Okulære melanomer

Version 1.2

GODKENDT
Faglig godkendelse
13. juli 2022 (DMCG)
Administrativ godkendelse
20. september 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. juli 2025

INDEKSERING
Uveal, okulær, øje, choroidal, nævus, melanom, modermærke, modermærkekræft

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
    Conjunctivale melanomer 2
    Posteriore uveale melanomer (choroidea og corpus ciliare) 2
    Primære melanomer lokaliseret i orbita 3
    Dissemineret okulært melanom 3
    Vurdering og opfølgning af choroidale nævi i øjenlægepraksis 3
2. Introduktion 5
3. Grundlag 6
    Conjunctivale melanomer 6
    Posteriore uveale melanomer (choroidea og corpus ciliare) 7
    Primære melanomer lokaliseret i orbita 10
    Dissemineret okulært melanom 11
    Vurdering og opfølgning af choroidale nævi i øjenlægepraksis 11
4. Referencer 14
5. Metode 16
6. Monitorering 17
7. Bilag 17
8. Om denne kliniske retningslinje 18

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Tilføjet afsnit vedr. vurdering og opfølgning af choroidale nævi i øjenlægepraksis.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Conjunctivale melanomer

1. **Incisionsbiopsier af formodede conjunctivale melanomer bør i videst muligt omfang undgås, da det øger risikoen for lokalt recidiv og fjernmetastaser (D).**

2. **Conjunctival resektion er den primære behandling af conjunktivale melanomer. Det anbefales i denne forbindelse at benytte en "no-touch" teknik (C).**

3. **Kryoterapi af resektionsrande bør foretages umiddelbart efter tumorresektion. Lokal strålebehandling kan ligeledes benyttes som adjuverende terapi, både ved den primære behandling og ved recidiv (C).**

4. **Orbital ekcenteration kan benyttes som palliation ved smertefulde eller kosmetisk skæmmende tumorer. Øjenlågene bevares så vidt muligt (C).**

Posteriore uveale melanomer (choroidea og corpus ciliare)

Screening og udredning

5. **Biopsi kan overvejes (B).**

6. **Patienten skal informeres om fordele og risici ved biopsi inklusive begrænsningen ved undersøgelsen, fordele i forhold til fremtidige undersøgelser (inkl. mulig inkludering i kliniske studier, betydning for livskvalitet og betydning for opfølgning) (B).**

Behandling

7. **Brachyterapi (lokal strålebehandling med plaque) bør benyttes som primær behandling af de fleste små og middelstore melanomer i choroidea og corpus ciliaris (A).**

8. **Patienter informeres om at der ikke er forskel i overlevelsen mellem behandling med brachyterapi og enukleation for små og middelstore tumorer (A).**

9. **Enukleation kan anvendes ved store tumorer samt tumorer, der invaderer nervus opticus og ved ekstraskleral gennemvækst (B).**

Rehabilitering

10. **Patienter behandlet med brachyterapi skal følges for lokal recidiv (B).**

11. **Patienter der har fået øjet fjernet skal tilbydes protesetilvirkning (D).**

12. **Patienterne skal tilbydes sygeplejefaglig rehabiliteringssamtale (D).**

13. **Patienter i høj risiko for at udvikle metastaser skal tilbydes overvågning i 10 år med leverspecifik billeddiagnostik med en ikke ioniserende modalitet (D).**

Primære melanomer lokaliseret i orbita

14. **Behandling af melanomer lokaliseret i orbita kan bestå af orbital eksenteration for at få kontrol med tumor, men prognosen er dårlig (C).**

Dissemineret okulært melanom

15. **Patienter med metastaser fra okulært melanom bør behandles jf. Dansk Melanomgruppes vejledning for behandling af metastatisk melanom (D).**

Vurdering og opfølgning af choroidale nævi i øjenlægepraksis

16. **Patienter med et choroidalt nævus vurderes klinisk ud fra MOLES eller TFSOM-kriterier (C).**

17. **Patienter med få eller ingen risikofaktorer (MOLES =0 , TFSOM = 0-1) skal kontrolleres efter 5 år og kan afsluttes ved stationære forhold (D).**

