Kirurgisk behandling og udredning af melanom med stadium IV sygdom

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
14. september 2023 (DMG)
Administrativ godkendelse
19. oktober 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 15.september 2025

INDEKSERING
Melanom, kirurgi, stadium IV, DMCG

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Behandling 2
Udredning 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 5
Behandling 5
Udredning 11
4. Referencer 14
5. Metode 20
6. Monitorering 22
7. Bilag 23
8. Om denne kliniske retningslinje 26

1. Anbefalinger (Quick guide)

Behandling

Medicinsk onkologisk behandling af melanompatienter med stadium IV sygdom er førstevalg. https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/melanom/onkologisk-behandling-af-inoperabel-metastatisk-melanom/.

1. **Patienter med få, resektable fjernmetastaser bør vurderes af et multidisciplinært team (MDT) mhp. mulighed for kirurgisk resektion (C)**

2. **Patienter med symptomgivende (fjern)metastaser kan vurderes på en MDT med henblik på tilbud om eventuel pallierende behandling såsom kirurgisk resektion, strålebehandling mm (C)**

3. **Patienter med komplet kirurgisk resektion af stadium IV melanom vurderes på en MDT med henblik på tilbud om adjuverende behandling (B)**

Udredning

4. **Ved mistanke om debut eller recidiv af fjernmetastaser bør dette bekræftes ved biopsi (D)**

5. **BRAF mutationsstatus og PD-L1 status bør foreligge inden henvisning til onkologisk afdeling. PD-L1 bestemmes på metastasevæv og må højst være 3 mdr. gammel. BRAF status kan om nødvendigt bestemmes på væv fra primærtumor (D)**

6. **Ved debut af stadium IV sygdom bør patienten have foretaget helkrops PET-CT skanning (B)**

7. **Ved klinisk mistanke om nyopstået hjernemetastase bør MR skanning prioriteres frem for CT-skanning (B)**

8. **Patienter bør få målt LDH på tidspunktet for diagnosticering af stadium IV sygdom (D)**

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Formålet med denne specifikke retningslinje er at beskrive den anbefalede kirurgiske behandling af fjernmetastaser hos patienter med melanom og komme med forslag til udredning og behandling af denne patientgruppe. Det konkrete formål med kirurgisk behandling af fjernmetastaser fra melanom kan være med intenderet kurativt sigte, alternativt palliation, hvis førstnævnte ikke er muligt. Tumorbiologi og omhyggelig patientselektion spiller en tungtvejende rolle ved beslutning om kirurgisk behandling af stadium IV melanom. På nuværende tidspunkt findes ikke sikre data for, hvilke specifikke patienter, der har gavn af kirurgi.
Historisk set har kirurgisk resektion i ganske særligt udvalgte tilfælde været den eneste behandlingsmulighed til forbedring af overlevelsen og til palliation. Den nye æra med væsentlig mere effektive systemiske behandlinger har gjort, at behandlingen af metastatisk melanom er blevet mere kompleks, og i takt hermed er kirurgiens rolle ændret.

Patientgruppe

Patientgruppen som denne retningslinje omhandler, er patienter med stadium IV melanom, dvs patienter med melanom med *fjern*metastaser. (Fjernmetastaser, er metastaser, som er uden for det loko-regionale område; disse er lymfogen spredning og klassificeres som stadium III).

En række patienter vil på trods af operation for lavere stadium senere udvikle metastatisk melanom og ca. 25 - 45 patienter vil om året debutere med stadium IV sygdom (1). De organer, sygdommen hyppigst metastaserer til, er lymfeknuder, lunger, lever og hjerne, men også metastaser til knogler, og andre organer, samt muskler og bindevæv ses.

I Danmark er 5-års overlevelsen for patienter med stadium IV melanom 40% (1). Prognosen er bedre, hvis der kun er metastasering til huden eller til ikke-regionære lymfeknuder, end hvis der er spredning til indre organer, og hvis niveauet af laktat dehydrogenase (LDH) er normalt (2-4).
Data på danske patienter viser at overlevelsen stiger, således at patienter diagnosticeret med fjern-metastaser på diagnosetidspunktet klarer sig væsentligt bedre i 2015 end tidligere (1).

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.
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, der arbejder med melanomsygdom.

