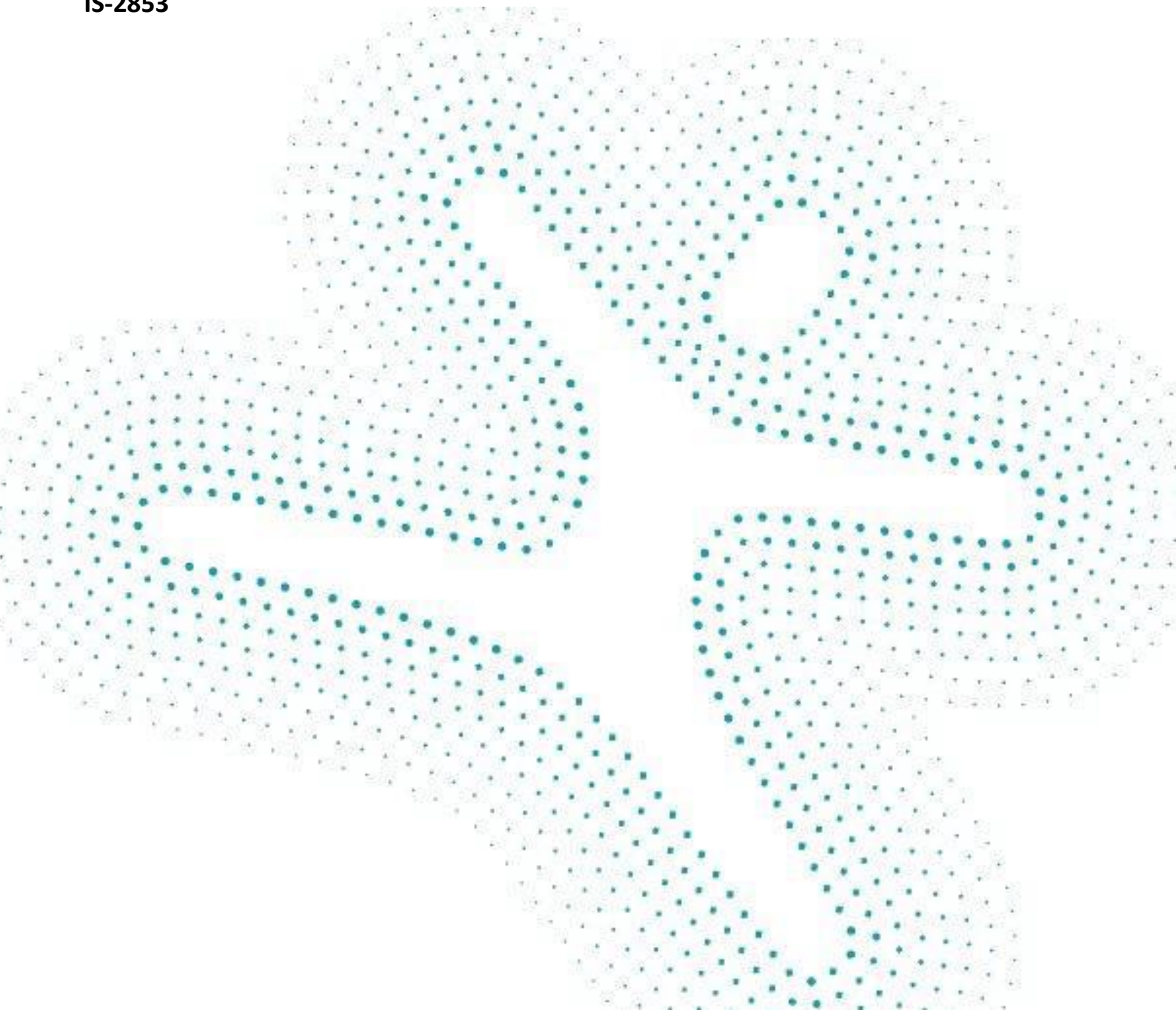


Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer

Nasjonal faglig retningslinje
IS-2853



**Nasjonalt handlingsprogram med
retningslinjer for diagnostikk, behandling
og oppfølging av maligne melanomer**

Utgitt 10/2019 (8. utgave)

Bestillingsnummer: IS-2853

ISBN 978-82-8081-606-1

Utgitt av

Helsedirektoratet

Postadresse

Pb. 220 Skøyen

0213 Oslo

Besøksadresse

Vitaminveien 4, Oslo

Telefon 810 20 050

Faks 24 16 30 01

E-post postmottak@helsedir.no

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse

<http://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer>

Arbeidsgruppe

Se kapittel 11 Metode og prosess

Tidligere utgaver

IS-1860

IS-2118

IS-2238

IS-2419

IS-2489

IS-2664

IS-2723

Innhold

Forord	5
Sammendrag av anbefalingene	6
1 INNLEDNING	12
1.1 Oppdatering – 8. utgave	13
2 EPIDEMIOLOGI	14
3 FOREBYGGING	18
3.1 Primær forebygging	19
3.1.1 UVA/UVB stråling	19
3.1.2 Solarier	19
3.1.3 Solkrem	20
3.1.4 Vitamin D	20
3.1.5 Legemidler og mat	20
3.2 Sekundær forebygging	20
3.2.1 Konstitusjonelle faktorer	21
4 FORLØPSTIDER	23
4.1 Om Pakkeforløp for kreft	24
4.2 Forløpstider for føflekkreft	24
5 DIAGNOSTISERING	25
5.1 Symptomer	26
5.2 Utredning	27
5.2.1 Klinisk inndeling	27
5.2.2 Lokalisasjon	28
5.2.3 Henvisningsrutiner	28
5.3 Histopatologisk diagnostikk	29
5.3.1 Klassifikasjon av maligne melanomer	29
5.3.2 In situ komponent	29
5.3.3 Invasiv komponent	29
5.3.4 Karakterisering av maligne melanomer	30
5.3.5 Diagnoseelementer	33
5.4 Stadieninndeling	34
6 GENETIKK	35
6.1 Familiært malignt melanom og arvelig malignt melanom	36
6.1.1 Bakgrunn	36
6.1.2 Målrettede undersøkelser i høyrisikogrupper	36
6.1.3 Målgrupper for høyrisikoscreening på grunn av arv	37
6.1.4 Genetisk veiledning og gentesting	37
6.1.5 Risiko for pankreas-cancer	38
7 BEHANDLING AV LOKALISERT SYKDOM / KURATIV BEHANDLING	39
7.1 Kirurgisk behandling	40
7.1.1 Primærbehandling	40
7.1.2 Kirurgisk behandling ved spesielle lokalisasjoner	41
7.1.3 Vaktpostlymfeknuter ved malignt melanom	41

7.1.4	Kirurgisk behandling av lokalt residiv og in-transit metastaser	45
7.1.5	Behandling av lymfeknutemetastaser	45
7.2	Strålebehandling	48
7.3	Medikamentell behandling	48
7.3.1	Adjuvant behandling	48
7.3.2	Beslutninger i Beslutningsforum (Nye Metoder)	52
8	OPPFØLGING OG ETTERKONTROLL ETTER AVSLUTTET KURATIV BEHANDLING	53
8.1	Innledning	54
8.2	Formålet med kontrollene	55
8.3	Valg av billedmodalitet	55
8.4	Kontrollenes innhold	55
8.5	Anbefalinger om kontrollenes hyppighet og bruk av billeddiagnostikk	56
8.6	Hvem skal følge opp pasientene	56
8.7	Senbivirkninger av behandling	57
9	BEHANDLING AV METASTASERENDE SYKDOM / LIVSFORLENGENDE OG PALLIATIV BEHANDLING	58
9.1	Kirurgi	59
9.2	Strålebehandling	59
9.3	Medikamentell behandling	61
9.4	Utprøvende behandling	67
9.5	Supplerende behandling	68
9.6	Beslutninger i Beslutningsforum (Nye Metoder)	68
10	SJELDNE SVULSTER	71
10.1	Maligne melanomer utgående fra slimhinner i hode/hals-regionen	72
10.1.1	Innledning	72
10.1.2	Stadieinndeling	72
10.1.3	Patologi	72
10.1.4	Behandling	73
10.2	Malignt melanom i genitaltractus	73
10.2.1	Innledning	73
10.2.2	Malignt melanom i vulva	74
10.2.3	Malignt melanom i vagina	74
10.2.4	Malignt melanom på cervix	74
10.2.5	Malignt melanom i ovariet	75
10.2.6	Malignt melanom på penis	75
10.3	Malignt melanom i øyet	75
10.3.1	Innledning	75
10.3.2	Epidemiologi	75
10.3.3	Forebygging	76
10.3.4	Tidlig diagnostikk/screening	76
10.3.5	Utredning	77
10.3.6	Behandling av lokalisert sykdom/Kurativ behandling	79
11	METODE OG PROSESS	84
11.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	85
11.2	Kunnskapsbasert prosess	85
11.3	Gradering av kunnskapsgrunnlaget	86
11.4	Bakgrunn og arbeidsprosess	86
11.5	Oppdateringer av handlingsprogrammet	88
11.5.1	Habilitet	90
11.5.2	Ressursmessige konsekvenser	90
	Vedlegg: TNM stadier og stadiegrupperinger for malignt melanom	91
	Referanser	94

Forord

Mange medisinske faggrupper har i en årrekke lagt ned et betydelig arbeid for å komme frem til konsensusbaserte faglige anbefalinger for diagnostikk og behandling av ulike typer kreft. Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006–2009) fikk Helsedirektoratet i oppdrag å videreutvikle og oppdatere faggruppens anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og andre relevante myndigheter. De nasjonale handlingsprogrammene representerer en videreføring og en formalisering av faggruppens anbefalinger.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er leger og legespesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi og patologi. De vil også være av interesse for allmennleger, pasienter og pårørende.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten. Nasjonale retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale retningslinjene, bør en dokumentere dette og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av de nasjonale retningslinjene. Vi håper retningslinjene vil være et nyttig arbeidsredskap for spesialister som behandler pasienter med maligne melanomer.

Innholdet i de nasjonale retningslinjer for maligne melanomer vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer er publisert 14. oktober 2019.



Bjørn Guldvog
helsedirektør

Sammendrag av anbefalingene

Evidensgrad

3 FOREBYGGING	
<ul style="list-style-type: none"> • Det anbefales at man følger solvettreglene fra Kreftforeningen for å unngå solforbrenninger. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Man bør ta pauser fra solen midt på dagen, når strålingsintensiteten er sterkest. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Bruk av solarium frarådes. Det er ingen trygg nedre grense for solariebruk. Solarium er vist å forårsake en vesentlig andel føflekkrefttilfeller blant de under 30 år og kreftrisikoen er størst dersom solariebruk starter i ung alder. Håndheving av 18-års aldersgrense vil potensielt begrense solariebruk for de yngste. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Brukere av medisiner som gir økt følsomhet for sollyst må gjøres særlig oppmerksomme på risikoen ved bruk av solarium. Likeledes må man være oppmerksom på at inntak av citrus kan gi hudreaksjoner. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Bruk av solarium i vinterhalvåret for å øke vitamin D nivåene anbefales ikke. Inntak via kost og evt. supplement anbefales. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Bruk av solkrem med minst solfaktor 15 anbefales, dersom annen form for fysisk beskyttelse ikke er mulig eller hensiktsmessig. 	D
5 DIAGNOSTISERING	
<ul style="list-style-type: none"> • Utredning: Anamnese med vekt på lesjonens utvikling og evt. risikofaktorer kombinert med klinisk undersøkelse basert på ABCD(E) og EFG algoritmene. Dermatoskopisk undersøkelse er vanligvis spesialistoppgave. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostisk biopsi: Ved mistanke om malignt melanom i hud anbefales eksisjonsbiopsi av lesjonen til histologisk undersøkelse. Kun i spesialtilfeller er det aktuelt med biopsi fra en begrenset del av lesjonen. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Henvisningsrutiner: Diagnostisk biopsi kan gjøres av allmennlege/hudlege, evt. henvises pasienten direkte til hudlege/kirurg. 	

6 GENETIKK	
<ul style="list-style-type: none"> Personer med opphopning av malignt melanom i familien bør gis tilbud om henvisning av fastlege eller spesialist til en av landets avdelinger for medisinsk genetikk for genetisk vurdering (se kriterier over) for evt. gentesting. 	
<ul style="list-style-type: none"> Personer med økt risiko for malignt melanom med eller uten påvist genfeil tilbys oppfølging med målrettede undersøkelser. Målet er tidlig diagnostikk og behandling av malignt melanom, noe som antas å bedre prognosen. 	B
7 BEHANDLING AV LOKALISERT SYKDOM / KURATIV BEHANDLING	
7.1.2 Kirurgisk behandling	
<ul style="list-style-type: none"> Primæreksisjon av mistenkt hudlesjon gjøres med 2–5 mm margin i hud medtagende fettvev og lukkes. 	
<ul style="list-style-type: none"> Histologisk verifiserte melanomer behandles med utvidet eksisjon ned til muskelfascie og med en margin basert på primærlesjonens tykkelse. 	
7.1.3 Vaktpostlymfeknuter	
<ul style="list-style-type: none"> Vaktpostprosedyre implementeres i Norge ved kutant malignt melanom fra pT1b og høyere. Dette begrunnet med effekt på RFS, at vaktpoststatus er ønskelig ved inklusjon i studier som prognostisk kriterium, og ut fra at metoden brukes i sammenlignbare land. 	A
<ul style="list-style-type: none"> Prosedyren bør gjøres ved de større sykehusene i helseregionene (regionsykehus og områdesykehus). Pasientene bør screenes av radiolog med ultralyd, lymfoscintigrafi og SPECT CT på forhånd, gjerne i samarbeid med BDS, for å redusere antall vaktpostprosedyrer. 	C
7.1.4 Kirurgisk behandling av lokalt residiv og in-transit metastaser	
<ul style="list-style-type: none"> Kirurgisk eksisjon av lokalt recidiv er alltid første valg. Ved problematiske recidiv som er uegnet for kirurgi bør pasientene vurderes ved Oslo universitetssykehus. 	
7.1.5 Lymfeknutemetastaser	
<ul style="list-style-type: none"> Makroskopiske lymfeknutemetastaser behandles konsekvent med lymfeknutetolett. Målsettingen er å få lokal kontroll, deriblant unngå hudgjennombrudd av tumorvev. Operativ behandling av lymfeknutemetastaser på hals eller i bekken bør sentraliseres til universitetssykehus. Ved lysketoaletter er tilheling ofte mer langtrukket, og trombose og ødemprofylakse er viktig. 	

7.2 Strålebehandling	
<ul style="list-style-type: none"> Strålebehandling kan være aktuelt ved lokalavansert malignt melanom, større lentigo maligna melanom i ansiktet, ved melanom i øyet og postoperativt ved primærtumor i slimhinner i hode-halsregionen. 	
<ul style="list-style-type: none"> Postoperativ strålebehandling, eventuelt stereotaktisk strålebehandling bør vurderes ved gjentatte lokoregionale residiv og der det foreligger usikker radikalitet og reoperasjon ikke er aktuelt. 	B
7.3 Adjuvant behandling	
<ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab (Keytruda) anbefales til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III ^{1,3} 	A
<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab (Opdivo) anbefales til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år ^{1,3} 	A
<ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) kan benyttes til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med BRAF V600 mutasjon der PD-1 hemmer er uegnet ^{2,3} 	A
<ol style="list-style-type: none"> Det anbefales adjuvant behandling med PD-1 hemmer til pasienter med operert stadium III eller operert stadium IV melanom. Behandlingen bør starte senest 3 måneder etter operasjon. Ved overlappende indikasjon, avgjøres valg av medikament på bakgrunn av LIS-anbud. Adjuvant dabrafenib/trametinib kan benyttes adjuvant for stadium III BRAF positive pasienter der PD-1 hemmer er uegnet. Til pasienter med solitær lymfeknutemetastase < 1 mm kan man vurdere å ikke anbefale adjuvant behandling. I slike tilfeller bør pasienten diskuteres på MDT-møtet der også prognostiske markører fra primærtumor (Breslow, Ulcerasjon etc.) inngår i vurderingsgrunnlaget. 	
9 BEHANDLING AV METASTASERENDE SYKDOM / LIVSFORLENGENDE OG PALLIATIV BEHANDLING	
9.1 Kirurgi	
<ul style="list-style-type: none"> Ved metastatisk sykdom kan kirurgi prøves, først og fremst hos pasienter med ett fokus. Det forutsettes tilfredsstillende billedutredning på forhånd. 	
9.2 Strålebehandling	
<ul style="list-style-type: none"> Strålebehandling bør vurderes ved symptomgivende metastaser i hud der kirurgisk behandling eller elektrokjemoterapi ikke er aktuelt. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Strålebehandling eventuelt kombinert med kirurgisk behandling er aktuelt ved skjelettmetastaser som forårsaker smerter eller frakturfare. 	D

<ul style="list-style-type: none"> • Strålebehandling eventuelt kombinert med kirurgisk behandling bør vurderes ved metastaser som komprimerer eller truer viktige strukturer som medulla spinalis, store nerver, nerverøtter og sentrale luftveier. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Ved multiple hjernemetastaser gis strålebehandling mot hele hjernen. Ved få (1–5) hjernemetastaser bør stereotaktisk strålebehandling vurderes dersom kirurgisk behandling ikke er aktuelt. Stereotaktisk strålebehandling kan også være aktuelt ved metastaser i begrensede områder i andre organer som lunger, lever, milt og binyrer og i enkelte tilfelle ved metastaser i columna. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Pasienter som skal strålebehandles må ta pause fra eventuell behandling med BRAF-/MEK-hemmer 1 uke før, under og 1 uke etter strålebehandling. 	
9.3 Medikamentell behandling	
Pasienter med inoperabelt stadium III eller stadium IV med BRAF-mutasjon:	
<ul style="list-style-type: none"> • 1. linje: 	
<ul style="list-style-type: none"> – PD-1 hemmer 	A
<ul style="list-style-type: none"> – Hos nøye selekterte pasienter med lav PD-L1 ekspresjon og god funksjonsklasse, kan kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab vurderes. I tillegg kan ung alder, oligometastatisk situasjon og fravær av organmetastaser tale for kombinasjonsbehandling 	A
<ul style="list-style-type: none"> • 2. linje: 	
<ul style="list-style-type: none"> – BRAF hemmer 	A
<ul style="list-style-type: none"> – BRAF hemmer i kombinasjon med MEK hemmer. Det forventes ikke effekt av å legge til MEK hemmer ved allerede utviklet resistens mot BRAF hemmer. MEK hemmeren gis ikke som monoterapi. 	A
<ul style="list-style-type: none"> – Dersom pasienten initialt responderte på PD-1 hemmer kan ipilimumab forsøkes i 2. linje. Dette forutsettes også at pasienten er i god funksjonsklasse, har lite tumor volum og langsomt utviklende sykdom 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Forventet respons ved kjemoterapi er svært liten hos BRAF muterte, men kan vurderes unntaksvis hos pasienter med god funksjonsklasse og som har kontraindikasjoner for immunterapi og BRAF hemmere. 	B

Pasienter med inoperabelt stadium III eller stadium IV uten BRAF-mutasjon:	
• 1. linje:	
– PD-1 hemmer	A
– Hos nøye selekterte pasienter med lav PD-L1 ekspresjon og god funksjonsklasse, kan kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab vurderes. I tillegg kan ung alder, oligometastatisk situasjon og fravær av organmetastaser tale for kombinasjonsbehandling	A
• 2. linje:	
– Dersom pasienten initialt responderte på PD-1 hemmer kan ipilimumab forsøkes i 2. linje. Dette forutsetter også at pasienten er i god funksjonsklasse, har lite tumor volum og langsomt utviklende sykdom	C
– Forventet respons ved kjemoterapi er liten, men kan vurderes unntaksvis hos pasienter med god funksjonsklasse som har kontraindikasjoner fimmunterapi (1. linje) og pasienter som progredierer på immunterapi (2. linje)	A
Pasienter med multiple metastaser til en underekstremitet:	
• ILP (isolated limb perfusion)	B
Pasienter med behandlingsresistente hudmetastaser:	
• Elektrokjemoterapi	B
10 SJELDNE SVULSTER	
10.1 Maligne melanomer utgående fra slimhinner i hode/hals-regionen	
• MM utgått fra slimhinner i hode/hals-regionen er en sjelden sykdom som manifesterer seg ved pigmenterte lesjoner, hvor der dog er en rekke differensialdiagnoser. Diagnosen stilles ved biopsi, evt. med spesialfarginger. Når det foreligger en sikker histologisk diagnose bør man gjøre en CT-undersøkelse av hode, hals og thorax. Hvis primærtumor ikke er for omfattende og det ikke foreligger fjernmetastaser skal pasienten vurderes mtp kirurgi Ved svært utbredt sykdom, hvor et evt. operativt inngrep blir svært omfattende, kan man vurdere strålebehandling. Strålebehandling bør også vurderes postoperativt.	D
10.3 Malignt melanom i øyet	
• Pasienter med Oculodermal melanose anbefales et kontrollopplegg ved lokal øyeavdeling.	
• Det er i praksis umulig og unødvendig å screene alle nevi over år for å utelukke maligne transformasjoner.	

<ul style="list-style-type: none"> Mistenkelige nevi må følges regelmessig hos øyelege i minst 5 år for å utelukke malignitet. 	
<ul style="list-style-type: none"> Malignitetsutredningen bør være startet i løpet av 14 dager og kan med fordel styres av lokal øyeavdeling. Malignitetsutredningen og annen billedokumentasjon (FA, ev. ICG) sendes da med henvisning til onkologisk øyeavdeling. 	
<ul style="list-style-type: none"> PET/CT-skann er ikke en naturlig del av utredningen av øyemelanom i Norge. 	
<ul style="list-style-type: none"> Enukleasjon bør vurderes som primærbehandling ved store svulster, med betydelig gjennomvekst av sklera eller omkransning av synsnerven > 180 grader der muligheten for synsgevist er liten. Hos yngre pasienter er en nøye avveining spesielt viktig. 	
<ul style="list-style-type: none"> Strålebehandling er et godt og nødvendig tilbud for pasientene med melanom i øyet. Internasjonalt er strålebehandling den primære behandling av melanom. Brachyterapi er den enkleste og rimeligste måten å yte strålebehandling på. 	
<ul style="list-style-type: none"> TTT som primærbehandling er ikke trygt og seleksjonen må være streng. 	
<ul style="list-style-type: none"> Pasienter operert for okulært malignt melanom følges opp med ultralyd lever hvert år i minimum 10 år. Pasienter under 50 år bør kontrolleres hvert ½ år i de første 5 år, deretter årlig i 10 år. 	
<ul style="list-style-type: none"> Pasienter med solitære eller begrenset antall levermetastaser vurderes for lever reseksjon, eventuelt stereotaktisk strålebehandling. Pasienter med multiple levermetastaser kan vurderes for isolert lever perfusjon, kjemo-embolisering eller radioembolisering. Kjemoterapi, DTIC eller Temodal, har liten effekt på okulært melanom. 	
<ul style="list-style-type: none"> Pasienter med T3 og T4 svulster bør informeres og forespøres om de ønsker å ta del i studier med utprøvende behandling. 	
ANBEFALINGER MALIGNT MELANOM I ØYET (SAMMENDRAG)	
<ul style="list-style-type: none"> Strålebehandling kan gis som et tilbud til uveale melanompasienter uten å øke risikoen for metastaserende sykdom ut over det som oppnåes med enukleasjon. Mortaliteten etter strålebehandling og enukleasjon er lik i et tiårsperspektiv, når lokal svulstkontroll blir nådd. 	A
<ul style="list-style-type: none"> Den måten som strålingen gis på, stråleplater eller protonstråling, synes ikke å påvirke mortaliteten. 	B
<ul style="list-style-type: none"> Oppfølgingen etter behandlingen bør være styrt fra regional øyeavdeling og vare i 10 år. 	D

1 Innledning

Malignt melanom (MM) er blant de kreftformer som har økt mest i den vestlige verden over flere tiår. Mer enn ni av ti dødsfall som skyldes hudkreft i Europa, kan tilskrives malignt melanom.

I 2016 ble det diagnostisert 2311 tilfeller av MM i Norge. Denne kreftformen rammer relativt mange unge mennesker og er den nest vanligste kreftform hos både kvinner og menn i alderen 25–49 år. Dødsfall forårsaket av MM medfører derfor tap av mange leveår.

Den eneste kjente ytre risikofaktor er eksponering for sollys, og spesielt korte intense eksponeringer som medfører solbrenthet. Primær forebygging vil innebære informasjon til befolkningen om å endre sin solingsadferd. Sekundær forebygging søker å gi befolkningen informasjon om faresignaler ved melanom, slik at sykdommen kan diagnostiseres på et tidlig tidspunkt med bedret overlevelse. På denne måten kan både forekomst og dødelighet reduseres.

1.1 Oppdatering – 8. utgave – IS-2853

I denne utgaven av handlingsprogrammet er det kun kapittel 7.3 *Medikamentell behandling (Lokalisert sykdom/kurativ behandling)*, og kapittel 9.3 *Medikamentell behandling (Metastaserende sykdom/Livsforlengende og palliativ behandling)*, som er oppdatert. Dette inkluderer blant annet nye anbefalinger og tilhørende beslutninger tatt i Beslutningsforum per september 2019. (Se kap. 7.3 Medikamentell behandling, kap 9.3 Medikamentell behandling, kap 9.6 Beslutninger i Beslutningsforum (NyeMetoder) og kap. 11 Metode og prosess.)

2 Epidemiologi

Malignt melanom i hud er blant de kreftsykdommene med størst økning i forekomst siden Kreftregisteret ble opprettet i 1952. I 2016 ble det registrerte 2311 tilfeller av denne kreftformen, 1132 tilfeller blant kvinner og 1179 tilfeller blant menn. I 1960 var forekomsten 1.8 og 3.9 tilfeller per 100 000 for både kvinner og menn, mens i 2016 var forekomsten 38.3 og 42.2 for henholdsvis kvinner og menn (1). I aldersgruppen 25–49 år er dette den nest hyppigst forekommende kreftformen for begge kjønn samlet. Den aldersjusterte insidensraten økte kraftig frem til ca. 1990, for deretter å være stabil igjennom 1990-tallet. Etter år 2000 ser vi en ny sterk økning i forekomst, for begge kjønn, med samme intensitet som før 1990 (figur 1). Forekomsten øker særlig for aldersgruppene over 50 år, og sterkere for menn enn for kvinner (figur 2). Forekomsten varierer også etter anatomisk lokalisasjon. Hos menn er de fleste tumorene lokalisert på overkropp (rygg/bryst). Kvinner har hatt flest tumorer lokalisert på bena, men har nå omtrent like stor andel tumorer lokalisert på overkropp (bryst/rygg) (figur 3). Malignt melanom er mer enn dobbelt så hyppig forekommende i Sør-Norge sammenlignet med Nord-Norge (2), som sammenfaller med forskjeller i klima og sol-eksponering. Over tid kan det se ut som om reisevaner er i ferd med å viske ut noe av denne nord-sør gradienten. Norge er rangert på femteplass på verdensbasis når det gjelder forekomst av melanom (3-5).

Dødelighet av melanom har også økt gjennom hele perioden (figur 1), men mest for menn over 60 år (1). For de yngste aldersgruppene (< 40 år) er dødeligheten uforandret gjennom hele perioden. I 2015 var dødeligheten for henholdsvis kvinner og menn 4.6 og 8.5 per 100 000. Andelen pasienter som diagnostiseres i T-stadium 1 (≤ 1 mm) er bare 57 %, til sammenligning er denne andelen >70 % i Australia. Dette tilsier at økning i insidens ikke bare kan tilskrives forbedret diagnostikk og endringer i diagnosekriterier (3). Sammenlignet med andre land med tilsvarende høy forekomst har Norge høyere dødelighet (6). Dødelighetsraten i Norge er på nivå med raten i Australia, som har dobbelt så høy forekomst av melanom (7).

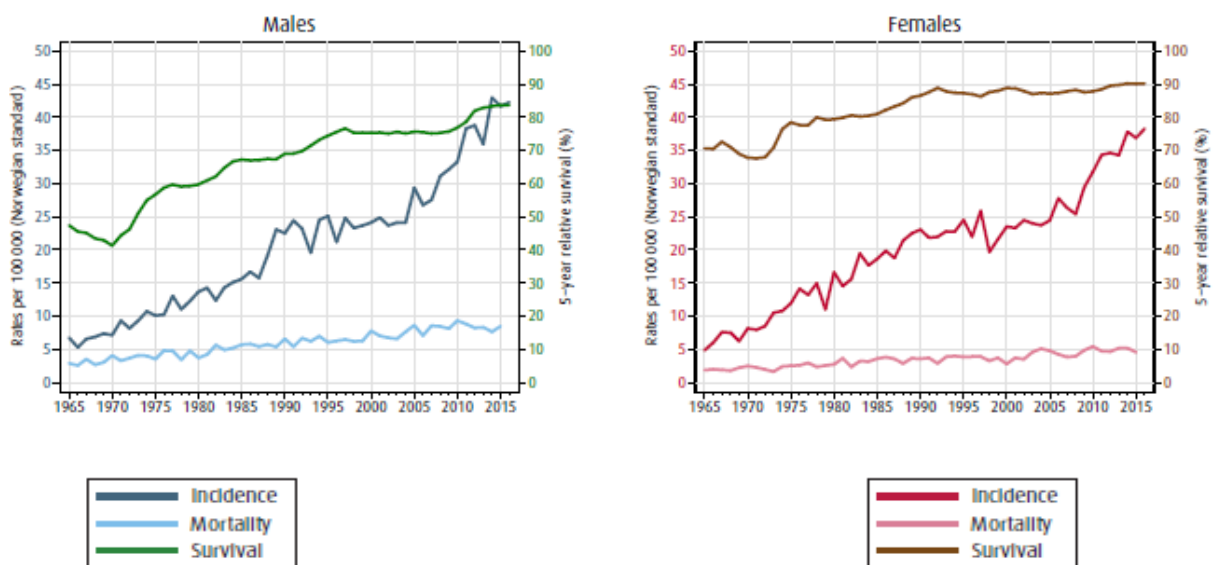
Gjennom hele perioden ser vi en kontinuerlig økning i overlevelse etter melanom (figur 1), men overlevelsen varierer etter kjønn, alder og stadium. Best overlevelse ser vi for kvinner, særlig i de yngste aldersgruppene (< 40 år). I 5-års perioden 2012–2016 var 5 års relativ overlevelse ved melanom, for alle stadier samlet, 90.1 og 83.7 for henholdsvis kvinner og menn (1). Kumulativ langtids-overlevelse grunnet sene dødsfall gir lavere overlevelse enn forventet etter både 10 og 15 år.

Prevalensen av pasienter i live etter malignt melanom var per 31.12.16 totalt 24 594 pasienter. Det var 2 044, 6 443, 4 964 og 11 143 pasienter i live henholdsvis <1 år, 1–4 år, 5–9 år og ≥ 10 år etter diagnose (1).

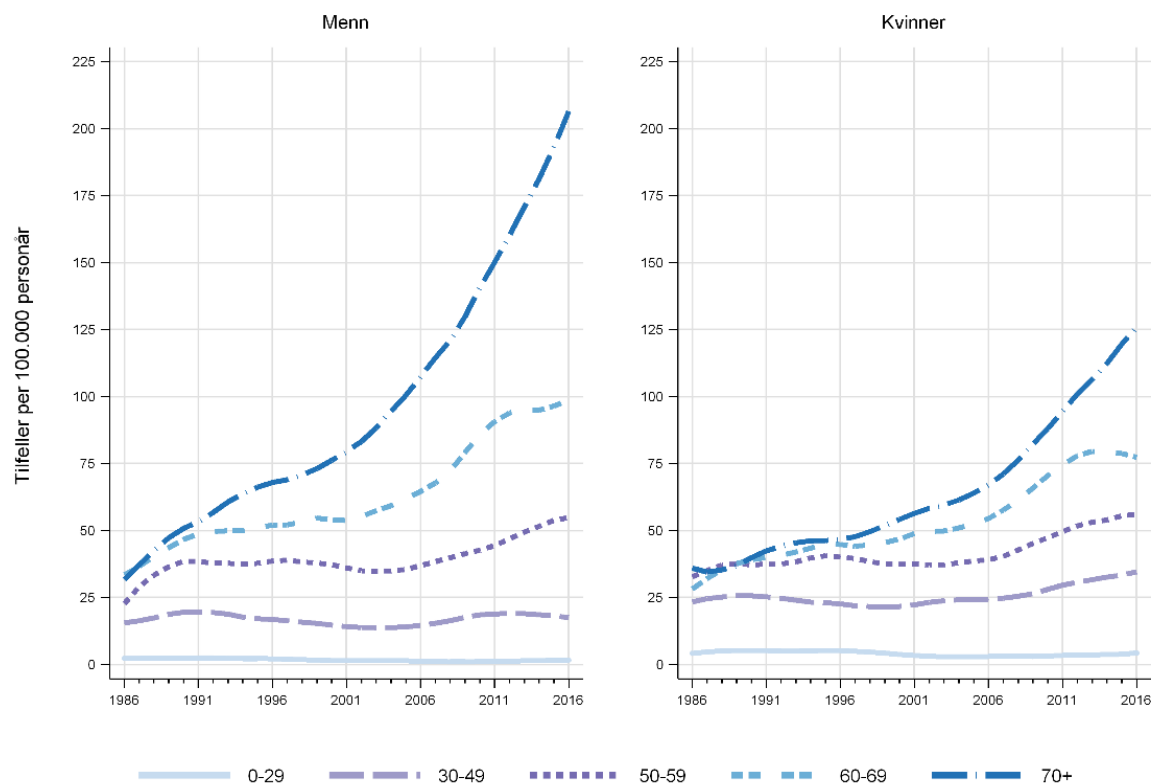
Mange studier demonstrerer at overleve etter melanom har økt risiko for en ny primær kreftdiagnose. Høyest er risikoen for å få et nytt melanom, men de har også forhøyet risiko for en rekke andre kreftformer (8). God overlevelse etter melanom gir høy prevalens og en økende gruppe med høy risiko for ny kreftsykdom.