18. **Patienter med middel risiko for progression (MOLES =1-2 , TFSOM =2) bør kontrolleres årligt eller hvert 2. år (D).**

19. **Patienter med høj risiko (MOLES >2 , TFSOM >2) kan henvises til telemedicinsk vurdering med foto og OCT scanning (D).**

2. Introduktion

Melanomer i øjenregionen kan overordnet inddeles i intraokulære melanomer og ekstra-okulære melanomer. Disse grupper adskiller sig både genetisk, behandlingsmæssigt og prognostisk. De intraokulære melanomer opdeles i anteriore uveale melanomer udgående fra iris og de posteriore uveale melanomer udgående fra choroidea og corpus ciliare. De ekstraokulære melanomer omfatter kutane, conjunktivale og orbitale melanomer. Både intraokulære og ekstra-okulære melanomer kan metastasere. Intraokulære uveale melanomer metastaser hovedsageligt til leveren, mens ekstra-okulære melanomer kan metastasere til hud og lymfeknuder (1, 2).

De intraokulære uveale melanomer er de hyppigste med en incidens på 5-8 per million per år hos kaucasere og optræder endnu hyppigere i Danmark med ca 75 tilfælde årligt. Incidencen er lavere hos brunøjede racer (3, 4). 90 % af de uveale melanomer opstår i chorioidea, 7 % i corpus ciliare og 3 % i iris (5). I Danmark diagnosticeres ca. 75 tilfælde om året (3). Incidencen af choroidale melanomer er højest i 60-års-alderen, og kun 1% af choroidale melanomer debuterer hos patienter under 20 år. Irismelanomer forekommer ofte hos yngre (3). Soleksponerings betydning for udviklingen af intraokulære melanomer er usikker, i modsætning til den kendte betydning for udviklingen af kutane melanomer (2). Ekstraokulære melanomer er sjældne. Conjunctivale melanomer har en årlig incidens på kun 0,5 per million, men incidencen er stigende (6). Orbitale melanomer og sekundært metastaserende melanomer til øjenregionen er meget sjældne. I tilfælde af melanom i øjenlågets hud henvises til Dansk Melanomgruppes retningslinje for behandling af hudmelanomer.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret behandlingsstrategi for okulære melanomer af høj og ensartet kvalitet i Danmark.

Patientgruppe

Denne retningslinje omfatter behandling af alle patienter med melanom i øjenregionen, såfremt melanomet ikke er lokaliseret i hud omkring øjet.

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.

3. Grundlag

Conjunctivale melanomer

1. **Incisionsbiopsier af formodede conjunctivale melanomer bør i videst muligt omfang undgås, da det øger risikoen for lokalt recidiv og fjernmetastaser (D).**

2. **Conjunctival resektion er den primære behandling af conjunktivale melanomer. Det anbefales i denne forbindelse at benytte en "no-touch" teknik (C).**

3. **Kryoterapi af resektionsrande bør foretages umiddelbart efter tumorresektion. Lokal strålebehandling kan ligeledes benyttes som adjuverende terapi, både ved den primære behandling og ved recidiv (C).**

4. **Orbital ekcenteration kan benyttes som palliation ved smertefulde eller kosmetisk skæmmende tumorer. Øjenlågene bevares så vidt muligt (C).**

Litteratur og evidensgennemgang

Conjunctivalt melanom er en sjælden sygdom, hvorfor store studier ikke findes i litteraturen. Conjunctivale melanomer ses hyppigst hos midaldrende til ældre, lyshårede personer. Melanomer ses oftest på den bulbære conjunctiva og vokser enten diffust eller nodulært (7, 8). Sjældent foretages sentinel node biopsi af den regionale lymfeknude. Biopsi af tumor må ikke foretages, da det øger recidiv- og metastase-raten (7). Behandlingen er generelt øjenbevarende og er primær kirurgisk, benyttende total excision med 5 mm resektionsrande (hvis muligt) suppleret med kryoterapi eller lokal kemoterapi og eventuelt suppleret med transplantation af mucosa (8, 9). Ved den kirurgiske procedure anvendes så vidt muligt en "no-touch"-teknik, hvor tumor ikke berøres, og instrumenter skiftes efter tumorexcision. Ved eksplosiv tumorvækst og manglende tumorkontrol kan man være nødsaget til at fjerne øjet.

