utvidgad excision:

- preoperativ diagnos
- om den tidigare diagnostiserade förändringen var radikalt borttagen eller ej
- 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.

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, låggradig, höggradig)
- Histopatologisk typ (SSM, LMM, AM, NM, MMM eller annan).
- Mikroskopiska satelliter (anges endast om förekommande).
- 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.

Remissversion

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 Portvaktskörtelbiopsi

Obligatoriska uppgifter i histopatologiskt utlåtande:

- Totalantal undersökta lymfkörtlar och antal lymfkörtlar med metastaser.
- Mått 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.

8.4.4 Terapeutisk lymfkörtelutrymning

Obligatoriska uppgifter i histopatologiskt utlåtande:

- Totalantal undersökta lymfkörtlar och antal lymfkörtlar med metastaser.
- Förekomst av perikapsulär infiltration.
- Förekomst av lymfkörtelkonglomerat.

8.4.5 Specialanalyser (mutationsanalys och immunhistokemi)

Mutationsanalys (framför allt BRAFV600 och i vissa fall c-KIT) och i utvalda fall och immunhistokemisk analys (PD-L1-uttryck) utförs inför tumörspecifik behandling.

I första hand analyseras vävnad från den aktuella metastasen. Såväl histopatologiskt som cytologiskt material kan användas [126, 127]. Primärtumören kan användas om ingen metastasvävnad finns att tillgå. Mutationsanalys avseende BRAFV600E rekommenderas vid stadium III vilket innebär analys av portvaktskörteln vid påvisande av metastas och analys av primärtumören vid påvisande av satellitmetastaser. Vid otillräcklig tumörmängd i portvaktskörteln analyseras primärtumören istället.

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

8.4.6 TNM-klassifikation och stadieindelning

Grunden för stadieindelningen är den histopatologiska undersökningen av primärtumören samt en klinisk undersökning och vid behov ytterligare undersökningar. Stadieindelningen 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. [128].

Remissversion

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 anges som 1,0 mm osv. Det innebär t.ex. att T1 inkluderar melanom med tjocklek 1,04 mm, jämfört med tidigare ≤ 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 stadieindelning 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 portvaktskörtelbiopsi” och ”kliniska metastaser”.
2) Förekomst av mikrosatelliter, satelliter eller in transit-metastaser ingår i stadieindelningen (N1c, N2c eller N3c beroende på förekomst av lymfkörtelmetastaser och antal engagerade lymfkörtlar).

M-stadium:

1) Melanom metastaserade till CNS stadieindelas 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 T1b T1b	< 0,8 mm < 0,8 mm 0,8–1,0 mm	Nej Ja Ja eller Nej
T2a T2b	> 1,0–2,0 mm > 1,0–2,0 mm	Nej Ja
T3a T3b	> 2,0–4,0 mm > 2,0–4,0 mm	Nej Ja
T4a T4b	> 4,0 mm > 4,0 mm	Nej Ja

Remissversion

N	Antal patologiska lymfkörtlar	In transit-, satellit- och/eller mikrosatellitmetastaser
Nx	Ej undersökta/Ingen portvaktskörtelbiopsi utförd. T1-melanom undantagna (klinisk bedömning anges).	Nej
N0	Inga lymfkörtelmetastaser	Nej
N1a N1b N1c	1 lymfkörtel med metastas (portvaktskörtelbiopsi) 1 lymfkörtel med klinisk metastas Ingen lymfkörtelmetastas	Nej Nej 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 M1b M1c M1d	Fjärrmetastas till hud/muskler Fjärrmetastas till lunga Fjärrmetastas till viscerala organ CNS-metastaser	M1a(0) Normalt M1a(1) Förhöjt M1b(0) Normalt M1b(1) Förhöjt M1c(0) Normalt M1c(1) Förhöjt M1d(0) Normalt M1d(1) Förhöjt

* *Tumörtjocklek anges med en decimal.*
** *Ospecificerat T1, T2, T3 och T4 anges endast om uppgift om ulceration saknas.*
*** *Kyrettage, shave, ytlig stans.*
**** *Ospecificerat M1a, M1b, M1c och M1d anges om uppgift om LD saknas.*

Remissversion

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

Klinisk stadieindelning *				Patologisk stadieindelning **			
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 stadieindelning 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 stadieindelning 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.*

Remissversion

8.4.7 Dysplastiskt nevus

Rekommendationer

- Angivelse av dysplasigrad enligt WHO 2018 [69]:
  – låggradig (tidigare 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 behandlingsbeslutet 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 pallitiva 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 [129]. 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.

Remissversion

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 undervisningsplattform.

Patienter med okänd primärtumör och misstanke om melanommetastas kräver 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.

Remissversion

KAPITEL 10

Kirurgisk behandling

10.1 Kirurgisk behandling av primärt invasivt melanom

Evidens och rekommendationer

- En sidomarginal med 10 mm vid utvidgad excision rekommenderas vid melanom med tumörtjocklek ≤ 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. (+)

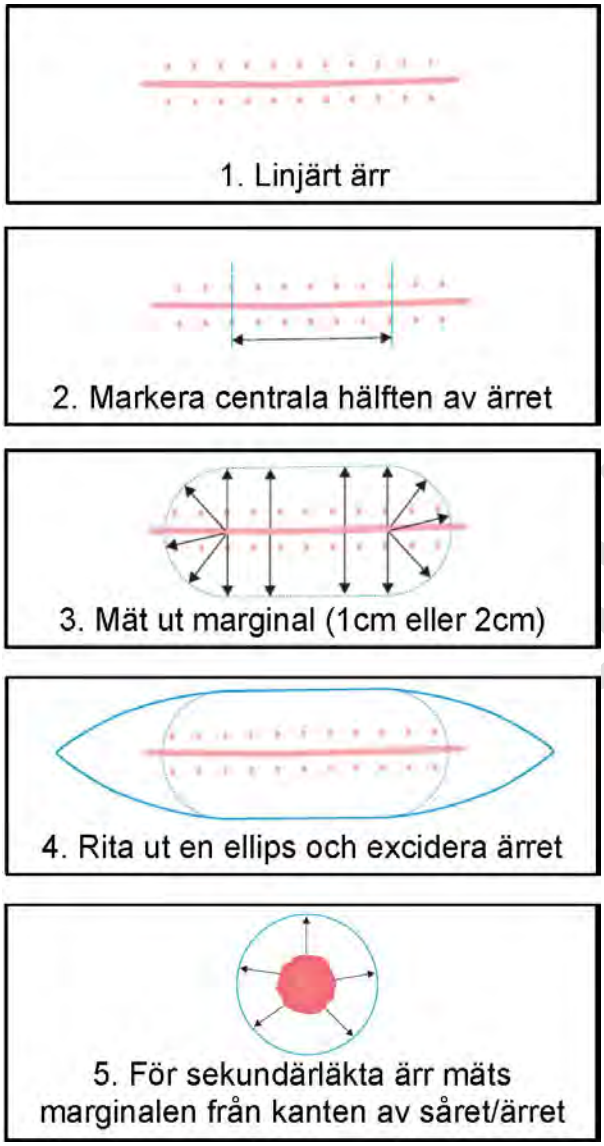
Den kirurgiska behandlingen av ett primärt exciderat invasivt melanom inbegriper en utvidgad excision av hud och underhudsfett ända ner till nästa anatomiska lager såsom muskelfascia, perikondrium eller periost med fri marginal i frisk vävnad runt tumören (ärret) för att säkerställa en komplett excision av eventuella utlöpare och närliggande mikroskopiska satelliter (se figur 4). Om det subkutana skiktet är väldigt tjockt (t ex vid lokalisation glutealt eller på lår, eller hos överviktig patient) kan ett djup som motsvarar minst bredden på den utvidgade excisionen vara tillräcklig. In situ-melanom excideras ned i underhudsfettet. Även en in situ-komponent i periferin måste avlägsnas radikalt ned i underhudsfettet. Diagnosen bör bekräftas med en noggrann histopatologisk undersökning.

Nuvarande rekommendationer för minsta marginal till tumören 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 [130-139].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 [140]. 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 2cm excisionsmarginal l är säker för melanom > 2mm i tumörtjocklek [133, 141]. En studie som randomiserar patienter med tumörtjocklek > 1 mm till antingen 10 mm eller 20 mm excisionsmarginal har nyligen startat (MelMarTII studien) [142].

Remissversion

Figur 4. Marginalen för den utvidgade excisionen beräknas utan hänsynstagande till marginalen vid den primära diagnostiska excisionen. Om ärret efter den diagnostiska excisionen är linjärt (1) markeras den centrala hälften av ärret med linjal (2), varefter man markerar den planerade excisionsmarginalen vinkelrätt mot ärret. I varje ände av den centrala delen av ärret ritas därefter en halvcirkel ut med samma marginal (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 akralt [143]. 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 [144]. Atypisk Spitz tumör, STUMP och MELTUMP opereras med 5 mm

Remissversion

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) [145].

Rekommendationer

- Marginalen bör mätas upp med linjal och tumören exciderasvinkelrätt 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 primärsuturering.
- Vid utvidgad excision av invasiva melanom exciderasall 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 invasvia)	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

Remissversion

10.2 Portvaktskörtelbiopsi och lymfkörtelutrymning

Evidens och rekommendationer

- Registrering inom Patientöversikt (IPÖ) för Melanom rekommenderas för patienter med konstaterat lokoregionalt recidiv samt vid operation av lokoregionalt recidiv.
- Patienten bör rekommenderas portvaktskörtelbiopsi oavsett lokal vid melanom > 1,0 mm (T2–T4) för bästa stadieindelning och prognostiska information. (++++)
- Diskutera noggrant fördelar och nackdelar med portvaktskörtelbiopsi med patienten samt utför åtgärden vid centrum med tillgång till specialister inom både kirurgi, nuklearmedicin och patologi.
- Vid metastaser i portvaktskörtlar 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 lymfkörtelmetastasering bör verifieras med cytologi.
- Fjärrmetastasutredning med FDG-PET-DT (i andra hand DT) bör ske före kirurgi av lymfkörtelmetastasering 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 Portvaktskörteln

Portvaktskörteln är definitionsmässigt den första lymfkörteln som dränerar det hudområde där primärtumören sitter, och den är därför det bästa stället att selektivt leta efter metastasering [146]. Portvaktskörtelbiopsi kräver en skintigrafisk undersökning före operationen med injektion av kolloid som märkts med radioaktivt teknetium för visualisering av dränagevägar och lokalisation av portvaktskörteln. Detta är särskilt viktigt vid bålmelanom och huvud-/halsmelanom som kan ha flera alternativa dränagevägar. Vid huvud- och halsmelanom är SPECT- DT (Single Photon Emission Computed Tomography Computed Tomography (SPECT), tillsammans med datortomografi (SPECT/DT) indicerat och kan också adderas vid annan melanomlokalisation i de fall man inte har klart upptag vid dynamisk lymfscintigrafi.
Dessutom används en blå färg (Patent Blue V®) som injiceras på samma sätt som isotopen för att lättare identifiera portvaktskörtlar under operationen. Kombinationen av blå färg samt teknetiuminmärkt kolloid rekommenderas.

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

Se även kapitel 10.3 Radiologisk diagnostik vid malignt melanom.

Ett nära samarbete mellan kirurg, nuklearmedicinare och patolog krävs för att lyckas [7, 146]. En uppföljning av metodens introduktion i Sverige visar ett mycket varierat utfall lokalt som kan bero på felaktig skintigrafisk undersökning, oförmåga hos kirurgen att identifiera portvaktskörtlar eller bristande patologi [147]. 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 [148]. Beroende på vilken radiokolloid som används kan tiden mellan

Remissversion

skintigrafi och kirurgi spela roll, och en ny studie har visat en vinst med att göra skintigrafin samma dag som portvaktskörtel, varför detta numera rekommenderas [149].

Portvaktskörtelkirugi 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 portvaktskörtel 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 lokalisationen av portvaktskörtlar i huvud- och halsregionen används även Single Photon Emission Computed Tomography with Computed Tomography (SPECT-CT), som ger en tredimensionell bild av radionuklidens fördelning [150]. 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 portvaktskörtlar i parotis. Stora internationella rapporter har visat att resultaten inom huvud- och halsområdet nu är lika bra som för extremitets- och bålmelanom [151-154] och två svenska studier har bekräftat detta [155, 156].

Portvaktskörtelstatus är en stark prognostisk faktor med stort tilläggsvärde till tumörtjocklek [13, 157, 158]. Portvaktskörtelstatus har dock inget terapeutiskt värde i sig, men detta kan komma att ändras i och med införandet av adjuvant behandling [159].

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 [159-161]. 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 (≤ 1,0 mm) med signifikant ökad risk för positiv portvaktskörtel [162]. 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 sentinel node för regional staging trots att dessa patienter redan per definition är stadium III enligt AJCC 8. Dessa patienter är få och bör anmälas och diskuteras på MDT konferens för definitiv utredning- och behandlingsrekommendation.[163, 164].

Två fas III-studier har publicerats som undersökt vinsten med att göra lymfkörtelutrymning vid positiv portvaktskörtel [116]. DeCOG-SLT-studien randomiserade 483 patienter med melanommetastas ≤ 1,0 mm i portvaktskörteln till antingen kompletterande lymfkörtelutrymning eller observation [165]. 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 sentinel node har även undersökts retrospektivt i ett större internationellt material, och man såg

Remissversion

här samma fynd som i MSLT-2, nämligen att det inte fanns någon vinst vad gäller överlevnad [166]. Tidigare rekommenderades att överväga kompletterande utrymning för patienter med högre risk för ytterligare körtelmetastaser i aktuell portvaktskörtellokal, 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, mikrosatellitos och/eller fler än 3 positiva portvaktskörtlar eller melanom i huvud-halsområdet) vilket stödjer ultraljudsuppföljning även för dessa patienter[167].

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 portvaktskörtlen var 6:e månad i 3 år. Alla patienter med positiv sentinel node bör diskuteras på MDT.

Fjärrmetastasutredning före portvaktskörtelbiopsi rekommenderas generellt inte. Radiologisk fjärrmetastasutredning rekommenderas vid stadium III sjukdom före en eventuell lymfkörtelutrymning eller inför adjuvant systemisk onkologisk behandling PET-DT (positronemissionstomografi med fluor-18 (18F) fluoro-deoxy-glukos (FDG) som tracer, omfattande området från hjässan till och med låren med samtidig DT). Som alternativ till PET-DT kan DT torax-buk samt DT huvud-hals utföras. Vid primärtumör lokaliserad till extremiteter bör dessa inkluderas i undersökningen. Vid önskad kartläggning av eventuell metastasering till hjärna krävs en separat DT hjärna, alternativt MR hjärna som är en känsligare undersökning. Se även avsnitt 10.2.3 avseende fjärrmetastasutredning.

10.2.2 Lymfkörtelutrymning

Patienter med cytologiverifierade lymfkörtelmetastaser (sk. klinisk regional sjukdom) bör genomgå fjärrmetastasutredning. Om denna endast visar regional sjukdom så bör lymfkörtelutrymning genomföras; extirpation av enbart den misstänkta metastasen är ett otillräckligt kirurgiskt ingrepp [168, 169]. Om patienten tidigare opererats med portvaktskörtelbiopsi inkluderas om möjligt det gamla ärret efter det ingreppet vid lymfkörteldissektionen.

Vid halslymfkörtelmetastasering bör i första hand ett selektivt ingrepp göras [170]. Vilka och hur många halslymfkörtelstationer (regioner) som omfattas beror på lokalisation och antal patologiska lymfkörtlar. Man bör ange vilka regioner som utrymts och vilka anatomiska strukturer som sparats [171]. Undvik om möjligt en klassisk ”radical neck dissection” (där n accesorius, 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 [172].

En inguinal lymfkörtelutrymning rekommenderas vid körtelmetastaser i ljumsken. 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 ytliga aponeurosen för musculus obliquus externus. PET-DT rekommenderas

Remissversion

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 portvaktskörtel) bör genomgå fjärrmetastasutredning innan eventuell lymfkörtelutrymning genomför. Utredningen bör ske med helkropps 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 portvaktskörteln
- påvisa metastasering till regionala lymfkörtlar
- påvisa fjärrmetastasering och synkrona tumörer
- detektera och kartlägga primärtumören där tumören inte är primärt exciderad eller tumörlokalisationen är okänd: dess storlek, läge, utbredning och infiltration i omgivande strukturer.

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

10.3.1 Portvaktskörtelskintigrafi

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

Portvaktskörteln 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 portvaktskörteln. Dessutom används en blå färg (Patent Blue V®) som injiceras på samma sätt som isotopen för att lättare identifiera portvaktskörteln under operationen. Kombinationen av blå färg samt teknetiuminmärkt kolloid rekommenderas. Det är särskilt viktigt vid bålmelanom som kan ha flera alternativa dränagevägar.

Portvaktskörtlar 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).

Remissversion

För säkrare anatomisk lokalisation av portvaktskörtlar i huvud- och halsregionen, och vid behov även på andra lokaler, används avbildning med Single Photon Emission Computed Tomography Computed Tomography (SPECT), tillsammans med datortomografi (SPECT/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 portvaktskörtlar i parotis.

Portvaktskörtelstatus är en stark prognostisk faktor med stort tilläggsvärde till tumörtjocklek:

Fördelar:

- Metoden finns på många sjukhus och är oftast tillgänglig.
- Kartlägger lymfatiskt avflöde från tumörområdet.
- Portvaktskörtelstatus 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 lymfatisk 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 inriktad för frågeställningen. DT hjärna kan också utföras tillsammans med DT thorax-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.

Remissversion

- 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 undersökning 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-thorax-buk med iv 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 immunoterapi kan terapi orsakat inflammation ge upphov till ökat FDG upptag i tumörförändringar och lätt storleksökning som kan betingas av inflammatoriska tillstånd eller representera pseudoprogress. Det är viktigt att fall där misstanke om inflammatorisk förändring eller pseudoprogress identifieras och följs upp vid MDK ronder.

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 portvaktskörtel 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 och 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 negativt fynd.