Kort oppsummert, vi har høy forekomst av melanom, som fortsatt er økende. Vi har høy dødelighet når vi sammenligner oss med land med tilsvarende forekomst. Vi har også dårligere overlevelse enn sammenlignbare land. Det er sannsynlig at den høye dødeligheten skyldes

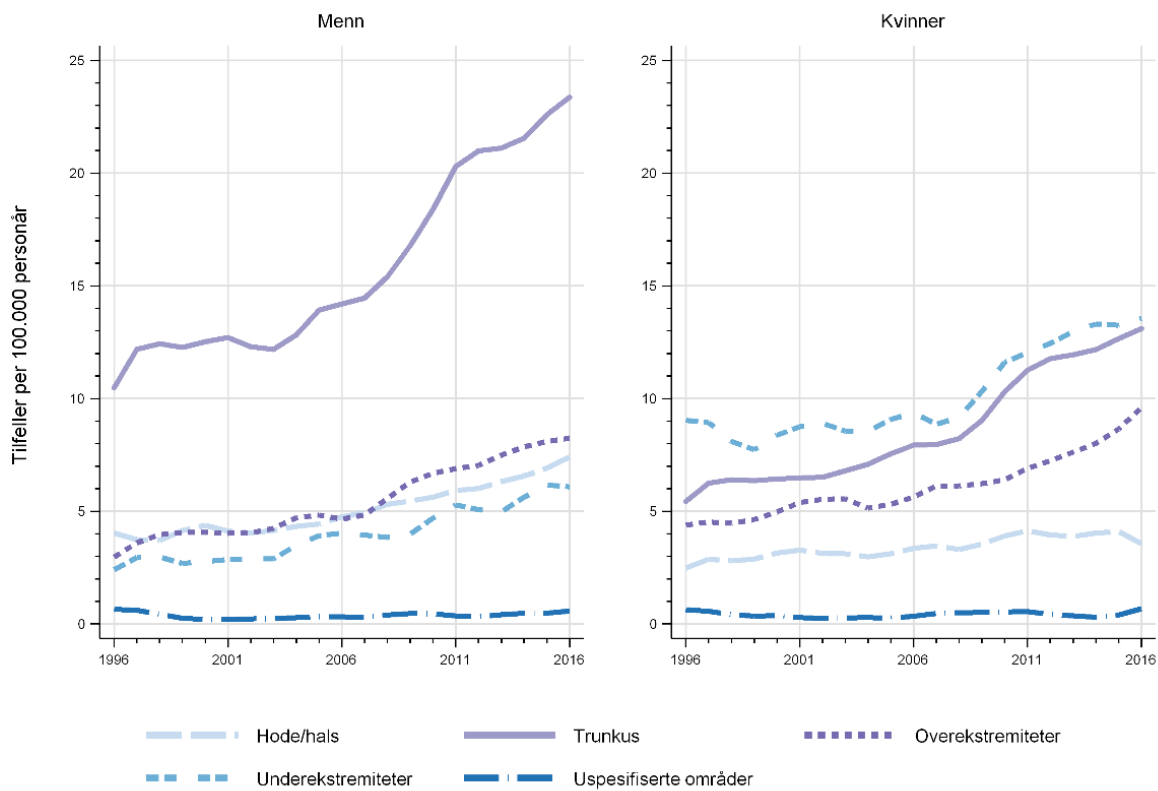
forsinkelse i diagnose (både hos pasient og lege) (9), men behandling av melanom kan også ha betydning. Vi kan heller ikke utelukke at ulikheter mellom land med hensyn til screening-aktivitet og registrering kan være en forklaringsfaktor.



Figur 1 Aldersjustert incidens og mortalitets rater, samt 5-års relativ overlevelse (%) i perioden 1965–2015, for menn og kvinner



Figur 2 Forekomst av malignt melanom i hud etter alder ved diagnose, i perioden 1986–2016, for menn og kvinner (10).



Figur 3 Forekomst av malignt melanom i hud fordelt på anatomisk lokalisasjon, i perioden 1986–2016, for menn og kvinner (10)

3 Forebygging

3.1 Primær forebygging

Den dramatiske økning i antall melanomer har medført en økt bevissthet i befolkningen om sammenhengen mellom soling og melanom. Fra Australia rapporteres det nå om fallende forekomst i yngre aldersgrupper. Dette kan være et resultat av adferdsendringer med mindre direkte soleksposisjon og bruk av solbeskyttende midler.

3.1.1 UVA/UVB stråling

Ultrafiolett stråling (UV) fra sol forårsaker de aller fleste tilfeller av melanom. Aksjonsspekteret for induksjon av melanom er derimot ikke kjent, men de kortbølgete UV-B strålene oppfattes av de fleste som viktigst for induksjon av melanom hos mennesket. Andre studier viser at også UV-A kan indusere DNA skade og studier på fisk har vist at UV-A alene kan indusere melanom. Konklusjonen i en EU-rapport fra 2016 er at det ikke finnes noen terskelverdi for UV-stråling og derfor heller ingen trygg nedre grense (11). De epidemiologiske studiene dokumenterer en høyere forekomst av melanom innen samme populasjoner med fallende breddegrad. Andre forfattere underbygger denne teorien gjennom studier av klesvaner og spesiell eksposisjon. Korte, intense eksponeringer for UV-lys på hud som ikke er pigmentert eller fortykket som følge av UV-B påvirkning, øker risiko for melanom mest. Aktivitet som medfører slik eksposisjon, eksempelvis sydenturer i vinterhalvåret, vil derfor øke risikoen. En meta-analyse av 57 studier utført før 2002 som undersøkte sammenhengen mellom melanom og soleksponering fant en positiv assosiasjon mellom intermitterende soleksponering og risiko for melanom, og en invers assosiasjon mellom kronisk soleksponering og melanom (12) (**evidensgrad B**). Studier fra Australia og Danmark viser at solforbrenninger i barne- og ungdomsårene er viktigere for melanomutvikling enn forbrenninger som skjer senere (13). En populasjonsbasert studie fra Norge, basert på bosted, viser at soleksponering til enhver tid uavhengig av alder påvirker risikoen for melanom (2).

3.1.2 Solarier

Bruk av solarier medfører økt eksponering for UV-stråler for et stort hudareal. Solariene emitterer hovedsaklig langbølget UV-stråler (UV-A), men også en fraksjon kortbølget UV-stråler (UV-B).

Forskning viser en tydelig sammenheng mellom solariebruk og risiko for melanom. En meta-analyse fra 2005 konkluderer med økt risiko for solariebrukere (14). IARC publiserte i 2007 en systematisk oversiktsartikkel, som konkluderer med at risikoen for melanom øker med 75 % for personer som benytter solarium før 35 års alder (15) (**evidensgrad B**). Basert på dette oppgraderte IARC solarier til klasse 1 karsinogen (2009). En norsk kohortstudie fant en klar dose-respons sammenheng mellom totalt antall solariebesøk og risiko for føflekkreft, og at kvinner som begynte å bruke solarium før de var 30 år i gjennomsnitt var to år yngre ved føflekkreftdiagnose sammenlignet med de som aldri hadde brukt solarium (16). I 2012 ble det innført 18 års aldersgrense for å ta solarium i Norge. Først fem år senere, fra 1. januar 2017, håndheves aldersgrensen, og alle solstudioer må nå ha et tilfredsstillende system for alderskontroll. Til sammenligning er all solarievirksomhet forbudt i Australia.

3.1.3 Solkrem

Solkremer inneholder fysiske eller kjemiske filtre, som reflekterer eller absorberer UV-strålingen. Solkremer er vist å redusere DNA skader i huden etter UV-eksponering, redusere UV-indusert immunsuppresjon, redusere utvikling av føflekker (den sterkeste isolerte risikofaktor for utvikling av melanom), redusere aldringsforandringer i huden, forekomsten av aktiniske keratoser og plateepitelkarsinom (17). Det er også vitenskapelig belegg for at regelmessig bruk av solkrem reduserer risikoen for å utvikle malignt melanom (18). FDA (Food and Drug Administration), AAD (American Academy of Dermatology) og vår egen Kreftforening anbefaler bruk av solkrem hvis fysisk beskyttelse, som for eksempel tildekking med klær eller opphold i skygge, ikke er mulig eller hensiktsmessig. En Norsk studie av kvinner (40–75 år) viser at bruk av solkrem med SPF ≥ 15 potensielt kan redusere risikoen for melanom med 18 % (19).

3.1.4 Vitamin D

I løpet av det siste tiåret er det publisert studier som viser redusert forekomst av spesielle kreftsykdommer med fallende breddegrad innen samme populasjoner, motsatt av hva en finner for melanom. I Norge har en funnet bedre prognose for kreftpasienter diagnostisert på ettersommer og høst, i forhold til senvinteren. Forfatterne av disse studiene diskuterer hvorvidt vitamin D kan ha en forebyggende effekt på utvikling av visse kreftsykdommer, og derfor gi bedre prognosen. Vitamin D aktiveres i huden av bølgelengder innen UV-B-området, og vitamin D-nivåene er høyere på sen-sommeren og utover høsten. Det foreligger også studier som tyder på at D-vitamnivåene ved diagnosetidspunkt kan være av prognostisk betydning (20). En meta-analyse fra 2009 finner signifikant økt risiko for melanom knyttet til vitamin D reseptor polymorfier, hvilket indikerer en sammenheng mellom vitamin D og melanomrisiko (21). Likevel, denne sammenhengen, er ikke dokumentert kausal og er derfor usikker. I Norge pågår en stor populasjonsbasert studie på sammenhenger mellom vitamin D og melanom, risiko og prognose, som kan føre oss et steg videre. De siste årene er det imidlertid publisert noen randomiserte, kontrollerte kliniske studier som gir støtte til at vitamin D tilskudd reduserer forekomst og dødelighet ved enkelte kreftformer. Det er videre vist at normal bruk av solkrem i sommerhalvåret ikke påvirker vitamin D-nivåene (22).

3.1.5 Legemidler og mat

Inntak av enkelte legemidler kan gi hudreaksjoner ved soleksponering ved at det oppstår en fototoksisk reaksjon. Dette gjelder ikke-steroid antiinflammatoriske midler, tetrasykliner, kinoloner og fentiaziner (23). I den kliniske hverdagen gjelder dette pasienter som behandles for hjerterytmeforstyrrelser, høyt blodtrykk, auto immune og psykiske sykdommer. Det er særlig pasienter som bruker legemidler for en kortere periode, som ikke nødvendigvis er klar over mulige bivirkninger ved soling, som ved behandling av infeksjonssykdommer (urinveier og respiratoriske) og betennelser. Mindre kjent er det at citrusprodukter kan gi tilsvarende hudreaksjoner ved soling. Citrusfrukter er rike på psoralener og furokumariner, som er naturlig forekommende kjemikalier med potensielle fototoksiske egenskaper. En studie fra USA fant at citrusforbruk var forbundet med økt risiko for melanom i to kohorter av kvinner og menn (24).

3.2 Sekundær forebygging

Økt bevissthet og kunnskap i befolkningen om faresignaler ved melanom, gjør at personer med melanom kommer tidligere til diagnose i dag enn tidligere. Resultatet er en betydelig bedret prognose. Antall tykke melanom med dårlig prognose er dessverre relativt konstant, og gruppen domineres av eldre menn. Tiltak for å nå denne gruppen mangler. Likeledes kan det hende

at etablerte kjennetegn på melanom (ABCD), som er kjent blant leger og til dels i befolkningen, ikke er tilstrekkelig dekkende for alle typer melanom (nodulære). Opplysning og økt kunnskapsnivå i befolkningen og blant allmennleger er nødvendig for å oppnå tidligere oppdagelse og bedre sekundær forebygging. Norsk melanomgruppe ønsker å rette fokus mot økt kunnskap hos befolkning og fastleger om risiko og faresignaler ved melanom. Studier har antydnet at mortalitet av sykdommen faller etter innføring av systematisert screening (25), mens man senere har sett at dette ikke har vært en vedvarende nedgang og kan ha ulike årsaker (26). Utredning av potensielle gevinster og ulemper ved innføring av screening i Norge har vist at dette verken er et hensiktsmessig eller gjennomførbart tiltak.

3.2.1 Konstitusjonelle faktorer

Medfødte føflekker

Medfødte nevi forekommer hos ca. 1 % av nyfødte, majoriteten av disse er små. I 2009 publiserte Kinsler et 20 års materiale fra Great Ormond Street Hospital for Children (27). En benytter her PAS (projected adult size) og fant melanomutvikling sterk assosiert til medfødte føflekker > 60 cm PAS og multiple lesjoner/satellitter.

Store medfødte nevi med bakre aksial lokalisasjon (midtlinjen på hodet og over columna) har økt risiko for neurokutan melanocytose (NCM), spesielt om nevus har satellitter. Kinsler hevder at bakre aksial lokalisasjon ikke er en nødvendighet for utvikling av NCM, og sier at alle medfødte føflekker med satellitter bør undersøkes med MR i løpet av de første 6 levemåneder, eller dersom neurologiske symptomer skulle oppstå. Det foreligger ikke allment aksepterte retningslinjer for når eventuell MR skal utføres og om undersøkelsen skal gjentas senere, selv om enkelte anbefaler regelmessige undersøkelser (28).

Det synes rimelig å følge anbefalingen fra Great Ormond Street og anbefale barn med medfødte føflekker med satellitter MR undersøkelse av CNS i løpet av de første 6 måneder etter fødselen, og senere ved neurologiske symptomer. Great Ormond Street anbefaler også en differensiert oppfølging basert på størrelse av nevus og forekomst av satellitter som gjerne kan adapteres (29).

Atypiske nevi (dysplastiske nevi)

Nevi kan beskrives som atypiske basert på kliniske og/eller histologiske kriterier. En klinisk atypisk nevus er minst 5 mm stor, asymmetrisk, har uregelmessig (ofte diffus) avgrensning og fargevariasjon. Eksisjon av atypiske nevi anbefales ikke, med mindre det foreligger mistanke om malignitet. Dersom pasienter med atypiske nevi har melanom i nær familie, bør pasienten henvises til hudlege for informasjon, opplæring og eventuell oppfølging.

Nevi

Antall nevi regnes som den sterkeste isolerte risikofaktor for utvikling av malignt melanom. En meta-analyse av 46 studier utført frem til 2002 bekreftet at personer med høyt antall nevi og atypiske nevi har økt risiko for utvikling av melanom (30).

Graviditet/p-piller

Tidligere ble det antatt at forløpet av MM kunne påvirkes av hormoner. På denne bakgrunn ble det gjennomført kontrollerte kliniske studier for å finne effekt av tidligere graviditeter / aktuell graviditet / fremtidige graviditeter på prognosen ved melanom. En kunne ikke dokumentere at graviditeter påvirker prognosen ved MM. Bruk av antikonsepsjonsmidler påvirket heller ikke

risiko for utvikling av MM (31), senere bekreftet i en meta-analyse av 10 case-control studier som undersøkte risiko for melanom og bruk av antikosepsjonsmidler (32). En senere meta-analyse av 5000 kvinner viste at risiko for melanom ikke var påvirket av graviditet, antikosepsjonsmidler eller substitusjonsbehandling med hormoner.

Anbefalinger, primær forebygging

- Det anbefales at man følger solvettreglene fra Kreftforeningen for å unngå solforbrenninger.
- Man bør ta pauser fra solen midt på dagen, når strålingsintensiteten er sterkest **(B)**.
- Bruk av solarium frarådes **(B)**. Det er ingen trygg nedre grense for solariebruk. Solarium er vist å forårsake en vesentlig andel føflekkrefttilfeller blant de under 30 år og kreftrisikoen er størst dersom solariebruk starter i ung alder. Håndheving av 18-års aldersgrense vil potensielt begrense solariebruk for de yngste.
- Brukere av medisiner som gir økt følsomhet for sollys må gjøres særlig oppmerksomme på risikoen ved bruk av solarium. Likeledes må man være oppmerksom på at inntak av citrus kan gi hudreaksjoner.
- Bruk av solarium i vinterhalvåret for å øke vitamin D nivåene anbefales ikke. Inntak via kost og evt. supplement anbefales.
- Bruk av solkrem med minst solfaktor 15 anbefales, dersom annen form for fysisk beskyttelse ikke er mulig eller hensiktsmessig **(D)**.

4 Forløpstider

Fra 1. september 2015 ble Pakkeforløp for føflekkreft innført. Da ble tidligere forløpstider erstattet av de nye tidene i Pakkeforløp for føflekkreft.

4.1 Om Pakkeforløp for kreft

Pakkeforløp for kreft skal gi forutsigbarhet og trygghet for pasient og pårørende, og er et standard pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende, samt ansvars plassering og konkrete forløpstider. Pakkeforløpet starter når et helseforetak eller privat ideelt sykehus mottar en henvisning med begrunnet mistanke om kreft, eller når helseforetaket selv starter utredning med begrunnet mistanke om kreft.

Formålet med Pakkeforløp for kreft er at kreftpasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendig ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering.

Forløpstidene i pakkeforløpet beskriver den maksimale tiden de ulike fasene i forløpet bør ta. Forløpstidene angis i kalenderdager. De enkelte fasenes forløpstid legges til slutt sammen til en samlet forløpstid, som angir tiden fra henvisning er mottatt til behandling er startet. Med utgangspunkt i pakkeforløpet skal et individuelt forløp tilrettelegges for hver enkelt pasient.

De regionale helseforetakene har det overordnede ansvaret for å sikre at pakkeforløpene med forløpstidene blir implementert og fulgt opp. Forløpstidene er normerende og er ikke en pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester. Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normert forløpstid for oppstart av første behandling. Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenteres i pasientjournalen.

4.2 Forløpstider for føflekkreft

I Pakkeforløp for føflekkreft er det utarbeidet følgende forløpstider:

Fra henvisning mottatt til første fremmøte utredende avdeling		7 kalenderdager
Fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas)		14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Kirurgisk behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Medikamentell behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Strålebehandling	14 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Kirurgisk behandling	35 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Medikamentell behandling	35 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Strålebehandling	35 kalenderdager

Pakkeforløp for føflekkreft finnes omtalt på Helsedirektoratets nettsider.

Se www.helsedirektoratet.no.

Det er utarbeidet egne diagnoseveiledere for fastleger for inngang til pakkeforløp.

Diagnoseveileder finnes på www.helsedirektoratet.no

5 Diagnostisering

5.1 Symptomer

Tidlig diagnose og behandling av pasienter med malignt melanom er av avgjørende betydning for pasientens prognose. Pasienter med tynne melanom (<1 mm) i radial vekstfase har 95 % 5-års overlevelse, mens tykkelse >4 mm kombinert med ulcerasjon er assosiert med ca. 50 % 5-årsoverlevelse (33).

Pasienten vil ofte oppsøke lege fordi hun eller han har lagt merke til endringer i en eksisterende nevus, eller rask tilkomst av en ny, pigmentert lesjon. Endringene kan være økning i størrelse eller fargeforandring i en nevus, eller tilkomst av blødning, sår eller endret sensasjon som kløe, smerter, stikninger etc. Ikke sjelden er det pasientens pårørende som har observert hudforandringen og oppfordret pasienten til å søke lege. Den kliniske presentasjon av malignt melanom er variabel, men grundig anamnese sammenholdt med klinisk undersøkelse og evt. dermatoskopi, vil kunne bidra til at diagnosen mistenkes.

Anamnese

- Opplysninger om årsak til henvendelsen: debuttidspunkt/varighet, endring i form, størrelse eller farge, smerter/stikninger, blødning/sår dannelse.
- Opplysninger om kjente risikofaktorer: UV-eksponering, tidligere gjennomgått malignt melanom eller annen hudcancer, familiær forekomst av malignt melanom, immunsuppresjon, langvarig PUVA-behandling.

Klinisk undersøkelse

Den kliniske undersøkelse bygger først og fremst på inspeksjon og evt. dermatoskopi.

Dermatoskopi krever erfaring og trening, og anbefales først og fremst brukt av hudleger og andre med spesiell kompetanse og interesse innen pigmenterte hudlesjoner. Ved bruk av dermatoskop kan dermatologer med erfaring påvise melanom med høy sensitivitet og spesifisitet og antallet benigne lesjoner som må eksideres på grunn av usikkerhet reduseres (34-36).

(Evidensgrad B)

Ved undersøkelse av suspekterte hudlesjoner vil en systematisk tilnærming være nyttig, for eksempel bruk av den såkalte ABCD(E)-regelen (C):

A for Asymmetri

B for Begrensning

C for Kulør («colour»)

D for Diameter > 6 mm

(**E** for Endring) (37)

For noduløse melanomer må vi legge til EFG (38):

E for elevert

F for fast

G for Growth (vekst/endring)

ABCD-regelen brukes både ved makroskopisk vurdering av en pigmentert lesjon og ved dermatoskopi. Det finnes en rekke andre algoritmer som kan brukes for mer systematisk dermatoskopi, felles for alle er at vurdering av pigmentnettverk og fargevariasjoner står sentralt. Det finnes flere leverandører av dataassisterte dermatoskopiverktøy som beregner en indeks for risiko for malignitet i enkeltlesjoner. Foreløpig er ingen slike verktøy i rutinemessig bruk.

Pigmenterte lesjoner som avviker fra pasientens øvrige nevi og påkaller oppmerksomhet kalles ofte «den stygge andungen» eller «the ugly duckling». Ugly duckling-tegnet er viktig for utvelgelse av suspekterte lesjoner og er vist å kunne være et melanomsensitivt tegn (36).

For pasienter i høyrisikogrupper kan helkroppsfotografier være nyttig for å følge utviklingen av nevi, særlig med tanke på å oppdage nytilkomne lesjoner tidlig (36) (**evidensgrad D**).

5.2 Utredning

Adekvat klinisk undersøkelse sammenholdt med anamnesticke opplysninger kan gi mistanke om malignt melanom, men den endelige diagnose baseres på histopatologisk undersøkelse etter eksisjonsbiopsi av lesjonen. I spesielle situasjoner, for eksempel tumorlokalisasjon i ansikt, hos eldre, svekkede individer eller ved mistanke om malignitetsutvikling i en liten del av en stor lesjon (for eksempel kongenitt kjempenevus), kan det være aktuelt med en begrenset biopsi (stansebiopsi) til histologisk diagnostikk. Tangentielle biopsier («shave-biopsier») frarådes fordi angivelse av tumortykkelse *ad modum* Breslow da ikke er mulig. Eksisjonsbiopsi av pigmenterte lesjoner der utvikling av malignt melanom ikke kan utelukkes bør kunne utføres av allmennlege eller hudlege, men ved spesielt store lesjoner eller beliggenhet på kosmetisk utsatte steder, som for eksempel i ansikt, bør eksisjon foretas av kirurg/plastikkirurg.

5.2.1 Klinisk inndeling

Malignt melanom deles inn i undergrupper ut fra kliniske og histologiske kriterier:

Superfisielt spredende malignt melanom

Malignt melanom av superfisiell spredningstype utgjør den største gruppen diagnostiserte melanom (ca. 70 %). Melanomet presenterer seg som en lett forhøyet, uregelmessig avgrenset og farget, brun til sortblå, evt. helt sort tumor i huden. Melanom av denne typen kan være i radial vekstfase i kort eller lang tid før det blir infiltrerende.

Nodulært malignt melanom

Nodulære maligne melanom utgjør 10–15 % av melanomene og diagnostiseres hyppigst i aldersgruppen 30–60 år. Klinisk fremstår disse som en forhøyet knute med sort til blå farge, evt. med røde partier som stedvis kan bli blåhvite. Nodulære melanomer kan gi opphav til metastaser etter kort tid.

Lentigo maligna melanom

Lentigo maligna melanom viser seg ved at en lysebrun pigmentering (lentigo solare) i huden over år vokser og blir ujevnt pigmentert og mørkebrun/sort. Dersom histologien kun viser *in situ*-forandringer brukes betegnelsen **lentigo maligna**, mens lentigo maligna melanom beskriver et infiltrerende melanom som klinisk ofte vil fremstå med lokal knutedannelse i et fra før brunpigmentert område. Melanom av denne typen finnes på solesponert hud, oftest i ansiktet, hos eldre pasienter.

Akralt lentiginøst melanom

Betegnelsen akralt melanom eller akralt lentiginøst melanom brukes om melanomer som utvikler seg distalt på ekstremitetene, oftest på ikke-soleksponert hud som tær, fotsåler, fingre, håndflater eller under negler.

Amelanotisk melanom

Amelanotisk melanom er en sjelden melanomform (1.5–2 %) og består av celler uten synlig melaninproduksjon. Alle 4 subtyper kan forekomme som amelanotisk variant. Et noduløst amelanotisk melanom viser seg som en hurtig voksende nodulær tumor med hvitlig til rødlig farge, evt. med ulcerasjon eller blødning. Her blir EFG regelen spesielt viktig. En elevert lesjon som palperes fast og vokser må vurderes med tanke på melanom, selv om den ikke er pigmentert. Differensialdiagnostisk må muligheten for amelanotisk melanom særlig vurderes ved mistanke om pyogent granulom, hurtigvoksende fibromer eller kronisk sårdannelse i hud uten kjent årsak. Dette understøtter viktigheten av at alle tumores som fjernes, også av kosmetiske årsaker, sendes til histologisk undersøkelse.

5.2.2 Lokalisasjon

Hos menn forekommer malignt melanom hyppigst på rygg/overkropp, mens det hos kvinner er økt forekomst på legger. Generelt er malignt melanom uvanlig i områder som normalt er tildekket av klær.

5.2.3 Henvisningsrutiner

Eksisjonsbiopsi (dvs. fjerning av den pigmenterte lesjon med knapp margin) kan foretas av allmennlege eller hudlege ved mistanke om malignt melanom, eller ved forekomst av pigmenterte lesjoner som pasienten mener har forandret seg eller oppstått raskt. Preparatet sendes til histologisk undersøkelse, og bør ved begrunnet mistanke om malignitetsutvikling merkes CITO. Dersom mistanken om malignt melanom bekreftes histologisk, skal pasienten snarest mulig henvises til kirurg/plastikkirurg for utvidet eksisjon. Det er viktig at det kommer klart frem i henvisningen at det dreier seg om et malignt melanom og kopi av histologibesvarelse bør vedlegges dersom dette er mulig.

Ved mistanke om malignt melanom der allmennlege eller hudlege av praktiske eller operasjonstekniske grunner ikke kan utføre eksisjonsbiopsi, bør pasienten oftest henvises videre. Fra allmennlege skal pasienten vanligvis henvises til hudlege for diagnostisk avklaring, mens hudlegen vil henvisne pasienten videre til kirurg/plastikkirurg. Som tidligere beskrevet kan det i spesielle tilfeller, f.eks hos eldre, svekkede pasienter, være aktuelt at behandlende lege tar en diagnostisk stansebiopsi fra den suspekta lesjonen.

Anbefalinger

- **Utredning:**
Anamnese med vekt på lesjonens utvikling og evt. risikofaktorer kombinert med klinisk undersøkelse basert på ABCD(E) og EFG algoritmene. Dermatoskopisk undersøkelse er vanligvis spesialistoppgave.
- **Diagnostisk biopsi:**
Ved mistanke om malignt melanom i hud anbefales eksisjonsbiopsi av lesjonen til histologisk undersøkelse. Kun i spesialtilfeller er det aktuelt med biopsi fra en begrenset del av lesjonen.

- Henvisningsrutiner:
Diagnostisk biopsi kan gjøres av allmennlege/hudlege, evt. henvises pasienten direkte til hudlege/kirurg.

5.3 Histopatologisk diagnostikk

5.3.1 Klassifikasjon av maligne melanomer

Den tradisjonelle histologiske klassifikasjon av maligne melanomer i hud (39) baserer seg i hovedsak på tilstedeværelsen av en in situ-komponent og utseendet av denne, eller fravær av en slik komponent, men også i noen grad på utseendet av den invasive komponenten. Enkelte melanomer kan være vanskelig å klassifisere. Melanomene inndeles i fire hovedtyper, i tillegg til sjeldnere varianter:

1. Malignt melanom av superfisiell spredningstype
2. Nodulært malignt melanom
3. Lentigo maligna melanom
4. Akraft lentiginøst melanom

5.3.2 In situ komponent

Ved malignt melanom av superfisiell spredningstype har epidermis varierende tykkelse, men den er ikke atrofisk. Her sees vekst av oftest relativt store epiteloide, atypiske melanocytter langs basallaget, dels som større og mindre, konfluerende reder, dels også mer lineært. I tillegg sees pagetoid vekst av lignende (atypiske) celler oppover i epidermis, helt opp i granulær-cellelaget. In situ-komponenten (epidermal komponent) finnes utenfor den invasive del av tumor (mer enn 3 retelister), enten utbredt hele veien rundt denne eller bare som et asymmetrisk fokus. Det er viktig for korrekt klassifikasjon at tumor fjernes in toto.

Ved nodulært malignt melanom er det ingen primær vekst av tumorceller i epidermis til siden for den invasive del av tumor, selv om en kan se sekundær innvekst i epitelet over tumor eller i kanten av denne. Epidermal affeksjon kan mangle helt.

Ved lentigo maligna melanom er epidermis tynn og atrofisk, og det skal være tydelige tegn på aktinisk skade av bindevevet i underliggende dermis (solar elastose). Det sees en overveiende lineær, enlaget eller flerlaget vekst av atypiske epiteloide eller spolfornede melanocytter langs basallaget av epidermis og øvre del av hårfolliklene, og enkelte reder kan sees. Ved akraft lentiginøst melanom har epidermis preg av regionen (fotsåle/håndflate, tå/finger, subungualt), det vil si at den er tykk med forlengede retelister. Langs basallaget sees økt mengde relativt store, enkeltliggende, atypiske melanocytter, ofte med melaninholdige dendritter, eller lineær vekst av noe mindre, atypiske epiteloide melanocytter.

5.3.3 Invasiv komponent

Den invasive del av melanomet kan variere betydelig i utseende, avhengig av type, men også innenfor hver hovedtype av melanomer. Det kan være diffus eller knutet vekst av tumorceller, og disse kan være epiteloide eller spolfornede, små eller store, av og til flerkjernede. Uvanlige cellyper kan sees, som signetringceller, og formasjoner som ligner kjertler og kar kan forekomme. Cellene kan inneholde tydelig melaninpigment eller mangle dette (amelanotisk melanom). Det siste gjelder særlig nodulære melanomer. Desmoplastisk melanom er en variant av spolcellet melanom som alltid er i vertikal vekstfase (se senere) og ofte amelanotisk.

Tumor kan utgå fra lentigo maligna melanom eller akralt lentiginøst melanom og finnes særlig på hode og hals hos eldre personer. Det sees dyp og diffus (ofte neurotrop) infiltrasjon i et cellerikt, fibrøst stroma, og dette krever særlig stor eksisjonsbredde.

Hvis det dermale tumorvevet ikke henger tydelig fast på undersiden av epidermis, og især hvis man samtidig ikke finner noen epidermal tumorkomponent, bør patologen vurdere muligheten av at tumor kan representere en melanometastase. Hvis man i en slik situasjon heller ikke finner sikkert melaninpigment, bør det utføres immunhistokjemisk undersøkelse for å vise at det foreligger en melanocyt-derivert tumor.

5.3.4 Karakterisering av maligne melanomer

Histologisk informasjon er viktig for behandling og videre vurdering av melanompasienter (39). Mengden av tumorvev indikerer den forventede prognose. De viktigste variable i henhold til siste TNM-klassifisering (8. utg.) er tumortykkelse og ulcerasjon, men infiltrasjonsdybde etter Clark, mitosetall og andre forhold bør også vurderes og rapporteres (se nedenfor).

I siste utgave av TNM-klassifiseringen foreligger det visse endringer når det gjelder hvilke patologivariable som kreves for pTNM kategorisering i forhold til tidligere. Clark's infiltrasjonsnivå er så og si ute av klassifiseringen, mens infiltrasjonsdybde og ulcerasjon har erstattet mitosetall for subkategorisering av pT1. Dette betyr ikke at Clark's nivå og andre patologivariable ikke har verdi og ikke skal rapporteres (se senere kommentarer).

1. Tumortykkelse (ad modum Breslow)

Tumortykkelse regnes fortsatt for å være den viktigste histologiske enkeltfaktor. Denne måles (helst med mikrometer montert i mikroskopet) som vertikal avstand fra toppen av granulær-cellelaget til den dypeste dermale (invasive) tumorcelle og angis i millimeter med én desimal. Satellitter i dermis skal inkluderes. Ved ulcerasjon skal det måles fra bunnen av ulcerasjonen. Junctional utbredelse ned langs hårfollikler skal ikke regnes med. Vurderingen av tumortykkelse er ofte usikker/umulig når det foreligger regressive forandringer i tumor; en kan her angi to mål, ett medregnet regressiv sone. Det kan også være problematisk å vurdere tykkelse dersom man har en antatt benign komponent i tillegg og grensen mellom de to ikke er distinkt. Ved stor usikkerhet bør dette drøftes, og man kan i tillegg til tumormål angi maksimal tykkelse. Grovt sett kan en si at prognosen er god når tumortykkelse er < 2 mm. Denne erfaringen er bakgrunn for de gjeldende anbefalinger vedrørende størrelsen av utvidet eksisjon som relateres til tumortykkelse.