Prognosen for behandlede conjunctivale melanomer

Prognostiske faktorer er tumorlokalisation, udbredning, celletype, histologiske karakteristika samt tumorrecidiv. Conjunctival resektion, hvor man anvender vide resektionsrande, alkoholassisteret epithelektomi på cornea samt kryoterapi, har en recidivrate på 50 % efter 10 år (7, 10). Femårsoverlevelsen er bedre end for de uveale melanomer og ligger på omkring 85 % efter radikal behandling.

Patientværdier og – præferencer

Kirurgi er at foretrække både i behandlingsmæssigt øjemed, men også kosmetisk for patienten. Operationen kan i de fleste tilfælde foregå i lokalbedøvelse, og klinisk erfaring viser, at patienter generelt helst vil have fjernet primærtumor hurtigst muligt.

Rationale

Conjunctivalt melanom er en aggressiv sygdom med høj recidiv- og metastaserate. Behandling af conjunctivale melanomer er således en specialistopgave og bør udelukkende varetages på højt specialiserede centre.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Posteriore uveale melanomer (choroidea og corpus ciliare)

Screening og udredning

5. **Biopsi kan overvejes (B).**

6. **Patienten skal informeres om fordele og risici ved biopsi inklusive begrænsningen ved undersøgelsen, fordele i forhold til fremtidige undersøgelser (inkl. mulig inkludering i kliniske studier, betydning for livskvalitet og betydning for opfølgning) (B).**

Behandling

7. **Brachyterapi (lokal strålebehandling med plaque) bør benyttes som primær behandling af de fleste små og middelstore melanomer i choroidea og corpus ciliaris (A).**

8. **Patienter informeres om at der ikke er forskel i overlevelsen mellem behandling med brachyterapi og enukleation for små og middelstore tumorer (A).**

9. **Enukleation kan anvendes ved store tumorer samt tumorer, der invaderer nervus opticus og ved ekstraskleral gennemvækst (B).**

Rehabilitering

10. **Patienter behandlet med brachyterapi skal følges for lokal recidiv (B).**

11. **Patienter der har fået øjet fjernet skal tilbydes protesetilvirkning (D).**

12. **Patienterne skal tilbydes sygeplejefaglig rehabiliteringssamtale (D).**

13. **Patienter i høj risiko for at udvikle metastaser skal tilbydes overvågning i 10 år med leverspecifik billeddiagnostik med en ikke ioniserende modalitet (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Posteriore uveale melanomer

Symptomer på et intraokulært melanom kan være meget beskedne og afhænger primært af lokalisationen i øjet. Melanomer lokaliseret i choroidea/corpus ciliare kan medføre synstab, synsforvrængning, synsfeltsdefekt, fotopsier (lysglimt), smerter og øjenrødme eller kan være et tilfældigt fund ved en øjenundersøgelse. Hvis patienten henvises sent, er der større risiko for mere fremskreden sygdom, med behov for fjernelse af øjet inklusiv større risiko for, at melanomet er dissemineret. Manglende rettidig behandling kan medføre blindhed og smerter pga. selve tumor, nethindeløsning, neovaskulært glaukom og uveitis. Trods succesfuld okulær behandling, vil op mod 50% af patienterne med melanom i corpus ciliare udvikle metastatisk sygdom, som næsten altid involverer leveren og som typisk er dødelig inden for et år fra symptomdebut. Prognosen er bedre for choroidale melanomer efter succesfuld behandling. Risikoen for udvikling af uvealt melanom er højere ved iris med lys farve, kongenit okulær melanocytose, melanocytom og neurofibromatose. Solekponerings betydning er usikker. Familiære tilfælde er sjældne, incidensen er dog større hos familier med dysplastisk nævus syndrom, og familier som er bærere af germline mutationer i BAP1 genet på kromosom 3, som er prædisponerende for udvikling af uvealt melanom, mesotheliom og andre kræftformer (2).

