



Onkologisk behandling af okulært melanom

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

5. juli 2020 (DMG)

Administrativ godkendelse

30. september 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. januar 2023

INDEKSERING

DMG, okulært melanom, onkologisk
behandling

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide)	2
Onkologisk behandling af metastatisk okulært melanom	2
Onkologisk adjuverende behandling af okulært melanom	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	4
Onkologisk behandling af metastatisk okulært melanom	4
Onkologisk adjuverende behandling af okulært melanom	7
4. Referencer	8
5. Metode	11
6. Monitorering	13
7. Bilag	14
8. Om denne kliniske retningslinje	15

1. Anbefalinger (Quick guide)

Onkologisk behandling af metastatisk okulært melanom

1. **Kombinationsimmunterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med metastatisk okulært melanom (B).**
2. **Hos patienter med co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan PD-1 inhibitor monoterapi anvendes (B)**
3. **Hos patienter i god almentilstand, kan temozolomid i nogle tilfælde anvendes som 2. linie beh (B)**
4. **Targeteret behandling anbefales ikke til patienter med okulært metastatisk melanom (undtagelse: konjunktivale melanomer med BRAF mutation) (A)**
5. **Kirurgisk resektion af solitære levermetastaser skal overvejes ved patienter i god almentilstand med begrænset sygdom, hvor radikalitet vurderes realistisk. Anden lokalbehandling af levermetastaser hos patienter med okulært metastatisk melanom skal kun foregå i protokolleret regi (B)**

Onkologisk adjuverende behandling af okulært melanom

6. **Adjuverende behandling anbefales ikke til okulært melanom (D)**

2. Introduktion

Okulært melanom er distinkt forskellig både på molekylært og klinisk niveau fra kutant melanom. Generelt har de okulære melanomer helt andre mutationer end de kutane og den targeterbare BRAF mutation ses aldrig ved de intraokulære melanomer og kun sjældent ved iris melanomer (1). De konjunktivale melanomer adskiller sig fra de øvrige intraokulære (uveale) melanomer både klinisk og molekylært, idet de har oprindelse i mukosa og dermed defineres som mukosale melanomer (2). Konjunktivale melanomer har relativt ofte BRAF mutationer (ca. 35%) (1), og behandling af konjunktivale melanomer følger retningslinjer vedrørende behandling af mukosalt melanom (se venligst disse).

Okulært melanom er en af de hyppigste intraokulære kræftsygdomme, men repræsenterer kun ca. 3% af alle metastatiske melanomer (3). Det er dermed en sjælden kræftform i Danmark hvor der kun ses ca. 75 tilfælde af intraokulære melanomer om året. For detaljer vedrørende okulært melanom, incidens og opdeling henvises til retningslinjen for "Okulære melanomer".

Hos ca. 50 % af patienter med okulært melanom ses spredning af sygdommen på et tidspunkt. Hvor kutant melanom spreder sig både via lymfe- og blodkar, sker lymfatisk spredning stort set aldrig for okulære melanomer, hvor man primært ser hæmatogen spredning til leveren. Man kan se spredning til andre organer her i blandt lunger og knogler (4).

Historisk har okulært melanom været meget svært at behandle når først der er sket spredning, og selvom respons på behandling er forskellig fra okulære til kutane melanomer, har man traditionelt fulgt guidelines for kutant metastatisk melanom. Til dato har ingen systemisk behandling vist en overlevelsesgevinst for patienter med metastatisk okulært melanom (5), hvorfor disse patienter som hovedregel skal tilbydes behandling i kliniske studier hvis tilgængelige.

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 der har fået konstateret okulært melanom med spredning, og som derfor skal tilbydes 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 okulært melanom, dvs. øjenlæger eller kræftlæger på højt specialiserede øjenafdelinger eller kræftafdelinger.

