Melanom med ukendt primærtumor

– udredning, behandling og opfølgning

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
9. februar 2022 (DMG)

Administrativ godkendelse
21. februar 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 30. november 2023

INDEKSERING
DMCG, melanom uden primær tumor, melanoma of unknown primary

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
    Udredning 2
    Behandling 2
    Opfølgning 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 5
    Udredning 5
    Behandling 7
    Opfølgning 9
4. Referencer 10
5. Metode 12
6. Monitorering 13
7. Bilag 13
8. Om denne kliniske retningslinje 14

1. Anbefalinger (Quick guide)

Udredning

1. **En patient, som præsenterer sig med en metastase fra melanom uden kendt primærtumor undersøges og udredes som følger:**

    a. **Der optages grundig anamnese i forhold til tidligere hudtumorer, fjernede og evt. regredierede. Der foretages klinisk undersøgelse med fuld hudgennemgang, inklusive inspektion af hårbund, hænder-fødder og ano-genitalområde. Alle lymfeknuderegioner palperes.**

    b. **Patienten undersøges med PET/CT-skanning for om muligt at identificere primærtumor samt andre metastaser og stadieinddele patienten på sygdomstidspunktet. Anden billeddiagnostik inddrages ved behov ligesom anden klinisk undersøgelse (B).**

2. **Den histopatologiske undersøgelse af metastasen foretages efter gældende standard for patologi-undersøgelse af metastase fra melanom (B).**

Behandling

3. **Patientens behandling konfereres på MDT, når resultater af udredning foreligger (C).**

4. **Den kirurgiske behandling følger retningslinjer for behandling af makroskopisk metastatisk sygdom i henholdsvis stadium III og IV (C).**

5. **Adjuverende medicinsk behandling eller medicinsk behandling for stadie IV sygdom følger samme retningslinje, som gælder for patienter med kendt primær tumor (B).**

Opfølgning

6. **Opfølgning efter melanom med ukendt primær tumor foregår som opfølgning efter kendt primær tumor i samme stadier, og følger høj-risiko program (C).**

2. Introduktion

Melanom er en kræftsygdom, der i reglen udgår fra hud eller sjældent fra slimhinder. Antallet af patienter med melanom har været ret konstant stigende over de seneste årtier. Forekomsten i Danmark er stigende til senest 4042 nye tilfælde i 2020 (invasive og in situ kutane melanomer samlet) (1) (2c).
I Danmark har ca. 99 % af patienter med kutane melanomer en primær tumor i huden. De resterende knap ca. 1 % (2, 3) (2b, 2a) debuterer med en metastase fra et ukendt fokus (eng. melanoma of unknown primary, MUP). Tidligere var incidencen noget højere (4) (2b).

Ætiologien bag MUP er uklar. Nogle studier rejser hypotesen, at metastasen opstår pga. en ondartet transformation af ektopiske nævusceller i f.eks. en lymfeknude eller et organ, mens andre mener, at et primært kutant melanom ved et endogent medieret immunrespons spontant regredierer, dog efter at have metastaseret (5-7) (2b, 4, 2a). MUP er en klinisk udfordring fra udredning og diagnostik til behandling.

Incidensen af MUP i Danmark har været konstant lav på ca. 1 % af samtlige invasive kutane tumorer siden 2013, hvor den første kvalitetsrapport på DMD-data udkom. Sygdommen manifesterer sig oftest klinisk som en lymfeknudemetastase hos patienter i alderen 40-60 år og ses hyppigere blandt mænd end kvinder med en ratio på ca. 2:1 (2, 3, 5, 6, 8-10) (2b, 2a, 2b, 4, 2b). Dette kan muligvis skyldes, at mænd generelt er mere tilbøjelige til at overse tegnene på MM, hvorved sandsynligheden for regression af den primære læsion er øget på diagnosetidspunktet. Mænd har ligeledes en øget risiko for at udvikle MM på områder, hvor der er svært at udføre egen diagnostik, f.eks. skalp eller ryg (7) (2a).

