Onkologisk behandling af mukosalt melanom

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
10. juli 2024 (DMG)
Administrativ godkendelse
16. december 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. maj 2027

INDEKSERING
DMG, mukosalt melanom, onkologisk behandling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 3
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Onkologisk behandling af metastatisk mukosalt melanom 4
Onkologisk adjuverende behandling af mukosalt melanom 4
2. Introduktion 5
3. Grundlag 6
Onkologisk behandling af metastatisk mukosalt melanom 6
Onkologisk adjuverende behandling af mukosalt melanom 8
4. Referencer 9
5. Metode 10
6. Monitorering 12
7. Bilag 13
8. Om denne kliniske retningslinje 14

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefaling 1: **1. Kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer kan ~~bør~~ tilbydes til behandlingsnaive patienter med mukosalt melanom (B)** Anbefaling 1 har ændret ordlyd til at "kan", hvor den før hed "bør", hvilket ændrer anbefalingens fra en standardtilgang til en mulig behandlingsmulighed. Anbefaling 3: **3. Hos patienter med BRAF mutation kan der behandles med BRAF/MEK inhibitor i 2. linie eller som 1. linje behandling til patienter med kontraindikationer til immunterapi (B)** Anbefaling 3 har tilføjet sætningen "eller som 1. linje behandling til patienter med kontraindikationer til immunterapi", hvilket giver flere behandlingsmuligheder.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Onkologisk behandling af metastatisk mukosalt melanom

1. **Kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer kan tilbydes til behandlingsnaive patienter med mukosalt melanom (B)**

2. **Hos patienter med lille tumorbyrde, langsom sygdomsvækst, co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan PD-1 inhibitor monoterapi anvendes (B)**

3. **Hos patienter med BRAF mutation kan der behandles med BRAF/MEK inhibitor i 2. linie eller som 1. linje behandling til patienter med kontraindikationer til immunterapi (B)**

Onkologisk adjuverende behandling af mukosalt melanom

4. **Der henvises indtil videre til retningslinjer for adjuverende behandling af kutant melanom**

2. Introduktion

Mukosalt melanom, er en sjælden aggressiv subtype, der repræsenterer mellem 1-2 % af alle melanomer og har en dårligere prognose sammenlignet med kutant melanom.
Mukosalt melanom stammer fra melanocytter placeret i slimhinderne i kroppen f.eks. urogenitalt, anorectalt eller nasopharyngealt(1, 2). Hovedparten sidder i hoved-hals området, resten sidder oftest anorectalt eller vulvovaginalt, men melanomer lokaliseret til konjunktiva vurderes at tilhøre denne gruppe og behandles som øvrige mukosale melanomer (der henvises ligeledes til retningslinjer for behandling af okulære melanomer).
Mukosale melanomer diagnosticeres sjældent i de tidlige stadier, da tumor ofte er vanskelig at påvise visuelt. Ved diagnosen er lokoregionale lymfeknudemetastaser meget hyppige og findes ved 21-26% af hoved og hals, 23% af vulvovaginale og 61% af anorectale (3, 4).
Den mediane alder for diagnosen er 70-72 år, med undtagelse af de melanomer der opstår i mundhulen, og som manifesterer sig hyppigere hos yngre patienter. Forekomsten er størst hos kvinder i alderen 70–79 år. I modsætning til kutant melanom har forekomsten ikke været stigende siden 1990erne(2, 4).
Mukosalt melanom er distinkt forskellig fra kutant melanom både molekylært og klinisk. Generelt har de mukosale melanomer langt færre kendte mutationer og typisk lav forekomst (3-15 %) af den targeterbare BRAF mutation(5, 6). En højere andel af de mutationer der findes i BRAF-genet er i andre regioner end codon 600, og ofte er de ikke driver mutationer. De forventes derfor ikke at reagere på targeteret BRAF-hæmning i så høj grad som de kutane melanomer(7). Dette gør sig dog ikke gældende for de konjunktivale melanomer, hvor man relativt hyppigt ser BRAF mutationer (ca. 35%)(8). Hos 13% af patienterne med mukosalt melanom findes en KIT mutation(9). Der er ikke godkendt targeterbar behandling til patienter med KIT muteret mukosalt melanom i Danmark.
Da der findes få specifikke retningslinjer for behandlingen af mukosalt melanom, har man traditionelt fulgt guidelines for kutant melanom.