Remissversion

- 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 är känsligare än DT i att påvisa spridning till CNS.
- MR kan användas som behandlingskontroll vid hjärnmetastasering.
- MR ger mycket bra bildkontrast i mjukdelar och är därför bästa metod för att avbilda perineural tumörväxt och engagemang av hjärnhinnor.
- 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.
- Bedömningen av halsens lymfkörtelstationer är inte lika bra med MR som med DT, PET-DT eller ultraljud, eftersom området är stort och tar lång tid att avbilda.
- 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 angående lymfkörtels form, arkitektur, storlek och ekogenicitet. Rund form, icke bevarad fetthilus och hypoekogenicitet ökar risk för metastasering. Lymfkörtelns storlek bör värderas i förhållande till lokalisation och övriga karakteristika. T.ex en 1,5 cm stor ljumsklymfkörtel med oval form, bevarad fetthilus och ordinär ekogenicitet inger låg sannolikhet för metastasering jämfört med 7 mm stor lågekogen, rund lymfkörtel utan bevarad fellhilus 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 metastasmisstänkta förändringar i parenkymatösa organ och ger möjlighet att vägleda biopsi av dessa.
- Ingen joniserande strålning används.
- Ultraljud ger låg kostnad för avbildning.

Remissversion

Nackdelar:

- Ultraljud avbildar 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 ≥ 60 ml/min. och inga andra riskfaktorer för KMN kan undersökningar med jod- och Gd-kontrastmedel undersökas 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 beskut 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 tyreoideacancer där radiojodbehandling kan komma i fråga.

10.4 Behandling vid lokoregionalt återfall

Evidens och rekommendationer

- Registrering inom Patientöversikt (IPÖ) för Melanom rekommenderas för patienter med konstaterat lokoregionalt recidiv samt vid operation av lokoregionalt recidiv
- Lokalt återfall efter icke-radikal primäroperation bör exciderasenligt riktlinjerna för primärt melanom. (+/++)
- Lokalt återfall efter primäroperation med adekvata excisionsmarginaler bör endast exciderasmed histopatologiskt fria marginaler. (+/++)
- Kirurgi efter ett strikt lokalt återfall bör kombineras med portvaktskörtelbiopsi om detta inte gjordes i samband med den primära operationen. (+/++)
- Vid återfall eller kliniskt upptäckt regional körtelmetastasering rekommenderas lymfkörtelutrymning efter utredning av fjärrmetastasering. (+++)
- Enstaka in transit-metastaser eller satellitmetastaser bör exciderasmed endast histopatologiskt fria marginaler. (+/++)

Remissversion

- 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 [173]. De senare (satellit/in transit-metastaser) beror på lymfogen spridning med en betydande negativ inverkan på överlevnaden [174-176].

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. Rekommendationerna som vid primärexcision bör följas om det är ett strikt lokalt återfall i ärrvävnaden. Återfallet klassificeras som stadium II-sjukdom [168] om fjärrmetastasutredningen enligt nedan utfaller negativ. Portvaktskörtelbiopsi kan övervägas om detta inte genomförts vid den primära operationen [177]. Återfallet är 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 klassificeras som stadium III-sjukdom om fjärrmetastasutredningen utfaller negativ.

Patienterna bör genomgå fjärrmetastasutredning med FDG-PET-DT (alternativt DT) enligt kapitel 10.2.3 före en eventuell operation.

10.4.2 Satellitmetastaser och in transit-metastaser

Definitionsmässigt är satellitmetastaser som lymfogena metastaser inom en radie på 2 cm från den primära tumören och in transit-metastaser > 2 cm från den primära tumören [178]. 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 [174]. Patienterna bör genomgå fjärrmetastasutredning med FDG-PET-DT (alternativt DT) enligt kapitel 10.2.3 före eventuell operation för att utesluta generaliserad sjukdom [168]. Behandlingens mål är lokoregional kontroll av sjukdomen, och radikal excision med histopatologiskt fria marginaler är det bästa sättet att hantera enstaka återfall [179]. Det finns inga belägg för att vida marginaler har betydelse. Portvaktskörtelbiopsi kan övervägas om detta inte gjorts tidigare [180].

Vid multipla eller frekventa återfall av in transit-metastaser bör patienten utredas för regional körtelmetastasering och fjärrmetastaser enligt kapitel 10.2.3. Återfallens lokalisation har betydelse för hur de bör hanteras. Vid lokalisation 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 [179] alternativt lokala behandlingar, såsom strålbehandling [169], elektrokemoterapi [181] eller nya intratumorala injektioner med onkolytiskt virus (T-VEC) [182]. Se även Systemisk behandling vid inoperabelt, metastaserat melanom 11.3 och kapitel 12 om Strålbehandling.

Remissversion

10.4.3 Lymfkörtelåterfall

Patienter som tidigare opererats för melanom bör alltid misstänkas ha körtelmetastaser om en patologiskt förstorad 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” [169, 179]. Kirurgisk biopsi tycks öka risken för nya återfall i operationsområdet och bör således helst undvikas [183].

Exstirpation av enbart den misstänkta metastasen är ett otillräckligt kirurgiskt ingrepp. Den involverade stationen bör opereras med lymfkörtelutrymning [168, 169]. Om patienten tidigare har opererats med lymfkörtelutrymning bör återfallet om möjligt excideras radikalt [168, 179].

10.4.4 Isolerad hyperterm perfusion (isolated limb perfusion, ILP)

Isolerad hyperterm perfusion (isolated limb perfusion, ILP) med melfalan är standardbehandling vid in transit-metastaser och satelliter på extremiteter [168, 169, 179]. Behandlingen ger objektiv respons hos cirka 90 % av patienterna, och komplett remission hos cirka 60 % [184]. Återfall efter tidigare ILP kan behandlas med ny ILP, och förväntad respons är väsentligen densamma som vid första behandlingen [185]. 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 [179].

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 [186]. Profylaktisk ILP vid högriskmelanom har i en randomiserad studie inte visat någon effekt på sjukdomsförloppet [187]. 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 [179]. ILP har låg komplikationsfrekvens om den utförs vid centrum specialiserade på behandlingen [179, 188]. 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 kapitel 10.2.3 före en eventuell behandling med ILP.

Remissversion

KAPITEL 11

Systemisk behandling

Rekommendationer

- Registrering inom Individuell Patientöversikt (IPÖ) för Melanom rekommenderas vid start och uppföljning av adjuvant eller palliativ systemisk onkologisk behandling samt vid strålbehandling. Patienter med generliserad sjukdom utan planerad behandling kan även registereras.
- 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

Neoadjuvant behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab eller i singelbehandling 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 [189, 190]. 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

Evidens och rekommendationer

- Adjuvant behandling med PD-1-antikropp (nivolumab) leder till en förlängd återfallsfri överlevnad för patienter med stadium IIIB–C- och radikalt opererat stadium IV-melanom (AJCC 7) (++++).
- Adjuvant behandling med PD-1-antikropp (pembrolizumab) leder till en förlängd återfallsfri överlevnad för patienter med stadium III-melanom (++++).
- Adjuvant behandling med BRAF- i kombination med MEK-hämmare, (dabrafenib och trametinib) leder till en förlängd återfallsfri och 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 SN) (++++). Adjuvant behandling med nivolumab eller pembrolizumab vid stadium IIIA rekommenderas inte.

Remissversion

- Adjuvant behandling med nivolumab eller pembrolizumab kan övervägas för patienter med radikalt opererat stadium IV-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 SN. (++++)Adjuvant behandling med dabrafenib + trametinib vid stadium IIIA rekommenderas inte.
- Det är lämpligt att låta patienter genomgå helkropps 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 (regionala lymfkörtelmetastaser) -tumörer). De läkemedel, förutom interferon, som tas upp i detta kapitel beskrivs närmare i texten om spridd, icke-operabel sjukdom, kapitel 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 iv var 3:e vecka x 4, följt av underhållsbehandling var 12:e vecka) för patienter som radikalopererats för melanom (stadium IIIB, IIIC och IV enligt AJCC 7) [191]. 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 % CI 66,1–74,5) i nivolumabgruppen jämfört med 60,8 % (95 % CI 56,0–65,2) i ipilimumabgruppen (HR 0,65; 95 % CI 0,51–0,83; P < 0,001). Denna skillnad var inte statistiskt signifikant i subgrubben med satellit- eller in transit-metastasering (HR 0,73; 95 % CI 0,47-1,12). Senare presenterade resultat från en delstudie stödjer adjuvantbehandling för dessa patienter [192]. 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 förelåg ingen signifikant skillnad i totalöverlevnad mellan grupperna [193].

I studien ingick inte stadium IIIA enligt den tidigare stadieindelningen AJCC 7, men enligt den nuvarande stadieindelningen AJCC 8 så bör ett mindre antal patienter (n = 43) omklassificeras till stadium IIIA [11, 12, 128]. Stadium IIIA definieras utifrån den nuvarande stadieindelningen AJCC 8 som pT-stadium pT1a–b samt pT2a med N-stadium N1–2a [12, 128]. Det föreligger

Remissversion

därför stor osäkerhet om effekten av adjuvant behandling för denna grupp. Stadium IIIA har enligt den nuvarande stadieindelning AJCC 8 god prognos [194].

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) [195]. I denna studie krävdes, för IIIA, tumörbörda > 1 mm i portvaktskörtelbiopsi för att inkluderas. Den återfallsfria överlevnaden vid 12 månader var i median 75,4 % (95 % CI 71,3–78,9) i pembrolizumabgruppen jämfört med 61,0 % (95 % CI 56,5–65,1) för placebo (HR 0,57; 95 % CI 0,43–0,74; P < 0,001). Vid 3-årsuppföjningen var den fjärrmetastasfria överlevnaden 77.7 % för de som fått PD-1-hämmare mot 62.7 % i placebogruppen (Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma [196].

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 ipilumumab.

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 recidivfria och dessa skillnader var statistiskt signifikanta [197, 198].

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 [199]. 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, då adjuvantbehandling är aktuell, avseende typ av behandling (PD-1-hämmare eller trametinib och dabfrafenib.

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 [200]. Den 3-åriga återfallsfria överlevnaden i kombinationsgruppen var

Remissversion

58 % jämfört med 39 % i placebogruppen (HR 0,47; 95 % CI 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 % CI 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 % CI 0,42–0,67) [201]. Vid uppföljningen av den 5-åriga överlevnaden var 52% av de behandlade patienterna respektive 36% av patienterna med placebi åtefallsfria (HR för återfall eller död 0.51; 95% CI 0.42-0.61) [202]. 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 [203].

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 iv 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 [204]. 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 då den återfallsfria överlevnaden inte var statistiskt signifikant längre jämfört med kontrollgruppen som fick nivolumab i singelbehandling [205].

11.2.4 Adjuvant interferonterapi

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 högrisk-melanom (stadium IIB–C (T4) –III) med HDIFN (Introna) blev godkänd [206]. Dessa goda resultat på totalöverlevnaden har dock inte kunnat reproduceras i senare studier [207, 208].

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 [209, 210].

Ulceration i tumören har diskuterats som en möjlig prediktiv markör för interferonbehandling [211].

Adjuvant behandling med interferon är associerad med betydande biverkningar, och livskvalitetsstudier (QoL) visar en signifikant men reversibel nedsättning av samtliga parametrar [212-214].

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 [215].

Remissversion

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) [216]. Valachis et al, European J Cancer. 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 [217, 218]. Se även avsnittet nedan om kinashämmare vid icke-*BRAF*-muterat melanom.

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

Patienter som uppfyller inklusionskriterierna för en studie bör erbudas deltagande, se RCC:s webplats 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 performance status >2, 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 och utvärderas i rutinverksamheten (registreras i Individuell patientöversikt för Melanom, IPÖ)

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 webplats.

Remissversion

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

Evidens och rekommendationer

- 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 behandlingen till patienter med ögonmelanom.

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

Genomförda kliniska studier visar att anti-PD-1-antikropparna oftast verkar snabbare och medför fler objektiva responser samt ger en längre överlevnad än ipilimumab. PD-1-hämmarna ges av detta skäl (till skillnad från ipilumumab, 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 [219, 220]. 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) [219]. 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) [220]. 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 mellan grupperna förelåg [220, 221].

Godkännandet för den humaniserade antikroppen pembrolizumab baseras på dels en fas I-studie som inkluderade olika cancerformer, dels två randomiserade studier [222-224]. 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 [222]. Medan patienterna i experimentarmarna fick pembrolizumab i låg (2 mg/kg) respektive hög

Remissversion

(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 [223]. 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) [223, 224].

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 B*RAF*- 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 o 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 % erhöll singelbehandling med checkpointhämmare, en lovande komplett responsfrekvens på 26% [225]. Ett alternativ vid avancerad sjukdom för att uppnå lokal kontroll i extremitet är isolerad hyperterm perfusion då komplett respons uppnås i 60 % av fallen [184].

Inga prospektiva kliniska studier har genomförts med PD-1-hämmare i monoterapi på metastaserat ögonmelanom, retrospektiva sammanställningar har visat att effekten är mycket ringa (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 [226]. 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 [227]. 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.

Remissversion

I en retrospektiv serie med PD-1-hämmare vid metastaserat malignt melanom (n=52) inleddes behandlingsuppehåll efter ungefär ett år när CR uppnåtts för 25 %, PR för 54 % och SD för 21 %. Efter en uppföljningstid på 21.5 månader i median hade 75 % ännu inte progredierat [228].

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 [229, 230].

11.3.1.2 CTLA-4-hämmare: Ipilimumab

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

I en fas III-studie gavs ipilimumab (3 mg/kg var 3:e vecka) som andra linjens behandling, och för första gången någonsin sågs en signifikant överlevnadsfördel av systemisk behandling där signifikant fler av de patienter som fick ipilimumab levde efter 2 år [231]. I ytterligare en fas III-studie gavs dakarbazin med eller utan ipilimumab i första linjen [232]. Man fann att den grupp som fått antikroppsbehandling levde signifikant längre i median (11 månader jämfört med 9 månader). I en fas III-studie undersöktes om låg dos (3 mg/kg) ipilimumab är lika effektiv som hög dos (10 mg/kg) [233]. 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

Evidens och rekommendationer

- Val av patienter lämpliga för kombinationsbehandling är multifaktoriell 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, asymptomatisk hjärnmetastasering samt avsaknad av betydelsefull komorbiditet.
- 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.

Remissversion

- 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) [234]. 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 [234, 235]. Femårsöverlevnaden var signifikant bättre för de patienter som fick PD1-hämmare [236] och resultaten står sig vid ännu längre uppföljning [237].

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 [238].

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% CI 27,0–41,3) jämfört med 48 % (95 % CI 40,8–55,9)[239, 240]. 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 [241].

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 denna typ av melanom skulle kunna ha större nytta av kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab [242, 243].

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 [242].

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 [244]. Den progressionsfria överlevnaden var i median 4 månader.

Remissversion

En sammanställning av sex kliniska prövningar vid mukosala melanom har visat att kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab har bättre effekt än singelbehandling med nivolumab [243]. 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 hudmelanomen.

En senare studie har även visat kortare total överlevnad i median för patienter med metastaserat mukosalt melanom som erhållit behandling med checkpointhämmare jämfört med metastaserat kutant melanom (18 versus 45 månader, p= 0,003) [245].

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%) [246, 247].Andra studier har visat lägre behandlingssvar i asiatiska popluationer jämfört med kaukasiska patienter [199, 248, 249].

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

Två enarmade fas 2 studier på patienter med metastaserat ögonmelanom (N=52 respektive N= 33) har visat att nivolumab 1mg/kg i kombination med ipilumumab 3mg/kg givet var tredje vecka i fyra cykler följt av nivolumab 3mg/kg som underhållsbehandling i upp till två år resulterar i objektiva responser hos 11.5% (95% CI 2.9-20.2) respektive 18.0% (95% CI 7.0-35.5). Klinisk nytta (disease control rate/clinical benefit rate) konstaterades i 63.5% respektive 51.5% av patienterna. Medianuppföljningen var 12.9 respektive 13.0 månader med en progression-fri överlevnad på 3.0 respektive 5.5 månader. Den totala överlevnaden i median var 12.7 månader respektive 19.1 månader och 1-års överlevnaden 52% respektive 5% . Grad 3-5 biverkningar observerades hos 57.7% respektive 40% av patienterna [250, 251].

En retrospektiv studie på 89 patienter över samma kombinationsbehandling har visat resultat i linje med dessa studier med objektiva responser hos 11.6% och en median överlevnad på 15 månader [252].

Inga prospektiva kliniska studier har genomförts med PD-1 hämmare i monoterapi på metastaserat ögonmelanom, retrospektiva sammanställningar har visat att effekten är mycket ringa (responsrat <5%) [253].

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, binjureinsufficiens och hepatit. Det är viktigt att dessa biverkningar upptäcks och behandlas tidigt, vid behov multidisciplinärt. En noggrann uppföljning av patienterna via kontaktsköterskan 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 [254].

Enligt nationell hälsoekonomisk bedömning i april 2017 rekommenderas ipilimumab i kombination med nivolumab för behandling av patienter med avancerat melanom och som

Remissversion

bedöms tolerera den kombinerade behandlingen samt har ett PD-L1-uttryck på < 1 % i tumörcellerna i metastas i första hand. Denna rekommendation gäller förutsatt att en stoppregel på 22 månader tillämpas.

Efter 2017 har nytillkomna data visat att PD-L1-uttryck i tumörcellerna inte är rimlig som enskilt selektionskriterium för kombinationsbehandling [229, 235, 236, 255-259]. Denna bedömning bör istället vara multifaktoriell. Gott allmäntillstånd med förutsättning att klara svår toxicitet (grad 3-4), förväntad god följsamhet till biverkningsuppföljning, avsaknad av betydelsefull komorbiditet, 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 monoterapi varför denna behandling kan vara att föredra istället.

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 [260].

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 viscerala 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 [182].

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 nytillkomna 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

Evidens och rekommendationer

- 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 [261].