Stadieinddelingen af MUP følger TNM-klassifikationen for MM (AJCC 8th edition), hvor den primære tumors tykkelse (mm) og eventuel ulceration angives ved T-kategorien, involvering af regionale lymfeknuder angives ved N-kategorien og fjernmetastasering angives ved M-kategorien (11) (2c).
(https://www.melanoma.sundata.dk/assets/files/Melanoma_Guidelines_TNM%20klassifikation.pdf).
Ud fra TNM-klassifikationen kan man herefter stadieinddele sygdommen fra I til IV, hvoraf stadium I og II svarer til sygdom uden spredning, stadium III svarer til sygdom med regional lymfeknudespredning og stadie IV svarer til sygdom med fjernmetastase. Patienter med MUP vil som minimum været kategoriseret som stadie III.

Spredningen fra den primære tumor sker hæmatogent eller lymfogent, og metastaser til lymfeknuder ses ved 40-60% af patienterne (3) (2a). Spredningsmønsteret, og dermed lokalisationen af MUP, afspejler kønsfordelingen. Således diagnosticeres kvinder oftest med MUP i lyskens lymfeknuder, mens mænd oftest diagnosticeres med sygdommen i halsens eller armhulernes lymfeknuder (7) (2a). Når en patient præsenterer sig med metastase i en lymfeknude, kan man reelt ikke afgøre, om det er en loko-regional metastase (stadium III) eller en fjernmetastase (stadium IV). Da førstnævnte er klart det hyppigste for melanom som helhed, klassificeres og behandles patienten derfor som stadium III. Tilsvarende, hvis metastasen sidder subkutant; her kan der være tale om en in transit metastase (stadium III), men også en fjernmetastase (stadium IV). Patienterne gives stadium ud fra det samlede billede, og klinikken er afgørende. Ovenstående har akademisk og prognostisk betydning; behandling og kontrol er den samme; se nedenfor.

Fordelingen af lymfeknudemetastaser ved MUP-stadie III (T0, N≥1, M0) er blevet opgjort i et dansk studie (4) (2b). Her fandt man, at 48% præsenterede sig med lymfeknude-metastase i aksillen, 38% med lymfeknude-metastase i lysken, mens 15% havde lymfeknude-metastase på halsen (4) (2b). I et andet af Giulliano et al. tilsvarende arbejde fandt man, at ca. 52% havde spredning til én enkelt lymfeknude, mens de resterende 48% havde spredning til to eller flere lymfeknuder (5) (2b). I systematiske reviews beskrives ligeledes hyppigere aksillære lymfeknudemetastaser frem for inguinale eller cervikale (3, 7) (2a, 2a).

For MUP-stadie IV (T0, Nany, M≥1) viste et studie, at en tredjedel af patienterne havde én fjernmetastase, mens to tredjedele havde to eller flere fjernmetastaser [4] (2b). 10% havde metastaser til hud, subcutis, eller ikke-regionale lymfeknuder (M1a), 8% havde lungemetastaser (M1b) mens de resterende 82% havde fjernmetastasering til anden lokalisation (M1c) (7. AJCC klassifikation) (4) (2b).

Der er ingen randomiserede studier, der sammenligner kirurgi vs. medicinsk behandling vs. kirurgi i kombination med medicinsk behandling.

Formål

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

Patientgruppen

Patientgruppen omfatter alle melanompatienter, som diagnosticeres med melanom med ukendt primærtumor.

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, som har med melanompatienter at gøre.

3. Grundlag

Udredning

1. **En patient, som præsenterer sig med en metastase fra melanom uden kendt primærtumor undersøges og udredes som følger:**

    a. **Der optages grundig anamnese i forhold til tidligere hudtumorer, fjernede og evt. regredierede. Der foretages klinisk undersøgelse med fuld hudgennemgang, inklusive inspektion af hårbund, hænder-fødder og ano-genitalområde. Alle lymfeknuderegioner palperes.**

    b. **Patienten undersøges med PET-CT-skanning for om muligt at identificere primærturmor samt andre metastaser og stadieinddele patienten på sygdomstidspunktet. Anden billeddiagnostik inddrages ved behov ligesom anden klinisk undersøgelse (C).**

2. **Den histopatologiske undersøgelse af metastasen foretages efter gældende retningslinjer for patologi-undersøgelse af metastase fra melanom (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Se nedenfor.