Formål

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

Patientgruppe

Retningslinjens målgruppe er patienter med mukosalt melanom, der har fået konstateret kirurgisk inoperabel, lokal avanceret eller dissemineret sygdom og som tilbydes vurdering mhp onkologisk behandling

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.
Den primære målgruppe for denne retningslinje er læger der arbejder med patienter med mukosalt melanom, dvs. ørenæsehalslæger, gynækologer og mavetarmkirurger eller kræftlæger på højt specialiserede afdelinger

3. Grundlag

Onkologisk behandling af metastatisk mukosalt melanom

1. **Kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer kan tilbydes til behandlingsnaive patienter med mukosalt melanom (B)**

2. **Hos patienter med lille tumorbyrde, langsom sygdomsvækst, co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan PD-1 inhibitor monoterapi anvendes (B)**

3. **Hos patienter med BRAF mutation kan der behandles med BRAF/MEK inhibitor i 2. linie eller som 1. linje behandling til patienter med kontraindikationer til immunterapi (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

11 studier i alt danner baggrund for nedenstående gennemgang.
3 studier med enkeltstof Pembrolizumab, pooled i en post-hoc analyse. 5 studier indgår i den poolede analyse af enkeltstof Nivolumab, 3 studier indgår i den poolede analyse af kombinationsimmunterapi med Ipilimumab og Nivolumab og et studie indgår i den poolede analyse af kombinationsimmunterapi med Relatlimab og Nivolumab

KEYNOTE-001, 002, 006(10) (2b)
Post-hoc analyse af 3 studier med samlet 1567 patienter behandlet med Pembrolizumab. Studierne de inkluderede i analysen var: Keynote-001, et fase 1b studie af Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W, 10 mg/kg Q3W, eller 10 mg/kg Q2W. Keynote-002, et fase 2 studie af Pembrolizumab 2 mg/kg eller 10 mg/kg Q3W versus kemoterapi. Keynote-006, et randomiseret, fase 3 studie af Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W eller Q2W.
84 af de 1567 patienter (5%) havde mukosalt melanom. Hos patienter med mukosalt melanom var ORR 19%. Median PFS var 2.8 mdr. og median OS var 11.3 mdr.
Hos patienter med kutant melanom var ORR 33%, PFS var 4.2 mdr. og, median OS var 23.5 mdr.

Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis(11) (2b).
Pool af 5 studier hvor 889 patienter fik Nivolumab monoterapi, 86 (10 %) af disse havde mukosalt melanom. Studierne som indgik i den poolede analyse var:
(1) Et fase I studie af Nivolumab (CA209-003). (2) Et fase I studie af Nivolumab(CA209-038). (3) Et fase 3 af Nivolumab versus kemoterapi (CheckMate 066) (4) Et fase 3 studie af Nivolumab versus kemoterapi (CheckMate 037). (5) Et fase 3 studie af Nivolumab monoterapi eller Nivolumab plus Ipilimumab versus Ipilimumab (CheckMate 067).
Blandt de patienter som fik Nivolumab monoterapi var median PFS 3.0 mdr. og 6.2 mdr. for henholdsvis mukosalt og kutant melanom, og ORR henholdsvis 23.3 % og 40.9 % (12-15) (2b)