2. Infiltrasjonsdybde (ad modum Clark)

Nivå 1: Kun intraepidermal vekst (in situ).

Nivå 2: Infiltrasjon i øvre papillære del av dermis.

Nivå 3: Den infiltrerende vekst utfyller hele den papillære dermis som er fortykket. Karpleksus på grensen til underliggende retikulære dermis presses nedover.

Nivå 4: Infiltrasjon ned i retikulære dermis.

Nivå 5: Infiltrasjon ned i subkutant fettvev.

Patologen skal tilse at de fremstilte histologiske snitt er representative for tumors vekstmåte og utbredelse forutsatt at hele tumor er sendt inn. Snittene skal omfatte området med antatt dypest infiltrasjon; som oftest er det fornuftig å støpe inn hele tumor. Hvis det foreligger et in situ-melanom (nivå 1) er det ingen fare for metastasering. Stort sett forverres pasientens

prognose med økende dybdevekst av tumor. I tillegg vil tykkelse av hudens ulike lag variere etter lokalisasjon, og dette tilsier at både Breslow og Clark bør rapporteres.

I siste utgave av TNM-klassifikasjonen (8. utg.) (33;40;41) har infiltrasjonsdybde og ulcerasjon erstattet infiltrasjonsdybde og mitosetall som grunnlag for subkategorisering av pT1.

Det er fortsatt slik at ved polyppøse melanomer og ved dype ulcerasjoner kan det foreligge et misforhold mellom Breslow og Clark, og det er i slike situasjoner viktig at begge parametre oppgis.

3. Tumors vekstfase

Clark og medarbeidere har beskrevet hvordan maligne melanomer gjennomgår forskjellige faser under sin utvikling, og begrepene horisontal (radial) og vertikal vekstfase ble lansert (42). Melanomer i horisontal vekstfase regnes for å være «lavgradig» maligne med et svært lite metastaseringspotensial og omfatter såvel in situ-melanomer som melanomer med begrenset invasiv vekst (som regel kun i øvre del av dermis). Melanomer i vertikal vekstfase må oppfattes som mer «høygradig» maligne med økt risiko for metastasering.

For tynne svulster med en relativt begrenset invasiv komponent er det viktig å avgjøre hvorvidt det foreligger horisontal eller vertikal vekstfase. Ved vertikal vekstfase finnes større reder og dominante knuter, og tumorcelle-aggregatene skal være større enn det største epidermale redet. Funn av dermale mitoser (i sikre tumorceller) indikerer en vertikal fase. Disse forandringene kan være fokale. Selv om de fleste melanomer som eksideres nå er relativt tynne, kan man påvise vertikal vekstfase blant melanomer helt ned til 0,5 mm i tykkelse. Det er særlig viktig å vurdere vekstfase ved tynne melanomer <1.5 mm, Clark's nivå 2–3. Derved kan man skille ut lesjoner i vertikal vekstfase med forventet dårligere prognose enn tilsvarende melanom i horisontal vekstfase med samme tykkelse.

I tilfeller der man f.eks. har stilt diagnosen «*Invasivt malignt melanom, superfisiell spredningstype, tykkelse 0,7 mm*», kan det derfor presiseres om det histologiske bildet indikerer horisontal eller vertikal vekstfase.

4. Ulcerasjon

Uavhengig av tumortykkelse er ulcerasjon forbundet med dårligere prognose og er inkludert i TNM-systemet. Ulcerasjon foreligger ved: defekt gjennom hele epidermis inkludert stratum corneum og basalmembranen, og tilstedeværelse av reaksjon i sårflaten som fibrin og granulocytter. Ulcerasjon anvendes til subklassifisering av T1-4.

5. Mitosetall

I henhold til siste utgave av TNM-klassifikasjonen (8. utg.) (33;40;41) anbefales det at mitosetall angis ved alle primære melanomer. Mitosetall er derimot ikke lenger obligat for subklassifisering av pT1. Kategori pT1 (tykkelse ≤ 1.0 mm) inndeles i pT1a ved manglende ulcerasjon og < 0,8 mm; pT1b foreligger ved enten ulcerasjon uavhengig av infiltrasjonsdybde, eller infiltrasjonsdybde $\geq 0,8$ mm < 1,0 mm.

Vurdering av mitosetall: Området i den dermale (invasive) tumorkomponenten med mest mitotisk aktivitet identifiseres («hot spot»), Deretter telles et antall synsfelt (x400) som i sum minst svarer til 1 mm² (synsfelt legges «kant-i-kant»). Dette området er ofte ved basis av tumor. Dersom en ikke finner noe «hot spot», anbefales det at man finner et synsfelt med minst 1 mitose og velger dette som startpunkt for deretter å legge til tilstrekkelig antall synsfelt (for minst 1 mm²). Mitosetallet regnes deretter ut som mitoser/mm². Synsfeltet som

benyttes skal måles for hvert mikroskop slik at nøyaktig utregning gjøres (slik som praksis er for mitosetelling i forbindelse med gradering av mammaresinomer).

Dersom den invasive komponent er mindre enn 1 mm² i areal, kan en velge å angi antall observerte mitoser og angi dette som et minimumstall per 1 mm², eller alternativt kan en angi om mitoser er tilstede eller ikke. I slike tilfeller kan en også fremstille flere parallelle snitt fra tumorblokken.

6. Andre faktorer ved primærtumor

Histologisk type: I henhold til tradisjonell klassifikasjon av melanomer gir tumortypen i seg selv ingen selvstendig informasjon om pasientens prognose. Imidlertid vil nodulære melanomer ofte være relativt tykke med ulcerert overflate, og dermed er denne typen knyttet til en dårligere prognose. Det motsatte er tilfellet ved f.eks. lentigo maligna melanom, som vanligvis utvikler seg fra lentigo maligna over lang tid og derfor gjennomgående er tynne. Histologisk type har også epidemiologisk interesse og registreres i Nasjonalt kvalitetsregister for føflekkreft.

Karinnvekst: Denne variabel er i en rekke studier vist å ha prognostisk betydning og bør derfor registreres.

Lymfocytinvasjon (Tumorinfiltrerende lymfocytter (TIL)): Dette er også vist å ha prognostisk betydning og bør derfor kommenteres i beskrivelsen. Det er viktig at det er tumorinfiltrerende lymfocytter som skal vurderes og ikke peritumoral lymfocytær betennelse (43).

En rekke andre histologiske variable og tumorbiologiske markører er studert i melanomer, og en del av disse har prognostisk betydning. Tilstedeværelse av nekrose og regresjon bør beskrives, og tumorsatellitter bør også registreres. Funn av neurotropisme (tumorvekst langs nerver) bør rapporteres da dette kan ha direkte betydning for kirurgisk behandling.

En del patologivariable registreres nå rutinemessig i Nasjonalt kvalitetsregister for føflekkreft (kvalitetsdatabase i Kreftregisteret, i samarbeid med Norsk Melanomgruppe).

Betydningen av tumorbiologiske markører, for eksempel proliferasjonsmarkøren Ki-67, er ikke endelig klarlagt, selv om denne kan være til noe hjelp ved vurdering av usikre lesjoner (benign/malign).

For flere detaljer vises det til «Veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster» (44), nyere teksterbøker, TNM-klassifikasjonen (8. utg.) (33;40;41) og originallitteratur.

7. Lymfeknuter

Ved utført lymfeknutetoilette bør det undersøkes minst 10 lymfeknuter hvis mulig. Det angis hvor mange lymfeknuter som er undersøkt, og hvor mange som er tumorinfiltrert. Det er hevdet at ekstra-nodal tumorvekst har betydning for prognose og dermed behandling, men dette er så langt ikke godt dokumentert. Enkelte klinikere ønsker likevel at ekstra-nodal vekst angis.

Den Norske Melanomgruppe har etter diskusjon tilrådd at teknikk for undersøkelse av vaktpostlymfeknuter skal kunne etableres og anvendes ved de store universitetsavdelingene. Denne prosedyren er i praksis også nødvendig ved deltagelse i internasjonale multisenterstudier. Tilrådingen stiller krav til økt patologiservice.

Histologisk undersøkelse av vaktpostlymfeknuter: Det har vært en del diskusjon om hvordan lymfeknutene skal snittes, for eksempel hvor mange nivå som skal undersøkes, og bruk av immunhistokjemi. Det foreligger nå retningslinjer fra EORTC (45), og det anbefales at disse i hovedsak følges.

Undersøkelsen gjøres på fikserte og paraffinnstøpte lymfeknuter. Kirurgene sender vanligvis inn 1 eller flere knuter. Disse friprepareres og bør måles (lengde), og det er viktig at ikke kapselen rives av under prepareringen. Hver lymfeknute som er mer enn 3–4 mm tykk bør deles i to langs hilusplanet. Lymfeknutene legges i separat blokk (begge halvdelene i samme blokk hvis mulig); store lymfeknuter kan fordeles på flere blokker ved behov.

Lymfeknutene snittes slik at periferien av knutene med intakt kapsel kommer med i sin helhet.

EORTC angir at hver lymfeknute, eller begge halvdelene plassert i 1 blokk, snittes i 6 nivå, hvert nivå adskilt av 50 µm. Det kan tas for eksempel 4 snitt fra hvert nivå, ett til HE(S), ett til S-100 eller Melan-A; to snitt oppbevares til senere.

Ved store lymfeknutemetastaser (makroskopisk synlige) kan snitt-uttak og immunhistokjemi begrenses.

Metastaser beskrives med hensyn til utseende (enkelceller eller cellegrupper). Størrelse på den største ansamling måles (mm med 1 desimal), og lokalisasjon (randsinus/subkapsulære, parenchymatøse). Systematisk undersøkelse av randsinus er viktig. Det angis videre om der er multiple foci.

I henhold til siste utgave av TNM-klassifikasjonen (8. utg.) (33;40;41) angis det at metastaser som kun er detektert immunhistokjemisk telles med (forutsetter minst 1 «melanocyttspesifikk» markør: Melan-A, HMB-45, MART 1, SOX10), og der er ikke en nedre grense for hva som kvalifiserer for lymfeknute positivitet.

8. Annet

Satellitter: Dette er tumorreder eller knuter (makro el. mikro) innenfor 2 cm av primærtumor.

In-transit metastaser: Dette er tumorreder eller knuter i hud el. underhud mer enn 2 cm fra primærtumor, men innenfor området til regionale lymfeknuter.

5.3.5 Diagnoseelementer

Diagnoseelementer

I henhold til siste utgave av TNM-klassifikasjonen (8. utg.) er tykkelse ad modum Breslow og ulcerasjon obligate variable. Flere andre parametre bør også vurderes og beskrives, og det kan være naturlig å inkludere følgende som hovedrutine:

1. Histologisk type, invasiv eller in situ, vekstfase
2. Tumortykkelse, ved invasjon (Breslow), i tiendedels mm
3. Infiltrasjonsdybde (Clark's nivå 1–5)
4. Ulcerasjon (påvist/ikke påvist)
5. Mitosetall (omregnet til mitoser/mm²)
6. Andre faktorer (karinnvekst, lymfocytinfiltrasjon, andre)
7. Reseksjonsrender
8. Lymfeknutestatus

5.4 Stadieinndeling

pT – primærtumor

pN – regional lymfeknute

pM – fjernmetastase

pT1 ≤ 1.0 mm tykkelse*

1a: uten ulcerasjon **og** < 0,8 mm

1b: med ulcerasjon **og** < 0,8 mm **eller** 0,8–1,0 mm med eller uten ulcerasjon

pT2 > 1.0–2.0 mm tykkelse

2a: uten ulcerasjon

2b: med ulcerasjon

pT3 > 2.0–4.0 mm tykkelse

3a: uten ulcerasjon

3b: med ulcerasjon

pT4 > 4.0 mm tykkelse

4a: uten ulcerasjon

4b: med ulcerasjon

pN1 metastase til 1 regional lymfeknute eller mikrosatelitt, satellitt eller in-transit metastase uten regionale lymfeknutemetastaser

1a: Ën klinisk okkult metastase (dvs detektert ved SLN biopsi)

1b: Ën klinisk erkjennbar metastase

1c: Mikrosatelitt, satellitt eller in-transit metastase uten regional lymfeknutemetastase

pN2 metastase til 2–3 regionale lymfeknuter, eller påvist in-transit, satellitt og/eller mikrosatelittmetastase med Ën lymfeknutemetastase

2a: To eller tre klinisk okkulte lymfeknutemetastaser (dvs detektert ved SLN biopsi)

2b: To eller tre lymfeknutemetastaser, hvorav minst Ën er klinisk påvisbar

2c: Satellitt, mikrosatelitt eller in-transitmetastase med bare Ën regional lymfeknutemetastase

pN3 Metastaser til 4 eller flere regionale lymfeknuter, eller sammenvokste lymfeknuter, eller kombinasjon in-transit/satellitt metastase(r) *og* 2 eller flere regionale lymfeknutemetastase(r)

3a: 4 eller flere tre klinisk okkulte lymfeknutemetastaser (dvs detektert ved SLN biopsi)

3b: 4 eller flere lymfeknutemetastaser, hvorav minst Ën er klinisk påvisbar

3c: Satellitt, mikrosatelitt eller in-transitmetastase med to eller flere regionale lymfeknutemetastaser

* **Klinisk okkult:** Histologisk påvisbare metastaser detektert ved lymfemikroskopisk eller immunhistokjemisk undersøkelse (med minst 1 melanocytmarkør). Det er ingen nedre grense for hva som defineres som metastase (se kommentarer foran).

6 Genetik

6.1 Familiært malignt melanom og arvelig malignt melanom

6.1.1 Bakgrunn

Det er kjent at personer med visse hudtyper er mer disponert for malignt melanom enn andre. Hudtype er et resultat av kompleks arv der mange ulike gener virker sammen. En relativt vanlig kreftform som malignt melanom vil derfor ha en tendens til å vise familiær opphopning hos individer i en og samme familie med lys hudtype, uten at vi dermed ville vurdere det som arvelig malignt melanom.

Leger som behandler og kontrollerer personer med malignt melanom og med predisponerende hudtype, bør informere om at andre familiemedlemmer, særlig de med samme hudtype bør beskytte seg mot solstråling og følge med på hudforandringer.

Familiær opphopning av malignt melanom kan skyldes genfeil i to ulike gener: CDKN2A og CDK4. Personer med medfødt genfeil i et av disse genene har betydelig forhøyet risiko for malignt melanom. Tilstanden kalles dominant arvelig malignt melanom (46). Det foreslås at betegnelsen «Arvelig malignt melanom» forbeholdes de som har påvist genfeil i kjent predisponerende gen, for tiden er dette CDKN2A og CDK4.

Det er diskutert om genfeil i andre gener som gir arvelig kreft også gir høy risiko for malignt melanom, men dette er veldig usikkert. En eventuell forhøyet risiko for malignt melanom ved f.eks. genfeil i BRCA2-genet, er så liten at det har liten praktisk betydning.

Det drives fortsatt omfattende arbeid for å finne andre gener og gentiske varianter som påvirker risiko for malignt melanom bl.a. i regi av det internasjonale konsortiet GENOMEL (www.genomel.org). Stadig nye varianter beskrives, men foreløpig har disse ikke betydning for vurdering av risiko for sykdom hos enkeltindivider (47).

6.1.2 Målrettede undersøkelser i høyrisikogrupper

Begrunnelsen for å gjøre målrettede undersøkelser er at malignt melanom skal diagnostiseres tidlig. Det foreligger god dokumentasjon for sammenheng mellom tidlig diagnostikk og prognose ved malignt melanom (48;49). Nytt av systematiske kontroller av personer med familiær opphopning av malignt melanom er vist i svensk studie fra 2007 (50) (**evidensgrad B**).

Personer med påvist genfeil som er antatt å være sykdomsgivende, vil i dag tilbys oppfølging med årlig klinisk undersøkelse av hudlege. Eventuell billeddiagnostikk som dokumenterer melanomene kan gjøres, men dette avgjøres av den hudlege/avdeling som er ansvarlig for undersøkelsene.

I dag tilbys personer med genfeil i CDKN2A eller CDK4 årlig kontroll ved hudavdelinga på Rikshospitalet (OUS) eller Haukeland universitetssykehus. Dersom pasienten synes det er for langt å reise dit, kan kontroller organiseres på annet sted. Årlige undersøkelser kan starte ved fylte 20 år, eventuelt tidligere i spesielle tilfeller.

Personer fra familier med opphopning av malignt melanom uten påvist genfeil bør også tilbys regelmessig oppfølging med kontroller av hudforandringer, men dette kan skje hos fastlege eller spesialist i hudsykdommer. Før slike kontrollopplegg iverksettes, bør personen vurderes ved en medisinsk genetisk avdeling og eventuelt tilbys gentesting.

6.1.3 Målgrupper for høyriskoscreening på grunn av arv

Disse anbefales kontroller med tanke på tidlig diagnostikk av malignt melanom:

Dette er samtidig kriterier for hvem som skal tilbys gentest.

- Personer med påvist genfeil i CDKN2A- eller CDK4-genet
- Personer med minst 3 tre slektninger med malignt melanom.
- Personer med 2 førstegradsslektninger med malignt melanom (det vil si søsken, foreldre eller barn).
- Personer med 2 slektninger med malignt melanom og en av disse har hatt to eller flere maligne melanom.
- Personer med tilfeller av både pankreaskreft og malignt melanom blant nære slektninger, eventuelt hos en og samme person.

6.1.4 Genetisk veiledning og gentesting

Personer som tror de kan ha arvelig risiko for kreft kan etter henvisning bli vurdert ved en av landets medisinsk genetiske avdelinger (Oslo universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus, St Olavs hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge). Bare medisinsk genetiske avdelinger har konsesjon til å oppbevare og sammenholde opplysninger om ulike individer i en og samme familie.

Gentesting skal normalt gjennomføres ved medisinsk genetisk avdeling. Gentesting av personer med påvist kreft med formål å finne ut om det er en arvelig årsak til sykdommen, såkalt diagnostisk gentesting, kan etter dagens lover gjøres av behandlende lege, men dette praktiseres i dag i liten grad utenfor definerte prosjekter. Ved slik testing må legen informere om hva gentesting er og om at funn av genfeil kan innebære at de har risiko også for andre krefttyper. Gentesting av personer uten kreft kan bare gjennomføres av medisinsk genetisk avdeling.

Tiltak som målrettede helsekontroller blir anbefalt og igangsatt dersom klinisk genetiker finner at det er grunnlag for dette. Det er ikke uvanlig at folk overvurderer sin risiko for kreft. Genetisk veiledning kan dermed redusere folks uro og redusere mengden ubegrunnede helseundersøkelser.

Ved genetisk veiledning vil bl.a. risiko for kreft hos den enkelte gjennomgås, det vil si penetrans av den arvelige sykdommen (hvor stor andel av de med genfeil utvikler sykdommen). Det er kjent at det er en såkalt genotype-fenotype-korrelasjon for CDKN2A-genet. Det betyr at ulike genfeil i genet kan gi ulik risiko for sykdom (51). Det vil i de fleste tilfeller være vanskelig å angi eksakt livstidsrisiko for malignt melanom, men mer kunnskap om dette vil komme etter hvert som familier med genfeil observeres over mange år.

Risiko for at sykdommen slår ut hos den enkelte vil også henge sammen med andre faktorer. Penetransen av arvelig malignt melanom i CDKN2A-familier er vist å henge sammen med geografiske forhold. I land der forekomsten av malignt melanom er høy, for eksempel i Australia er også penetransen høyere av sykdommen hos de med arvelig disposisjon.

Soleksponering påvirker altså også risiko for sykdom hos individer med medfødt predisponerende genfeil (52).

En viktig fordel med gentesting er at man kan avklare at et individ ikke har dominant arvelig høy risiko for malignt melanom. I familier med kjent genfeil i CDKN2A eller CDK4 vil de som ikke har familiens genfeil få vite at de mest sannsynlig har en normal risiko for malignt melanom. Det er rapportert at også de som ikke har familiens genfeil kan ha en forhøyet risiko for malignt melanom. Dette kan delvis forklares ved at det er et samspill mellom genetisk disposisjon og solbestråling som avgjør risiko for sykdom.

Diagnostisk og prediktiv gentesting for genfeil er etablert som et helsetilbud i Norge. Forekomsten av genfeil er kartlagt i en befolkningsundersøkelse av personer med mist to primære maligne melanomer (53). En spesiell CDK4-mutasjon er beskrevet på vestlandet (54). Gentesting gjøres i dag ved Rikshospitalet (CDKN2A) og ved Haukeland universitetssykehus (CDK4).

Kriterier for hvem som skal tilbys gentest er gitt i avsnitt 5.1.3.

6.1.5 Risiko for pankreas-cancer

Medfødt genfeil i CDKN2A-genet kan også gi risiko for kreft i bukspyttkjertelen. Det er mest sannsynlig bare enkelte av genfeilene i genet som gir slik forhøyet risiko (55;56). Dette må åpent drøftes med de som ber om gentest. Det finnes i dag ikke tilbud om tidligdiagnostikk for pankreas-cancer, og dette må de som testes være klar over på forhånd. Dersom det kommer i stand et tilbud med kontroller av de som har risiko for pankreas-cancer i Norge, bør denne gruppen vurderes for slike kontroller.

Anbefalinger

- Personer med opphopning av malignt melanom i familien bør gis tilbud om henvisning av fastlege eller spesialist til en av landets avdelinger for medisinsk genetikk for genetisk vurdering (se kriterier over) for evt. gentesting.
- Personer med økt risiko for malignt melanom med eller uten påvist genfeil tilbys oppfølging med målrettede undersøkelser. Målet er tidlig diagnostikk og behandling av malignt melanom, noe som antas å bedre prognosen. (B)

7 Behandling av lokalisert sykdom / Kurativ behandling

7.1 Kirurgisk behandling

7.1.1 Primærbehandling

Eksisjonsbiopsi av en melanomsuspekt hudlesjon skal gjøres ved at hele tumor fjernes med en båtformet incisjon 2–5 mm ut i normal hud og med en pute av subdermalt fett.

Dette gjør en histologisk undersøkelse av hele lesjonen mulig, med bestemmelse av Breslows tykkelse, som igjen danner grunnlag for videre kirurgisk behandling.

Incisjonsbiopsi, stansebiopsi, shavebiopsi og laserbehandling anbefales ikke.

Primæreksisjonen kan med fordel foregå i primærhelsetjenesten, men ved spesielle lokalisasjoner eller andre omstendigheter er det naturlig å henvise pasienten videre.

Pigmenterte hudlesjoner som fjernes skal rutinemessig innsendes for histo-patologisk undersøkelse selv om det ikke er mistanke om malignitet.

Utvidet eksisjon

De siste årene har de anbefalte eksisjonsbreddene for utvidet eksisjon ved histologisk påvist malignt melanom blitt redusert. De fleste defektene som oppstår med dagens anbefalinger kan lukkes direkte. Den utvidede eksisjonen / reeksisjonen bør gjøres ned til underliggende muskelfascie (57). Ved in situ melanom må man ikke gå ned til muskelfascie, men det kan noen ganger lette lukking av såret. Det er den målte bredden før incisjonen som gjelder, altså ikke marginen av det fikserte materialet. Såret lukkes på vanlig måte. Noen ganger kan det bli nødvendig å dekke defekten med et hudtransplantat, eventuelt en hudlapp ved rekonstruktiv kirurgisk teknikk. Hvem som skal utføre reeksisjonen, avhenger av lokalisasjon, behovet for marginer og tilgjengelig kompetanse.

Anbefalte hudmarginer ved utvidet eksisjon:

Type melanom / Breslow tykkelse	Eksisjonsbredde (<i>in vivo</i>)	Bevisgrunnlag (58-73)
In situ / Lentigo maligna	0,5 cm	D, nivå 4
≤ 1,0 mm	1 cm	A, nivå 1a
> 1,0–2,0 mm	1 cm	A, nivå 1a
> 2,0–4,0 mm	2 cm	A, nivå 1b
> 4,0 mm / Desmoplastisk	2–3 cm	B, nivå 2

Anbefalingene varierer noe mellom WHO og ulike land. Anbefalingene baserer seg hovedsakelig på 6 store, randomiserte, kontrollerte studier hvor man har sammenlignet overlevelse og lokale tilbakefall mellom ulike eksisjonsmarginer. 5 av studiene er eldre mens den siste er fra 2011 (59). Problemet er at inklusjonskriteriene og marginene er ulike i studiene. Det er gjort 4 metaanalyser av data fra 5 randomiserte undersøkelser, blant annet et Cochrane review fra 2009 (60). Ingen av disse har vist en statistisk signifikant forskjell i overlevelse eller residivfri overlevelse med smal eller bred eksisjon. Det kan dog ikke fullstendig utelukkes at det er en liten overlevelsesgevinst med bred eksisjon.

Grunnlaget for anbefalinger ved in situ melanomer, melanomer med tykkelse over 4 mm og ved spesielle lokalisasjoner er svakere.

7.1.2 Kirurgisk behandling ved spesielle lokalisasjoner

Fjerning av melanomer i ansikt, øre, fingre og tær samt fotsåle kan være komplisert og krever spesielle hensyn.

- Ansikt:** I ansiktet setter tilgrensende vitale strukturer og kosmetiske vurderinger en grense for eksisjonsmarginene.
- Øre:** På øret utføres vanligvis en kileformet reeksisjon. Partiell eller total amputasjon av øret blir reservert store residiv eller melanom med initialt stor utbredelse.
Det etterstrebes å beholde øvre del av øret slik at pasientene kan benytte briller.
- Nese:** Eksisjon ned til perichondrium eller periost. Evt. fjerning av alle lag.
- Øyeregion:** 1 cm eksisjonsavstand medtagende orbicularis oculi i dybden, evt. fjerning av alle lag.
- Brystregion:** På et bryst anbefales det at primæreksisjonen blir utført ut fra gjeldende regler for melanom i hud. Svært sjelden er det aktuelt å utføre mastektomi.
- Fingre:** På fingrene, og særlig tommelfinger, etterstrebes det å beholde så mye av fingrene som mulig. Dersom negleseng er involvert, anbefales det at fingeren blir amputert proximalt for distale interphalangealledd/ proximalt for tommelens interphalangealledd, med minst 1 cm margin. Amputasjon i metakarpalleddnivå blir reservert store tumores som går utenfor neglesengsområdet.
- Tær:** Det skal utføres amputasjoner av hele tåen i metatarsophalangealleddet siden dette ikke medfører særlig tap av funksjonen.
- Fotsålen:** Melanom på plantarsiden av foten omfatter ofte store områder, og fullhudstransplantat eller et tykt delhudstransplantat kan benyttes for å dekke sårområdet. Dype fascier bør beholdes for å understøtte et hudtransplantat. Ved rekonstruktiv kirurgiteknikk kan man for å beholde god hud i vekt bærende områder bruke en stilket hudlapp fra fotbuen som dekning.

Anbefalinger

- Primæreksisjon av mistenkt hudlesjon gjøres med 2–5 mm margin i hud medtagende fettvev og lukkes.
- Histologisk verifiserte melanomer behandles med utvidet eksisjon ned til muskelfascie og med en margin basert på primærlesjonens tykkelse.

7.1.3 Vaktpostlymfeknuter ved malignt melanom

Som del av Nasjonal handlingsplan for malignt melanom anbefales vaktpostlymfeknute (VP)-undersøkelse (sentinel node) i primærdiagnostikken av kutane maligne melanomer.

VP gir mulighet for prognosevurdering ved subklinisk metastase, og dermed bedre stadievurdering med tanke på behandling.

Donald L. Morton publiserte i 1992 teknikken med undersøkelse av VP ved malignt melanom, basert på tanken om en trinnavis progresjon av metastaser og mulighet for helbredelse av pasienter med metastaser kun i lymfeknute (74). Metoden er nå i utstrakt bruk verden over (75-80). Inklusjon i studier betinger normalt at vaktpostlymfeknuteundersøkelser er utført. VP er definert som den første lymfeknuten som mottar lymfedrenasje fra en primærtumor hvor cancerceller mest sannsynlig vil spre seg (NCI, USA). Oppfattes nå som enhver knute med direkte drenasje fra tumor.

Metode:

Vaktpostprosedyre ved kutane maligne melanomer (MM) er teknisk enkel å utføre og krever moderate innsatsfaktorer. Komplikasjoner er sjeldne, spesielt alvorlige komplikasjoner som ødem og permanent nerveskade (81;82). Ultralydundersøkelse av aktuelle lymfeknute-stasjoner er et supplement (se avsnitt preoperativ ultralydscreening). Ultralyd kan bli et alternativ til prosedyren, dette betinger i så fall høy kvalitet på ultralydundersøkelsen. C. Voit, Berlin, har vært pioner på området.

Denne gruppen refererer funnrater på opptil 65 prosent av pasienter med metastase i vaktpost, og en reduksjon i antall vaktpostprosedyrer på 13 prosent, disse pasientene gikk direkte til lymfeknutetoalett (83).

Indikasjon:

Prosedyren er aktuell hos pasienter med hudmelanomer med tykkelse over 0,8 mm (84), dvs. pT1b og høyere, etter grundig informasjon om fordeler og ulemper. Dette i tråd med ovennevnte internasjonale anbefalinger.

Ulcerasjon er en prognostisk ugunstig parameter og inngår i TNM klassifiseringen av melanomer. Pas. med tynne ($\leq 0,8$ mm) melanomer og ulcerasjon (pT1b) har samme prognose som pT2 ($> 1,0$ mm). Disse pasientene skal derfor også tilbys vaktpostprosedyre (79;80). Mitotisk indeks inngår ikke lenger i TNM klassifisering pga dårlig standardisering av analysen (40;84).

Ved tynne ($\leq 0,8$ mm) melanomer uten ulcerasjon (pT1a) er risikoen for lymfeknutemetastaser liten og det medfører at lymfeknutekirurgi er lite kostnadseffektiv pga. lav funnrate (85-87). Melanompasienter med pT1b tumor og negativ VP nedstages til stadium IA, og får dermed samme oppfølging som de som er pT1a i utgangspunktet ifølge AJCC 2018. Se oppfølgingskapittel.

VP anbefales for gruppen av pasienter med melanom mellom 1,0–4,0 mm etter informasjon om fordeler og ulemper.

Ved tykke melanomer er funnraten høy, opptil 70 prosent (88). Tidl. var øvre grense for å anbefale vaktpostprosedyre 4 mm, basert på at fjernmetastaser i denne gruppen er hyppigere hvilket reduserer verdien av prosedyren med tanke på overlevelse (89). Nå anbefales ingen øvre grense, og det antas at hos mange vil prosedyren forlenge sykdomsfri overlevelse. VP tilbys derfor også pasienter med tumortykkelse høyere enn 4,0 mm etter informasjon om fordeler og ulemper (90).

Vaktpostlymfeknuter i bekken ved underekstremitetsmelanomer:

Det er også der referert funn av metastaser hos 20 %, og uten effekt av lymfeknutetoalett på overlevelse. Inngrep i bekken er mer omfattende og gir økt morbiditet, dette anbefales derfor ikke som rutine (91).

Melanom i caput har mer uforutsigbart drenasjemønster og prosedyren bør gjøres ved senter med erfaring fra cancerkirurgi på hode og hals.

Prosedyrebeskrivelse

Det anbefales å identifisere VP ved bruk av lymfoscintigrafi (LS) før utvidet eksisjon da utvidet eksisjon kan forandre lymfedrenasjen hos noen pasienter og derved påvise feil vaktpostknote.

Veiledende isotopdosering: 60–70 MBq 99m Tc-Nanocoll. Dette må settes intradermalt, subcutis har annen lymfedrenasje, og epidermis mangler lymfedrenasje. Fire injeksjoner settes rundt melanom/ arr med totalt injeksjonsvolum 0,1 ml. Det anbefales å bruke SPECT-CT for bedre lokalisering av vaktpostknuter, og tatovering av huden over påvist vaktpostknote. Dette letter både fjerning av lymfeknuter og kontroll med ultralyd (UL) senere.

Etter identifisering av VP gjøres UL av aktuell/e glandelstasjon/er med evt. FNAC av suspekterte funn. Dette for å finne pasienter med klare lymfeknutemetastaser, og dermed redusere antall vaktpostprosedyrer. Disse pasientene vil altså gå direkte til lymfeknutetoalett.

Ved mange sykehus vil UL naturlig kunne gjøres ved brystdiagnostisk senter (BDS).

Funnfrekvensen ved UL og cytologiscreening er angitt til mellom 1,7 til 65 prosent hos pasienter med metastaser i VP (83;92-94) (**evidensgrad C**), se under Metode (ovenfor).

Oppløsing gjøres med Geigerteller/ γ -sonde og blåfarge under operasjonen.

Tidspunkt: Isotopundersøkelsen kan ev. gjøres operasjonsdagen da lymfedrenasjen fra hud er rask. Dosen, dvs. injeksjonsvolumet, må da halveres.

0,5–1 ml uforynnnet blåfarge (Patentblått eller metylenblått) forenkler oppløsing og kan injiseres ved start av operasjon.

Det har vært diskutert om bare den mest radioaktive knuten skal fjernes eller om flere skal fjernes når disse også er radioaktive. Det er referert lavt antall falsk negative når alle knuter med aktivitet over 10 % av den mest aktive fjernes (95;96). Normalt fjernes 1 til 2 lymfeknuter.