3. Grundlag

Onkologisk behandling af metastatisk okulært melanom

1. **Kombinationsimmunoterapi med CTLA-4 + PD-1 inhibitorer bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med metastatisk okulært melanom (B).**
2. **Hos patienter med co-morbiditet og/eller skrøbelig almen tilstand kan PD-1 inhibitor monoterapi anvendes (B)**
3. **Hos patienter i god almentilstand, kan temozolomid i nogle tilfælde anvendes som 2. linie beh (B)**
4. **Targeteret behandling anbefales ikke til patienter med okulært metastatisk melanom (undtagelse: konjunktivale melanomer med BRAF mutation) (A)**
5. **Kirurgisk resektion af solitære levermetastaser skal overvejes ved patienter i god almentilstand med begrænset sygdom, hvor radikalitet vurderes realistisk. Anden lokalbehandling af levermetastaser hos patienter med okulært metastatisk melanom skal kun foregå i protokolleret regi (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Nedenstående gennemgang inkluderer single arm fase II studier, opgørelse af expanded access programs, retrospective studier, real-life data etc. Der foreligger ingen randomiserede kliniske studier for metastatisk okulært melanom, hvorfor studier af mindre evidens er inkluderet i aktuelle guideline. Generelt gælder endvidere at flere af studierne har inkluderet meget få patienter (helt ned til 5 patienter) og patientgrupperne er meget varierende i forhold til prognostiske faktorer og udbredelse af sygdom.

Checkpoint inhibitorer

Elleve studier beskriver effekten af ipilimumab monoterapi, her i blandt fire single-arm fase II kliniske studier (6-9)(2b) (en i kombination med radiofrekvens ablation (RFA) af en levermetastase (7)(2b), fire expanded access programs (10-13)(2b) og tre retrospektive analyser fra kliniske databaser (14-16)(2c). Effekten af ipilimumab er analyseret i tre systematiske reviews baseret på disse studier (17-19)(2a). Sammenholdt ses ORR of 0-5,6 %, en median PFS på 2-3,6 måneder og en mOS på 5,2-14,5 måneder (eller not reached). I studierne er forskellige doser af ipilimumab (hhv 3 og 10 mg/kg) undersøgt uden ændring af responsrater men med øget toksicitet ved øget dosis. I et studie er ipilimumab i kombination med RFA behandling af en levermetastase undersøgt uden at dette har resulteret i tegn på en øget effekt.

Behandling med PD-1/PD-L1 antistoffer er rapporteret i 13 studier, inklusiv otte retrospektive analyser (14, 16, 20-25)(2c), 2 expanded access programs (26, 27)(2b) og 3 fase II/single arm prospektive studier (28-30)(2b).

Disse studier er rapporteret i tre systematiske reviews (18, 31, 32)(2a). I ovenstående studier er såvel nivolumab som pembrolizumab benyttet og i et enkelt også atezolizumab. Der er i dette afsnit ikke skelnet imellem disse præparater. Studierne rapporterer en ORR mellem 0-11,7 %, en mPFS på 2,3-4,8 måneder og en mOS på 9,6-14 måneder. To studier har inkluderet meget få patienter med lille sygdomsbyrde og her beskrives ORR på 20-37,5 % og mPFS på 4-11 måneder (27, 28) (2b, 2c). Disse to studier afviger meget fra øvrige og er derfor ikke inkluderet i ovenfor beskrevne ORR og mPFS.

I alt 12 studier har undersøgt effekten af kombinationsimmunterapi til behandling af patienter med metastatisk okulært melanom, her i blandt fire retrospektive studier (14, 22, 33, 34)(2c), to single-arm fase II kliniske trials (35, 36)(2b) og et expanded access program (37)(2b). Disse studier er diskuteret i to reviews (19, 31). Her beskrives en ORR på 0-21,1 %, en mPFS på 2,8 – 3,7 måneder og en mOS på 12,7 – 18,9 måneder. Et af studierne inkluderer 8 patienter behandlet med en kombination af ipilimumab + nivolumab og transarterial kemoembolisering (TACE) af levermetastaser og her fandt man en ORR 25% og en mOS på 14 måneder.

Kemoterapi:

Flere ældre studier har undersøgt effekten af forskellige former for kemoterapi til patienter med metastatisk okulært melanom. I aktuelle er valgt at inkludere et nyere single arm fase II studie (38)(2b), to nyere retrospektive studier (14, 16)(2c) samt to reviews (5, 18)(2a). Schinzani et al rapporterer responsrater på 20 % og mOS på 13 måneder hos 25 patienter behandlet med en kombination af cisplatin, dacarbazin og vinblastin i et single arm fase II studie (38)(2b). I de to retrospektive studier inkluderende hhv. 110 og 32 patienter behandlet med kemoterapi (carboplatin, fotemustin, dacarbazin eller temozolomid) fandt man en lavere responsrate på hhv 0 og 3,6 % og en lavere mOS på hhv. 5,7 og 11 måneder (14, 16)(2c). I tilgængelige reviews beskrives begrænset responsrate og effekt uanset kemoterapeutisk agens (5, 18)(2a).