Udredning forgår ved:

a. Biopsitagning, enten grovnål eller excisionsbiopsi, fra metastase mhp. diagnostik inkl. genanalyse

b. Indhente (hud)anamnese og objektiv undersøgelse fra top til tå

c. Udføre PET/CT-skanning og evt. CT-skanning af cerebrum (CT-C) (C)

Diagnosen MUP stilles på baggrund af patologisk verificeret metastase fra biopsimateriale fra f.eks. hud, subcutis eller lymfeknude enten som grovnåls- eller excisionsbiopsi.

Udredningen for MUP foregår i kræftpakkeforløb og inkluderer:

Anamnese
Grundig anamneseoptagelse med specielt fokus på eventuelle tidligere fjernede tumores i huden. Data fra Patobank kan give nyttige oplysninger. Revision af et præparat kan være indiceret (12, 13) (2b, 5).
Der spørges ind til:

- Nyt modermærke eller ændring af størrelse, farve eller form af eksisterende modermærke

- Ubehag, svie, smerter og kløe i et eksisterende modermærke
- Blødning eller sårdannelse i et modermærke uden forudgående traume
- Er et modermærke svundet (regression)
- Symptomer fra slimhinderelaterede forandringer, fx fra øje, mundhule, luftveje, mave-/tarmkanal, kønsdele og urinveje.

Tidligere fjernede elementer i huden, som kan have sammenhæng med den aktuelle metastase, kan revurderes af patolog (12, 13) (2b, 5).

Objektiv undersøgelse
Der anbefales vanlig klinisk undersøgelse iht. *'Klinisk Undersøgelse'*. Det indebærer bl.a. systematisk gennemgang af huden fra top til tå, inklusive hårbund. Palpation af hud/underhud for kutane eller subkutane forandringer. Palpation af lymfeknudestationer på halsen, i begge armhuler og begge lysker.

Genanalyse
Efter rekvisition kan *BRAF*-genanalyse udføres på det patologiske materiale fra metastatisk væv samt immunhistokemisk undersøgelse mhp. fremstilling PD-L1 ekspression. Disse markører kan have betydning for valg af medicinsk behandling. Indikation for genanalyse kan evt. stilles ved fælles MDT-konference*)*.

BRAF-mutation og PD-L1-liganden ses ved hhv. 50-60 % og 35 % af MM udgående fra huden og er et muligt mål for medicinsk behandling, om end PD-L1 ekspression ikke direkte kan oversættes til forventet effekt af blokerende behandling (14-17) (2b,1b). BRAF er et muligt target mens PD-L1 analysen er mere vejledende for behandlingsvalget. Endvidere glider PDL-1 analysen mere og mere ud internationalt, men indikation for genanalysen kan evt. stilles ved fælles MDT-konference.

Billeddiagnostik
^{18}F-FDG-positron emission tomografi-computer tomografi (PET-CT) udføres med henblik på at opdage en eventuel primærtumor samt stadieinddeling af sygdommen med udredning af eventuel organinvolvering (12) (2b).

I et dansk studie fra 2017 (18) (2c) viste det sig, at af 526 scanninger udført var 130 PET- positive (25%), 365 (69%) PET-negative og 28 (5%) havde uklare fund. Sensitiviteten var 89%, specificiteten 92%, positiv og negative prædiktiv værdi var 78%, og hhv. 97%. Således høj negativ prædiktiv værdi, men også relativ hyppige falsk positive fund, hvilket kan forårsage unødig bekymring og yderligere undersøgelser (18) (2c).

Et nyere dansk studie fra 2021 (19) (2b) bekræfter ovenstående tal; af 243 udførte scanninger var 25 PET-positive (18 %). Numbers-needed-to-scan for at detektere fjernrecidiv af melanom-sygdom var 13 patienter opereret for regional metastaserende melanom. Sensitiviteten var 100%, specificiteten 94.7%, positiv og negativ prædiktiv værdi var hhv. 74,4% og 100%. 4,5% var falsk positive. Tilbagefald af sygdom toppede ved 7 måneder (19) (2b).