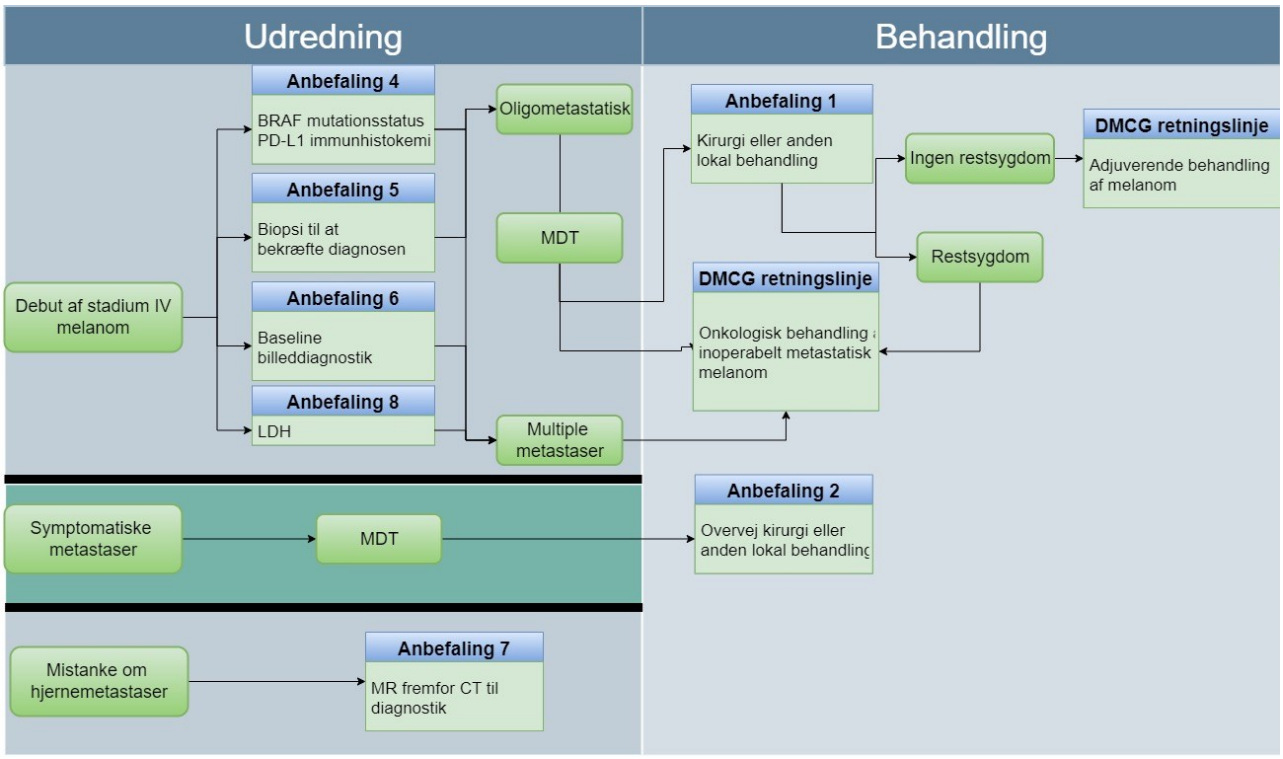
Definitioner

Oligometastatisk sygdom

Der opereres ofte med begrebet oligometastatisk sygdom hos patienter med melanom. Begrebet er ikke veldefineret men benyttes, når der er tale om metastatisk sygdom der er begrænset i både antallet af steder med metastaser og i det totale antal af metastaser. Undertiden bruges det til at afgrænse patienter med metastatisk melanom hvor det, i hvert fald i princippet, er muligt at behandle (synlig) sygdom med lokale behandlinger. I denne retningslinje er der primært omtalt kirurgi som lokal behandling, men der er også andre muligheder for lokal behandling af metastaser såsom strålebehandling eller elektrokemoterapi. Der henvises til DMCGs retningslinje "Kirurgisk behandling af lokoregionale melanommetastaser" for uddybning af dette (5). Endeligt kan medicinsk behandling med BRAF/MEK inhibitorer anvendes som behandling af symptomatiske metastaser hos de patienter, som har en BRAF V600 mutation.

Debulking eller cytoreductive surgery

Ved debulking menes en reduktion af så meget af massen (volumen) af en tumor som muligt, dog uden at have til hensigt at fjerne alt tumorvæv. Det opnås normalt ved kirurgisk fjernelse. Debulking omtales også som cytoreductive surgery.



3. Grundlag

Behandling

Medicinsk onkologisk behandling af melanompatienter med stadium IV sygdom er førstevalg. https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/melanom/onkologisk-behandling-af-inoperabel-metastatisk-melanom/.

1. **Patienter med få, resektable fjernmetastaser bør vurderes af et multidisciplinært team (MDT) mhp. mulighed for kirurgisk resektion (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Patienter med stadium IV metastastisk melanom havde tidligere en median overlevelse på 6-9 måneder. Gennem det seneste årti har nye systemiske behandlingsmuligheder med immunterapi og targeteret terapi med BRAF/MEK hæmmere ført til forbedret overlevelse (6, 7). Imidlertid er der dog stadig en gruppe patienter, som ikke responderer på den systemiske behandling(6, 7).
I de amerikanske (8) og europæiske(9) melanom guidelines anbefales det at overveje komplet kirurgisk resektion hos patienter med stadie IV melanom, der har oligometastatisk sygdom (8). Såfremt det er muligt at foretage komplet resektion kan denne patientgruppe også tilbydes adjuverende systemisk behandling. I et systematisk review med meta-analyse fra 2022 (10) omhandlende kurativ metastasektomi hos melanompatienter fandt man en overlevelsesgevinst ved metastasektomi (10). Denne effekt var signifikant for alle lokalisationer – lunge, viscerale og hjernemetastaser. Det var også muligt at vise - men dog ikke justere for – at følgende variable kunne påvirke overlevelsen: alder, længere sygdomsfrit interval, LDH niveau, multiple steder for organmetastaser (i forhold til et enkelt organ), multiple metastaser (i forhold til en enkelt metastase). Der er således en (stor) risiko for selektionsbias i denne meta-analyse.

Evidens for overlevelsesgevinst ved metastasektomi

Der er gjort en litteratursøgning efter studier, der omhandler overlevelse i relation til metastasektomi hos patienter med melanomsygdom. Studierne er listet i tabel 1 sidst i retningslinjen. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, der prospektivt har undersøgt værdien af en intervention med metastasektomi i forhold til en relevant kontrolgruppe. Der er dog mange retrospektive studier, der har vist en overlevelsesgevinst i gruppen af patienter der har fået foretaget metastasektomi.

Selektionsbias

I flere solide cancere har man overvejet, om det er muligt at opnå langtidsoverlevelse hos gruppen af patienter, der udvikler et lille antal metastatiske læsioner, dvs oligometastatisk sygdom, hvis alle disse læsioner fjernes med fx kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling. Der er dog en helt oplagt mulighed for selektionsbias i retrospektive opgørelser, hvis man sammenligner patienter der grundet co-morbiditet, sygdomsudbredelse og tumorbiologi ikke er kandidater til metastasektomi med patienter, der er kandidater til

metastasektomi. Disse to patientgrupper vil helt oplagt have en anden overlevelse uanset om de får foretaget metastasektomi eller ej. Man har dog forsøgt at justere for vigtige faktorer i flere retrospektive studier.

For eksempel var der i studiet fra Meyer et al (11) påvist en overlevelsesgevinst ved komplet resektion (R0) i forhold til den gruppe, der kun fik foretaget ikke-komplet resektion (R1/R2). Denne overlevelsesgevinst var også signifikant i en multivariat regressionsanalyse, hvor man justerede for antallet af metastaser. For specifikt at se på muligheden for selektionsbias i de patienter, der har fået foretaget metastasektomi, har Nelson et al (4) foretaget et matched-pair studie. Patienterne var i dette studie matchet med hensyn til sygdomsbyrde (antallet af metastaser) og sygdomsfrit interval og opdelt i metastasektomi eller ikke-metastasektomi. Man fandt en overlevelsesgevinst ved metastasektomi. Det er også værd at bemærke, at i dette specifikke studie var langt de fleste patienter i *begge* grupper også behandlet med immunterapi. I et retrospektivt studie fra Bello et al (12) har man undersøgt værdien af metastasektomi efter påbegyndt behandling med checkpoint-hæmmere. I en multivariat analyse var det her også muligt at påvise en overlevelsesgevinst ved komplet metastasektomi, selv efter justering for sygdomsbyrden.

Adskillige multicenterforsøg og andre observationsstudier, udført stort set før æraen med mere effektiv systemisk terapi, rapporterede forbedret overlevelse efter fuldstændig resektion af stadium IV melanommetastaser hos nøje udvalgte patienter (13-16). Generelt har patienter med længere sygdomsfrit interval, indolent sygdom, færre metastatiske steder og metastatisk sygdom, der kan fjernes fuldstændigt, de bedste resultater.

I det prospektive SWOG 9430 fase II forsøg (13) undersøgte man værdien af komplet resektion af metastaser hos patienter med stadie IV melanomsygdom. Efter en median opfølgning på 5 år, recidiverede 91 % af patienterne med en median recidivfri overlevelse på 5 måneder. På trods af den høje forekomst af recidiv var den gennemsnitlige samlede overlevelse 21 måneder med en 4-årig OS på 31% hos patienter med fuldstændigt resecerede melanommetastaser. Disse data understøtter tidligere offentliggjorte resultater, der viser forbedrede overlevelsesresultater ved kirurgisk resektion.