Remissversion

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 metastserat uvealt melanom men studeras även på hudmelanom. I en fas 3 studie randomiserades. patienter med metastaserat uvealt melanom i första linjen till denna experimentella behandlig eller prövarens 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% CI 0.37-0.71) (Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma, NEJM, Natan et al, September 2021). Knappt hälften av de tebentafusp-behandlade patienterna fick svårare biverkningar (grad 3-4) och de vanligaste var hudbiverkningar eller cytokinfrisättningsrelaterade. Detta är den första studie som kunnat påvisa en överlevnadsfördel med läkemedelsbehandling i denna patientgrupp och FDA samt EMA bedömer tebentafusp i ett snabbspår.

11.3.2 Perorala kinashämmare

Evidens och rekommendationer

- 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-hämmaren entrektinib bör övervägas vid avancerat malignt melanom som uttrycker neurotrofisk tyrosinreceptorkinas-genfusion (NTRK) för patienter som erhållit checkpointhämmare och, *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 celldelning och tumörtillväxt som följd. En förutsättning för behandling är att tumören bär på en *BRAF*-mutation (oftast V600E eller V600K). Ibland kan *BRAF*-mutationsstatus skilja sig mellan primärtumören och metastaser och också mellan olika metastaser, varför det kan vara av värde att beställa en ny analys om bara primärtumören undersökts [216]. Mutationen är vanligare hos yngre än hos äldre. *BRAF*-mutationer finns även i ALM och mukosala melanom men är ovanligare [262]. Den vanligaste formen av ögonmelanom, uveala melanom, är inte *BRAF*-muterad [263].

BRAF-hämmaren vemurafenib studerades i fas II-studien BRIM 2 som visade att behandlingen gav objektiva responser hos över hälften av patienterna [264]. 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 [265]. Såväl den progressionsfria som den totala överlevnaden var signifikant längre för vemurafenib- jämfört med dakarbazin-behandling [265, 266].

Remissversion

Vanliga biverkningar av vemurafenib-behandling är hudutslag, håravfall, muskelvärk 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 [267]. 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 [268]. 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) [269]. 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 [269, 270].

I en annan fas III-studie (COMBI-d-studien) behandlades patienter i första linjen återigen med dabrafenib och trametinib alternativt dabrafenib som singelbehandling [271]. 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 [272]. 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 % CI 0,39–0,67) och med enkorafenib i singelbehandling (median 14,9 jämfört med 9,6 månader; HR 0,77, 95 % CI 0,59–1,00, $p < 0,0001$) [273]. Den progressionsfria överlevnaden var även signifikant längre med enkorafenib jämfört med vemurafenib (median 9,6 jämfört med 7,3 månader; HR 0,68, 95 % CI

Remissversion

0,52–0,88) liksom den totala överlevnaden (median 23,5 jämfört med 16,9 månader; HR 0,76, 95 % CI 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 % CI 0,47–0,79, p < 0,0001) och med enkorafenib (median 33,6 jämfört med 23,5 månader; HR 0,81, 95 % CI 0,61–1,06) [274]. 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 erhålla antingen dabrafenib och trametinib följt av kombinationsimmunterapi eller kombinationsimmunterapi initialt och *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 erhöll per oral behandling i första linjen [275].

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 [217, 276, 277]. I dessa studier hade 24–54 % av patienterna objektiva behandlingssvar [278-280]. Det finns även rapporterat att patienter med c-KIT-muterat melanom svarar på behandling med andra KIT-hämmare som sorafenib, dasatinib eller nilotinib [281, 282].

11.3.2.5 NTRK-hämmare

Entrektinib (Rozlytrek®) hämmar tropomyosinreceptorkinaser specifikt. Behandlingen leder till objektiv respons i 79 % av fallen (Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials, Hong et al, Lancet Oncology, april 2020). Sedan maj 2021 rekommenderar TLV behandling med entrektinib till patienter med solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas-genfusion (NTRK) och som erhållit all etablerad behandling. Endast 1/300 patienter med malignt melanom har en tumör som uttrycker NTRK. Dessa bör således övervägas för behandling med entrektinib efter att de erhållit checkpointhämmare och vid *BRAF*-mutation även *BRAF*- och MEK-hämmare.

Remissversion

11.3.3 Systemisk behandling vid hjärnmetastaserat melanom

Evidens och rekommendationer

- Vid asymtomatiska hjärnmetastaser bör behandling med kombinationen ipilimumab (3mg/kg) och nivolumab (1mg/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 (3mg/kg) och nivolumab (1mg/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 %) [283]. Den intrakraniella progressionsfria överlevnaden var längre för behandling med ipilimumab och nivolumab i kombination oberoende av PD-L1-uttryck (> eller ≤ 1 %). En uppdatering av studien presenterads på ESMO 2019, vid uppföljningstid i median på 34 månader (data cut-off mars 2019), 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 asymptomatiska hjärnmetastaser). Vid 3 års uppföljningstid var den progressionsfria överlevnaden 43 % respektive 15 % hos 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 [284]. 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 oc nivolumab [285].
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 [286].

Således har enbart doseringen ipilimumab 3mg/kg i kombination med nivolumab 1mg/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 [283-285] gavs behandling oavsett PD-L1-uttryck i tumörcellerna. PDL-1-uttryck-bedömning 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 kapitel 11.3.1.3 [284, 287].

BRAF-hämmare kan ge god effekt på hjärnmetastaser vid *BRAFV600*-muterat melanom [288, 289]. I tidigare studier har den intrakraniella responsfrekvensen rapporterats vara cirka 40 %

Remissversion

[290] idag rekommenderas dock kombinationsbehandling i första hand med *BRAF*- och MEK-hämmare, se kapitel 11.3.2.3

Kombination av dabrafenib och trametinibt har utvärderats i en fas-II studie hos patienter med *BRAFV600*-muterat melanom med både symtomgivande och asymtomatiska hjärnmetastaser, med eller utan tidigare strålbehandling [291]. I interimsanalysen rapporterades en responsfrekvens mellan 44 % och 60 %. Hos patienter med *BRAFV600E*-muterat melanom med asymtomatiska hjärnmetastaser som inte tidigare fått strålbehandling mot hjärnmetastaserna var responsfrekvensen 58 % med en responstid på 5,6 månader i median. Den intrakraniella effekten av *BRAF*- och MEK-hämmare (> 90% dabrafenib och trametinib) har även rapporterats i en retrospektiv studie (real-world data). Encorafenib och binimetinib har enbart utvärderats i en fall-serie 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 hjänrmetastaseringhar genomförts. Enligt vad som framgår av stuierna ovan 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

Evidens och 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 [292]. 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 [292].

Remissversion

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 [293] och dessutom bättre livskvalitet [294]. 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 [294].

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 nitrosoureaföreningar, platinumpreparat, vinka-alkaloider och taxaner [292]. 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 [295].

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 [292, 296]. 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 [297].

11.3.4.5 Andra linjens behandling

Evidens och rekommendationer

- 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.

Remissversion

Ett vaccin uppbyggt av allogena T-cellslinjer har registrerats i Kanada för patienter med avancerad sjukdom efter det att en fas III-studie visat bättre livskvalitet för de patienter som vaccinerades jämfört med den grupp som fick cytostatikabehandling [298].

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 [299, 300]. Det går att ytterligare förbättra behandlingseffekten genom att lägga till helkropps-strålbehandling, men till priset av ökad toxicitet [301].
Världen över pågår ett 20-tal studier med autologa T-celler, med totalt 800 patienter [302]. 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 immun-checkpointhämmare, 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 [303].

Cytostatikabehandling rekommenderas inte under första trimestern på grund av ökad risk för kongenitala missbildningar och är inte alls eller mycket begränsat studerat vid graviditet [304].

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 [305].

Strålbehandling vid graviditet kan innebära risk för barnet, bland annat korrelerat till stråldosen, strålfältets närhet till fostret och gestationsåldern [304].

Remissversion

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 hon eller han remitteras till 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 till 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 reproduktionsmedicinsk specialist för ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder. Det finns dock begränsad kunskap om hur fertiliteten påverkas av godkända immuncheckpointhämmare och målsökande terapier. 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

11.3.7.2.1 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 nivolumabre [223, 255, 306, 307]. Endokrinologiska immunrelaterade biverkningar är dessutom betydligt vanligare hos premenopausala kvinnor jämfört med både postmenopausala kvinnor och män [308]

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 kombinationsimunterapi [223, 255, 306, 307, 309]. Hypotyreos (i normal population) påverkar

Remissversion

kvinnlig fertilitet då störningar i sköldkörtelhormonerna påverkar menstruationscykel och ägglossning samt ökar risken för missfall [310]. Sköldkörtelhormonsubstitution (i normal population) återställer oftast fertiliteten[310]

Hypofysit är en mindre vanligt förekommande biverkan (1-2 % med PD-1-hämmare i monoterapi och ca 5 % med kombinationsimmunterapi) [223, 255] men kan ha en betydande påverkan på kvinnors fertilitet, [311, 312] . Hypofysens sekretion av LH och FSH, som är nödvändiga för en normal menstruationscykel och graviditet, påverkas ofta vid hypofysit, [306, 307, 311, 312]. 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, [311, 312] .

Djurstudier har visat att immuncheckpointhämmarnas antikroppar kan binda till vävnader i äggstockarna, vilket potentiellt kan påverka könsceller och fertilitet [313-315]. Djurstudier har även visat att antikropparna passerar över placentan till fostret och att höga doser av nivolumab och ipilimumab kan orsaka missfall [313, 315]. Sannolik verkningsmekanism är att dessa läkemedel som ökar immunsystemets kapacitet att känna igen och attackera främmande celler därigenom kan öka risk för avstötning av foster [313] . 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 [316, 317]. Inga reproduktionstoxikologiska studier är gjorda med pembrolizumab [313].

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 [318-321]. 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 [313].

Det finns inga studier av om någon av de godkända checkpointhämmarna utsöndras i bröstmjölk men eftersom det är känt att andra antikroppar kan utsöndras i bröstmjölk kan en risk för barnet inte uteslutas [316, 317].

11.3.7.2.2 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[313]. Hypotyreos (i normal population) kan påverka manlig fertilitet och t.ex. orsaka minskad spermakvalitet [322]. Hypofysit kan ha en betydande påverkan på mäns fertilitet då hypofysens sekretion av LH- och FSH-hormonerna ofta påverkas, med minskade testosteronnivåer och erektil dysfunktion och minskad spermakvalitet som följd [313]. 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 [313-315].

Remissversion

11.3.7.3 Målriktad terapi (*BRAF*- och MEK-hämmare)

11.3.7.3.1 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 [323-327] . Det sågs även toxiska effekter på foster där honan exponerats för dabrafenib, trametinib, enkorafenib eller binimetinib [323-327].

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 [328, 329]. 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 bröstmjölk men det är inte osannolikt att de små molekyler som dessa läkemedel utgör kan utsöndras. Risk för barnet kan därför inte uteslutas.

11.3.7.3.2 Manlig fertilitet

Djurstudier har visat att testiklarna skrumpnat vid exponering för dabrafenib, trametinib och kobimetinib [323-327]. I de fallrapporter som hittills publicerats finns en man där tydlig försämring i spermakvalitet noterades efter det att behandling med dabrafenib och trametinib initierades [330]. Hos ytterligare en man som behandlats med dabrafenib och trametinib sågs marginell påverkan på spermakvalitet, men denna man kunde trots detta, under pågående behandling, på naturligt sätt bli far till ett friskt barn som föddes efter en fullgången graviditet [331]. 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 [330]. Även om dessa fallbeskrivningar är intressanta så är de för få för att man ska kunna dra några slutsatser om läkemedlens reproduktiva säkerhet.

Remissversion

KAPITEL 12

Strålbehandling

12.1 Adjuvant strålbehandling

Evidens och rekommendationer

- 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 lokalrecidiv 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 % [332, 333]. 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 [334, 335]. 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

Remissversion

beakta vid axillengagemang är om den dominanta sidan är drabbad i och med att eventuella biverkningar då får större betydelse.

12.2 Palliativ strålbehandling

Evidens och rekommendationer

- 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) [336].

Vid skelettmetastaser finns evidens för att ge strålbehandling i smärtlindrande syfte, oftast i en dos om 8 Gy, men olika fraktioneringsmönster har använts [337, 338]. 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 [304].

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 [339-344].

En retrospektiv multicenterserie [345] 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. När risken 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 [346].

Remissversion

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 kapitel 12.3 om hjärnmetastaser.

12.3 Strålbehandling av hjärnmetastaser

Evidens och rekommendationer

- 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 (IPÖ) 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 [347, 348]. 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 strålvolym och radikalitet [349-353]. Vid enstaka (≤ 4 st) små (≤ 3 cm) metastaser kan stereotaktisk strålbehandling ges mot samtliga metastaser; slutdos och fraktionering beror på strålvolym och teknik [354-356]. Flera retrospektiva studier har rapporterat goda resultat med stereotaktisk strålbehandling, även vid > 4 metastaser och detta kan därför övervägas i selekterade fall [357-360].

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) [361].

Enstaka serier med stereotaktisk strålbehandling mot hjärnmetastaser under pågående behandling med *BRAF*-hämmare har inte påvisat ökade biverkningar [362].

Stereotaktisk strålbehandling mot hjärnmetastaser i samband med PD-1- eller CTLA-4-hämmare har inte gett ökade immunrelaterade biverkningar [363-367].

Remissversion

Radiologiska förändringar såsom pseudoprogress 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 [368-373]. Pseudoprogress och strålnekros som kan vara svåra att skilja från äkta progress, bör vid tveksamhet diskuteras på MDK.

Remissversion

KAPITEL 13

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

- Specialister i palliativ medicin samt sjuksköterskor i palliativ omvårdnad kan vid behov 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 sjuksköterskor i palliativ omvårdnad 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 som endast allmän palliativ vård (tex via primärvården och/eller onkologen eller kirurgen) eller om man även skall remittera till 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 anhöriga inte är tillräckligt

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 så bör patienten och närstående erbjudas ett brytpunktssamtal.

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

Remissversion

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 [374, 375].

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 webplats.

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 [376, 377]. Ofta är det ordet ”cancer” som ger en chock, och det är svårt att i detta skede ta in den information som ges [376, 378]. Patienter och närstående bör därför erbjudas att en kontaktsjuksköterska är med vid beskedet för att kunna ge

Remissversion

stöd, följa upp vad som sagts och förklara vad som kommer att ske framåt [378]. Se i övrigt kapitel 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 patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer om Min vårdplan på RCC: webplats. Min vårdplan bör erbjudas i pappersform eller digitalt och bör följa patienten mellan vårdgivare.

För patienter med tunna melanom som inte ingår i uppföljning behöver den individuella vårdplanen direkt innefatta information om egenvård avseende egenkontroll av huden och sunda solvanor.

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, och har generellt sett litet behov av rehabiliteringsinsatser, men det är viktigt att vara medveten om att behovet 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 [376, 378-380]. 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 [381].

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.

Remissversion

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 [382, 383]. Se vidare vårdprogrammet för Cancerrehabilitering. Vid melanom är det värdefullt att bedöma oro och ångest [384, 385] och identifiera dem med behov av psykosocialt stöd också i uppföljningsskedet. Validerade hälsoskattningsinstrument kan underlätta för att fånga patientens behov av stöd och rehabilitering, se RCC:s webplats och för att bedöma ångest och depression mer specifikt används Hospital Anxiety and depression scale (HADS) [386].

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 §.

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 kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. 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 samhälleliga rättigheter eller vilken vårdinstans patienten ska vända sig till vid frågor eller upptäckt av nya misstänkta hudförändringar.

Läs mer i vårdprogrammet för cancerrehabilitering

14.7 Psykosociala aspekter vid melanom

Diagnosen malignt melanom skapar ofta både rädsla och ångest hos patienter och närstående [387, 388]. 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 [389]. Ärr som inte motsvarar patientens förväntningar kan upplevas som särskilt stressande [390].

Ett flertal studier har visat att känslomässigt och socialt stöd upplevs vara den mest betydelsefulla hjälpen när man drabbas av en cancerdiagnos [391-394]. Patienternas psykosociala behov är stora och uppmärksammas ofta inte av sjukvården. Framför allt gäller detta behovet av information

Remissversion

om sjukdomen och behandlingen. Patienter och närstående har också behov av att få information om sina samhälleliga 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 [378]. 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 sunda solvanor [393].

Den process människan genomgår efter avslutad behandling utmärks bland annat av rädsla för återfall och eventuellt av fysiska begränsningar relaterat till cancern 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 [395-398].

För ytterligare information avseende psykosociala aspekter, se nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering

14.8 Sex och samlevnad

Sexuell hälsa är så mycket 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 [376]. Samtal om sex och samlevnad 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 eventuellt hens partner bör, när det är aktuellt, informeras om att samliv och sexualitet kan påverkas av behandlingen, och att oro och nedstämdhet är vanligt vid cancerdiagnos. För specifika rekommendationer med tanke på risker vid graviditet med onkologisk behandling, se kapitel 11.3.7 och i Vägledning för cancer under graviditet.

För ytterligare information samt definition av sexualitet, se aktuellt kapitel i vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

Remissversion

KAPITEL 15

Specifik omvårdnad och rehabilitering vid melanom

15.1 Omvårdnad i samband med kirurgi

15.1.1 Kirurgi vid lymfkörtelutrymning i huvud-halsområdet

Efter operationen har patienten ett eller två aktiva dränage på halsen som tar hand om överflödig 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 portvaktskörtelbiopsi på halsen behöver inte alltid dränage användas.

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

15.1.2 Kirurgi vid axill- och inguinalutrymning

Dränage läggs in i sårhålan för att ta hand om överflödig sår- och lymfvätska. Dränaget kan avlägsnas poliklinisk. Även enbart portvaktskörtelbiopsi (där dränage inte används) ger en del övergående komplikationer (axillen 5 % och ljumsken 14 %) som sårinfektion, blödning och serom [399]. 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. En fysioterapeut bör postoperativt träffa patienten och tillsammans med patienten gå igenom träningsprogrammet för axelrörligheten och inleda träningen med att rörligheten tas ut till smärtgränsen. Patienten bör informeras om risken för besvär med lymfsträngar och nedsatt känsel i och runt axillen. Patienten bör följas upp hos fysioterapeut [206] cirka 4–6 veckor efter operation för kontroll av rörligheten samt bedömning av tidiga tecken på lymfödem.