Begge overstående studier omhandler brugen af PET-CT i opfølgningsprotokollen. Der findes sparsomme studier vedr. baseline-PET-CT. En Cochrane analyse [20] præsenterer data fra tre studier publiceret i perioden 2007-2012 (21-23) (2b, 2b, 2b) på patienter defineret som høj-risiko-patient for lymfeknudemetastase forud for

sentinel node-undersøgelse, hvor der er vist en lavere sensitivitet og lignende specificitet ift. de ovennævnte danske studier.

Patienter med stadium IV eller inoperabelt stadium III undersøges med magnetisk resonans (MR) skanning (alternativt computer-tomografi (CT) skanning) af cerebrum for at udelukke spredning til hjernen, idet op til en tredjedel af samtlige patienter med metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet har en hjernemetastase (14).

Det anbefales ikke længere at udføre rutinemæssig omfattende undersøgelser mhp at på at finde en primærtumor i form af f.eks. oftalmoskopi, otoskopi, rhino-laryngoskopi, sigmoideoskopi og cystoskopi. Det samme gælder gynækologisk undersøgelse ved kvindelige patienter. Det skyldes, at udbyttet for at finde en primær tumor er for lille sammenlignet med det store antal af dyre, tidskrævende og potentielt ubehagelige undersøgelser, patienten skal udsættes for (12) (2b), og som udsætter tidespunktet for opstart af relevant antineoplastisk behandling. I visse tilfælde kan enkelte af ovennævnte undersøgelser dog fortsat være relevante i udredningsforløbet, men dette bør hvile på en konkret klinisk vurdering i det enkelte tilfælde (4, 13) (2b, 5).

Andre lande som vi sammenligner os med, f.eks. Tyskland, har taget ovenstående undersøgelser ud af deres standard melanom-udredningsforløb (24) (2c).

Patientværdier og – præferencer

MUP er en sjælden tilstand, og der er derfor begrænset litteratur tilgængeligt. Det formodes, vurderet ud fra klinisk erfaring, at patienterne er interesseret i grundig udredning, ligesom patienter med kendt primærtumor i samme sygdomsstadier.

Rationale

Rationalet bag retningslinjen kommer fra erfaringer fra retrospektive studier (case reports/cohorter) og enkelte oversigtsartikler. Endvidere ekstrapoleres fra retningslinjer for melanom med kendt primærtumor i samme stadier.

Behandling

3. **Behandling af en færdigudredt MUP-patient kan med fordel vurderes ved en MDT-konference med tilstedeværelse af minimum en onkolog og en plastikkirurg. Med fordel kan konferencens faglighed styrkes ved tilstedeværelse af en patolog, en radiolog samt en nuklear mediciner (D).**

4. **Behandlingen er enten kirurgisk, medicinsk eller en kombination af begge (B).**

5. **Adjuverende og metastatisk medicinsk behandling følger samme retningslinje, som gælder for patienter med kendt primær tumor (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Det anbefales, at MUP-patienter vurderes ved en konference med tilstedeværelse af et multidisciplinært team bestående af minimum en onkolog og en plastikkirurg, når oplysninger om histologi og PET-CT skanning foreligger. Sygdommen kan alt efter stadie behandles kirurgisk, medicinsk eller ved en kombination af disse. Behandlingen tilpasses den enkelte patient ud fra en konkret faglig vurdering fra begge specialer.

En patient med MUP er prognostisk ikke dårligere stillet end en patient med kendt primærtumor.
I et dansk studie er den 5-års melanom-specifikke overlevelse for MUP-patienter tidligere estimeret til 46% for stadie III og 16% for stadie IV (4) (2b). For patienter med kendt primær tumor er tallene 49% for stadie III og 18% for stadie IV (5, 6) (2b,4). Internationale studier viser en tendens til bedre overlevelse blandt patienter med MUP (25-28) (2b,2b, 2b). Mange af disse studier anvender data fra før indførslen af immunterapi, og prognosen er formentlig bedre for denne patientgruppe i dag.