Targeteret behandling:

BRAF mutation er ikke tilstede ved okulære melanomer fraset sjældne tilfælde ved konjunktivale melanomer, hvor der henvises til retningslinjer gældende for medicinsk behandling af mukosalt melanom. Targeteret behandling er derfor generelt ikke en tilgængelig behandlingsmodalitet hos patienter med metastatisk okulært melanom.

Behandling med MEKi alene eller i kombination med andre præparater er undersøgt i flere studier, her i blandt et randomiseret fase III studie (39)(1b). Ellers er tilgængelige studier analyseret i fire reviews (5, 18, 32, 40) (2a).

Carjaval et al(39)(1b) undersøgte effekten af MEKi Selumetinib i kombination med dacarbazine versus dacarbazine alene i et dobbelt-blindet fase III forsøg. Man fandt desværre ikke gevinst ved denne behandling med en ORR på 3 vs 0 % og en ikke signifikant forlænget mPFS på 2,8 vs 1,8 måneder. Overlevelseshdata er ikke rapporteret. I tilgængelige reviews, der inkluderer mindre studier med forskellige præparater (Selumetinib, trametinib, binimetinib m.fl) og enkelte i kombination med andre behandlingsmodaliteter, rapporteres generelt lave responsrater og dårlig mPFS og mOS uafhængigt af præparat og kombinationsbehandling, som ikke adskiller sig signifikant fra sammenlignelige grupper af patienter der har fået kemoterapi. Samtidig beskrives en del toksicitet, hvorfor MEKi generelt ikke anbefales som standardbehandling til patienter med metastatisk okulært melanom (5, 18, 32, 40)(2a).

Lokalbehandling af levermetastaser:

Lokalbehandling af levermetastaser fra okulære melanomer er beskrevet i flere prospektive og retrospektive studier og i flere reviews. Nedenstående refererer 3 studier (41-43)(1b, 2c) og 3 reviews (5, 18, 44)(2a).

Der eksisterer flere forskellige former for lokalbehandling mod levermetastaser her i blandt kirurgisk resektion af levermetastaser, hepatisk intra-arterial kemoterapi, kemoembolisering og hepatisk perfusion (44)(2a).

Kirurgisk resektion af levermetastaser anbefales, hvis det vurderes muligt at opnå radikalitet. Dette på baggrund af tidligere ikke-randomiserede retrospektive studier der har vist forbedret overlevelse ved resektion af levermetastaser (43, 44)(2b). Disse resultater har dog svære selektionsbias, idet de patienter hvor kirurgi er en mulighed oftest er dem med mindst sygdom og bedst almen tilstand. I et prospektivt randomiseret EORTC studie (42)(1b) undersøgte man hepatisk intra-arteriel infusion af fotemustin versus intravenøs infusion af samme præparat. På trods af forbedret ORR og PFS så man ikke en forbedret overlevelse og studiet blev afbrudt præliminært. I et fase III studie undersøgte Hughes et al effekten af perkutan hepatisk perfusion med melphalan versus best supportive care. Man fandt her en forlænget PFS og forbedret intrahepatisk responsrate i interventionsarmen men ikke forlænget OS. 57 % af patienterne i kontrolarmen krydsede over til interventionsarmen efterfølgende, hvilket kan have påvirket OS (41)(1b). I tre reviews gennemgås studier med lokalbehandling mod leveren. I seneste review fra 2019 ses en overlevelsesegevinst ved leverspecifik behandling, men da dette er baseret på primært ikke-kontrollerede studier konkluderes fortsat at dette meget vel kan skyldes selektionsbias og ikke reel behandlingsrelateret effekt (5)(2a). I et andet review konkluderes at regional behandling fortsat har interesse om end forbedret overlevelsesegevinst fortsat ikke er vist i et randomiseret studie(44)(2a) og i et tredje anføres at man generelt ser øget lokal sygdomskontrol, men ikke forlænget overlevelse (18)(2a).