Remissversion

15.1.3 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 småsår eller insektsbett, och patienterna bör ha låg tröskel för att uppsöka sjukvård vid misstänkt begynnande infektion.

Lymfödem är den vanligaste senkomplikationen och risken för att utveckla kroniskt lymfödem uppges till 33 % för nedre extremiteter [400] och 9 % för övre extremiteter [401], men kan öka till ca 50 % vid tillägg av axillär strålbehandling [402]. 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 [401].

För information om behandling av lymfödem, se Svensk Förening för Lymfologi och vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

15.2 Omvårdnad i samband med immunterapi

Rekommendationer

- Patienterna bör 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 bör 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

Immunterapi vid metastaserat melanom ges adjuvant eller i palliativt syfte. För info om doser, intervall etc., se kapitel 11 Systemisk 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 till

Remissversion

följsamhet med behandlingen [403-405]. Att fråga patienten och de närstående om deras förväntningar innan behandlingsstart har visat sig vara en viktig del i patientutbildningen [406].

Patienten bör få muntlig och skriftlig information om behandlingen och biverkningar av kontaktsjuksköterskan inför behandlingsstart. Ett patientkort med information om immunterapi att förvara i väskan eller plånboken för att kunna visa upp vid behov i kontakt med sjukvård bör delas ut. 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 [405, 407, 408].Vissa biverkningar kan vara livshotande om de inte åtgärdas i tid.

Inför varje ny behandling bör kontaktsjuksköterskan eller den behandlande läkaren följa upp patienten avseende biverkningar och blodprovssvar. Ett strukturerat bedömningsstöd och CTCAE-skalan för gradering av symtom rekommenderas både vid symtomkontroll i samband med återbesök och via telefonuppföljning.

Immunterapin har generellt sett signifikant mindre biverkningar än cytostatika [409]. Kombinationsbehandling ger betydligt mer biverkningar än singelbehandling. Det är oklart varför det varierar mellan individer [410].

Fatigue är en av vanlig biverkning vid immunterapi och kan påverka livskvaliteten och det dagliga livet påtagligt [405, 409] Fatigue kan ha ett flertal olika orsaker. Det är viktigt att utesluta infektion, eller annan behandlingsbar orsak använd VAS / NRS för att kvantifiera besvären Upplevelsen av fatigue ökar ofta när behandlingen ges i kombination, vid avancerad cancersjukdom, vid samsjuklighet och vid samtidig hormonell påverkan. För hantering och rekommendationer se, vårdprogrammet för Cancerrehabilitering.

För vidare vägledning kring biverkningar vid immunterapi se nationella regimbiblioteket; Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi och checkpointhämmare, och de nya dokumenten som främst vänder sig till sjuksköterskor, Bedömningsstöd för biverkningar vids imunterapi och Omvårdnad vid kortisonbehandling vid immunterapi.

Hantering av biverkningarna behöver vara ett teamarbete mellan patienten, kontaktsjuksköterskan och den behandlande läkaren. Det finns en risk att patienter underrapporterar symtom på grund av rädsla för att inte få behandling [407, 411].

Det är viktigt att känna till att patienten kan få biverkningar långt efter avslutad behandling, och behöver följas upp med regelbunden blodprovstagning och kontroller upp till ett år efter avslutad terapi.

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

Remissversion

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:

- Fatigue, hudbiverkningar, feber, illamående med matleda, håravfall

15.3.1 Symtommonitorering och patientinformation

Se kapitel 11.3.2 för behandlingsbeskrivning och Nationella regimbiblioteket, antitumorala regimer

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. 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 [412, 413].

Biverkningar av *BRAF*- och MEK-hämmare omfattar bland annat feber, fatigue, klåda, hudförändringar, illamående med matleda, alopeci och hand-fotsymtom med ömma förtjockningar under fötterna och i handflatorna [263, 265, 270, 271, 414].

15.3.2 Fatigue

Fatigue är en vanlig biverkan vid perorala kinashämmare [415]. För hantering och rekommendationer, se nationellt vårprogram för cancerrehabiliterig

15.3.3 Hudbiverkningar

Hudbiverkningar i form av utslag, torr hud och klåda är vanliga, se Nationella regimbiblioteket

Hudbiverkningen hand-fotsyndrom (HFS) är ofta inte livshotande, men har ofta en negativ inverkan på patientens livskvalitet [416].

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 ljustoxicitet även genom

Remissversion

fönsterglas, och patienten rekommenderas att använda solskydd med solskyddsfaktor 50 eller mer för kroppen samt solglasögon [263, 414].

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.

Mer info finns i broschyr framtagen av Radiumhemmet i Stockholm.

15.3.4 Feber

Rekommendationer

Vid feber i samband med BRAF- och/ eller MEK-hämmare måste infektion uteslutas

- Konsultera alltid läkare.

Uppmärksamma om patienten har infektionssymtom, annan påverkan såsom; frossa, illamående, dålig urinproduktion, andnöd, förändrat vätskeintag och nedsatt allmäntillstånd. Handläggning i övrigt beslutas i varje enskilt fall av läkaren [412].

15.3.5 Mag- och tarmbiverkningar

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

Hantering av biverkningar: Bedöm vätske- och nutritionsstatus. Konsultera läkare för lämplig antiemetikabehandling. För egenvårdsråd vid illamående, se 15.4.1.

15.3.6 Ledvärk

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

15.3.7 Ögonbiverkningar

Om patienterna behandlas med kombinationsbehandling med BRAF- och MEK-hämmare bör man vara observant på synändringar [417]. Patienten bör få rekommendationen att vara uppmärksam på eventuella ögonsymtom och direkt vid symtomdebut kontakta sjukvården för en bedömning [412].

Remissversion

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 kapitel 11.3.4. Olika omvårdnadsproblem kan uppkomma vid cytostatikabehandling såsom exempelvis nedsatt aptit, mukosit, illamående, hudbiverkningar, håravfall och neuropatier och fatigue.

Avseende nutritionsproblem och biverkningar se Nationellt vårdprogram för Cancerrehabilitering.

15.4.1 Illamående

Rekommendationer

- Utför en individuell riskbedömning innan cytostatikabehandling.
- Informera om antiemetikabehandling.
- Utvärdera insatt antiemetikabehandling inför nästa kur och justera vid behov.

Egenvårdsråd: Ät små mål ofta, undvik fet mat, salt mat kan dämpa illamåendet, torr och knaprig mat såsom rostat bröd och kex kan vara bra att inta vid illamående på morgonen innan patienten stiger upp.

Se Nationella regimbiblioteket, rekommendationer vid illamående

Patientbroschyr om cytostatika från Cancerfonden

15.5 Omvårdnad i samband med strålbehandling

Rekommendationer:

- Använd en bedömningsskala för att gradera hudreaktionen, exempelvis RTOG
- Inspektera det bestrålade området dagligen
- Hel hud smörjes dagligen med mjukgörande, fuktgivande kräm/lotion
- Huden som bestrålas bör vara kladdfri (smörj inte direkt innan strålbehandlingen)
- Eventuell klåda mäts med VAS/NRS och i första hand används fuktgivande kräm mot klådan
- Rekommendera löst sittande kläder för att undvika skav på huden
- Rekommendera elektrisk rakapparat istället 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 i varierande omfattning och intensitet. Svårighetsgraden beror 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 efter avslutad behandling. Det är viktigt att omläggning av hudreaktion sker fortlöpande och patienten kontaktar vården vid tecken på infektion. Hudområdet bör inspekteras dagligen samt bedömas med till exempel WHO-skalan [418].

Remissversion

15.5.1 Strålbehandling vid hjärnmetastaser

Vid strålbehandling kan svullnad uppkomma kring metastaserna, vilket kan leda till att patienteten, får förvärrade eller nya neurologiska symptom. Kontakta läkare vid försämring, avsvällande läkemedel kan behövas. Se kapitel 12.3Strålbehandling av hjärnmetastaser och nationellt vårdprogram för tumörer i hjärna och ryggmärg, kapitel 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 och en symtomatisk lokal sårbehandling 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 kroppslokalisationer, se kap 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-hals området. . Också effektivt för att kontrollera blödning från tumörsår [419].

Remissversion

KAPITEL 16

Egenvård

Rekommendationer

- Alla melanompatienter 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 operationsärret och inspektera hela huden för att se om nya nevi/pigmentförändringar, knutor eller andra avvikande hudförändringar uppkommit.
- Känna efter förstorade lymfkörtlar i armhålor, ljumskar och på halsen, i synnerhet bör det lymfkörtelområde som dränerar primärtumörområdet undersökas. Det görs lättast när patienten tvålar 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 primärvårdsspecialist.

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, 174, 420]Patienten uppmanas efter en melanomdiagnos att ta för vana att undersöka huden själv en gång i månaden.

Remissversion

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. Som hjälp för att veta hur länge man varit i solen kan appen ”Min soltid” användas.

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. För mer information på strålsäkerhetsmyndighetens hemsida. Här finns också appen ”Min soltid” för nedladdning.

16.3 Levnadsvanor

Rekommendationer

- Alla patienter bör tillfrågas om sina levnadsvanor såsom tobaksbruk, alkohol, matvanor och fysisk aktivitet.Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning.
- Patienten bör rekommenderas att vara restriktiv med alkohol under alla typer av cancerbehandling.
- Patienten bör informeras om vikten av fysisk aktivitet efter förmåga, både konditionsträning och styrketräning, för fysisk funktion och emotionellt välbefinnande.

Socialstyrelsens 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 Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor och har anpassats för personer som har eller har haft cancer. Broschyren kan vara ett bra stöd vid samtal med patienterna kring levnadsvanor

Remissversion

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 [421-427]. 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 [421]. 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 [428-430].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan 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 [431, 432]. Broschyren om Komplementär och alternativ medicin (framtagen av RCC) kan användas som stöd vid samtal med patienten.

Forskning visar att antioxidanter kan öka risken för att melanom bildar metastaser. Se strålsäkerhetsmyndigheten Patienter som får systemisk onkologisk behandling bör undvika kosttillskost och hälsoskottpreparat pga att det är oklart om de påverkar risken för biverkningar eller effekten av behandlingen. Patienten rekommenderas istället att äta 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

Remissversion

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 melanommetastaser, strålbehandling samt adjuvantr/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.

Remissversion

17.1 Syftet med uppföljning

I och med att nya, effektiva systemiska behandlingar etablerats på senare år (se kapitel 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 stödjs av Svenska melanomstudiegruppen (SMSG), för patienter som opererats primärt för eller som haft återfall för 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 stadieindelning av melanom eller eventuella förebyggande behandlingar.

Syftet med uppföljning av cancerpatienter och även patienter med melanom brukar anges som 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 [433-435]. 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 [436-438]. 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 [435]. Riskerna för återfall är lika liten i alla stadierna efter 8 år. Portvaktskörtelbiopsi 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 [380]. Kontroller på fel nivå kan orsaka nackdelar och psykosociala besvär, liksom om patientens behov av emotionellt stöd inte tillgodoses [439].

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.

Remissversion

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

Evidens och rekommendationer

- 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 är främst beroende 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 kapitel 4.1.3) [13]. Sedan införandet av portvaktskörteldiagnostiken 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.

Remissversion

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 en sammanfattande 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 livslångt 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).

Remissversion

KAPITEL 18

Underlag för nivåstrukturering

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 som primärvårdsspecialist, dermatologer, kirurger, onkologer, patologer och röntgenologer. Annan specialiserad personal som 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 +/-portvaktskörtelbiopsi bör ske inom specialistsjukvården, se även kapitel 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 centraliserad till universitetssjukhusen. Isolerad hyperterm perfusion är centraliserad till en vårdgivare, se kapitel 10.3.4 om ILI/ILP.

De centra och kirurger som utför portvaktskörtelbiopsi bör uppnå kriterierna att varje centrum ska ha utfört > 30 fall med portvaktskörtelbiopsi för melanom med > 85 % precision, och att varje enskild kirurg ska ha utfört > 15 portvaktskörtelbiopsier för melanom. Det är av yttersta vikt att varje enhet som utför portvaktskörtelbiopsier för melanom aktivt följer sina resultat avseende hela vårdkedjan för att säkerställa god kvalitet.

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

Avancerad behandling av metastaserat melanom bör bedrivas vid specialiserade kliniker, där det finns tillräckliga kunskaper och resurser för att hantera de svåra överväganden och komplikationer som kan uppstå samt möjlighet för patienterna att ingå i kliniska behandlingsstudier, se kapitel 11Systemisk behandling

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

Remissversion

KAPITEL 19

Kvalitetsregister

19.1 Svenska Hudmelanomregistret (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. Registret startade 2003 då prospektiva data från landets regioner samlades in och sammanställdes. Den första nationella sammanställningen för åren 1990–1999 är publicerad i Cancerregistret 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.
En årlig nationell rapport ger sammanfattande statistik över registrets kvalitetsindikatorer med jämförelser på sjukvårdsregional, regional och även sjukhusnivå. Utdata presenteras även löpande på flera sätt, både utanför och innanför inlogg 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, melanomlokalisation, morfologi, stadium, prognostiska faktorer (tumörtjocklek, förekomst av ulceration och regionala lymfkörtelmetastaser) och överlevnad.

Inklusionskriterier
Invasiva maligna melanom

Exklusionskriterier
Ögonmelanom, Mucosala melanom, melanom in situ samt gravt dysplastiska nevi

Remissversion

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 ej 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 tillförsta behandling registreras och mäts via SVF
Tid från diagnostisk åtgärd till besked om cancern	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 ≤ 1,0 mm.	
Andelen patienter med melanom som fått rekommenderad portvaktskörtelbiopsi	

19.3 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.
Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.
För ytterligare information se RCC:s webplats

För de tillstånd som beskrivs i detta vårdprogram så ingår inte Ögonmelanom, Mucosala melanom, Melanom in situ samt gravt dysplastiska nevi i kvalitetsregistret. För dessa behöver separat A-anmälan upprättas elektroniskt via CanINCA eller på blankett.

Remissversion

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/.

Remissversion

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, Rupprecht 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.

Remissversion

30. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butille JA, Badenas C, Plana E, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;67(1):e17-27.
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, Hoiom V, Jonsson G, Tuominen R, Ingvar C, Borg A, et al. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. Journal of medical genetics. 2014;51(8):545-52.
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, Hoiom 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. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. Journal of photochemistry and photobiology B, Biology. 2001;63(1-3):8-18.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.

Remiss version

45. 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.
46. Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierod MB. Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016.
47. Elder DE. Thin melanoma. Archives of pathology & laboratory medicine. 2011;135(3):342-6.
48. 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.
49. Bergenmar M, Hansson J, Brandberg Y. Detection of nodular and superficial spreading melanoma with tumour thickness < or = 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Menzies A. Dermatoscopy. An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions. . Sidney: McGraw-Hill; 2003. 173 p.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

Remissversion

61. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. Archives of dermatology. 2006;142(9):1113-9.
62. 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.
63. 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.
64. SBU. Tidig upptäckt av symtomgivande cancer 2014 [Available from: http://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-utvarderar/Tidig-upptackt-av-symtomgivande-cancer/.
65. 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.
66. Slutrapport Teledermatoskopi mellan primärvårds- och hudspecialist: Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland; [Available from: https://www.cancercentrum.se/stockholm-gotland/cancerdiagnoser/hud-och-ogon/projekt-teledermatoskopi/.
67. 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.
68. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. The Lancet Oncology. 2002;3(3):159-65.
69. Elder D, Massi D, Scolyer R, Willemze R. WHO Classification of Tumours. 4th Edition ed: IARC; 2018.
70. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer research. 1969;29(3):705-27.
71. 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.
72. Grin CM, Rojas AI, Grant-Kels JM. Does pregnancy alter melanocytic nevi? Journal of cutaneous pathology. 2001;28(8):389-92.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Dillman RO, Vandermolen LA, Barth NM, Bransford KJ. Malignant melanoma and pregnancy ten questions. The Western journal of medicine. 1996;164(2):156-61.

Remissversion

78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Reintgen DS, McCarty KS, Jr., Vollmer R, Cox E, Seigler HF. Malignant melanoma and pregnancy. Cancer. 1985;55(6):1340-4.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Karlsson P, Boeryd B, Sander B, Westermark P, Rosdahl I. Increasing incidence of cutaneous malignant melanoma in children and adolescents 12-19 years of age in Sweden 1973-92. Acta dermato-venereologica. 1998;78(4):289-92.
88. 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.
89. Karlsson M. Sun Exposure, Prevalence and Localization of Common Melanocytic Naevi in Swedish Children. Solna: Institutionen För Medicin, Karolinska Institutet; 2015.
90. 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.
91. Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R, Mihm MC, Jr. Melanoma in children. The New England journal of medicine. 1995;332(10):656-62.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.

Remissversion

96. 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.
97. Spitz S. Melanomas of childhood. The American journal of pathology. 1948;24(3):591-609.
98. 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.
99. Mills O, Messina JL. Pediatric melanoma: a review. Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center. 2009;16(3):225-33.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.

Remissversion

111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Barnhill R, Piepkorn, M., Busam, K. Pathology of Melanocytic Nevi and Melanoma: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K; 2014. 664 p.
120. Elder DE, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. Pathology. 2004;36(5):428-34.
121. Kossard S. Atypical lentiginous junctional naevi of the elderly and melanoma. The Australasian journal of dermatology. 2002;43(2):93-101.
122. Elder DE. Melanoma progression. Pathology. 2016;48(2):147-54.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.

Remiss version

128. 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.
129. 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.
130. Ethun CG, Delman KA. The importance of surgical margins in melanoma. Journal of surgical oncology. 2016;113(3):339-45.
131. 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.
132. 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.
133. Utjés 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;66(3):438-44.
141. 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.
142. MelmarT Melanoma Margins Trial Investigating 1cm v 2cm Wide Excision Margins for Primary Cutaneous Melanoma (MelmarT) [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02385214.
143. 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.