Siden ovenstående studier har man udviklet den medicinske behandling af melanom i stadie IV og effekt på tumor er beskrevet i op til 60-70 % af patienterne (29) (2b). Som et nyt behandlingsprincip anvendes såvel immunterapi som targeteret behandling også som adjuverende behandling efter kirurgisk fjernelse af MUP. Adjuverende medicinsk behandling reducerer tilbagefaldsrisikoen efter kirurgisk fjernelse af stadie III/IV-melanom (29) (2b). På nuværende tidspunkt er der ikke randomiserede studier, der sammenligner kirurgi med medicinsk behandling eller med en kombination af kirurgi og medicinsk behandling. Det er derfor en kompleks opgave at finde den rette behandling for hver patient. I forhold til medicinsk behandling henvises til DMG retningslinjerne vedrørende *Adjuverende behandling af melanom* samt *Onkologisk behandling af inoperabel metastatisk melanom* (hhv. https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/melanom/adjuverende-behandling-af-melanom/ og https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/melanom/onkologisk-behandling-af-inoperabel-metastatisk-melanom/).

Et nyligt dansk populationsbaseret studie (30) (2c) med 80 MUP-patienter diagnosticeret i 2014 og 2016, og som var skønnet ikke-operable, fandt ingen forskel i den overordnede overlevelse efter indførslen af medicinsk behandling for stadie-matchede MUP-patienter sammenlignet med patienter med kendt primærtumor. Studiet indikerer, at stadie-matchede MUP-patienter har sammenlignelig prognose som patienter med kendt primærtumor (30) (2c). Der er behov for flere studier med større materialestørrelse for at sammenligne overlevelsen mellem MUP-patienter og patienter med kendt primær tumor, også patienter som er operable og/eller som får adjuverende terapi.

Patientværdier og – præferencer

MUP er en sjælden tilstand, og der er derfor begrænset litteratur tilgængeligt. Det formodes, vurderet ud fra klinisk erfaring, at patienterne er interesseret i radikal operation og adjuverende medicinsk terapi i de fleste tilfælde, ligesom patienter med kendt primærtumor i samme sygdomsstadier.

Rationale

Rationalet bag retningslinjen kommer fra erfaringer fra retrospektive studier (case reports/cohorter) og enkelte oversigtsartikler. Endvidere ekstrapoleres fra retningslinjer for melanom med kendt primærtumor i samme stadier.

Opfølgning

6. Opfølgning efter melanom med ukendt primær tumor foregår som opfølgning efter kendt primær tumor i samme stadier, og følger høj-risiko program (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Opfølgningen efter den primære behandling er den samme som for melanom med kendt primærtumor i stadium III eller IV. Aktuelt er dette bedst beskrevet i Sundhedsstyrelsens pakkeforløb for modermærkekræft (31), men en samlet retningslinje er under udarbejdning.

Størstedelen af recidiverende melanomtilfælde diagnosticeres inden for to år, hvor gennemsnittet for mænd og kvinder er hhv. syv og otte måneder (6) (4). Patienter med MUP følges i kontrolforløb ligesom patienter med kendt primærtumor med kliniske kontroller hver 3. måned de første to år, herefter hver 6. måned til i alt fem år. Desuden foretages PET-CT efter 0, 6, 12, 24 og 36 måneder. Andre individualiserede kontrolforløb kan også tilrettelægges den enkelte patient. Kontrolforløbet udføres enten på plastikkirurgisk eller onkologisk afdeling. Herefter anbefales, at patienten overgår til selvkontrol i samarbejde med egen læge i yderligere 5 år.

Patientværdier og – præferencer

MUP er en sjælden tilstand, og der er derfor begrænset tilgængelig litteratur. Det formodes, vurderet ud fra klinisk erfaring, at patienterne er interesseret i grundig opfølgning ligesom patienter med kendt primærtumor i samme sygdomsstadier.

Rationale

Rationalet bag retningslinjen kommer fra erfaringer fra retrospektive studier (case reports/cohorter) og enkelte oversigtsartikler. Endvidere ekstrapoleres fra retningslinjer for melanom med kendt primærtumor i samme stadier.

