Adjuverende behandling af melanom

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
22. juni 2024 (DMG)
Administrativ godkendelse
24. juni 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1.maj 2027

INDEKSERING
DMG, melanom, adjuverende, onkologisk behandling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 4
Adjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor 4
Adjuverende strålebehandling 4
Adjuverende behandling af mukosalt melanom 4
2. Introduktion 6
3. Grundlag 10
Adjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor 10
Adjuverende strålebehandling 15
Adjuverende behandling af mukosalt melanom 17
Adjuverende behandling af okulært melanom 19
4. Referencer 20
5. Metode 24
6. Monitoreringsplan 25
7. Bilag 26
8. Om denne kliniske retningslinje 28

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring** *Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor)*
Anbefalinger	Side 3: 1. Anbefalinger (Quick guide) => Adjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor => punkt 2. Fjernet stadium IV, da BRAF og MEK hæmmer ikke er godkendt hertil. => punkt 3: præciseret, at der er tale om én enkelt sentinel node.
Introduktion	Opdateret for incidens, prognose og information om EMA godkendt adjuverende beh. til stadium IIB/IIC, som ikke er godkendt i Danmark. Tilføjet, at ansvaret for håndtering af bivirkningerne påhviler de onkologiske behandlingsansvarlige afdelinger. Tilføjet link til henvisning til retningslinje for opfølgning efter operation for melanom. Under 'Generelt om de kliniske studier' => punkt 1) er der tilføjet tekst vedr. risikoen for detektion af et recidiv i de første 3 mdr af behandlingen sammenlignet med tidligere, hvor der blev fortaget CLND.
Litteratur- og evidensgennemgang	Side 9, 13, 16 og 18: Litteratur og evidensgennemgang => opdateret med nye referencer, giver ikke anledning til nye anbefalinger eller ændring af eksisterende.
Patientpræferencer- og værdier	Side 11/12: Patientværdier og – præferencer => tilføjet, at man ved fælles beslutningstagen kan anvende det nationalt udviklede beslutningsstøtteværktøj, Beslutningshjælper™, udviklet til information om adjuverende behandling ved melanom.
Rationale	Side 11: Specifikke subgrupper => følgende er tilføjet for at tydeliggøre målgruppen for adjuverende behandling: "Patienter med små metastaser < 1 mm i 2 eller flere SN har været inkluderet i de kliniske studier. Disse patienter bør derfor henvises til onkologisk vurdering med henblik på, om der bør tilbydes adjuverende behandling." Side 12: Specifikke subgrupper => der er tilføjet uddybende tekst vedr. valg at adjuverende behandling (immuncheckpointhæmmere vs BRAF/MEK hæmmere) i tråd med anbefaling fra Medicinrådet.
Referencer	Opdateret med 9 nye referencer.
Litteratursøgning	Resumé af litteratursøgning: I alt 143 artikler. Efter fravalg af doubletter, 81 artikler. Efter fravalg af early access, drug development, case reports, other (f.eks. editorial material, letter, meeting material, unspecified), 48 artikler til title/abstract screening. Efter fravalg af neoadjuverende (8), stadium II (8), ikke relevante (23), var der 9 artikler tilbage til full text review. Af de 9 artikler omhandlede 7 adjuverende ved stadium III/IV kutant melanom, 1 adjuverende behandling ved mukosalt melanom og 1 i kategorien 'other'.

Høring og godkendelse	Overlæge Adam Luczak erstatter Charlotte Haslund på AAU.
Forfattere	Eva Ellebæk, Onkologi, Afdelingslægeoverlæge, HGH, oprindelige version. Christina H. Ruhlmann, overlæge, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital, revision version 1.1.
Bilag	Opdateret søgestrategi og resultat af litteratursøgning.
Andet	Generelt: mindre betydende konsistensrettelser, bl.a. generiske lægemiddelnavne er rettet til med lille begyndelsesbogstav; modermærkekræft er ændret til melanom. Slettet historiske passager. Sproglige små-ændringer, uden at være meningsændrende.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Adjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor

1. **Behandling med en PD-1 inhibitor skal tilbydes patienter med komplet reseceret stadium IIIA-IV sygdom (B)**

2. **Behandling med BRAF og MEK hæmmer (dabrafenib og trametinib) skal tilbydes til patienter med komplet reseceret stadium III sygdom, positiv BRAF mutationsanalyse og relativ kontraindikation for immunterapi (B)**

3. **Patienter med stadium IIIA sygdom, hvor der kun er metastase i én enkelt sentinel node med største område ≤ 1 mm, *og* hvor der ikke er ulceration i primærtumor, bør ikke behandles med adjuverende medicinsk behandling (D)**

Adjuverende strålebehandling

4. **Adjuverende strålebehandling anbefales ikke som standardbehandling efter komplet resektion af melanom eller metastaser fra melanom (A)**

5. **Adjuverende strålebehandling kan overvejes til patienter med ikke-komplet resektion af melanom eller metastaser fra melanom såfremt der er høj risiko for komplikationer ved lokalt recidiv og/eller kontraindikationer for systemisk adjuverende behandling (B)**

6. **Adjuverende strålebehandling med 60-66 Gy/ 30-33 fr, 5 F/W kan overvejes til patienter med reseceret desmoplastisk melanom såfremt det drejer sig om melanomer med snæver/positiv resektionsmargin (< 1 cm resektionsmargin), tumortykkelse > 4 mm og/eller perineural vækst (B)**

Adjuverende behandling af mukosalt melanom

7. **Behandling med en PD-1 inhibitor kan tilbydes patienter med komplet reseceret mukosalt melanom med spredning til lymfeknuder eller andre organer (D)**

8. **Behandling med BRAF og MEK hæmmer (dabrafenib og trametinib) kan tilbydes til patienter med komplet reseceret mukosalt melanom med spredning til lymfeknuder eller andre organer, påvist BRAF mutation og kontraindikation for immunterapi (D)**

9. **Patienter med reseceret mukosalt melanom i hoved-hals området, hvor der ikke er anden spredning, kan tilbydes adjuverende strålebehandling med 60-66 Gy/ 30-33 fr, 5 F/W (B)**

10. **Patienter med reseceret mukosalt melanom uden for hoved-hals området, hvor der ikke er anden spredning, kan det efter individuel vurdering overvejes at tilbyde adjuverende strålebehandling med 60-66 Gy/ 30-33 fr, 5 F/W (D)**

11. **Adjuverende behandling af okulært melanomAdjuverende behandling anbefales ikke til patienter med komplet reseceret okulært melanom (D)**

2. Introduktion

Melanom er i Danmark den 4. hyppigste kræftform hos både kvinder og mænd. Ifølge Dansk Melanom Gruppes (DMG) årsrapport blev der i 2022 registreret 3.256 nye tilfælde i Danmark. Sygdommen optræder hovedsageligt hos personer efter 40 års alderen hvorefter forekomsten er stigende med stigende alder. Helt unge kan i sjældne tilfælde udvikle melanom (https://www.melanoma.dk/). Melanomer kan optræde andre steder end i huden, her iblandt slimhinder og øjne. Denne retningslinje fokuserer primært på adjuverende behandling af melanom i huden, men der er tilføjet afsnit vedrørende adjuverende behandling af mukosalt og okulært melanom i slutningen af dokumentet.