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

Generelt er der ikke overbevisende data for forlænget overlevelse hos patienter med metastatisk okulært melanom ved behandling med nogen af de beskrevne behandlingsmodaliteter (5). Forskellen i OS mellem ikke-randomiserede studier kan meget vel tilskrives selektionsbias. Derfor vil første valg til behandling af metastatisk okulært melanom være kliniske studier.

Ud fra de studier der er tilgængelige vurderes at kombinationsimmunoterapi bør tilbydes patienter med metastatisk uvealt melanom. Såfremt patienten fremstår skrøbelig, kan overvejes monoterapi med PD-1 antistoffer som alternativ. Anti-CTLA4 antistoffer anbefales ikke som monoterapi til patienter med metastatisk okulært melanom pga. meget begrænset klinisk effekt og samtidig toksicitet (19).

Kemoterapi med temozolomid har historisk været behandlingsvalg til denne patientgruppe, men reelt foreligger ingen randomiserede fase III studier, der har vist forlænget overlevelse. Anden linje behandling med kemoterapi (temozolomid) er med begrænset effekt og afvejning af fordele og ulemper ved behandling må drøftes nøje med patienten. Der er ikke evidens for behandling med MEKi monoterapi og BRAF mutation ses ikke ved intraokulære melanomer. BRAF mutation kan, som hos andre mukosale melanomer, ses i begrænset omfang, ved patienter med konjunktivale melanomer, hvorfor BRAFi/MEKi kan anvendes til denne meget lille patientgruppe.

De dårlige muligheder for at opnå kontrol af sygdommen med systemiske behandlingsmuligheder taget i betragtning, vurderes kirurgisk resektion fortsat indiceret såfremt der er mulighed for at opnå radikalitet. Generelt har studier, der har undersøgt ikke-kirurgisk lokalbehandling af levermetastaser vist øget lokalkontrol og respons i leveren, men ikke vist forbedret overlevelse. Dette anses derfor fortsat kun indiceret i kliniske studier (5, 18, 44).

Bemærkninger og overvejelser

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

Onkologisk adjuverende behandling af okulært melanom

6. Adjuverende behandling anbefales ikke til okulært melanom (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Aktuelle studier der undersøger effekten af adjuverende behandling til patienter opereret for et høj-risiko melanom har ikke inkluderet patienter med okulært melanom. Der foreligger derfor ingen evidens for dette.

Patientværdier- og præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Der er i forvejen meget sparsom evidens for effekten af systemisk behandling til metastatisk okulært melanom, og da der ikke foreligger nogen studier der har undersøgt effekten af disse medikamenter i den adjuverende setting vurderes der ikke at være noget rationale for at tilbyde adjuverende behandling til patienter med receseret okulært melanom.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ikke yderligere bemærkninger eller overvejelser.

4. Referencer

1. 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).
2. Mikkelsen LH, Larsen AC, von Buchwald C, Drzewiecki KT, Prause JU, Heegaard S. Mucosal malignant melanoma - a clinical, oncological, pathological and genetic survey. *APMIS.* 2016;124(6):475-86.
3. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011;118(9):1881-5.
4. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(11):4651-9.
5. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res.* 2019;29(6):561-8.
6. Joshua AM, Monzon JG, Mihalciou C, Hogg D, Smylie M, Cheng T. A phase 2 study of tremelimumab in patients with advanced uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2015;25(4):342-7.
7. Rozeman EA, Prevoo W, Meier MAJ, Sikorska K, Van TM, van de Wiel BA, et al. Phase Ib/II trial testing combined radiofrequency ablation and ipilimumab in uveal melanoma (SECIRA-UM). *Melanoma Res.* 2020;30(3):252-60.
8. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, Hauschild A, Utikal J, Simon J, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118564.
9. Piulats J, Olza M, Codes M, Lopez-Martin J, Berrocal A, García M, et al. Phase II study evaluating ipilimumab as a single agent in the first-line treatment of adult patients (Pts) with metastatic uveal melanoma (MUM): The GEM-1 trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32:9033-.
10. Danielli R, Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Queirolo P, Testori A, Plummer R, et al. Ipilimumab in pretreated patients with metastatic uveal melanoma: safety and clinical efficacy. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;61(1):41-8.
11. Kelderman S, van der Kooij MK, van den Eertwegh AJ, Soetekouw PM, Jansen RL, van den Brom RR, et al. Ipilimumab in pretreated metastatic uveal melanoma patients. Results of the Dutch Working group on Immunotherapy of Oncology (WIN-O). *Acta Oncol.* 2013;52(8):1786-8.
12. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, Pigozzo J, Parmiani G, Ridolfi R, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2911-5.
13. Ahmad SS, Qian W, Ellis S, Mason E, Khatkhat MA, Gupta A, et al. Ipilimumab in the real world: the UK expanded access programme experience in previously treated advanced melanoma patients. *Melanoma Res.* 2015;25(5):432-42.
14. Bol KF, Ellebaek E, Hoejberg L, Bagger MM, Larsen MS, Klausen TW, et al. Real-World Impact of Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Uveal Melanoma. *Cancers (Basel).* 2019;11(10).
15. Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, Romano E, Ramaiya N, Bluth M, et al. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. *Cancer.* 2013;119(20):3687-95.