4. Referencer

1. RKKP, D. Dansk Melanom Database - National Årsrapport. 2019 01-07-2020; Available from: https://www.sundhed.dk/content/cms/30/57130_dmd_aarsrapport_2019_endelig-version-anonymiseret.pdf.
2. Verver, D., et al., Treatment of melanoma of unknown primary in the era of immunotherapy and targeted therapy: A Dutch population-based study. Int J Cancer, 2020. 146(1): p. 26-34.
3. Boussios, S., et al., Melanoma of unknown primary: New perspectives for an old story. Crit Rev Oncol Hematol, 2021. 158: p. 103208.
4. Rødgaard, J.C., et al., Do melanoma patients with melanoma of unknown primary have better survival than patients with melanoma of known primary? European Journal of Plastic Surgery, 2018. 41(2): p. 229-232.
5. Giuliano, A.E., H.S. Moseley, and D.L. Morton, Clinical aspects of unknown primary melanoma. Ann Surg, 1980. 191(1): p. 98-104.
6. Shenoy, B.V., L. Fort, 3rd, and S.P. Benjamin, Malignant melanoma primary in lymph node. The case of the missing link. Am J Surg Pathol, 1987. 11(2): p. 140-6.
7. Kamposioras, K., et al., Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol, 2011. 78(2): p. 112-26.
8. Kalialis, L.V., K.T. Drzewiecki, and H. Klyver, Spontaneous regression of metastases from melanoma: review of the literature. Melanoma Res, 2009. 19(5): p. 275-82. (review)
9. Song, Y. and G.C. Karakousis, Melanoma of unknown primary. J Surg Oncol, 2019. 119(2): p. 232-241. (review)
10. Lange, J.R., et al., Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. J Clin Oncol, 2007. 25(11): p. 1363-8.
11. Keung, E.Z. and J.E. Gershenwald, The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert Rev Anticancer Ther, 2018. 18(8): p. 775-784.
12. Tos, T., H. Klyver, and K.T. Drzewiecki, Extensive screening for primary tumor is redundant in melanoma of unknown primary. J Surg Oncol, 2011. 104(7): p. 724-7.
13. Ribero, S., et al., Unknown Primary Melanoma: Worldwide Survey on Clinical Management. Dermatology, 2016. 232(6): p. 704-707.
14. Simonsen, L.T., et al., Immunotherapy for patients with malignant melanoma and brain metastases. Ugeskr Laeger, 2019. 181(24). (review)
15. Kaunitz, G.J., et al., Melanoma subtypes demonstrate distinct PD-L1 expression profiles. Lab Invest, 2017. 97(9): p. 1063-1071.
16. Kjeldsen, J.W., M. Donia, and I.M. Svane, Cancer immunotherapy. Ugeskr Laeger, 2018. 180(21). (review)
17. Larkin, J., et al., Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med, 2019. 381(16): p. 1535-1546.
18. Vensby, P.H., et al., The value of FDG PET/CT for follow-up of patients with melanoma: a retrospective analysis. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2017. 7(6): p. 255-262.
19. Helvind, N. M., et al., Routine PET-CT scans provide early and accurate recurrence detection in asymptomatic stage IIB-III melanoma patients. Eur J Surg Oncol 2021, in press.
20. Dinnes, J., et al., Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2019. Issue 7. Art. No.: CD012806.

