Opfølgningsprogram for kutant melanom

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
26. juni 2024 (DMG)
Ikrafttræden: 1. januar 2025

Administrativ godkendelse
12. november 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. december 2027

INDEKSERING
Dansk Melanom Gruppe, kutant melanom, malignt melanom, opfølgning, kontrol.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Opfølgning – kliniske kontroller 2
Opfølgning - Billeddiagnostik 2
Opfølgning - øvrigt 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 8
Opfølgning – kliniske kontroller 8
Opfølgning - Billeddiagnostik 14
Opfølgning - øvrigt 19
4. Referencer 22
5. Metode 28
6. Monitorering 30
7. Bilag 31
8. Om denne kliniske retningslinje 34

1. Anbefalinger (Quick guide)

Opfølgning – kliniske kontroller

1. **Patienter med in situ melanom bør afsluttes efter endt kirurgisk behandling (C)**
2. **Patienter med invasivt melanom bør tilbydes en behovsvurdering tre måneder efter endt primær behandling (D)**
3. **Patienter med melanom i klinisk stadium IA bør afsluttes til egenkontrol 3 måneder efter endt behandling (C)**
4. **Patienter med melanom i stadium IB bør tilbydes klinisk kontrol en gang om året i 5 år (C)**
5. **Patienter med melanom i stadium II og III samt uklassificerbart stadium bør tilbydes klinisk kontrol. For patienter med stadium IIA, IIIA og uklassificerbart stadium ved 6, 12, 24, 36, 48 og 60 måneder efter endt kirurgisk behandling, for stadium IIB, IIC, IIIB, IIIC og IIID tillige ved 18 måneder efter endt kirurgisk behandling (C)**
6. **Patienter med resecerede fjernmetastaser (stadium IV) bør følges med individuelt tilrettelagte kliniske kontroller (C)**
7. **Ved kliniske kontroller bør hudens område ved det tidligere melanom samt regionale lymfeknudestation(er) inspiceres og palperes (C)**

Opfølgning - Billeddiagnostik

8. **Anbefaling Patienter med melanom i stadium IIA, IIIA og uklassificerbart stadium bør tilbydes PET-skanning ved 0 (baseline), 12 og 36 måneder efter endt behandling (C)**
9. **Patienter med melanom i stadium IIB, IIC, IIIB, IIIC og IIID bør tilbydes PET-skanning ved 0 (baseline), 6, 12, 24 og 36 måneder efter endt behandling (C)**
10. **Patienter med resecerede fjernmetastaser (stadium IV) bør følges med individuelt tilrettelagte PET-skanninger (C)**
11. **Patienter med tidligere sentinel node positivt melanom bør tilbydes UL af relevante region(er) ved alle kliniske kontroller, hvor der ikke foretages PET-skanning (C)**

12. **Patienter med efterladt sentinel node bør tilbydes regional UL efter 6 uger og PET-skanning efter 12 måneder (D)**

Opfølgning - øvrigt

13. **Der bør ikke rutinemæssigt tages blodprøver i forbindelse med opfølgningen (D)**

14. **Patienterne bør efter endt behandling oplæres i kontrol af egen hud og hensigtsmæssig soladfærd (D)**

Risikobaseret inddeling af patienter

Baseret på en nylig national opgørelse af danske melanompatienters mortalitet og recidivmønstre (1) inddeles patienter med invasivt melanom i nedenstående opfølgningsgrupper. Der arbejdes med klinisk stadie-inddeling, dog er stadium III underinddelt sv.t. patologisk stadium:

- Gruppe 1: Klinisk stadium IA
- Gruppe 2: Klinisk stadium IB
- Gruppe 3: Klinisk/patologisk stadium IIA, IIIA og patienter med uklassificerbart stadium
- Gruppe 4: Kliniks/patologisk stadium IIB, IIC, IIIB-IIID
- Gruppe 5: Klinisk/patologisk stadium IV

Oversigt over kontrolbesøg og billeddiagnostik

			År 1				År 2		År 3		År 4		År 5	
		0 mdr	3 mdr	6 mdr	9 mdr	12 mdr	18 mdr	24 mdr	30 mdr	36 mdr	42 mdr	48 mdr	54 mdr	60 mdr
Gruppe 1	Klinisk kontrol	X	Behovsvurdering, alle stadier											
Gruppe 2	Klinisk kontrol	X				X		X		X		X		X
Gruppe 3	Klinisk kontrol	X		X		X		X		X		X		X
	PET	X				X				X				
	UL (hvis SN+)			X				X				X		X
Gruppe 4	Klinisk kontrol	X		X		X	X	X		X		X		X
	PET	X		X		X		X		X				
	UL (hvis SN+)						X					X		X
Gruppe 5	Klinisk kontrol	X	X	X	X	X	*	*	X	X	X	X	X	X
	PET	X	X	X	X	X	*	*	X	X	X	X	X	X

* betyder, at stadium IV patienter ses 3 gange (hver 4. måned) i det 2. år med klinisk undersøgelse og PET skanning

2. Introduktion

I perioden 2017-2021, fik ca. 1300 mænd og 1400 kvinder årligt konstateret kutant melanom (2). Den estimerede årlige stigning var i perioden ca. 2,4% for mænd og 1,7% for kvinder (2). Da der er mange overlevere, er der også mange prævalente tilfælde, og der er estimeret at være ca. 16.000 mænd og 22.000 kvinder, der lever med diagnosen ved udgangen af 2021 (2). Da alder er en af de vigtigste risikofaktorer for at udvikle melanom (3) og da antallet af ældre stiger, må man forvente en yderligere tilgang af patienter, der kan få diagnosen melanom. Dette betyder samtidig, at antallet af patienter, der kommer til at indgå i et kontrolforløb, også vil stige. Dette har særlig betydning for de avancerede stadier, hvor antallet af kontrolbesøg og skanninger er mere omfattende/hyppigere. Nedenstående tabel er adapteret fra DMD årsrapporter (4, 5).

Klinisk stadie	Diagnoseår					Procentvis ændring (2018-22)
Antal	2018	2019	2020	2021	2022	
Uden for kategori	87	74	65	53	36	-58,6%
Ubesvaret	42	26	35	58	66	57,1%
Uklassificeret	105	89	75	66	83	-21,0%
Ukendt primær tumor	#	0	0	0	0	
In situ	1236	1126	1231	1249	1523	23,2%
IA	1402	1465	1370	1537	1559	11,2%
IB	824	767	767	808	964	17,0%
IIA	163	164	180	158	193	18,4%
IIB	114	119	120	127	136	19,3%
IIC	61	66	74	97	82	34,4%
III	235	239	266	277	265	12,8%
IV	26	48	33	44	26	0%
Total	4386	4183	4216	4474	4933	12,5%

Disse tal viser en numerisk øgning i alle stadier fra 2018 til 2022. Dette medfører et stigende ressourceforbrug i forbindelse med opfølgning og har derfor en konsekvens for denne retningslinje. Der er lavet flere reviews, der omhandler melanomguidelines (6-8), hvor fokus bl.a. har været på den evidens, der ligger til grund for guidelines (6). Man fandt at de fleste anbefalinger i forhold til evidens var af typen ”konsensusbeslutning”.

Formålet med opfølgning er bl.a. tidlig opsporing og behandling af recidiv, mhp. at øge (den recidivfri) overlevelse, men en potentiel diagnostisk og behandlingsmæssig gevinst skal altid sammenholdes med ulemperne ved opfølgning, herunder påvirkningen af patienternes daglige liv, fastholdelse i patientrollen, risiko for angst og afledte undersøgelser ved falsk positive fund og, ved brug af CT eller PET-CT skanninger, skadelig stråling.

Der er kun begrænset evidens for den optimale tilrettelæggelse af melanomopfølgning, hvorfor der ses stor international variation, både hvad angår valg af opfølgningsmodalitet (kliniske eller billeddiagnostiske undersøgelser, måling af biomarkører etc.), -frekvens og -varighed (7).
Efter introduktionen af effektiv systemisk terapi til behandling af inoperabelt recidiv i midten af sidste årti, er der kommet et øget fokus på tidlig opsporing af asymptomatisk fjernrecidiv, og rutinemæssig billeddiagnostik anbefales nu i flere lande.

Et dansk kohortestudie af 1480 patienter fulgt med kliniske undersøgelser og PET-CT eller kliniske undersøgelser alene har vist, at opfølgning med rutinemæssige PET-CT skanninger medfører en signifikant tidligere detektion af fjernmetastaser (9), men foreløbige resultater fra et randomiseret svensk studie viser ingen overlevelsesfordel for patienter fulgt med rutinemæssig PET-CT (10); dette studie har dog ikke nået fuld inklusion eller follow-up endnu. Det er vist, at patienter med asymptomatisk recidiv påvist under opfølgning har højere sandsynlighed for at modtage immunterapi med checkpointinhibitorer (11); der er dog ingen evidens for at tidlig diagnostik og behandling af asymptomatiske (fjern)metastaser medfører bedre behandlingsrespons

eller overlevelse, og man kan derfor ikke angive værdien af opfølgning efter melanom i forhold til overlevelse eller udelukke en risiko for overbehandling.
De følgende anbefalinger for opfølgning af melanompatienter er formuleret på baggrund af den tilgængelige evidens med en rationel og omkostningseffektiv brug af sundhedsvæsenets og patienternes ressourcer for øje.

Formål

Formålet med denne retningslinje er at sikre tidlig opsporing og behandling af recidiv efter melanom og at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark, herunder at sikre det af Sundhedsstyrelsen beskrevne formål "at patienter med kræft oplever et veltilrettelagt og sammenhængende forløb uden unødig ventetid med sigte på at forbedre prognosen og livskvaliteten for patienten" (12).
Retningslinjen har endvidere til formål at sikre en individuelt tilrettelagt opfølgning under hensyntagen til patientens risiko for tilbagefald, behov for rehabilitering, herunder håndtering af bivirkninger og senfølger til behandlingen, og personlige ønsker (12).
Opfølgning af patienter med særlig risiko for at udvikle ny melanomsygdom er ikke omfattet af denne retningslinje; her refereres til retningslinjen "Malignt melanom – forebyggelse og screening" https://www.dmcg.dk/globalassets/generel-overflytning/dmcg/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dmg/dmcg_malig_mela_forebyg_screen_v1.0_admgodk030124.pdf (13).

Patientgruppe

1. **Diagnoser og stadie**: Målgruppen omfatter patienter diagnosticeret med kutant melanom i alle stadier. Dette inkluderer både tidlige stadier, hvor melanomet er begrænset til huden, og avancerede stadier, hvor der kan være spredning til lymfeknuder eller andre organer. Det er vigtigt at differentiere anbefalingerne baseret på sygdomsstadiet, da risikoen for recidiv varierer betydeligt.
2. **Faser i patientforløbet**: Målgruppen inkluderer patienter i forskellige faser af deres melanomforløb, fra netop færdigbehandlede til langtidsoverlevere. Retningslinjen specificerer forskellige anbefalinger for hver fase af opfølgningsforløbet og eventuel langtidsovervågning.
3. **Betydning af komorbiditet**: Komorbiditet kan have stor betydning for prognose og behandlingsmuligheder ved et evt. recidiv. Opfølgningen skal derfor altid tilrettelægges individuelt under hensyntagen til patientens samlede livssituation og i dialog med patienten.