I Danmark er prognosen for melanom generelt god. Internationale tal for 5-års- og 10-årsoverlevelsen for stadium III sygdom er hhv. 93% og 88% for stadium IIIA, 83% og 77% for stadium IIIB, 69% og 60% for stadium IIIC og 32% og 24% for stadium IIID(1). En nylig dansk opgørelse af prognosen ved melanom har vist melanom specifik 5-års- og 10-årsoverlevelse ved stadium III sygdom på hhv. 92% og 87% for stadium IIIA, 86% og 82% ved stadium IIIB, 67% og 58% ved stadium IIIC, og 47% og 41% ved stadium IIID (2). Ved melanom i stadie I er risikoen for tilbagefald meget lille, men risikoen for tilbagefald og dermed dødeligheden øges i de forskellige stadier, med stadium IV havende den dårligste prognose.

Stadium IIB/IIC har en dårligere prognose end stadium IIIA. Placebo-kontrolleret studie har vist, at 1-års behandling med pembrolizumab reducerer risikoen for tilbagefald (3). Efter median follow up på 20,9 måneder havde 15% og 24% tilbagefald eller død i hhv. pembrolizumab- og placebo-gruppen. Behandlingen er godkendt i European Medicines Agency. Ansøgning om ibrugtagning i Danmark er behandlet og afvist i Medicinrådet. Generelt afventes der langtidsoverlevelsesdata på alle de adjuverende behandlinger til melanom.

Denne retningslinje omhandler onkologisk behandling af patienter med komplet reseceret stadium III eller IV sygdom.

National onkologisk behandlingsstrategi for melanom

Den medicinsk onkologiske behandling af melanom er centraliseret og varetages på de fire onkologiske centre i henholdsvis Herlev, Aarhus, Odense og Aalborg. Den overordnede onkologiske behandlingsstrategi for melanom er tæt koordineret på nationalt niveau, mens den individuelle behandlingsplan fastlægges ud fra flere parametre, herunder patientens almentilstand, komorbiditeter, BRAF mutationsstatus og risiko for recidiv. Behandlingsmulighederne omfatter immunterapi med PD-1 antistoffer samt targeteret behandling rettet mod BRAF muteret melanomsygdom.

Det er vigtigt, at der er et godt set up omkring behandling med immunterapi, hvor personalet er særligt uddannet og hvor der er et etableret samarbejde med tilstødende specialer med henblik på behandling af autoimmune bivirkninger. Ansvaret for håndtering af bivirkningerne påhviler de onkologiske behandlingsansvarlige afdelinger.

BRAF

Det maligne melanoms udvikling er bl.a. drevet af mutationer i melanomcellernes intracellulære signalvej, MAP kinase signalvejen. Mutationer i genet for BRAF kinasen medfører en vedvarende aktivering af vækstsignaler via denne signalvej, hvilket fører til melanomcelle proliferation og dermed tumorvækst.
Hos omkring 50% af patienterne med kutant melanom indeholder melanomcellerne en BRAF-mutation. Frekvensen er hyppigere hos yngre patienter og optræder sjældnere ved akrale og mucosale melanomer og yderst sjældent ved intraokulære melanomer.
BRAF mutationsanalyse foretages rutinemæssigt hos patienter med reseceret stadium III og IV sygdom. Analysen kan foretages på det primære melanom eller på en metastase.

PD-L1

Tumorceller kan beskytte sig mod angreb fra immunsystemet på flere måder. Det kan blandt andet være ved at udtrykke proteinet programmed death ligand 1 (PD-L1) på celleoverfladen. Dette protein binder sig til receptoren (PD-1) på cytotoksiske T-cellers overflade, hvorved kræftcellerne inaktiverer angrebet fra de cytotoksiske T-celler [6]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvaret, så det igen kan angribe tumorcellerne. Denne behandlingsmulighed inden for immunterapi kaldes ”checkpoint-hæmning” (check-point inhibition). Virkningen af PD-1 hæmmerne som adjuverende behandling er uafhængig af tumorens PD-L1 status, og der skal derfor ikke foretages rutinemæssig undersøgelse for PD-L1-ekspression i dette terapiområde.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Denne retningslinje omhandler patienter med komplet reseceret sygdom, der er kandidater til adjuverende behandling. Dette gælder såvel patienter med komplet reseceret stadium III sygdom defineret ved at sygdommen ikke har spredt sig uden for det primære modermærke (inklusiv eventuelle mikrosatellitter/in transit metastaser) og/eller de regionale lymfeknuder og patienter med komplet reseceret stadium IV sygdom, defineret ved, at patienterne har spredning af melanom til andre organer (fjernmetastaser) eller lymfeknuder, som ikke er regionale.
Ved komplet reseceret melanom stadie III og IV forstås altså, at det har været muligt at fjerne sygdommen ved kirurgisk indgreb. Dette er defineret ved, at der ikke er klinisk eller billeddiagnostisk tegn på tilbageværende sygdom efter fjernelse af skildvagtlymfeknude (sentinel node (SN)-biopsi) og/eller ved operation af klinisk erkendbare metastaser.
Patienter med melanom præsenterer sig med stor variation i såvel alder som komorbiditet. Generelt er der en del yngre patienter i god almentilstand og uden væsentlig komorbiditet i denne patientgruppe, hvilket giver udfordringer i forhold til risikoen for kroniske bivirkninger, her i blandt eventuel påvirkning af fertilitet. Der er dog også en væsentlig andel af ældre og skrøbelige patienter med denne diagnose, og her vil en nøje afvejning af risiko for bivirkninger i forhold til risiko for recidiv være meget vigtig forud for opstart i behandling.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Primært henvender retningslinjen sig til læger der arbejder på hospitaler inden for det plastikkirurgiske og onkologiske speciale.

Tilgængelige lægemidler

På nuværende tidspunkt er flere lægemidler godkendt af EMA til adjuverende behandling af komplet reseceret melanom: PD-1-hæmmerne nivolumab og pembrolizumab samt BRAF-hæmmeren dabrafenib i kombination med MEK-hæmmeren trametinib.

Medicinrådet har peget på PD-1 hæmmere som første valg i Danmark, mens BRAF/MEK hæmmere hovedsagelig anbefales til patienter med relative kontraindikationer til immunterapi. Dette valg afspejles også i opdaterede vejledninger fra internationale selskaber.

I dansk klinisk praksis anvendes ikke behandling med lægemidler med samme virkningsmekanisme ved sygdomstilbagefald under adjuverende behandling. Dette gælder både for behandling med immunterapi og BRAF plus MEK hæmmere. Der er endnu ikke klart definerede internationale retningslinjer for eventuel efterfølgende behandling.

For behandling ved et tilbagefald med ikke resektabel metastatisk sygdom henvises til retningslinjen for ”inoperabel metastatisk melanom”.