21. Maubec, E., et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. Melanoma Research 2007;17(3):147–54.
22. Singh, B. et al.. Melanoma Research 2008;18(5):346–52.
23. Wagner, T., et al., Routine FDG PET-CT in patients with a high-risk localized melanoma has a high predictive positive value for nodal disease and high negative predictive value for the presence of distant metastases. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology 2012;26 (11):1431–5.
24. AWMF. Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Association of the Scientific Medical Societies in Germany 2020 [07.06.2021]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLl_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.
25. Scott JF, Conic RZ, Thompson CL, Gerstenblith MR, Bordeaux JS. Stage IV melanoma of unknown primary: A population-based study in the United States from 1973 to 2014. J Am Acad Dermatol. 2018 Aug;79(2):258-265.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.021. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580859; PMCID: PMC6050094.
26. Bae JM, Choi YY, Kim DS, Lee JH, Jang HS, Lee JH, Kim H, Oh BH, Roh MR, Nam KA, Chung KY. Metastatic melanomas of unknown primary show better prognosis than those of known primary: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Acad Dermatol. 2015 Jan;72(1):59-70.
27. Weide B, Faller C, Elsässer M, Büttner P, Pflugfelder A, et al. (2013) Melanoma Patients with Unknown Primary Site or Nodal Recurrence after Initial Diagnosis Have a Favourable Survival Compared to Those with Synchronous Lymph Node Metastasis and Primary Tumour. PLOS ONE 8(6): e66953.
28. Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):535-41.
29. Soerensen, A.V., et al., Improved Progression-Free Long-Term Survival of a Nation-Wide Patient Population with Metastatic Melanoma. Cancers (Basel), 2020. 12(9).
30. Ellebaek, E., et al., The real-world outcome of metastatic melanoma: Unknown primary vs. known cutaneous. Int J Cancer, 2019. 145(11): p. 3173-3174.
31. Sundhedsstyrelsen, Pakkeforløb for Modermærkekræft i huden. 2020. (juridisk)
32. Cancer Council Australia: Clinical Guidelines Network [17.06.21]: Available from: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma
33. Journal of American Academy of Dermatology: Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma [17.06.21]: Available from: https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)32588-X/fulltext

5. Metode

MUP-retningslinjen er udarbejdet i 2021 af en arbejdsgruppe under DMG.
Arbejdet er adapteret (B) til en dansk, klinisk kontekst, idet MUP er en sjælden tilstand og der derfor findes begrænset tilgængelig litteratur og guidelines på området.

Litteratursøgning

Retningslinjen er adapteret efter en bred litteratursøgning vha. PubMed og Embase.
Vi har inddraget essentielle, relevante referencer om MUP (case reports, cohorte-studier og systematiske reviews). Det nyeste inkluderede systematiske review er fra 2021, og i vores seneste, opdaterede søgning er der ikke fundet nyere relevante studier, der kan supplere retningslinjens evidensgrundlag.
Desuden er der ekstrapoleret fra retningslinjer for melanom med kendt primærtumor i samme stadier og sammenholdt med det aktuelle opfølgningsprogram for MUP.
Endvidere har vi gennemgået bl.a. guidelines fra Australien [32] og USA [33], men litteraturen er begrænset i disse retningslinjer. Vi har sammenholdt denne retningslinje med den tyske guideline (2020) [24].

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgang er foretaget ved retningslinjens forfattere og relevant litteratur er udvalgt på baggrund af relevans for dansk, klinisk kontekst.

Formulering af anbefalinger

Retningslinjen er formuleret, gennemlæst, kommenteret og godkendt af samtlige forfattere.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patientinvolvering i arbejdet med retningslinjen.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er godkendt af DMG 2021.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen.

Behov for yderligere forskning

Der er behov for yderligere forskning på området fx med prospektive studier på tværs af centre på nationalt plan, idet der er begrænset tilgængelig litteratur.

Forfattere

- Mona Sharghbin, Reservelæge, Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

- Andreas E. Krag, PhD, Reservelæge, Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Emir Hasanbegovic, Afdelingslæge, Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Lars Bjørn Stolle, post-graduat klinisk lektor, overlæge, PhD, Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Lisbet Rosenkrantz Hølmich, professor, overlæge, dr.med. Plaststikkirurgisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital, Københavns Universitet. Ingen interessekonflikter.

6. Monitorering

I Dansk Melanom Database registreres patientdata vedr. MUP, herunder biopsimetode, hvem der har foretaget biopsien, excisionsafstand, lokalisation af tumor samt SN og metastaser.
Parametrene er indikatorer, der monitoreres i Dansk Melanom Database, og det tilstræbes, at indikatorerne er anført i 95 % af alle melanomtilfælde.

Der valideres årligt i DMD.

7. Bilag

Denne kliniske retningslinje har ingen bilag.

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.