I et stort (n = 14034) databasestudie fra 2019 (17) har man undersøgt effekten af metastasektomi hos patienter med stadie IV melanom. Der var i dette studie muligt at justere for kendte confoundere såsom komorbiditet, alder, lokalisation og øvrig behandling. Det var muligt at påvise, at selv efter justeringen var der en overlevelsesgevinst ved kirurgi. Selvom patienterne i et større omfang var sammenlignelige, var studiet ikke randomiseret, og det er fortsat muligt at der er en oplagt overlevelsesfordel ved at være resektabel, fx tumorbyrden som der ikke er kontrolleret for i dette studie, og at dette kan forklare i hvert fald en del af den forholdsvis store overlevelsesgevinst der blev påvist. I hele kohorten blev der påvist en forskel i 5-års overlevelse fra 6,5% til 16,2% i gruppen der undergik metastasektomi. Der var en overlevelsesgevinst i alle undergrupper der blev undersøgt, dvs. M1a til M1c og i undergrupperne med hjerne, knogle og levermetastaser.

Det prospektive, randomiserede fase III forsøg MMAIT-IV (15) evaluerede effektiviteten af en allogen melanomvaccine, canvaxin, plus bacille calmette-guerin (BCG) sammenlignet med BCG og placebo. Inden randomiseringen, gennemgik alle patienter komplet resektion af deres metastatiske sygdom, som kunne være op til og inklusive fem steder med metastaser. Dermed er gruppen naturligvis selekteret i forhold til at kunne opereres. Selvom forsøget var negativt, idet der ikke var nogen forskel i overordnet eller sygdomsfri

overlevelse mellem canvaxin-BCG- og BCG-placebogrupper, var undersøgelsen bemærkelsesværdig ved, at den rapporterede den hidtil bedste OS i kontekst af kirurgisk resektion, med mere end 40% 5-års OS og mere end 30 % 10-årig OS i begge behandlingsarme. Dette studie tyder på, at kirurgisk resektion hos patienter med resektabelt stadium IV melanom er forbundet med bedre overlevelse, end hvad der har været historisk rapporteret.

Opfølgningsdata fra MSLT-I, et prospektivt fase III forsøg, har rapporteret om patienter, der gennemgik resektion af deres stadium IV melanom(14). Langtidsresultater fra dette forsøg viste, at 397 af de 1970 (20 %) patienter udviklede fjernmetastaser. Af de patienter, der udviklede fjernrecidiv fik 55 % foretaget metastasektomi med eller uden konventionel systemisk terapi. De patienter, der var udvalgt til at blive opereret for deres sygdom havde en forbedret 4-års OS over de patienter, der gennemgik behandling med systemisk terapi alene (henholdsvis 21 % vs. 7 %).

Debulking af metastatisk melanom

En anden faktor forbundet med postoperativ overlevelse er fuldstændighed af resektion. Komplet kirurgisk resektion, dvs. fjernelse af al metastatisk sygdom, resulterer i bedre resultater i forhold til palliativ eller cytoreduktiv kirurgi. Wong et al. viste, at for patienter med M1a eller M1b melanom, der gennemgik komplet resektion (R0), var deres 5-årige overlevelsesrate 28% (2). Ingen patienter, der gennemgik ufuldstændig resektion (R1/R2) overlevede længere end 5 år. I I et andet studie, var den mediane OS for komplet vs inkomplet resektion henholdsvis 17 måneder og 6 måneder (11).

Et mere nutidigt studie fra Moffitt Cancer Center undersøgte 54 patienter med melanom-metastaser til gastrointestinalkanalen, der blev opereret fra 2007 til 2013 (18). Patienter, der gennemgik kurativ resektion havde en median OS, der ikke blev nået i forhold til 9,5 måneder i den palliative operationsgruppe. Ved multivariat analyse, var resektion uden tegn på sygdom (P = 0,012) og tilstedeværelsen af en enkelt metastase (P = 0,031) forbundet med forbedret OS. Disse data er fra før man havde mulighed for mere effektiv medicinsk behandling, og hvorvidt det i samme omfang som tidligere er nødvendigt med en R0 resektion er ikke helt klart. I samme tråd er det blevet foreslået, at man af palliative årsager kan overveje kirurgi. Det er blevet foreslået at debulking, udover at reducere kræftbyrden, kan mindske de immunsuppressive virkninger af melanom – og derved virke synergistisk med immunterapier (19).

Salvage metastasektomi

Der er publiceret enkelte studier omkring værdien af metastasektomi *efter* systemisk behandling (20). I et retrospektivt kohortestudie fra 2021 fandt man en overlevelsesgevinst i gruppen, der kunne blive tilbudt en komplekt kurativ resektion efter systemisk behandling(20). Der er aktuelt publiceret en studieprotokol, der i et randomiseret forsøg (SUMMIST trial) vil undersøge værdien af metastasektomi i gruppen af patienter med partiel respons og stable disease ved behandling med immunterapi (21).

Gentagen metastasektomi

Patienter, som får foretaget komplet resektion af metastatisk sygdom, har fortsat høj risiko for recidiv. For dem, der får recidiv efter et sygdomsfrit interval, kan man overveje igen at tilbyde metastasektomi hos udvalgte patienter. I et studie fra 1999, dvs fra før moderne systemisk behandling, foretog man komplet kirurgisk resektion af fjernmetastaser på 211 patienter. Ud af disse udviklede 62% recidiv. Patienter, der var i stand til at

gennemgå endnu en metastasektomi, havde en median samlet overlevelse på 18,2 måneder sammenlignet med 5,9 måneder for patienter, der blev behandlet nonoperativt.

Metastasektomi for M1a sygdom

Ifølge AJCC version 8 (22) omfatter M1a sygdom metastaser til huden, bindevæv og/eller ikke regionale lymfeknuder. Idet kirurgisk resektion hos patienter med M1a metastaser er mere tilgængeligt, er det mere sandsynligt at denne patientgruppe i det hele taget vil blive tilbudt kirurgisk resektion end patienter med M1b til M1d sygdom (17). Der er flere retrospektive studier, der har vist at komplet kirurgisk resektion af M1a sygdom øger overlevelsen (3, 12, 14, 17). Ved kirurgisk resektion af metastaser opfattes det som tilstrækkeligt at opnå mikroskopisk fri margin, i modsætning til de mere omfattende 1 til 2 cm margin der benyttes ved primære melanomer. I modsætning til nodalt lokal-recidiv er der ingen studier der har klarlagt værdien af komplet exairese i forhold til extirpation af relevante metastatiske lymfeknuder, om end visse forfattere har anbefalet exairese fremfor ”cherry picking” (23).