Remissversion

144. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and new Zealand. In: MoHA G, editor. 2009.
145. 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.
146. Amersi F, Morton DL. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma. Advances in surgery. 2007;41:241-56.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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

Remissversion

Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(4):399-413.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.

Remissversion

173. Heenan PJ, Ghaznawie M. The pathogenesis of local recurrence of melanoma at the primary excision site. British journal of plastic surgery. 1999;52(3):209-13.
174. 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.
175. Gerschenwald. Staging sytems for cutaneos melanomain textbook of Melanoma. Editors martin Dunitz: London. 2004:172.
176. 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.
177. 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.
178. Greene G. AJCC cancer staging manual 6th ed. Springer New York. 2002.
179. NZGG. Clinical Practice Guidelines for the management of Melanoma in Australia and New Zeeland, N.Z.G Group Editor 2008. The Cancer Council Australia/Australian Cancer Network/ministry of Health, New Zeeland: Wellington. 2008.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. Koops HS, Vaglini M, Suciu 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

Remissversion

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.
188. Donnelly. Cutaneous malanoma: A national clinical guideline. 1 st ed 2003. Scottish Intercollegiate Guidelines Network:Edinburgh. 2003.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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-.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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-.
197. 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.
198. 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].
199. J.J. Luke1 PR, P. Queirolo3, M. Del Vecchio4, J. Mackiewicz5, V. Chiarion Sileni6, L. de la Cruz Merino7, M.A. Khattak8, D. Schadendorf9, G.V. Long10, P.A. Ascierto11, M. Mandala12, F. De Galitiis13, V. Sondak14, R.A. Scolyer15, J.M. Kirkwood16, K. Chen17, N. Ibrahim17, S. Ahsan17, A.M.M. Eggermont18. LBA3_PR - Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage II melanoma: Efficacy and safety results from the KEYNOTE-716 double-blind phase III trial OncologyPRO: ESMO; 2021 [cited

Remissversion

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.
200. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. The New England journal of medicine. 2017.
201. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandala 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. Eggermont AM, Suciu 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.

Remissversion

212. 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.
213. Loquai C, Schmidtmann 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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.

Remissversion

225. 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).
226. 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.
227. 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.
228. 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).
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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-.
238. 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-.
239. 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

Remissversion

of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(11):867-75.
240. 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-.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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).
246. Byeon S, Cho HJ, Jang KT, Kwon M, Lee J, Kim sT. Molecular profiling of Asian patients with advanced melanoma receiving check-point inhibitor treatment. ESMO Open. 2021;6:100002.
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, Posada L, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020:Jco2000605.
252. 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).
253. Schank TE, Hassel JC. Immunotherapies for the Treatment of Uveal Melanoma-History and Future. Cancers (Basel). 2019;11(8).

Remissversion

254. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. Nature reviews Clinical oncology. 2014;11(2):91-9.
255. 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.
256. 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.
257. 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).
258. 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.
259. Mandalà M, Merelli B, Massi D. PD-L1 in melanoma: facts and myths. Melanoma Manag. 2016;3(3):187-94.
260. 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.
261. Martya M. Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard OperatingProcedures of Electrochemotherapy) study: European Journal of Cancer; 2006.
262. 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.
263. 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.
264. 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.
265. 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.
266. 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.
267. 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.
268. 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.

Remissversion

269. 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.
270. 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.
271. 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.
272. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liszkay 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.
273. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay 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.
274. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay 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.
275. 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-.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. Kalinsky K, Lee S, Rubin KM, Lawrence DP, Iafrarte AJ, Borger DR, et al. A phase 2 trial of dasatinib in patients with locally advanced or stage IV mucosal, acral, or vulvovaginal

Remissversion

melanoma: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2607). Cancer. 2017;123(14):2688-97.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. Dummer R, Goldinger SM, Turtschi 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.
289. 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.
290. 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.
291. 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.
292. Lee SM, Betticher DC, Thatcher N. Melanoma: chemotherapy. British medical bulletin. 1995;51(3):609-30.
293. 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.
294. Patel PM, Suciu 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.
295. 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-naive patients with metastatic melanoma. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015;26(11):2267-74.

Remiss version

296. 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.
297. 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.
298. 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.
299. 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.
300. Besser MJ, Shapira-Frommer R, Treves AJ, Zippel D, Itzhaki O, Hershkovitz L, et al. Clinical responses in a phase II study using adoptive transfer of short-term cultured tumor infiltration lymphocytes in metastatic melanoma patients. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2010;16(9):2646-55.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. 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.

Remissversion

309. 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.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. Duma N, Lambertini M. It Is Time to Talk About Fertility and Immunotherapy. The oncologist. 2020;25(4):277-8.
314. 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.
315. 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.
316. FDA Food and Drug Administation. 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.
317. FDA Food and Drug Administation. 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.
318. 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.
319. 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.
320. Menzer C, Beedgen B, Rom J, Duffert CM, Volckmar AL, Sedlaczek 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.
321. 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.
322. Krajewska-Kulak E, Sengupta P. Thyroid function in male infertility. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:174.
323. FDA Food and Drug Administation. 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.
324. FDA Food and Drug Administation. 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.

Remissversion

325. FDA Food and Drug Administation. 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.
326. FDA Food and Drug Administation. 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.
327. FDA Food and Drug Administation. 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.
328. Maleka A, Enblad G, Sjörs G, Lindqvist A, Ullenhag GJ. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(11):e192-3.
329. 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.
330. 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.
331. 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.
332. 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.
333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. 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.
338. 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.

Remissversion

339. 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.
340. 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.
341. 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.
342. 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.
343. 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.
344. 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.
345. 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.
346. 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.
347. 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.
348. 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.
349. 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.
350. 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.
351. 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.
352. 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.
353. 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.
354. 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.

Remissversion

355. 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.
356. 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.
357. 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.
358. 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.
359. 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.
360. 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.
361. 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.
362. 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.
363. 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.
364. 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.
365. 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.
366. 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.
367. 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.

Remissversion

368. 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.
369. 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.
370. 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.
371. 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.
372. 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.
373. 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.
374. 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.
375. 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.
376. 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.
377. 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.
378. 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.
379. 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.
380. 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.
381. 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.

Kvalitetsversion

382. 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.
383. 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.
384. 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.
385. 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.
386. 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.
387. 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.
388. Moseholm E, Rydahl-Hansen S, Lindhardt BO, Fetters 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.
389. Kasparian NA. Psychological Care for People with Melanoma: What, When, Why and How? Seminars in oncology nursing. 2013;29(3):214-22.
390. 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.
391. 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.
392. 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.
393. 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.
394. 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.
395. Boyle DA. Psychological adjustment to the melanoma experience. Seminars in oncology nursing. 2003;19(1):70-7.
396. 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.

Remissversion

397. 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.
398. 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.
399. 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.
400. 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.
401. 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.
402. 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.
403. Lasa-Blandon M, Stasi K, Hehir A, Fischer-Cartlidge E. Patient Education Issues and Strategies Associated With Immunotherapy. Seminars in oncology nursing. 2019;35(5):150933.
404. Madden K, Kasler MK. Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer and Melanoma. Seminars in oncology nursing. 2019;35(5):150932.
405. 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.
406. 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.
407. 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.
408. 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.
409. 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.
410. 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.
411. 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.
412. 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.

Remissversion

413. 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.
414. 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.
415. 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.
416. 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.
417. 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.
418. Bånghammar A, Severin A-C. Hudvård- och sårbehandling till patienter i samband med extern strålbehandling. En litteraturstudie [Student thesis]2015.
419. 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.
420. 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.
421. 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.
422. 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.
423. 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.
424. 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.
425. 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.
426. 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.
427. 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.

Remissversion

428. 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.
429. 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.
430. 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.
431. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . Läkartidningen. 2005:102.
432. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter 2005:102.
433. 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.
434. Nieweg OE, Kroon BB. The conundrum of follow-up: should it be abandoned? Surgical oncology clinics of North America. 2006;15(2):319-30.
435. 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.
436. Jillela. The role for close follow-up of melanoma patients with AJCC stage I-III: a prelimary analysis: Proc Am Soc Clin Oncol; 1995. 14:413 p.
437. 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.
438. Ruark. Who detects the primary reccurence in stage I cutaneous melanoma: patient or doctor? melanoma Res. 1993;3 Supplement 1:441993.
439. 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.

Remissversion

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, RCC Stockholm Gotland

Norr

Zinaida Bucharbajava
dermatolog Norrlands Universitetssjukhus Umeå

Malin Jansson
kirurg, Norrlands Universitetssjukhus Umeå

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

Fredrik Östman, patientrepresentant Melanomföreningen

Mellansverige

Tinna Harper Arndottir
kirurg, Akademiska sjukhuset Uppsala

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

Remissversion

Gustav Ullenhag
professor, överläkare, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala,
RCC Uppsala Örebro

Stockholm Gotland

Ola Fridman Bengtsson
bitr. överläkare, PO Öron-näsa-halssjukdomar, Hörsel och Balans, Flödet för näsa-bihålesjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

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

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

Liselott Sahlberg, specilaistsjukköterska 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, RCC Stockholm Gotland

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

Sydöst

Sander Ellegård
ST-läkare Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset Linköping

Magnus Falk
specialist i allmänmedicin, Kärna Vårdcentral, Linköping

Helena Hansson
specialistsjuksköterska, Onkologiska kliniken Universitetssjukhuset Linköping

Katarzyna Lundmark
med.dr, överläkare, Klinisk patologi och genetik, Universitetssjukhuset i Linköping

Christina Berndes Sköldmark
Hudläkare, Länssjukhuset Ryhov Jönköping

Emma Starck,
överläkare, Kirurgkliniken, Västerviks sjukhus

Remissversion

Väst

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

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

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

Syd

Ana Carneiro
docent, överläkare, Onkologiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund, 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

Kari Nielsen
docent, överläkare i Dermatologi och Venereologi, Hudmottagningarna vid Skånes sjukhus nordväst, Helsingborg, & Skånes Universitetssjukhus (SUS), Lund.

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

KVAST-gruppen för hudpatologi

Anna Coter
överläkare, Klinisk patologi, Laboratoriemedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Iva Johansson
överläkare, Klinisk patologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

remissversion

Britta Krynitz
med.dr, överläkare, Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Katarzyna Lundmark
med.dr, överläkare, Klinisk patologi och genetik, Universitetssjukhuset i Linköping

Lena Mölne
med.dr, överläkare, Klinisk patologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Daniel Nosek
specialistläkare, Klinisk patologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Ismini Vassilaki
överläkare, Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; senior konsult patolog/dermatopatolog, Dermipath AB

Stödjande RCC Sydöst

Annika Asketun och Linda Joki
verksamhetsutvecklare, RCC Sydöst

Rasmus Mikiver
statistiker, RCC Sydöst

21.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Marianne Maroti, Karin Terstappen, Ulrika Stierner, Johan Hansson, Christian Ingvar

21.5 Jäv och andra bindningar

Lars Ny, Gustav Ullenhaug, Roger Olofsson Bagge, Hildur Helgadottir, 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.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått 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 har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från läkemedelsföretag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Xx
- Xx

Remissversion

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.

Remissversion

Remissversion

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se

Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom

Tillhörande nationellt vårdprogram för malignt melanom

2019-12-09

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2015	Version 1, framtagen av Svenska nätverket för familjärt melanom (SweFaM) och Svenska Melanomstudiegruppen (SMSG)
Augusti	Version 2, revision
Januari 2018	Version 3, ny mall med liten justering i flödesschemat
December 2019	Version 4 Mindre revision gjord av SweFaM

VI lägger till nya datum här och på förstasidan, efter remissgenomgången

Remissversion

Innehållsförteckning

Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom 4
Bakgrund 4
Syfte 4
Arbetsgrupp 4
Förekomst av familjärt melanom i Sverige 4
Definition av familjärt melanom 5
Kända melanomassocierade mutationer 6
Handläggning av melanomfamiljer 10
Familjeutredning/Pedigree 10
Vilka bör erbjudas test för CDKN2A-mutationer eller mutationer i andra gener? 11
Kontroller och screening 13
Kontroller och screening hos bärare av mutation i CDKN2A 13
Kontroller och screening hos bärare av mutation i BAP1 14
Familjer testade negativt för mutation i högrisk-gen samt familjer med okänt mutationsstatus **Fel! Bokmärket är inte definierat.**
Forskning 16
Registrering av melanomfamiljer 17
Familjekodnummer 18
Patientinformation tillgänglig via internet 19
Kontaktpersoner 20
SMSG: SweFaM– regionala kontaktpersoner 20
Referenser 23

Remissversion

BILAGA 1

Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom

Remissversion

Bakgrund

Syfte

Dokumentet riktar sig till vårdpersonal som möter och handlägger melanomfamiljer. Syftet är att:

- Ge en översikt över kunskapsläget för familjärt melanom.
- Ge riktlinjer för genetisk utredning och aktuell genetisk testning.
- Förbättra handläggande, kontroller och screening.
- Skapa enhetliga rekommendationer för omhändertagande av melanomfamiljer.

Arbetsgrupp

Detta dokument har utarbetats av Svenska nätverket för familjärt melanom (SweFaM), tidigare kallat DNS-gruppen. Nätverket består av representanter inom berörda yrkesgrupper (hudläkare, onkologer, kliniska genetiker, sjuksköterskor och genetiker) från samtliga sjukvårdsregioner.

Det har genom åren uppstått vissa regionala skillnader avseende vilka specialiteter som ansvarar för utredning, genetisk testning, uppföljning och screening av familjära melanom. Därför har SweFaM gruppen valt att i detta dokument konsekvent rekommendera vad som skall göras utan att specificera vilka arbetsgrupper som utför varje moment.

Förekomst av familjärt melanom i Sverige

Hudcancer är den snabbast ökande cancerformen i Sverige där incidensen av hudmelanom ökar med drygt 5 % årligen[1]. I Sverige diagnostiseras årligen över 4000 fall av hudmelanom [1]. Ärftlighet för hudmelanom förekommer hos ca 5% av dessa [2, 3]. Följaktligen diagnostiseras uppskattningsvis cirka 200 nya hudmelanomfall varje år inom melanomfamiljer. Dessutom blir nära biologiska släktingar till melanomfall inom melanomfamiljer ofta aktuella för utredning och uppföljning, således rör det sig årligen om fler individer i Sverige som kan beröras av detta vårdprogram.

Definition av familjärt melanom

Fram tills 2015, då nya riktlinjer publicerades, var definitionen av en melanomfamilj relativt öppen, det räckte med två biologiska släktingar med hudmelanom (invasivt eller in situ) i varje familj, oavsett släktskap. Kliniskt atypiska nevi skulle även finnas hos familjemedlemmarna och familjerna kallades för DNS-familjer (dysplastiskt nevus syndrom). På senare år har man infört mer stringenta kriterier för släktskap hos melanomfallen inom familjerna och man tar inte längre hänsyn till förekomst av kliniskt atypiska eller histologiskt bekräftade dysplastiska nevi. Orsaken till detta är dels att forskning har visat att nya melanom oftast ses inom familjer där det finns minst två förstagradssläktingar med melanom, oavsett övrigt hudstatus [4]. Nya primära melanom ses också oftast hos familjemedlemmar som tidigare har diagnostiserats med melanom [4, 5] Vad gäller DNS- begreppet, så vet man att kliniskt atypiska nevi ofta förekommer inom melanomfamiljer, men det har visat sig vara svårt att inkludera i definitionen av melanomfamiljer. Dels förekommer familjer med flera melanom där man inte ser kliniskt atypiska nevi och dels förekommer familjer med kliniskt atypiska nevi men utan association med melanom [6, 7].

Definition av familjärt melanom (observera att detta ej är samma kriterier som används för att avgöra om genetiska testningen ska erbjudas, se sidan 12):

1. Familj med melanom (invasiva eller in situ) hos minst två sinsemellan förstagradssläktingar* 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 tredjegradssläktingar***.
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 (adenocarcinom) (tre eller fler diagnoser krävs) hos individer i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-*, andra-** eller tredjegradssläktingar***

* ***Förstagradssläktingar***: *Biologiska föräldrar, syskon eller barn till indexpersonen*
** ***Andragradssläktingar***: *Biologiska mor/farföräldrar, föräldrars syskon, syskonbarn och barnbarn till indexpersonen.*
*** ***Tredjegradssläktingar***: *Biologiska kusiner, mor/farföräldrars föräldrar, mor- och farföräldrars syskon samt barnbarnsbarn.*

Definitionen av familjärt melanom enligt ovan är anpassad efter svenska förhållanden, men i övrigt baserad på rekommendationer från GenoMel (Melanoma Genetics Consortium), ett internationellt nätverk av forskare och vårdpersonal som arbetar med genetiska och ärftliga faktorer i melanom [8]. In situ melanom är inkluderade i definitionen, dels för att de betraktas som premaligna lesioner med hög potential att bli invasiva, dels för att man i dag i stor utsträckning diagnostiserar melanom i tidigare stadier. Tidigare diagnos tros bero på ökat medvetande om hudcancer i befolkningen och bättre diagnostiska hjälpmedel. De senaste 20 åren har vi i Sverige sett en fördubbling av incidensen gällande invasiva melanom men en fyrfaldig ökning av in situ melanom [9]. Andelen av dem som får fler än ett primärt melanom har även ökat mycket, på 60 talet var det under 1% som fick ytterligare melanom inom 10 år från första diagnosen, men nu är den siffran över 7% [10]

Remissversion

En ökad risk för bukspottkörtelcancer förekommer ofta inom melanomfamiljer med CDKN2A-mutation, vilket motiverar att bukspottkörtelcancer är inkluderad i definitionen. Eftersom det kan finnas anamnestiska osäkerheter vad gäller cancerdiagnoser ska diagnoser (melanom/ bukspottkörtelcancer) alltid vara verifierade i patologiutlåtande, eller i undantagsfall och i avsaknad av PAD, säkerställt i patientjournalen.