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.

1. **Hospitalslæger**: Dette omfatter onkologer, dermatologer, nuklearmedicinere, radiologer og plastikkirurger, der arbejder på hospitaler. Disse læger spiller en nøglerolle i diagnosticering, behandling, og opfølgning af melanompatienter. Retningslinjen vil give dem en standardiseret ramme for opfølgning, hvilket er essentielt i håndtering af komplekse tilfælde.
2. **Praktiserende læger**: De er ofte de første sundhedsprofessionelle, der identificerer mistænkelige hudforandringer og henviser patienter til yderligere undersøgelser. Retningslinjen vil give information

om det aktuelle opfølgningsregime og den evidens, som ligger til grund for denne og kan være et vigtigt redskab i patientkommunikation, både ved primær henvisning og ved kontakter efter endt primærbehandling og opfølgning i hospitalsregi.

3. **Praktiserende dermatologer og plastikkirurger:** Praktiserende dermatologer eller plastikkirurger er ofte de første til at vurdere mistænkelige modermærker og møder ofte patienterne under og i årene efter endt hospitalsopfølgning. Retningslinjen vil give information om det aktuelle opfølgningsregime og den tilgrundliggende evidens og kan være et vigtigt redskab i patientkommunikation, både ved primær henvisning og kontakter efter endt primærbehandling og opfølgning i hospitalsregi.
4. **Sygeplejersker**: Specielt dem, der arbejder på onkologiske, plastikkirurgiske og dermatologiske afdelinger, bidrager til uddannelse af patienter, håndtering af behandlingsbivirkninger og opfølgning. Retningslinjen kan assistere dem i at levere konsistent og evidensbaseret pleje.
5. **Terapeuter**: Dette inkluderer fysioterapeuter og ergoterapeuter, som hjælper med rehabilitering af melanom-relaterede komplikationer. Forståelse og integration af retningslinjer kan hjælpe dem med at tilbyde målrettet støtte til patienter i forskellige faser af deres behandling og opfølgning.

3. Grundlag

Opfølgning – kliniske kontroller

1. **Patienter med in situ melanom bør afsluttes efter endt kirurgisk behandling (C)**
2. **Patienter med invasivt melanom bør tilbydes en behovsvurdering tre måneder efter endt primær behandling (D)**
3. **Patienter med melanom i klinisk stadium IA bør afsluttes til egenkontrol 3 måneder efter endt behandling (C)**
4. **Patienter med melanom i stadium IB bør tilbydes klinisk kontrol en gang om året i 5 år (C)**
5. **Patienter med melanom i stadium II og III samt uklassificerbart stadium bør tilbydes klinisk kontrol. For patienter med stadium IIA, IIIA og uklassificerbart stadium ved 6, 12, 24, 36, 48 og 60 måneder efter endt kirurgisk behandling, for IIB, IIC, IIIB, IIIC, og IIID tillige ved 18 måneder efter endt kirurgisk behandling. (C)**
6. **Patienter med resecerede fjernmetastaser (stadium IV) bør følges med individuelt tilrettelagte kliniske kontroller (C)**
7. **Ved kliniske kontroller bør hudens område ved det tidligere melanom samt regionale lymfeknudestation(er) inspiceres og palperes (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der er i stort omfang taget udgangspunkt i følgende guidelines og der er gjort de novo søgning, hvor det skønnedes relevant.

År	Titel	Land/Region	Reference
2013	Malignant Melanoma S3-Guideline “Diagnosis, Therapy and Follow-up of Melanoma”	Tysk	(14)
2019	Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Europæisk	(15)
2022	European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022	Europæisk	(16)
2023	NCCN Guidelines version 3. 2023. October 27	Amerikansk	(17)

2018	Cancer Council Australia - Follow up after initial definitive treatment for each stage of melanoma	Australsk	(18)
2019	Cancer Council Australia - Ideal settings, duration and frequency of follow-up for patients with melanoma	Australsk	(19)
2022	NICE guideline - Melanoma: assessment and management	Engelsk	(20)
2023	Melanomer - handlingsprogram	Norsk	(21)
2023	Nationellt vårdprogram melanom	Svensk	(22)

Det bør bemærkes, at de studier, som ligger til grund for nedenstående anbefalinger ofte er store studier med god evidens. Imidlertid kan anbefalingerne højst gives en C styrke, da der ikke foreligger studier, som præcis tester det pågældende opfølgningsprogram mod et andet. Angivelse af anbefalingsstyrke er derfor en syntese af den foreliggende litteratur og den enkelte anbefaling.

Ad anbefaling 1 – Patienter med in situ melanom bør afsluttes efter endt kirurgisk behandling (C)
Dette er i tråd med anbefalinger fra de amerikanske guidelines (17). I fælleseuropæiske og tyske guidelines er dette ikke omtalt (14, 16). Recidivraterne for melanom in situ, der er excideret med en fri margin, er tilstrækkeligt lave til, at patienter anses for helbredte efter excision, med undtagelse af lentigo maligna, som kan recidivere lokalt (23-26).

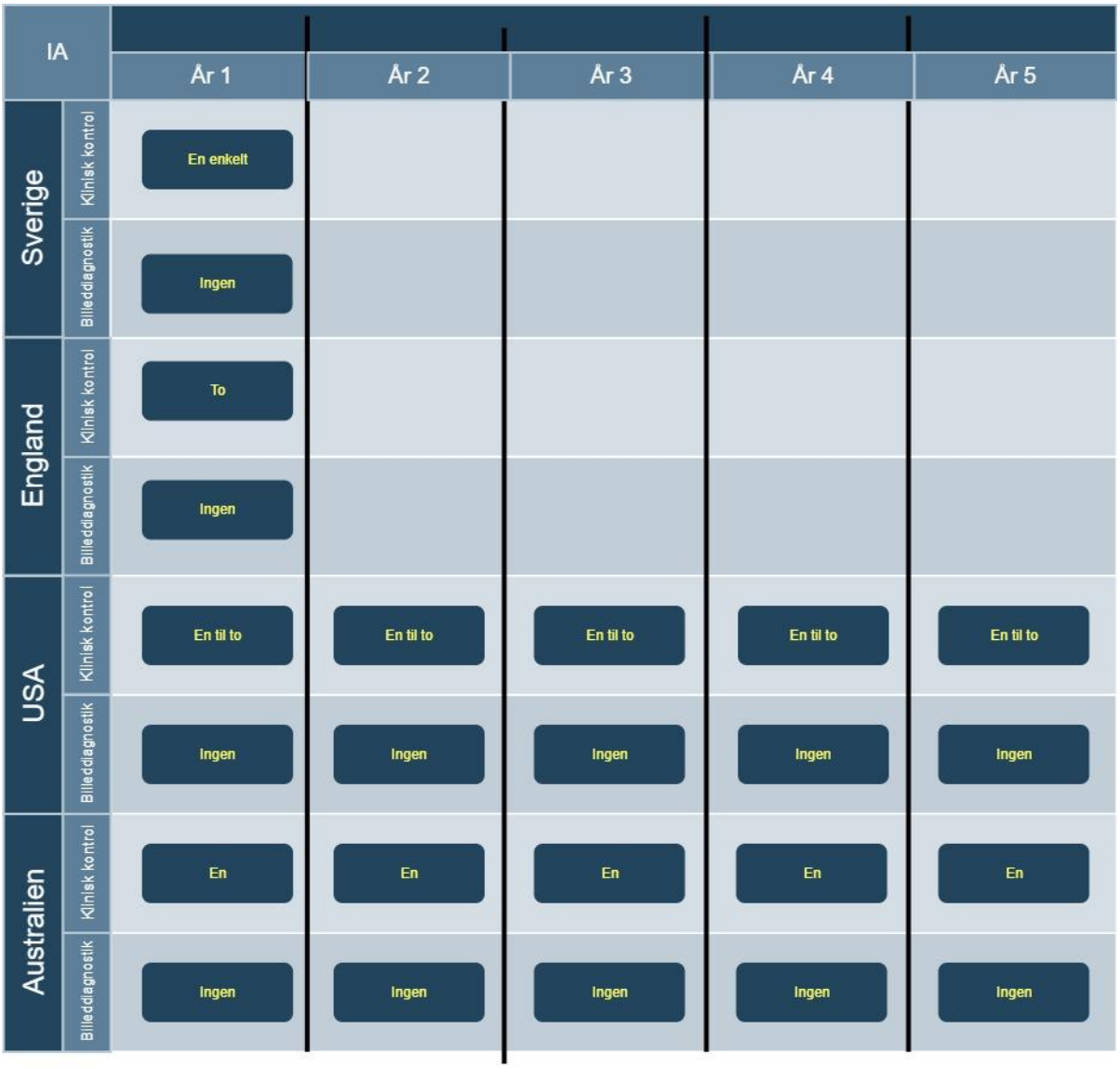
Ad anbefaling 2 - Patienter med invasivt melanom bør tilbydes en behovsvurdering tre måneder efter endt primær behandling (D)
Et af formålene med opfølgning efter melanom er at vurdere patienters behov for rehabilitering, herunder håndtering af bivirkninger og senfølger til behandlingen (27). Vi ved fra et endnu ikke publiceret dansk studie af melanompatienters livskvalitet og frygt for tilbagefald, at selvom livskvaliteten generelt er høj, så oplever patienter i alle stadier signifikante niveauer af frygt for tilbagefald (personlig kommunikation, Sara Mølgaard Hansen).

Tidlig identifikation og behandling af bivirkninger og begyndende senfølger kan være afgørende for prognosen af bl.a. lymfødem. Desuden kan patienter have et betydeligt behov for psykisk/psykosocial støtte og hjælp til reorientering i tiden efter endt kirurgisk behandling.

På denne baggrund er det arbejdsgruppens anbefaling i lighed med Sundhedsstyrelsens, at alle patienter med invasivt melanom tilbydes en behovsvurdering tre måneder efter endt kirurgisk behandling. Den praktiske tilrettelæggelse, der kan udføres afhængig af afdelingens øvrige tilbud og ressourcer, kan f.eks. være sygeplejestyret, og en del patienter vil kunne tilbydes i en gruppebaseret information og evt. telefonisk/video-baseret.

Ad anbefaling 3 - Patienter med melanom i klinisk stadium IA bør afsluttes til egenkontrol 3 måneder efter endt behandling (C)

Der er rapporteret meget høj melanom-specifik overlevelse hos patienter med stadium IA melanom, 99% efter 5 år og 98% efter 10 år (28). Et dansk studie har vist en 5-års recidivrate på 1,6% og en 5-års melanomspecifik mortalitetsrate på 0,7% (0.6 - 0.8%) hos patienter i stadium IA, hvilket understøtter det aktuelle danske kontrolforløb, som blev indført i 2016 (1, 27). Der er i de internationale guidelines enighed om, at der ikke er behov for yderligere billeddiagnostik af patienter med stadium IA tumorer, men der er dog forskel i varigheden af kontrolforløbet og hyppigheden af kliniske kontroller (23-26). Internationale opfølgningsprogrammer for stadium IA patienter er opsummerede i figur 1.



Figur 1 – Som det ses, er der stor variation i både hyppigheden og varigheden af kontrolforløbet for stadium IA.