Metastasektomi for M1b sygdom

M1b sygdom er i AJCC version 8 (22) defineret som patienter med metastaser til lungerne. Lungerne er et af de hyppigste steder for metastaser for patienter med melanom og udgør op til 40% af stadium IV patienter.

Der er flere retrospektive studier, der har demonstreret en forlænget overlevelse for patienter der har undergået komplet metastasektomi sammenlignet med patienter der ikke har undergået komplet metastasektomi for patienter i M1b sygdom (17, 24-29). Der er påvist en betydeligt øget overlevelse for de patienter, hvor det var muligt at udføre komplet resektion i modsætning til inkomplet resektion af lungemetastaser (10). Overlevelsesgevinsten ved komplet metastasektomi var forsat signifikant efter justering for antallet af lungemetastaser og størrelsen af største metastase. Yderligere faktorer, der indebærer en øget overlevelse i denne patientgruppe, er langt sygdomsfrit interval (>36 måneder) og få metastaser i lungerne (25).

Metastasektomi for M1c sygdom

Gruppen af patienter med M1c sygdom er meget forskelligartet og omfatter alle patienter med non-CNS viscerale metastaser uden for lungerne (22). Dette omfatter således metastaser til gastrointestinalkanalen - hyppigst tyndtarmen (2) - , leveren, milten, pancreas, binyren og knogler m.m..

Der er flere retrospektive studier, der har demonstreret en forlænget overlevelse for patienter der har undergået metastasektomi sammenlignet med patienter, der ikke har undergået metastasektomi for patienter med M1c sygdom (17, 18, 30-41). Dette gælder også for metastaser til lever (16, 42) særligt hvis der er foretaget komplet resektion (16).

Metastasektomi for M1d sygdom

Risikoen for hjernemetastaser ved melanom stiger med sygdommens varighed. Hos patienter med metastatisk sygdom, men uden hjerneinvolvering, fandt man i et studie fra 2011, at 20 til 30 procent af patienterne havde hjernemetastaser påvist efter et år og 30 til 40 procent efter tre år (43). Hyppigheden af hjernemetastaser under melanombehandling kan dog være faldende, sandsynligvis på grund af behandling med checkpoint-

hæmmer-immunterapi og målrettede terapier (44); CNS-involvering repræsenterer dog stadig en vigtig klinisk udfordring.
Firs procent af melanom hjernemetastaser er supratentoriale, mens 15 procent er infratentoriale eller leptomeningeale, og 5 procent er placeret i hjernestammen (45).

Førstevalgsbehandling af asymptomatiske hjernemetastaser er immunterapi (se https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/melanom/onkologisk-behandling-af-inoperabel-metastatisk-melanom /)

Der er flere retrospektive studier, der viser en overlevelsesgevinst ved kirurgisk og/eller stereotaktisk strålebehandling af hjernemetastaser (46-51). Selve kombinationen af stereotaktisk stråle behandling med immunterapi er i 2019 blevet gennemgået i et systematisk review (52) og et retrospektivt studie (53), hvor man fandt en bedre effekt ved kombinationsterapi. Helhjernebestråling anbefales ikke længere som førstevalg til behandling af melanommetastaser til hjernen i de europæiske guidelines (9). Mere specifikt anbefales (9), at man overvejer kirurgi eller stereotaktisk behandling af få (op til 5) og mindre læsioner (< 3cm). Herudover skal man huske at overveje behandling med binyrebarkhormon for at mindske det sekundære hjerneødem (9). I Danmark foreligger der en national klinisk retningslinje fra 2018 (54) for behandling af hjernemetastaser, og hvor man på relevant neuro-onkologisk MDT diskutere muligheden for kirurgisk og/eller stereotaktisk behandling ved hjernemetastaser, særligt når de er symptomatiske.

Overordnede faktorer der kan underbygge beslutningen om metastasektomi

Der er i flere studier undersøgt hvilke patientgrupper, der har haft størst overlevelsesgevinst af metastasektomi. Det er således i flere studier påvist, at patienter med få eller kun en metastase har en større overlevelsesgevinst af metastasektomi (2-4, 14, 18, 24, 26, 27, 29, 33, 55). Ligeledes er der flere studier, der har vist, at patienter med M1a sygdom, der undergår metastasektomi, har en bedre prognose end de øvrige M-stadier (2-4). Der er ligeledes vist en bedret overlevelse blandt patienter, hvor det er lykkedes at foretage en komplet resektion i modsætning til en inkomplet resektion (debulking) (3, 56, 57).nogle . Der er også nogle studier der viser en vis betydning af tiden til recidiv, idet længere tid til fjernrecidiv, i visse studier vist uafhængigt af metastasektomi, kan føre til øget overlevelse (14, 25, 27, 36, 58).

Metastasektomi i kombination med systemisk terapi såsom immunterapi og targeteret behandling

De fleste citerede studier er på historiske kohorter, der i stort omfang har fået mindre effektiv systemisk terapi i deres behandlingsforløb. Der er dog også flere nyere studier, der har undersøgt værdien af metastasektomi i kombination med mere effektiv systemisk behandling. I disse retrospektive studier har man uafhængigt af den systemiske terapi fortsat været i stand til at påvise en overlevelsesgevinst af komplet kirurgisk resektion af melanommetastaser (4, 10, 12, 17, 18, 20, 34, 35, 56, 59).

Patientværdier og – præferencer

Patientpræferencer vil være individuelle. Nogle patienter vil være forbeholdne overfor kirurgi, eller patienten kan foretrække mindre radikal kirurgi. Dette ud fra individuelle forhold som komorbiditet, samt bekymringer i forhold til risici ved kirurgien, hvoraf nerveskader og lymfødem ofte er de risici, der som får patienter til at

fravælge kirurgi. Andre patienter efterspørger operativ fjernelse af metastaser, særligt dem, som kan ses eller mærkes.

Rationale
Målet med behandlingen er at give patienten den optimale overlevelse med den bedst mulige livskvalitet.

Bemærkninger og overvejelser
Det seneste årtis nye systemiske behandlingsmuligheder med immunterapi og targeteret terapi har ført til forbedret overlevelse, og det må forventes, at en del patienter med stadium IV melanom vil kunne få gavn af kombineret medicinsk og kirurgisk behandling.
Endelig vil der være en gruppe patienter, som ikke responderer på den systemiske behandling, og hvor kirurgi kan være eneste behandlingstilbud.