Opfølgning

Mens den adjuverende behandling foregår, følges patienten rutinemæssigt med PET-CT hver 3. måned. Scanningerne foretages ved opstart af behandling samt i alt fire gange i behandlingsperioden. Patienterne behandles i 1 år, med mindre behandlingen må afbrydes pga. bivirkninger. Efter endt forløb i adjuverende behandling overgår patienten til vanlig kontrol (opfølgningsprogram for højrisikopatienter) . Der henvises til gældende retningslinje for opfølgning på Melanoma_Guidelines_Behandling-ogopflgningafpatientermedmetastaseframelanomtillymfeknuder.pdf (sundata.dk)

Generelt om de kliniske studier

Generelt om de studier der ligger til grund for de anbefalinger der gennemgås her, skal man være opmærksom på flere parametre:

1) Patienter, der har været inkluderet i disse kliniske studier, er alle behandlet i henhold til de på daværende tidspunkt gældende retningslinjer for kirurgisk behandling af stadium III sygdom. Patienter med spredning til sentinel node (SN) blev frem til 1.1.2018 tilbudt komplet lymfeknude dissektion (CLND) svarende til den involverede lymfeknuderegion. Flere studier (5) har efterfølgende vist, at dette ikke har effekt på overlevelsen, men kun på risikoen for regionalt recidiv, hvorfor denne praksis er ophørt for patienter med mikroskopisk spredning til SN. Det betyder, at de fleste af de patienter, der behandles ”real-world” ikke har fået foretaget CLND. Dermed må det forventes, at en større andel af

patienter får et regionalt lymfeknuderecidiv sammenlignet med resultater fra studierne, hvilket dog ikke vurderes at påvirke den generelle overlevelse. Dette udgør en særlig situation, som klinikerne skal være opmærksomme, idet ikke detekterbare men metastatiske lymfeknuder ved baseline for den adjuverende behandling kan være detekterbare ved 3-måneders skanningen. Her må fortsat behandling vurderes ud fra et skøn om det blot er en reaktion på behandlingen eller egentlig progression.

2) Patienter, der har været inkluderet i de kliniske studier, er alle stadieinddelt i henhold til AJCC 7.0, som på daværende tidspunkt var gældende. Siden den 1.1.2018 stadieinddeles alle patienter i henhold til AJCC 8.0. Dette påvirker patienternes risikoprofil pga "stage migration" og samtidig udfordrer det brugen af adjuverende behandling til patienter med stadium IIIA, da denne patientgruppe har en relativt lav risiko for tilbagehold sammenholdt med patienter i stadium IIIA i hht. AJCC 7.0.
3) Sygdomsstadiet for de inkluderede patientgrupper er forskellige i de forskellige studier. Således har nogle studier inkluderet patienter med reseceret stadium III sygdom alene (IIIA-IIIC)(6, 7), mens et andet studie har inkluderet patienter med reseceret stadium IIIB-IV(8). Det er derfor vigtigt at have dette for øje når man kigger på risiko for recidiv og overlevelse i de forskellige studier.
4) De fleste studier har sammenlignet det aktive stof med placebo(6, 7, 9), mens ét studie har sammenlignet det aktive stof med et andet aktivt stof(8).

3. Grundlag

Adjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor

1. **Behandling med en PD-1 inhibitor skal tilbydes patienter med komplet reseceret stadium IIIA-IV melanom (B)**

2. **Behandling med BRAF og MEK hæmmer (dabrafenib og trametinib) skal tilbydes til patienter med komplet reseceret stadium III melanom, positiv BRAF mutationsanalyse og relativ kontraindikation for immunterapi (B)**

3. **Patienter med stadium IIIA melanom, hvor der kun er metastase i en sentinel node med største område ≤ 1 mm, *og* hvor der ikke er ulceration i primærtumor, bør ikke behandles med adjuverende medicinsk behandling (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne i dette afsnit er bygget på 1 metaanalyse(10), 5 reviews(11-15), 2 internationale guidelines(16, 17) og 8 kliniske randomiserede fase 3 forsøg(6-9, 18-22). De kliniske studier er publiceret i flere efterfølgende artikler med blandet andet langtids follow-up(4, 23-28), HRQoL data(29-33) og subgruppe analyser(34). Derudover er medtaget et klinisk randomiseret fase II studie(35).

Nedenfor gennemgås de studier der ligger til grund for de forskellige præparaters brug inden for hver subgruppe.

Interferon

Der foreligger flere studier der har undersøgt effekten af interferon-alfa til patienter med komplet reseceret melanom(4, 19, 20, 22) (1b). Studierne har vist sparsom effekt med kun enkelte subgrupper der havde verificeret effekt af behandlingen. Samtidig blev behandlingen beskrevet med væsentlig toksicitet og påvirkning af QoL(31, 32). Interferon er derfor ikke et aktuelt tilbud til adjuverende behandling af melanom.

CTLA-4 antistof

Der foreligger to randomiserede kliniske fase III studier som påviser effekt af adjuverende ipilimumab overfor henholdsvis placebo og interferon til patienter med komplet reseceret melanom(9, 19, 24, 36) (1b). Der er påvist effekt på såvel recidiv fri overlevelse (RFS) som overall survival (OS). I EORTC studiet er foretaget QoL analyser, der ikke har fundet signifikant forskel mellem ipilimumab og placebo gruppen (29) (1b). Ipilimumab er dog aldrig godkendt til adjuverende behandling af melanom i Europa, da der ikke ansøgt om det i EMA. Man så en markant bivirkningsprofil ved adjuverende ipilimumab, der blev givet med 10 mg/kg. Efterfølgende studier har vist bedre effekt af adjuverende nivolumab (se nedenfor). Ipilimumab er derfor ikke et behandlingstilbud til patienter med komplet reseceret melanom i Danmark.

PD-1 antistof

Der foreligger to store dobbeltblindede randomiserede fase III studier som har undersøgt effekten af PD-1 antistoffer som adjuverende behandling til patienter med komplet reseceret melanom(6, 8). Der foreligger data på RFS mens OS data fortsat afventes.

Et studie(8) (1b) har undersøgt effekten af nivolumab overfor ipilimumab til patienter med reseceret stadium IIIB-IV melanom (CheckMate 238). Baggrunden for valg af ipilimumab som reference var FDA godkendelse af adjuverende ipilimumab. I alt 906 patienter blev randomiseret til behandling med enten nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge i op til 1 år eller ipilimumab 10 mg/kg med 4 behandlinger hver 3. uge og herefter hver 12. uge i op til 1 år. I dette studie fandt man en forbedret RFS for nivolumab overfor ipilimumab med en HR på 0,65 (97,6% CI, 0,51-0,83; p<0,001), en 12-måneder RFS på 70% versus 60%, 18-måneder RFS på 66% versus 53% og 63% versus 50% ved 24 måneder (Weber, JCO 2018, suppl15). Effekten på overall survival er endnu ikke publiceret. Man fandt forlænget RFS uafhængigt af sygdomsstadie (AJCC 7.0, stadium IIIB-IV), PD-L1 ekspression og BRAF mutationsstatus. Der var markant forskel på andelen af grad 3-4 bivirkninger med 14,4 % rapporterede grad 3-4 bivirkninger i nivolumab gruppen sammenlignet med 45,9 % i ipilimumab gruppen. Der var ingen klinisk meningsfuld forværring af QoL i nogen af grupperne.

I CheckMate 238 blev AJCC 7.0 anvendt til stadieinddeling, sidenhen er AJCC 8.0 taget i brug. En analyse af data fra CheckMate 238 har vist samme gevinst for adjuverende behandling uanset om AJCC 7.0 eller 8.0 anvendes(21).

I et andet studie(6) (1b) har effekten af pembrolizumab overfor placebo til patienter med reseceret stadium IIIA-IIIC melanom (EORTC 1325) været undersøgt. Patienter med N1a sygdom (AJCC 7.0) og SN-metastase ≦ 1 mm blev ikke inkluderet. I alt 1019 patienter blev randomiseret til behandling med enten pembrolizumab 200 mg hver 2. uge til maksimalt 18 behandlinger svarende til ca. 1 års behandling eller placebo. Såfremt der under eller efter behandling opstod et recidiv blev patienten unblinded og tilbudt crossover til pembrolizumab med behandling i form af 200 mg hver 2. uge i 2 år. Ved opfølgning mediant på 3,5 år, var der en signifikant forlænget RFS for pembrolizumab sammenlignet med placebo på 60% versus 41% og en HR på 0,59 (98,4% CI, 0,49-0,70)(28). Effekten på overall survival er endnu ikke publiceret.