Ad anbefaling 4 - Patienter med melanom i klinisk stadium IB bør tilbydes klinisk kontrol en gang om året i 5 år (C)

Patienter med stadium IB sygdom har en forholdsvis lav risiko for recidiv (5-års recidivrate på 7,3%) (1), og den melanom-specifikke overlevelse er høj, mellem 91% til 97% (1, 28, 29). Opfølgningsprogrammet for disse

patienter er klinisk kontrol en gang om året, hvilket er helt tilsvarende opfølgningsprogrammet fra MelFo studiet (30). Dette RCT undersøgte risikojusteret stadiespecifik opfølgning hos patienter med stadie IB-IIC melanom, som blev randomiseret til årlige kontroller eller standard opfølgning med klinisk kontrol hver tredje måned i to år og hver 6. måned i yderligere to år. Studiet viste ingen forskelle i livskvalitet, recidiv eller dødelighed af alle årsager efter tre år. Der var signifikant flere ekstra opfølgningsaftaler i gruppen med årlige kontroller, men signifikant færre udeblevne aftaler og samlet set færre opfølgningsaftaler sammenlignet med den konventionelle opfølgningsgruppe. Det er bemærkelsesværdigt, at 75% af alle recidiver i denne patientgruppe blev opdaget af patienterne selv (30); der var dog ingen rutinemæssig billeddiagnostik. Ovenstående evidens godtgør, at 1 årlig kontrol i denne patientgruppe er sufficient. Denne patientgruppe har i perioden 2016-juni 2023 været fulgt med halvårlige kliniske kontroller i 5 år og siden juni 2023 med 1 årlig klinisk kontrol.

Ad anbefaling 5 -
Patienter med melanom i stadium II og III samt uklassificerbart stadium bør tilbydes klinisk kontrol. For patienter med stadium IIA IIIA og uklassificerbart stadium ved 6, 12, 24, 36, 48 og 60 måneder efter endt kirurgisk behandling, for IIB, IIC, IIIB, IIIC, og IIID tillige ved 18 måneder efter endt kirurgisk behandling. (C)

Der har i tidligere guidelines været tilbudt flere kliniske kontroller, end der her er anbefalet. Dette bygger på historiske data uden væsentlig brug af billeddiagnostika, hvor antallet af patient- og ikke mindst lægedetekterede recidiver var forholdsvis høje.
Studier af patienter fulgt uden rutinemæssig billeddiagnostik har vist at patienter detekterer en stor del af recidiver (67-73%) (31, 32). Dette tal er noget lavere i studier, hvor rutinemæssig billediagnostik indgår i opfølgningen (40-57%), hvor man dog ser at en del fjernmetastaser og avancerede recidiv stadig opdages af patienterne selv (26% af recidiver detekteret i et opfølgningsprogram med regional UL (33-35). Dette ændrer sig dog efterhånden som billeddiagnostik er blevet en standard i opfølgningsprogrammet, og man har således kunnet vise, at ved at indføre kortere interval mellem skanninger, stiger andelen af asymptomatiske recidiver (11). I et nyere studie fra Danmark omkring denne problemstilling, efter indførsel af PET-CT, var dog kun 9,6 % og 3,8% af recidiverne opdaget af hhv. henholdsvis patient og læge mod 86,5% opdaget ved den rutinemæssige PET-CT skanning (36). Dette skyldes formentlig at skanningerne lå før den kliniske kontrol og på den måde maskerede andelen af recidiver, som kunne have været detekteret klinisk, men viser samtidig, at kliniske kontroller ikke øger recidivopsporing nævneværdigt hos patienter som samtidig følges med rutinemæssige PET-CT skanninger. To andre danske studier har undersøgt andelen af recidiver, som patienterne selv finder: I en opgørelse af 291 patienter med stadium IB-IIIC melanom fulgt i 2 år på Aarhus Universitetshospital fik 26 recidiv; de 12 (32%) mistænkte patienten selv (blandet loko-regionalt og fjern-recidiver) (37). I et studie fra Sjællands Universitetshospital, Roskilde af 2048 patienter, som indgik i opfølgning, fik 75 (3,7%) recidiv i løbet af 3 år (38). Patienterne mistænkte selv de 16%, mens læger opdagede 23%, og 59% blev visualiseret ved billeddiagnostik.

På denne baggrund, finder arbejdsgruppen det begrundet at reducere antallet af kliniske kontroller, særligt med tanke på at mange af patienterne får tilbudt PET-CT.

Ad anbefaling 6 - Patienter med resecerede fjernmetastaser (stadium IV) bør følges med individuelt tilrettelagte kliniske kontroller (C)

Føromtalte studie af danske patienters stadiespecifikke recidiv og mortalitetsmønstre viste, at patienter i stadium IV diagnosticeret i årene 2008-2019 havde en sygdomsspecifik 5-års mortalitet på 40,3% (1). En svaghed ved det studie er, at der ikke blev skelnet mellem reseceret stadium IV og patienter med aktiv sygdom i onkologisk behandling for metastatisk sygdom. Man må antage, at patienter behandlet for stadium IV sygdom har en risiko for tilbagefald, som mindst modsvarer risikoen hos patienter i gruppe 4 (stadium IIB-C og IIIB-D). I ovennævnte studie fulgte mønsteret for sygdomsspecifik død samme mønster i disse grupper, med højest risiko for død af melanom de første 2-3 år efter diagnose.

Baseret på samme viden om sygdomsspecifikke mortalitetsmønstre som i anbefaling 6, er det arbejdsgruppens anbefaling, at patienter med reseceret stadium IV sygdom, efter evt. endt adjuverende behandling, følges rutinemæssigt med (helkrops) PET-skanninger.

Der anbefales som udgangspunkt samme opfølgningsprogram, som anvendes til patienter med stadium IV sygdom, som har gennemgået onkologisk behandling, og som er uden sygdomstegn (CR = complet respons). Aktuelt er forløbet som skitseret herunder, dog således at hvis den onkologiske opfølgning ændres, ændres den kirurgiske opfølgning tilsvarende. Opdatering findes på: Onkologisk behandling af inoperabel metastatisk melanom.

Efter endt behandling anbefales et 5-årigt kontrol program bestående af klinisk kontrol og skanning. Det første år hver 3. måned (PET med diagnostisk CT), det 2. år hver 4. måned og de sidste 3 år hver 6. måned (PET kan være med lavdosis CT såfremt patienten er i CR), eller i henhold til klinisk vurdering. For patienter i protokoller kan der være andre retningslinjer og kontrolprogrammet bør altid planlægges under hensyntagen og i samråd med den enkelte patient.

Patienter med behandlede hjernemetastaser følges i reglen i onkologisk regi.

Ad anbefaling 7 - Ved kliniske kontroller bør hudens område ved det tidligere melanom samt regionale lymfeknudestation(er) inspiceres og palperes (C)

Ved den kliniske kontrol undersøges hudområdet fra excisionsområdet og frem til den regionale drænerende lymfeknudestation med henblik på opsporing af lokalrecidiv eller in transit metastaser. Endvidere undersøges naturligvis andre områder, såfremt patienten har bemærket noget, som bekymrer denne.

Et lokalt recidiv er defineret som et recidiv inden for 2 cm af operationsarret, mens metastase beliggende >2 cm fra excisionsområdet og frem til den drænerende lymfeknudestation kaldes in transit metastaser; begge dele kan være beliggende i eller under huden.

Lymfeknudepalpation til opsporing af lymfeknuderecidiv:

Ultralydsundersøgelser har en højere sensitivitet for detektion af nodale melanommetastaser end klinisk undersøgelse med lymfeknudepalpation (39, 40), hvor den diagnostiske værdi bl.a. er afhængig af undersøgers erfaring og den subkutane fedtfylde i den aktuelle region. MSLT-II studiet (41) viste, at patienter med sentinel node positive tumorer havde en markant højere andel regionale recidiver end nodale fjernrecidiver, og den diagnostiske gevinst ved universel palpation af alle lymfeknudestationer er usikker.

Helkropsscreening for nyt primært melanom?
Der findes ikke data på, om screening for melanom af risikogrupper reducerer mortalitet (42, 43). Der er dog studier, der dokumenterer, at man finder flere melanomer, og at man finder flere i tidligt stadie, herunder in situ (44). Risikoen for at udvikle et nyt melanom efter første melanom diagnose er i litteraturen rapporteret til 2-4% i løbet af de første 5 år (31, 45, 46). Data fra Dansk Melanom Database fra 2020-2022 viser noget højere forekomst, knap 8% af patienter behandlet for invasivt melanom, udviklede et nyt invasivt melanom, enten opdaget i forbindelse med diagnosen af det første melanom (synkront melanom) eller i opfølgningsperioden (5). For patienter med in situ melanom var risikoen 1-2% for at udvikle et invasivt melanom og ca. 3% for at udvikle et nyt in situ melanom (5). Omvendt havde op mod 12% af patienter diagnosticeret med in situ melanom en historik med tidligere invasivt melanom. Langt de fleste nye melanomer opdages inden for 5 år efter det første melanom (5). En dansk opgørelse fra Aarhus Universitetshospital fandt. at der i en 2-års opfølgningsperiode blev diagnosticeret 6 nye melanomer blandt 291 patienter i stadium IB-IIIC (2,7%), og i halvdelen af tilfældene var det patienten selv, som fandt melanomet (37). En større opgørelse fra Sjællands Universitetshospital, Roskilde med over 3 års opfølgning fandt at 38 ud af 2048 patienter (1,9%) fik et nyt primært melanom i perioden (38). Her er ikke oplysning om raten af selv-detektion.

Der er andre risikofaktorer for at udvikle et melanom udover en historik med et tidligere melanom (47). Disse risici tilsammen vil udgøre en højere risiko for udvikle et melanom end ”blot” det at have haft et melanom. Hvis man således skal være konsekvent i sin tilgang, bør man derfor også tilbyde systematisk screening på befolkningsniveau af alle med ”høj” risiko for melanom. Der foreligger allerede online beregnere, der kan give et estimat af risiko for udvikling af melanom hos patienter der IKKE har haft et melanom før (48-50), hos patienter der tidligere HAR haft et melanom (51) og for begge grupper (52). Det skal bemærkes, at sådanne risiko-beregnere er udviklet fra og til en given/specifik befolkning (f.eks. fra USA/Australien) og er ikke valideret på danske individer. Hudtype, solekspositon mv. har stor betydning for risiko for melanom.

I retningslinjen fra DMG (13), ”Malignt melanom – forebyggelse og screening”, er en af anbefalingerne, at patienter med væsentligt forhøjet risiko for udvikling af melanom har gavn af screeningen” og at ”det anbefales at lave et individuelt screeningsprogram baseret på patientens samlede risikofaktorer (45, 53-56).
Det ultimative mål med tidlig påvisning er ikke at finde tyndere melanomer, men at reducere melanom-associeret morbiditet og dødelighed.

Flere studier har undersøgt værdien af selvundersøgelse til detektion af melanom. Antallet af melanomer, der er fundet af patienten selv, er rapporteret til 60,5%, 53%, og 57% (57-59). I de fleste tilfælde er det således patienten selv, der finder melanomet. I et nyere studie fra 2021 har man fra et struktureret overvågningsprogram udført total-body-fotografering (TBP), sekventiel digital dermatoskopi-billeddannelse (SSDI) og hudeftersyn hver 6. måned, i en befolkning med meget høj risiko for melanom (56). Med disse specifikke teknikker var det muligt at nedbringe andelen af patient-detekterede melanomer til under 10%.