Det er tidligere referert at bare 20 prosent av pasienter i gruppen 1–4 mm har metastaser og kun 20 prosent av disse har spredning til andre lymfeknuter i samme lymfeknutestasjon (97). Det har vært stilt spørsmål vedrørende klinisk relevans av minimale metastaser i vaktpost (98;99).

De-cog og MSLT II studien har ved preliminær analyse (2017) konkludert med at lymfeknutetoalett etter positiv vaktpostanalyse ikke påvirker melanomspezifikk overlevelse, og at eventuell overlevelsesgevinst allerede kommer ved vaktpostprosedyren (94;100;101).

Av denne grunn anbefales det ikke lenger at man automatisk gjør lymfeknutetoalett ved metastase i VP. Dette siste også i lys av til dels betydelig morbiditet ved lymfeknutetoalett, spesielt i lyske. Se for øvrig under Morfologisk diagnostikk (76-80).

Det anbefales derimot at pasienter med metastase i VP diskuteres i melanom MDT møte. Dette for å kunne tilby pasienter med høy risiko for tilbakefall en plan for videre oppfølging, kirurgi og ev. adjuvant behandling. Det siste kan bli aktuelt etter hvert (102;103).

Det er sannsynligvis mest aktuelt at dette foregår ved universitetssykehusene.

Kriterier for vurderingen i MDT møte bør være tykkelse på primærtumor, antall metastatiske knuter, størrelse på det metastatiske fokus, fordeling av metastase i knuten og ev. B-RAF mutasjon. For øvrig vil pasientens alder og komorbiditet ha betydning med tanke på nytteverdi.

Konkrete kriterier for diskusjon, i tillegg til ovennevnte, kan være ASCO retningslinjer fra 2017. Her er høyrisikopasienter, basert på eksklusjonskriteriene til MSLT-II studien, definert som VP positive med ekstrakapsulær vekst, mikroskopiske satellittmetastaser, mer enn 3 metastatiske knuter, mer enn 2 involverte lymfeknutestasjoner og immunsuppresjon.

Det forventes færre lymfeknutetoaletter og operasjonsvolum kan gjøre sentralisering aktuelt. Operasjonsvolum bør være minst 10 lymfeknutetoalett i året.

Hvis vaktpostoppleting mislykkes skal det ikke gjøres lymfeknutetoalett, dette pga. lav funnrate og dermed mulighet for unødvendig morbiditet.

Morfologisk diagnostikk

Det har vært betydelig diskusjon om hva som skal regnes som signifikant metastase i VP. Det har vært enighet i deler av Europa om at metastatiske foci under 0,1 mm ikke regnes som signifikante, og dermed skal pasienter med metastatiske foci mindre enn 0,1 mm uansett ikke få gjort lymfeknutetoalett (75;104). ASCO guidelines har dog ingen spesifikk grense nedad, og både TNM og AJCC 2017 klassifiserer alle metastaser uansett størrelse som stadium III (40;79;80;84).

Ultralydovervåking av pasienter med metastaser i vaktpostknuter skal gjøres som ledd i oppfølging. Dette i tråd med MSLT II studien hvor pasienter med vaktpostmetastaser ble randomisert til enten overvåking eller lymfeknutetoalett (94;100).

På grunn av varierende prediktiv verdi av frysesnitt og lav frekvens av metastaser anbefales dette ikke brukt ved melanom. Standard undersøkelse gjøres på parafininnstøpte snitt (H-E, med immunhistokjemi) (105). Jf. patologiavsnittet.

Effekt av vaktpostprosedyren

Effekten på overlevelse er omdiskutert og til dels uavklart, tross MSLT II studien. Det er per desember 2017 ingen akseptert adjuvant behandling ved melanom, tross nye medikamenter som aktiverer T-lymfocytter (CTLV4) eller blokkerer signalveier intracellulært.

Funn av metastase i VP påvirker overlevelse, først og fremst som økt sykdomsfritt intervall (RFS) når dette følges av lymfeknutetoalett. Dette som uttrykk for at metastaser i lymfeknutestasjon/ regionalt residiv i hovedsak unngås. Siste gjennomgang i 2014 av MSLT 1 studien antyder også at melanomspesifikk overlevelse er bedre i vaktpostgruppen (106;107). **(evidensgrad A)**. Rundt 5 prosent av pasientene får regionalt residiv etter negativ vaktpostprosedyre (falsk negativ rate) (97;108). Totaloverlevelse er ikke vist sikkert økt i prospektive serier, selv om det antas at noen blir kvitt sykdommen for godt.

Resultater fra oppfølging av MSLT 1 studien (108) antyder at lymfeknutetoalett utført pga. metastase i VP gir mindre morbiditet sammenlignet med toalett utført først etter påvisning av klinisk metastase (109).

Anbefalinger

- Vaktpostprosedyre implementeres i Norge ved kutant malignt melanom fra pT1b og høyere. Dette begrunnet med effekt på RFS (**evidensgrad A**), at vaktpoststatus er ønskelig ved inklusjon i studier som prognostisk kriterium, og ut fra at metoden brukes i sammenlignbare land.
- Prosedyren bør gjøres ved de større sykehusene i helseregionene (regionsykehus og områdesykehus). Pasientene bør screenes av radiolog med ultralyd, lymfoscintigrافي og SPECT CT på forhånd, gjerne i samarbeid med BDS, for å redusere antall vaktpostprosedyrer (**evidensgrad C**).

7.1.4 Kirurgisk behandling av lokalt residiv og in-transit metastaser

Lokalt residiv defineres som tumorvekst i eller under arret etter primæroperasjonen.

Kirurgisk behandling er aktuelt ved enkeltresidiv og består av vid eksisjon av tumor. In-transit metastaser er metastaser som oppstår mellom primærtumor og den regionale lymfeknutestasjon. Enkeltmetastaser av denne typen behandles med eksisjon i fritt vev (39). Er det multiple svulster, vil behandlingen være avhengig av lokalisasjonen av metastasene. Dersom metastasene er lokalisert på en ekstremitet vil, når kirurgisk behandling ikke er aktuell, behandling med isolert ekstremitets infusjon (ILI) eller – perfusjon (ILP) være aktuelt (110;111). Nasjonalt senter for denne type behandling er Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet.

Amputasjon av ekstremitet er sjelden aktuelt behandlingsalternativ.

Dersom svulsten sitter på truncus, eller på ekstremitet når ILI/ILP ikke er aktuelt, kan lokal strålebehandling eller CO₂-laserbehandling av multiple lokale residiv være et alternativ (112). Dette vil særlig aktuelt hos eldre mennesker. Elektrokjemoterapi (ECT) er en relativ ny tumor ablasjonsmetode som kan brukes ved kutane og subkutane metastaser når kirurgi ikke lenger er hensiktsmessig. Den kan repeteres og kan brukes i tidligere bestrålte områder. Behandlingen gis ved Seksjon for Onkologisk plastikkirurgi, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet (113;114). Lokal injeksjon med interleukin-2 kan tilbys utvalgte pasienter med lokale residiv eller hudmetastaser uten organmetastaser ved Haukeland sykehus (115).

Anbefaling

- Kirurgisk eksisjon av lokalt residiv er alltid første valg. Ved problematiske residiv som er uegnet for kirurgi bør pasientene vurderes ved Oslo universitetssykehus.

7.1.5 Behandling av lymfeknutemetastaser

Hos alle pasienter med invasivt melanom er det fare for metastasering til regionale lymfeknuter. Affiserte knuter er faste eller harde i konsistensen, runde eller lett buklete i overflaten og er oftest den lymfeknuten som ligger nærmest primærlesjonen.

Lymfeknutemetastaser er sjelden ved melanomer < 1,0 mm i tykkelse, men for melanomer på 1,0 mm og tykkere vil tendensen til metastaser øke med økende tumortykkelse. Ved klinisk mistanke om lymfeknutemetastaser, kan cytologisk undersøkelse (FNAC) bekrefte diagnosen. En negativ FNAC er ikke nødvendigvis konklusiv og bør gjentas dersom knuten vedvarer i å

være suspekt etter en kort observasjonsperiode. Åpen biopsi kan øke faren for tumorsøl og frarådes.

Dersom eksisjonsbiopsi gjøres, bør hudinsisjonen legges slik at arret lett kan inkluderes i operasjonsfeltet ved et evt. senere radikal lymfeknutetoalett. Dette gjøres enten i kurativ hensikt eller for å oppnå lokal kontroll. Er kurasjon målet, dvs. at det ikke foreligger fjernmetastaser, må man så langt det er mulig sikre at det er utført en adekvat lokal behandling.

Lokal kontroll er spesielt ønskelig i de tilfeller hvor det er truende tumorperforasjon.

Lymfeknutetoalett er enten elektivt (ELND), hvor det ikke er påvist spredning i lymfeknuter, eller terapeutisk (TLND) hvor det er klinisk affiserte lymfeknuter. Betydningen av ELND er omdiskutert og anbefales ikke da den ikke har vist noen sikker overlevelses gevinst i forhold til TLND. Innføring av vaktpostprosedyre har også gjort ELND lite aktuelt.

I tillegg er det til dels betydelig morbiditet som ved lymfeknutetoalett, spesielt lymfektomalett.

Ved lymfeknutetoalett fjernes alt lymfeknuteholdig vev, inkl. fettvev, i regionen. Begrenset disseksjon garanterer ikke adekvat eksisjon av melanometastaser, og det er derfor ikke akseptabelt å gjøre isolert lymfeknutefjerning.

Formell disseksjon reduserer sjansen for residiv i dissekert lymfeknutestasjon. Ved adekvat lymfeknutedisseksjon kan 10 års overlevelse komme opp i 50 % hvis bare en knute er affisert (116;117). Ved affeksjon av 2–3 knuter kan 10 års overlevelse opp mot 30 % oppnås.

Ved ekstranodal vekst forverres prognosen betydelig. Ved ekstranodal vekst, betydelig tumoraffeksjon eller ved tumorsøl under operasjonen, bør stråleterapi vurderes for å hindre lokalt residiv. Drenet beholdes i minimum 5 dager eller til veskemengden er redusert til 40–50 ml per døgn.

Aksilletoalett

Dette kan gjøres mer omfattende og radikalt enn hva som er vanlig ved mammacancer (39;118;119). Hudinsisjonen legges ofte på tvers eller som en s-formet insisjon, og strekker seg fra den laterale kant av m. pectoralis major til kanten av m. latissimus dorsi.

De overfladiske knutene ligger nær de intercostobrachiale nerver.

De dype knutene ligger under fascia axillaris.

Lymfeknutegruppene i aksillen er ikke godt adskilt men den overfladiske gruppen kan anatomisk deles i de brachiale, subscapulare, pectorale, subpectorale og de thoracoepigastriske knutene. Beliggenheten gjør en-bloc fjernelse mulig.

Aksilletoalett bør innbefatte nivå 1,2 og 3 ved utbredt metastasering.

Nivå 3 betyr operasjon medialt for mediale kant av m. pectoralis minor.

For å få god tilgang til aksilletoppen kan det være nødvendig i å dele m. pectoralis minor ved proc. coracoideus eller fjerne den. Husk den motoriske gren til m. pect. major som passerer langs og til dels gjennom m. pect. minor. Det er sjelden nødvendig å dele m. pectoralis major.

V. axillaris kan i nødsfall reseseres da inntakt kretsløp rundt scapula hindrer varig stase av armen. Disseksjonen fortsetter ned til 6. costa og man forsøker å skåne nn thoracodorsalis og thoracicus longus.

Lysketoalett

De overflatiske knutene ligger vesentlig nedenfor lig. inguinale på begge sider av v. saphena magna. Bortsett fra hos ekstremt tynne pasienter ligger lymfeknutene under Scarpa's fascie. Hudincisjonen bør primært legges på langs, det gjør det lettere ved ev. reoperasjon. Alternativt et par cm under og parallelt med lig. inguinale og svinges medialt ned i trigonum femorale (def. som området mellom lyskeband, m. sartorius og mediale kant av m.adductor longus).

V. saphena magna kan inkluderes i preparatet fra spissen av det femorale triangel og til innmunningen i v. femoralis (39;119-121).

Er det påvist metastatiske lymfeknuter i bekkenet, kan knutene i langs iliacakarene fjernes i samme inngrep uten at det forverrer morbiditeten, eller ved et senere inngrep. Lymfeknutefjernelse i bekkenet bør gjøres ved universitetssykehusene (121).

Halslymfeknutetoalett

Anatomien på halsen er utfordrende og krever spesiell kunnskap. Det er per dags dato ikke enighet omfanget av inngrepet i de forskjellige nivåer i forhold til påvist positiv SN og ved makroskopisk sykdom. Disse pasienter bør derfor diskuteres preoperativt i en tverrfaglig melanomgruppe. Inngrepet skal utføres ved avdeling med betydelig erfaring med glandeltoalett ved melanom sykdom og tilknytning til Melanom MDT-gruppe. Det er en vanskelig operasjon med stor fare for komplikasjoner (117). Det er angitt recidiv opp til 28 %. Antall inngrep pr år i Norge er begrenset og sentralisering bør overveies.

Komplikasjoner

Plagsomme postoperative seromer tappes. Nervesmerter og dysfunksjoner er ofte forbigående.

Kantnekroser, lymfødem og sårinfeksjoner er hyppigere ved lysketoalletter enn ved andre lymfeknutetoalletter, og varierer i ulike serier fra 3–15 %.

DVT i leggen er angitt å forekomme i 5–14 %. Lymfødem er en alvorlig og varig komplikasjon. Den sees sjelden etter aksilletter, men hos ca 20 % etter lysketoallette. Profylaktisk anbefales det at pasientene etter aksilletter tar minst de samme hensyn som etter lymfeknutetoalett ved mammacancer, spesielt fordi operasjonen kan være mer omfattende.

Etter lysketoallette anbefales det at pasienten ligger med hevet fotende av sengen de første 6 mnd etter operasjonen og i samme tidsrom bruker elastisk strømpe om dagen.

Anbefaling

- Makroskopiske lymfeknutemetastaser behandles konsekvent med lymfeknutetoalett. Målsettingen er å få lokal kontroll, deriblant unngå hudgjennombrudd av tumorvev. Operativ behandling av lymfeknutemetastaser på hals eller i bekken bør sentraliseres til universitetssykehus. Ved lysketoalletter er tilheling ofte mer langtrukket, og trombose og ødemprofylakse er viktig.

7.2 Strålebehandling

Stråleterapi har ingen plass i behandlingen av primære melanomer, med unntak av lokal-avansert malignt melanom og ved små melanomer i øyet, hvor spesialisert stråleterapi kan gi kurativ effekt og spart øyefunksjon. Strålebehandling (50 kV rtg) gis også ved større lentigo maligna melanom i ansiktet. Postoperativ strålebehandling blir vanligvis gitt ved primærtumor i slimhinner i hode-/halsregionen.

Postoperativ strålebehandling bør vurderes der det foreligger usikker radikalitet og hvor reoperasjon ikke er aktuelt, for eksempel etter ekstirpert lokalt residiv og etter lymfeknutetoalett der det ikke foreligger tumorfrie reseksjonsflater og eventuelt ved ekstranodulær tumorvekst. Studier tyder på at pasienter med melanom i hodehalsregionen og lymfeknutemetastaser på halsen, særlig med perinodal tumorvekst kan ha nytte av postoperativ strålebehandling (122-124). Det foreligger imidlertid ikke sikre resultater som har dokumentert effekt på overlevelse av postoperativ strålebehandling etter lymfeknutetoalett (124;125). Det bør velges felt, fraksjoneringsmønster og totaldose som ikke medfører unødig risiko for fibrose i området eller lymfødem fordi noen pasienter kan leve lenge. Vanlig stråledose etter lymfeknutetoalett er 50 Gy fordelt på 20–25 fraksjoner, mens 30 Gy fordelt på 10 fraksjoner er vanlig behandling etter skjelett- og eventuelt bløtvevsmetastasekirurgi. Ved hjernemetastaser bør postoperativ stereotaktisk strålebehandling vurderes ved mistanke om resttumor i operasjonskaviteten.

Postoperativ strålebehandling bør også vurderes ved gjentatte lokoregionale residiv tross adekvat kirurgi.

Anbefalinger

- Strålebehandling kan være aktuelt ved lokalavansert malignt melanom, større lentigo maligna melanom i ansiktet, ved melanom i øyet og postoperativt ved primærtumor i slimhinner i hode-halsregionen.
- Postoperativ strålebehandling, eventuelt stereotaktisk strålebehandling bør vurderes ved gjentatte lokoregionale residiv og der det foreligger usikker radikalitet og reoperasjon ikke er aktuelt (B).

7.3 Medikamentell behandling

7.3.1 Adjuvant behandling

Pasienter med melanom i stadium IIC, IIIA, IIIB, IIIC og IIID har relativt stor risiko for residiv med 5-års relativ overlevelse i Norge på henholdsvis 47%, 77%, 64% og 60%. Vi har ikke norske tall for stadium IIID, men ihht. AJCC er dette på 32%. For å hindre tilbakefall etter kirurgi er det forsøkt mange ulike former for tilleggsbehandling, såkalt adjuvant behandling.

Interferon-alpha2b

Fase III-undersøkelser med høydose (20 MU/m²), intermediærdose (5–10 MU), intermediærdose med pegylert interferon, lavdose (1–3 MU) regimer er sammenliknet med kun observasjon. Studiene har vist at kun høydose interferon forlenger tid til residiv med ca 10 % ved 5 år (126). En ny meta-analyse av tilsammen 14 randomiserte undersøkelser, med ulike interferon regimer, viste en redusert risiko for å dø på 11 % (127).

Høydose interferon-alpha2b er registrert i Norge til bruk som adjuvant behandling ved malignt melanom. Bivirkningene er ikke ubetydelige, krever erfaring og nøye overvåking. De vanligste bivirkningene er uttalt tretthet, levertoksisitet, feber, myalgier og depresjoner, som kan føre til betydelig redusert livskvalitet i behandlingsperioden (128;129). Adjuvant interferon kan altså forlenge tiden til tilbakefall av sykdommen, mens det i anerkjente randomiserte studier ikke er vist sikker livsforlengelse.

Liten effekt og signifikante bivirkninger gjør at adjuvant interferon ikke anbefales.

Evidensgrad A

Ipilimumab

EORTC 18071 studien er en fase III-studie med ipilimumab (IPI) vs. placebo for stadium III pasienter etter komplett reseksjon. 951 pasienter med kutant melanom ble randomisert 1:1 for å få IPI 10mg /kg eller placebo hver 3. uke, 4 doser, og deretter vedlikeholdsbehandling hver 3 mnd. inntil 3 år, tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet. Primært endepunkt var PFS, sekundært endepunkt var OS, DMFS, AE profil og livskvalitet (130).

Ved median oppfølgingstid 5,3 år, var 5 år recurrence free survival (RFS) 40,8% for ipilimumab mot 30,3% for placebo. HR for tilbakefall eller død var 0.76 (0.64–0.89) i favør av ipilimumab. 5 år overall survival (OS) var 65,4% for ipilimumab, mot 54,4% for placebo. HR for død var 0.72 (0.58–0.88) i favør av ipilimumab. Således en signifikant overlevelsesgevinst. Også distant metastasis free survival (DFS) var signifikant bedre i ipilimumab gruppen. Grad 3–4 bivirkninger oppstod i 54,1% av pasientene i ipilimumab gruppen mot 26,2% ved placebo. 5 pasienter (1,1%) av pasientene i ipilimumab gruppen døde av immunrelaterte bivirkninger.

Moderat effekt og signifikante bivirkninger gjør at adjuvant ipilimumab ikke anbefales.

Evidensgrad A

BRAF/MEK hemmere (dabrafenib/trametinib)

Bakgrunn: COMBI-AD studien er en randomisert fase III-studie der man evaluerer 12 måneders adjuvant behandling med dabrafenib + trametinib mot placebo hos pasienter med stadium III BRAF-positiv V600E/K-mutert malignt melanom etter fullstendig kirurgisk reseksjon (103). Pasientene i behandlingsarmen fikk dabrafenib (BRAF- hemmer) 150 mg x 2 po + trametinib (MEK-hemmer) 2 mg x 1 po daglig i 1 år. Studien viser en tilbakefallsfri overlevelse (RFS) etter 3 år på 58% hos pasienter i behandlingsarmen, mot 39% i placeboarmen (HR for død, 0.57; 95% CI, 0.42 to 0.79; P = 0.0006). Totaloverlevelse (OS) er 86% i behandlingsarmen mot 77% i placeboarmen. Under ESMO 2018 fikk man oppdaterte tall på RFS etter 4 år (131), Cure-rate modell (etter ønske fra EMA) samt biomarkør analyse. RFS etter 3 og 4 år holdt seg på 59% (95% CI, 55%-64%) og 54% (95% CI, 49%-59%) i dabrafenib + trametinib armen, og 40% (95% CI, 35%-45%) og 38% (95% CI, 34%-44%) i placeboarmen (henholdsvis HR, 0.49 [95% CI, 0.40–0.59]). Cure-rate kalkuleringen predikerte en forskjell på 17% i langtids tilbakefallsfri overlevelse mellom behandlings- og placeboarmen 5 (132).

Bivirkninger: Vanlige bivirkninger som frysninger, utslett, kvalme, diare, artralgi, fatigue, hyperkeratose, papillomer, forlenget QT-intervall, økt fotosensitivitet, samt økt risiko for plateepitelcarcinom og keratoakantom, ble observert i studien. Dette er kjente bivirkninger fra tidligere studier med BRAF- og MEK-hemmere. Det ble ikke rapportert om nye hittil ukjente bivirkninger. 97% av pasientene i behandlingsarmen opplevde bivirkninger, av dem fikk 41% grad 3/4 bivirkning og 26 % av pasientene måtte avslutte behandlingen grunnet uakseptabel toksisitet.

Adjuvant bruk av dabrafenib/trametinib kombinasjonen anbefales (se nedenfor).

Evidensgrad A

PD-1 hemmere

Nivolumab

Bakgrunn: I CA209-238 studien, en randomisert, dobbelt blindet fase III-studie, ble 906 pasienter som hadde gjennomgått fullstendig kirurgisk reseksjon for stadium IIIB, IIIC og IV melanom randomisert 1: 1 til iv behandling med nivolumab 3mg/kg Q2W, eller ipilimumab 3mg/kg Q3W, 4 kurer, deretter hver 12 uke. Pasientene fikk behandling i opptil 1 år, til tilbakefall/uakseptabel toksisitet, eller hvis de trakk seg fra studien.

12 måneders residivfri overlevelse (RFS) ble presentert på ESMO 2017, og oppdaterte tall for 24 måneders residivfri overlevelse ble vist på ASCO 2018 (133).

Studien viste residivfri overlevelse 12 måneder på 70,5% i nivolumab gruppen og 60,8% i ipilimumab gruppen. Samme tall for 24 måneder var hhv. 63% og 50%, som var signifikante forskjeller $p < 0,001$. På subgruppeanalyser hadde pasienter med PD-L1 $< 5\%$ residivfri overlevelse på hhv. 55% på nivolumab og 46% ipilimumab, mens ved PD-L1 $\geq 5\%$ var tallene hhv. 76% og 58%. BRAF mutasjonsstatus så ikke ut til å ha noe å si for utfall av behandling, og resultatene i gruppene var ganske like. I gruppen med stadium III sykdom var residivfri overlevelse ved 24 måneder hhv. 64% og 52%, men den for stadium IV sykdom var hhv. 58% og 44%.

Alvorlige bivirkninger grad 3–4 var hhv. 14,4% og 45,9% for nivolumab og ipilimumab. Behandlingen ble avbrutt pga. bivirkninger hos hhv. 9,7% og 42,6% respektivt. 2 dødsfall, dvs. 0,4% relatert til bivirkninger, ble rapportert i ipilimumabgruppen.

Overlevelsestallene er ennå ikke moden for denne studien.

Bivirkninger: Bivirkningsprofil på nivolumab adjuvant er tilsvarende som for stadium IV sykdom, dvs. vanlige bivirkninger er fatigue, utslett/hudkløe og kvalme, men alvorlige autoimmune sykdommer kan forekomme som ved ipilimumab, men i noe sjeldnere grad. Som ved ipilimumab er diaré en relativt vanlig bivirkning, og kan potensielt bli livstruende. I tillegg forekommer hepatitt, pneumonitt og hypofysitt. For bivirkningshåndtering vises til algoritmer som ligger på hjemmesiden til Norsk melanomgruppe (<http://norskmelanomgruppe.no/>), eller til sykehusets kvalitetshåndbøker.

Adjuvant bruk av nivolumab anbefales (se nedenfor).

Evidensgrad A

Anbefalt dosering: 480 mg iv hver 4 uke i ett år.

Pembrolizumab

Bakgrunn: I studie EORTC 1325 ble 1019 opererte stadium-III pasienter med > 1 mm lymfeknutemetastase randomisert til å motta 200 mg pembrolizumab hver 3. uke i 1 år (18 doser), eller placebo (102). Primært endepunkt var residivfri overlevelse (RFS) i ITT-populasjonen samt i PD-L1 positive pasienter ($> 1\%$). Ved median 15 måneders oppfølging av ITT-populasjonen var 1 års RFS 75,4% i pembrolizumab armen mot 61% for placebo. HR for tilbakefall eller død var 0.57 (0.43–0.74). I den PD-L1 positive gruppen (n=853) var 1 års RFS 77,1% i pembrolizumab armen, mot 62,6% for placebo. HR for tilbakefall eller død var 0.54

(0.42–0.69). Subgruppeanalyser, inkludert BRAF mutasjonsstatus, viste ingen signifikante forskjeller i effekt mellom gruppene.

Bivirkninger: Forekomst av grad 3–5 bivirkninger var 14,7% i pembrolizumab armen mot 3,4% ved placebo. 1 pasient døde av pembrolizumabutløst myositt.

En styrke ved designet av denne studien er at pasienter i placeboarmen som fikk påvist tilbakefall kunne starte opp med pembrolizumab i studien (part 2). Overlevelsen for disse pasientene vil dermed senere kunne sammenlignes med de som fikk pembrolizumab like etter operasjonen. Dette vil kunne gi oss svar på om man kan vente på tilbakefall, og så behandle med immunterapi, eller om man bør gi adjuvant behandling til alle like etter operasjon. Overlevelsestallene er ennå ikke moden for denne studien.

Det er vanskelig å sammenligne tallene fra EORTC 1325 med CA209-238 siden sistnevnte inkluderte pasienter med dårligere prognose (stadium IIIb, IIIc og IV).

Adjuvant bruk pembrolizumab anbefales (se nedenfor).

Evidensgrad A

Anbefalt dosering: 400 mg iv hver 6 uke i ett år.

Anbefaling

Pembrolizumab (Keytruda) anbefales til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III. ^{1,3}

(A)

Nivolumab (Opdivo) anbefales til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år. ^{1,3}

(A)

Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med **trametinib (Mekinist)** kan benyttes til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med BRAF V600 mutasjon der PD-1 hemmer er uegnet. ^{2,3}

(A)

- 1 Det anbefales adjuvant behandling med PD-1 hemmer til pasienter med operert stadium III eller operert stadium IV melanom. Behandlingen bør starte senest 3 måneder etter operasjon. Ved overlappende indikasjon, avgjøres valg av medikament på bakgrunn av LIS-anbud.
- 2 Adjuvant dabrafenib/trametinib kan benyttes adjuvant for stadium III BRAF positive pasienter der PD-1 hemmer er uegnet.
- 3 Til pasienter med solitær lymfeknutemetastase < 1 mm kan man vurdere å ikke anbefale adjuvant behandling. I slike tilfeller bør pasienten diskuteres på MDT-møtet der også prognostiske markører fra primærtumor (Breslow, Ulcerasjon etc.) inngår i vurderingsgrunnlaget.

7.3.2 Beslutninger i Beslutningsforum (Nye Metoder)

Den 26. august 2019 besluttet Beslutningsforum følgende:

1. **Pembrolizumab (Keytruda®)** kan innføres til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.
 2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
 3. Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.
 4. Det foreligger ikke data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse for denne metoden, men dokumentert effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og foreløpige data fra aktuelle studier tilsier at det trolig er effekt på totaloverlevelse når det er forlenget tid til tilbakefall.
 5. Innføring av denne metoden betinger at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring. Før legemiddelet kan tas i bruk må det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og de fire regionale helseforetakene som spesifiserer hvilke data som skal leveres. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.
-
1. **Nivolumab (Opdivo®)** kan innføres til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år.
 2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
 3. Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.
 4. Det foreligger ikke data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse for denne metoden, men dokumentert effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og foreløpige data fra aktuelle studier tilsier at det trolig er effekt på totaloverlevelse når det er forlenget tid til tilbakefall.
 5. Innføring av denne metoden betinger at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring. Før legemiddelet kan tas i bruk må det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og de fire regionale helseforetakene som spesifiserer hvilke data som skal leveres. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.
-
1. **Dabrafenib (Tafinlar®)** i kombinasjon med **Trametinib (Mekinist®)** kan innføres til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med BRAF V600 mutasjon.
 2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

8 Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling

8.1 Innledning

Norge er blant de land i verden med høyest forekomst av malignt melanom og insidensen er stigende (134). I løpet av de siste 5 år er det innført vaktpostdiagnostikk og det har kommet nye, mer effektive medikamenter i behandling av metastatisk sykdom. Det synes å være en mer aktiv holdning til kirurgi og stereotaktisk strålebehandling ved metastatisk sykdom. Det har også vært utvikling innen billeddiagnostikk med blant annet forbedring av ultralydteknikker og bruk av PET i kombinasjon med CT eller MR. Det eksisterer i dag ulike anbefalinger internasjonalt om oppfølging og kontroll av malignt melanom. Det finnes ingen studier som dokumenterer optimal rutineoppfølging av melanompasienter når det gjelder kontrollenes innhold, frekvens eller bruk av billeddiagnostikk (135-141). De fleste studier er retrospektive og utført på et tidspunkt med færre behandlingsmodaliteter enn i dag, hovedsakelig bruk av kirurgi ved lokoregionalt residiv eller solitære metastaser. Noen studier peker på at hyppig bruk av billeddiagnostikk er lite kostnadseffektivt, mens andre peker på muligheten for bedret overlevelse ved å oppdage residiv tidlig mens de ennå er operable (142). Ny medikamentell behandling som signalveihemmere og immunterapi er innført i løpet av de siste 4–5 år. Eventuell effekt av immunterapi knyttes blant annet tilbehandlingsstart før pasienten har utviklet omfattende metastaser. Tidlig deteksjon av metastatisk sykdom kan ha betydning for pasientens prognose (143-146). Anbefalinger om kontroll og oppfølging av malignt melanom har vært gjenstand for revisjon i flere land de senere år, og både Danmark, Tyskland, Sveits og USA har innført nye anbefalinger om bruk av billeddiagnostikk hos undergrupper av pasienter (137).

Vel halvparten av alle pasienter behandlet for malignt melanom får residiv. Av disse er vel 20 % lokale residiv; dvs. satellitt eller in-transit metastaser, 50 % i regionale lymfeknuder og 30 % fjernmetastaser (145). Ved lokalisert malignt melanom er tumortykkelse (Breslow) den viktigste prognostiske faktor, dernest ulcerasjon (147). Selv om tidligere studier har vist at vel 60 % av residivene fanges opp av pasientene selv, vil kontrollene være viktige også for å gi pasienten trygghet og informasjon om sykdommen. Høyere stadium tilsier økt risiko for residiv og metastaser. Tumortykkelse 0,76–1,5 mm er forbundet med 25 % risiko for lokoregionale metastaser, og tykkelse > 1,5 mm mer enn 50 % risiko. Tilsvarende er det ved tumortykkelse 0,76–1,5 mm 8 % risiko for fjernmetastaser, mens det ved 4 mm tykkelse er mer enn 70 % risiko (148). Grad av risiko bør gjenspeiles i kontrollenes hyppighet og innhold. Vel 80 % av residiv etter gjennomgått malignt melanom kommer i løpet av de første 3 år, selv om residiv etter mange år også er beskrevet. Fjernmetastaser inntreffer senere (median 24–25 måneder) enn lymfeknutemetastaser (median 16–19 måneder) og satellitt og in-transit metastaser (median 17 måneder). Det er størst risiko for residiv ved stadium IIB, IIC og III (149). En retrospektiv studie viste at for stadium III skjer de fleste residiv i løpet av de første 2–3 år. Antall lymfeknuder med metastaser er viktigste prognostiske faktor hvor IIIA har en langt gunstigere prognose enn både stadium IIC, IIIB og IIIC (150).

Etter nye retningslinjer er det ikke lenger indikasjon for lymfeknutetoilette hos alle som får påvist metastase i vaktpostlymfeknute. Hos pasienter med positiv vaktpostlymfeknute som ikke opereres med lymfeglandeltoilette, vil et mer aktivt kontrollregime understøttet av billeddiagnostikk være en alternativ tilnærming.

8.2 Formålet med kontrollene

- Å diagnostisere lokale og regionale residiv mens de fortsatt er operable.
- Diagnostisere nye melanom (2–8 %).
- Gi kunnskap om egenundersøkelse og gode solvaner. Kreftforeningen har en folder om «Hvordan sjekke egne føflekker» som kan bestilles for utdeling til pasienter.
- Gi trygghet for pasienten.
- Oppdage fjernmetastaser på et tidlig stadium hvor de ennå er egnet for behandling.