Også her fandt man forlænget RFS uafhængigt af sygdomsstadie (AJCC 7.0, stadium IIIA-IIIC), PD-L1 ekspression og BRAF mutationsstatus. Andelen af pembrolizumab behandlede patienter med grad 3-4 bivirkninger var 7,1 %. Der var ingen klinisk meningsfuld forværring af QoL i nogen af grupperne(33).

En metaanalyse har poolet data fra fire studier (4,6,7,33) med adjuverende behandling med immuncheckpoint-hæmmere(10). Sammendragende kan det konkluderes, at adjuverende behandling med PD-1 hæmmer er standard of care for stadium III/IV komplet reseceret melanom.

BRAF og MEK hæmmer

Et studie har undersøgt effekten af vemurafenib monoterapi(18) (1b). Studiet nåede ikke sit primære endepunkt med forlænget DFS og BRAF hæmmer monoterapi med vemurafenib kan derfor ikke anbefales i den adjuverende behandling af melanom.
I et klinisk randomiseret dobbelt-blindet fase III studie har effekten af behandling med BRAF- og MEK-hæmmerne dabrafenib og trametinib i kombination overfor placebo været undersøgt (COMBI-AD)(7) (1b). Patienter med N1a sygdom (AJCC 7.0) og SN-metastase ≤ 1 mm blev ikke inkluderet. I alt blev 870 patienter med stadium IIIA-IIIC (AJCC 7.0) inkluderet og randomiseret 1:1 til enten dabrafenib 150 mg x 2 dagligt plus

trametinib 2 mg x 1 dagligt eller placebo. Resultaterne viste en markant forbedret RFS på 58% versus 39% efter 3 år (HR for recidiv eller død, 0.47; 95% CI 0.39–0.58; p<0.001), og en forbedret OS på 86% versus 77% (HR for død, 0.57; 95% CI 0.42–0.79; p<0.0006)(7). Senere publikationer på follow-up data har vist en 5-års RFS på 52% med dabrafenib plus trametinib og 36% med placebo (HR, 0.51; 95% CI, 0.42-0.61) og en DMFS på 65% versus 54% (HR 0.55; 95% CI, 0.44 to 0.70)(25, 27). Opdaterede overlevelsesdata har ikke været publiceret.

Kombineret CTLA-4 og PD-1 antistof

Kombinationen af ipilimumab og nivolumab har vist markante resultater inden for behandling af inoperabelt metastaserende melanom. Et fase II randomiseret dobbelt-blindet studie har undersøgt effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab overfor nivolumab plus placebo eller dobbelt placebo hos patienter med komplet reseceret stadium IV sygdom (35) (1b). I alt blev 167 patienter inkluderet og randomiseret 1:1 i de tre arme. Man fandt en signifikant RFS fordel for kombinationsbehandlingen med en HR på henholdsvis 0,40 (95% CI; 0,22-0,73) og 0,23 (95% CI; 0,13-0,41) overfor henholdsvis nivolumab og placebo.

Efterfølgende er et fase III forsøg (CheckMate 915), hvor 1833 patienter med reseceret melanom stadium IIIB-D eller IV blev randomiseret til enten nivolumab 240 mg hver anden uge plus ipilimumab 1 mg/kg hver 6. uge eller nivolumab 480 mg hver fjerde uge i et år, blevet publiceret(37). Efter 23,7 måneders follow-up fandt studiet ingen signifikant forskel i RFS de to behandlinger i mellem (HR 0,92; 95% CI; 0,77-1,09). RFS ved 24 måneder var 64,6% for kombinations behandling og 63,2% for nivolumab alene. Behandlingsrelaterede bivirkninger grad 3-4 var 32,6% for kombinations behandling og 12,8% for nivolumab alene. Studiet ændrer således ikke på klinisk praksis, hvor adjuverende behandling med enkelt stof PD-1 hæmmer er standard of care.

Patientværdier og – præferencer

Patientværdier og -præferencer vejer altid tungt i behandlingsbeslutninger. Adjuverende behandling er et tilbud om behandling til en gruppe patienter, der potentielt allerede er raske, men med en øget risiko for tilbagefald. Patientens præferencer er derfor alt afgørende for, hvorvidt der skal gives supplerende medicinsk behandling. Ved samtale informeres patienten om de forskellige behandlingsmuligheder og informeres samtidig om det alternative opfølgningsprogram såfremt patienten ikke ønsker at modtage behandling. Beslutning om hvorvidt der vælges medicinsk behandling eller kontrolforløb alene, samt hvilken behandling der vælges, tages i samarbejde mellem patient og læge ud fra risikoen for tilbagefald, patientens præferencer og risiko for toksicitet. Den endelige behandlingsplan vil således blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen, hvor man som beslutningsstøtteværktøj kan anvende Beslutningshjælper™, der er specifikt udviklet i et nationalt samarbejde til anvendelse under information om adjuverende behandling.
Flere studier er aktuelt under planlægning med henblik at afdække patienternes ønsker og risici ved den adjuverende behandling.

Rationale

Med baggrund i ovenstående litteraturgennemgang anbefales PD-1 antistofferne nivolumab eller pembrolizumab til behandling af komplet reseceret stadium III-IV melanom (A). Man har set en signifikant forbedret RFS sammenlignet med både ipilimumab og placebo og samtidig en acceptabel bivirkningsprofil.

Vurdering af den enkelte patient, komorbiditet, prognose og patientpræferencer er vigtig før opstart i adjuverende medicinsk behandling.

Specifikke subgrupper:

Kombinationsbehandling med dabrafenib og trametinib anbefales til patienter med relativ kontraindikation for immunterapi og komplet reseceret stadium III-IV melanom (A). Behandlingen har vist signifikant forbedring af RFS, DMFS og OS sammenlignet med placebo hos patienter med komplet reseceret stadium III BRAF muteret melanom. Jvnf. Medicinrådets behandlingsvejledning, baseret på foreliggende data og erfaring fra behandling af metastatisk modermærkekræft blev det vurderet at nivolumab eller pembrolizumab er de mest effektive behandlingsvalg sammenlignet med dabrafenib/trametinib (Adjuverende behandling af modermærkekræft (medicinraadet.dk)). Fagudvalget lagde vægt på en bekymring for langtidseffekten for dabrafenib/trametinib, da effektforskellen på RFS sammenlignet med placebo aftager over tid. Den aftagende effekt stemmer overens med den kliniske erfaring ved brug af dabrafenib/trametinib ved metastatisk sygdom. Samme aftagende effekt over tid ses ikke ved behandling med immunterapi ved metastatisk sygdom, hvor der ses et plateau med stabil overlevelse efter cirka to år. For patienter med stadium IV reseceret melanom foreligger der ingen data på behandling med BRAF og MEK hæmmere. Der er dog ingen baggrund for at tro at behandling med dabrafenib og trametinib ikke skulle være ligeså effektiv hos patienter med stadium IV reseceret melanom, hvorfor denne behandling kan tilbydes patienter med BRAF mutation, komplet reseceret stadium IV melanom og kontraindikationer for immunterapi(17).