Uanset opfølgningsmetode skønnes det af stor værdi at informere melanompatienten om at den øgede risiko for at udvikle et nyt melanom sammenlignet med befolkningen i øvrigt. Patienten skal undervises i at holde øje med forandringer i huden og i at henvende sig ved mistanke.

Hvilket lægeligt speciale skal stå for opfølgningen af patienter med melanom

Der er ingen studier, som sammenligner opfølgning i forskellige hospitalsbaserede specialer. Et skotsk RCT, der sammenlignede opfølgning hos praktiserende læge med specialistopfølgning på et tertiært hospital fandt, at praksis-ledet opfølgning, med kort supplerende træning i hudovervågning, gav sammenlignelige resultater og højere patienttilfredshed (60).
I praksis kan melanomopfølgning, vejledt af nationale retningslinjer, varetages af alle melanomrelaterede specialer, ligesom det i dag varetages af forskellige specialer (plastikkirurgi eller onkologi) i de forskellige regioner.

Opfølgning - Billeddiagnostik

8. **Anbefaling Patienter med melanom i stadium IIA, IIIA og uklassificerbart stadium bør tilbydes PET-skanning ved 0 (baseline), 12 og 36 måneder efter endt behandling (C)**

9. **Patienter med melanom i stadium IIB, IIC, IIIB, IIIC og IIID bør tilbydes PET-skanning ved 0 (baseline), 6, 12, 24 og 36 måneder efter endt behandling (C)**

10. **Patienter med resecerede fjernmetastaser (stadium IV) bør følges med individuelt tilrettelagte PET-skanninger (C)**

11. **Patienter med tidligere sentinel node positivt melanom bør tilbydes UL af relevante region(er) ved alle kliniske kontroller, hvor der ikke foretages PET-skanning (C)**

12. **Patienter med efterladt sentinel node bør tilbydes regional UL efter 6 uger og PET-skanning efter 12 måneder (D)**

Ad anbefaling 8 og 9 – Patienter med melanom i stadium IIA, IIIA og uklassificerbart stadium bør tilbydes PET-skanning ved 0 (baseline), 12 og 36 måneder efter endt kirurgisk behandling (C). Patienter med melanom i stadium IIB, IIC, IIIB, IIIC og IIID bør tilbydes PET-skanning ved 0 (baseline), 6, 12, 24 og 36 måneder efter endt kirurgisk behandling (C)
Der er en forholdsvis høj mortalitet ved stadie II og III sygdom. Et nyligt dansk studie, baseret på over 25.000 patienter diagnosticeret i perioden 2008-2019, har dokumenteret stadiespecifikke recidivrater og melanomspecifik dødelighed (1). De danske mortalitetsrater placerer sig midt mellem udenlandske opgørelser; bedre end centraleuropæiske data, men på niveau eller lidt dårligere end de internationale data, som ligger til grund for AJCC8 klassifikationen (28, 61). De danske data er de eneste populationsbaserede data og antages dermed for at være mest repræsentative med den mindste risiko for selektionsbias (1).
Det danske studie viste, i tråd med de udenlandske opgørelser, at mortaliteten stiger med stigende sygdomsstadium, med undtagelse af stadium IIIA, som havde en lavere mortalitet og recidiv risiko end stadium IIB og IIC (1). Studiet viste, at mere end halvdelen af de patienter, som udvikler recidiv, debuterer med

fjernrecidiv (1, 9). Dette understøttes af andre opgørelser, bl.a. et studie som viste, at op til 23% af patienter med lokoregionalt recidiv havde okkulte fjernmetastaser på PET-CT skanninger udført mhp. restaging (62). Et nyligt dansk studie har vist, at brugen af rutinemæssig PET-CT til opfølgning medfører op til 18 måneders tidligere opsporing af fjernrecidiver, med en 51% højere hazard (risiko) for fjernrecidiv indenfor de første to år (9). Internationale studier har vist, at 45-48% af tilbagefaldene hos patienter fulgt med rutinemæssig billeddiagnostik (PET-CT eller CT skanninger) vil være asymptomatiske (11, 63). Andelen af asymptomatiske recidiver er højere i danske data (36). Patienter med asymptomatisk recidiv har en højere sandsynlighed for at modtage behandling med immunterapi (11), hvilket kan have betydning for den samlede overlevelse; men som nævnt i indledningen forligger der ingen evidens for, at tidlig recidiv opsporing medfører en overlevelsesfordel.

Ud fra ovenstående, er det arbejdsgruppens anbefaling, at patienter med en 5-års risiko for tilbagefald på >10% følges med rutinemæssige billeddiagnostik mhp. opsporing af asymptomatiske fjernmetastaser.

Valg af billeddiagnostisk modalitet og diagnostisk værdi
En metaanalyse fra 2011 evaluerede ultralyd, CT, PET og PET-CT til stadieinddeling og i opfølgning af behandlingen hos patienter med melanom (64). Analyse inkluderede data fra 74 studier med i alt 10.528 patienter og viste, at ultralyd havde den højeste sensitivitet (evne til at korrekt påvise en tilstand) og specificitet (evne til korrekt at udelukke en tilstand) identifikation af lymfeknudemetastaser ved stadieinddeling og under behandlingsovervågning. PET-CT var sensitivt og specifikt til påvisning af fjernmetastaser, men det skal bemærkes, at antallet af PET skanninger var lavt sammenlignet med antallet af CT-skanninger. Et Cochrane review fra 2019 fandt ligeledes at PET-CT var CT overlegen til at detektere recidiv (65).
Et nyere studie af CT eller PET-CT udført som led i opfølgning af patienter i stadie IIIA-D enten hver 6. eller 12. måned fandt samstemmende, at PET-CT havde den højeste sensitivitet og CT havde den højeste specificitet til påvisning af melanom metastaser (66).

En metaanalyse fra 2019 af den diagnostiske værdi af PET og PET-CT i melanom opfølgning (67) fandt, at PET-CT havde en sensitivitet på 94% og en specificitet på 91% for detektion af melanommetastaser; disse høje værdier genfindes i en dansk populationsbaseret opgørelse af den diagnostiske værdi af PET-CT i melanomopfølgning fra 2021 (36). Sensitiviteten af PET-CT afhænger af metastasestørrelse, anatomisk placering og metabolisk baggrundsaktivitet. Generelt skal en læsion være mindst 3-5 mm for at kunne detekteres på PET-CT (68). Fraset den første skanning hos skannings-naive patienter, som havde den laveste diagnostiske værdi i det danske studie, lader den diagnostiske værdi til at være konstant over tid og på hinanden følgende skanninger (36).
Et systematisk review fra 2013, der sammenligner effektiviteten af integreret PET-CT med PET alene på tværs af forskellige kræfttyper, indikerede en 10% forøgelse i følsomheden for PET-CT i forhold til PET alene (69). Føromtalte danske studie af opfølgning af patienter diagnosticeret fra 2016-2017, fandt ikke en signifikant forskel i diagnostisk værdi mellem PET-skanninger udført med lavdosis CT og PET-CT skanninger udført med diagnostisk dosis CT og intravenøs kontrast (36).

Da identifikationen af selv små metastaser kan influere på behandlingsmulighederne, har en mere følsom skanning potentielle behandlingsmæssige konsekvenser. På denne baggrund, og under hensyntagen til ressourceforbrug og stråledosis, anbefaler arbejdsgruppen brug af PET-skanninger med lavdosis CT til

rutinekontroller og at PET-CT med diagnostisk kontrast CT reserveres til skanninger ved klinisk mistanke om recidiv og som baselineskanning for fremtidige sammenligninger.

Skanningshyppighed og -timing
Der foreligger ingen prospektive sammenligninger af forskellige skanningsfrekvenser i opfølgningen af patienter med stadium II og III sygdom; i de tilgængelige retrospektive studier er patienter med højere risiko for recidiv selekterede til en højere skanningsfrekvens (selektionsbias) (66).
Flere studier har vist, at udbyttet er højest ved tidlige skanninger; særligt 6-måneders skanninger; i et studie (70) blev 58,3% af alle recidiver opdaget ved 6-måneders skanning og førnævnte danske studie af PET-CT hos patienter med stadium IIB-III sygdom fandt højest udbytte ved 6-måneders skanningen (36). En undersøgelse fra 2010 (34) rapporterer høje recidivrater kort efter operationen; 25% af patienterne med melanom i stadie IIIB og 45% af patienterne med melanom i stadie IIIC havde udviklet et tilbagefald efter/indenfor 6 måneder (35).
Antallet af skanninger, der er nødvendige for at detektere et tilbagefald (numbers-needed-to-scan), modsvarer risikoen for tilbagefald, og er f.eks. højere i stadium IIIA end i stadium IIIC-D (66).
Givet den sammenlignelige 5-års mortalitet i stadium IIA, IIIA og hos patienter med uklassificerbart stadium (8,2-9,7%), er det arbejdsgruppens anbefaling, at disse patienter følges med samme frekvens af billediagnostik og, da risikoen for recidiv er tilnærmelsesvis konstant i opfølgningsperioden, anbefales jævnt fordelte skanninger over opfølgningsperioden.

Da patienter i stadium IIB, IIC og IIIB-D har en væsentlig højere risiko for recidiv og død end patienter i førnævnte stadier (IIA og IIIA), anbefales en højere frekvens af billediagnostik i denne gruppe. Endvidere anbefales hyppigere billeddiagnostik i det første år efter endt primærbehandling, idet recidivrisikoen i disse stadier (IIB, IIC og IIIB-D) varierer mere over tid og er særligt høj i starten af opfølgningsperioden.

Patienter i adjuverende behandling
For patienter i adjuverende behandling overgår klinisk og billeddiagnostisk opfølgning til behandlende onkologisk afdeling, hvor patienter typisk PET-CT skannes 3-4 gange i løbet af behandlingsperioden mhp. monitorering af behandlingseffekt. Efter endt adjuverende behandling overgår patienterne til fortsat opfølgning i hht. ovenstående anbefaling i plastikkirurgisk eller onkologisk regi, afhængig af region.

Baseline skanning
Det tidligere omtalte Cochrane review fra 2019 fandt at baseline skanninger efter sentinel node biopsi generelt havde en lavere diagnostisk værdi end skanninger udført senere i opfølgningsforløbet, hvor sensitivitet var 30 til 47% og specificitet 73 til 88% (65). Dette kan skyldes, at den diagnostiske værdi i skanningsnaive patienter er lavere end ved efterfølgende skanninger (36), men kunne også skyldes en lav forekomst af metastaser og dermed et lavt udbytte af helkropsskanning på dette tidspunkt i sygdomsforløbet. Studier har vist, at sandt positiv raten for baseline skanninger med PET-CT er under 5% (66, 70-72).
En baseline PET-CT skanning med diagnostisk CT er imidlertid en værdifuld reference for senere skanninger (71).
Udbyttet ved baseline PET-CT, særligt hos patienter i gruppe 3 (IIA, IIIA og uklassificerede), er aktuelt under opgørelse i en dansk populationsbaseret kohorte.