Man kiggede også på 407 patienter fra Checkmate 067 og Checkmate 069 som fik kombinationsimmunterapi i form af Ipilimumab og Nivolumab, 35 af disse patienter (9%) havde mukosalt melanom(12, 16) (2b)
Den mediane PFS hos patienter der blev behandlet med Nivolumab og Ipilimumab var 5.9 mdr. og 11.7 mdr. for henholdsvis mukosalt og kutant melanom, og ORR på 37.1% og 60.4% respektivt.
For mukosalt og kutant melanom, var incidensen af grad 3 or 4 bivirkninger henholdsvis 8.1 % og 12.5 % for Nivolumab monoterapi samt 40.0 % og 54.9 % for kombinations immunterapi.
I RELATIVITY-047 studiet indgik 51 patienter (7,1%) med mukosalt melanom ud af i alt 714 patienter. I subgruppen med mukosalt melanom var median PFS ikke signifikant bedre hos patienter behandlet med kombinationsimmunterapi med Relatlimab og Nivolumab i forhold til monoterapi med Nivolumab, HR 0.71 (0,36-1,45) (17).
Kombinationsbehandling med Relatlimab er ikke godkendt af Medicinrådet som standardbehandling til melanompatienter.
Derudover foreligger en retrospektiv undersøgelse på 545 patienter med mukosalt melanom, der sammenligner kombinationsimmunterapi med anti-PD1 og Ipilimumab med monoterapi med anti-PD-1, Undersøgelsen viste ingen forskel på på respons rate, PFS eller overlevelse (18).

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling informeres patienten om de forskellige muligheder og patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til eventuel toksicitet samt i forhold til om der ønskes intravenøs eller tabletbehandling. Den endelige behandlingsplan vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen (”Shared decision making”).

Rationale

Kombinationsimmunterapi med Nivolumab + Ipilimumab er at foretrække til behandlingsnaive patienter med mukosalt melanom på baggrund af ovenstående 2 poolede studier. Man skal dog tage i betragtning at det drejer sig om subgrupper fra forskellige studier med få patienter med mukosalt melanom.
ORR og PFS ved enkeltstof Pembrolizumab var 19% og 2.8 mdr.
ORR og PFS ved enkeltstof Nivolumab var 23,3% og 3 mdr.
Hos de patienter der blev behandlet med Nivolumab og Ipilimumab var ORR og PFS 37.1% og 5.9 mdr. respektivt.
D'Angelo et al.(11) bemærkede, at forekomsten af behandlingsrelaterede bivirkninger var marginalt lavere hos patienter med mukosalt melanom end hos patienter med kutant melanom, årsagen kan måske være relateret til kortere behandlingsvarighed.
Responsraten på immunterapi er generelt lavere ved mukosalt melanom. Det er muligvis pga. den lavere andel af patienter med høj PD-L1-ekspression > 5%. 21% af de mukosale havde høj PD-L1-ekspression sammenlignet med 35% af de kutane.
Hos patienter med lille tumorbyrde, langsom sygdomsvækst, co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan PD-1 inhibitor monoterapi anvendes.
Hos de få patienter der har BRAF mutation kan man behandle med BRAF/MEK inhibitor efter progression på immunterapi eller ved kontraindikationer til immunterapi , men der ses lavere RR end hos patienter med kutant melanom.

Hos patienter med KITmutation findes ingen standard behandling, disse patienter bør behandles i protokol.

Bemærkninger og overvejelser

Der henvises til de generelle bemærkninger og overvejelser som er anført i begyndelsen af dette afsnit.

Onkologisk adjuverende behandling af mukosalt melanom

4. **Der henvises indtil videre til retningslinjer for adjuverende behandling af kutant melanom**