Da patienter med stadium IIIA med én SN-metastase ≤ 1 mm ikke har været inkluderet i studierne på baggrund af en bedre prognose anbefales ikke adjuverende medicinsk behandling til denne patientgruppe(17). Patienter med små metastaser < 1 mm i 2 eller flere SN har været inkluderet i de kliniske studier. Disse patienter bør derfor henvises til onkologisk vurdering med henblik på, om der bør tilbydes adjuverende behandling.

Verver et al(38) har beskrevet fire risikogrupper ud fra tumorbyrde i SN på over eller under 1 mm samt ulceration. Her ses at patienter med ulceration og SN-metastase ≤ 1mm har stort set samme prognose som patienter uden ulceration og med SN > 1 mm, hvorimod patienter med ikke-ulcererede tumores og SN ≤ 1 mm har en signifikant bedre prognose. Det anbefales derfor at patienter med stadium III sygdom og ulcererede melanomer tilbydes adjuverende behandling uanset tumorbyrde i SN (D).

Patienter med satellit tumores eller in-transit metastaser har ikke været inkluderet i de kliniske studier om end det betragtes som stadium III sygdom ved tilstedeværelse af en- eller flere af disse. Da patienter med satellit tumores eller in-transit metastaser vurderes at have en tilsvarende dårlig prognose som stadium III patienter vurderes at disse skal tilbydes adjuverende behandling på lige niveau med øvrige patienter med reseceret stadium III melanom (D).

Ophør af adjuverende behandling

Adjuverende medicinsk behandling bør ophøre såfremt der kommer et histologiverificeret recidiv under behandlingen (D). Såfremt recidivet opstår inden for de første tre måneder af behandlingen, kan man ikke klart afgøre om dette allerede var tilstede forud for opstart eller hvorvidt det drejer sig om recidiv eller pseudoprogression. Medicinsk behandling kan derfor fortsætte såfremt der er mulighed for komplet resektion af metastasen såfremt denne erkendes inden for de første tre måneder af behandlingen.

Opstår der recidiv senere under behandlingen eller efter ophør af medicinsk behandling, som er resektabelt, kan der ikke tilbydes yderligere (2. linje) adjuverende behandling. I tilfælde af et ikke-operabelt recidiv skal

patienten tilbydes behandling i henhold til guidelines for ”Medicinsk behandling af ikke-operabelt melanom” (læs her).

Bemærkninger og overvejelser

De kliniske studier der ligger til grund for ovenstående anbefalinger er alle med kort opfølgning. Der afventes således yderligere follow-up data på blandt andet OS og sentoksicitet. Samtidig pågår indsamling af kliniske data i den danske onkologiske melanomdatabase, DAMMED(39). Der planlægges opgørelser af effekt og toksicitetsdata ud fra disse real-world data med henblik på at afdække potentielle risici ved behandling og eventuelle subgruppers effekt af behandling.

Adjuverende strålebehandling

4. **Adjuverende strålebehandling anbefales ikke som standardbehandling efter komplet resektion af melanom eller metastaser fra melanom (A)**

5. **Adjuverende strålebehandling kan overvejes til patienter med ikke-komplet resektion af melanom eller metastaser fra melanom såfremt der er høj risiko for komplikationer ved lokalt recidiv og/eller kontraindikationer for systemisk adjuverende behandling (B)**

6. **Adjuverende strålebehandling med 60-66 Gy/ 30-33 fr, 5 F/W kan overvejes til patienter med reseceret desmoplastisk melanom såfremt det drejer sig om melanomer med snæver/positiv resektionsmargin (< 1 cm resektionsmargin), tumortykkelse > 4 mm og/eller perineural vækst (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Disse anbefalinger bygger på et randomiseret fase 3 studie(40), 2 retrospektive opgørelser(41, 42), 2 internationale guidelines(16, 17, 43) og 2 reviews(44, 45).

I et prospektivt randomiseret fase 3 studie(40) (1b), blev 250 patienter randomiseret 1:1 mellem adjuverende strålebehandling i form af 48 Gy/20 fr sammenlignet med observation alene efter CLND. Man fandt at patienterne i observationsarmen havde signifikant øget risiko for recidiv i det opererede lymfeknudeområde (HR 0,54 (0,33–0,89); p=0,021), men der blev ikke set nogen forskel i RFS (HR 0,89 (0,65–1,22), p=0,51) eller OS (HR 1,27 (0,89-1,79); p=0,21. Samtidig så man signifikant toksicitet forbundet med strålebehandling med 22% grad 3-4 bivirkninger primært i form af smerter og fibrose, men også øget risiko for lymfødem.

Internationale guidelines(17, 43) fastslår ligeledes at man med strålebehandling mod lymfeknudestationer kan opnå en øget lokalkontrol, men at dette ikke afspejles i forlænget RFS eller OS.

To retrospektive single center studier(41, 42) (2b) har gennemgået alle patienter med desmoplastisk melanom som har været behandlet på de respektive centre gennem hhv. 14 og 20 år. Generelt fandt man at supplerende strålebehandling nedsatte risikoen for lokalrecidiv, men påvirkede ikke den generelle RFS eller OS. Patienter med tumortykkelse > 4 mm, positiv resektionsmargin (< 1 cm), perineural vækst og lokalisation i hoved-hals regionen havde størst effekt af strålebehandling.

Patientværdier og – præferencer

Patientens præferencer er altafgørende i beslutning om, hvorvidt der skal gives adjuverende strålebehandling. Evidensen er lav trods et randomiseret studie med relativt få patienter. Det peger sammen med de retrospektive studier på, at adjuverende strålebehandling kan nedsætte risikoen for lokalrecidiv, men ikke påvirke risikoen for fjern metastaser og overlevelsen. Derfor har patientens ønske om lokalkontrol stor betydning for valget. Ved samtale skal patienten informeres om de forskellige behandlingsmuligheder og risikoen for toksicitet og mulig effekt forbundet hermed og samtidig skal patienten informeres om det alternative opfølgningsprogram såfremt patienten ikke ønsker at modtage behandling. Tilbud om adjuverende medicinsk behandling skal også medinddrages. Beslutning om hvorvidt der vælges aktiv behandling eller

kontrolforløb alene, samt hvilken behandling der vælges, tages i samarbejde mellem patient og læge ud fra patientens præferencer og risiko for toksicitet. Den endelige behandlingsplan vil således blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen.

Rationale

Studier har vist at adjuverende bestråling efter lymfeknudedissektion kan reducere risikoen for recidiv i strålefeltet med op til 50%, men strålebehandling øger ikke RFS og OS(40). Lokalkontrol er generelt ikke det primære mål for behandling af melanom, og adjuverende strålebehandling anbefales derfor ikke til patienter med melanom efter komplet lymfeknuderesektion på grund af manglende forbedring af den generelle RFS og OS (A). Det kan dog overvejes til udvalgte patienter hvor lokalkontrol er kritisk (fx i hoved-hals regionen) og/eller hvor patienten ikke er kandidat til systemisk adjuverende behandling og det samtidig ikke har været muligt at opnå frie resektionsrande ved kirurgi (D).

For patienter med desmoplastiske melanomer har retrospektive opgørelser vist høj rate af lokalkontrol ved supplerende strålebehandling. Desmoplastiske melanomer har en høj lokal recidivrate, og da de ofte (ca. 40%) forekommer i hoved-hals regionen og kan have tendens til perineural spredning vurderes det at adjuverende strålebehandling med 60-66 Gy/ 30-33 fr, 5 F/W kan overvejes til udvalgte patienter med tumortykkelse > 4 mm, hvor der er snæver/positiv resektionsmargin (< 1 cm) og/eller hvor der er perineural vækst (44, 45) (D). Hos patienter med ikke-resektabel resttumor kan overvejes om de skal behandles som inoperabelt melanom i hht retningslinjer for dette(46).