Choroidalt melanom diagnosticeres oftest på baggrund af oftalmoskopi, fundusfotografi og konventionel okulær ultralydsundersøgelse, A og B skan. En kombination af disse 3 undersøgelser viste i COMS studierne en diagnostisk præcision på 99,7% for mellemstore og store tumorer. Diagnostisk præcision af ultralyd er mindre ved små uveale melanomer. Ultralydsundersøgelse af uveale melanomer viser en kuppel- eller paddehatformet homogen tumor af lav til moderat indre ekkogenicitet og dekliv serøs nethindeløsning. Biopsi kan udføres mhp. diagnostik og prognosticering. Komplikationsraten ved transvitreal retinochoroidal (TVRC) biopsi er lav og omfatter intraokulær blødning, nethindeløsning og infektion. TVRC-biopsi er ikke forbundet med lokal eller systemisk spredning af melanom (11).

Screening
Små uveale melanomer kan kun skelnes sikkert fra nævi ved vækst. På grund af utilstrækkelig mængde af biopsimateriale, kan en biopsi ikke bruges til at skelne små uveale melanomer fra nævi. Statistiske risikofaktorer for vækst og metastasering af små melanocytiske choroidale læsioner inkluderer tumortykkelse over 2mm, subretinal væske, symptomer (i form af synsnedsættelse), orange pigment, lav indre ekkotæthed ved ultralyd og diameter over 5 mm (12). COMS (Collaborative ocular melanoma study) var en serie af 3 studier, der hjalp med at definere håndteringen af primært uvealt melanom. Det første COMS-studie blev udført sidst i 1980erne. Det var et observationelt studie, der belyste naturhistorien af små uveale melanomer. Studiet viste, at melanom relateret død var lav i denne gruppe (<4% 8 år efter diagnosen) og at væksten af små pigmenterede choroidale læsioner er sjælden (≈30% efter 5 år). På baggrund af dette blev det konkluderet, at det var sikkert at observere små pigmenterede choroidale læsioner <2,5mm i højden og ≤16mm i største basale diameter, og først behandle ifald læsionen vokser (1, 2, 13).

Behandling
Behandling af irismelanomer er indiceret, hvis der er tegn på vækst ned i irisroden eller forud for intraokulær kirurgi i form af trabekulektomi eller kataraktekstraktion. I disse tilfælde vil den primære behandling bestå af resektion og/eller lokal stråleterapi med ruthenium-plaque. Uvealt melanom afgrænset til iris metastaserer stort set aldrig (14, 15).

Behandling af melanomer i choroidea og corpus ciliare ændrede sig i 1980erne for mellemstore tumorer fra primært at være enukleation til at være plaque brachyterapi på baggrund af det andet COMS-studie. Studiet randomiserede mellemstore tumorer ≥2,5-10 mm i højden eller ≤16mm i største basale diameter til enten plaque brachyterapi eller enukleation. Efter 10 år blev der ikke fundet nogen forskel i generel overlevelse og cancer mortalitet mellem de to grupper. 5 års overlevelsen var ca. 80% og 12 års overlevelsen ca. 60%. Fremskreden alder og stor tumorstørrelse var prædiktorer for melanom relateret mortalitet (1, 2, 13). Behandlingen af mellemstore tumorer med brachyterapi kan i særlige tilfælde suppleres med transpupillær termoterapi eller lokal tumorresektion. Protonstrålebehandling og ekstern strålebehandling kan benyttes ved juxtapapillære tumorer, der ikke er egnede til brachyterapi (2).

Det tredje COMS-studie randomiserede store tumorer >10mm i højden (>8mm i højden ved papilinvolvering) eller >16mm i største basale diameter til enten neoadjuverende radioterapi efter enukleation eller enukleation alene. Der blev ikke fundet forskel i overlevelsen mellem de 2 grupper, som efter 5 år var ca. 60% og efter 10 år ca. 40%, fremskreden alder og større tumor var igen prædiktorer for melanom-relateret mortalitet (1, 2, 13).