For nuværende er det arbejdsgruppens anbefaling, at stadium II-III patienter bør skannes ved baseline mhp. reference for senere rutineskanninger. Dette kan, jf. tidligere diskussion af valg af billedmodalitet, foregå med PET-skanning med lavdosis CT, men gerne med diagnostisk CT for fremtidige sammenligninger.

NB! For patienter med T-stadium T4a-b eller klinisk/billeddiagnostisk påviste regionale metastaser bør baseline skanningen udføres med diagnostisk CT inden evt. kirurgisk behandling (SNB eller exairese), da skanningen hos disse patienter er en del af den indledede stadieinddeling.

Ad anbefaling 10 – Patienter med resecerede fjernmetastaser (stadium IV) bør følges med individuelt tilrettelagte PET-skanninger (C)
Baseret på samme viden om sygdomsspecifikke mortalitetsmønstre som i anbefaling 6, er det arbejdsgruppens anbefaling, at patienter med reseceret stadium IV sygdom, efter evt. endt adjuverende behandling, følges med rutinemæssige PET-skanninger.

Der anbefales som udgangspunkt samme opfølgningsprogram, som anvendes til patienter med stadium IV sygdom, som har gennemgået onkologisk behandling og som er uden sygdomstegn (CR = complet respons) (se i øvrigt anbefaling 6).

Efter endt behandling anbefales et 5-årigt kontrol program bestående af klinisk kontrol og skanning. Det første år hver 3. måned (PET med diagnostisk CT), det 2. år hver 4. måned og de sidste 3 år hver 6. måned (PET med kan være med lavdosis CT såfremt patienten er i CR), eller i henhold til klinisk vurdering. For patienter i protokoller kan der være andre retningslinjer og kontrolprogrammet bør altid planlægges under hensyntagen og i samråd med den enkelte patient.

Ad anbefaling 11 - Patienter med tidligere sentinel node positivt melanom bør tilbydes UL af relevante region(er) ved alle kliniske kontroller, hvor der ikke foretages PET-skanning (C)
Vi ved fra de randomiserede multicenterstudier MSLT-II og DeCOG-SLT, at patienter med mikrometastaser påvist ved sentinel node biopsi (SNB) har 16-23% risiko for at udvikle regionalt recidiv (41, 73). Studierne viste, at en kirurgisk afventende strategi med regional UL kontrol og exairese i tilfælde af regionalt recidiv i lymfeknudebassinet, var sikker og medførte samme overlevelse som hos patienter, der undergik exairese ved påvisning af SN mikrometastaser (41). På baggrund af disse studier har vi i Danmark, som i det meste af verden, fulgt SN positive patienter med regional UL fremfor exairese siden 2018.
Det er dog aldrig undersøgt, om udeladelse eller en lavere frekvens af UL kontrol, end den i MSLT-II anvendte, medfører dårligere overlevelse; særligt hvis patienterne samtidig følges med rutinemæssig PET-CT.
I data fra overvågningsarmen af MSLT-II-forsøget blev omtrent halvdelen (48%) af de nodale recidiver opdaget af ultralyd alene (65% hos patienter med adipositas) (74). Der var ikke en signifikant reduktion i melanomspecifik overlevelse eller tid til nodalt tilbagefald mellem de tilbagefald, der blev opdaget med ultralyd alene, og dem, der blev opdaget med andre metoder.
I en nyligt publiceret australsk opgørelse påviste rutinemæssig UL regionalt recidiv i 3% procent af patienterne, mens øvrige regionale recidiver blev påvist ved rutinemæssig CT eller PET-CT (75). Det samme mønster ses i

et nyligt populationsbaseret studie af opfølgningsdata fra 2048 melanompatienter fra Region Sjælland, hvor knap 4% af recidiver blev detekteret ved rutinemæssig UL (38).

Udbyttet af regional UL kontrol er aktuelt under opgørelse i en national populationsbaseret dansk kohorte. Indtil resultaterne af denne opgørelse foreligger, er det, ud fra et forsigtighedsprincip, arbejdsgruppens anbefaling at UL kontrol fastholdes. Det synes dog rimeligt at reducere frekvensen af skanninger i forhold til det nuværende.

UL ved samtidig rutinemæssig PET
En metaanalyse fra 2011 og et Cochrane review fra 2019 fandt, at UL var den bedste metode til at påvise subklinisk nodal sygdom med en højere diagnostisk værdi sammenlignet med CT og PET CT skanninger (64, 65). Metaanalysen undersøgte den diagnostiske værdi i opfølgningssammenhæng; her havde UL en sensitivitet for påvisning af nodale metastaser på 96% mod hhv. 61% og 65% for CT og PET-CT (64). Cochrane reviewet indkluderede staging og ikke opfølgning. I førnævnte australske studie, var alle regionale metastaser detekteret ved UL også synlige på PET-CT (75).

Det er derfor arbejdsgruppens anbefaling, at regional UL fortsat udelades ved de kontroller, hvor der i forvejen foretages rutinemæssig PET-skanning.

Ad anbefaling 12 – Patienter med efterladt sentinel node bør tilbydes regional UL efter 6 uger og PET-skanning efter 12 måneder (D)
Patienter, hvis N-stadie ikke kan bestemmes med SNB af tekniske eller kirurgiske årsager, stadiebestemmes i ud fra deres kliniske stadium (T-stadium og klinisk vurdering af tilstedeværelse af regionale metastaser eller fjernmetastaser). Der en risiko for misklassifikation og for, at patienten følges i et opfølgningsprogram, som ikke modsvarer dennes reelle risiko for recidiv.

Det er arbejdsgruppens anbefaling at fastholde billeddiagnostisk kontrol ved baseline hos patienter, som man ønsker at stage med SNB, men hvor det ikke kan lade sig gøre. I reglen anbefales UL skanning af den regionale lymfeknudestation, og såfremt man har eksploreret kirurgisk i regionen, bør der gå ca. 6 uger før undersøgelsen foretages

En endnu upubliceret dansk opgørelse, har vist, at nogle patienter med efterladt SNB kan upstages ved påvisning af metastaser ved kontrol PET-CT skanning 12 mdr. postoperativt (personlig kommunikation, Neel Helvind/ Lisbet Rosenkrantz Hölmich). Samme opgørelse viste, at der ikke var noget udbytte ved kontrol PET-CT efter 6 måneder.

På denne baggrund er det arbejdsgruppens anbefaling, at patienter med efterladt sentinel node tilbydes kontrol PET-CT skanning ved 12 måneder. Dette har dog kun praktisk konsekvens for relativt få patienter, da kontrolprogrammet med rutine PET-CT nu er udvidet.

Opfølgning - øvrigt

13. Der bør ikke rutinemæssigt tages blodprøver i forbindelse med opfølgningen (D)

14. Patienterne bør efter endt behandling oplæres i kontrol af egen hud og hensigtsmæssig soladfærd (D)

Ad anbefaling 13 - Der bør ikke rutinemæssigt tages blodprøver i forbindelse med opfølgningen (D)
Der er endnu ingen evidens for at brugen af screeningsblodprøver vil have en behandlingsmæssig konsekvens eller en prognostisk betydning.

Ad anbefaling 14 - Patienterne bør undervejs i forløbet være oplært i kontrol af egen hud og hensigtsmæssig soladfærd (D)
Sekundær og primær profylakse i forhold til selvundersøgelse af huden
Patienter behandlet for modermærkekræft har en ca. 8% livstidsrisiko for at udvikle et nyt melanom (5) på denne baggrund er det en anbefaling i de fleste internationale opfølgnings guidelines, at patienter instrueres i at holde øje med deres øvrige modermærker (selvundersøgelse).
Patienter bør allerede før afslutning fra opfølgning være bekendte med principperne for solbeskyttelse og processen med selv at kontrollere deres hud. Med hensyn til selvkontrol henvises til DMGs folder "Til personer behandlet for modermærkekræft" (76) og Kræftens Bekæmpelses hjemmeside "Tjek Mærkerne" (77) og de tilhørende materialer (78). Der er også specifikke råd til, hvordan man kan udføre en selvundersøgelse (79).
Ved selvundersøgelse skal der lægges særlig vægt på screening af ryggen, især for mænd, fordi cirka halvdelen af melanomer forekommer på truncus hos mænd (80-83) og cirka en tredjedel på ryggen. Mænd har flere læsioner på ryggen, mens kvinder har flere læsioner på deres underben, da disse er almindelige områder for solskoldning og soleksponering (84). Det kan være svært at foretage selvundersøgelse af ryggen, så partnere, venner eller familie bør om muligt involveres i undersøgelsen.
Der findes ingen randomiserede undersøgelser af effekten af screening, herunder selvundersøgelse, for hudkræft på mortalitet og overlevelse efter melanom (43, 85-87). Studier af interventioner med selvundersøgelse af huden (85-95) har vist, at dette kan øge andelen af patienter, der udfører selvundersøgelse, men der er ikke påvist en effekt på overlevelse eller kræftdetektion (87-97).
Data fra observationelle studier og case-control-studier viser, at selvundersøgelse kan føre til fund af tyndere melanomer, nedsat risiko for avancerede melanomer og en reduktion i mortalitet (98-102). Der er dog stor risiko for både lead-time-bias og length-time-bias ved disse studie-designs (se forklaring s. 19-20). Omvendt viste et studie, at en intervention med fokus på selvundersøgelse medførte en stigning i antallet af invasive procedurer uden en samtidig stigning i antallet af påviste cancertilfælde (87); altså overbehandling.

Baseret på ovenstående er det arbejdsgruppens anbefaling at patienter instrueres i selvundersøgelse, men der er ikke evidens for at anbefale en bestemt hyppighed af denne.
En særlig gruppe patienter er dem med væsentligt forhøjet risiko for udvikling af melanom. Disse tilbydes et individuelt screeningsprogram baseret på deres samlede risikofaktorer, som er beskrevet i guideline om screening for modermærkekræft "Malignt melanom – forebyggelse og screening" (13).

Selvkontrol til detektion af recidiv
Man bør informere om symptomer og tegn, der kan tyde på recidiv, hvilket inkluderer:

- Nye læsioner/elementer/knuder tæt på det kirurgiske excisionssted. Hud- og subkutane metastaser, også andre steder på kroppen, som kan variere i udseende, men som ofte er runde, faste og kan være mørkfarvede eller rødlige/ufarvede.
- Hårde knuder under huden. Dette kan forekomme isoleret, men er særligt indikativt for metastase, hvis flere knuder udvikler sig inden for et område.
- Vedvarende forstørrelse af lymfeknuder.

Det er svært at give en udtømmende liste af symptomer, der kan være indikative for recidiv men ved følgende vedvarede symptomer hos en tidligere melanompatient bør rejses mistanke om recidiv: åndenød, hoste, hæmoptyse, appetitløshed eller mavesmerter, hovedpine eller kognitive udfald, synsforstyrrelser, svimmelhed, uforklarlig træthed eller uforklarlige gastrointestinale symptomer.