8.3 Valg av billedmodalitet

En stor multisenterstudie med over 10 000 pasienter viser at ultralyd har høyest sensitivitet for å påvise lokoregionalt residiv og PET-CT høyere sensitivitet enn CT på å oppdage fjernmetastaser (151). Når ultralyd benyttes i oppfølgingen av høyrisikopasienter, skal undersøkelsen gjøres av nærmeste lymfeknutestasjon ved primært malignt melanom på ekstremitet.

Ved primært melanom på truncus kan tumor metastasere til lymfeknutestasjon på motsatt side av kroppen. Ved melanom lokalisert superiort på rygg eller thorax, bør begge axiller og collum undersøkes. Er primærtumor lokalisert til bekken eller nedre del av abdomen, bør begge lysker undersøkes. Ved melanom lokalisert sentralt på truncus hvor det er usikkerhet om hvor lymfedrenasjen går, anbefales UL av både lysker og axiller bilateralt.

Når det er utført SN-diagnostikk på forhånd, undersøkes lymfeknutestasjon(er) basert på lymfoscintigrafifunn. Ultralydundersøkelse av arrområdet lokalt, samt området mellom lokalt arr og nærmeste lymfeknutestasjon anbefales for å påvise evt. in-transit metastaser.

Ved ultralydvurdering av eventuelle metastatiske lymfeknuter, benyttes følgende kriterier, basert på erfaring med lymfeknutediagnostikk ved malignt melanom (Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet):

- Perifer perfusjon
- Tap av sentralt ekko (fettsinus), inkludert dislokasjon av denne mot periferien
- Ballongformet lymfeknute
- Oppsvulmet/voluminøs del av lymfeknute
- Område med lavere ekko enn i lymfeknutecortex for øvrig
- Annen uventet lymfeknutemorfologi

De tre førstnevnte kriteriene inngår i «Berlin-kriteriene» som er godt validerte (152). Vurdering av eventuelle in-transit metastaser er enklere siden dette er tumordeposisjoner langs lymfebaner i områder man ikke forventer å finne lesjoner/knuter, typisk i det subcutane rom. Ved ultralyd fremstår disse som svært hypoekkoiske.

8.4 Kontrollenes innhold

Anamnese: vekttap, smerter, andre nye symptomer.

Klinisk undersøkelse: inspeksjon og palpasjon av operasjonsarr og området fra arr til nærmeste lymfeknutestasjon for å se etter satellitt og in-transit metastaser. Palpasjon av alle lymfeknutestasjoner, inspeksjon av hudoverflaten

Radiologisk undersøkelse: ultralyd for påvisning av eventuelle lymfeknute- og/eller in-transit metastaser anbefales ved stadium IB-III i henhold til tabell under, og deretter ved klinisk mistanke for å oppdage tidlig lokalresidiv.

PET-CT anbefales for høyrisikogruppene IIB, IIC og III de første 3 år, deretter ved klinisk mistanke.

Pasienter med metastatisk sykdom utgjør en heterogen gruppe og vil tilbys individuell behandling og oppfølging. Se kapittel om metastatisk sykdom.

Blodprøver har foreløpig ingen plass i kontrollene med unntak av stadium IV.

Andre grupper som har høyere risiko for residiv, som for eksempel immunsupprimerte, pasienter med systemisk sykdom og gravide kan trenge tettere og mer langvarig oppfølging, men dette må vurderes individuelt.

8.5 Anbefalinger om kontrollenes hyppighet og bruk av billeddiagnostikk

- **Tis (melanom in situ) og Stadium IA:** Første kontroll etter 3 måneder hos hudlege. Ingen ytterligere kontroller. Kun egenundersøkelse
- **Stadium IB-IIA(T1bNOMO – T3aNOMO):** Klinisk kontroll hver 3. måned i 2 år, deretter hver 6.måned i 3 år. Det kan vurderes bruk av ultralyd hver 3. måned i 1 år, deretter hver 6. måned i 2 år.¹
- **Stadium IIB-III(T3bNOMO – T1-4N1-3M0):** Klinisk kontroll hver 3.måned i 2 år, deretter hver 6.måned i 3 år. Det kan vurderes bruk av ultralyd hver 3. måned i 1 år, deretter hver 6. måned i 2 år, deretter årlig i 2 år, og evt. PET-CT etter 6, 18 og 30 måneder.¹
- **Stadium IV:** Individuell oppfølging

Senere anbefales UL / PET-CT/ MR ved klinisk mistanke om residiv.

For pasienter som inngår i studier kan det være særskilt oppfølging i alle stadier.

Ultralydundersøkelse gjøres ikke ved sammenfall med PET-CT.

Stagingundersøkelse med MR eller CT caput bør gjøres ved stadium III og IV dersom det er aktuelt med lokal eller systemisk behandling ved funn av eventuelle metastaser.

Referanse TNM/Stadium: AJCC 8th edition 2017 (40;84).

8.6 Hvem skal følge opp pasientene

Den første kontrollen etter malignt melanom bør foregå hos hudlege som kan skissere videre kontrollopplegg ut fra gjeldende retningslinjer, og gi en samlet vurdering. Den videre oppfølging kan ofte skje hos fastlege, men pasienter som vurderes å være i risikogrupper (f.eks. familiær opphopning, atypisk nevussyndrom, flere primære melanom) bør helt eller

¹ Arbeidsgruppen for oppdatering av handlingsprogrammet har foreslått endringer i bruken av billeddiagnostikk i oppfølgingen. Det bør gjøres en kunnskapsoppsummering i tilknytning til neste oppdatering av handlingsprogrammet for å vurdere grunnlaget for endringer av anbefalingene om rutinemessig bruk av billeddiagnostikk i oppfølgingen.

delvis følges opp av hudlege. Ved kutane melanom er hudlege ansvarlig for å skissere videre kontrollopplegg. Deretter er kontrollerende lege ansvarlig for oppfølging og eventuelt henvisning tilbake til spesialisthelsetjenesten.

For stadium III bør hovedansvar for oppfølging tilfalle spesialist tilknyttet de sykehusene som utfører SN-diagnostikk og lymfeknudedisseksjon. Hvilken spesialist som har hovedansvar kan tilpasses lokale forhold avhengig av tradisjon og ressurser. Det kan være plastikkirurg, endokrinkirurg/generell kirurg, hudlege eller onkolog. Kontrollene kan fordeles mellom ulike spesialister der det er hensiktsmessig, men en spesialist må stå som hovedansvarlig og sørge for at billedundersøkelser blir gjennomført.

8.7 Senbivirkninger av behandling

I 2017 ga Helsedirektoratet ut rapporten *Seneffekter etter kreftbehandling: faglige råd* (153). Målgruppen for rapporten er klinikere og annet helsepersonell som er i kontakt med kreftpasienter, og pasienter som har vært gjennom kreftbehandling. Rapporten har kapitler om sekundær kreft, kardiovaskulære seneffekter, pulmonale seneffekter, hormonforstyrrelser etter kreftbehandling, seksualitet etter kreftbehandling, kognitive problemer, fatigue, langtidsbivirkninger etter behandling av hjernesvulst, psykososiale forhold, tann- og munnhuleproblemer, og spesielle forhold etter kreftbehandling hos barn. Det planlegges også en oppdatert og utvidet rapport med flere nye temaer utgitt ved årsskiftet 2017/2018.

Det er særlig viktig at fastleger, som skal følge opp pasienter som er skrevet ut fra spesialisthelsetjenesten, er oppmerksomme på risikoen for seneffekter etter kreftbehandling, og at disse kan debutere lenge etter avsluttet behandling.

9 Behandling av metastaserende sykdom / Livsforlengende og palliativ behandling

9.1 Kirurgi

Pasienter med metastatisk sykdom (stadium IV) har dårlig prognose. De siste 10 års forskning har medført gjennombrudd i den systemiske behandlingen. Til tross for dette vil det være en del pasienter som vil ha nytte av annen behandling. Resultater fra flere sentra viser gode resultater hvor kirurgi er førstevalg (39). Kirurgisk metastasefjerning vil enten være komplett eller inkomplett.

Når det ikke er mulig å fjerne alt metastatisk vev er indikasjonen palliativ, og tall viser en 5 års overlevelse på 7 % altså ingen overlevelses gevinst. Ved komplett metastasektomi kan prognosen bedres til nærmere 40 %, fordelt på 15–41 % ved hud- og bløtvevsmetastaser, ca 20 % ved lungemetastaser, 28–41 % ved gastrointestinale metastaser og 20–29 % ved levermetastaser. De beste resultatene ser vi hos pasienter med oligometastatisk sykdom og der hvor vekstraten er lav.

Prognosen ved hjernemetastaser er som tidligere meget dårlig, men Sterotaktisk strålebehandling, «Targeted terapi» og Immun modulerende behandling har endret dette noe (se nedenfor).

Selekterte pasienter med enkelt metastaser kan ha nytte av kirurgi som førstevalg, spesielt ved tilbakefall i hud/underhud, GIT-tractus og hjerne. Dette er ikke evaluert i prospektiv randomisert studie, men median overlevelse på 21 måneder er rapportert tidligere (154-157). Når kirurgi vurderes forutsettes at pasientene er nøye utredet billeddiagnostisk med tanke på flere foci (ultral lyd, CT, MR, ev. PET) (151;158).

Anbefaling

- Ved metastatisk sykdom kan kirurgi prøves, først og fremst hos pasienter med ett fokus. Det forutsettes tilfredsstillende billedutredning på forhånd.

9.2 Strålebehandling

Malignt melanom har tidligere vært regnet som en relativt stråleresistent tumor. Strålebiologisk forskning og studieresultater tyder imidlertid på stor variasjon i strålefølsomhet fra tumor til tumor, også hos samme person.

Strålebehandling kan gi god palliasjon og lokal kontroll av inoperable metastaser som ellers ville gi betydelige lokale problemer, dette spesielt hvis metastasene ikke er for store. Strålebehandling kan også være aktuelt ved progresjon av plagsomme metastaser til tross for systemisk behandling. I flere prospektive kliniske studier er det dokumentert objektiv remisjon av minst 50 % av bestrålte metastaser, med ca. 25 % komplett og langvarig remisjon i bestrålt område (159;160).

Det har tidligere vært vanlig å gi få og høye enkeltfraksjoner (for eksempel 6 eller 8 Gy i dagsdose). Kontrollerte kliniske forsøk gir få holdepunkter for at man vinner noe vesentlig av

lokal kontroll ved enkeltfraksjoner over 2.5 Gy (160). Mange pasienter som bestråles for metastaser fra malignt melanom, har kort forventet levetid. For ikke å bruke for mye av denne tiden til stråleterapi, vil man vanligvis velge å gi et fraksjoneringsmønster med minst 3 Gy per fraksjon. Vanlig fraksjonering er 3 Gy x 10, 4 Gy x 5, 8 Gy x 1 og 10 Gy x 1. Lokalisasjon, feltstørrelse, sykdomsutbredelse, pasientens allmenntilstand og andre behandlingsmuligheter er avgjørende for hvilken fraksjonering som velges.

Ved metastaser fra malignt melanom bør stråleterapi vurderes i følgende situasjoner:

Hudmetastaser som er symptomgivende og ikke kan fjernes kirurgisk eller behandles med elektrokjemoterapi; for eksempel smertefulle, blødende, illeluktende eller kosmetisk sjenerende metastaser. Stråleterapi bør helst gis før metastasevolumet er for stort og før ulcerasjon. Multiple små kutane eller subkutane metastaser kan ofte dekkes med elektronfelt uten vesentlig besvær for pasienten, og slike lesjoner responderer ofte godt på stråleterapi.

Skjelettmetastaser – som forårsaker smerter eller frakturfare. Kirurgisk behandling bør vurderes i tillegg ved frakturfare. Stereotaktisk strålebehandling kan gis med godt resultat ved 1–3 metastaser i columna dersom disse ikke er lokalisert helt inntil spinalkanalen. Vanligvis gis da en fraksjon a 24 Gy. Slik behandling øker sannsynligheten for tumorkontroll, rask klinisk respons og en mer langvarig effekt. Rebestråling er mulig på grunn av redusert dosebidrag blant annet til medulla spinalis (161).

Metastaser som komprimerer eller truer viktige strukturer – for eksempel medulla spinalis, større nerver eller nerverøtter, sentrale luftveier m.m. Palliativ bestråling bør startes før metastasevolumet er blitt for stort og / eller organskade er inntruffet. Strålebehandlingen kan eventuelt kombineres med kirurgisk behandling som laminectomi og stabilisering av columna eller nedleggelse av stent i luftveier.

Hjernemetastaser – ved 1–5 hjernemetastaser (diameter opptil 4 cm) der kirurgi ikke er aktuelt bør stereotaktisk strålebehandling vurderes. Det kan i noen tilfelle være aktuelt å gi stereotaktisk strålebehandling ved flere hjernemetastaser avhengig av deres størrelse og lokalisasjon og av situasjonen for øvrig. Vanligvis gis en fraksjon a 18–25 Gy, avhengig av tumors diameter. Det sees forbigående lokal kontroll hos 85–90 % av pasientene med denne behandlingen (162).

Oftest har pasienten multiple hjernemetastaser. Det vil da være aktuelt å strålebehandle hele hjernen. Det oppnås symptomatisk bedring hos 60–70 % av pasientene. Hvis pasientens andre metastaser er under kontroll, vil man ofte gi 10 fraksjoner á 3 Gy mot hele hjernen, eventuelt supplert med ytterligere 3–5 fraksjoner eller stereotaktisk strålebehandling med en fraksjon mot det området man anser som mest truet av residiv/progresjon. Hos pasienter med utbredt sykdom vil man ofte gi 5 fraksjoner á 4 Gy mot hele hjernen.

Ubehandlet er den mediane overlevelsen for pasienter med hjernemetastaser ca 1 måned. Den er 1–2 måneder med glukokortikoidbehandling, 4–6 måneder med strålebehandling alene og 9–12 måneder ved kirurgi og/eller stereotaktisk strålebehandling alene (163). Mange pasienter trenger behandling med dexametason under strålebehandlingen og i påvente av denne. Cytostatikabehandling alene vil sjelden gi terapeutisk gevinst ved hjernemetastaser fra malignt melanom. Selv ved cytostatika som penetrerer lett til hjernen (Temodal, CCNU) er responsraten lav. Nyere behandling med BRAF-/MEK-hemmere kan også ha effekt på hjernemetastaser (164). Det samme gjelder immunmodulerende behandling, spesielt hvis metastasene ikke er symptomgivende og det ikke er behov for steroidbehandling.

Stereotaktisk strålebehandling har vært mest benyttet ved metastaser i hjerne og lunger. Slik behandling kan også gis mot metastaser i begrensede områder i andre organer som lever, milt, binyrer og i enkelte tilfelle ved metastaser i columna, og ofte med meget godt resultat. Målet er å gi en høy stråledose mot et velavgrenset volum. Dette kan gjøres med LINAC eller Gammakniv. Ved perifert beliggende lungemetastaser (en, eventuelt to) gis ofte 3 fraksjoner a 15 Gy. Ved metastaser beliggende nær hilus / mediastinum er vanlig fraksjonering 7 Gy x 8. Ved metastaser i for eksempel lever, milt og binyrer er vanlig fraksjonering 10–15 Gy x 3, avhengig av størrelse og beliggenhet.

Strålebehandling kombinert med systemisk behandling

Cytostatikabehandling: Pasienter som får DTIC, Temodal eller annen kjemoterapi kan få eventuell strålebehandling mellom 2 kurer.

BRAF-/MEK-hemmere: Pasienter som behandles med en BRAF-hemmer (Vemurafenib, Dabrafenib, eller kombinasjonen Dabrafenib/Trametinib), må ta pause fra denne behandlingen cirka 1 uke før, under og 1 uke etter strålebehandling for å unngå store bivirkninger, spesielt fra hud.

Immunterapi: Pasienter som får PD1-hemmer kan få eventuell strålebehandling mellom 2 kurer. Strålebehandling av en overfladisk metastase (cutan, lymfeknute), kan sannsynligvis gi en synergistisk effekt til immunbehandlingen. En bør imidlertid være oppmerksom på faren for stråleindusert pneumonitt og colitt avhengig av lokalisasjon av strålefeltet.

Anbefalinger

- Strålebehandling bør vurderes ved symptomgivende metastaser i hud der kirurgisk behandling eller elektrokjemoterapi ikke er aktuelt.
- Strålebehandling eventuelt kombinert med kirurgisk behandling er aktuelt ved skjelettmetastaser som forårsaker smerter eller frakturfare.
- Strålebehandling eventuelt kombinert med kirurgisk behandling bør vurderes ved metastaser som komprimerer eller truer viktige strukturer som medulla spinalis, store nerver, nerverøtter og sentrale luftveier.
- Ved multiple hjernemetastaser gis strålebehandling mot hele hjernen. Ved få (1–5) hjernemetastaser bør stereotaktisk strålebehandling vurderes dersom kirurgisk behandling ikke er aktuelt. Stereotaktisk strålebehandling kan også være aktuelt ved metastaser i begrensede områder i andre organer som lunger, lever, milt og binyrer og i enkelte tilfelle ved metastaser i columna.
- Pasienter som skal strålebehandles må ta pause fra eventuell behandling med BRAF-/MEK-hemmer 1 uke før, under og 1 uke etter strålebehandling.

9.3 Medikamentell behandling

Systemisk behandling, stadium IV og inoperable stadium III

Generelt bør pasienter i stadium IV og/eller inoperable stadium III vurderes for henvisning til inklusjon i utprøvende studier. Pasienter som er villig til å delta i kliniske studier skal, ved behov for senere behandling, vurderes til den behandlingslinje de ville tilhøre dersom de ikke deltok i kliniske studier, dersom det ellers er faglig begrunnet. Dette er for å sikre at

studiepasienter ikke skal miste muligheten til standard godkjent medisinsk behandling ved deltagelse i kliniske studier.

Pasienter som ikke ønsker eller ikke er inkluderbare i kliniske studier, vil få tilbud om systemisk behandling. Generelt forutsetter dette god allmenntilstand, ECOG 0–2, og ingen alvorlig komorbiditet.

Pasienter hvor det billedmessig eller klinisk er mistanke om fjernmetastaser, skal i hovedsak biopses for å verifisere diagnosen. 40–50 % av pasienter med metastatisk malignt melanom har BRAF-mutasjon. Påvisning av BRAF-mutasjon vil ha betydning for valg av regime. Det bør i utgangspunktet gjøres BRAF-testing fra fjernmetastase, alternativt lymfeknutemetastase. BRAF-analyse kan også gjøres på primærtumor, for eksempel ved residiv i form av multiple hjernemetastaser eller små metastaser som ikke er tilgjengelige for biopsi, for eksempel i lunge eller lever. Det anbefales også å rekvirere PDL-1 test på nyeste biopsi fra metastatisk sykdom dersom nivolumab/ ipilimumab kombinasjonen er aktuell (se nedenfor).

Per i dag finnes det ikke dokumentasjon for at systemisk behandling ved metastatisk malignt melanom kan gi kurasjon, selv om studier med for eksempel ipilimumab har vist at en mindre andel har levd i mer enn seks år etter behandling (165-168). Pasienten må informeres om at behandlingen primært har symptomlindring og livsforlengelse som mål. Overfor pasienter i dårlig allmenntilstand eller med alvorlig komorbiditet, bør man i utgangspunktet være tilbakeholden med systemisk behandling grunnet risiko for alvorlige bivirkninger. Hos enkelte pasienter, særlig eldre, kan sykdommen stabilisere seg eller utvikle seg svært langsomt med lite eller ingen plager eller symptomer. I disse tilfellene kan man vurdere å observere metastatisk melanom ubehandlet.

Påvist mutasjon i BRAF v600, BRAF-hemmere

Mellom 40–50 % av pasienter med metastatisk malignt melanom har påvist BRAF-mutasjon. Ca. 75 % har V600E-mutasjon og 15–20 % V600K. Andre mutasjoner er sjeldnere (169). BRAF-positive pasienter med utbredt sykdom kan være aktuelle for behandling med BRAF-hemmere.

Bakgrunn: BREAK-III og BRIM –3 studiene har sammenliknet de nye medikamentene med kjemoterapi (170;171). Dabrafenib (BREAK-III) ga økt median overlevelse fra 15,6 til 18,2 mnd. og responsrate på 6 % mot 50 %. I BRIM-3 studien ble vemurafenib sammenliknet med dacarbazine, og viste økt median overlevelse på 13,6 mot 9,7 mnd. Responsrate for vemurafenib var 57 % mot 9 % for dacarbazine. Det var cross-over til vemurafenib hos 25 % av pasientene med dacarbazine (172). Behandlingen med BRAF-hemmere kan gi rask reduksjon i tumorvolum og kan dermed være nyttig som forbehandling til for eksempel kirurgi, stråleknivbehandling eller stereotaktisk strålebehandling av større hjernemetastaser, samt før immunterapi.

Bivirkninger: Vanlige bivirkninger med BRAF-hemmere er artralgi, hyperkeratose, papillomer, forlenget QT-intervall, økt fotosensitivitet (særlig vemurafenib), fatigue, samt økt risiko for plateepitelcarcinom og keratoakantom. Dabrafenib kan i tillegg gi pyrexia. Pasientene som bruker vemurafenib må instrueres i å beskytte seg mot sol med egnet tildekking, samt solkrem med høy solfaktor, helst faktor 50 med beskyttelse mot både UVA og UVB. Pasientene bør henvises til regelmessig kontroll hos hudlege hver 8.–12. uke grunnet risiko for utvikling av plateepitelcarcinom (170;173). De fleste bivirkningene forekommer i grad 1–2. Studier har vist at BRAF-muterte har svært lav responsrate på dakarbazine, ned mot 5 %, og det anbefales tilbakeholdenhet med bruk av dakarbazine hos disse. På tross av bedret progresjonsfri og total

overlevelse sammenliknet med tradisjonell kjemoterapi, er utvikling av resistens et kjent fenomen hos pasienter som bruker BRAF-hemmere. Vanligvis inntreffer progresjon 6–8 måneder etter oppstart BRAF-hemmere. Resistensmekanismene er ulike og inkluderer aktivering av alternative signalveier og reaktivering av MAPK kinase signalvei (174).

Behandling med BRAF-hemmere foregår hos onkolog, og det anbefales konsultasjon hver 6. uke (hyppigere ved oppstart), og evaluering av behandlingsrespons hver 12. uke. Ved funn av forlenget QT intervall > 500ms ved EKG, eller betydelig endring i QT-intervall, anbefales seponering inntil normalisering av QT-intervall. Dosereduksjon kan foretas ved plagsomme og alvorlige bivirkninger. Det anbefales å følge nøye med på ev. utvikling av hudlesjoner som kan gi mistanke om utvikling av keratoakantom eller plateepitelkarsinom. Disse bør fjernes for histologisk undersøkelse, gjerne i samarbeid med dermatolog.

Vanlig startdose for dabrafenib er 150 mg x 2, og for vemurafenib 960 mg x 2. Dabrafenib og vemurafenib regnes som omtrent likeverdige i effekt, men har noe forskjellig bivirkningsprofil. I utgangspunktet vil valg av medikament være det medikament som gir best pris-anbud i LIS-samarbeidet. Avvik fra dette må begrunnes og dokumenteres i pasientjournal.

Pasienten behandles så lenge evalueringsundersøkelsene viser respons eller stabil sykdom, og så lenge pasienten har god toleranse.

BRAF+MEK-hemmere²

MEK er en signalveiskinase nedstrøms for BRAF, og hemming av MEK kan forsterke og forlenge effekten av BRAF-hemming. For å unngå resistensutvikling ble BRAF-hemmere kombinert med MEK-hemmere.

Bakgrunn: I Combi-D studien (164) randomiserte man mellom dabrafenib+placebo og dabrafenib+trametinib. Studien viste median overlevelse på 18,7 mot 25,1 mnd, og progresjonsfri overlevelse på 8,8 mot 11,0 mnd. 1 års overlevelse 68 % og 71 %, 2 års overlevelse var 42 mot 51 %. Dabrafenib brukes 150 mg x 2 po og trametinib 2 mg x1. I Combi-V studien (175) med vemurafenib monoterapi mot dabrafenib+trametinib, var progresjonsfri overlevelse 7,3 mot 16,6 mnd. og 1 års overlevelse 64 mot 73 % og 2 års overlevelse 38 mot 51 %. I CoBRIM (176) studien ble pasienter randomisert til vemurafenib + placebo eller vemurafenib + cobimetinib og den viste økt PFS på 7,2 mot 12,15 mnd. Vemurafenib brukes 960 mg x 2 po og cobimetinib 60 mg po i 21 dager, deretter 7 dagers pause. I Columbus studien (177) gav man kombinasjonen av Enkorafenib (BRAF-hemmer) og Binimetinib (MEK-hemmer). Median OS var 33.6 mnd og median PFS var 14.9 mnd. Selv om kombinasjonen ikke var direkte sammenlignet med andre BRAF/MEK kombinasjoner viser studien at kombinasjonen er relativt godt tolerert. Enkorafenib brukes 450 mg x 1 po og binimetinib 45 mg x 2 po.

Bivirkninger ved BRAF/Mek kombinasjoner: Det er noe ulik bivirkningsprofil mellom de forskjellige BRAF/MEK kombinasjonene. Feber, frysninger, utslett, fototoxitet, kvalme, diare, fatigue, atralgi, hånd-fot syndrom og alopeci. Alvorlige bivirkninger som serøs retinopati og fall i EF%, kan forekomme. Ved symptomer fra øye anbefales henvisning til spesialist i øyesykdommer. Det anbefales kontroll av hjertefunksjon (Ekko/MUGA) ved oppstart, samt hver 3 mnd.

2 Alle omtalte BRAF/MEK-kombinasjoner til voksne pasienter med ikke operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon, er nå innført til behandling av Beslutningsforum.

Immunterapi ipilimumab

Ipilimumab er et humant monoklonalt antistoff mot cytotoxisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4). Normalt nedregulerer CTLA-4 T-celle-aktivering. Ipilimumab potenserer dermed T-celle-aktivering.

Bakgrunn: Ipilimumab og glykoprotein-peptid-vaksine (Gp 100-vaksine) ble testet i en trearmet studie (165). Studien inkluderte pasienter som hadde inoperabelt stadium III/IV-melanom med progresjon av sykdommen etter systemisk behandling (165). Ipilimumab ga, som det første medikamentet noensinne, signifikant forlenget overlevelse. Hos omtrent 20 % av pasientene gir ipilimumab langtidsoverlevelse.

Bivirkninger: Bivirkningene ved bruk av medikamentet er autoimmune sykdommer. De vanligste er kolitt, hepatitt, hypofysitt og dermatitt (165). Disse funnene er senere bekreftet i flere store kliniske studier, inkludert når ipilimumab er gitt i første linje (165-168). For bivirkningshåndtering vises til algoritmer som ligger på hjemmesiden til Norsk melanomgruppe (<http://norskmelanomgruppe.no/>) eller til sykehusets kvalitetshåndbøker.

Pasientene skal informeres om rask kontakt ved bivirkninger, særlig ved diare. Bivirkninger kan komme sent, noen ganger mer enn ett år etter infusjonene. Pasienter kan tilbys ipilimumab (165-167) som 2. linjes behandling, men må ha hatt effekt av PD-1 hemmere først.

Det anbefales ikke ipilimumab til pasienter med rask sykdomsprogresjon eller stort sykdomsvolum. Det må tas høyde for at en forbigående vekst (pseudoprogresjon) av tumormanifestasjoner kan forekomme. Dette er særlig viktig dersom kritiske organer er truet.

Pasientene må informeres grundig om mulige bivirkninger og spesielt forholdsregler ved diare.

Ipilimumab gis med 3 mg/kg hver 3. uke. Totalt 4 kurer. Pasienten bør ha tumor respons eller stabil sykdom i minimum 6 måneder på PD-1 hemmer i første linje dersom ipilimumab skal forsøkes i 2. linje. Det anbefales hyppige kontroller hos onkolog under behandling med ipilimumab, samt godt samarbeid med fastlege og lokalsykehus. Leverprøver, hormonprøver og hematologi må tas før hver kur. Evaluering med CT/MR ved uke 12 og 16, deretter hver 3. mnd.

Immunterapi PD-1 hemmere

Malignt melanom er en immunogen kreftsykdom og nyere studier har vist at sykdommen kan behandles ved å påvirke immunsystemets kontrollposter (Immune Checkpoint Blockade). PD-1 (programmed death 1) er en reseptor uttrykt på T-celler og liganden PD-L1 er uttrykt på tumorceller, og ved binding mellom disse nedsettes T-celle aktivering. PD-1 hemmere blokkerer denne bindingen og gir en økt T-celle respons.

Både pasienter som har fått påvist BRAF V600-mutasjon i tumor og de som ikke har mutasjonen bør vurderes for immunterapi i første linje. PD-1 hemmerne pembrolizumab og nivolumab har fått markedsføringstillatelse høsten 2015 og er godkjent til bruk på offentlige sykehus, jf. Beslutningsforum 25. november 2015.

Bakgrunn: Randomiserte studier viser klart økt effekt og overlevelse i forhold til både ipilimumab og dacarbazine som 1. linjes behandling og gir også god effekt som 2. linjes behandling ved ipilimumab svikt (175;178-180). En samlet analyse av Keynote-001 studien presentert på ASCO 2015 (181) inkluderte både pasienter som fikk pembrolizumab (2mg/kg el 10mg/kg Q3W el Q2W) både som 1. linjes behandling og etter ipilimumab svikt. Denne studien

viser responsrate på 34 % (hhv. 29 % og 38 %) med CR 6 %. 1 års overlevelse var hhv. 63 % og 71 % og 2 års overlevelse var 46 % og 53 %. I Keynote-002 studien fikk pasientene 2. linjes terapi med pembrolizumab (2mg/kg eller 10mg/kg Q3W) eller kjemoterapi (dacarbazine, karboplatin/taxol) etter ipilimumab svikt. 6mnd. progresjonsfri overlevelse var hhv. 34 %, 38 % og 16 %. Keynote-006 randomiserte pasienter mellom pembrolizumab (10mg/kg Q2W eller Q3W) og ipilimumab som 1. linjes behandling. PFS estimert for 12 mnd. var 74.1 %/ 68.4 % for pembrolizumab og 58.2 % for ipilimumab. Responsraten var hhv. 33.7 %/ 32.9 % mot 11.9 %. Effekten i de to pembrolizumab gruppene var ganske lik. Alvorlige grad 3–5 bivirkninger var hhv. 13.3 %/ 10.1 % og 19.9 %.

Checkmate-037 studien (178) inkluderte pasienter som hadde progrediert på ipilimumab og evt BRAF-hemmere til behandling med nivolumab 3mg/kg Q2W eller kjemoterapi (dacarbazine eller karboplatin/taxol). Objektiv respons ble oppnådd hos hhv. 38 % og 5 % av pasientene. Bivirkninger grad 3–4 var hhv. 5 % og 9 %. Checkmate –066 studien (175) fikk pasienter uten BRAF-mutasjon nivolumab standard dose 3mg/kg Q2W mot dacarbazine 1. linje. 1 års overlevelse var 72.9 % mot 42.1 %. Median progresjonsfri overlevelse var 5.1 mot 2.2 mnd. Objektiv respons var 40 % mot 13.9 %. Overlevelsesevinsten på nivolumab var lik uansett subgrupper.

Bivirkninger: Vanlige bivirkninger på PD-1 hemmere er fatigue, utslett/hudkløe og kvalme, men alvorlige autoimmune sykdommer kan forekomme som ved ipilimumab, men i noe sjeldnere grad. Som ved ipilimumab er diare er relativt vanlig bivirkning og kan potensielt bli livstruende. I tillegg forekommer hepatitt, pneumonitt og hypofysitt. For bivirkningshåndtering vises til algoritmer som ligger på hjemmesiden til Norsk melanomgruppe (<http://norskmelanomgruppe.no/>), eller til sykehusets kvalitetshåndbøker.

Ekklusjonskriterier PD1-hemmer:

- Pasienter med kjent HIV eller Hepatitt (relativ)
- Pasienter med stor tumorbyrde og rask progresjon. I disse tilfeller bør man vurdere evt. BRAF-hemmer eller DTIC/ Temodal, avhengig av BRAF-mutasjonsstatus (relativ)
- Pasienter med ECOG > 2
- Pasienter med ustabile hjernemetastaser. Først etter at lokal behandling med strålebehandling (stereotaktisk, gammakniv eller totale hjernefelt) eller forbehandling med BRAF-hemmer dersom BRAF-mutasjon foreligger, kan immunterapi vurderes.
- Pasienter med aktiv, autoimmun sykdom der de behandles aktivt med immunsuppressiva, som for eksempel methorexate (relativ)

Nivolumab gis 3mg/kg iv hver 2. uke, men pembrolizumab gis 2 mg/kg iv hver 3. uke, begge i inntil 2 år, til komplett respons eller til progresjon. Evaluering anbefales hver 12. uke. Leverprøver, hormonprøver og hematologi må tas før hver kur. Ved plagsomme eller alvorlige bivirkninger gjøres ikke dosereduksjon. Det anbefales å utsette kur til bivirkningene er under kontroll.

Nivolumab og pembrolizumab regnes som omtrent likeverdige i effekt og bivirkningsprofil. I utgangspunktet vil valg av medikament være det medikament som gir best prisand bud i LIS-samarbeidet. Avvik fra dette må begrunnes og dokumenteres i pasientjournal.

Immunterapi gjennomføres ved sentre som har erfaring med dette og som har et opparbeidet system for trygg bivirkningshåndtering.