Prognosen for behandlede uveale melanomer:
Både kliniske faktorer (alder, køn, tumorlokation, tumorhøjde, største basale diameter, involvering af corpus ciliare, ekstraokulær spredning), histopatologiske faktorer (celletype, ekstravaskulære matrix mønstre især lukkede bindevævs loops, mitosetal) og cytogenetiske faktorer (kromosom 3 tab, ekstra kromosom 8q, tab af kromosom 1, genekspressionsprofil og genændringer af *BAP1, SF3B1, EIFAX1, PRAME)* er afgørende for prognosen. Kromosom 3 tab er en stor risikofaktor for tumor spredning med en reduktion i 5års overlevelsen fra ca. 100% til ca. 50% (16, 17).

Metastaser fra uvealt melanom kan optræde fra diagnosetidspunktet til flere årtier efter diagnosen. Ved metastatisk sygdom er medianoverlevelsen 2-12 måneder. Leveren er det hyppigste sted for uveal melanom metastaser, 50% af patienterne har kun metastaser til leveren, mens 90% af dem, der har metastaser i andre organer også har levermetastaser. Leverinvolvering er dødsårsagen hos de fleste patienter med metastatisk uvealt melanom. Ved lokaliseret affektion af leveren kan overvejes leverresektion, Ved affektion af hele leveren eller ekstrahepatisk spredning kan overvejes behandling med check-point hæmmere om end effekten er dårligere end for kutant melanom. Et nyere fase 3 studie indikerer effekt af et bispecifikt antistof for en subgruppe af patienter med dissemineret uvealt melanom (18).

Rehabilitering:
Patienter, der har modtaget øjenbevarende behandling følges med aftagende interval i 10 år med henblik på lokalrecidiv samt komplikationer til behandling. Enuklerede patienter skal tilbydes hjælp til protesetilvirkning og anbefales kontrol af denne årligt ved protesemager. Ved risiko for levermetastaser bør følges med ikke ioniserende modalitet (eksempelvis ultralyd eller MR) med aftagende interval i 10 år (2).

BOKS 1 PROGNOSTICERING:

Følgende bør registreres:

- Alder
- Køn
- Tumor lokalisation
- Tumordimensioner (højde og basale mål)
- Involvering af corpus ciliare
- Ekstraokulær vækst

Følgende bør registreres, hvis væv er tilgængeligt

- Celletype (modificeret Callender system)
- Forekomst af ekstravaskulære matrix mønstre (særligt lukkede bindevævs loops, som farves med PAS)

Evt. genekspressionsprofil, kromosomanalyse, BAP1 mutation.

Patientværdier og – præferencer

Patienten oplyses om potentielle fordele/ulemper ved tumorbiopsi, om at proceduren er meget sikker samt om muligheden for at forudse sygdommens forløb. Klinisk erfaring viser, at der er stor forskel på, hvorvidt patienter ønsker denne viden. Behandling med ruthenium-plaque er effektiv og ikke kosmetisk skæmmende, og de fleste patienter vil foretrække denne behandling frem for enukleation.

Rationale

Behandling af intraokulære melanomer er en specialistopgave og bør udelukkende varetages på højt specialiserede centre. Der er i formuleringen af disse retningslinjer lagt væk på at behandlingen er effektiv og til mindst mulig gene for patienten.

Primære melanomer lokaliseret i orbita

14. Behandling af melanomer lokaliseret i orbita kan bestå af orbital eksenteration for at få kontrol med tumor, men prognosen er dårlig (C).

Litteratur og evidensgennemgang

Orbitale melanomer findes som primære og sekundære melanomer. De primære melanomer er meget sjældne og ses sammen med melanosis oculi (19). De sekundære melanomer ses oftere og hyppigst efter gennemvækst at et uvealt melanom til øjenhulen. Prognosen er meget dårlig og behandlingen består af orbital eksenteration for at få kontrol med tumor. Metastaser fra kutant melanom er udenfor denne retningslinje.

Patientværdier og – præferencer

Orbitalt melanom er meget sjældent, hvorfor behandlingen diskuteres og planlægges i samarbejde med patienten i hver enkelt case.