16. Mignard C, Deschamps Huvier A, Gillibert A, Duval Modeste AB, Dutriaux C, Khammari A, et al. Efficacy of Immunotherapy in Patients with Metastatic Mucosal or Uveal Melanoma. *J Oncol.* 2018;2018:1908065.
17. Heppt MV, Steeb T, Schlager JG, Rosumeck S, Dressler C, Ruzicka T, et al. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2017;60:44-52.
18. Komatsubara KM, Carvajal RD. Immunotherapy for the Treatment of Uveal Melanoma: Current Status and Emerging Therapies. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(7):45.
19. Wessely A, Steeb T, Erdmann M, Heinzerling L, Vera J, Schlaak M, et al. The Role of Immune Checkpoint Blockade in Uveal Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3).
20. van der Kooij MK, Joosse A, Speetjens FM, Hospers GA, Bisschop C, de Groot JW, et al. Anti-PD1 treatment in metastatic uveal melanoma in the Netherlands. *Acta Oncol.* 2017;56(1):101-3.
21. Namikawa K, Takahashi A, Mori T, Tsutsumida A, Suzuki S, Motoi N, et al. Nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma previously untreated with ipilimumab: a single-institution retrospective study. *Melanoma Res.* 2020;30(1):76-84.
22. Heppt MV, Heinzerling L, Kahler KC, Forschner A, Kirchberger MC, Loquai C, et al. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition. *European Journal of Cancer.* 2017;82:56-65.
23. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer.* 2016;122(21):3344-53.
24. Tian L, Ding F, Sander C, Rose A, Pruckner C, Wilson M, et al. PD-1 blockade to treat mucosal and uveal melanoma: The University of Pittsburgh experience. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34:e21042-e.
25. Piperno-Neumann S, Servois V, Mariani P, Cassoux N, Barnhill R, Rodrigues M. Activity of anti-PD1 drugs in uveal melanoma patients. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34:9588-.
26. Karydis I, Chan PY, Wheeler M, Arriola E, Szlosarek PW, Ottensmeier CH. Clinical activity and safety of Pembrolizumab in Ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma. *Oncoimmunology.* 2016;5(5):e1143997.
27. Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, Block MS, Villasboas Bisneto J, Pham AQ, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2016;26(3):300-3.
28. Ekstrom M, Bajwah S, Bland JM, Currow DC, Hussain J, Johnson MJ. One evidence base; three stories: do opioids relieve chronic breathlessness? *Thorax.* 2018;73(1):88-90.
29. Rossi E, Pagliara MM, Orteschi D, Dosa T, Sammarco MG, Caputo CG, et al. Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68(7):1179-85.
30. Schadendorf D, Ascierto PA, Haanen J, Espinosa E, Demidov L, Garbe C, et al. Safety and efficacy of nivolumab in challenging subgroups with advanced melanoma who progressed on or after ipilimumab treatment: A single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). *Eur J Cancer.* 2019;121:144-53.
31. Gellrich FF, Schmitz M, Beissert S, Meier F. Anti-PD-1 and Novel Combinations in the Treatment of Melanoma-An Update. *J Clin Med.* 2020;9(1).
32. Steeb T, Wessely A, Ruzicka T, Heppt MV, Berking C. How to MEK the best of uveal melanoma: A systematic review on the efficacy and safety of MEK inhibitors in metastatic or unresectable uveal melanoma. *Eur J Cancer.* 2018;103:41-51.
33. Heppt MV, Amaral T, Kahler KC, Heinzerling L, Hassel JC, Meissner M, et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):299.