Adjuverende behandling af mukosalt melanom

7. **Behandling med en PD-1 inhibitor kan tilbydes patienter med komplet reseceret mukosalt melanom med spredning til lymfeknuder eller andre organer (D)**

8. **Behandling med BRAF og MEK hæmmer (dabrafenib og trametinib) kan tilbydes til patienter med komplet reseceret mukosalt melanom med spredning til lymfeknuder eller andre organer, påvist BRAF mutation og relativ kontraindikation for immunterapi (D)**

9. **Patienter med reseceret mukosalt melanom i hoved-hals området, hvor der ikke er anden spredning, kan tilbydes adjuverende strålebehandling med 60-66 Gy/ 30-33 fr, 5 F/W (B)**

10. **Patienter med reseceret mukosalt melanom udenfor hoved-hals området, hvor der ikke er anden spredning, kan det efter individuel vurdering overvejes at tilbyde adjuverende strålebehandling med 60-66 Gy/ 30-33 fr, 5 F/W (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Meget få patienter med mukosalt melanom har været inkluderet i de kliniske fase III forsøg, som har undersøgt effekten af adjuverende behandling hos patienter med komplet reseceret stadium III-IV melanom. Derfor beror disse anbefalinger primært på ekspertvurderinger. Blot ét af de større adjuverende studier har inkluderet patienter med mukosalt melanom(8) og derudover er der publiceret et fase II adjuverende studie inkluderende udelukkende patienter med reseceret mukosalt melanom(47).

Anbefaling vedrørende adjuverende strålebehandling til patienter med reseceret mukosalt melanom baseres på retrospektive opgørelser af mindre patientgrupper og enkelte reviews (48-50). Der foreligger ikke større randomiserede kliniske undersøgelser til at underbygge disse anbefalinger og litteraturen på dette område er generelt meget begrænset primært på grund af sygdommens raritet.

Internationale guidelines er også medtaget i udarbejdelsen af eksisterende anbefalinger(51).

Adjuverende medicinsk behandling til patienter med komplet reseceret mukosalt melanom, hvor der har været spredning til lokale lymfeknuder eller fjernmetastaser:

Blot ét af de større fase III adjuverende studier(8) har inkluderet patienter med reseceret mukosalt melanom og af de i alt 906 patienter inkluderet i dette studie havde kun 29 patienter mukosalt melanom. Data for RFS i denne subgruppe er derfor ikke signifikante og kan ikke bruges til at vurdere eventuel effekt af nivolumab overfor ipilimumab. Der er ikke inkluderet patienter med mukosalt melanom i de studier der har undersøgt effekt af en given adjuverende medicinsk behandling overfor placebo(6, 7, 36).

Understøttende for anbefalingen om adjuverende PD-1 hæmmer efter resektion af stadium III mukosalt melanom er et randomiseret fase II studie, der har undersøgt effekten af toripalimab (PD-1 hæmmer) versus high-dose interferon-α2b (HDI)(47). Studiet inkluderede stadium I-III mukosalt melanom; der var kun 15 og 13 patienter med stadium III i henholdsvis gruppen for toripalimab og HDI. Subgruppeanalyse for stadium III viste bedre RFS i toripalimab gruppen sammenlignet med HDI (HR 2,723, 95% CI: 1,1-6,744).

Adjuverende strålebehandling til mukosale melanomer i hoved-hals regionen:

DAHANCA (52) har opgjort et dansk materiale, der viser, at den vigtigste prognostiske faktor er radikaliteten af resektionen (2b). Flere reviews (48-50) baseret på publicerede studier, indeholdt udelukkende ikke-randomiserede data til vurdering af dette spørgsmål (2a). Konklusionen er, at adjuverende stråleterapi reducerer risikoen for lokalt recidiv, men uden at forbedre overlevelsen. Der er ikke data der siger noget præcist om dosis og fraktionering, men doser over 54 Gy forbedrer den lokale kontrol (53) (2b). Dosis af adjuverende radioterapi bør være 60-66 Gy/ 30-33 fr, 5 F/W (B).

Adjuverende strålebehandling til mukosale melanomer udenfor hoved-hals regionen:

Litteraturen vedrørende radioterapi til mucosale melanomer uden for hoved-hals regionen er meget sparsom. Den prognostiske vigtighed af at sikre radikalitet ved det operative indgreb går dog igen (54) (2b). Det vil være sandsynligt at adjuverende radioterapi også til disse patienter vil øge lokal-kontrollen, men da evidensen er meget dårlig, er det en behandling der kan overvejes efter individuel vurdering. Dosis af adjuverende radioterapi bør også her være 60-66 Gy/ 30-33 fr, 5F/W (D).

Patientværdier og – præferencer

Patientværdier og -præferencer vejer altid tungt i behandlingsbeslutninger. Adjuverende behandling er et tilbud om behandling til en gruppe patienter, der potentielt allerede er raske, men med en øget risiko for tilbagefald. Patientens præferencer er derfor alt afgørende for, hvorvidt der skal gives supplerende medicinsk behandling. Det samme gælder for supplerende strålebehandling. Ved samtale informeres patienten om de forskellige behandlingsmuligheder og informeres samtidig om det alternative opfølgningsprogram såfremt patienten ikke ønsker at modtage behandling. Beslutning om hvorvidt der vælges aktiv behandling eller kontrolforløb alene, samt hvilken behandling der vælges, tages i samarbejde mellem patient og læge ud fra patientens præferencer og risiko for toksicitet. Den endelige behandlingsplan vil således blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen.

Rationale

Der foreligger meget sparsom evidens for denne patientgruppe med reseceret mukosalt melanom (55). Anbefaling om adjuverende medicinsk behandling af reseceret mukosalt melanom med spredning til lokale lymfeknuder eller andre organer bygger primært på erfaring fra metastatisk melanom, hvor man har set effekt af anti-PD1 inhibitorer hos denne gruppe patienter. Sammenholdt med anti-PD1 inhibitorernes effekt som adjuverende behandling for kutant melanom vurderes det2, at denne behandling kan tilbydes patientgruppen med tilsvarende mukosalt melanom, men fordele og ulemper i forhold til den meget sparsomme evidens bør diskuteres grundigt med patienten (D).

Anbefalingerne i forhold til adjuverende strålebehandling for reseceret mukosalt melanom, bygger på ældre retrospektive opgørelser og reviews samt internationale guidelines(51). Gennemgående er, at radikaliteten i indgreb er afgørende for lokalkontrol. Mukosale melanomer er ofte lokaliserede i områder, hvor radikalitet ved operation kan være vanskelig at opnå pga. tilgrænsende vitale strukturer, hvorfor lokalkontrol vurderes vigtig. Dette danner basis for anbefaling om supplerende strålebehandling til patienter med reseceret mukosalt melanom (R0/R1 resektion) uden anden spredning (B).

Patienter med mukosalt melanom og resecerede metastaser anbefales ikke lokal strålebehandling med mindre der er kontraindikationer for adjuverende medicinsk behandling. I de tilfælde må ønsket om lokalkontrol versus risikoen for sygdomsrecidiv uden for strålefeltet afvejes og grundigt diskuteres med patienten (D).