Rationale

Orbitale melanomer er sjældne og man må forsøge i bedst muligt omfang at få kontrol over den primære tumor. Behandling af orbitale melanomer er en specialistopgave og bør udelukkende varetages på højt specialiserede centre.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Dissemineret okulært melanom

15. Patienter med metastaser fra okulært melanom bør behandles jf. Dansk Melanomgruppes vejledning for behandling af metastatisk melanom (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til Dansk Melanomgruppes retningslinje for udredning og behandling af metastaserende melanom

Patientværdier og – præferencer

Der henvises til Dansk Melanomgruppes retningslinje for behandling af metastatisk melanom

Rationale

Behandling af disseminerede okulære melanomer er en specialistopgave og bør udelukkende varetages på højt specialiserede centre med tæt samarbejde mellem de involverede specialer. Behandlingen bestemmes på baggrund af den enkelte case, afhængig af tumorens genetik og patientens almentilstand. Der henvises derfor til Dansk Melanomgruppes retningslinje for behandling af metastatisk melanom.

Vurdering og opfølgning af choroidale nævi i øjenlægepraksis

16. Patienter med et choroidalt nævus vurderes klinisk ud fra MOLES eller TFSOM-kriterier (C).

17. Patienter med få eller ingen risikofaktorer (MOLES =0 , TFSOM = 0-1) skal kontrolleres efter 5 år og kan afsluttes ved stationære forhold (D).

18. Patienter med middel risiko for progression (MOLES =1-2 , TFSOM =2) bør kontrolleres årligt eller hvert 2. år (D).

19. Patienter med høj risiko (MOLES >2 , TFSOM >2) kan henvises til telemedicinsk vurdering med foto og OCT scanning (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Benigne choroidale nævi er hyppige med en prævalens på godt 5% (0,3 – 9,6%), hvorimod uveale melanomer er sjældne (20). I litteraturen er beskrevet kliniske scoringssystemer til at vurdere risikoen for malignitet ved et choroidalt nævus. Det mest udbredte system er TFSOM (12), som løbende er blevet justeret til at indeholde OCT og ultralyd. Som udgangspunkt er det dog ikke nødvendigt at have ultralyd for at vurdere et nævus, hvilket der er taget højde for i MOLES scoringssystemet (21). Hvis der kun er få risikofaktorer for transformation til melanom (TFSOM = 0-1, MOLES =0), kan pt ses efter 5 år og herefter evt. afsluttes, hvis graderingen er stationær. Hvis der er middel risiko for progression (TFSOM = 2, MOLES =1-2) anbefales kontinuerlig kontrol hvert eller hvert andet år afhængig af forhold. Hvis der er høj risiko for udvikling af melanom (TFSOM >2, MOLES >2) kan pt henvises til telemedicinsk vurdering med foto og OCT.

TFSOM-DIM (hver faktor tæller med 1 point, som summeres)

To	Tykkelse > 2 mm ved ultralyd	1
Find	Fluid, subretinal væske ved OCT	1
Small	Symptomer i form af visustab (</=0,4)	1
Ocular	Orange pigment ved autoflu.	1
Melanoma	Melanoma hollow, lav indre ekkotæthed ved ultralyd	1
Doing IMaging	DIaMeter > 5 mm ved foto	1

MOLES (hver faktor graderes og tæller fra 0-2 point, som summeres)

Mushroom shape	Fravær	0
	Usikkert/RPE-forskydninger	1
	Tilstedeværelse	2
Orange pigment	Fravær	0
	Usikkert/diskrete tegn	1
	Konfluerende ansamlinger	2
Large size*	Tykkelse <1 mm, diameter <3PD	0
	Tykkelse 1-2 mm og/eller diameter = 3-4PD	1
	Tykkelse >2 mm og/eller diameter > 4PD	2
Enlargement	Ingen	0
	Usikkert, evt. pga fotokvalitet	1
	Dokumenteret vækst ved fotos	2
Subretinal fluid	Fravær	0
	Diskret, kun synlig ved OCT	1
	Tydelig, ses uden OCT	2

* Ignorer tykkelse, hvis måling ikke er tilgængelig. PD, papildiameter sv.t. 1,5 mm.