Behandlingsvarighet er to år basert på studiene som er gjennomført så langt. Studier av kortere behandlingstid er pågående. Det anbefales responseevaluering hver 12. uke. Behandlingen seponeres raskt ved klare tegn til progress eller ikke-håndterbar toksisitet. En må ta høyde for at pseudoprogres på CT kan forekomme, og en bør derfor også ta hensyn til hvordan pasienten responderer klinisk (funksjonsklasse, symptomlindring o.l.). Dersom progress tilkommer etter at medikamentet ble seponert etter 2 års behandling med respons, kan rebehandling vurderes.

Immunterapi PD-1 hemmere i kombinasjon med anti CTLA-4

Dokumentasjon av sikkerhet og effekt er i hovedsak fra én randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase 3 studie, CheckMate 067 (182). I studien sammenlignes behandling med nivolumab som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab. Pasientene (N=935) hadde avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom og var tidligere ubehandlet. Primære utfallsmål var progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS). Oppdaterte data foreligger i abstract form (AACR 2017), men er ikke publisert.

Anbefalt dose er 1 mg/kg nivolumab og 3 mg/kg ipilimumab hver 3. uke de første 4 dosene, deretter 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke. Begge administreres som en intravenøs infusjon, i løpet av 60 minutter for nivolumab og i løpet av 90 minutter for ipilimumab. Kombinasjonsbehandling viste øket PFS sammenlignet med nivolumab monoterapi, median PFS hhv. 11,7 måneder (95 % KI 8,9–21,9) og 6,9 måneder (95 % KI 4,3–9,5), HR 0.76 (CI 0.62–0.94). For OS var effekten ikke forskjellig for kombinasjonsbehandling og nivolumab monoterapi, HR 0,88 (95 % KI 0,69–1,12). Det mangler modne OS-data og studien var ikke designet med statistisk styrke til å kunne vise forskjell mellom kombinasjonsbehandling og nivolumab monoterapi. Resultatene må derfor tolkes med varsomhet. Subgruppeanalyser viser at det er kun hos pasienter med lavt (<5 %) eller negativ (<1 %) PD-L1-uttrykk i tumorceller at kombinasjonsbehandling gir en statistisk signifikant økning i PFS sammenlignet med nivolumab monoterapi. Disse analysene viser også at signifikant bedret PFS for kombinasjonen kun er observert hos unge (<65 år), BRAF muterte, lav LDH og M0/M1a/M1b (ikke M1c).

I OS analysen av ipi/nivo vs. nivo var HR 0.84 (0.63–1.12) for pasienter med PD-L1 uttrykk under 5 % og 1.05 (0.61–1.83) for PD-L1 uttrykk \geq 5 %. Likeledes, i OS analysen av ipi/nivo vs. nivo var HR 0.74 (0.52–1.06) for pasienter med PD-L1 uttrykk under 1 % og 1.03 (0.78–1.48) for PD-L1 uttrykk \geq 1 %.

Bivirkninger er hyppigere og mer alvorlige med kombinasjonsbehandling enn med monoterapi. I CheckMate 067 var det 59 % som fikk bivirkninger grad 3–4 av kombinasjonsbehandling og 21 % som fikk det av nivolumab monoterapi. De vanligste bivirkningene for kombinasjonsbehandling var diaré, utmattelse, kløe, utslett, kvalme, feber, nedsatt appetitt, ALT/AST økning og hypotyreoidisme. Behandlingsstopp på grunn av bivirkninger skjedde hos 40 % som fikk kombinasjonsbehandling og 12 % som fikk monoterapi.

Vi mangler fremdeles modne OS data og diagnostisk test (PD-L1 ekspresjon) ikke er tilstrekkelig etablert og validert som rutine ved norske patologiavdelinger. Beslutningsforum besluttet å åpne for bruk av kombinasjonen i første linje. Beslutningsforum har ikke stilt spesifisert krav om grense for nivå av PD-L1 ekspresjon. Norsk melanomgruppe anbefaler bruk av anti PD-1 monoterapi som første linje immunterapi. Hos nøye selekterte pasienter med lav PD-L1 ekspresjon i tumorceller og god funksjonsklasse, kan kombinasjonen vurderes, og da kun i første linje. I tillegg kan ung alder, oligometastatisk situasjon og fravær av organmetastaser også tale for kombinasjonen. Nivo/ipi kombinasjonsbehandling bør foregå på sykehus med

erfaring fra bruk av ipilimumab. Behandling bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. Ved respons eller stabil sykdom ved 2 år anbefales å stanse behandlingen og observere ubehandlet videre.

Det anbefales at de patologiske avdelinger benytter samme metodikk for PD-L1 analyse som allerede innført ved lungekreft. Således anbefales PD-L1 test på representativt metastatisk vev fra en ferskest mulig biopsi. Fra NMG sin side settes ikke en fast grense for lav PD-L1 ekspresjon (1 % eller 5 %). Dette vil bli vurdert på nytt når vi har samlet erfaring fra testmetodikk og analyse ved de forskjellige patologilaboratoriene. PD-L1 testen anbefales innført, men resultatene for hver enkelt pasient må vurderes sammen med øvrige pasientopplysninger som anført over.

Kjemoterapi

Hos BRAF-negative pasienter som ikke egner seg for ipilimumab kan kjemoterapi fremdeles vurderes selv om forventet responsrate er lav (10–15 %). DTIC 850mg/m² hver 3. uke eller 1000mg/m² gis hver 3–4. uke. 850mg/m² gir erfaringsmessig mindre bivirkninger og egner seg best hos eldre pasienter. Alternativt kan det tilbys Tenozolomide (Temodal) 200mg/m² i fem dager gitt med fire ukers syklus. Tenozolomide har i flere fase-III studier vist lik effekt på progresjonsfri overlevelse som DTIC. Tenozolomide gis peroralt. Det passerer blod-hjernebarriæren og egner seg ved metastaser til CNS eller hos pasienter som ønsker tablettbehandling. Det kan gi alvorlig og langvarig trombocytopeni, og benmargsfunksjonen bør følges nøye (183;184). Alternative regimer er Carboplatin/Taxol, Lomustine eller ukedose Velbe. Pasientene må være behandlingsmotiverte og i god allmenntilstand. De må informeres om at responsraten er svært lav. Terskelen for å avbryte behandlingen må være lav dersom plagsomme bivirkninger inntreffer eller det er mistanke om manglende effekt.

Pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0–1) kan også henvises til utprøvende behandling (se nedenfor).

Pasienter med multiple metastaser til en underekstremitet kan få intensiv lokal cytostatikabehandling i de tilfeller der metastasene ikke kan fjernes kirurgisk. OUS Radiumhospitalet har landsfunksjon i Norge for ILP («isolated limb perfusion») hvor det anvendes hypertermi og intra-arteriell melfalan, enten alene eller i kombinasjon med tumornekrose faktor (TNF) (185). Pasienter som skal vurderes for slik behandling må henvises direkte til OUS Radiumhospitalet. Behandlingen kan gjentas med godt resultat (186;187).

9.4 Utprøvende behandling

Pasienter med metastatisk malignt melanom bør få muligheten til å delta i kliniske studier av nye behandlinger. Avdeling for kreftbehandling ved Oslo Universitetssykehus har til enhver tid flere kliniske studier av nye behandlingsprinsipper ved malignt melanom. Det dreier seg om ny målrettet behandling eventuelt kombinert med cytostatika, vaksine behandlinger og annen immunterapi. Siden standardbehandlingen er lite effektiv bør det, før det gis noen medikamentell behandling, undersøkes om pasienten kan være aktuell for utprøvende behandling. Opplysninger om pågående studier ved malignt melanom og inklusjonskriterier finnes på nettet:

<https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/kreftklinikken/avdeling-for-kreftbehandling/kliniske-studier-foflekkreft>

9.5 Supplerende behandling

Det vises til Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen på www.helsedirektoratet.no (188).

9.6 Beslutninger i Beslutningsforum (Nye Metoder)

Beslutningsforum besluttet **20. oktober 2014** følgende:

*«Inntil resultat av fullstendig metodevurdering foreligger, kontinueres bruk av **Ipilimumab** ved lokalavansert og metastatisk malignt melanom».*

Den **25. november 2015** besluttet Beslutningsforum at PD-1-hemmerne **Nivolumab** (Opdivo®) og **Pembrolizumab** (Keytruda®) kan:

«innføres til behandling av lokalavansert og metastaserende malignt melanom. Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens prisnivå, og at det skal inngå i fremtidige LIS-anbud».

Den **24. april 2016** tok Beslutningsforum stilling til bruk av kombinasjonsbehandling av BRAF-hemmeren **Dabrafenib** (Tafinlar®) og MEK-hemmeren **Trametinib** (Mekinist®), samt bruken av BRAF-hemmerne **Vemurafenib** (Zelboraf®) og **Dabrafenib** (Tafinlar®):

1. *Kombinasjonsbehandling med MEK-hemmere og BRAF-hemmere innføres ved inoperabelt eller metastatisk malignt melanom.*
2. *Kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) har med gjeldende priser lavest legemiddelkostnad og skal brukes.*
3. *Ved fremtidige prisendringer skal kombinasjonen med laveste pris benyttes.*
4. *BRAF-hemmerne vemurafenib (Zelboraf) og dabrafenib (Tafinlar) i monoterapi videreføres som behandling av inoperabelt eller metastatisk malignt melanom (for pasienter med mutasjon i BRAF-genet).*
4. *Beslutningen gjelder kun, dersom kostnadene holdes på samme nivå eller lavere enn det som nå er gjeldende pris. Ved fremtidig godkjent utvidelse av indikasjoner for aktuelle medikamenter skal samme pris gjelde for alle indikasjoner.*

Den **9. juni 2017** tok Beslutningsforum stilling til bruk av **Nivolumab** (Opdivo®) i kombinasjon med **Ipilimumab** (Yervoy®) ved avansert malignt melanom: *Nivolumab (Opdivo®) i kombinasjon med Ipilimumab (Yervoy®) innføres til førstelinjebehandling av pasienter med avansert inoperabelt fjøflekkreft (malignt melanom).*

29. april 2019 besluttet Beslutningsforum at: **Encorafenib** (Braftovi®) i kombinasjon med **Binimetinib** (Mektovi®) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon. *Begrunnelsen var at*

«Prisen for denne behandlingsskombinasjonen er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved Encorafenib i kombinasjon med binimetinib kan tilsi at denne behandlingsskombinasjonen kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingssalternativer.»

Den **23. september 2019** tok Beslutningsforum en ny vurdering av kombinasjonen **Encorafenib** (Braftovi®) og **Binimetinib** (Mektovi®) til behandling av voksne pasienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon.

Beslutningen ble da endret:

- 1. Encorafenib (Braftovi®) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ikke operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon.*
- 2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*
- 3. Kombinasjonen forutsettes å inngå i neste anbud med virkning fra 1. april 2020.*

Anbefalinger

Pasienter med inoperabel stadium III eller stadium IV med BRAF-mutasjon:

- 1. linje:
 - PD-1 hemmer (A)
 - Hos nøye selekterte pasienter med lav PD-L1 ekspresjon og god funksjonsklasse, kan kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab vurderes. I tillegg kan ung alder, oligometastatisk situasjon og fravær av organmetastaser tale for kombinasjonsbehandling (A)
- 2. linje:
 - BRAF hemmer (A).
 - BRAF hemmer i kombinasjon med MEK hemmer (A). Det forventes ikke effekt av å legge til MEK hemmer ved allerede utviklet resistens mot BRAF hemmer. MEK hemmeren gis ikke som monoterapi.
 - Dersom pasienten initialt responderte på PD-1 hemmer kan ipilimumab³ forsøkes i 2. linje. Dette forutsettes også at pasienten er i god funksjonsklasse, har lite tumor volum og langsomt utviklende sykdom (C)
- Forventet respons ved kjemoterapi er svært liten hos BRAF muterte, men kan vurderes unntaksvis hos pasienter med god funksjonsklasse og som har kontraindikasjoner for immunterapi og BRAF hemmere (B)

Pasienter med inoperabel stadium III eller stadium IV uten BRAF-mutasjon:

- 1. linje:
 - PD-1 hemmer (A)
 - Hos nøye selekterte pasienter med lav PD-L1 ekspresjon og god funksjonsklasse, kan kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab vurderes. I tillegg kan ung alder, oligometastatisk situasjon og fravær av organmetastaser tale for kombinasjonsbehandling (A)
- 2. linje:
 - Dersom pasienten initialt responderte på PD-1 hemmer kan ipilimumab forsøkes i 2. linje. Dette forutsetter også at pasienten er i god funksjonsklasse, har lite tumor volum og langsomt utviklende sykdom (C)
 - Forventet respons ved kjemoterapi er liten, men kan vurderes unntaksvis hos pasienter med god funksjonsklasse som har kontraindikasjoner fimmunterapi (1. linje) og pasienter som progredierer på immunterapi (2. linje) (A)

Pasienter med multiple metastaser til en underekstremitet:

- ILP (isolated limb perfusion) (B)

Pasienter med behandlingsresistente hudmetastaser:

- Elektrokjemoterapi (B)

10 Sjeldne svulster

10.1 Maligne melanomer utgående fra slimhinner i hode/hals-regionen

10.1.1 Innledning

Malignt melanom (MM) utgående fra slimhinner ble første gang beskrevet av A Lucke i 1869 (189). Slimhinnemelanomer utgjør 0.2–8 % av alle melanomer. I 10-årsperioden 1996–2005 varierte den årlige insidens i Norge mellom 14 og 25 (190). 44 % utgikk fra slimhinner i hode/hals-regionen. MM utgjør 1–2 % av alle maligne lidelser i denne regionen. Hyppigste lokalisasjon er nesekaviteten, hvor MM utgjør ca. 15 % av alle maligne tumorer. Sykdommen er dobbelt så hyppig hos menn som hos kvinner. Den opptrer gjerne i 6. og 7. dekad. Insidensen har vært uendret siste 25 år. Etiologien er ukjent. Sykdommen er ikke relatert til alkohol og tobakk som er de vanligste karsinogene agens i hode/hals-regionen, og heller ikke UV-bestråling som visse hudmelanomer.

Klinikk

Pasienter med sinonasalt MM er gjerne eldre enn 50 år, mens de med orale er yngre. Symptomer ved sinonasalt MM er epistaxis, nasal stenose, diplopi og proptosis. Orale MM kan debutere som pigmenterte lesjoner, sår eller ved protese-mistilpasning. En del oppdages tilfeldig ved undersøkelse av munn og tenner. Lokal utbredelse kan være omfattende, med ben-destruksjon og vekst inn i bihuler, hvorfor lokale residiver er vanlig. 10–25 % har lymfeknutemetastaser ved diagnosetidspunkt. Lymfeknutemetastaser er hyppigere ved orale MM enn ved sinonasale. Opp til 25 % vil utvikle lymfeknutemetastaser i sykdomsforløpet. 5–10 % har fjernmetastaser ved diagnosetidspunkt. Spredning til lever, lunge, hjerne og underhud er vanlig. Det er oftest fjernmetastasene som tar livet av pasienten (191).

10.1.2 Stadieinndeling

Det finnes intet internasjonalt etablert klassifikasjonssystem for MM utgående fra slimhinner, dog er det vanlig å klassifisere som følger: Stadium I – Lokalisert sykdom, Stadium II – Regionale lymfeknute metastaser og Stadium III – Fjernmetastaser (192).

10.1.3 Patologi

MM kan ha et variabelt makroskopisk utseende – gjerne polyppøse i nese/bihuler, flate evt. ulcererende i munnhule. Farge kan variere mellom rosa, rød, grå, brun og sort (skyldes bl. a. lysspredning i vev – Rayleigh scattering: spredning av lys av partikler med liten dimensjon sammenliknet med lysets bølgelengde). Ca. 1/3 av melanomene i nese-/munnhule er amelanotiske.

MM antas å oppstå de novo fra melanocytter i slimhinnens basallag hvor forholdet mellom melanocytter og epitelceller er 1:10. Histologien er variabel med sjeldnere lymfocytinfiltrasjon sammenliknet med hudmelanomer. Elektronmikroskopi kan være nyttig til å påvise melanomer. Melanin kan påvises ved spesialfarginger. Vimentin farger mesenchymale celler. Flg. monoklonale antistoffer kan brukes: S100, tyrosinase (T311), gp-100 (HMB-45) og MART-1/Melan A(A-103) (191).

Differensialdiagnoser

Følgende tilstander i slimhinner kan forveksles med MM: Mb. Addison, «blue nevi», Kaposi sarcom, orale nevi, amalgam-tatovering, grafitt-tatovering, melanotisk makel, Peutz-Jeghers syndrom, fysiologisk pigmentering, ecchymoser og petechier (192).

10.1.4 Behandling

MM i slimhinner er en relativt sjelden sykdom. Randomiserte studier finnes ikke og derfor heller ingen «evidence based» behandling. Det er usikkert hvorvidt kirurgi er den beste behandling, men de fleste pasienter blir nok operert. Sykdommen har stort sett dårlig prognose og ofte blir behandlingen palliativ. Det kan derfor stilles spørsmål ved hvorvidt store kirurgiske inngrep er indisert. Suksess med strålebehandling er rapportert. Problemstillingen primær stråleterapi versus postoperativ stråleterapi er uløst. Strålefølsomheten er som for hudmelanomer variabel, dog er de ikke resistente. Stor dose per fraksjon er bedre enn «liten». 8 Gy på dag 0, 7 og 21 er brukt. Ved Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet brukes stort sett 2.5 Gy x 20 = 50 Gy.

Prognostiske faktorer

Tumortykkelse er en pålitelig prognostisk faktor. Lesjoner med tykkelse < 0.75 mm metastaserer sjeldent. Lesjoner med tykkelse > 5 mm har svært dårlig prognose. Tykkelsen kan være vanskelig å måle på sinonasale tumores. Karinfiltrasjon er også en signifikant prognostisk faktor og korrelerer med lokalt residiv, regionale og fjernmetastaser så vel som sykdomsfri overlevelse (191).

Anbefaling

- MM utgått fra slimhinner i hode/hals-regionen er en sjelden sykdom som manifesterer seg ved pigmenterte lesjoner, hvor der dog er en rekke differensialdiagnoser. Diagnosen stilles ved biopsi, evt. med spesialfarginger. Når det foreligger en sikker histologisk diagnose bør man gjøre en CT-undersøkelse av hode, hals og thorax. Hvis primærtumor ikke er for omfattende og det ikke foreligger fjernmetastaser skal pasienten vurderes mtp kirurgi. Ved svært utbredt sykdom, hvor et evt. operativt inngrep blir svært omfattende, kan man vurdere strålebehandling. Strålebehandling bør også vurderes postoperativt (D).

10.2 Malignt melanom i genitaltractus

10.2.1 Innledning

Primært malignt melanom i genitaltractus er svært sjeldent forekommende lidelser. Det er i Norge i tidsrommet 1998–2007 rapportert 53 tilfeller lokalisert til vulva (1–9 pr år), 12 lokalisert til vagina (0–2), og 3 lokalisert til cervix (opplysninger fra Kreftregisteret ved Siri Larlønningen). Felles for disse svulstene er stor dødelighet med 5 års overlevelse for hele gruppen angitt til 1,4 % (review fra National Cancer Data, USA (193)). I samme review fremkommer at genitale melanomer hos kvinner utgjorde 18 % av mucosale melanomer rapportert.

Den dårlige statistikken for overlevelse kan man tenke seg delvis betinget i forsinket diagnostikk grunnet tumors beliggenhet.

Den lave forekomsten av primært genitalt malignt melanom tilsier at pasienten må utredes med tanke på annet origo før man konkluderer.

På bakgrunn av den lave forekomsten er det begrensede data som ligger til grunn for den kunnskapen man i dag har om sykdommen, og som ligger til grunn for valg av behandling.

10.2.2 Malignt melanom i vulva

Insidensen er under 0.2 pr 100 000 pr år. Opptreer vanligvis hos pasienter 50–70 år. Vanligst hos kaukasere. Presenterende symptomer er vanligvis kløe, blødning og sårdannelse. Hos ca. 85 % er sykdommen lokalisert til labia minora, clitoris, eller den ikke behårede delen av labia majora. Inntil 25 % oppgis å være amelanotiske. 5 års overlevelse er 8–55 %, (mean 36 %) (194). Prognostisk er tumortykkelse, tumor ulcerasjon, lesjon lokalisert til midtlinjen, høy alder, samt lymfeknutemetastaser ansett å være av betydning.

Behandlingen har, som for øvrige maligne melanomer, vært sentrert rundt kirurgi. Tidligere ble det gjort radikal kirurgi uavhengig av tumors tykkelse, men det har ikke vært vist at den radikale kirurgien har økt overlevelsen. «Wide local excision» er i dag anbefalt behandling. Hvorvidt det skal gjøres lymfeknutetoilette i lysker diskuteres fortsatt, og dette gjøres ikke uten videre. Bruk av sentinel node teknikk er dog en relativt etablert teknikk ved denne lidelsen (195). Strålebehandling er ikke rutinemessig brukt, men bruk av høydose fraksjoner har vist seg å være mer virksomt enn det man har sett for kutane maligne melanomer. Kjemoterapi har en begrenset plass, og det foreligger ingen internasjonale retningslinjer.

I sum kan man si at dagens behandling av malignt melanom i vulva er mindre aggressiv enn tidligere, og mer individualisert.

10.2.3 Malignt melanom i vagina

Estimert innsidens er 0.026 pr 100 000 pr år. Opptreer hos kvinner i 60–70 årene. Er vanligvis lokalisert i nedre 1/3 av vagina, og på fremre vegg. Mindre enn 10 % er amelanotiske. Det vanligste presenterende symptomet er blødning eller utflod, evt. dyspareuni. Dette er en sykdom med svært lav 5 års overlevelse, angitt fra 5–25 %. Ca. 50 % har lymfeknutemetastaser, og ca. 20 % har fjernmetastaser ved diagnosetidspunktet (194). Tumor diameter (< 3 cm vs > 3 cm) angis å være den sterkeste, og eneste prognostiske faktor av betydning.

Radikal kirurgi er ikke vist å gi økt overlevelse. Vanligvis velger man «wide local excision» etterfulgt av strålebehandling. Dersom lokal eksisjon ikke er mulig vil bekken eksenterasjon bli vurdert.

Det er ingen generell anbefaling vedrørende fjernelse av lymfeknuter, men sentinel node biopsing brukes diagnostisk.

Bruk av kjemoterapi forekommer, men retningslinjer foreligger ikke.

10.2.4 Malignt melanom på cervix

En svært sjelden tilstand. Vaginalblødning er vanligste symptom, og tumor er oftest eksofyttisk voksende, mørkt farget. Av de tilfellene som er rapportert på verdensbasis er mean alder 55 år. Basert på FIGO (Intern Fed of Gyneco og Obstet) stadieinndeling er 5 års overlevelsen svært lav. St. I 25 %, st. II 14 %, st. III og IV 0 % (194).

Behandlingen har tradisjonelt vært som for annen cervixcancer med kirurgi ved tidlig stadium, ellers strålebehandling. Kjemoterapi i form av Dacarbazine kan forsøkes.

10.2.5 Malignt melanom i ovariet

Færre enn 50 tilfeller har vært rapportert på verdensbasis til nå. Dersom det ikke foreligger en metastase, ansees det å være forårsaket av malign transformasjon av melanocytter i de ectodermale elementer i modne teratomer. Malign transformasjon i modne teratomer anslås å forekomme i ca. 2 % av tilfellene, og av disse antas de maligne melanomene å utgjøre < 5 %.

Behandlingen er kirurgisk, og prognosen er ansett å være svært dårlig.

10.2.6 Malignt melanom på penis

Melanomer i mannlig genitaltractus utgjør under 1 % av den samlede forekomst av melanomer. Disse innebærer svulst lokalisert til glans penis, meatus, fossa navicularis og distale urethra. I den refererte retrospektive oversikten (196) var 2 og 5 års overlevelsen hhv 63 % og 31 %. Det var ingen overlevelse etter 2 år av pasienter med metastatisk sykdom ved diagnose-tidspunktet. Negative prognostiske faktorer er tykkelse ($\geq 3,5$ mm), diameter (≥ 15 mm) og ulcererende tumor.

Det anbefales biopsitaking av alle pigmentforandringer på penis. Som ved melanomer med annen lokalisasjon er behandlingen primært kirurgisk med vid margin.

10.3 Malignt melanom i øyet

10.3.1 Innledning

Maligne melanom i øyet er en alvorlig kreftsykdom. Spontan regresjon er et særsyn. Med behandling er mortaliteten etter 10 år rundt 50 %. Moderne behandlingsmåter gir god, varig tumorkontroll lokalt, men har ikke kunnet bedre mortaliteten, som har vært uendret i flere tiår.

Tidligere ble disse svulstene fjernet sammen med hele øyet. Stråling har gitt den samme overlevelse etter 10 år (197) (A). Det betyr at brachyterapi gir samme overlevelse som enukleasjon (fjerning av øyet).

10.3.2 Epidemiologi

5 % av alle melanom i kroppen oppstår i øyet med naboområdene konjunktiva, orbita eller øyelokk. Den vanligste primære maligne svulst i øyet er uvealt malignt melanom. Svulsten kan være lokalisert til iris (5 %), corpus ciliare (10 %) eller choroidea (85 %). Insidensen av uveale melanom er 5–8 pr. million innbyggere/år, dvs. ca. 30–40 nye tilfeller pr. år i Norge (198;199) (B). Det har ikke vært noen registrert økning over de siste 50 år verken i forekomst eller dødlighet. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 55–65 år. Melanom i uvea sees sjelden før tjuårsalder. Det er ingen vesentlig kjønnsforskjell (199-202) (B).

Maligne melanom i konjunktiva er en sjelden tilstand, og et særsyn i orbita. Insidensen har vært stabil over flere dekaner (203;204) (C).

Insidensen er ulik for de ulike rasene. Den høyeste forekomsten sees hos kaukasiere og den er økende med økende avstanden fra ekvator. Tilstanden er svært sjelden hos afrikanere, indianere og også sjeldnere hos asiater.

Det er noen få kjente medisinske tilstander der det er øket risiko for å utvikle uvealt melanom. Dette omfatter sykdommer som er sjeldne.

Oculodermal melanose. Tumor opptrer i det «mørke» øyet med 9 x øket forekomst. Det anbefales et kontrollopplegg (205) (C).

Neurofibromatose type 1 (Mb Recklinhausen)

Det er ikke noen kjent genetisk belastning for å utvikle melanom. Det er derfor ikke grunn for å kontrollere nære slektninger av pasienter med øyemelanom.

Dysplasisk nevus syndrom er heller ikke funnet å gi øket risiko for uveale melanom.

Anbefaling

- Pasienter med Oculodermal melanose anbefales et kontrollopplegg ved lokal øyeavdeling.

10.3.3 Forebygging

Etiologien til malignt uvealt melanom er trolig multifaktoriell. Et samvirke mellom vert, genetisk disposisjon og ytre miljø antas å ligge til grunn, men etiologien er fortsatt ukjent. Det er ingen kjente tiltak som kan forebygge tilstanden.

Miljøutløsende årsaker er ikke påvist for melanom i øyet. I motsetning til i hud er det ikke funnet holdepunkter for at øket solesponering (ultrafiolett lys:UV-A og UV-B) øker risikoen. Dette er i sterk kontrast til forholdene for hudmelanom.

Sveisearbeid synes å øke risikoen noe (206;207) (B).

Eksposering for elektromagnetisk stråling har vært undersøkt som en mulighet for risiko. De data som foreligger har ikke gitt støtte for øket risiko (208;209) (B).

10.3.4 Tidlig diagnostikk/screening

Nevi i uvea og i konjunktiva er vanlig i voksen alder. Undersøkelser fra Australia har vist at 6,5 % har nevi ved en tverrsnittsstudie av normalbefolkningen (210) (B). Undersøkelsen omfatter 3654 i alder 49 til 97 år, forekomsten var langt mindre i en asiatisk undersøkelse, men karakteristikaene for nevi var ens (211) (B).

Basert på den påviste forekomsten av nevi, den kjente forekomsten av maligne uveale melanom i befolkningen og forekomsten av nevi ved auopsi (212) (C) har en kunne estimere hyppigheten av overgang fra nevus til en malign tilstand til å være $< 1/15000/$ år. Det er i praksis umulig å følge et stort antall nevi over mange år for å ha mulighet til å påvise maligne transformasjoner.

I klinikken vil det ikke sjelden oppstå tvil om hvorledes den kliniske tilstanden skal klassifiseres: benign eller malign. Oppfølgingen vil bli særs ulik alt etter hvilken bedømmning som legges til grunn. Disse grensetilfellene, der det har vært uråd å skille sikkert mellom benign og malign patologi, har vært underkastet flere oppfølgingsstudier. Etter litteraturen kreves det 5 år før en kan avskrive en mistenkt tumor som sannsynlig ufarlig (213) (B). Nye symptom som kan tilskrives prosessen, må tillegges vekt.

Jamføring av foto, ultralyd b-skann eller OCT (Ocular confocal tomography) tatt til ulik tid er avgjørende for å dokumentere endring; vekst i areal eller tykkelse, oransje pigmenteringer, hvite druser eller subretinal væske (214;215) (B). Antallet som sendes for vurdering hos

øyelege og okulær onkolog har øket mye etter at optikerene har fått legalt løyve til å utvide pupillen, ta foto av øyebunnen og henvise til vurdering hos øyelege.

Symptomene ved uvealt malignt melanom er uspesifikke og avhenger i stor grad av svulstens lokalisasjon i øyet. Generelt kan man si at perifert beliggende svulster ofte vokser seg store før de gir symptomer, mens svulster lokalisert til bakre pol av øyet gir synsforstyrrelser på et tidligere stadium. Malignt melanom i øyet fører ofte til en gradvis økende skygge i synsfeltet. Pga. eksudasjon fra tumor og sekundær netthinneløsning kan noen pasienter oppleve hurtig synsreduksjon, metamorfopsi (fordreining av synsbildet) og fotopsier (lysblink). Svulster som vokser inn i øyets kammervinkel kan føre til sekundært glaukom med økt intraokulært trykk og smerter, som også kan opptre pga inflammasjon. Om lag 30 % av uveale melanom blir påvist ved undersøkelse for annen øyetilstand. De er gjerne mindre i størrelse (216) (B).

Anbefaling

- Det er i praksis umulig og unødvendig å screene alle nevi over år for å utelukke maligne transformasjoner.
- Mistenkelige nevi må følges regelmessig hos øyelege i minst 5 år for å utelukke malignitet.

10.3.5 Utredning

Diagnostikk: Alle pasienter med synsforstyrrelser av ukjent årsak må undersøkes i spaltelampe og oftalmoskoperes i mydriasis. Et malignt melanom i øyebunnen sees ofte som en gråbrun, sirkulær eller oval, prominerende tumor. Oftalmoskopisk kan et melanom være vanskelig å skille fra en benign nævus, men oransje pigmentering og eksudasjon omkring tumor, eller serøs avløsning helt perifert nedad, er ofte tegn på malignitet. Både ultralydundersøkelse og fluoresceinangiografi er avgjørende for å stille diagnosen. Tolkningen av ultralydbilder og angiografiener krever erfaring. Ved ultralydundersøkelse gir uvealt melanom et karakteristisk bilde (88 %) med lav til moderat intern refleksivitet og/eller skjorteknappfasong. Ekstraskleral vekst ble påvist ved ultralyd først når tumordelen på utsiden av øyet var høyere enn 1,5 mm (217) (B). Ved fluoresceinangiografi får man verdifull informasjon om svulstens karforsyning og lekkasje. Ultralyd- og MR-undersøkelse brukes også til å beregne svulstens størrelse og lokalisasjon. Ved små svulster og usikker diagnose kan det være nødvendig å observere tilstanden for å se om det tilkommer vekst eller andre malignitetsstegn. Finnålsbiopsi av tumor kan være indisert for å skille mellom malignt melanom og svulster av annen årsak. Den diagnostiske evne er blitt bedret betydelig (218) (A). Imidlertid er usikkerheten større når alle mulige intraokulære neoplasmer skal diagnostiseres: de fortil, de der mediene er uklare og de der enukleasjon ikke er et opplagt alternativ (219) (B). Ved UUS (Ullevål) har vi lagt oss på den prinsipielle linje at vi prøver å sikre diagnosen ved en FNAB dersom det ikke er grunner som taler mot at dette blir gjort: at risikoen for komplikasjoner hos den enkelte pasient vurderes til å være for høy (220) (C). Adekvat klinisk undersøkelse sammenholdt med anamnesticke opplysninger, og non-invasiv utredning regnes å være tilstrekkelig for å stille diagnosen uvealt melanom, enda om den endelige diagnose ikke er baseres på cyto-histo-patologisk undersøkelse av vev fra lesjonen (220) (C). Dette er ikke i samsvar med praksis/ rådende syn ved andre melanomlokalisasjoner, f.eks. i hud.

Ved mistanke om uvealt melanom må det gjøres malignitetsutredning i form av en nøye klinisk undersøkelse, ultralyd abdomen, røntgen thorax, leverfunksjonstester og vanlig blodstatus

(221;222) (C). Dette er viktig både for å utelukke at den påviste øyetumor representerer en metastase, og for å avgjøre om det allerede på dette stadiet foreligger spredning av det uveale melanomet. Terskelen for å gjøre CT eller MR som ledd i utredningen er lav.

Anbefaling

- Malignitetsutredningen bør være startet i løpet av 14 dager og kan med fordel styres av lokal øyeavdeling. Malignitetsutredningen og annen bileddokumentasjon (FA, ev. ICG) sendes da med henvisning til onkologisk øyeavdeling.
- PET/CT-skann er ikke en naturlig del av utredningen av øyemelanom i Norge.