2. Patienter med symptomgivende (fjern)metastaser kan vurderes på en MDT med henblik på tilbud om eventuel pallierende behandling såsom kirurgisk resektion, strålebehandling mm (C)

Litteratur og evidensgennemgang
Palliativ lokal behandling
Det anbefales i både de europæiske og amerikanske guidelines at overveje kirurgisk resektion i palliativt øjemed hos patientgruppen med udbredt metastatisk sygdom (8, 9). Der er flere mindre, retrospektive studier omhandlende metastatisk melanom, der indikerer, at der kan være en palliativ gevinst ved metastasektomi (30, 60-64). Det er blevet foreslået særligt at overveje palliativ kirurgi ved symptomer såsom smerter, enten lokale eller som følge af tryk på nerver, ved blødning, tarmobstruktion, ulcererende, lugtende tumorer eller inficeret tumorvæv. I denne guideline er der primært omtalt kirurgi som lokal behandling, men der er også andre muligheder for lokal behandling af metastaser såsom elektrokemoterapi og stereotaktisk strålebehandling. Der henvises til DMGs retningslinje ”Kirurgisk behandling af lokoregionale melanommetastaser” for uddybning af dette (5).

3. Patienter med komplet kirurgisk resektion af stadium IV melanom vurderes på en MDT med henblik på tilbud om adjuverende behandling (B)

Litteratur og evidensgennemgang
Der foreligger separat DMCG retningslinje for adjuverende behandling af stadium III-IV melanom, der er komplet kirurgisk reseceret, hvortil der henvises (65). (se *https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/melanom/adjuverende-behandling-af-melanom/*)

Udredning

4. Ved mistanke om debut eller recidiv af fjernmetastaser bør dette bekræftes ved biopsi (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Biopsi

Ved mistanke om fjernmetastase bør diagnosen bekræftes ved en biopsi. Afhængigt af lokalisation kan dette enten være en excisionsbiopsi eller en nålebiopsi. Hvis muligt anbefales grovnål frem for finnål for at sikre sig tilstrækkeligt materiale til undersøgelse for BRAF mutationsstatus og PD-L1 ekspression. Beslutningen om at udrede i det hele taget bør tages i samråd med patienten.

5. BRAF mutationsstatus og PD-L1 status bør foreligge inden henvisning til onkologisk afdeling. PD-L1 bestemmes på metastasevæv og må højst være 3 mdr. gammel. BRAF status kan om nødvendigt bestemmes på væv fra primærtumor (D)

Litteratur og evidensgennemgang

BRAF og PD-L1 undersøgelse

Den systemiske, onkologiske behandling, vil afhænge af BRAF mutationsstatus og tilstedeværelsen eller fraværet af PD-L1 expression i metastatisk tumorvæv. PD-L1 kan variere over tid og undersøgelsen bør udføres på metastatisk væv, der er fjernet / biopteret højst 3 måneder før opstart af systemisk behandling. BRAF kan om nødvendigt bestemmes på væv fra primærtumor og her er ingen tidskrav, da mutationen anses for stabil. Der henvises i øvrigt til følgende DMCG guidelines: "Onkologisk behandling af inoperabel metastatisk melanom" (66) og "Adjuverende behandling af melanom" (65).(*https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dmg/dmg_mmm_adm.godk_120819.pdf og https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/melanom/adjuverende-behandling-af-melanom/*).

6. Ved debut af stadium IV sygdom bør patienten have foretaget helkrops PET-CT skanning (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Hos patienter med stadium IV melanom er det ved debut vigtigt at fastlægge sygdomsudbredelsen så nøjagtigt som muligt, for at kunne tage stilling til behandlingsmuligheder. I de amerikanske og europæiske guidelines anbefales udredning med diagnostisk CT med eller uden PET/CT når patienter debuterer med stadium IV melanom (8). I de amerikanske guidelines (NCCN) anbefales enten MR eller CT skanning af patienter ved debut af stadie IV sygdom (8). I de europæiske guidelines (EORTC) fra 2022 anbefales MR skanning (med kontrast) af hjernen ved debut af stadium IV sygdom (9).

En metaanalyse fra 2011 sammenlignede den diagnostiske værdi af bl.a. PET-CT og CT skanning, og fandt at PET-CT er overlegen ved diagnostik af fjernmetastaser. PET-CT havde den højeste sensitivitet (80%, 95% CI

53% - 93%), specificitet (87%, 95% CI 54% - 97%), og diagnostiske odds ratio (25,23, 95% CI 3.58 - 198.7) mod 51% (24% - 76%) 69% (30% - 92%) og OR 2.29 (0.34 - 14.98) for CT-skanning alene.

Op til en tredjedel af patienter, som får konstateret stadium IV melanom er rapporteret at have hjernemetastaser på diagnosetidspunktet (67). I et dansk arbejde fra 2013 blev fundet asymptomatiske hjernemetastaser hos 80 (12%) af 697 patienter, som blev screenet for hjernemetastaser med CT skanning før systemisk behandling for metastaserende melanom (68). Samtidig er patienter, der diagnosticeres med hjernemetastaser, hyppigt patienter med melanom, da melanom hyppigt metastaserer til hjernen (67, 69). I et studie fra 2014 sammenlignede man CT med kontrast med MR med kontrast og fandt en sensitivitet på 95% for CT og 100% for MR til diagnostik af hjernemetastaser (70). Til sammenligning har man i et studie fra 2014 vist, at PET-CT kun var i stand til at detektere 1 ud af 7 bekræftede hjernemetastaser (71).

Der henvises til retningslinjen for lokoregional recidiv for længere gennemgang af billeddiagnostisk modaliteter ved metastatisk melanom (5). Det bemærkes dog, at ved klinisk mistanke om lymfeknudemetastaser vil UL af relevante region være mere optimalt, for mistanke om hjernemetastaser vil MR være mere optimalt og ved mistanke om lungemetastaser vil en diagnostisk CT være mere optimalt til detektion af metastaser (udføres i reglen sammen med PET). Alle disse undersøgelser skal naturligvis kun overvejes, hvis det skønnes at have behandlingsmæssig konsekvens.

Patientværdier og – præferencer

Patientens primære interesse må være så nøjagtig diagnostik som muligt. Men ved gentagne skanninger kan patienten bekymre sig om den radioaktive bestråling, som er større ved PET-CT end ved CT alene. Imidlertid skønnes dette reelt ikke-relevant, når patienten har en livstruende sygdom.

Rationale

Målet med behandlingen er at give patienten den optimale overlevelse med den bedst mulige livskvalitet.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger.

7. Ved klinisk mistanke om nyopstået hjernemetastase bør MR skanning prioriteres frem for CT-skanning (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ubehandlede hjernemetastaser forringer overlevelsen. Det anbefales i de amerikanske guidelines (NCCN) at man udfører MR skanning af hjernen ved selv minimale symptomer/mistanke om på CNS involvering (8). Man kan også overveje at udføre CT af hjernen, men MR skanning bliver betragtet som mere sensitiv til diagnostik af hjernemetastaser (72).

Patientværdier og – præferencer

Ingen bemærkninger.

Rationale
Ubehandlede metastaser kan forringe overlevelsen og patientens livskvalitet.

Bemærkninger og overvejelser
En retningslinje om opfølgning efter primær behandling af kutant melanom er under udarbejdelse.