Patientværdier og – præferencer

Choroidale nævi er relativt hyppige og kun få udgør en risiko for udvikling af malignitet. Der er behov for et meningsfyldt kontrolforløb uden at skabe unødig utryghed hos patienten.

Rationale

Choroidale nævi er hyppige i befolkningen, hvorimod uveale melanomer er ganske sjældne. Der er behov for at vejlede for opfølgning af disse patienter og deres håndtering i øjenlægepraksis. Såfremt alle med et nævus skulle kontrolleres årligt vil det føre til en unødig stor byrde for øjenlægepraksis samt gøre adskillige patienter unødigt urolige. Ved en MOLES-score på 0 er risikoen for malignitet stort set 0, hvorfor intensiv kontrol af disse patienter ikke er nødvendig.

4. Referencer

1. Barker CA, Salama AK. New NCCN Guidelines for Uveal Melanoma and Treatment of Recurrent or Progressive Distant Metastatic Melanoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2018;16(5S):646-50.
2. Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, et al. Uveal Melanoma UK National Guidelines. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(16):2404-12.
3. Isager P, Osterlind A, Engholm G, Heegaard S, Lindegaard J, Overgaard J, et al. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943-97: incidence and validation study. Ophthalmic epidemiology. 2005;12(4):223-32.
4. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. Ophthalmology. 2007;114(12):2309-15.
5. Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. Expert review of anticancer therapy. 2006;6(4):493-506.
6. Larsen AC, Dahl C, Dahmcke CM, Lade-Keller J, Siersma VD, Toft PB, et al. BRAF mutations in conjunctival melanoma: investigation of incidence, clinicopathological features, prognosis and paired premalignant lesions. Acta Ophthalmologica. 2016;94(5):463-70.
7. Larsen AC, Dahmcke CM, Dahl C, Siersma VD, Toft PB, Coupland SE, et al. A Retrospective Review of Conjunctival Melanoma Presentation, Treatment, and Outcome and an Investigation of Features Associated With BRAF Mutations. JAMA ophthalmology. 2015;133(11):1295-303.
8. Seregard S. Conjunctival melanoma. Survey of ophthalmology. 1998;42(4):321-50.
9. Jakobiec FA, Brownstein S, Wilkinson RD, Katzin HM. Adjuvant cryotherapy for focal nodular melanoma of the conjunctiva. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960). 1982;100(1):115-8.
10. Paridaens AD, McCartney AC, Minassian DC, Hungerford JL. Orbital exenteration in 95 cases of primary conjunctival malignant melanoma. The British journal of ophthalmology. 1994;78(7):520-8.
11. Bagger M, Smidt-Nielsen I, Andersen MK, Jensen PK, Heegaard S, Andersen KK, et al. Long-Term Metastatic Risk after Biopsy of Posterior Uveal Melanoma. Ophthalmology. 2018;125(12):1969-76.
12. Shields CL, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, Yu MD, Di Nicola M, Williams BK, Jr., et al. CHOROIDAL NEVUS IMAGING FEATURES IN 3,806 CASES AND RISK FACTORS FOR TRANSFORMATION INTO MELANOMA IN 2,355 CASES: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. Retina. 2019;39(10):1840-51.
13. Singh AD, Kivela T. The collaborative ocular melanoma study. Ophthalmology clinics of North America. 2005;18(1):129-42, ix.
14. Conway RM, Chua WC, Qureshi C, Billson FA. Primary iris melanoma: diagnostic features and outcome of conservative surgical treatment. The British journal of ophthalmology. 2001;85(7):848-54.
15. Jensen OA. Malignant melanoma of the iris. A 25-year analysis of Danish cases. European journal of ophthalmology. 1993;3(4):181-8.
16. Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, et al. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. Ophthalmology. 2007;114(10):1925-31.
17. Dogrusoz M, Jager MJ. Genetic prognostication in uveal melanoma. Acta Ophthalmologica. 2018;96(4):331-47.
18. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021;385(13):1196-206.
19. Tellada M, Specht CS, McLean IW, Grossniklaus HE, Zimmerman LE. Primary orbital melanomas. Ophthalmology. 1996;103(6):929-32.