Patientværdier og – præferencer

Data fra et endnu ikke publiceret studie af sygepleje-styret egenkontrol vs. standard opfølgning af patienter i stadium IB og IIA i hht. det tidligere opfølgningsprogram (27), viser at en del patienter føler sig mere trygge ved rutinemæssig hudkontrol hos en læge end ved selvkontrol (personlig kommunikation, Sara Mølgaard Hansen/Lisbet Rosenkrantz Hölmich). Det er derfor vigtigt, at patienterne bestyrkes i troen på egne evner til at opdage nye elementer (patient empowerment), instrueres grundigt i selvundersøgelse og oplever, at de kan blive set hurtigt ved mistanke om nye elementer. Det er endvidere vigtigt, at patienterne forklares rationalet bag opfølgningsprogrammet; særligt om de negative konsekvenser ved for hyppig opfølgning, herunder risikoen for overbehandling og unødvendig sygeliggørelse og fastholdelse i patientrollen.
Endelig må man, hos patenter som ikke er i stand til at varetage selvundersøgelse eller af anden årsag har behov for øget støtte under (en periode af) deres opfølgning, individualisere opfølgningsprogrammet, så dette passer til patientens behov.

Rationale

Dette er afdækket under de enkelte punkter i guidelinen.

Bemærkninger og overvejelser

Værdien af en mere personlig risiko for recidiv
Det er formålet med det aktuelle opfølgningsprogram, at patienter med størst risiko for (tidligt) recidiv bliver set hyppigst. Risikostratificeringen er udelukkende baseret på en stadieinddeling fra AJCC/IUCC, der netop er udviklet for at inddele patienter i prognostiske grupper. AJCC har i stigende grad erkendt behovet for udviklingen af modeller, der kan give en mere personlig risikoprofil (103). Man bør derfor overveje om ikke, der ud fra danske data, kan udvikles mere valide og pålidelige nomogrammer/prædiktive modeller end det nuværende stadiesystem til at forudsige risiko for recidiv.

Værdien af hurtig detektion af recidiv
Hyppigere og mere følsomme skanninger forventes at føre til en hurtigere detektion af recidiv, hvilket også er vist i danske data (se tidligere). Ingen data fra randomiserede undersøgelser viser, at tidlig recidivopsporing og

-behandling medfører en overlevelsesgevinst. Data fra observationsstudier vil ofte føre til to typer af bias: led-time-bias og length time bias. Lead-time bias dækker over det fænomen, at tidligere påvisning af et recidiv medfører en længere tid fra recidiv til evt. død, hvor "overlevelsesgevinsten" kun modsvarer forskellen i tid til recidivdiagnose. Overlevelsen er ikke øget, fordi diagnostikken er blevet bedre, men har øget tiden, hvori man er bevidst om sin sygdom. Length-bias er det fænomen, at langsomt voksende, mindre aggressive recidiver er synlige på billeddiagnostik i en længere periode, før de bliver symptomgivende, end hurtigt voksende, mere aggressive recidiver. Man vil derfor ved f.eks. PET-CT screening for asymptomatisk sygdom, forventeligt finde langt flere langsomt voksende recidiver, og den diagnostiske gevinst bliver dermed mindre end forventet.
Der er indikationer på at patienter, der har mindre udbredt sygdom, responderer bedre på immunterapi end patienter, der har udbredt sygdom på tidspunktet for opstart af immunterapi (104, 105). Dette behøver ikke at være relateret til udbredelsen af melanomsygdommen, men kan være et udtryk for tumors biologi. Hurtigvoksende tumorer kan have biologiske karakteristika, der gør dem mindre følsomme for immunterapi sammenlignet med langsommere voksende tumorer. Der er også data der indikerer, at tumorer der er mere immunogene responderer bedre på immunterapi. Det kan således være at patienternes respons på immunterapi er uafhængigt af, hvornår recidiv/metataser bliver opdaget, men er afhængigt af tumorerne er tilstrækkeligt immunogene (106).

4. Referencer

1. 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.
2. NORDCAN. Danmark Modermærkekræft, hud 2021 [Available from: .
3. Azoury SC, Lange JR. Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. Surg Clin North Am. 2014;94(5):945-62, vii.
4. Dansk Melanom Database. Årsrapport 2020. 2020.
5. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Dansk Melanom Database (DMD): Årsrapport 2022. 2023.
6. Marciano NJ, Merlin TL, Bessen T, Street JM. To what extent are current guidelines for cutaneous melanoma follow up based on scientific evidence? Int J Clin Pract. 2014;68(6):761-70.
7. Trotter SC, Sroa N, Winkelmann RR, Olencki T, Bechtel M. A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines. J Clin Aesthet Dermatol. 2013;6(9):18-26.
8. Johnston L, Starkey S, Mukovozov I, Robertson L, Petrella T, Alhusayen R. Surveillance After a Previous Cutaneous Melanoma Diagnosis: A Scoping Review of Melanoma Follow-Up Guidelines. J Cutan Med Surg. 2023;27(5):516-25.
9. Helvind NM, Weitemeyer MB, Chakera AH, Hendel HW, Ellebaek E, Svane IM, et al. Earlier Recurrence Detection Using Routine FDG PET-CT Scans in Surveillance of Stage IIB to IIID Melanoma: A National Cohort Study of 1480 Patients. Ann Surg Oncol. 2023;30(4):2377-88.
10. Naeser Y, Helgadottir H, Brandberg Y, Hansson J, Bagge RO, Elander NO, et al. TRIM study protocol - a prospective randomized multicenter Trial to assess the Role of Imaging during follow-up after radical surgery of stage IIB-C and III cutaneous malignant Melanoma. BMC Cancer. 2020;20(1):1197.
11. Ibrahim AM, Le May M, Bosse D, Marginean H, Song X, Nessim C, et al. Imaging Intensity and Survival Outcomes in High-Risk Resected Melanoma Treated by Systemic Therapy at Recurrence. Ann Surg Oncol. 2020;27(10):3683-91.
12. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb og opfølgningsprogrammer: Begreber, forløbstider og monitorering. 2018.
13. Vestergaard TK, Katrine Elisabeth, Kainu KH, Sølvsten H, Lorentzen HF. Malignt melanom – forebyggelse og screening. 2023.
14. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". J Dtsch Dermatol Ges. 2013;11 Suppl 6:1-116, 1-26.
15. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. Ann Oncol. 2019;30(12):1884-901.
16. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. Eur J Cancer. 2022;170:236-55.
17. Network NCC. NCCN Guidelines Version 3. 2023 Melanoma: Cutaneous. 2023.
18. Australia CC. Follow up after initial definitive treatment for each stage of melanoma. 2018.
19. Australia Cc. Ideal settings, duration and frequency of follow-up for patients with melanoma. 2019.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: assessment and management. 2022.

21. Helsedirektoratet. Melanomer – handlingsprogram https://www.helsedirektoratet.no2023 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/melanomer-handlingsprogram/oppfolging-og-etterkontroll-etter-avsluttet-kurativ-behandling.
22. Regionala cancercentrum. Malignt melanom: Nationellt vårdprogram. 2023.
23. Duffy KL, Truong A, Bowen GM, Andtbacka RH, Hyngstrom J, Bowles T, et al. Adequacy of 5-mm surgical excision margins for non-lentiginous melanoma in situ. J Am Acad Dermatol. 2014;71(4):835-8.
24. Joyce KM, Joyce CW, Jones DM, Donnellan P, Hussey AJ, Regan PJ, et al. An assessment of histological margins and recurrence of melanoma in situ. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2015;3(2):e301.
25. Akhtar S, Bhat W, Magdum A, Stanley PR. Surgical excision margins for melanoma in situ. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014;67(3):320-3.
26. de Vries K, Greveling K, Prens LM, Munte K, Koljenovic S, van Doorn MB, et al. Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision. Br J Dermatol. 2016;174(3):588-93.
27. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for modermærkekræft i huden: For fagfolk. 2020.
28. 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.
29. Garbe C, Keim U, Amaral T, Berking C, Eigentler TK, Flatz L, et al. Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. J Clin Oncol. 2022;40(32):3741-9.
30. Moncrieff MD, Underwood B, Garioch JJ, Heaton M, Patel N, Bastiaannet E, et al. The MelFo Study UK: Effects of a Reduced-Frequency, Stage-Adjusted Follow-Up Schedule for Cutaneous Melanoma 1B to 2C Patients After 3-Years. Ann Surg Oncol. 2020;27(11):4109-19.
31. Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong SJ, Hoekstra HJ, Thompson JF. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. Ann Surg Oncol. 2007;14(6):1924-33.
32. Meyers MO, Yeh JJ, Frank J, Long P, Deal AM, Amos KD, et al. Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging. Ann Surg Oncol. 2009;16(4):941-7.
33. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, Wiener M, Soong SJ, Hoekstra HJ, et al. Prognosis and determinants of outcome following locoregional or distant recurrence in patients with cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol. 2008;15(5):1476-84.
34. Berger AC, Ollila DW, Christopher A, Kairys JC, Mastrangelo MJ, Feeney K, et al. Patient Symptoms Are the Most Frequent Indicators of Recurrence in Patients with American Joint Committee on Cancer Stage II Melanoma. J Am Coll Surg. 2017;224(4):652-9.
35. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol. 2010;28(18):3042-7.
36. Helvind NM, Aros Mardones CA, Holmich LR, Hendel HW, Bidstrup PE, Sorensen JA, et al. Routine PET-CT scans provide early and accurate recurrence detection in asymptomatic stage IIB-III melanoma patients. Eur J Surg Oncol. 2021;47(12):3020-7.
37. Johannessen JT, Nguyen TD, Holmboe S, Rindom MB, Stolle LB. Evaluating the effect of detection modalities in the Danish clinical follow-up program of cutaneous melanoma—a retrospective cohort study. European Journal of Plastic Surgery. 2023;46(2):251-9.
38. Hosseinpour N, Toyserkani NM. Evaluating the yield of adhering to the follow-up guidelines for cutaneous melanoma: a retrospective study of 2048 patients. European Journal of Plastic Surgery. 2024;47(1):63.