4. Referencer

1. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. Cancer. 2005;103(5):1000-7.
2. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. J Am Acad Dermatol. 2007;56(5):828-34.
3. Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2012;10(3):345-56.
4. Lawaetz M, Birch-Johansen F, Friis S, Eriksen JG, Kiss K, Gade S, et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck in Denmark, 1982-2012: Demographic and clinical aspects. A retrospective DAHANCA study. Acta Oncol. 2016;55(8):1001-8.
5. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. Nature. 2017;545(7653):175-80.
6. Long GV, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. J Clin Oncol. 2018;36(7):667-73.
7. Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. Melanoma management. 2018;5(3):MMT11.
8. Bol KF, Donia M, Heegaard S, Kiilgaard JF, Svane IM. Genetic Biomarkers in Melanoma of the Ocular Region: What the Medical Oncologist Should Know. Int J Mol Sci. 2020;21(15).
9. Nassar KW, Tan AC. The mutational landscape of mucosal melanoma. Semin Cancer Biol. 2020;61:139-48.
10. Hamid O, Robert C, Ribas A, Hodi FS, Walpole E, Daud A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. Br J Cancer. 2018;119(6):670-4.
11. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbe C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(2):226-35.
12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015;373(1):23-34.
13. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320-30.
14. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol. 2014;32(10):1020-30.
15. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(4):375-84.
16. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015;372(21):2006-17.
17. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutierrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022;386(1):24-34.
18. Dimitriou F, Namikawa K, Reijers ILM, Buchbinder EI, Soon JA, Zaremba A, et al. Single-agent anti-PD-1 or combined with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: an international, retrospective, cohort study. Ann Oncol. 2022;33(9):968-80.

5. Metode

Litteratursøgning

Denne guideline er baseret på en grundig litteratursøgning i MEDLINE databasen ved at benytte termer som 'mucosal melanoma', i kombination med termer som 'treatment', 'immunotherapy' 'ctl-a', 'pd-1', 'BRAF'. Nyeste studier samt studier med mange inkluderede patienter er blevet givet højeste prioritet.

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgang er foretaget ved begge forfattere, hvorefter der er skabt konsensus om relevans og inklusion. Studier med ikke godkendte præparater og behandling af ikke-metastatisk sygdom er fravalgt og nye studier, større studier med mange patienter og godkendte præparater er prioriteret.

Formulering af anbefalinger

Retningslinjeudvalget består af repræsentanter fra to af fire onkologiske centre, der behandler metastatisk melanom. De er lavet ved fælles møder i arbejdsgruppen med efterfølgende individuel udarbejdelse. Hele retningslinjen er gennemlæst og godkendt af alle i arbejdsgruppen. Efterfølgende er de gennemlæst, kommenteret og godkendt af de speciale ansvarlige overlæger, der behandler metastatisk melanom i Danmark.
Anbefalingerne er formuleret af de to forfattere og dernæst er de sendt til høring i først DMGs onkologigruppe, dernæst hos den melanomansvarlige ØNH-kirurg.

Interessentinvolvering

Efter godkendelse i onkologigruppen har retningslinjen været til høring i DMG. Her er den godkendt af samarbejdspartnere fra ØNH-afdelingen, RH.

Høring

Retningslinjen har ikke været i offentlig høring

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Review og godkendelse er foretaget ved behandlingsansvarlige overlæger på tre onkologiske afdelinger, der behandler patienter med metastatisk melanom samt af den melanomansvarlige overlæge på Øjenafdelingen, RH.

- Professor Inge Marie Svane, HGH
- Overlæge Henrik Schmidt, AUH
- Overlæge Lars Bastholt, OUH
- Overlæge Christian von Buchwald, RH

Retningslinjen er derudover godkendt af Dansk Melanom Gruppe.

Administrativ godkendelse:
Administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

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

Forfattere og habilitet

- Lise Højberg, Onkologi, Overlæge, OUH
  Ingen interessekonflikter
- Eva Ellebæk, Onkologi, Afdelingslæge, HGH
  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 opdateres i regi af DMG i 2027.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Generelt drejer det sig om en lille patientgruppe med få data fra gode randomiserede studier. Derfor bygger meget af beslutningstagen på subgruppeanalyser og retrospektive opgørelser. Der udfærdiges årligt en årsrapport ud fra dansk metastatisk melanom database og eventuelle resultater fra denne kan give anledning til revision af retningslinjer.
Der forventes behov for generel opdatering af retningslinjen indenfor de næste to-tre år.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

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

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

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

Retningslinjen indeholder, 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.