Kända melanomassocierade mutationer

Det finns nedärvda mutationer och varianter i kända gener som är associerade med ökad risk att insjukna i melanom. Dessa gener brukar indelas i så kallade hög- och lågpentransgener där penetrans innebär sannolikheten för att en individ med en viss genvariant ska insjukna. Bärare av nedärvda mutationer i högpenetransgener har hög risk för melanom och ofta även för annan cancer. Den högpenetransgen som i dag är bäst kartlagd är CDKN2A (Cyclin- dependent kinase 2A) som kodar för två olika proteiner (p16 och p14ARF) vilka fungerar som cellcykelregulatorer och tumörsuppressorer. I Sverige har cirka 10 % av alla familjer med konstaterad melanomärftlighet mutationer i CDKN2A, men det finns stora regionala skillnader [5, 11-13].De flesta svenska bärarna har samma founder-mutation (p.Arg112dup), vilket innebär att de är avkomlingar till den individ i vilken mutationen en gång i tiden ägde rum. Den högsta frekvensen av familjer identifieras i den Sydöstra regionen vilket antyder att den gemsamma anfadern eller anmodern var därifrån [13].

Hittills har vi i Sverige identifierat CDKN2A-mutationer i åtminstone 70 familjer, där antalet kända bärare per familj varierar mellan ett fåtal individer och upp till 30–40 familjemedlemmar. Medianålder för första melanomdiagnos hos CDKN2A-mutationsbärare är 39 år, vilket är avsevärt lägre än medianåldern för melanomdiagnos i den svenska normalbefolkningen [13].Inom de svenska CDKN2A-muterade familjerna har man dock inte haft några kända fall av melanom hos barn innan tonår och endast ett fåtal fall av melanom hos individer i sena tonåren. Risken för andra cancertyper verkar framför allt öka efter 30 års ålder [11].

I svenska studier på melanomfamiljer har man sett en sämre melanom-specifik överlevnad i familjer med CDKN2A-mutation [13-15] Den försämrade överlevnaden ses hos patienter med melanom som diagnostiserats innan deras familj identifierats och därmed innan patienten kommit in i kontrollprogram. Patienter med CDKN2A-mutation som diagnostiseras med melanom *efter* att deras familj identifieras har däremot inte försämrad överlevnad jämfört med icke-muterade. Detta tyder på att den dermatologiska uppföljning som erbjuds när familjerna identifieras leder till förbättrad överlevnad. I dag finns flera nya onkologiska behandlingsalternativ för patienter med avancerat melanom. Publicerade retrospektiva genomgångar har visat att dessa nya behandlingar, både immuncheckpointhämmare och BRAF- och MEK-hämmare har en bra effekt hos CDKN2A-bärare med spritt melanom [16, 17].

Bärare av den svenska CDKN2A-founder-mutationen (och även bärare av flera av de andra kända mutationerna i genen) har utöver melanomrisken, hög risk för bukspottkörtelcancer [11, 18-20] och man har även sett en betydande riskökning för cancer i lunga, struphuvud, munhåla/svalg, matstrupe och magsäck [11, 19, 21-23]. Det har visat sig att det inte bara är CDKN2A-mutationen som bidrar till ökad cancerrisk. Bärare som har rökt har ytterligare ökade risker att insjukna i cancer i luftvägar och övre matsmältningsorgan jämfört med bärare som inte har rökt [11, 24]. Vid 80 års ålder har cirka 95 % av foundermutationsbärarna diagnostiserats med någon form av cancer,
75 % med melanom och 75 % med andra cancerformer [11].

I en tidigare studie av cancerrisker hos bärare av den svenska founder-mutationen sågs höga risker för bröstcancer [18]. I den senaste svenska studien på cancerrisker hos mutationsbärare sågs endast en mindre (gränssignifikant) riskökning för bröstcancer och även en mindre ökning för livmoderhalscancer [11].

Individer tillhörande familjer där CDKN2A-mutation förekommer, men som själva ej är bärare,

Remissversion

har visat sig ha en viss överrisk för melanom[25]. Jämfört med normalpopulation är denna riskökning cirka 5-faldig, medan mutationsbärare har mer än 60-faldig riskökning för melanom [5]. Vad som orsakar denna riskökning är delvis oklart, men följande faktorer tros spela in: Selektionsbias (urvalsfel) då familjerna inte är identifierade populationsbaserat utan identifierade just för att det finns många melanomfall inom familjerna (där vissa melanom i själva verket är ”sporadiska”). Denna selektionsbias kan även leda till att de mutationsbärande familjer som identifieras har, jämfört med normalbefolkningen, andra modifierande gener, individer med ljusare hudtyper eller delade ogynnsamma solvanor [26], vilket ökar melanomrisken både hos mutationsbärare och hos icke- bärare inom familjerna. De CDKN2A-bärande familjer som identifieras kan även ha varianter i andra gener som ökar melanomrisken [26-28].

I Sverige och även i andra länder har det påvisats mutationer i genen BAP1 (BRCA1 associated protein 1) i familjer med fall av ögonmelanom och hudmelanom[29].Även andra cancertyper som mesoteliom och njurcancer förekommer oftare i dessa familjer[30].I Sverige har det hittills identifierats fyra familjer med denna mutation. I familjerna har det förekommit fall av melanom och ögonmelanom hos tonåringar. I ett fåtal (huvudsakligen icke-svenska) familjer har mutationer i CDK4, POT1, TERT-promotor, och MITF1 associerats med ärftligt melanom [31-34]. I familjer med mutationer i andra kända tumörsuppressorgener som PTEN, BRCA2, RB1, TP53 kan det även förekomma något ökade risker för melanom, men dessa cancersyndrom domineras av andra tumörformer [35-38].

Det finns även kända så kallade lågpenetransgener som har varianter, single nucleotide polymorphisms (SNP:s), vilka ger en viss riskökning för melanom. De flesta kända lågpenetransgenerna är involverade i cellens pigmenteringsmekanismer. Exempel på lågpenetransgener är MC1R, ASIP, TYR och TYRP1 i vilka SNP:s som är kopplade till ökad melanomförekomst, ofta även associeras med blå/grå/grön ögonfärg, blond/röd hårfärg samt en ljusare hudfärg och fräknar. [39] Lägre grad av evidens finns även för en koppling mellan melanomförekomst och SNP:s i gener inom DNA-reparation, immunrespons, cellmetabolism och vitamin D-receptor samt förekomst av pigmentnevi [40]. En ökning av vissa SNP:s i t.ex. MC1R (Melanocortin 1 Receptor) ses inom melanomfamiljer och påverkar melanomrisken hos familjemedlemmarna [41]. Eftersom SNP:s i lågpenetransgener har låg penetrans) och är relativt vanliga i normalpopulationen finns ännu inga kliniska rekommendationer för testning av dessa varianter hos individer eller familjer.

I majoriteten–av alla melanomfamiljer identifieras ingen högpenetransmutation. I en analys av 154 svenska melanomfamiljer som inte har CDKN2A-mutationer, sågs ökad risk för melanom och skivepitelcancer i huden, men inte ökad risk för annan cancer [5]. Familjemedlemmar som själva hade melanom hade ca 55-faldig riskökning för att få ytterligare melanom medan melanomfallens förstagradssläktingar som inte haft melanom när familjen identifierades, hade jämfört med normalbefolkningen, en ca 7-faldig prospektiv risk att få melanom. Denna grad av riskökning sågs både i familjer med två melanomfall när familjen identifierades och hos familjer med fler affekterade medlemmar. Medianålder för första melanomdiagnos hos individer i familjer utan CDKN2A-mutation är cirka 50 år, vilket är tidigare än i normalbefolkningen, men cirka 10 år senare än hos fall i familjer med CDKN2A-mutation. Skivepitelcancer i huden är liksom melanom starkt associerad med hud-, ögon- och hårfärg samt SNP:s i pigmentgener samt med UV-exponering. Även i melanomfamiljer är skivepitelcancer i huden vanligast förekommande i högre åldrar [5]. Det är osäkert om basalcellscancer också förekommer i högre utsträckning i melanomfamiljer, men den kliniska erfarenheten är att basalcellscancer och skivepitelcancer i huden ofta går hand i hand. Eftersom de flesta kända mutationer i högpenetransgener och andra tumörsuppressorgener är associerade med ökad risk för andra tumörer är det troligt att majoriteten av melanomfamiljerna utan CDKN2A-mutation inte är bärare av andra högriskmutationer utan mera sannolikt att det rör det sig om en ansamling av lågpenetransvarianter och/eller likheter i miljöexponering (solvanor) inom familjerna [5, 42]. Det föreligger således ofta en multifaktoriell bakomliggande genes, med flera olika lågpentransvarianter, pigment- och nevusfenotyp samt UV-exponeringsmönster. Forskning pågår både i Sverige och internationellt för att identifiera ytterligare nedärvda mutationer och SNP:s

Konsensversion

associerade med ökade risker för melanom.

Genomgång av svenska melanomfamiljer 2015–2020

SweFaM genomförde en utvärdering av CDKN2A-testningen i Sverige under åren 2015–2020, vilken inkluderade 403 familjer [13]. Specifikt undersöktes frekvens av CDKN2A-mutation i familjerna beroende på antal melanom, yngsta insjuknandeålder i familjen samt förekomst av bukspottkörtelcancer. Målsättningen var även att denna genomgång skulle vara en grund för att se över de nationella riktlinjerna för CDKN2A-testning. Nedan sammanställs de redovisade resultaten och argument för ändring i rutiner kring CDKN2A-testning:

Familjer med två melanomdiagnoser: Sammanställningen visade att i familjer med enbart två diagnoser av melanom (det första diagnostiserat före 55 års ålder) hos förstagradssläktingar och ingen bukspottkörtelcancer (”rena” melanomfamiljer), var mutationsfrekvensen 1 av 113 (0,9 %). Den enda dylika mutationsbärande familjen hade två exceptionellt unga fall (båda före 30 års ålder). Slutsatsen av denna genomgång var att ”rena” melanomfamiljer med enbart två melanomdiagnoser, ej regelmässigt ska testas för CDKN2A, om det inte finns andra faktorer, som mycket ungt insjuknande.

Sporadiska multipla primära melanom: Hos individer med multipla sporadiska (icke-familjära) primära melanom identifierades ingen med CDKN2A-mutation (0 av 30 testade). I en tidigare svensk studie som inkluderade 131 sporadiska multipla primära melanom så var det ett fall (0,8 %) med en mutation, vilken inte var den vanliga svenska founder-mutationen[15]. Individer med multipla sporadiska primära melanom (utan anamnes på melanom eller bukspottkörtelcancer i släkten) bedöms således inte behöva genomgå CDKN2A-testning, då risken sannolikheten för mutation bedöms som mycket låg.

Insjuknandeålder: Tidigare har det inte varit något ålderskriterium gällande melanominsjuknandet om det varit minst tre melanomdiagnoser hos minst två familjemedlemmar. I genomgånget material var det 193 dylika ”rena” melanomfamiljer (utan bukspottkörtelcancer) med minst tre melanom. Av dessa var det 30 som hade sitt första melanominsjuknande vid 55 års ålder eller senare och 163 före 55 års ålder. I familjerna med äldre insjuknande var det ingen (0,0%) med mutation medan det i familjerna med yngre insjuknande var tio (6,1%) som hade CDKN2A-mutation. Utifrån detta bedöms det att ”rena” melanomfamiljer som inte har någon som fått melanom före 55 års ålder, i regel inte ska behöva CDKN2A-testas.

Familjer med enbart bukspottkörtelcancer: I genomgånget material fanns det fem familjer som hade CDKN2A-testats för att de hade minst tre fall av bukspottkörtelcancer men utan någon melanomdiagnos. Ingen av dessa hade CDKN2A-mutation. Slutsatsen är att familjer som har multipla fall av bukspottkörtelcancer (men ej melanom) ska ej primärt testas för enbart CDKN2A, utan istället utredas för familjär bukspottkörtelcancer.

Genomgången av CDKN2A-testningen under åren 2015–2020 visar således att viss åtstramning avseende **indikation för genetisk testning** är berättigad. Riktlinjerna behöver dock beaktas i kombination med andra faktorer, som insjuknandeålder, andra cancerdiagnoser, familjens storlek, död i ung ålder och tillgänglig information om de biologiska släktingarna. Även om rutinmässig CDKN2A-mutationstestning härefter inte längre rekommenderas i familjer med enbart två melanomdiagnoser, familjer med sent melanominsjuknande eller vid sporadiska multipla primära melanom, så är risken för hudcancer hos dessa familjemedlemmar hög, vilket motiverar **oförändrad rekommendation för dermatologisk uppföljning.**

Remissversion

Misstanke om familjärt melanom: Familjeutredning initieras (se sida 11)
– Upprättande av släktträd
– Verifiering av tumördiagnoser via PAD

Familjärt melanom bekräftas om (se sida 5):
1. Familj med melanom*hos minst två sinsemellan förstagradssläktingar** där minst en diagnostiserats före 55 års ålder
2. Familj med tre eller fler melanom hos två eller fler individer i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-, andra- eller tredjegradssläktingar**
3. Individ med tre eller fler primära melanom 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 (adenocarcinom) (tre eller fler diagnoser krävs) hos individer
i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-, andra- eller tredjegradssläktingar

Indikationer för CDKN2A-test (se sida 12):
1. Familjer med tre eller fler melanomdiagnoser hos två eller fler individer i samma släktgren, där minst en insjuknat före 55 års ålder. Fallen ska sinsemellan vara första-, andra-eller tredjegradssläktingar
2. Familjer med melanom i kombination med bukspottkörtelcancer (adenocarcinom) (tre eller fler diagnoser krävs) hos individer i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-, andra- eller tredjegradssläktingar

Bekräftad CDKN2A-mutation hos individ (se sidor 14-15):
– Minst årliga hudkontroller med helkropps- och dermatoskopi-fotografering samt råd om hudcancerprevention och egenkontroller av huden
– Diskussion kring rökning/rökavvänjning
– Screening för bukspottkörtelcancer från 40 års ålder eller 10 år före yngsta insjuknandet i familjen
– Information om möjligheten att testa förstagradssläktingar från 18 års ålder

Ej CDKN2A-mutation i familjen eller melanomfamilj som ej uppfyller kriterier för gentest (se sida 16):
– Hos melanomfall, minst årliga hudkontroller med helkropps- och dermatoskopi-fotografering samt råd om hudcancerprevention och egenkontroller av huden
– Information om risken för annan hudcancer (icke melanom)
– Bedömning kring handläggning av förstagradssläktingar

*Melanom i detta flödesschema avser invasiva eller in situ
Förstagradssläktingar: Biologiska föräldrar, syskon eller barn till indexpersonen
Andragradssläktingar: Biologiska mor/farföräldrar, föräldrars syskon, syskonbarn och barnbarn till indexpersonen
Tredjegradssläktingar: Biologiska kusiner, mor/farföräldrars föräldrar, mor/farföräldrars syskon samt barnbarnsbarn till indexpersonen
hudmelanom

Handläggning av melanomfamiljer

Familjeutredning/Pedigree

Vid ett uppföljningsbesök efter melanomdiagnos ska patienten tillfrågas om det finns biologiska släktingar med melanom eller annan cancer. Den individ som har den första kontakten med vården vid familjeutredning kallas proband eller indexperson. Oftast har denna person själv haft melanom. I vissa fall kan dock individer som själva inte haft melanom kontakta sjukvården med önskemål om utredning av misstänkt melanomärftlighet (t.ex. när släktingar som haft melanom är avlidna). Om patienten/probanden uppger att det finns andra släktingar som diagnostiserats med melanom och familjen ser ut att falla under definitionen för familjärt melanom bör en familjeutredning erbjudas. Många enheter har specialistsjuksköterskor eller genetiska vägledare som gör familjeutredningar tillsammans med ansvarig läkare. I samtliga sjukvårdsregioner finns även cancergenetiska mottagningar som utreder misstanke om ärftlig cancer. I utredningen ingår att probanden kontaktar släktingar med misstänkt melanom- eller bukspottkörtelcancerdiagnos för att de ska ge tillstånd till att vården inhämtar journaler och patologirapporter för att diagnoser ska kunna verifieras
(se samtyckesblankett, Godkännande att begära in journalhandling). Nära släktingar kan ge tillstånd till att journalinformation från avlidna anhöriga inhämtas. Om utredningen verifierar att det rör sig om familjärt melanom ska probanden erbjudas att träffa vårdpersonal med specialkunskap om melanomärftlighet för att upprätta pedigree (släktträd) och diskutera möjligheten till genetisk utredning. Släktträd kan ritas för hand men på en del ärftlighetsmottagningar används programvara t.ex. Progeny®. Sjukvårdspersonal får enligt gällande riktlinjer ej primärt kontakta släktingar, utan probanden får informera sina släktingar som sedan själva väljer om de vill kontakta sjukvården för möjlighet till kontroller eller genetisk testning (se nedan). Om en släkting som vill utredas bor i en annan sjukvårdsregion, ska vederbörande hänvisas (t.ex. via ett brev till probanden med uppgifter om aktuell klinik att vända sig till inom släktingens hemregion eller genom remiss) till motsvarande enhet i deras region, se avsnittet Kontaktpersoner, för respektive regionsjukhus eller universitetsklinik eller www.cancercentrum.se. I avsnittet Familjekodnummer, finns de orter listade med regionsjukhus och universitetskliniker som för närvarande håller i den regionala registreringen av melanomfamiljer. Där syns även vilken RCC-regionorterna tillhör. Sjukvårdspersonal kan således utifrån denna lista se vilka regionsjukhus eller universitetskliniker de kan vända sig till inom deras egen RCC region. Varje familj erhåller ett unikt familjenummer.

Remissversion

Vilka bör erbjudas test för CDKN2A-mutationer eller mutationer i andra gener?

Vid fastställt familjärt melanom bör testning för CDKN2A-mutation övervägas, då detta har stor betydelse för uppföljningen av familjemedlemmar [5, 43].

Genetisk analys bör ske inom ramen för genetisk vägledning där individer ges möjlighet att ta till sig information kring risk samt utrymme att fatta egna beslut om utredningen och dess konsekvenser för individ och familj. Detta kräver tid för individen och ett psykosocialt förhållningssätt från vårdgivarens sida.