39. Kruger U, Kretschmer L, Thoms KM, Padeken M, Peter Bertsch H, Schon MP, et al. Lymph node ultrasound during melanoma follow-up significantly improves metastasis detection compared with clinical examination alone: a study on 433 patients. Melanoma research. 2011;21(5):457-63.
40. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2004;5(11):673-80.
41. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. N Engl J Med. 2017;376(23):2211-22.
42. Stang A, Jockel KH. Does skin cancer screening save lives? A detailed analysis of mortality time trends in Schleswig-Holstein and Germany. Cancer. 2016;122(3):432-7.
43. Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. Br J Dermatol. 2015;172(1):33-47.
44. Matsumoto M, Wack S, Weinstock MA, Geller A, Wang H, Solano FX, et al. Five-Year Outcomes of a Melanoma Screening Initiative in a Large Health Care System. JAMA Dermatol. 2022;158(5):504-12.
45. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. JAMA. 2005;294(13):1647-54.
46. Nieweg OE, Kroon BB. The conundrum of follow-up: should it be abandoned? Surg Oncol Clin N Am. 2006;15(2):319-30.
47. Cust AE, Badcock C, Smith J, Thomas NE, Haydu LE, Armstrong BK, et al. A risk prediction model for the development of subsequent primary melanoma in a population-based cohort. Br J Dermatol. 2020;182(5):1148-57.
48. institute NNc. Melanoma Risk Assessment Tool: Online Calculator [Available from: https://mrisktool.cancer.gov/.
49. Australia MI. First Primary Melanoma Risk Calculator 2024 [Available from: https://www.melanomarisk.org.au/FirstMelForm.
50. AlfredHealth. Melanoma Risk Calculator [Available from: https://www.alfredhealth.org.au/melanoma-risk-calculator/public.
51. Australia MI. MIA Prediction Tool for Subsequent Primary Melanoma 2024 [Available from: https://www.melanomarisk.org.au/SubMelLand.
52. Dermatology ODo. Melanoma Risk Assessment Quiz [Available from: https://startseeingmelanoma.com/check-your-risk/.
53. Johansson M, Brodersen J, Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2019;6(6):CD012352.
54. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. N Engl J Med. 2021;384(1):72-9.
55. Katalinic A, Eisemann N, Waldmann A. Skin Cancer Screening in Germany. Documenting Melanoma Incidence and Mortality From 2008 to 2013. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(38):629-34.
56. Guitera P, Menzies SW, Coates E, Azzi A, Fernandez-Penas P, Lilleyman A, et al. Efficiency of Detecting New Primary Melanoma Among Individuals Treated in a High-risk Clinic for Skin Surveillance. JAMA Dermatol. 2021;157(5):521-30.
57. Aviles-Izquierdo JA, Molina-Lopez I, Rodriguez-Lomba E, Marquez-Rodas I, Suarez-Fernandez R, Lazaro-Ochaita P. Who detects melanoma? Impact of detection patterns on characteristics and prognosis of patients with melanoma. J Am Acad Dermatol. 2016;75(5):967-74.
58. Brady MS, Oliveria SA, Christos PJ, Berwick M, Coit DG, Katz J, et al. Patterns of detection in patients with cutaneous melanoma. Cancer. 2000;89(2):342-7.
59. McGuire ST, Secrest AM, Andrulonis R, Ferris LK. Surveillance of patients for early detection of melanoma: patterns in dermatologist vs patient discovery. Arch Dermatol. 2011;147(6):673-8.

60. Murchie P, Nicolson MC, Hannaford PC, Raja EA, Lee AJ, Campbell NC. Patient satisfaction with GP-led melanoma follow-up: a randomised controlled trial. Br J Cancer. 2010;102(10):1447-55.
61. Garbe C, Keim U, Suciu S, Amaral T, Eigentler TK, Gesierich A, et al. Prognosis of Patients With Stage III Melanoma According to American Joint Committee on Cancer Version 8: A Reassessment on the Basis of 3 Independent Stage III Melanoma Cohorts. J Clin Oncol. 2020;38(22):2543-51.
62. Etchebehere EC, Romanato JS, Santos AO, Buzaid AC, Camargo EE. Impact of [F-18] FDG-PET/CT in the restaging and management of patients with malignant melanoma. Nucl Med Commun. 2010;31(11):925-30.
63. Lee AY, Droppelmann N, Panageas KS, Zhou Q, Ariyan CE, Brady MS, et al. Patterns and Timing of Initial Relapse in Pathologic Stage II Melanoma Patients. Ann Surg Oncol. 2017;24(4):939-46.
64. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011;103(2):129-42.
65. Dinnes J, Ferrante di Ruffano L, Takwoingi Y, Cheung ST, Nathan P, Matin RN, et al. Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2019;7(7):CD012806.
66. Turner RM, Dieng M, Khanna N, Nguyen M, Zeng J, Nijhuis AAG, et al. Performance of Long-Term CT and PET/CT Surveillance for Detection of Distant Recurrence in Patients with Resected Stage IIIA-D Melanoma. Ann Surg Oncol. 2021;28(8):4561-9.
67. Lee JW, Nam SB, Kim SJ. Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/Computed Tomography for the Detection of Recurrent Disease after Treatment of Malignant Melanoma. Oncology. 2019;97(5):286-93.
68. Stas M, Stroobants S, Dupont P, Gysen M, Hoe LV, Garmyn M, et al. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. Melanoma research. 2002;12(5):479-90.
69. Gao G, Gong B, Shen W. Meta-analysis of the additional value of integrated 18FDG PET-CT for tumor distant metastasis staging: comparison with 18FDG PET alone and CT alone. Surg Oncol. 2013;22(3):195-200.
70. Stahlie EHA, van der Hiel B, Stokkel MPM, Schrage YM, van Houdt WJ, Wouters MW, et al. The use of FDG-PET/CT to detect early recurrence after resection of high-risk stage III melanoma. J Surg Oncol. 2020;122(7):1328-36.
71. Ravichandran S, Nath N, Jones DC, Li G, Suresh V, Brys AK, et al. The utility of initial staging PET-CT as a baseline scan for surveillance imaging in stage II and III melanoma. Surg Oncol. 2020;35:533-9.
72. Gold JS, Jaques DP, Busam KJ, Brady MS, Coit DG. Yield and predictors of radiologic studies for identifying distant metastases in melanoma patients with a positive sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol. 2007;14(7):2133-40.
73. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. J Clin Oncol. 2019;37(32):3000-8.
74. Garland-Kledzik M, Thompson J, Cochran A, Hyngstrom J, Caraco C, Zager J, et al., editors. The utility of ultrasound in the follow-up of patients with melanoma sentinel node metastases undergoing observation: An analysis of MSLT-II. ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY; 2020: SPRINGER ONE NEW YORK PLAZA, SUITE 4600, NEW YORK, NY, UNITED STATES.
75. Gjorup CA, Woodford R, Li I, Carlino MS, Ch'ng S, Chung D, et al. Role of Concurrent Ultrasound Surveillance of Sentinel Node-Positive Node Fields in Melanoma Patients Having Routine Cross-Sectional Imaging. Ann Surg Oncol. 2024;31(3):1857-64.
76. Gruppe DM. Til personer behandlet for modermærkekræft (melanom). 2016.
77. Bekæmpelse K. Tjek Mærkerne [Available from: https://www.tjekmaerkerne.dk/.

78. Bekæmpelse K. Tjek Mærkerne - Materialer [Available from: https://www.cancer.dk/tjekmaerkerne/materialer/.
79. Jakobsen A, Kjems E. Selvundersøgelse af huden www.cancer.dk: Kræftens Bekæmpelse; 2020 [Available from: https://www.cancer.dk/modermaerkekraeft-malignt-melanom/undersoegelser-og-diagnose/selvundersoegelse-af-huden/#:~:text=Unders%C3%B8g%20din%20hud%20og%20dine%20moderm%C3%A6rker&text=S%C3%B8rg%20for%20godt%20lys%20og,er%20mest%20udsat%20for%20sol.
80. Harman KE, Fuller LC, Salisbury JR, Higgins EM, du Vivier AW. Trends in the presentation of cutaneous malignant melanoma over three decades at King's College Hospital, London. Clin Exp Dermatol. 2004;29(5):563-6.
81. Juhl AL, Byers TE, Robinson WA, Morelli JG, Crane LA. The anatomic distribution of melanoma and relationships with childhood nevus distribution in Colorado. Melanoma research. 2009;19(4):252-9.
82. Pruthi DK, Guilfoyle R, Nugent Z, Wiseman MC, Demers AA. Incidence and anatomic presentation of cutaneous malignant melanoma in central Canada during a 50-year period: 1956 to 2005. J Am Acad Dermatol. 2009;61(1):44-50.
83. Helvind NM, Holmich LR, Smith S, Glud M, Andersen KK, Dalton SO, et al. Incidence of In Situ and Invasive Melanoma in Denmark From 1985 Through 2012: A National Database Study of 24,059 Melanoma Cases. JAMA Dermatol. 2015;151(10):1087-95.
84. Sober AJ, Langley RGB. Cutaneous melanoma. CONNS CURRENT THERAPY1998. p. 809-11.
85. Force USPST, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Chelmow D, Coker TR, et al. Screening for Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2023;329(15):1290-5.
86. Wolff T, Tai E, Miller T. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009;150(3):194-8.
87. Weinstock MA, Risica PM, Martin RA, Rakowski W, Dube C, Berwick M, et al. Melanoma early detection with thorough skin self-examination: the "Check It Out" randomized trial. Am J Prev Med. 2007;32(6):517-24.
88. Glanz K, Steffen AD, Schoenfeld E, Tappe KA. Randomized trial of tailored skin cancer prevention for children: the Project SCAPE family study. J Health Commun. 2013;18(11):1368-83.
89. Rat C, Quereux G, Riviere C, Clouet S, Senand R, Volteau C, et al. Targeted melanoma prevention intervention: a cluster randomized controlled trial. Ann Fam Med. 2014;12(1):21-8.
90. Geller AC, Emmons KM, Brooks DR, Powers C, Zhang Z, Koh HK, et al. A randomized trial to improve early detection and prevention practices among siblings of melanoma patients. Cancer. 2006;107(4):806-14.
91. Youl PH, Soyer HP, Baade PD, Marshall AL, Finch L, Janda M. Can skin cancer prevention and early detection be improved via mobile phone text messaging? A randomised, attention control trial. Prev Med. 2015;71:50-6.
92. Manne S, Jacobsen PB, Ming ME, Winkel G, Dessureault S, Lessin SR. Tailored versus generic interventions for skin cancer risk reduction for family members of melanoma patients. Health Psychol. 2010;29(6):583-93.
93. Glanz K, Volpicelli K, Jepson C, Ming ME, Schuchter LM, Armstrong K. Effects of tailored risk communications for skin cancer prevention and detection: the PennSCAPE randomized trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(2):415-21.
94. Glanz K, Schoenfeld ER, Steffen A. A randomized trial of tailored skin cancer prevention messages for adults: Project SCAPE. Am J Public Health. 2010;100(4):735-41.
95. Janda M, Neale RE, Youl P, Whiteman DC, Gordon L, Baade PD. Impact of a Video-Based Intervention to Improve the Prevalence of Skin Self-examination in Men 50 Years or Older: The Randomized Skin Awareness Trial. Archives of Dermatology. 2011;147(7):799-806.

96. Glazebrook C, Garrud P, Avery A, Coupland C, Williams H. Impact of a multimedia intervention "Skinsafe" on patients' knowledge and protective behaviors. Prev Med. 2006;42(6):449-54.
97. Heckman CJ, Darlow SD, Ritterband LM, Handorf EA, Manne SL. Efficacy of an Intervention to Alter Skin Cancer Risk Behaviors in Young Adults. Am J Prev Med. 2016;51(1):1-11.
98. Berwick M, Begg CB, Fine JA, Roush GC, Barnhill RL. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. J Natl Cancer Inst. 1996;88(1):17-23.
99. Talaganis JA, Biello K, Plaka M, Polydorou D, Papadopoulos O, Trakatelli M, et al. Demographic, behavioural and physician-related determinants of early melanoma detection in a low-incidence population. Br J Dermatol. 2014;171(4):832-8.
100. Pollitt RA, Geller AC, Brooks DR, Johnson TM, Park ER, Swetter SM. Efficacy of skin self-examination practices for early melanoma detection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(11):3018-23.
101. Swetter SM, Pollitt RA, Johnson TM, Brooks DR, Geller AC. Behavioral determinants of successful early melanoma detection: role of self and physician skin examination. Cancer. 2012;118(15):3725-34.
102. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, et al. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. Arch Dermatol. 2003;139(5):607-12.
103. Kattan MW, Hess KR, Amin MB, Lu Y, Moons KG, Gershenwald JE, et al. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine. CA Cancer J Clin. 2016;66(5):370-4.
104. Stukalin I, Navani V, Gupta M, Ruan Y, Boyne DJ, O'Sullivan DE, et al. Development and Validation of a Prognostic Risk Model for Patients with Advanced Melanoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. Oncologist. 2023;28(9):812-22.
105. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Forschner A, Meier F, Garbe C. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? Melanoma research. 2010;20(3):240-6.
106. Huang AC, Zappasodi R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance. Nat Immunol. 2022;23(5):660-70.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er i stort omfang taget udgangspunkt i en række guidelines (se tabel side 9) og der er gjort de novo søgning i PubMed og Google, hvor det skønnedes relevant.