Bemærkninger og overvejelser

Det skal bemærkes at mukosale melanomer følger en anden stadieinddeling end kutane melanomer, hvorfor der i denne guideline er valgt at referere til primært tumorsite, regional lymfeknuder eller metastaser og ikke stadie.

Adjuverende behandling af okulært melanom

11. Adjuverende behandling anbefales ikke til patienter med komplet reseceret okulært melanom (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ingen større studier der undersøger effekten af adjuverende behandling til okulært melanom.

Patientværdier og – præferencer

Da der ikke er evidens for effekt af adjuverende behandling vurderes dette punkt ikke relevant i denne sammenhæng.

Rationale

Der foreligger ingen større studier, der undersøger effekten af adjuverende behandling til okulært melanom. Da evidensen for effekt for metastatisk behandling til denne patientgruppe samtidig er meget sparsom, vurderes der ikke at være baggrund for at kunne anbefale adjuverende behandling til patienter med okulært melanom.
Samtidig vil eventuel adjuverende behandling med PD-1 antistof potentielt kunne påvirke muligheden for kombinationsbehandling med ipilimumab og nivolumab såfremt der senere kommer recidiv, fx hvis der har været bivirkninger som begrænser muligheden for yderligere behandling med immunterapi.

Bemærkninger og overvejelser

Behandling af okulært melanom er generelt et felt hvor forskning og kliniske studier efterspørges i høj grad på grund af manglende effektive behandlinger.

4. Referencer

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):472-92.
2. Helvind NM, Brinch-Moller Weitemeyer M, Chakera AH, Hendel HW, Ellebaek E, Svane IM, et al. Stage-Specific Risk of Recurrence and Death From Melanoma in Denmark, 2008-2021: A National Observational Cohort Study of 25 720 Patients With Stage IA to IV Melanoma. JAMA Dermatol. 2023;159(11):1213-22.
3. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022;399(10336):1718-29.
4. Eggermont AM, Suciu S, Rutkowski P, Kruit WH, Punt CJ, Dummer R, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. Eur J Cancer. 2016;55:111-21.
5. 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.
6. 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.
7. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. The New England journal of medicine. 2017;377(19):1813-23.
8. 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.
9. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. The New England journal of medicine. 2016;375(19):1845-55.
10. Bersanelli M, Petrelli F, Buti S, Stanganelli I. Immune checkpoint inhibitors in adjuvant setting after radical resection of melanoma: a meta-analysis of the pivotal trials. Hum Vaccin Immunother. 2022;18(3):1902723.
11. Baetz TD, Fletcher GG, Knight G, McWhirter E, Rajagopal S, Song X, et al. Systemic adjuvant therapy for adult patients at high risk for recurrent melanoma: A systematic review. Cancer Treat Rev. 2020;87:102032.
12. Livingstone A, Agarwal A, Stockler MR, Menzies AM, Howard K, Morton RL. Preferences for Immunotherapy in Melanoma: A Systematic Review. Ann Surg Oncol. 2020;27(2):571-84.
13. Miller R, Walker S, Shui I, Brandtmuller A, Cadwell K, Scherrer E. Epidemiology and survival outcomes in stages II and III cutaneous melanoma: a systematic review. Melanoma Manag. 2020;7(1):MMT39.
14. Sharma R, Koruth R, Kanters S, Druyts E, Tarhini A. Comparative efficacy and safety of dabrafenib in combination with trametinib versus competing adjuvant therapies for high-risk melanoma. J Comp Eff Res. 2019;8(16):1349-63.
15. Spagnolo F, Boutros A, Tanda E, Queirolo P. The adjuvant treatment revolution for high-risk melanoma patients. Semin Cancer Biol. 2019;59:283-9.

16. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, et al. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(4):367-402.
17. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2020.
18. Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(4):510-20.
19. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UNM, Cohen GI, Hamid O, et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. J Clin Oncol. 2020;38(6):567-75.
20. Eggermont AM, Suciu S, Testori A, Santinami M, Kruit WH, Marsden J, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(31):3810-8.
21. Larkin J, Weber J, Del Vecchio M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab (CheckMate 238 trial): Reassessment of 4-year efficacy outcomes in patients with stage III melanoma per AJCC-8 staging criteria. European journal of cancer. 2022;173:285-96.
22. Grossmann KF, Othus M, Patel SP, Tarhini AA, Sondak VK, Knopp MV, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus IFNα2b or Ipilimumab in Resected High-Risk Melanoma. Cancer Discov. 2022;12(3):644-53.
23. Dummer R, Brase JC, Garrett J, Campbell CD, Gasal E, Squires M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAF(V600)-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2020;21(3):358-72.
24. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. Eur J Cancer. 2019;119:1-10.
25. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. J Clin Oncol. 2018;36(35):3441-9.
26. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2019;381(7):626-36.
27. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2020;383(12):1139-48.
28. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2021;22(5):643-54.
29. Coens C, Suciu S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(3):393-403.
30. Schadendorf D, Di Giacomo AM, Demidov L, Merelli B, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Health-related quality of life in patients with fully resected BRAF(V600) mutation-positive melanoma receiving adjuvant vemurafenib. Eur J Cancer. 2019;123:155-61.

31. Ziefle S, Egberts F, Heinze S, Volkenandt M, Schmid-Wendtner M, Tilgen W, et al. Health-related quality of life before and during adjuvant interferon-α treatment for patients with malignant melanoma (DeCOG-trial). Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md : 1997). 2011;34(4):403-8.
32. Unger JM, Darke A, Othus M, Truong TG, Khushalani N, Kendra K, et al. Effectiveness of Adjuvant Pembrolizumab vs High-Dose Interferon or Ipilimumab for Quality-of-Life Outcomes in Patients With Resected Melanoma: A Secondary Analysis of the SWOG S1404 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;9(2):251-60.
33. Bottomley A, Coens C, Mierzynska J, Blank CU, Mandalà M, Long GV, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): health-related quality-of-life results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2021;22(5):655-64.
34. Yokota K, Uchi H, Uhara H, Yoshikawa S, Takenouchi T, Inozume T, et al. Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma: Japanese subgroup analysis from the phase 3 CheckMate 238 study. J Dermatol. 2019;46(12):1197-201.
35. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2020;395(10236):1558-68.
36. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(5):522-30.
37. Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, et al. Adjuvant Therapy of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Patients With Resected Stage IIIB-D or Stage IV Melanoma (CheckMate 915). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(3):517-27.
38. Verver D, van Klaveren D, van Akkooi ACJ, Rutkowski P, Powell B, Robert C, et al. Risk stratification of sentinel node-positive melanoma patients defines surgical management and adjuvant therapy treatment considerations. Eur J Cancer. 2018;96:25-33.
39. Ellebaek E, Svane IM, Schmidt H, Haslund CA, Donia M, Hoejberg L, et al. The Danish metastatic melanoma database (DAMMED): A nation-wide platform for quality assurance and research in real-world data on medical therapy in Danish melanoma patients. Cancer Epidemiol. 2021;73:101943.
40. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(9):1049-60.
41. Oliver DE, Patel KR, Switchenko J, Parker D, Lawson DH, Delman KA, et al. Roles of adjuvant and salvage radiotherapy for desmoplastic melanoma. Melanoma Res. 2016;26(1):35-41.
42. Strom T, Caudell JJ, Han D, Zager JS, Yu D, Cruse CW, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. Cancer. 2014;120(9):1369-78.
43. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019;30(12):1884-901.
44. Ochoa CE, Joseph RW. Desmoplastic melanoma: a brief review and the efficacy of immunotherapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2019;19(3):205-7.
45. Oliver DE, Patel KR, Parker D, Delman KA, Lawson DH, Kudchadkar RR, et al. The emerging role of radiotherapy for desmoplastic melanoma and implications for future research. Melanoma Res. 2015;25(2):95-102.
46. Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, Kim DW, Algazi A, Johnson DB, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. Nature. 2018;553(7688):347-50.