Stadieinndeling og TNM-klassifikasjon

Stadieinndeling av øyemelanom før planlegging av behandlingsopplegget har ikke hatt som krav at det skal foreligge en vevsprøve. Det er to årsaker til dette. Den kliniske diagnosen uten invasive prøver regnes som sikker (220) (C). Risikoen for å skade øyet har medført at de fleste er avvisende til behovet for biopsi som rutine. I utlandet finnes det sentra som hevder at utredningen bør omfatte PET/CT-skann, som dobler påviste metastaser ved diagnosetidspunktet fra 2 % (223;224) (C) til 4 %. PET/CT-skann er ikke en naturlig del av utredningen av øyemelanom i Norge.

Betydelige endringer er gjort i TNM-klassifikasjonen (tumor-node.metastase) fra den reviderte 4. utg. (1998), den 5. utg. (2004) og den som kom i 2010 (225). Hovedforandringen er at intraokkulært trykk, affeksjon av corpus cilliare eller gjennomvekst av sklera graderes med bokstaver. Klinisk gjennomvekst flyttet tidligere tumor automatisk til T4 uavhengig av tumorstørrelse (225) (B).

Prognose

Uvealt malignt melanom er en alvorlig sykdom med en mortalitet på mellom 30 og 50 % avhengig av svulstens størrelse og lokalisasjon, oppfølgingstid og en del andre parametere (225-227) (B). De fleste studier, også den store COMS studien fra Nord Amerika, hvor 1317 pasienter ble inkludert og fulgt i mer enn 11 år, har ikke kunnet påvise noen signifikant forskjell i overlevelse blant pasienter som ble behandlet med episkleral brachyterapi (I-125) eller enukleasjon (197) (A). Funnene er stadfestet ved lenger oppfølgingstid (228) (A). Det blir fortsatt publisert oppfølgingsstudier fra COMS-materialet, som stadig følges opp.

Generelt kan man si at nye og moderne behandlingsformer har gjort at flere pasienter får beholde et funksjonsdyktig øye, uten at dette foreløpig har hatt noen vesentlig betydning for prognosen (mortaliteten) ved uvealt melanom (229) (B).

De som har små svulster med god avstand til synsnerve og skarpsynsrområde, der synsstyrken er bra ved behandlingsstart, kan påregne å bevare et godt syn (230) (B).

Ved store og høye svulster er synsprognosen dårligere, fordi sentalsynet ved behandlingsstart er redusert pga serøs avløsning av netthinna. Synsreduksjonen blir ofte permanent enda om avløsninga alltid er reversibel etter stråling. Stråling med høy dose av kritiske strukturer i øyet vil gi synstap når svulsten ligg nær slike. Men i regelen er det slik at pasienten får noe syn, i motsetning til intet syn etter enukleasjon.

Patologi-diagnose og prognostiske elementer

1. Histologisk type: spolecellet, epitelioid, blandingstype. De epitelioidene har klart dårligst prognose (231) (C).
2. Tumorareal- og tykkelsens i mm. Arealet er av størst betydning og store svulster har dårligst utsikter (226) (B)
3. Lokalisasjon, infiltrasjon/ gjennomvekst. Irissvulster har god prognose, mens de i corpus cilare har den alvorligste. Gjennomvekst forverrer prognosen betydelig (232) (C)
4. Karmønster. Stor kartetthet og lukkede slynger forverrer prognosen (233) (B)
5. Kromosomale avvik (se genetikkbavsnitt) (234) (D)

Genetikk

Tumorvev til genetisk testing kan høstes ved enukleasjon eller ved biopsi. Tilstrekkelig materiale kan også skaffes ved finnålsaspirasjonsbiopsi (FNAB). To serier med 57(235) (B) og 140 (236) (B) pasienter har stadfestet at metodikken er nyttig og pålitelig i klinikken. Endring i kromosom 3, 8 og 6 har vist seg å være viktige prognostiske markører (237;238) (B). Mengden celler ved FNAB var tilstrekkelig til å måle genetiske parametre slik som tap fra kromosom 3 eller vinst til 8 (239) (B).

Flere studier har vist at endringer i tumorcellenes kromosomer er av betydning for overlevelsen. Særlig god er dokumentasjonen på at monosomi 3 status er viktig (237) (B). Ingen metastatisk sykdom ble påvist 3 år etter enukleasjon i 24 øyne med disomi, jamført med 50 % med spredning hos de 30 med monosomi 3 (240) (B). En annen gruppe klassifiserte melanomene i to klasser (klasse 1 og 2) på grunnlag av geneuttrykk målt ved mikro array. Åtte år etter enukleasjon var overlevelsen for pasientene 95 % i klasse-1 og 31 % klasse 2 (241) (B).

Monosomi 3 ble påvist i 27 % i en serie med 56 melanom med tykkelse mindre enn 3 mm, 16 % gav utilstrekkelig materiale (242) (B), mens 50–56 % ble påvist i et enukleasjonmateriale med store melanom (240) (B). Årsaken til dette avviket mellom store og små melanoma er ukjent.

Mange pasienter har kunnskap om at kromosomendringer er viktig for å stille en prognose. Det er å anta at flere vil etterspørre denne informasjonen for å få sikrere kunnskap om prognosen. Dette synspunktet har blitt innarbeid i den rutinemessige behandling av melanom-pasienter ved et større senter i Europa (238) (C) og bør være et siktemål også i Norge i løpet av de kommende tiår.

10.3.6 Behandling av lokalisert sykdom/Kurativ behandling

Kirurgi

Enukleasjon: Tidligere var fjerning av øyet det eneste behandlingsalternativet ved malignt melanom i øyet, noe som førte til tap av synet og evt. kosmetiske problemer. Hvis svulsten er stor, vokser inn i kammervinkelen, gjennom øyevæggen eller innbefatter en stor del av synsnerven og mulig synsgeviser er liten, anbefales ofte enukleasjon. Da fjernes øyet kirurgisk og erstattes av et implantat og en øyeprotese, som med dagens teknikk gir et godt kosmetisk resultat.

Lokal reseksjon: Utføres særlig av svulster i fremre deler. Ekstern reseksjon av høye svulster baktill er et tilbud som tilbyes, men som har stor operativ risiko. Endoresksjon benyttes (svulsten fjernes bitevis med en kutter inne i øyet (vitrektomiprosedyre)), men indikasjonene er ikke avklart.

Strålebehandling

Internasjonalt er strålebehandling den primære behandling av melanom over hele den utviklede delen av verden. Brachyterapi er den enkleste og rimeligste måten å yte strålebehandling på.

Brachyterapi: en stor andel av pasientene behandles med episklerale stråleplater. Hvis melanomet har en størrelse og lokalisasjon som gjør det mulig å gi en stråledose på ca. 100 Gy til apex av tumor, anbefaler man vanligvis brachyterapi med jod (I-125) eller ruthenium (Ru-106) som strålekilde. Strålekilden syes fast utenpå sklera, nøyaktig svarende til det stedet hvor svulsten er lokalisert inne i øyet. Strålekilden forblir festet til øyet en viss tid, vanligvis 2–7 dager, før den fjernes. Nøyaktig plassering er avgjørende for å unngå kantresidiv. Det er den synelige svulsten med ei ransone på 1–2 mm som skal dekkes. Miskroskopiske svulstceller utenfor dette området vil kunne gi tilbakefall. Som regel går tumor i regress i løpet av ½–2 år etter bestrålingen.

Komplikasjoner i form av manglende tumorkontroll eller stråleskade av retina og synsnerve kan forekomme. Episkleral brachyterapi fører ofte til en viss grad av synsreduksjon, men de fleste pasientene beholder et funksjonsdyktig øye. I dag er episkleral brachyterapi den behandlingen som er best dokumentert og mest benyttet internasjonalt. Etter litteraturen kan opp i mot 90 % av de som blir behandlet regne med å ha sitt eget øye etter 10 år, kosmetisk pent og uten vesentlig ubehag (243) (B). Etter 10 år viser oppfølging at 68 % av de behandlede har dårlig synsskarpet. Sjansen for synssparing er avhengig av synet ved start av behandling, størrelse og avstanden fra fovea og papillen. Dersom avstanden fra disse strukturene er mer enn 5 mm, er utsiktene bedre (244) (C).

Protonterapi: Protonstråling gir et likeverdig og i noen tilfeller et bedre tilbud, særskilt gjelder det svulster som butter mot synsnerve eller som går inn mot makula (245) (B). Protonbehandling krever i dag at pasienten sendes til utlandet. Denne behandlingen er ikke tilgjengelig ved noe norsk sykehus.

Andre behandlingsalternativer:

Transpupillær termoterapi (TTT) er en form for varmebehandling av svulsten ved hjelp av diodelaser, som kan benyttes som en tilleggsbehandling til brachyterapi eller protonstråling (246) (A). Pasienter som fikk TTT som tillegg hadde større reduksjon i tumortykkelse ($p = 0.06$), mindre avløst netthinne ved siste kontroll ($p = 0.14$) og mindre behov for enukleasjon ($p = 0.02$).

TTT som primærbehandling er ikke så trygt som stråleterapi. Seleksjonen må være streng. Svulster som butter mot eller henger over papillen og de som krever mer enn 3 økter, har størst sjanse for lokalt tilbakefall. TTT kan gi skade på retina med synstap kort tid etter behandling. Den bør kun brukes som monoterapi i helt spesielle tilfelle, så som tumor nær kritiske, visuelle strukturer. Oppfølgingen må være tett (247;248) (B).

Risikoen for å utvikle spredning er lik ved enukleasjon og strålebehandling (plate-behandling eller proton) med radioaktive isotop. Det trekkes i retning av at hoved-delen av metastasering skjer før øyetumoren blir diagnostisert og behandlet (249) (C) Oppfølging etter behandling for uvealt melanom bør tilpasses pasientens egne ønsker og prognose.

Etter episkleral brachyterapi kontrolleres pasientene vanligvis etter 3 uker, 3 mnd. og 6 mnd. Deretter blir de kontrollert hver 6. mnd. i 4 år, og videre 1 gang pr. år i minst 10 år ved behandlende øyeavdeling. Ved kontrollene gjøres bl.a. oftalmoskopi, ultralydundersøkelse og

fundusfotografering. En gang årlig rekvireres ultralyd abdomen og eventuelt leverfunksjonsprøver (alkalisk fosfatase og LD).

Etter enukleasjon kontrolleres pasientene som regel etter 3 uker og 3 mnd. i forbindelse med tilpassing av øyeprotese. Deretter bør de kontrolleres hos henvisende øyelege eller øyeavdeling 1 gang pr. år i 10 år, ultralyd abdomen rekvireres og eventuelt leverfunksjonsprøver (221;222) (B)

Anbefaling

- E nukleasjon bør vurderes som primærbehandling ved store svulster, med betydelig gjennomvekst av sklera eller omkransning av synsnerven > 180 grader der muligheten for synsgevist er liten. Hos yngre pasienter er en nøye avveining spesielt viktig.
- Strålebehandling er et godt og nødvendig tilbud for pasientene med melanom i øyet. Internasjonalt er strålebehandling den primære behandling av melanom. Brachyterapi er den enkleste og rimeligste måten å yte strålebehandling på.
- TTT som primærbehandling er ikke trygt og seleksjonen må være streng.

Strålekomplikasjoner – senbivirkninger

Tidlige sidevirkninger til inngrepet er få.

Diplopi sees i 5 % dersom en muskel må løsnes.

Syneker: fremre og bakre som følge av chorioidalavløsning og intraokulær inflammasjon.

Sene sidevirkninger er dels påregnelige effekter av strålingen, dels kraftigere reaksjon enn ventet, samt utilstrekkelig svar på behandlingen. Dette kan observeres fra 6 måneder, men vanligvis etter 2 år (250) (C):

1. Vaskulopati med lukning av kar i strålefeltet
2. Retinopati, eventuelt med makulaødem. All stråling gir øket risiko, men ved 40Gy synes en å nå et platå
3. Papillopati > 50 Gy
4. Neovaskulært glaukom ca 10 %
5. Glasslegemeblødning.
6. Strålekatrakt-oppstår regelbunde når dosen overstiger 40 Gy. Den kan opereres på vanlig måte
7. Smertefullt øye eventuelt med pthise (skrumpning) kan kreve enukleasjon hos 6 % (251) (C)
8. Residiv-utilstrekkelig svar på behandlingen: < 10 % (252) (C)
9. Skleral nekrose

Medikamentell behandling

Ingen behandling blir gitt som rutine. Det skjer vitenskaplige studier med medikamenter som støttebehandling i håp om å redusere mortaliteten. Pasienter med T3 og T4 svulster bør forespøres om de ønsker å ta del i slike studier.

Ingen dokumentert nytte er kjent ved ernæring, fysisk aktivitet. Psykososiale tiltak er belyst i en artikkel, men det var ingen overtydende effekt.

Organisering av behandling

Det er to sentra i Norge (Oslo og Bergen) som er ansvarlige for diagnostikk og behandling av alle maligne intraokulære svulster. Samlet sett vil det dreie seg om en behandlingsskjede som skal håndtere en større gruppe enn øyemelanomene med diagnostikk, primærbehandling, kontroll av behandlingseffekt, komplikasjoner og/eller etterkontroll til risikoen for helseproblem knyttet til tilstanden er så lav at videre kontroll kan avsluttes.

Oppfølging og kontroll av disse pasientene etter behandling og de med uklar diagnose, krever oppfølging i 5 år (de uavklarte grensetilfella) eller 10 år (de behandlede) etter internasjonale standard (D). De aller fleste som får metastaser etter behandling for uvealt malignt melanom, får dette innen 5 år fra diagnosetidspunktet. I sjeldne tilfeller er det beskrevet opptil 15–40 års latenstid før metastasene manifesterer seg. Risikoen for metastaser er størst ved gjennomvekst av sklera eller store, epitelioidesvulster med monosomi 3.

I utvalgte tilfeller vil det være aktuelt å søke hjelp utenlands. Protonstråling av melanom har i bestemte tilfelle klare medisinske fordeler. Endoreseksjon og spesielt ekstern reseksjon er behandlingsmåter som er krevende. Det er opparbeid ekspertise på slik behandling ved visse sentra i utlandet.

Oppfølging av pasienter med okulært malignt melanom

Nesten 1/2 parten av pasientene med okulært melanom utvikler metastaser, de fleste i løpet av de første 5 årene, men det kan også ta opp til 25 år før metastaser viser seg.

Det finnes i dag ingen prospektive studier som dokumenterer nytten av rutineoppfølging av pasienter med okulært melanom, og slike studier vil neppe kunne bli gjennomført i dag. Derfor er det heller ingen internasjonal konsensus om hvordan slike pasienter skal følges opp.

Siden metastaser til lever er så hyppig (80–90 % av tilfellene), og lever er eneste metastase lokalisasjon hos 60–80 %, anbefales det likevel at pasienter følges opp regelmessig med ultralyd av lever og eventuelt leverfunksjonsprøver (alkalisk fosfatase og LD) hvert år.

Anbefaling

- Pasienter operert for okulært malignt melanom følges opp med ultralyd lever hvert år i minimum 10 år. Pasienter under 50 år bør kontrolleres hvert ½ år i de første 5 år, deretter årlig i 10 år.

Behandling av metastaser fra okulært malignt melanom

Ny og bedre lokalbehandling gjør at de flest pasienter med okulært malignt melanom nå beholder noe av det synet de har ved diagnose. Prognosen for pasienter med okulært melanom har imidlertid ikke endret seg de siste 30 årene. Det skyldes at det ikke finnes behandling som kan redusere hyppigheten av metastasering og at behandlingen av metastaser er like ineffektiv som tidligere.

Bare 2 % av pasientene har påvisbare metastaser på diagnose-tidspunktet, men etter 5 år har 31 % metastaser, etter 15 år 45 % og etter 25 år har 50 % av pasientene metastaser (249;253;254) (C). Øyet mangler lymfesystem, slik at okulært melanom metastaserer hematogent og som regel til lever i 90 %, til lunge i 20 %, skjellet 16 % og til hud i 12 % av tilfellene (254-256) (C).

Ved solitære metastaser eller ved begrenset antall levermetastaser kan det, etter å ha utelukket andre metastaser (CT, MR, PET/CT), være aktuelt med kirurgisk reseksjon (151;158). Studier viser forlenget overlevelse etter reseksjon av metastaser i lever (257;258) (C). Stereotaktisk strålebehandling av levermetastaser kan også være en mulighet.

I mange tilfeller foreligger det multiple levermetastaser og da kan isolert lever-perfusjon med melphalan og hyperthermi forsøkes (259;260) (C). Chemo-embolisering med infusjon av kjemoterapi i lever (254;261-263) (C) eller radio-embolisering, med radioaktive (Yttrium-90) mikrosfærer er annen mulighet (264) (C).

Ved metastaser utenfor lever kan det være aktuelt med kjemoterapi, DTIC eller Temodal, men responsratene er enda dårligere enn ved kutant malignt melanom og det er ikke vist at behandlingen har livsforlengende effekt.

Pasienter med metastaser fra okulært malignt melanom med behov for systemisk behandling bør henvises til vurdering på avdelinger som har tilgjengelig utprøvende kreftbehandling.

Anbefalinger

- Pasienter med solitære eller begrenset antall levermetastaser vurderes for lever reseksjon, eventuelt stereotaktisk strålebehandling. Pasienter med multiple levermetastaser kan vurderes for isolert lever perfusjon, kjemo-embolisering eller radioembolisering. Kjemoterapi, DTIC eller Temodal, har liten effekt på okulært melanom.
- Pasienter med T3 og T4 svulster bør informeres og forespøres om de ønsker å ta del i studier med utprøvende behandling.

Anbefalinger malignt melanom i øyet (Sammendrag)

- Strålebehandling kan gis som et tilbud til uveale melanompasienter uten å øke risikoen for metastaserende sykdom ut over det som oppnåes med enukleasjon. Mortaliteten etter strålebehandling og enukleasjon er lik i et tiårsperspektiv, når lokal svulstkontroll blir nådd (A).
- Den måten som strålingen gis på, stråleplater eller protonstråling, synes ikke å påvirke mortaliteten (B).
- Oppfølgingen etter behandlingen bør være styrt fra regional øyeavdeling og vare i 10 år (D).

11 Metode og prosess

11.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

Nasjonal helseplan (2007–2010) (265) klargjør at Helsedirektoratet innenfor rettslige rammer, har en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet er derved eneste aktør som har mandat til å lage nasjonale retningslinjer for helsetjenesten. Nasjonal helseplan gir Helsedirektoratet en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale retningslinjer er ikke rettslig bindende for mottakerne, men skal som faglig normerende langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet i lovverket. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra nasjonale faglige retningslinjer bør en dokumentere dette og være forberedt til å begrunne sitt valg.

11.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens, som er det nivå Helsedirektoratet og andre liknende organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

Helsedirektoratet ønsker i arbeidet med nasjonale retningslinjer for kreftbehandling å bygge på det arbeid faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum i en årrekke har gjort med å lage behandlingsveiledere/handlingsprogram.

Ved førsteutgaven av retningslinjene samarbeidet faggruppen og Kunnskapscenteret tett for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

- I en tidlig fase av arbeidet har faggruppen avklart hva retningslinjene skal omfatte når det gjelder diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer.
- Kunnskapscenteret har i samarbeid med faggruppen gjennomgått de faglige anbefalinger med hensyn til metode og hvilket kunnskapsgrunnlag de er basert på.
- Faggruppen har i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapscenteret vurdert om det har vært behov for utredning av kunnskapsgrunnlaget for enkelte problemstillinger.

- Kunnskapssenteret har identifisert og formidlet kunnskapsbaserte internasjonale retningslinjer og systematiske oversikter til arbeidsgruppen, ved søk på følgende nettsteder:

Søk etter retningslinjer:

- Guidelines international network: <http://www.g-i-n.net/>
- NICE, UK: <http://www.nice.org.uk/>
- SIGN, Scotland: <http://www.sign.ac.uk/>
- AHRQ, US: <http://www.guideline.gov/>
- Cancer care Ontario: <http://www.cancercare.on.ca/>

Søk etter systematiske oversikter:

- CRD-databasene: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
- Cochrane Library:
http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html
- Clinical evidence: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp>

11.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale retningslinjer stilles det krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

I denne retningslinjen har man benyttet følgende graderingsmodell for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

Studiotype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier.	Nivå 1a	A
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering	Nivå 2a	B
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert. Hvis selve anbefalingene skal graderes må man, i tillegg til å ha vurdert kunnskapsgrunnlaget, også legge inn en vurdering av både kost-nytte og andre forhold (klinisk erfaring, skjønn, etikk, osv). Dette er ikke gjort eksplisitt i forbindelse med dette arbeidet, og anbefalingene er derfor ikke gradert.

11.4 Bakgrunn og arbeidsprosess

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009* (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de

nasjonale handlingsprogrammene var en kjerneoppgave i oppfølging av *Sammen mot kreft – Nasjonal Kreftstrategi 2013–2017*, og i videreføringen og oppdateringen av denne, jf. Nasjonal kreftstrategi *Leve med kreft (2018–2022)*. Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum hadde i en årrekke arbeidet med og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helsedirektoratet ønsket i arbeidet med nasjonale handlingsprogrammer, som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet, å ta utgangspunkt i og bygge på dette arbeidet. Helsedirektoratet rettet derfor i november 2005 en henvendelse til Norsk Melanom Gruppe (NMG) og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av fagekspertise, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og Helsedirektoratet. Det ble bedt om at alle nødvendige faggrupper skulle være representert, og at gruppen skulle bestå av fagfolk fra alle helseregioner.

RHFene medvirket i arbeidet gjennom representasjon i prosjektets styrings- og referansegruppe, samt ved mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppenes sammensetning. RHFene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, jf. Oppdragsdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet.

En arbeidsgruppe bestående av følgende personer ble nedsatt i desember 2009:

Redaksjonskomite Kari Dolven Jacobsen (leder) Lars A. Akslen Christian Busch Ingeborg M. Bachmann Hans E. Fjøsne Per Helsing Jürgen Geisler Steinar Aamdal
Trude Eid Robsahm, Kreftregisteret Tom B Johannesen, Kreftregisteret
Ingeborg M. Bachmann, Hudavd., Haukeland Universitetssykehus Referee: Per Helsing, Hudavd., Oslo universitetssykehus HF, Rikshospitalet
Ingeborg M. Bachmann, Hudavd., Haukeland Universitetssykehus Lars A. Akslen, avd for patologi, Haukeland Universitetssykehus
Lovise Mæhle, Enhet for arvelig kreft, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet
Christian Busch, Kir.avd., Haukeland universitetssykehus Hans E. Fjøsne, Kirurgisk klinikk, St. Olavs Hospital Hans Petter Gullestad, Kir.avd., Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet Kari Dolven Jacobsen, Avd. for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet Jürgen Geisler, Kreftavd., Akershus Universitetssykehus Steinar Aamdal, Seksjon for klinisk kreftforskning, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet
Steinar Aamdal, Seksjon for klinisk kreftforskning, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet Ingeborg Bachmann, Hudavd., Haukeland Universitetssykehus

Hans Petter Gullestad, Kir.avd., Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet Kari Dolven Jacobsen, Avd. for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet Jürgen Geisler, Kreftavd., Akershus Universitetssykehus Steinar Aamdal, Seksjon for klinisk kreftforskning, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet
Jan Folkvard Evensen, Avd. for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet Tone Skeie-Jensen, Seksjon for gynekologisk kreft, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet Nils A. Eide, Øyeavd., Oslo universitetssykehus HF, Ullevål
Oddbjørn Straume, Avd. for kreftbehandling, Haukeland universitetssykehus

Lene Juvet, forsker, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten bisto arbeidsgruppen med gradering av kunnskapsgrunnlaget samt redigering og ferdigstillelse av retningslinjene.

Arbeidsgruppen leverte våren 2011 forslag til nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Utkastet til retningslinjer ble høsten 2011 sendt på høring til Norsk melanomgruppe (NMG), RHFene, Legeforeningen, samt Kreftforeningen og dens pasientorganisasjoner.

Det nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne ble første gang publisert **17. november 2011**. (IS-1869).

11.5 Oppdateringer av handlingsprogrammet

I 2013 ble retningslinjene oppdatert av en gruppe bestående av følgende personer:

- Lars A. Akslen, Avd for patologi, Haukeland universitetssykehus HF
- Ingeborg M. Bachmann, Hudavd., Haukeland universitetssykehus HF
- Nils A. Eide, Øyeavd, Oslo universitetssykehus HF, Ullevål
- Jan Folkvard Evensen, Avd. for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet
- Hans E. Fjøsne, Kirurgisk klinikk, St. Olavs Hospital HF
- Jürgen Geisler, Kreftavd., Akershus universitetssykehus
- Hans Petter Gullestad, Kir. avd., Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet
- Per Helsing, Hudavd., Oslo universitetssykehus HF, Rikshospitalet
- Kari Dolven Jacobsen, Avd. for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet
- Jarle Karlsen, Avd. for kreftbehandling, St. Olavs hospital HF
- Lovise Mæhle, Enhet for arvelig kreft, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet
- Marta Nyakas, Seksjon for klinisk kreftforskning, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet
- Trude Eid Robsahm, Kreftregisteret
- Tone Skeie-Jensen, Seksjon for gynekologisk kreft, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet
- Oddbjørn Straume, Avd. for kreftbehandling, Haukeland universitetssykehus HF
- Henrik Løvendahl Svendsen, Plastikkir. avd., Haukeland universitetssykehus HF
- Steinar Aamdal, Seksjon for klinisk kreftforskning, Oslo universitetssykehus HF, Radiumhospitalet

Helsedirektoratet ferdigstilte i samarbeid med arbeidsgruppen handlingsprogrammet i **november 2013** (IS-2118).

Handlingsprogrammet ble vinteren **2014/2015** revidert av samme gruppe som ved 2013-revisjonen, og oppdatert utgave ble publisert **13. februar 2015** (IS-2238). I den versjonen ble det kun foretatt revisjon av kapittel 7 *Behandling av lokalisert sykdom/Kurativ behandling*, og i kapittel 9 *Behandling av metastaserende sykdom/livsforlengende og palliativ behandling*.

En ny utgave ble publisert **3. desember 2015** (IS-2419), i forbindelse med beslutninger tatt i Beslutningsforum i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjensten, 25. november 2015, vedrørende Nivolumab (Opdivo®) og Pembrolizumab (Keytruda®), samt innføring av pakkeforløp for kreft samme år. Det ble kun satt inn et nytt kapittel 4 *Foreløpstider*, og gjort endringer i kapittel 9 *Behandling av metastaserende sykdom/livsforlengende og palliativ behandling*.

I **2016** ble det nedsatt en ny arbeidsgruppe for oppdatering av handlingsprogrammet. Denne gruppen består av følgende personer:

Etternavn	Fornavn	Spesialitet	Region	Sykehus/institusjon
Straume	Oddbjørn	Onkolog	Helse Vest	Haukeland Univ.sykehus
Akslen	Lars	Patolog	Helse Vest	Haukeland Univ.sykehus
Bachmann	Ingeborg M.	Dermatolog	Helse Vest	Haukeland Univ.sykehus
Svendsen	Henrik L.	Plast. kirurg	Helse Vest	Haukeland Univ.sykehus
Bærland	Thomas P.	Oftalmolog	Helse Sør-Øst	OUS/Ullevål
Evensen	Jan Folkvard	Onkolog	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Geisler	Jürgen	Onkolog	Helse Sør-Øst	Akerhus Univ.sykehus
Gullestad	Hans Petter	Plast kirurg	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Roscher	Ingrid	Dermatolog	Helse Sør-Øst	OUS/Rikshospitalet
Jacobsen	Kari Dolven	Onkolog	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Mæhle	Lovise Olaug	Genetiker	Helse Sør-Øst	OUS/Rikshospitalet
Nyakas	Marta Sølvi	Onkolog	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Skeie-Jensen	Tone	Gynekolog/onkolog	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Aamdal	Steinar	Onkolog	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Fjøsne	Hans E.	Kirurg	Helse Midt	St. Olavs hospital
Karlsen	Jarle	Onkolog	Helse Midt	St. Olavs hospital
Robsahm	Trude Eid	Dr.Philos/Forsker		Kreftregisteret
Bremnes	Katja	Dermatolog	Helse Nord	Univ. i Nord-Norge
Håskjold *	Olav Inge	Radiolog	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet

* Håskjold ble erstattet av Marianne Fretheim, radiolog, OUS/Radiumhospitalet, fra mars 2016

Lene Juvet, forsker ved FHI/Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, bisto arbeidsgruppen ved behov.

I den 5. utgaven av handlingsprogrammet, (IS-2489, **8. september 2016**), ble det gjort endringer i forbindelse med beslutninger tatt i Beslutningsforum for Nye metoder den 25.04.2016, tilknyttet legemidlene dabrafenib (Tafinlar), trametinib (Mekinist) og Vemurafenib (Zelboraf). (Se kapittel 9 for nærmere omtale av legemidlene og beslutningene).

Den 6. utgaven forelå **17. oktober 2017** (IS-2664), med bakgrunn i beslutninger tatt i Beslutningsforum for Nye Metoder den 9.6.2017 tilknyttet legemiddelet Nivolumab (Opdivo®) i kombinasjon med Ipilimumab (Yervoy®) ved avansert malignt melanom – se nærmere omtale kap. 9.

Den 7. utgaven forelå **18. september 2018** (IS-2723). Hele handlingsprogrammet ble gjennomgått og oppdatert av følgende oppdateringsgruppe:

Etternavn	Fornavn	Spesialitet	Region	Sykehus/institusjon
Straume	Oddbjørn	Onkolog	Helse Vest	Haukeland Univ.sykehus
Akslen	Lars	Patolog	Helse Vest	Haukeland Univ.sykehus
Bachmann	Ingeborg M.	Dermatolog	Helse Vest	Haukeland Univ.sykehus
Svendsen	Henrik L.	Plastikkirurg	Helse Vest	Haukeland Univ.sykehus
Geisler	Jürgen	Onkolog	Helse Sør-Øst	Akerhus Univ.sykehus
Gullestad	Hans Petter	Plastikkirurg	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Ryder	Truls	Plastikkirurg	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Roscher	Ingrid	Dermatolog	Helse Sør-Øst	OUS/Rikshospitalet
Jacobsen	Kari Dolven	Onkolog	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Mæhle	Lovise Olaus	Genetiker	Helse Sør-Øst	OUS/Rikshospitalet
Nyakas	Marta Sølvi	Onkolog	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Aamdal	Steinar	Onkolog	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Eide	Nils A.	Oftalmolog	Helse Sør-Øst	OUS/Ullevål sykehus
Fretheim	Marianne	Radiolog	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Winge	Anna K.	Onkolog	Helse Sør-Øst	OUS/Radiumhospitalet
Fjøsne	Hans E.	Kirurg	Helse Midt	St. Olavs hospital
Karlsen	Jarle	Onkolog	Helse Midt	St. Olavs hospital
Robsahm	Trude Eid	Dr.Philos/Forsker		Kreftregisteret
Bremnes	Katja	Dermatolog	Helse Nord	Univ. i Nord-Norge
Kroken	Lene	Fastlege		Nestun Allmennpraksis

I gjeldende **8. utgave (IS-2853)**, er det kun kapittel 7.3 *Medikamentell behandling (Lokalisert sykdom/kurativ behandling)* og kapittel 9.3 *Medikamentell behandling (Metastaserende sykdom/Livsforlengende og palliativ behandling)*, som er oppdatert. Dette inkluderer blant annet nye anbefalinger og tilhørende beslutninger tatt i Beslutningsforum per september 2019.

Det oppdaterte handlingsprogrammet foreligger på www.helsedirektoratet.no. (Her finnes også de utgåtte utgavene tilgjengelig.)

11.5.1 Habilitet

Alle gruppens medlemmer ble i forbindelse med arbeidet bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til utarbeiding av utkast til nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling, og oppfølging av maligne melanomer.

11.5.2 Ressursmessige konsekvenser

Nye behandlingsmetoder mot kreft kan medføre økte kostnader, men kan også føre til reduserte kostnader i andre deler av pasientbehandlingen. Anbefalingene i dette handlingsprogrammet kan derfor medføre omdisponering av ressurser i de regionale helseforetakene.

Vedlegg: TNM stadier og stadiegrupperinger for malignt melanom

Oversatt til norsk fra (33) *TNM Classification of Malignant tumors, 8. utg* (40).