Litteraturgennemgang

Litteraturen har primært været gennemgået af David Hebbelstrup Jensen. Neel M. Helvind og Lisbet R. Hölmich har også deltaget i gennemlæsning. Der er kun anvendt dansk og engelsksproget litteratur, bort set fra den tyske guideline, som er publiceret på tysk.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne i denne guideline er formuleret af arbejdsgruppen i samarbejde med det tværfaglige retningslinjeudvalg i DMG. Ændringerne har været i intern høring i DMG ad flere omgange og har været drøftet ved Retningslinjeseminar i oktober 2023 og ved Repræsentantskabsmødet i marts 2024, hvor repræsentanter fra alle faglige udvalg var til stede.
Formuleringen "bør" er anvendt ved alle konsensusanbefalinger (evidensgradering D).

Interessentinvolvering

Patientrepræsentanter i Styregruppen for Dansk Melanom Database er høringsparter i retningslinjen.

Høring

Retningslinjen har som anført været i bred høring i hele DMG i 2 omgange samt været diskuteret på to retningslinjeseminarer samt et repræsentantskabsmøde, og herved er fundet konsensus om ændringer og mindre tilretninger er sket i processen. Der har været skriftligt input fra ca.10 lægelige eksperter (kirurger og onkologer). Retningslinjen har også været sendt i høring i Dansk Radiologisk Selskab og i Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, og der var ingen bemærkninger.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er godkendt af alle de videnskabelige udvalg i DMG (kirurgiske udvalg, onkologisk udvalg, patologiudvalget og dermatologisk udvalg) og forretningsudvalget har endeligt godkendt retningslinjen.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 12. november 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er skåret betragteligt ned på antallet af kliniske rutinebesøg samt i antal ultralydsskanninger for både gruppe 3 og 4. Gruppen af patienter, som anbefales fulgt op med PET-CT skanning er udvidet, idet gruppe 3

(IIA, IIIA og uklassificerede) nu anbefales skannet ved baseline samt efter 12 og 36 mdr. Dette er en reduktion af skanninger for patienter i stadium IIIA, som tidligere blev skannet ved 6, 12, 24 og 36 mdr., men en udvidelse for patienter med stadium IIA og uklassificerede melanomer.

Samlet set er økonomien dog fordelagtig, idet der pga. færre kliniske kontroller og færre ultralydsskanninger forventes at kunne spares ca. 5 millioner kroner årligt (se bilag 1).

Retningslinjeændringerne er godkendt af DCCC.

Behov for yderligere forskning

Der er fortsat for beskeden evidens for effekt af opfølgning og flere studier efterspørges; i særdeleshed studier, som belyser betydning af tidlig diagnose af recidiv på overlevelse.

Forfattere og habilitet

- David Hebbelstrup Jensen, Ph.d., 1. Reservelæge, Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Neel Maria Helvind, Ph.d. Reservelæge, post-doc, Afd. for Plastikkirurgi, Herlev og Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Lisbet Rosenkrantz Hölmich, professor, overlæge, dr.med. Afd. for Plastikkirurgi, Herlev og Gentofte Hospital. 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 planlægges opdateret om 3 år. Kirurgisk udvalg er ansvarlig for at udpege arbejdsgruppen.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Dansk Melanom Database i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Anbefaling nr 8 og 9 samt 11 (gennemførelse af PET-CT skanning i gruppe 3 og 4 samt UL-skanning i opfølgning af patienter med SN+) kan gøres til genstand for evaluering af efterlevelse. Dette vil være brugbare indikatorer for kvalitet i opfølgning af patienter med melanom.

7. Bilag

Bilag 1 – Skema til vurdering af betydelige merudgifter

DMCG'ens navn	
Dansk Melanom Gruppe	
Kontaktpersoner	
Forfatter Navn Mail Telefon	DMCG formand Lisbet Rosenkrantz Hölmich lisbet.rosenkrantz.hoelmich@regionh.dk 38681243
Retningslinjetitel	
Opfølgningsprogram for kutant melanom	
Anbefalingens nummer og ordlyd	
Anbefaling nr.:5, 8, 9,11, Anbefalingens ordlyd: 5: Patienter med melanom i klinisk stadium IIA, IIB, IIC, III og uklassificerbart stadium bør tilbydes klinisk kontrol ved 6, 12, 24, 36, 48 og 60 måneder efter endt kirurgisk behandling (D) 8: Patienter med melanom i stadium IIA, IIIA og uklassificerbart stadium bør tilbydes PET-skanning ved 0 (baseline), 12 og 36 måneder efter endt behandling (D) 9: Patienter med melanom i stadium IIB, IIC, IIIB, IIIC og IIID bør tilbydes PET-skanning ved 0 (baseline), 6, 12, 24 og 36 måneder efter endt behandling (D) 11: Patienter med tidligere sentinel node positivt melanom bør tilbydes UL af relevante region(er) ved alle kliniske kontroller, hvor der ikke foretages PET-skanning (D)	
Overvejelser vedr. anbefalingen og de tilhørende merudgifter	
Hvad er gevinsten ved den nye anbefaling? (Effekt på helbred og livskvalitet, herunder for hvilke og hvor mange patienter)	

PET-CT skanning er den bedste undersøgelse med henblik på diagnostik af fjernmetastaser fra kutant melanom.

Vi har hidtil opdelt patienterne i 4 risiko-grupper, når det gælder risiko for tilbagefald. Det er beskrevet i "Pakkeforløb for modermærkekræft" (og vi har ikke haft en regulær klinisk retningslinje for opfølgning). Her står:

Opsporing af recidiv er tilrettelagt ud fra viden om risikoen for tilbagefald i følgende grupper:

Gruppe 1: Patienter med lav risiko: In situ og stadium IA.

Gruppe 2: Patienter med intermediær risiko: Stadium IB og IIA.

Gruppe 3: Patienter med høj risiko: Stadium IIB, IIC og III.

Gruppe 4: Patienter med meget høj risiko: Patienter med stadium IV på diagnosetidspunktet eller patienter, der i opfølgningsforløbet udvikler fjernmetastaser.

Vi ønsker at ændre opfølgningsprogrammet således, at patienter med stadium IIA sygdom fra den hidtidige gruppe 2 samt patienter med stadium IIIA (en undergruppe af patienter fra den hidtidige gruppe 3) samles i en ny gruppe 3 (sammen med en lille gruppe patienter som ikke kan klassificeres, og som hidtil er kontrolleret i gruppe 2). Denne ny sammensatte gruppe 3 skal tilbydes PET-CT skanning ved baseline samt 1 og 3 år efter behandling for primær tumor. Dette fordi denne sammensatte gruppe har nogenlunde lige stor risiko for tilbagefald, og denne er over 10% inden for opfølgningsperioden, hvorfor PET-CT findes indiceret.

Hidtil er stadium IIIA patienter fulgt mere flere PET-CT skanninger (baseline og 4 i løbet af et 5-årigt kontrolforløb). Men da prognosen for denne gruppe er væsentlig bedre end for de øvrige i dette program (hidtidige gruppe 3 patienter) kan skanningshyppigheden halveres.

Samtidig planlægges en betragtelig nedskæring af kliniske undersøgelser og af ultralydsskanninger for den hidtidige gruppe 3. Ultralydsskanning anvendes til patienter med positiv sentinel node biopsi i en lymfeknuderegion. Men det har vist sig, både baseret på litteraturen og på danske data, at vi ikke identificere ret mange patienter med tilbagefald ved hverken klinisk undersøgelse eller ved ultralydsskanninger. Enten finder patienten selv tegn på tilbagefald og henvender sig så, eller også findes det ved PET-CT skanning.

Erstatter anbefalingen eksisterende procedurer, tests, behandlinger eller lignende?
(Hvis ja: hvilke og hvor mange)

Ja. Jf. ovenstående skæres ned i antal kliniske kontrolbesøg (i alt fra 14 til 7 besøg for stadium IIIA, som udgør ca. 90 patienter om året).

Mens der øges fra 5 til 6 for stadium IIA patienter (små 200 pr år).

For de øvrige i risikogruppe 3 (stadium IIB og IIC, samt IIIB, IIIC og IIID, ca. 370 patienter årligt) nedsættes antal kliniske kontroller tilsvarende fra 14 til 7 besøg i løbet af et 5 årigt kontrolforløb.

Der planlægges at udføre færre ultralydsskanninger – ca. 900 på et 5-årigt kontrolforløb.

Hvilke organisatoriske og økonomisk konsekvenser skønnes den nye anbefaling at have?

Økonomisk spares der penge; udregnet jf. vedlagte bilag til **i alt 1.373.872 kr. i et 5 årigt kontrolprogram.**

Ressourcemæssigt skal indtænkes, at der **tilkommer (198 x 3) - 86 = 508 PET (CT) skanninger/ 5 år for 1 årgang på landsplan**, mens der bliver (9 x 86) + (10 x 10) = 874 færre planlagte UL skanninger/ 5 år for 1 årgang og (86 x 8) + (372 x 7) – (198 x 1) = 3.094 færre kliniske kontroller/5 år for 1 årgang. Det skal tilføjes, at det ikke er undersøgt, hvorvidt alle patienter aktuelt undersøges med de relevante skanninger jf. retningslinjen.

Det skønnes at de klinisk nuklearmedicinske afdelinger og de radiologiske afdelinger uden de store problemer vil kunne levere ca. 500 flere PET-CT skanninger på landsplan (som for de fleste nok vil være PET-skanning, som ikke kræver radiologisk ekspertise).

Medfører anbefalingen et behov for, (efter-)uddannelse af personale eller nyanskaffelser?
(Hvis ja: anfør hvilke og skønnet omfang).

Nej, både udstyr og uddannet personale haves.

Er der faglig konsensus om anbefalingen på tværs af landet?

Ja, anbefalingerne er gennemdiskuteret i Dansk Melanom Gruppe (som består af plastikkirurger, dermatologer, patologer, og onkologer og repræsentanter for patientforeningen) og retningslinjen har været til høring i Dansk Radiologisk Selskab og i Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin.

Øvrige bemærkninger eller kommentarer

Anfør øvrige overvejelser og input til implementeringen, herunder forslag til plan for efteruddannelse, omlægning af arbejdsgange etc.

Det er vigtigt at patienterne undervises i at holde øje med egen hud og symptomer, så de kan henvende sig rettidigt ved mistanke. Der afholdes patientinformationsmøder på mange afdelinger og samtale om selv-undersøgelse ved de kliniske kontroller, og det ny opfølgningsprogram kræver ikke nødvendigvis flere initiativer i den retning.

Det er også vigtigt, at patienterne gøres opmærksom på, at de altid kan bede om en ekstra kontrol ved behov.

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