8. Patienter bør få målt LDH på tidspunktet for diagnosticering af stadium IV sygdom (D)

Litteratur og evidensgennemgang
Niveauet af LDH er både en vigtig prognostisk faktor og nødvendig for stadieinddeling af stadium IV sygdom i henhold til AJCC 8 (22). Således kan man underinddele M1a til M1d i henholdsvis (0) og (1) afhængigt af om der er forhøjelse af LDH. Således vil en patient i stadium M1a med forhøjet LDH være i stadium M1c(1).

4. Referencer

1. DM G. Årsrapport DMG 2021. 2021.
2. Wong JH, Skinner Ka Fau - Kim KA, Kim Ka Fau - Foshag LJ, Foshag Lj Fau - Morton DL, Morton DL. The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent melanoma. (0039-6060 (Print)).
3. Hena Ma Fau - Emrich LJ, Emrich Lj Fau - Nambisan RN, Nambisan Rn Fau - Karakousis CP, Karakousis CP. Effect of surgical treatment on stage IV melanoma. (0002-9610 (Print)).
4. Nelson DA-OX, Fischer TD, Graff-Baker AN, Dehal A, Stern S, Bilchik AJ, et al. Impact of Effective Systemic Therapy on Metastasectomy in Stage IV Melanoma: A Matched-Pair Analysis. (1534-4681 (Electronic)).
5. DMCG. Kirurgisk behandling af lokoregionale melanommetastaser. 2022.
6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2019;381(16):1535-46.
7. Wolchok JA-O, Chiarion-Sileni VA-O, Gonzalez R, Grob JA-OX, Rutkowski PA-O, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. (1527-7755 (Electronic)).
8. NCCN. NCCN Guidelines with evidence blocks version 2. 2022.
9. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. Eur J Cancer. 2022;170:256-84.
10. Wankhede D, Grover S. Outcomes After Curative Metastasectomy for Patients with Malignant Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2022;29(6):3709-23.
11. Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. Cancer. 2000;89(9):1983-91.
12. Bello DM, Panageas KS, Hollmann T, Shoushtari AN, Momtaz P, Chapman PB, et al. Survival Outcomes After Metastasectomy in Melanoma Patients Categorized by Response to Checkpoint Blockade. Ann Surg Oncol. 2020;27(4):1180-8.
13. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, Warneke JA, Vetto JT, Redman BG, et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. Cancer. 2011;117(20):4740-06.

14. Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Roses DF, et al. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). Ann Surg Oncol. 2012;19(8):2547-55.
15. Faries MB, Mozzillo N, Kashani-Sabet M, Thompson JF, Kelley MC, DeConti RC, et al. Long-Term Survival after Complete Surgical Resection and Adjuvant Immunotherapy for Distant Melanoma Metastases. Ann Surg Oncol. 2017;24(13):3991-4000.
16. Faries MB, Leung A, Morton DL, Hari D, Lee JH, Sim MS, et al. A 20-year experience of hepatic resection for melanoma: is there an expanding role? J Am Coll Surg. 2014;219(1):62-8.
17. Elias ML, Behbahani S, Maddukuri S, John AM, Schwartz RA, Lambert WC. Prolonged overall survival following metastasectomy in stage IV melanoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(9):1719-25.
18. Prabhakaran S, Fulp Wj Fau - Gonzalez RJ, Gonzalez Rj Fau - Sondak VK, Sondak Vk Fau - Kudchadkar RR, Kudchadkar Rr Fau - Gibney GT, Gibney Gt Fau - Weber JS, et al. Resection of Gastrointestinal Metastases in Stage IV Melanoma: Correlation with Outcomes. (1555-9823 (Electronic)).
19. Tyrell R, Antia C, Stanley S, Deutsch GB. Surgical resection of metastatic melanoma in the era of immunotherapy and targeted therapy. Melanoma Manag. 2017;4(1):61-8.
20. Li AT, Vakharia K, Lo SN, Varey AHR, Carlino MS, Saw RPM, et al. Survival Outcomes of Salvage Metastasectomy After Failure of Modern-Era Systemic Therapy for Melanoma. Ann Surg Oncol. 2021;28(11):6109-23.
21. Holmberg CJ, Katsarelias D, Jespersen H, Carneiro A, Elander NO, Helgadottir H, et al. Surgery of metastatic melanoma after systemic therapy - the SUMMIST trial: study protocol for a randomized controlled trial. Acta Oncol. 2021;60(1):52-5.
22. Edge S. AJCC cancer staging manual 8th ed. New York: Springer; 2017.
23. Martinez SR, Young SE. A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. Cancer Treat Rev. 2008;34(7):614-20.
24. Chua TC, Scolyer RA, Kennedy CW, Yan TD, McCaughan BC, Thompson JF. Surgical management of melanoma lung metastasis: an analysis of survival outcomes in 292 consecutive patients. Ann Surg Oncol. 2012;19(6):1774-81.
25. Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? Br J Cancer. 2000;83(5):569-72.
26. Neuman HB, Patel A, Hanlon C, Wolchok JD, Houghton AN, Coit DG. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. Ann Surg Oncol. 2007;14(10):2847-53.

27. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller CC, 3rd, Burfeind WR, Jr., Tyler DS, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133(1):104-10.
28. Schuhan C, Muley T, Dienemann H, Pfannschmidt J. Survival after pulmonary metastasectomy in patients with malignant melanoma. Thorac Cardiovasc Surg. 2011;59(3):158-62.
29. Younes R, Abrao FC, Gross J. Pulmonary metastasectomy for malignant melanoma: prognostic factors for long-term survival. Melanoma Res. 2013;23(4):307-11.
30. Agrawal S, Yao Tj Fau - Coit DG, Coit DG. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. (1068-9265 (Print)).
31. Branum GD, Seigler HF. Role of surgical intervention in the management of intestinal metastases from malignant melanoma. (0002-9610 (Print)).
32. Collinson FJ, Lam Tk Fau - Bruijn WMJ, Bruijn Wm Fau - de Wilt JHW, de Wilt Jh Fau - Lamont M, Lamont M Fau - Thompson JF, Thompson Jf Fau - Kefford RF, et al. Long-term survival and occasional regression of distant melanoma metastases after adrenal metastasectomy. (1534-4681 (Electronic)).
33. Colman MW, Kirkwood Jm Fau - Schott T, Schott T Fau - Goodman MA, Goodman Ma Fau - McGough RL, 3rd, McGough RL, 3rd. Does metastasectomy improve survival in skeletal melanoma? (1473-5636 (Electronic)).
34. Deutsch GB, Flaherty DC, Kirchoff DD, Bailey M, Vitug S, Foshag LJ, et al. Association of Surgical Treatment, Systemic Therapy, and Survival in Patients With Abdominal Visceral Melanoma Metastases, 1965-2014: Relevance of Surgical Cure in the Era of Modern Systemic Therapy. (2168-6262 (Electronic)).
35. Flaherty DC, Deutsch Gb Fau - Kirchoff DD, Kirchoff Dd Fau - Lee J, Lee J Fau - Huynh KT, Huynh Kt Fau - Lee DY, Lee Dy Fau - Foshag LJ, et al. Adrenalectomy for Metastatic Melanoma: Current Role in the Age of Nonsurgical Treatments. (1555-9823 (Electronic)).
36. Gutman H, Hess KR, Kokotsakis JA, Ross MI, Guinee VF, Balch CM. Surgery for abdominal metastases of cutaneous melanoma. World J Surg. 2001;25(6):750-8.
37. Mittendorf EA, Lim SJ, Schacherer CW, Lucci A, Cormier JN, Mansfield PF, et al. Melanoma adrenal metastasis: natural history and surgical management. Am J Surg. 2008;195(3):363-8; discussion 8-9.
38. Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Walsh D, Karakousis CP. Gastrointestinal metastases from malignant melanoma. Surg Oncol. 1995;4(2):105-10.
39. Ryu SW, Saw R, Scolyer RA, Crawford M, Thompson JF, Sandroussi C. Liver resection for metastatic melanoma: equivalent survival for cutaneous and ocular primaries. J Surg Oncol. 2013;108(2):129-35.