CDKN2A-mutationstest ska främst 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 tredjegradssläktingar

2. Familjer med melanom (invasiva eller in situ) i kombination med bukspottkörtelcancer (adenocarcinom) (*tre eller fler* diagnoser krävs) hos individer i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-, andra- eller tredjegradssläktingar

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

Observera att en andel av familjerna uppfyller kriterier för familjärt melanom utan att uppfylla kriterier för CDKN2A-mutationstest. Detta gäller familjer eller individer med enbart två melanom i familjen eller ingen i familjen som fått melanom före 55 års ålder eller individer med multipla primära melanom utan andra släktingar med melanom eller bukspottkörtelcancer (se definition familjärt melanom s.5). I dessa bedöms risken för nya melanom och även annan hudcancer vara stor, medan sannolikheten för CDKN2A mutation är låg. Ökad benägenhet för melanom är i stället ofta relaterad till pigment-associerade gener, pigment- och nevusfenotyp i kombination med solvanor. Dermatologisk uppföljning är således motiverad hos dylika individer, men ej genetisk test.

I första hand är det individer som diagnostiserats med melanom eller bukspottkörtelcancer, inom ovan definierade familjer som ska erbjudas CDKN2A-mutationsanalys. Om probanden inte har en CDKN2A-mutation, kan det övervägas att ytterligare en person med melanomdiagnos inom samma familj erbjuds CDKN2A-mutationsanalys. Detta eftersom så kallade fenokopior kan förekomma, d.v.s. att melanomfall förekommer även hos icke muterade inom familjer med CDKN2A-mutation. Det kan övervägas att använda arkiverat, paraffinbäddat PAD-material från avlidna familjemedlemmar för mutationsanalys om inget melanomfall från familjen finns att tillgå för blodprovsanalys. Endast i undantagsfall kan proband som själva inte fått melanom testas, t.ex. när släktträdet indikerar att det kan röra sig om en familj med CDKN2A-mutation men familjemedlemmar med melanom- eller pankreascancerdiagnoser är avlidna.

När CDKN2A-mutation identifierats hos en familjemedlem kan dennes förstagradssläktingar erbjudas mutationstestning. Bäraren måste dock själv informera sina släktingar om denna utredningsmöjlighet. Verifieras CDKN2A-mutation hos någon förstagradssläkting kan sedan dennes förstagradssläktingar tillfrågas o.s.v. Mutationstestning rekommenderas från tidigast 18 års ålder.

Hos melanomfamiljer där det förutom hudmelanom, även förekommer flera andra fall av cancer kan man överväga testning för andra mutationer.T.ex. kan det hos familjer med fall av ögon- och hudmelanom, spitzoida nevi, mesoteliom och njurcancer vara aktuellt med BAP1-mutationstestning. Om det framkommer misstanke om andra former av ärftlig cancer vid upptagning av familjeanamnes bör remiss till cancergenetisk mottagning övervägas.

Remissversion

Melanomfall inom familjer med en slående familjeanamnes (multipla melanomfall, annan cancer, ung insjuknandeålder) där ingen CDKN2A-mutation har påvisats kan bli aktuella för genetisk forskning. Svenska nätverket för familjärt melanom bedriver i samarbete med Karolinska Institutet forskningsverksamhet för att leta efter andra genetiska orsaker till melanomanhopning i familjer och det är av stort värde för denna forskning att familjer från hela landet deltar. Patientinformation, samtyckesblankett och blodprovsremisser finns i sist i dokumentet.

Det ska alltid dokumenteras i patientjournalen på den enhet där person med melanomärftlighet kontrolleras om vederbörande är bärare eller icke bärare av en melanomassocierad mutation. Detta är viktigt klinisk information, då den kommer att styra det kliniska handläggandet. CDKN2A-mutationstest bör i dag betraktas som ett kliniskt prov [5, 43]. Aktuella familjemedlemmar ska omhändertas av eller remitteras till klinik med onkogenetisk kompetens för testning och utredning (det varierar mellan regioner vilken klinik som håller i detta). Vid frågor kring handhavandet för testning hänvisas till regionala kontaktpersoner, se avsnittet Kontaktpersoner, eller www.cancercentrum.se. Det förekommer regionala skillnader avseende vilka specialiteter som ansvarar för utredning, genetisk testning, uppföljning och screening av familjära melanom. Därför har SweFaM-gruppen valt att i detta dokument konsekvent rekommendera vad som skall göras utan att specificera vilka arbetsgrupper som utför varje moment.

Remissversion

Kontroller och screening

Kontroller och screening hos bärare av mutation i CDKN2A

I Sverige har vi i dag, utspridda över landet, uppskattningsvis ca 250 levande kända bärare av CDKN2A- mutationer. Dessa rekommendationer rör därför relativt få individer i varje region. Alla kontroller rekommenderas livet ut eller så länge det bedöms vara meningsfullt.

Nybesök (CDKN2A-mutationsbärare):

- Vid nybesök bör patienten få en kontaktsjuksköterska.
- Information ska ges om betydelsen av hudcancerprevention och egenkontroller av huden (lista på patientinformation tillgänglig via Internet finns i kapitel 5).
- Information ska ges om att tobaksrökning ger kraftigt förhöjd risk hos CDKN2A-mutationsbärare att insjukna i annan cancer. Till rökare skall rökavvänjningsprogram erbjudas.

Hudkontroller (CDKN2A-mutationsbärare):

- Årliga hudkontroller rekommenderas från 18 års ålder.
- Ska utföras av läkare med kompetens inom dermatoskopi och tillgång till digital fotodokumentation.
- Helkroppsfotografering och, vid behov, dermatoskopifotografering av utvalda nevi ska ske senast sex månader från nybesök och vid behov uppdateras [44-46].
- Hudkontrollen ska omfatta undersökning av hela hudkostymen med dermatoskopisk bedömning av nevi, jämförelse med befintlig fotodokumentation och palpation av ärr samt lymfkörtelstationer.
- Kontinuerlig information om vikten av hälsosamma solvanor, att undvika solarier, egenkontroller av huden och tobaksabstinens.
- Kontaktuppgifter till vederbörande kliniks kontaktsjuksköterska ges för att underlätta ett snabbt omhändertagande om de själva upptäcker misstänkta förändringar i huden.

Kontroller med inriktning på den ökade risken för annan cancer hos CDKN2A-mutationsbärare:

- Från cirka 30 års ålder rekommenderas årliga läkarbesök/undersökningar hos specialist som har kännedom om riskspektrum som associeras till CDKN2A-mutationen. Syftet är att kontinuerligt ge information till bärare och förebygga, alternativt tidigare diagnostisera annan cancer samt att identifiera eventuella nya bärare i familjen.
- Rökanamnes och information om vikten av att inte röka, rökare bör erbjudas hjälp med rökavvänjning.
- Anamnes tas om nytillkomna symtom som smärta, viktnedgång, obehag från munhåla eller svalg, symtom från luftvägar eller om de noterat några nya fläckar, knölar eller sår som inte läker på huden eller på andra ställen, som i munhålan.
- Översiktlig hudundersökning och onkologisk undersökning med palpation av operationsärr, lymfkörtelstationer.
- Vid symtom från svalg, övre luftvägar, matstrupe, magsäck bör man ha en låg tröskel för att remittera för ÖNH-undersökning eller gastroskopi.
- Kvinnor skall uppmanas att delta i nationell screening för bröst och livmoderhalscancer.

Remissversion

- Från cirka 40 års ålder (eller 10 år tidigare än ålder för insjuknande hos familjens yngsta bukspottkörtelcancerfall) rekommenderas screening för bukspottkörtelcancer.
  Årliga kontroller med MR-bukspottkörtel rekommenderas. Vid onormala fynd ska patienten alltid dras på multidisciplinär bukspottkörtelkonferens där beslut fattas om fortsatt handläggning av fallet: exspektans (om inga avvikande fynd kan bekräftas), endoskopiskt ultraljud med möjlighet till finnålsbiopsi (om oklara fynd) eller direkt operation (om misstanke finns om maligna/premaligna lesioner) [47, 48] }. I en holländsk studie där man utvärderade dylik screening hos 178 CDKN2A-mutationsbärare som följdes upp i snitt 4,5 år, identifierades 13 bukspottkörtelcancrar. Resektabiliteten på 74% och 5 års-överlevanden på 24% i dessa screening-upptäckta cancrar var signifikant bättre än hos sporadiska historiska fall där resektabiliteten var 20% och 5-årsövrelvnaden 5% [49]

- NIH (National Institute of Health) i USA rekommenderar lågdos CT screening på populationsnivå av storrökare då man sett en tydlig överlevnadsvinst i samband med screening [50, 51]Även ACS (American Cancer Society) samt ESR (European Society of Radiology) och ERS (European Respiratory Society) rekommenderar screening av storrökare (definieras som över 30 paketår vilket motsvarar rökning av ett cigarettpaket om dagen i 30 år). Då CDKN2A-bärare som rökt måste betraktas som en speciell riskgrupp, rekommenderas för bärare som rökt åtminstone 30 paketår, lågdos CT screening för lungcancer vartannat år.

Icke bärare inom CDKN2A-muterade familjer:

- Personer tillhörande familjer där CDKN2A-mutation förekommer, men som själva ej är bärare, behöver inte ingå i riktade kontrollprogram (om inte andra riskfaktorer föreligger). De bör informeras om att det kan finnas en viss riskökning för melanom (dock mycket mindre riskökning än hos dem som bär mutationen) och uppmanas till hälsosamma solvanor och egenkontroller av huden. Otestade förstagradssläktingar till bärare skall erbjudas CDKN2A-mutationsanalys som styr om de ska ingå i ett kontrollprogram eller inte.

Kontroller och screening hos bärare av mutation i BAP1

I dag finns det ett tjugotal kända individer i Sverige som bär på medfödd BAP1-mutation. Dessa individer bör från 18 års ålder (eller enligt individuell bedömning) göra årliga hud- och ögonkontroller samt årligen ultraljud av njurar. Dessa riktlinjer är i linje med de riktlinjer som rekommenderas enligt det internationella BAP1 konsortiet BIG (BAP1 interest group) som har hemsidan www.bap1.org. Det rekommenderas även att bärare av BAP1-mutation (som CDKN2A-mutationsbärare) gör årliga läkarbesök/undersökningar hos specialist som har kännedom om riskspektrum som associeras till BAP1-mutationen. Syftet är att kontinuerligt ge information till bärare och förebygga, alternativt tidigare diagnostisera annan cancer samt att identifiera eventuella nya bärare i familjen.
Uppföljning av dessa familjer är även värdefull för att öka kännedomen om den BAP1-specifika tumörfenotypen och på sikt bättre kunna rikta in preventiva åtgärder för denna grupp.

Remissversion

Melanomfamiljer testade negativt för mutation samt familjer som ej uppfyller kriterierna för gentest

Individer i familjer som definieras som melanomfamiljer men som inte bär känd melanomassocierad högriskmutation (80–90 % av alla melanomfamiljer), kontrolleras enligt följande:

Hudkontroller hos familjemedlemmar som själva fått melanom:

- Ska utföras av läkare med kompetens inom dermatoskopi och tillgång till digital fotodokumentation.
- Helkroppsfotografering och vid behov dermatoskopifotografering av utvalda nevi ska ske inom sex månader från nybesök och vid behov uppdateras [44, 45].
- Årliga hudkontroller hos läkare med kompetens inom dermatoskopi och tillgång till fotodokumentation, där kontroller rekommenderas livet ut eller så länge det bedöms vara meningsfullt
- Hudkontrollen ska omfatta undersökning av hela hudkostymen med dermatoskopisk bedömning av nevi, jämförelse med befintlig fotodokumentation och palpation av ärr samt lymfkörtelstationer.
- Patienterna bör undersökas för och uppmärksammas på en ökad risk för melanom och även för skivepitelcancer i huden. Information ges om vikten av hudcancerprevention och egenkontroller av huden (se kapitel 14 i vårdprogrammet för melanom).

Hudkontroller hos ej melanomdrabbade förstagradssläktingar till melanomfall:

- Första hudkontroller vid 18 års ålder hos läkare med kompetens inom dermatoskopi och tillgång till digital fotodokumentation.
- Vid komplicerat hudstatus (kliniskt atypiska nevi, många vanliga nevi eller andra hudförändringar), rekommenderas helkroppsfotografering och vid behov dermatoskopi-fotografering av utvalda nevi samt fortsatta årliga hudkontroller. Kontroller rekommenderas livet ut eller så länge det bedöms vara meningsfullt.
- Vid avsaknad av komplicerat hudstatus ges råd om hudcancerprevention och egenkontroller av huden (se kapitel om Egenvård i vårdprogrammet för melanom).

Remissversion

Forskning

SweFaM genomför i samarbete med Institutionen för Onkologi-Patologi, Karolinska Institutet ett forskningsprojekt som syftar till att identifiera genetiska förändringar hos melanompatienter/ medlemmar i familjer med ärftligt melanom. Melanomfall inom familjer med en slående familjeanamnes (multipla melanomfall, annan cancer, ung insjuknandeålder) där ingen CDKN2A-mutation har påvisats kan bli aktuella för genetisk forskning. Patientinformation, samtyckesblankett och blodprovsremiss finns sist i dokumentet.

Remissversion

Registrering av melanomfamiljer

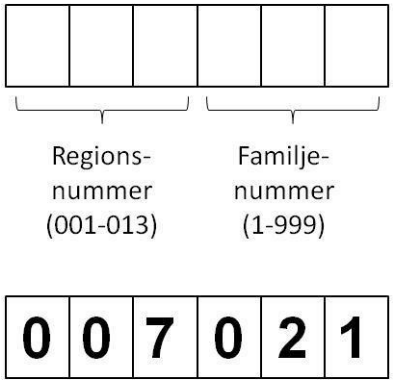
Registrering av melanomfamiljer sker i ett kliniskt register i den region där familjen identifieras och/eller följs upp. Följande punkter behöver noteras i patientjournalen hos medlemmar av bekräftade melanomfamiljer. Följande punkter behöver noteras i patientjournalen hos medlemmar av bekräftade melanomfamiljer

- Familjekodnummer (se nedan).
- Biologiska släktingar (specificera släktskap) med melanom eller annan cancer (verifierade diagnoser).
- Mutationstest; vilken gen (CDKN2A/BAP1/annan), när och var testet gjordes och om mutation hittats eller ej.
- Hudtyp/hårfärg, sol- och rökvanor.
- Andra cancerdiagnoser.

Remissversion

Familjekodnummer

Härnedan ses de familjekodnummer som för närvarande är vid bruk för att identifiera melanomfamiljer i de olika regionerna. Detta system har byggts upp utifrån de sjukhus där det funnits verksamheter med inriktning på familjära melanom. Samtliga RCC-regioner och universitetssjukhus finns representerade men även vissa länssjukhus som självständigt drivit ärftlighetsmottagning för malignt melanom. Om vilja finns från ej listade sjukhus att erhålla eget sjukhusspecifikt nummer går det bra att kontakta Hildur Helgadottir eller Kari Nielsen (se avsnittet Kontaktpersoner på sidan 18–21 för kontaktuppgifter).



Regions-nummer	Regionssjukhus/ Universitetsklinik	RCC-region
001	Umeå	Norr
002	Uppsala	Mellansverige
003	Stockholm	Stockholm Gotland
004	Linköping	Sydöst
005	Örebro	Mellansverige
006	Jönköping	Sydöst
007	Göteborg	Väst
008	Lund	Syd
009	Malmö	Syd
010	Karlstad	Mellansverige
011	Uddevalla	Väst
012	Kalmar	Sydöst
013	Västervik	Sydöst
014	Skövde	Väst
015	Helsingborg	Syd
016	Gävle	Mellansverige
017	Södermanland	Mellansverige

Remissversion

Patientinformation tillgänglig via internet

Vårdguiden: Allmänt om melanom och egenkontroller av huden
http://www.1177.se/Tema/Cancer/Cancerformer-och-fakta/Cancerformer/Hudcancer-malignt-melanom/

Strålsäkerhetsmyndigheten: Rekommendationer om solvanor
http://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/start/Sol-och-solarier/

Cancerfonden: Solskydd och egenkontroller av huden
http://www.cancerfonden.se/sv/cancer/Forebygga-och-risker/Risker/Solens-paverkan/

Cancerfonden: Allmänt om melanom och annan hudcancer
http://www.cancerfonden.se/sv/cancer/Cancersjukdomar/Hudcancer/

GenoMEL: Patientinformation på engelska till medlemmar av melanomfamiljer
https://genomel.org/info-for-patients/research-in-leeds-2/

Patientförening:
https://melanomforeningen.se/

Vårdguiden: Hjälp att sluta röka
http://www.1177.se/Tema/Halsa/Alkohol-och-tobak/Hjalp-att-sluta-roka/

Remissversion

Kontaktpersoner

SMSG: SweFaM– regionala kontaktpersoner

Uppdaterad 191019

Stockholm/Gotlands sjukvårdsregion:
Hildur Helgadottir, läk, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, hildur.helgadottir@regionstockholm.se

Veronica Höiom, genetisk vägledare och genetikforskare, Karolinska Universitetssjukhuset/Karolinska Institutet, veronica.hoiom@ki.se

Lena Westerberg, kontaktsjuksköterska för DNS-familjer, Tema Cancer Karolinska Universitetssjukhuset, lena.westerberg@regionstockholm.se

Jan Lapins, läk, Hudmottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset, jan.lapins@regionstockholm.se

Hanna Eriksson, läk, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, hanna.eriksson@regionstockholm.se

Charlotta All-Eriksson, ögonläk, St: Eriks ögonsjukhus, charlotta.all-eriksson@sankterik.se

Svetlana Bajalica Lagercrantz, läk, Klinisk Genetik, Karolinska Universitetssjukhuset svetlana.bajalica-lagercrantz@regionstockholm.se

Norra sjukvårdsregionen:

Gustav Silander, läk. Cancergenetiska mottagningen, Universitetssjukhuset i Umeå, gustav.silander@regionvasterbotten.se

Zinaida Bucharbajeva, läk. Hudkliniken, Universitetssjukhus i Umeå, zinaida.bucharbajeva@regionvasterbotten.se