47. Lian B, Si L, Chi ZH, Sheng XN, Kong Y, Wang X, et al. Toripalimab (anti-PD-1) versus high-dose interferon-α2b as adjuvant therapy in resected mucosal melanoma: a phase II randomized trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2022;33(10):1061-70.
48. Li W, Yu Y, Wang H, Yan A, Jiang X. Evaluation of the prognostic impact of postoperative adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis. BMC Cancer. 2015;15(1):758.
49. Jarrom D, Paleri V, Kerawala C, Roques T, Bhide S, Newman L, et al. Mucosal melanoma of the upper airways tract mucosal melanoma: A systematic review with meta-analyses of treatment. Head & Neck. 2017;39(4):819-25.
50. Wushou A, Hou J, Zhao YJ, Miao XC. Postoperative adjuvant radiotherapy improves loco-regional recurrence of head and neck mucosal melanoma. J Craniomaxillofac Surg. 2015;43(4):553-8.
51. Nenclares P, Ap Dafydd D, Bagwan I, Begg D, Kerawala C, King E, et al. Head and neck mucosal melanoma: The United Kingdom national guidelines. Eur J Cancer. 2020;138:11-8.
52. Lawaetz M, Birch-Johansen F, Friis S, Eriksen JG, Kiss K, Gade S, et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck in Denmark, 1982-2012: Demographic and clinical aspects. A retrospective DAHANCA study. Acta Oncol. 2016;55(8):1001-8.
53. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, DeMonte F, El-Naggar AK, Williams M, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. Cancer. 2010;116(9):2215-23.
54. Sinasac SE, Petrella TM, Rouzbahman M, Sade S, Ghazarian D, Vicus D. Melanoma of the Vulva and Vagina: Surgical Management and Outcomes Based on a Clinicopathologic Reviewof 68 Cases. J Obstet Gynaecol Can. 2019;41(6):762-71.
55. Jacques SK, McKeown J, Grover P, Johnson DB, Zaremba A, Dimitriou F, et al. Outcomes of patients with resected stage III/IV acral or mucosal melanoma, treated with adjuvant anti-PD-1 based therapy. European journal of cancer. 2024;199:113563.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget søgning i PubMed i forhold til nedenstående søgestreng og filtre. Fremfundne artikler er gennemgået for relevans. Samtidig er litteraturlisten fra "Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til adjuverende behandling af melanom" gennemgået for at sikre at der ikke er artikler i denne som ikke er inkluderet i nærværende retningslinje. Der henvises til grundig søgestreng beskrevet i denne behandlingsvejledning (læs her).
Se desuden søgestrategi i bilag 1.

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgang er foretaget ved forfatter og relevant litteratur udvalgt på baggrund af relevans.

Formulering af anbefalinger

Retningslinjen er primært udarbejdet af forfatteren. Hele retningslinjen er gennemlæst, kommenteret og godkendt af speciale ansvarlige overlæger i de 4 onkologiske centre, der behandler metastatisk melanom i Danmark.

Interessentinvolvering

Efter godkendelse i onkologigruppen har retningslinjen været til høring i DMG. Her er den godkendt af samarbejdspartnere bl.a. i form af plastikkirurger og dermatologer.

Høring

Review foretaget ved behandlingsansvarlige overlæger på de fire onkologiske afdelinger, der behandler patienter med metastatisk melanom.

- Professor Inge Marie Svane, HGH
- Overlæge Henrik Schmidt, AUH
- Overlæge Lars Bastholt, OUH
- Overlæge Adam Luczak, AAU

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er fagligt godkendt af Dansk Melanom Gruppe den 22. juni 2024.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 24. juni 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne vurderes ikke at give merudgifter i afdelingerne i forhold til det, der er klinisk praksis på nuværende tidspunkt.

Behov for yderligere forskning

Det anbefales at opgøre data på patienter der modtager systemisk adjuverende behandling med henblik på at afklare effekt og bivirkninger hos "real-world" patienter.

Forfattere og habilitet

Eva Ellebæk, Onkologi, overlæge, HGH, oprindelige version.
Christina H. Ruhlmann, overlæge, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital, revision version 1.1.
Retningslinjen er kommenteret og godkendt af DMG Onkologi Gruppen samt af DMGs øvrige videnskabelige udvalg og Forretningsudvalget.
Interessekonflikter: CHR har modtaget honorar for foredrag fra MSD, BMS, Pharmanovia; konsulenthonorar fra Astellas Pharma; funding (institutional) til kliniske forsøg fra Helsinn Healthcare SA samt Novo Nordisk Foundation.

Plan for opdatering

Retningslinjen er planlagt til opdatering i regi af DMG maj 2027.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Generelt drejer det sig om nye behandlingsmodaliteter og langtidsdata, inklusive overlevelsesdata, afventes.
Der forventes behov for generel opdatering af retningslinjen inden for de næste to år.
Derudover udfærdiges årligt en årsrapport ud fra dansk metastatisk melanom database og eventuelle resultater fra denne kan give anledning til revision af retningslinjer.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

PubMed - Lit search 2024/02/25
("randomized controlled trial"[Filter]) AND ((("2020/12/31"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ((melanoma) AND (adjuvant) AND ((nivolumab) OR (pembrolizumab) OR ((BRAF) OR (dabrafenib) OR (vemurafenib)))))
("systematic reviews"[Filter]) AND ((("2020/12/31"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ((melanoma) AND (adjuvant) AND ((nivolumab) OR (pembrolizumab) OR ((BRAF) OR (dabrafenib) OR (vemurafenib)))))
("metaanalysis"[Filter]) AND ((("2020/12/31"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ((melanoma) AND (adjuvant) AND ((nivolumab) OR (pembrolizumab) OR ((BRAF) OR (dabrafenib) OR (vemurafenib)))))
("randomized controlled trial"[Filter]) AND ((("2020/12/31"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ((melanoma) AND (adjuvant) AND ((radiotherapy) OR (radiation)))
("systematic review"[Filter]) AND ((("2020/12/31"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ((melanoma) AND (adjuvant) AND ((radiotherapy) OR (radiation)))
("metaanalysis"[Filter]) AND ((("2020/12/31"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ((melanoma) AND (adjuvant) AND ((radiotherapy) OR (radiation)))

I alt 143 artikler.
Efter fravalg af doubletter, 81 artikler.
Efter fravalg af early access, drug development, case reports, other (f.eks. editorial material, letter, meeting material, unspecified), 48 artikler til title/abstract screening.
Efter fravalg af neoadjuverende (8), stadium II (8), ikke relevante (23), var der 9 artikler tilbage til full text review.
Af de 9 artikler omhandlede 7 adjuverende ved stadium III/IV kutant melanom, 1 adjuverende behandling ved mukosalt melanom og 1 i kategorien 'other'.

Bilag 2 – Forkortelser

DMCG	Danske Multidisciplinære Cancer Grupper
RKKP	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
OS	Overall survial
RFS	Relapse free survival
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death ligand 1
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DMG	Dansk Melanom Gruppe
HRQoL	Health Related Quality of Life
CLND	Complete Lymph Node Dissection

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.