40. Sanki A, Scolyer RA, Thompson JF. Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results. Eur J Surg Oncol. 2009;35(3):313-9.
41. Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM, Haigh PI, Stern SL, Wanek L, et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? Ann Surg Oncol. 2001;8(8):658-62.
42. Aubin JM, Rekman J, Vandenbroucke-Menu F, Lapointe R, Fairfull-Smith RJ, Mimeault R, et al. Systematic review and meta-analysis of liver resection for metastatic melanoma. Br J Surg. 2013;100(9):1138-47.
43. Chiarion-Sileni V, Guida M, Ridolfi L, Romanini A, Del Bianco P, Pigozzo J, et al. Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide- and dacarbazine- based regimens. Br J Cancer. 2011;104(12):1816-21.
44. Deutsch GB, Tyrell R, Yost S, Deutsch MB, Barkhoudarian G, Kelly DF, et al. Predicting the incidence and timing of central nervous system disease in metastatic melanoma: Implications for surveillance and preventative therapy. J Am Acad Dermatol. 2018;78(2):419-21.
45. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer Control. 2009;16(3):248-55.
46. Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. Cancer. 2011;117(8):1687-96.
47. Fell DA, Leavens ME, McBride CM. Surgical versus nonsurgical management of metastatic melanoma of the brain. Neurosurgery. 1980;7(3):238-42.
48. Miller D, Zappala V, El Hindy N, Livingstone E, Schadendorf D, Sure U, et al. Intracerebral metastases of malignant melanoma and their recurrences--a clinical analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2013;115(9):1721-8.
49. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. J Clin Oncol. 2004;22(7):1293-300.
50. Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. J Neurosurg. 2000;93(1):9-18.
51. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med. 1990;322(8):494-500.
52. Lehrer EJ, Peterson J, Brown PD, Sheehan JP, Quinones-Hinojosa A, Zaorsky NG, et al. Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data. Radiother Oncol. 2019;130:104-12.

53. Rauschenberg R, Bruns J, Brutting J, Daubner D, Lohaus F, Zimmer L, et al. Impact of radiation, systemic therapy and treatment sequencing on survival of patients with melanoma brain metastases. Eur J Cancer. 2019;110:11-20.
54. SST. National klinisk retningslinje for behandling af hjernemetastaser. 2018.
55. Andrews S, Robinson L, Cantor A, DeConti RC. Survival after surgical resection of isolated pulmonary metastases from malignant melanoma. Cancer Control. 2006;13(3):218-23.
56. Forschner A, Eichner F, Amaral T, Keim U, Garbe C, Eigentler TK. Improvement of overall survival in stage IV melanoma patients during 2011-2014: analysis of real-world data in 441 patients of the German Central Malignant Melanoma Registry (CMMR). J Cancer Res Clin Oncol. 2017;143(3):533-40.
57. Kanatsios S, Melanoma Project M, Li Wai Suen CSN, Cebon JS, Gyorki DE. Neutrophil to lymphocyte ratio is an independent predictor of outcome for patients undergoing definitive resection for stage IV melanoma. J Surg Oncol. 2018;118(6):915-21.
58. Weide B, Elsasser M, Buttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. Br J Cancer. 2012;107(3):422-8.
59. Medina BD, Choi BH, Rodogiannis KG, Moran U, Shapiro RL, Pavlick A, et al. Metastasectomy for melanoma is associated with improved overall survival in responders to targeted molecular or immunotherapy. J Surg Oncol. 2020;122(3):555-61.
60. Hao XS, Li Q, Chen H. Small bowel metastases of malignant melanoma: palliative effect of surgical resection. Jpn J Clin Oncol. 1999;29(9):442-4.
61. Shenoy S, Cassim R. Metastatic melanoma to the gastrointestinal tract: role of surgery as palliative treatment. (0043-3284 (Print)).
62. Oredsson S, Ingvar C Fau - Strömblad LG, Strömblad Lg Fau - Jönsson PE, Jönsson PE. Palliative surgery for brain metastases of malignant melanoma. (0748-7983 (Print)).
63. Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. Arch Surg. 1996;131(9):975-9; 9-80.
64. Wornom IL, 3rd, Smith JW, Soong SJ, McElvein R, Urist MM, Balch CM. Surgery as palliative treatment for distant metastases of melanoma. Ann Surg. 1986;204(2):181-5.
65. DMCG. Adjuverende behandling af melanom. 2021.
66. DMCG. Onkologisk behandling af inoperabel metastatisk melanom. 2019.

67. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. Neuro Oncol. 2017;19(11):1511-21.
68. Zukauskaite R, Schmidt H, Asmussen JT, Hansen O, Bastholt L. Asymptomatic brain metastases in patients with cutaneous metastatic malignant melanoma. Melanoma Res. 2013;23(1):21-6.
69. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. (1042-3680 (Print)).
70. Jouvet JC, Thomas L, Thomson V, Yanes M, Journe C, Morelec I, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequences compared with 18 FDG PET-CT, CT and superficial lymph node ultrasonography in the staging of advanced cutaneous melanoma: a prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(2):176-85.
71. Cachin F, Miot-Noirault E, Gillet B, Isnardi V, Labeille B, Payoux P, et al. (123)I-BZA2 as a melanin-targeted radiotracer for the identification of melanoma metastases: results and perspectives of a multicenter phase III clinical trial. J Nucl Med. 2014;55(1):15-22.
72. Goulart CR, Mattei TA, Ramina R. Cerebral melanoma metastases: a critical review on diagnostic methods and therapeutic options. ISRN Surg. 2011;2011:276908.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er taget udgangspunkt i europæiske (9) og amerikanske guidelines (8). Herudover er der udført litteratursøgninger på ordene ”metastasectomy” and ”melanoma.