20. Chien JL, Sioufi K, Surakiatchanukul T, Shields JA, Shields CL. Choroidal nevus: a review of prevalence, features, genetics, risks, and outcomes. Curr Opin Ophthalmol. 2017;28(3):228-37.
21. Al Harby L, Ali Z, Rajai A, Roberts SA, Peto T, Leung I, et al. Prospective validation of a virtual clinic pathway in the management of choroidal naevi: the NAEVUS study Report no. 1: safety assessment. Br J Ophthalmol. 2022;106(1):128-34.

5. Metode

Denne retningslinje udgår fra DOOG (Dansk Okulær Onkologi Gruppe) og er en revision af den tidligere retiningslinje for okulære melanomer, som blev udarbejdet ud fra en grundig litteratursøgning samt dialog med de involverede specialer.

Grundet sjældenheden af melanomer i øjenregionen, er der mangel på randomiserede kliniske studier og generel konsensus på dette felt, hvorfor retningslinjen hovedsageligt er udarbejdet på baggrund af observationelle studier og eksisterende guidelines.

Litteratursøgning

Denne guideline er baseret på en grundig litteratursøgning i MEDLINE databasen ved at benytte termer som 'uveal melanoma', 'conjunctival melanoma', 'ocular melanoma' i kombination med termer som 'management', 'treatment', 'biopsy' 'metastases', 'radiotherapy' og 'brachytherapy'. Nyeste studier samt studier med mange inkluderede patienter er blevet givet højeste prioritet.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af forfatterne. Der er lagt vægt på overlevelse af patienterne samt effekten af syns- og øjenbevarende behandling. Hvor det er relevant, er der lagt vægt på toxicitet af anvendt behandling. Til vurdering af evidensniveauer er benyttet retningslinjerne udstukket i "The Oxford 2009 Levels of Evidence".

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatterne og efterfølgende godkendt i DOOG.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involvering af eksterne interessenter i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Overlæge, øjenlæge, Steen Fiil Urbak, Øjenafdelingen, Aarhus Universitetshospital.
Overlæge, øjenlæge, Peter Bjerre Toft, Øjenafdelingen, Rigshospitalet.
Dansk Oftalmologisk Selskab
Danske Øjenlægers Organisation

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen.

Behov for yderligere forskning

Der mangler i særdeleshed forskning inden for behandling af patienter med dissemineret okulært melanom.

Forfattere og habilitet

- Lauge Hjorth Mikkelsen, læge, Øjenpatologisk Sektion, Patologiafdelingen og Øjenafdelingen, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Inge Marie Svane, professor, klinisk onkolog, Center for Cancer Immunterapi, Onkologisk og Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Steffen Heegaard, professor, øjenlæge, Øjenpatologisk Sektion, Patologiafdelingen og Øjenafdelingen, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Jens Folke Kiilgaard, professor, øjenlæge, Øjenafdelingen, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Carsten Faber, formand for DOOG, konst. overlæge, øjenlæge, Øjenafdelingen, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Det vil især være relevant at monitorere tilkomsten af nye behandlingsmetoder af metastaserende okulært melanom, da der i dag er få behandlingsmuligheder og prognosen er dårlig.

Plan for audit og feedback

Vil blive tilføjet i en senere version af denne retningslinje.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

((((((ocular melanoma) OR uveal melanoma) OR conjunctival melanoma OR iris melanoma OR ciliary body melanoma OR choroidal melanoma)))) AND (((((treatment OR management OR radiotherapy OR brachytherapy OR surgery OR biopsy OR transvitreal biopsy OR tvrc OR metastases OR immunotherapy OR pd-1 OR braf OR chemotherapy OR survival OR prognosis OR guideline OR trial OR review OR phase1 OR phase 2 OR phase 3 OR follow-up)))) AND ((((ocular melanoma) OR uveal melanoma) OR conjunctival melanoma)))

8. Om denne kliniske retningslinje

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

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

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

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

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

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