Frida Idenfors, kontaktsjuksköterska Hudkliniken, Universitetssjukhus i Umeå, frida.idenfors@regionvasterbotten.se

Sara Wirén, läk, onkologmottagningen Universitetssjukhuset i Umeå Sara.Wiren@regionvasterbotten.se

Sjukvårdsregion Mellansverige :
Ylva Naeser, läk, Onkologkliniken, Akademiska sjukhuset, ylva.naeser@akademiska.se

Susanne Vandell-Uddströmer, läk, Hudkliniken, Gävleborg, susanne.vandell.uddstromer@regiongavleborg.se

Katarina Odlind, läk, Falu lasarett, katarina.odlind@regiondalarna.se

Cristina Hendre, läk, Hudmottagningen, Centralsjukhuset i Karlstad, cristina.hendre@regionvarmland.se

Remissversion

Sara Rosengren, sjuksköterska, Hudmottagningen, Hudkliniken, Centralsjukhuset i Karlstad. sara.rosengren@regionvarmland.se

Västra sjukvårdsregionen:
Lisa Lilliedahl, sjuksköterska, Hudkliniken, Skaraborgs sjukhus, Skövde, lisa.lilliedahl@vgregion.se

Helena Eriksson, sjuksköterska, Hudkliniken, Skaraborgs sjukhus Skövde, helena.a.eriksson@vgregion.se

Frida Appelqvist, läk, Hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, frida.appelqvist@vgregion.se

Kristina Malmberg, sjuksköterska, Hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, kristina.malmberg@vgregion.se

Theofanis Zagoras, läk, Klinisk cancergenetisk mottagning, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, theofanis.zagoras@vgregion.se

Magnus Edegran, läk, Hud/STD-klin, Uddevalla, magnus.edegran@vgregion.se

Joanna Holm, läk, Hudkliniken, NU-sjukvården, Uddevalla, joanna.holm@vgregion.se

Sara Oldberg Wagner, läk, Hud/STD-klin, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås, sara.wagner@vgregion.se

Sydöstra sjukvårdsregionen:
Jenny Pettersson, specialistsjuksköterska, Onkologiska kliniken, Ryhov, Jönköping jenny.pettersson@rlj.se

Christina Sköldmark, läk, Hudkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping christina.berndes.skoldmark@rlj.se

Lise-Lott Görnasson, sjuksköterska, Hudkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, lise-lott.göransson@rjl.se

Maria Walton, kontaktsjuksköterska, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, maria.walton@rlj.se

Monica Rösliden, sjuksköterska, genetisk vägledare, Universitetssjukhuset Linköping, monica.rosliden@regionostergotland.se

Remissversion

Södra sjukvårdsregionen:
Kari Nielsen, Med dr, Öl, Hudkliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund & Helsingborgs Lasarett, kari.nielsen@med.lu.se

Anita Schmidt Zander, sjuksköterska, Onkologiska kliniken, Lund
anita.schmidt_zander@med.lu.se

Kristina Karman, läk, Klinisk gen etik, Lund, kristina.karrman@med.lu.se

Marie Stenmark Askmalm, läk, Klinisk genetik, Lund, marie.StenmarkAskmalm@skane.se

Remissversion

Referenser

1. Socialstyrelsen. Cancer i siffror 2018. Cancerfonden och Socialstyrelsen i samarbete [Available from: https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/cancer/.
2. Greene MH, Fraumeni JF. The hereditary variant of malignant melanoma. Human Malignant Melanoma New York: Grune & Stratton; 1979. p. 139.
3. Lindelof B, Eklund G. Analysis of hereditary component of cancer by use of a familial index by site. Lancet (London, England). 2001;358(9294):1696-8.
4. 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.
5. Helgadottir H, Hoiom 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.
6. Nielsen K, Harbst K, Masback A, Jonsson G, Borg A, Olsson H, et al. Swedish CDKN2A mutation carriers do not present the atypical mole syndrome phenotype. Melanoma research. 2010;20(4):266-72.
7. Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic nevi and melanoma. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2013;22(4):528-32.
8. The Melanoma Genetics Consortium: GenoMEL, the Melanoma Genetics Consortium; 2015 [Available from: http://genomel.org/.
9. Regionala cancercentrum i samverkan. Nationellt kvalitetsregister hudmelanom [2021-01-03]. Available from: https://cancercentrum.se/globalassets/om-rcc/sydost/pdf/swemr-1990-2020.pdf
10. 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.
11. Helgadottir H, Hoiom V, Jonsson G, Tuominen R, Ingvar C, Borg A, et al. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. Journal of medical genetics. 2014;51(8):545-52.
12. Platz A, Hansson J, Mansson-Brahme E, Lagerlof B, Linder S, Lundqvist E, et al. Screening of germline mutations in the CDKN2A and CDKN2B genes in Swedish families with hereditary cutaneous melanoma. Journal of the National Cancer Institute. 1997;89(10):697-702.
13. 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.
14. Helgadottir H, Höiom V, Tuominen R, Nielsen K, Jönsson G, Olsson H, et al. Germline CDKN2A Mutation Status and Survival in Familial Melanoma Cases. Journal of the National Cancer Institute. 2016;108(11).
15. Helgadottir H, Tuominen R, Olsson H, Hansson J, Höiom V. Cancer risks and survival in patients with multiple primary melanomas: Association with family history of melanoma and germline CDKN2A mutation status. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;77(5):893-901.
16. Helgadottir H, Ghiorzo P, van Doorn R, Puig S, Levin M, Kefford R, et al. Efficacy of novel immunotherapy regimens in patients with metastatic melanoma with germline CDKN2A mutations. Journal of medical genetics. 2020;57(5):316-21.
17. Spagnolo F, Dalmasso B, Tanda E, Potrony M, Puig S, van Doorn R, et al. Efficacy of BRAF and MEK Inhibition in Patients with BRAF-Mutant Advanced Melanoma and Germline CDKN2A Pathogenic Variants. Cancers (Basel). 2021;13(10).
18. Borg A, Sandberg T, Nilsson K, Johannsson O, Klinker M, Masback A, et al. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(15):1260-6.
19. de Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, van Leeuwen I, van der Drift C, van Nieuwpoort FA, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2008;14(21):7151-7.

Remissversion

20. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. The New England journal of medicine. 1995;333(15):970-4.
21. Cabanillas R, Astudillo A, Valle M, de la Rosa J, Alvarez R, Duran NS, et al. Novel germline CDKN2A mutation associated with head and neck squamous cell carcinomas and melanomas. Head & neck. 2013;35(3):E80-4.
22. Oldenburg RA, de Vos tot Nederveen Cappel WH, van Puijenbroek M, van den Ouweland A, Bakker E, Griffioen G, et al. Extending the p16-Leiden tumour spectrum by respiratory tract tumours. Journal of medical genetics. 2004;41(3):e31.
23. Vinarsky V, Fine RL, Assaad A, Qian Y, Chabot JA, Su GH, et al. Head and neck squamous cell carcinoma in FAMMM syndrome. Head & neck. 2009;31(11):1524-7.
24. Potjer TP, Kranenburg HE, Bergman W, de Vos tot Nederveen Cappel WH, van Monsjou HS, Barge-Schaapveld DQ, et al. Prospective risk of cancer and the influence of tobacco use in carriers of the p16-Leiden germline variant. European journal of human genetics : EJHG. 2015;23(5):711-4.
25. Helgadottir H, Olsson H, Tucker MA, Yang XR, Höiom V, Goldstein AM. Phenocopies in melanoma-prone families with germ-line CDKN2A mutations. Genet Med. 2018;20(9):1087-90.
26. van der Velden PA, Sandkuijl LA, Bergman W, Pavel S, van Mourik L, Frants RR, et al. Melanocortin-1 receptor variant R151C modifies melanoma risk in Dutch families with melanoma. American journal of human genetics. 2001;69(4):774-9.
27. Demenais F, Mohamdi H, Chaudru V, Goldstein AM, Newton Bishop JA, Bishop DT, et al. Association of MC1R variants and host phenotypes with melanoma risk in CDKN2A mutation carriers: a GenoMEL study. Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(20):1568-83.
28. van der Velden PA, Sandkuijl LA, Bergman W, Hille ET, Frants RR, Gruis NA. A locus linked to p16 modifies melanoma risk in Dutch familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome families. Genome research. 1999;9(6):575-80.
29. Höiom V, Edsgärd D, Helgadottir H, Eriksson H, All-Ericsson C, Tuominen R, et al. Hereditary uveal melanoma: a report of a germline mutation in BAP1. Genes Chromosomes Cancer. 2013;52(4):378-84.
30. Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM, Pilarski R, Stautberg M, Davidorf FH, et al. Comprehensive Study of the Clinical Phenotype of Germline BAP1 Variant-Carrying Families Worldwide. Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(12):1328-41.
31. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. Science (New York, NY). 2013;339(6122):959-61.
32. Shi J, Yang XR, Ballew B, Rotunno M, Calista D, Fargnoli MC, et al. Rare missense variants in POT1 predispose to familial cutaneous malignant melanoma. Nature genetics. 2014;46(5):482-6.
33. Zuo L, Weger J, Yang Q, Goldstein AM, Tucker MA, Walker GJ, et al. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. Nature genetics. 1996;12(1):97-9.
34. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, Strub T, de Lichy M, Bille K, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. Nature. 2011;480(7375):94-8.
35. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute. 1999;91(15):1310-6.
36. Fletcher O, Easton D, Anderson K, Gilham C, Jay M, Peto J. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. Journal of the National Cancer Institute. 2004;96(5):357-63.
37. Ruijs MW, Verhoef S, Wigbout G, Pruntel R, Floore AN, de Jong D, et al. Late-onset common cancers in a kindred with an Arg213Gln TP53 germline mutation. Familial cancer. 2006;5(2):169-74.
38. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(2):400-7.
39. Nan H, Kraft P, Hunter DJ, Han J. Genetic variants in pigmentation genes, pigmentary phenotypes, and risk of skin cancer in Caucasians. International journal of cancer. 2009;125(4):909-17.
40. Ward KA, Lazovich D, Hordinsky MK. Germline melanoma susceptibility and prognostic genes: a review of the literature. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;67(5):1055-67.
41. Hoiom V, Tuominen R, Kaller M, Linden D, Ahmadian A, Mansson-Brahme E, et al. MC1R variation and melanoma risk in the Swedish population in relation to clinical and pathological parameters. Pigment cell & melanoma research. 2009;22(2):196-204.
42. Lindstrom LS, Yip B, Lichtenstein P, Pawitan Y, Czene K. Etiology of familial aggregation in melanoma and squamous cell carcinoma of the skin. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2007;16(8):1639-43.
43. Hansen CB, Wadge LM, Lowstuter K, Boucher K, Leachman SA. Clinical germline genetic testing for melanoma. The Lancet Oncology. 2004;5(5):314-9.
44. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butille JA, Badenas C, Plana E, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis
Remiss version

of melanoma in patients at high risk for melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;67(1):e17-27.
45. 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.
46. Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. The British journal of dermatology. 2015;172(1):33-47.
47. Del Chiaro M, Verbeke CS, Kartalis N, Pozzi Mucelli R, Gustafsson P, Hansson J, et al. Short-term Results of a Magnetic Resonance Imaging-Based Swedish Screening Program for Individuals at Risk for Pancreatic Cancer. JAMA surgery. 2015;150(6):512-8.
48. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Gut. 2020;69(1):7-17.
49. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(17):2010-9.
50. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. The New England journal of medicine. 2011;365(5):395-409.
51. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. New England Journal of Medicine. 2020;382(6):503-13.

Remissversion

KAROLINSKA INSTITUTET
Institutionen för Onkologi-Patologi
Cancer Centrum Karolinska (CCK)
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

2017-12-19

PATIENTINFORMATION ANGÅENDE GENETISK ANALYS AV ÄRFTLIGT MELANOM

Det finns ett stort behov av att öka kunskapen om de genetiska faktorer som har betydelse för hur melanomtumörer uppkommer och utvecklas. Genom att förändringar i arvsmassan som orsakar melanom blir kända kan man identifiera individer som har en ökad risk att drabbas av melanom på ett tidigt stadium. Då skulle man även kunna förebygga sjukdomen på ett effektivare sätt än vad som kan göras idag. Ungefär 5-10 % av alla melanomfall tillhör en ärftlig form. Idag är en stor del av den genetiska orsaken bakom ärftligt melanom fortfarande okänd. Målet med vår forskning är att försöka identifiera de arvsanlag, gener, som är inblandade i utvecklingen av melanom genom att studera patienter med melanom samt familjer där flera fall av melanom påvisats. Då Du haft melanom/tillhör en melanomfamilj skulle vi vilja fråga Dig om du vill lämna ett blodprov (2 st 10 ml rör) för att användas i detta forskningsprojekt. Genom att analysera specifika arvsanlag kan man göra viktiga förutsägningar om deras funktion. Syftet med projektet är att identifiera de förändringar i arvsmassan som ökar risken att få melanom. Analyserna bygger på en jämförelse av arvsmassan hos personer som drabbats av melanom och de som inte har det. Därför är även familjemedlemmar som inte haft melanom viktiga för studien.

För att kunna genomföra denna studie kommer vi även att upprätta ett dataregister med dina och andra deltagares personuppgifter. Ansvarig för registret är Karolinska Institutet, 171 77 Stockholm och kontaktperson där är Johan Hansson, *tfn* 08-517 736 40. Ändamålet med behandling av personuppgifter är att registrera uppgifter om sjukdomsstatus och släktskap. Förutom forskarna som ingår i projektet kommer inga andra kunna se Dina personuppgifter och det är helt frivilligt att lämna uppgifter.

Forskningsprojektet syftar endast till att hitta de gener som kan kopplas till cancersjukdom och data från analyserna kommer enbart att användas för detta ändamål. Resultatet av analyserna bevaras på laboratoriet och kommer inte lämnas ut till utomstående. Resultaten kommer att publiceras i vetenskapliga tidskrifter, men på ett sådant sätt att det inte går att identifiera vilka individer som deltagit i studien.

Det är helt frivilligt att delta i denna studie. Om Du ger Ditt medgivande, men senare ångrar Dig kommer inga analyser att genomföras på Ditt prov. Eventuell behandling och uppföljning kommer inte att påverkas av om Du väljer att delta i studien eller inte.

Stockholm 2013-03-26

Johan Hansson
Överläkare, Doc
Kliniken för Onkologi/Institutionen för Onkologi-Patologi

Veronica Höiom
Med. Dr
Institutionen för Onkologi-Patologi

Remissversion

Postadress
Karolinska Universitetssjukhuset Solna
171 76 STOCKHOLM

Telefon
08-5177 0000 (vx)
08-517 79237 (forskn.sekr)

E-Mail
Johan.Hansson@ki.se
Veronica.Hoiom@ki.se

2017-12-19

Skriftligt patientmedgivande:

Projekt: Studier av ärftliga genetiska förändringar av betydelse för risken att utveckla melanom genom screening av det humana genomet.

Jag godkänner härmed skriftligen att blodprov får sparas i en biobank och användas för analys av arvsmassan i syfte att identifiera gener av betydelse för utveckling av melanom. Jag har förstått att mitt deltagande i studien är frivilligt och att jag när som helst kan avbryta fortsatt medverkan utan att det påverkar min ev fortsatta vård.

_____ _____

Ort, datum Namnunderskrift

_____

Namnförtydligande

Remissversion

GODKÄNNANDE ATT BEGÄRA IN JOURNALHANDLING

För den utredning som görs av släkten behöver aktuella journaler rekvireras. Endast journaluppgifter på de personer som behandlas i Sverige kan rekvireras. Om personer behandlats utomlands behöver de själva/anhörig hjälpa till att få fram journalhandlingar.

Enligt sekretesslagen krävs tillstånd för att ta del av patientjournaler. Därför behövs ett skriftligt medgivande från den person vars journaluppgifter skall inhämtas.

I de fall där patienten är avliden kan tillstånd ges av nära anhörig.

Vänligen fyll i följande information om vederbörande patient:

Patient:

Fullständigt namn:.....

Personnummer:.....

Uppgift om cancertyp:.....

Diagnosår och sjukhus/klinik:.....

Om avliden, år: .....

Jag ger härmed tillstånd att ta del av min/min anhörigs journal och att resultatet av utredningen får användas vid genetisk rådgivning i min familj:

Fullständigt namn:.....

Namnteckning: .....

Personnummer:.....

Remissversion

Karolinska Institutet

Date
1/17/2018

Department of Oncology-Pathology
R8:03
Karolinska University Hospital Solna

Forskningsprov för genetisk analys vid ärftligt melanom

Bästa kollega,

Svenska Nätverket för familjärt melanom (SweFaM), i samarbete med Institutionen för Onkologi-Patologi, Karolinska Institutet, genomför ett forskningsprojekt som syftar till att identifiera genetiska förändringar hos melanompatienter/medlemmar i familjer med ärftligt melanom. Projektet är godkänt av Karolinska Institutets forskningsetiska kommitté. För denna analys behövs 2st 10 ml EDTA-rör (lila kork) venöst helblod (även heparinrör kan användas). Om det endast finns 3 ml rör vore vi tacksamma för 4st sådana.

Vi vore mycket tacksamma om Ni kunde ombesörja blodprovstagning från

_____

som kommer att vidtala Er angående lämplig tid för provtagning.

Provrör sändes i hylsa eller vadderat kuvert med vanlig post till:

Med. Dr. Veronica Höiom
Cancercentrum Karolinska, CCK R8:03
Karolinska Universitetssjukhuset Solna
171 76 Stockholm
Tel: 08-517 79237 eller 517 70365
Kostnader för provtagning och postförsändelse kan debiteras med faktura till Karolinska Institutet, Fakturor, Box 23109, 104 35 Stockholm, Referenskod ZZK7KARKJU.

Stort tack för hjälpen!

Med vänliga hälsningar,

Johan Hansson	Veronica Höiom	Diana Lindén
Docent, överläkare	Med. Dr.	Sjuksköterska

Remissversion

Remissversion

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se