Litteraturgennemgang

David Hebbelstrup Jensen og Grethe Schmidt har udført litteraturgennemgangen, og der er lagt vægt på engelske studier og guidelines, der omhandler kirurgisk behandling af stadium IV melanom. Dette er foretaget i samarbejde med retningslinjegruppen under Kirurgisk udvalg i Dansk Melanom Gruppe.
Se bilag 1 for primær litteratur omhandlende metastasektomi for stadie IV melanompatienter.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er primært vurderet David Hebbelstrup Jensen og Grethe Schmidt i samarbejde med retningslinjegruppen under Kirurgisk udvalg i Dansk melanom Gruppe.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patienter og/eller andre ikke-DMCG'ere involveret i udarbejdelsen.

Høring

Internt review i Kirurgisk Udvalg i Dansk Melanom Grupper. Derefter review i patologisk, Onkologisk og Dermatologisk Udvalg inden retningslinje er sendt til høring og godkendelse i RKKP.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Er godkendt i DMG den 14. september 2023 (se ovenstående høringsproces).
Administrativ godkendelse:
Godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 19. oktober 2023.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke, at ovenstående vil medføre betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Der foreligger aktuelt ingen randomiserede kliniske forsøg der har undersøgt værdien af metastasektomi. Dette gælder både som behandling inden eventuel systemisk terapi, som stand-alone-terapi, eller som salvage behandling, eller i kombination med neoadjuverende systemisk terapi.

Forfattere og habilitet

- David Hebbelstrup Jensen, 1. reservelæge, Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter
- Grethe Schmidt, overlæge, Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres om 2 år.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Der er et ønske om at få bedre overblik over, hvor mange der bliver tilbudt kirurgisk behandling af oligometastatisk sygdom, og om der er regionale forskellige i dette og om dette har sammenhæng med forskelle i overlevelse.

Plan for audit og feedback

Der har ikke været tradition for systematisk overvågning af den kirurgiske behandling af stadium IV melanom. Det er muligt at registrere i Dansk Melanom Database, men dækningsgraden er ukendt, og der er ingen indikatorværdi tilknyttet.

7. Bilag

Bilag 1 – Primær litteratur omhandlende metastasektomi for stadie IV melanompatienter

Tabel 1

Forfatter	Studie periode	Type af studie	Antal patienter der fik total kirurgisk resektion	Metastatisk sted	Sammenligning
Agrawal et al (30)	1977–1997	Retrospektivt	19	M1c – GI kanalen	
Andrews et al (55)	1988–2005	Retrospektivt	25	M1a, M1b og M1c	
Bello et al (12)	2003–2017	Retrospektivt	150	M1a, M1b, M1c og M1d	
Branum et al (31)	1970-1989	Retrospektivt	36	M1c	
Chua et al (24)	1984 - 2010	Retrospektivt	234	M1b	
Collinson et al (32)	1987 - 2004	Retrospektivt	13	M1b og M1d	
Colman et al (33)	1988 - 2010	Retrospektivt	18	M1c	
Davies et al (46)	1986 - 2004	Retrospektivt	330	M1d – brain metastases	
Deutsch et al (34)	1969 - 2014	Retrospektivt	392	M1c	
Elias et al (17)	2004 - 2015	Retrospektivt	4214	M1a, M1b og M1c	
Essner et al (73)	1975 - 2004	Retrospektivt	1574	M1a, M1b, M1c og M1d	
Fell et al (47)	1944 - 1971	Retrospektivt	42	M1c	
Fife et al (49)	1985 - 2000	Retrospektivt	205	M1d	
Flaherty et al (35)	2000 - 2014	Retrospektivt	14	M1c	

Fletcher et al (74)	1979 - 1994	Retrospektivt	42	M1a, M1b, M1c, M1d	
Forschner et al (56)	2011-2014	Retrospektivt	93	M1a, M1b, M1c og M1d	
Gutman et al (36)	1970 - 1991	Retrospektivt	96	M1c	
Hena et al (3)	1980 - 1987	Retrospektivt	61	M1a, M1b, M1c og M1d	
Howard et al (14)	2001 - 2012	Retrospektivt	161	M1a, M1b, M1c og M1d	
Kanatsios et al (57)	1982 - 2016	Retrospektivt	89	M1a, M1b, M1c og M1d	
Klapper et al (75)	1998 - 2016	Retrospektivt	17	M1b	
Leo et al (25)	1945 - 1995	Retrospektivt	282	M1b	
Li et al (20)	2009 - 2020	Retrospektivt	104	M1a, M1b og M1c	
Medina et al (59)	2005 - 2017	Retrospektivt	36	M1a, M1b, M1C og M1d	
Miller et al (48)		Retrospektivt			
Mittendorf et al (37)	1993 - 2006	Retrospektivt	22	M1c	
Meyer et al (11)	1978 - 1997	Retrospektivt	111	M1a, M1b, M1C og M1d	Multivariat hvor der er sammenlignet med R0 vs. R1/R2 og justeret for antallet af metastaser (en i forhold til mange)
Nelson et al (4)	1965 - 2015	Retrospektivt	1065	M1a, M1b, M1c, M1d	Machet med hensyn til sygdomsbyrde og sygdomsfrit interval

Neuman et al (26)	NA	Retrospektivt	26	M1b	
Patchell (51)		Retrospektivt			
Petersen et al (27)	1970 - 2004	Retrospektivt	318	M1b	
Prabhakaran et al (18)	2007 - 2013	Retrospektivt	13	M1c	
Ricaniadis et al (38)	1980 - 1992	Retrospektivt	22	M1c	
Ryu et al (39)	1989 - 2010	Retrospektivt	24	M1c	
Sampson et al (76)	1978 - 1998	Retrospektivt	136	M1d	
Sanki et al (40)	1978 - 2005	Retrospektivt	89	M1c	
Schuhan et al (28)	1995 - 2007	Retrospektivt	27	M1b	
Sosman et al (13)	1996 - 2005	Prospektivt	64	M1a, M1b, M1c, M1d	
Tafra et al (77)	1971 - 1993	Retrospektivt	63	M1b	
Wasif et al (78)		Retrospektivt			
Weide et al (58)	1996 - 2010	Retrospektivt	220	M1a, M1b, M1c, M1d	
Wevers et al (79)		Retrospektivt			
Wong et al (2)	1971 - 1989	Retrospektivt	144	M1a, M1b, M1c og M1d	
Wood et al (41)	1971 - 2000	Retrospektivt	44	M1c	
Wronski et al (50)	1974 - 1994	Retrospektivt	11	M1d	
Younes et al (29)	1990 - 2006	Retrospektivt	43	M1b	

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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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/

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