Tabell 1

TNM Stadie Kategorier for Malignt Melanom

T		Tykkelse (mm.)	Ulcerasjon / Mitoser
	Tis	ia	ia
	T1	≤ 1.0	a: Uten ulcerasjon og < 0,8 mm b: Med ulcerasjon og < 0,8 mm eller 0,8–1,0 mm
	T2	> 1.0–2.0	a: Uten ulcerasjon b: Med ulcerasjon
	T3	> 2.0–4.0	a: Uten ulcerasjon b: Med ulcerasjon
	T4	> 4.0	a: Uten ulcerasjon b: Med ulcerasjon
N		Antall pos. knuter	Nodal metastatisk byrde
	N0	0	ia
	N1	1	a: klinisk okkult b: klinisk påvisbar c: Mikrosatelitt, satellitt eller in-transitmetastase uten regionale lymfeknutemetastaser
	N2	2–3	a: klinisk okkult b: klinisk påvisbar c: in-transit metastaser/satellitter/mikrosatelitter med bare en regional lymfeknutemetastase
	N3	Metastaser til 4 eller flere lymfeknuter eller sammenvokste lymfeknuter, eller både in-transit/satellitt/mikrosatelitt metastase(r) og med to eller flere regionale lymfeknutemetastaser	a: klinisk okkult b: klinisk påvisbare c: Saterlitt(er), Mikrosatelitt (er) eller in-transitmetastase(r) med to eller flere regionale lymfeknutemetastaser
M		Lokalisasjon	Serum LD ^y
	M0	Ingen metastaser	ia
	M1a	Fjernmetastaser i hud/ subcutis (inkl muskel) eller ikke-regionale lymfeknuter	LD ikke kjent/angitt
	M1a (0)		Ikke forhøyet
	M1a (1)		Forhøyet
	M1b	Lungemetastaser med eller uten M1a metastaser	LD ikke kjent/angitt
	M1b (0)		Ikke forhøyet

	M1b(1)		Forhøyet
	M1c	Andre fjernmetastaser utenfor sentralnervestystemet, med eller uten M1a eller M1b metastaser	LD ikke kjent/angitt
	M1c(0)		Ikke forhøyet
	M1c (1)		Forhøyet
	M1d	Fjernmetastase til sentralnervestystemet med eller uten metastaser til andre organsystem	LD ikke kjent/angitt
	M1d(0)		Ikke forhøyet
	M1d(1)		Forhøyet

ia: ikke anvendelig; † Laktat dehydrogenase

Tabell 2

Stadiegruppering for Malignt Melanom

Klinisk stadium ^a				Patologisk stadium ^b			
	T	N	M		T	N	M
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		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	Hvilken som helst T	≥ N1	M0	IIIA	T1a/b-T2a	N1a el N2a	M0 M0
IV	Hvilken som helst T	Hvilken som helst N	M1a-d	IIIB	T0	N1b, N1c	M0
					T1a/b-T2a	N1b/c el N2b	M0
					T2b/T3a	N1a-N2b	M0
				IIIC	T0	N2b, N2c, N3b el N3c	M0
					T1a-T3a	N2c el N3a/b/c	M0
					T3b/T4a	≥ N1a	M0
					T4b	N1a-N2c	M0
				IIID	T4b	N3a/b/c	M0
				IV	Hvilken som helst T, inkl Tis	Hvilken som helst N	M1a-d

Referanser

1. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2016: cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2017. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106_with_special-issue-web-070218---copy.pdf
2. Robsahm TE, Tretli S. Cutaneous malignant melanoma in Norway: variation by region of residence before and after the age 17. *Cancer Causes Control* 2001;12(6):569-76.
3. de VE, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003;107(1):119-26.
4. de VE, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2004;40(16):2355-66.
5. MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, et al. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 2002;360(9333):587-91.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403.
7. Globocan 2008: estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008 [nettside]. Lyon: IARC [opdatert 2010; lest 1 nov. 2013]. Tilgjengelig fra: <http://globocan.iarc.fr/>
8. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, et al., red. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. Bethesda, MD: Health NIO; 2006. NIH Publ No 05-5302. Tilgjengelig fra: http://seer.cancer.gov/archive/publications/mpmono/MPMonograph_complete.pdf
9. Robsahm TE, Helsing P, Nilssen Y, Vos L, Rizvi SMH, Akslen LA, et al. High mortality due to cutaneous melanoma in Norway: a study of prognostic factors in a nationwide cancer registry. *Clin Epidemiol* 2018;10:537-48.
10. Robsahm TE, Bergva G, Hestvik UE, Moller B. Sex differences in rising trends of cutaneous malignant melanoma in Norway, 1954-2008. *Melanoma Res* 2013;23(1):70-8.
11. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks – SCHEER. Opinion on biological effects of ultraviolet radiation relevant to health with particular reference to sunbeds for cosmetic purposes. Luxembourg: European Commission; 2016. Tilgjengelig fra: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_003.pdf
12. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41(1):45-60.
13. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997;73(2):198-203.
14. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):562-6.
15. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007;120(5):1116-22.

16. Ghiasvand R, Rueegg CS, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierod MB. Indoor Tanning and Melanoma Risk: Long-Term Evidence From a Prospective Population-Based Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2017;185(3):147-56.
17. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(6):937-58.
18. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29(3):257-63.
19. Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierod MB. Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016;34(33):3976-83.
20. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang YM, Affleck P, Elliott F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5439-44.
21. Gandini S, Raimondi S, Gagnarella P, Dore JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(4):634-41.
22. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol* 2009;161(4):732-6.
23. Selvåg E. Legemidler og sol. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123(13-14):1860-1.
24. Wu S, Han J, Feskanich D, Cho E, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(23):2500-8.
25. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eismann N, Greinert R, et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer* 2012;118(21):5395-402.
26. Stang A, Jöckel KH, Heidinger O. Skin cancer rates in North Rhine-Westphalia, Germany before and after the introduction of the nationwide skin cancer screening program (2000-2015). *Eur J Epidemiol* 2018;33(3):303-12.
27. Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol* 2009;160(1):143-50.
28. Foster RD, Williams ML, Barkovich AJ, Hoffman WY, Mathes SJ, Frieden IJ. Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(4):933-41.
29. Kinsler VA, Chong WK, Aylett SE, Atherton DJ. Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice. *Br J Dermatol* 2008;159(4):907-14.
30. 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. *Eur J Cancer* 2005;41(1):28-44.
31. Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. III. Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1995;141(10):943-50.
32. Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, Miglionico J, Greene MA, Carey M, et al. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer* 2002;86(7):1085-92.
33. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-206.
34. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3(3):159-65.
35. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008;159(3):669-76.
36. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(5):719-35.

37. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004;292(22):2771-6.
38. Kelly JW, Chamberlain AJ, Staples MP, McAvoy B. Nodular melanoma. No longer as simple as ABC. *Aust Fam Physician* 2003;32(9):706-9.
39. Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-J, Atkins MB, Thompson JF, red. *Cutaneous melanoma*. 5 utg. Philadelphia: Lippincott; 2009.
40. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, red. *TNM classification of malignant tumours*. 8. utg. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2017.
41. Edge SB, red. *AJCC cancer staging manual/American Joint Committee on Cancer*. New York: Springer; 2010.
42. Clark WH, Jr., Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(24):1893-904.
43. Mihm MC, Jr., Mule JJ. Reflections on the Histopathology of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Melanoma and the Host Immune Response. *Cancer Immunol Res* 2015;3(8):827-35.
44. Bostad L, red. *Veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster*. Oslo: Den norske lægeforening; 2001.
45. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caraco C, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(10):1713-42.
46. Meyle KD, Guldberg P. Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet* 2009;126(4):499-510.
47. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, Bergman W, Bishop JN, Bressac-de PB, et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(12):894-903.
48. Bishop JN, Bataille V, Gavin A, Lens M, Marsden J, Mathews T, et al. The prevention, diagnosis, referral and management of melanoma of the skin: concise guidelines. *Clin Med* 2007;7(3):283-90.
49. Bishop JN, Harland M, Randerson-Moor J, Bishop DT. Management of familial melanoma. *Lancet Oncol* 2007;8(1):46-54.
50. 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. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2819-24.
51. Goldstein AM, Struewing JP, Chidambaram A, Fraser MC, Tucker MA. Genotype-phenotype relationships in U.S. melanoma-prone families with CDKN2A and CDK4 mutations. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(12):1006-10.
52. Bishop DT, Demenais F, Iles MM, Harland M, Taylor JC, Corda E, et al. Genome-wide association study identifies three loci associated with melanoma risk. *Nat Genet* 2009;41(8):920-5.
53. Helsing P, Nymo DA, Ariansen S, Steine SJ, Maehle L, Aamdal S, et al. Population-based prevalence of CDKN2A and CDK4 mutations in patients with multiple primary melanomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47(2):175-84.
54. Molven A, Grimstvedt MB, Steine SJ, Harland M, Avril MF, Hayward NK, et al. A large Norwegian family with inherited malignant melanoma, multiple atypical nevi, and CDK4 mutation. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;44(1):10-8.
55. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF, Brand R. Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. *Fam Cancer* 2008;7(1):103-12.
56. Landi S. Genetic predisposition and environmental risk factors to pancreatic cancer: A review of the literature. *Mutat Res* 2009;681(2-3):299-307.

57. Hunger RE, Seyed Jafari SM, Angermeier S, Shafighi M. Excision of fascia in melanoma thicker than 2 mm: no evidence for improved clinical outcome. *Br J Dermatol* 2014;171(6):1391-6.
58. Lens MB, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2007;142(9):885-91.
59. 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* 2011;378(9803):1635-42.
60. 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.
61. Wheatley K, Wilson J, Gaunt P, Marsden J. Are narrow surgical excision margins for primary cutaneous melanoma safe? An updated systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;7):10.
62. Sladden M, Nieweg OE, Howle J, Coverntry B, Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party. What are the recommended safety margins for radical excision of primary melanoma? I: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma [nettdokument]. Sydney: Cancer Council Australia [oppdatert 17. mai 2018; lest 18. mai 2018]. Tilgjengelig fra: https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:What_are_the_recommended_safety_margins_for_radical_excision_of_primary_melanoma%3FInvasive_melanoma
63. 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. *Lancet Oncol* 2016;17(2):184-92.
64. Haydu LE, Stollman JT, Scolyer RA, Spillane AJ, Quinn MJ, Saw RP, et al. Minimum Safe Pathologic Excision Margins for Primary Cutaneous Melanomas (1-2 mm in Thickness): Analysis of 2131 Patients Treated at a Single Center. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1071-81.
65. Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S, Chan AW, Pilati P, Apalla Z. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):Cd010308.
66. Hudson LE, Maithel SK, Carlson GW, Rizzo M, Murray DR, Hestley AC, et al. 1 or 2 cm margins of excision for T2 melanomas: do they impact recurrence or survival? *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):346-51.
67. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer* 2012;48(15):2375-90.
68. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. The impact of surgery on survival of patients with cutaneous melanoma: revisiting the role of primary tumor excision margins. *Ann Surg* 2011;253(2):238-43.
69. Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie* 2003;46(6):419-26.
70. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Bishop JA. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg* 2002;137(10):1101-5.
71. Balch CM, Soong SJ, 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. *Ann Surg Oncol* 2001;8(2):101-8.
72. 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.

73. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998;14(4):272-5.
74. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9.
75. de Wilt JH, van Akkooi AC, Verhoef C, Eggermont AM. Detection of melanoma micrometastases in sentinel nodes – the cons. *Surg Oncol* 2008;17(3):175-81.
76. Danmark: Modernærkekræft. København: Sundhedsstyrelsen; 2008.
77. Populärvetenskapliga fakta om cancer: cancer i siffror 2009. Stockholm: Sosialstyrelsen i Sverige; 2009. Tilgjengelig fra:
http://www.cancerfonden.se/Global/dokument/omcancer/cancer_i_siffror/Cancer_i_siffror_2009.pdf
78. New German Guidelines for Malignant Melanoma. 2011.
79. New ASCO, SSO guidelines for sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Oncology (WillistonPark)* 2012;26(9):841-2.
80. 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. *J Clin Oncol* 2012;30(23):2912-8.
81. Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ, Rousson V, Aust MC, Calcagni M, et al. Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 2008;247(4):687-93.
82. Kretschmer L, Thoms KM, Peeters S, Haenssle H, Bertsch HP, Emmert S. Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res* 2008;18(1):16-21.
83. Ulrich J, van Akkooi AJ, Eggermont AM, Voit C. New developments in melanoma: utility of ultrasound imaging (initial staging, follow-up and pre-SLNB). *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(11):1693-701.
84. Amin MB, Edge S, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., red. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8. utg. New York: Springer-Verlag; 2017.
85. Agnese DM, Abdessalam SF, Burak WE, Jr., Magro CM, Pozderac RV, Walker MJ. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *Surgery* 2003;134(4):542-7.
86. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(3):308-17.
87. Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer* 2009;115(4):869-79.
88. Amersi F, Morton DL. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma. *Adv Surg* 2007;41:241-56.
89. Caraco C, Celentano E, Lastoria S, Botti G, Ascierto PA, Mozzillo N. Sentinel lymph node biopsy does not change melanoma-specific survival among patients with Breslow thickness greater than four millimeters. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3 Suppl):198S-202S.
90. Gyorki DE, Sanelli A, Herschtal A, Lazarakis S, McArthur GA, Speakman D, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in T4 Melanoma: An Important Risk-Stratification Tool. *Ann Surg Oncol* 2016;23(2):579-84.
91. Karakousis GC, Pandit-Taskar N, Hsu M, Panageas K, Atherton S, Ariyan C, et al. Prognostic significance of drainage to pelvic nodes at sentinel lymph node mapping in patients with extremity melanoma. *Melanoma Res* 2013;23(1):40-6.
92. Rossi CR, Mocellin S, Scagnet B, Foletto M, Vecchiato A, Pilati P, et al. The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before sentinel node biopsy in melanoma patients. *J Surg Oncol* 2003;83(2):80-4.

93. Voit C, Kron M, Schafer G, Schoengen A, Audring H, Lukowsky A, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology prior to sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006;13(12):1682-9.
94. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211-22.
95. Liu LC, Parrett BM, Jenkins T, Lee W, Morita E, Treseler P, et al. Selective sentinel lymph node dissection for melanoma: importance of harvesting nodes with lower radioactive counts without the need for blue dye. *Ann Surg Oncol* 2011;18(10):2919-24.
96. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Wong SL, Gershenwald JE, Krag DN, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? *Ann Surg Oncol* 2001;8(3):192-7.
97. Yao K, Balch G, Winchester DJ. Multidisciplinary treatment of primary melanoma. *Surg Clin North Am* 2009;89(1):267-81, xi.
98. Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(1):18-23.
99. Kyrgidis A, Tzellos T, Mocellin S, Apalla Z, Lallas A, Pilati P, et al. Sentinel lymph node biopsy followed by lymph node dissection for localised primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(5):CD010307.
100. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis* 2012;29(7):699-706.
101. 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. *Lancet Oncol* 2016;17(6):757-67.
102. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378(19):1789-801.
103. 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. *N Engl J Med* 2017;377(19):1813-23.
104. van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Schmitz PI, van Geel AN, Eggermont AM, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006;17(10):1578-85.
105. Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, Thompson JF. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Semin Diagn Pathol* 2008;25(2):100-11.
106. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355(13):1307-17.
107. Pasquali S, Mocellin S, Campana LG, Bonandini E, Montesco MC, Tregnaghi A, et al. Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases : personal experience and literature meta-analysis. *Cancer* 2010;116(5):1201-9.
108. 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. *N Engl J Med* 2014;370(7):599-609.
109. Faries MB, Thompson JF, Cochran A, Elashoff R, Glass EC, Mozzillo N, et al. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol* 2010;17(12):3324-9.
110. Thompson JF, Kam PC. Current status of isolated limb infusion with mild hyperthermia for melanoma. *Int J Hyperthermia* 2008;24(3):219-25.

111. Beasley GM, Petersen RP, Yoo J, McMahon N, Aloia T, Petros W, et al. Isolated limb infusion for in-transit malignant melanoma of the extremity: a well-tolerated but less effective alternative to hyperthermic isolated limb perfusion. *Ann Surg Oncol* 2008;15(8):2195-205.
112. Hill S, Thomas JM. Use of the carbon dioxide laser to manage cutaneous metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* 1996;83(4):509-12.
113. Marty M, Sersa G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M, et al. Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Eur J Cancer Suppl* 2006;4(11):3-13.
114. Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *Eur J Cancer Suppl* 2006;4(11):14-25.
115. Weide B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, Eigentler TK, Radny P, Zelba H, et al. High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. *Cancer* 2010;116(17):4139-46.
116. Hughes TM, A'Hern RP, Thomas JM. Prognosis and surgical management of patients with palpable inguinal lymph node metastases from melanoma. *Br J Surg* 2000;87(7):892-901.
117. Balch CM, Ross MI. Melanoma patients with iliac nodal metastases can be cured. *Ann Surg Oncol* 1999;6(3):230-1.
118. Haagensen CD. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Saunders; 1971.
119. Stone CA, Goodacre TE. Surgical management of regional lymph nodes in primary cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg* 1995;82(8):1015-22.
120. Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U. Groin dissection in malignant melanoma. *Am J Surg* 1986;152(5):491-5.
121. Sterne GD, Murray DS, Grimley RP. Iliioinguinal block dissection for malignant melanoma. *Br J Surg* 1995;82(8):1057-9.
122. Huber MR, Markovic SN. Adjuvant modal radiotherapy for node positive head and neck melanoma: A single institution experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:716 (abstr. 7537).
123. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN, Bass PC, Tew P, GebSKI VJ, et al. Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head Neck* 1997;19(7):589-94.
124. Mendenhall WM, Amdur RJ, Grobmyer SR, George TJ, Jr., Werning JW, Hochwald SN, et al. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma. *Cancer* 2008;112(6):1189-96.
125. Fife K, Thompson JF. Lymph-node metastases in patients with melanoma: what is the optimum management? *Lancet Oncol* 2001;2(10):614-21.
126. 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. *Clin Cancer Res* 2004;10(5):1670-7.
127. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):493-501.
128. Bottomley A, Coens C, SuciU S, Santinami M, Kruit W, Testori A, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma: a phase III randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2916-23.

129. Hansson J, Aamdal S, Brandberg Y, Bastholt L, Hernberg M, Nilsson B, et al. Health-related quality of life (HRQOL) in the Nordic randomized trial of adjuvant intermediate-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma [2011 Asco Annual Meeting]. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstr. 8547.
130. 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. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845-55.
131. 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. *J Clin Oncol* 2018;JCO1801219 [Epub ahead of print].
132. Dummer R, Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson VG, Mandala M, et al. 1250PEstimate of long-term relapse-free survival (RFS) and analysis of baseline factors associated with RFS in the COMBI-AD trial. *Ann Oncol* 2018;29(suppl_8):mdy289.006.
133. 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. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-35.
134. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2013: cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2015. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2013/cin_2013.pdf
135. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von Moos R. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13320.
136. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res* 2007;17(6):393-9.
137. Trotter SC, Sroa N, Winkelmann RR, Olencki T, Bechtel M. A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6(9):18-26.
138. DMG Guidelines 2013. Herlev: Dansk Melanom Gruppe; 2013. Tilgjengelig fra: <http://www.melanoma.dk/>
139. Cancer Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand: Evidence-based Best Practice Guidelines. Wellington: Cancer Council Australia/Australian Cancer Network/Ministry of Health, New Zealand; 2008. Tilgjengelig fra: <http://www.cancer.org.au/content/pdf/HealthProfessionals/ClinicalGuidelines/ClinicalPracticeGuidelines-ManagementofMelanoma.pdf>
140. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2013.
141. Melanoma: assessment and management. Cardiff: National Collaborating Centre for Cancer; 2015. NICE guideline NG14. Tilgjengelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0079031/pdf/PubMedHealth_PMH0079031.pdf
142. Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Roses DF, et al. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). *Ann Surg Oncol* 2012;19(8):2547-55.
143. Livingstone E, Krajewski C, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Benson S, Eisenbruch S, et al. Prospective evaluation of follow-up in melanoma patients in Germany – results of a multicentre and longitudinal study. *Eur J Cancer* 2015;51(5):653-67.
144. Rueth NM, Cromwell KD, Cormier JN. Long-term follow-up for melanoma patients: is there any evidence of a benefit? *Surg Oncol Clin N Am* 2015;24(2):359-77.

145. Rueth NM, Xing Y, Chiang YJ, Cromwell KD, Ross MI, Lee JE, et al. Is surveillance imaging effective for detecting surgically treatable recurrences in patients with melanoma? A comparative analysis of stage-specific surveillance strategies. *Ann Surg* 2014;259(6):1215-22.
146. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in melanoma patients. *Memo* 2014;7(2):83-6.
147. 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. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3622-34.
148. Balch CM, Houghton AN, Milton GW, red. *Cutaneous Melanoma*. 2 utg. Philadelphia: Lippincott; 1992. s 165-99
149. Kreftregisteret. Personlig meddelse. 2015.
150. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010;28(18):3042-7.
151. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(2):129-42.
152. Voit C, van Akkooi AC, Schafer-Hesterberg G, Schoengen A, Kowalczyk K, Roewert JC, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2010;28(5):847-52.
153. Seneffekter etter kreftbehandling: faglige råd. Oslo: Helsedirektoratet; 2017. IS-2551. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/seneffekter-etter-kreft>
154. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494-500.
155. Miller JD. Surgical excision for single cerebral metastasis? *Lancet* 1993;341(8860):1566.
156. Overett TK, Shiu MH. Surgical treatment of distant metastatic melanoma. Indications and results. *Cancer* 1985;56(5):1222-30.
157. Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2000;89(9):1983-91.
158. Jimenez-Requena F, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gambhir SS, Schwimmer J, Perez-Vazquez JM, et al. Meta-analysis of the performance of (18)F-FDG PET in cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):284-300.
159. Fenig E, Eidelevich E, Njuguna E, Katz A, Gutman H, Sulkes A, et al. Role of radiation therapy in the management of cutaneous malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 1999;22(2):184-6.
160. Peters JL, Byers RM, Ang KK. Radiotherapy for melanoma. I: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong S, red. *Cutaneous melanoma*. 2 utg. Philadelphia: Lippincott; 1992. s. 165-99.
161. Waldeland E, Brustugun OT, Ramberg C, Helland Å. Stereotaktisk bestråling av columnametastaser. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012;132(22):2478-9.
162. Noel G, Simon JM, Valery CA, Cornu P, Boisserie G, Ledu D, et al. Linac radiosurgery for brain metastasis of melanoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002;79(3-4):245-55.
163. Brennum J, Kosteljanetz M, Roed HM. Hjernemetastaser. *Ugeskr Læger* 2002;164(27):3522-6.
164. 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. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1087-95.
165. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.

166. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010;21(8):1712-7.
167. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11(2):155-64.
168. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, JW MD, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26.
169. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(12):3242-9.
170. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
171. 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* 2012;380(9839):358-65.
172. Menzies AM, Long GV, Murali R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:391-405.
173. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(9):809-19.
174. Sullivan RJ, Flaherty KT. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1297-304.
175. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
176. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Larkin J, Liskay G, Maio M, et al. coBRIM: A phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAF^{V600} mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med* 2014;13(Suppl 1):O4.
177. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(10):1315-27.
178. 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. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375-84.
179. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
180. 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. *Lancet Oncol* 2015;16(8):908-18.
181. Daud A. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl):abstr 9005.
182. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.

183. Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(5):587-95.
184. Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004;40(12):1825-36.
185. Kroon HM, Thompson JF. Isolated limb infusion: a review. *J Surg Oncol* 2009;100(2):169-77.
186. Grunhagen DJ, van EB, Brunstein F, Graveland WJ, van Geel AN, de Wilt JH, et al. Efficacy of repeat isolated limb perfusions with tumor necrosis factor alpha and melphalan for multiple in-transit metastases in patients with prior isolated limb perfusion failure. *Ann Surg Oncol* 2005;12(8):609-15.
187. Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, van Geel AN, Eggermont AM, Kroon BB. Repeat isolated limb perfusion with TNFalpha and melphalan for recurrent limb melanoma after failure of previous perfusion. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(3):318-24.
188. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. Oslo: Helsedirektoratet; 2010. IS-2101. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen-/Publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-for-palliasjon-i-kreftomsorgen.pdf>
189. Lucke A. Die Lehre von den Geschwulsten in anatomischer und klinischer Beziehung. I: Handbuch der allgemeinen und speciellen Chirurgie. Enke: Erlangen; 1869. s. 244.
190. Kreftregisteret. Personlig meddelelse 2008.
191. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, Singh B, Shaha AR, Kraus DH, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24(3):247-57.
192. Oral malignant melanoma [nettside]. [oppdatert 7. sept. 2010; lest Sept. 2011]. Tilgjengelig fra: <http://oralcancerfoundation.org/facts/rare/om/index.htm>
193. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83(8):1664-78.
194. Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 2008;9(10):973-81.
195. Sugiyama VE, Chan JK, Kapp DS. Management of melanomas of the female genital tract. *Curr Opin Oncol* 2008;20(5):565-9.
196. van Geel AN, den Bakker MA, Kirkels W, Horenblas S, Kroon BB, de Wilt JH, et al. Prognosis of primary mucosal penile melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature. *Urology* 2007;70(1):143-7.
197. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):969-82.
198. Jensen OA. Malignant melanomas of the uvea in Denmark 1943-1952: a clinical, histopathological, and prognostic study. *Acta Ophthalmol* 1963;43(Suppl 75):1-220.
199. Raivio I. Uveal melanoma in Finland. An epidemiological, clinical, histological and prognostic study. *Acta Ophthalmol Suppl* 1977;(133):1-64.
200. Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Ringborg U, Lundell G, Ragnarsson-Olding B. Incidence of uveal melanoma in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(8):2579-83.
201. Osterlind A. Trends in incidence of ocular malignant melanoma in Denmark 1943-1982. *Int J Cancer* 1987;40(2):161-4.
202. Singh AD, Topham A. Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003;110(5):962-5.

203. Isager P, Osterlind A, Engholm G, Heegaard S, Lindegaard J, Overgaard J, et al. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943-97: incidence and validation study. *Ophthalmic Epidemiol* 2005;12(4):223-32.
204. Seregard S. Conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol* 1998;42(4):321-50.
205. Singh AD, Shields CL, Shields JA, Sato T. Uveal melanoma in young patients. *Arch Ophthalmol* 2000;118(7):918-23.
206. Guenel P, Laforest L, Cyr D, Fevotte J, Sabroe S, Dufour C, et al. Occupational risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case-control study in France. *Cancer Causes Control* 2001;12(5):451-9.
207. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2005;112(9):1599-607.
208. Stang A, Anastassiou G, Ahrens W, Bromen K, Bornfeld N, Jockel KH. The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. *Epidemiology* 2001;12(1):7-12.
209. Johansen C, Boice JD, Jr., McLaughlin JK, Christensen HC, Olsen JH. Mobile phones and malignant melanoma of the eye. *Br J Cancer* 2002;86(3):348-9.
210. Sumich P, Mitchell P, Wang JJ. Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116(5):645-50.
211. Ng CH, Wang JJ, Mitchell P, Amirul Islam FM, Wong TY. Prevalence and characteristics of choroidal nevi in an Asian vs white population. *Arch Ophthalmol* 2009;127(3):314-9.
212. Ganley JP, Comstock GW. Benign nevi and malignant melanomas of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1973;76(1):19-25.
213. Butler P, Char DH, Zarbin M, Kroll S. Natural history of indeterminate pigmented choroidal tumors. *Ophthalmology* 1994;101(4):710-6.
214. Shields CL, Cater J, Shields JA, Singh AD, Santos MC, Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):360-4.
215. Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009;127(8):981-7.
216. Eskelin S, Kivela T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol* 2002;86(3):333-8.
217. Boldt HC, Byrne SF, Gilson MM, Finger PT, Green RL, Straatsma BR, et al. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 29. *Ophthalmology* 2008;115(8):1390-7.
218. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol* 1990;108(9):1268-73.
219. Char DH, Miller T. Accuracy of presumed uveal melanoma diagnosis before alternative therapy. *Br J Ophthalmol* 1995;79(7):692-6.
220. Eide N, Walaas L. Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review. *Acta Ophthalmol* 2009;87(6):588-601.
221. Eskelin S, Pyrhonen S, Hahka-Kemppinen M, Tuomaala S, Kivela T. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. *Cancer* 2003;97(2):465-75.
222. Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P, Prause JU, Kivela T. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. *Cancer* 1999;85(5):1151-9.
223. Wagoner MD, Albert DM. The incidence of metastases from untreated ciliary body and choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1982;100(6):939-40.
224. Finger PT, Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89(10):1270-4.
225. Malignant melanoma of the uvea (B). I: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, red. *AJCC cancer staging manual*. New York: Springer; 2009. s. 547-60.

226. Seregard S, Kock E. Prognostic indicators following enucleation for posterior uveal melanoma. A multivariate analysis of long-term survival with minimized loss to follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73(4):340-4.
227. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Res* 2001;11(3):255-63.
228. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006;124(12):1684-93.
229. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115(7):886-93.
230. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, Boldt HC, Earle JD, Hanson WF, et al. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology* 2001;108(2):348-66.
231. Mudhar HS, Parsons MA, Sisley K, Rundle P, Singh A, Rennie IG. A critical appraisal of the prognostic and predictive factors for uveal malignant melanoma. *Histopathology* 2004;45(1):1-12.
232. McLean IW, Ainsbinder DJ, Gamel JW, McCurdy JB. Choroidal-ciliary body melanoma. A multivariate survival analysis of tumor location. *Ophthalmology* 1995;102(7):1060-4.
233. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van GR, Hwang T, Woolson RF, Pe'er J, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology* 1993;100(9):1389-98.
234. Robertson DM. Cytogenetics in the management of uveal melanoma: are we there yet? *Arch Ophthalmol* 2008;126(3):409-10.
235. Young TA, Burgess BL, Rao NP, Gorin MB, Straatsma BR. High-density genome array is superior to fluorescence in-situ hybridization analysis of monosomy 3 in choroidal melanoma fine needle aspiration biopsy. *Mol Vis* 2007;13:2328-33.
236. Shields CL, Ganguly A, Materin MA, Teixeira L, Mashayekhi A, Swanson LA, et al. Chromosome 3 analysis of uveal melanoma using fine-needle aspiration biopsy at the time of plaque radiotherapy in 140 consecutive cases: the Deborah Iverson, MD, Lectureship. *Arch Ophthalmol* 2007;125(8):1017-24.
237. Sisley K, Nichols C, Parsons MA, Farr R, Rees RC, Rennie IG. Clinical applications of chromosome analysis, from fine needle aspiration biopsies, of posterior uveal melanomas. *Eye (Lond)* 1998;12 (Pt 2):203-7.
238. Damato EM, Damato B, Sibbring JS, Coupland SE. Ciliary body melanoma with partial deletion of chromosome 3 detected with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(11):1637-40.
239. Naus NC, Verhoeven AC, van DE, Slater R, Mooy CM, Paridaens DA, et al. Detection of genetic prognostic markers in uveal melanoma biopsies using fluorescence in situ hybridization. *Clin Cancer Res* 2002;8(2):534-9.
240. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jockel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996;347(9010):1222-5.
241. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res* 2004;64(20):7205-9.
242. Shields CL, Materin MA, Teixeira L, Mashayekhi A, Ganguly A, Shields JA. Small choroidal melanoma with chromosome 3 monosomy on fine-needle aspiration biopsy. *Ophthalmology* 2007;114(10):1919-24.
243. Seregard S. Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma. A meta-analysis of studies including 1,066 patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77(4):414-7.

244. Shields CL, Shields JA, Cater J, Gunduz K, Miyamoto C, Micaily B, et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000;118(9):1219-28.
245. Gragoudas E, Li W, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(12):1665-71.
246. Desjardins L, Lumbroso-Le RL, Levy-Gabriel C, Dendale R, Delacroix S, Nauraye C, et al. Combined proton beam radiotherapy and transpupillary thermotherapy for large uveal melanomas: a randomized study of 151 patients. *Ophthalmic Res* 2006;38(5):255-60.
247. Aaberg TM, Jr., Bergstrom CS, Hickner ZJ, Lynn MJ. Long-term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 2008;92(6):741-6.
248. Shields CL, Shields JA, Perez N, Singh AD, Cater J. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology* 2002;109(2):225-34.
249. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(11):4651-9.
250. Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999;106(8):1571-7.
251. Shields CL, Shields JA, Karlsson U, Menduke H, Brady LW. Enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Histopathologic findings. *Ophthalmology* 1990;97(12):1665-70.
252. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, Reynolds SM, Albert DM, Schachat AP, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology* 2002;109(12):2197-206.
253. Pach JM, Robertson DM. Metastasis from untreated uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1986;104(11):1624-5.
254. Kivela T, Eskelin S, Kujala E. Metastatic uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(1):133-49.
255. Singh AD, Borden EC. Metastatic uveal melanoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18(1):143-50, ix.
256. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol* 2001;119(5):670-6.
257. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(11):1192-7.
258. Frenkel S, Nir I, Hendler K, Lotem M, Eid A, Jurim O, et al. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol* 2009;93(8):1042-6.
259. Alexander HR, Jr., Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res* 2003;9(17):6343-9.
260. Peters S, Voelter V, Zografos L, Pampallona S, Popescu R, Gillet M, et al. Intra-arterial hepatic fotemustine for the treatment of liver metastases from uveal melanoma: experience in 101 patients. *Ann Oncol* 2006;17(4):578-83.
261. Salmon RJ, Levy C, Plancher C, Dorval T, Desjardins L, Leyvraz S, et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma by combined surgery-chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1998;24(2):127-30.

262. Kodjikian L, Grange JD, Rivoire M. Prolonged survival after resection of liver metastases from uveal melanoma and intra-arterial chemotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(6):622-4.
263. Gupta S, Bedikian AY, Ahrar J, Ensor J, Ahrar K, Madoff DC, et al. Hepatic artery chemoembolization in patients with ocular melanoma metastatic to the liver: response, survival, and prognostic factors. *Am J Clin Oncol* 2010;33(5):474-80.
264. Kennedy AS, Nutting C, Jakobs T, Cianni R, Notarianni E, Ofer A, et al. A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma. *Cancer Invest* 2009;27(6):682-90.
265. Nasjonal helseplan (2007-2010). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Særtrykk av St.prp. nr. 1 (2006-2007) kapittel 6. Tilgjengelig fra: http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Sykehus/Nasjonal_helseplan_Sartrykk.pdf