34. Karivedu V, Eldessouki I, Taftaf A, Zhu Z, Makramalla A, Karim NA. Nivolumab and Ipilimumab in the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: A Single-Center Experience. *Case Rep Oncol Med*. 2019;2019:3560640.
35. Pelster M, Gruschkus S, Bassett R, Gombos D, Shephard M, Posada L, et al. Phase II study of ipilimumab and nivolumab (ipi/nivo) in metastatic uveal melanoma (UM). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:9522-.
36. Piulats J, De la Cruz Merino L, Garcia M, Berrocal A, Alonso-Carrión L, Espinosa E, et al. Phase II multicenter, single arm, open label study of nivolumab (NIVO) in combination with ipilimumab (IPI) as first line in adult patients (pts) with metastatic uveal melanoma (MUM): GEM1402 NCT02626962. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35:9533-.
37. Shoushtari A, Navid-Azarbaijani P, Friedman C, Panageas K, Postow M, Callahan M, et al. Efficacy of nivolumab and ipilimumab (Nivo + Ipi) combination in melanoma patients (pts) treated at a single institution on an expanded-access program (EAP). *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:9554-.
38. Schinzari G, Rossi E, Cassano A, Dadduzio V, Quirino M, Pagliara M, et al. Cisplatin, dacarbazine and vinblastine as first line chemotherapy for liver metastatic uveal melanoma in the era of immunotherapy: a single institution phase II study. *Melanoma Res*. 2017;27(6):591-5.
39. Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, Chapman PB, Frank S, Joshua AM, et al. Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol*. 2018;36(12):1232-9.
40. Croce M, Ferrini S, Pfeffer U, Gangemi R. Targeted Therapy of Uveal Melanoma: Recent Failures and New Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6).
41. Hughes MS, Zager J, Faries M, Alexander HR, Royal RE, Wood B, et al. Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1309-19.
42. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci S, Baurain JF, Zdzienicki M, Testori A, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol*. 2014;25(3):742-6.
43. Gomez D, Wetherill C, Cheong J, Jones L, Marshall E, Damato B, et al. The Liverpool uveal melanoma liver metastases pathway: outcome following liver resection. *J Surg Oncol*. 2014;109(6):542-7.
44. Agarwala SS, Eggermont AM, O'Day S, Zager JS. Metastatic melanoma to the liver: a contemporary and comprehensive review of surgical, systemic, and regional therapeutic options. *Cancer*. 2014;120(6):781-9.

5. Metode

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 'treatment', 'immunotherapy', 'ctl-a', 'pd-1', 'braf' og 'chemotherapy'. 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 de melanomansvarlige øjenlæger.

Interessentinvolvering

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

Høring og godkendelse

Review og godkendelse er foretaget ved behandlingsansvarlige overlæger på tre onkologiske afdelinger, der behandler patienter med metastatisk melanom samt af DOOG.

- Professor Inge Marie Svane, HGH
- Overlæge Henrik Schmidt, AUH
- Overlæge Lars Bastholt, OUH
- Overlæge Steffen Heegaard, RH

Retningslinjen er derudover godkendt af Dansk Melanom Gruppe.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

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

Behov for yderligere forskning

Der er et stort behov for yderligere forskning vedrørende behandling af patienter med okulært melanom.

Forfattere

- Eva Ellebæk, Onkologi, Afdelingslæge, HGH
Ingen interessekonflikter
- Lise Højberg, Onkologi, Overlæge, OUH
Ingen interessekonflikter

6. Monitorering

Generelt drejer det sig om en lille patientgruppe med meget 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

Bilag 1 - Søgestrategi

(((((ocular melanoma) OR uveal melanoma) OR conjunctival melanoma OR iris melanoma OR ciliary body melanoma OR choroidal melanoma)))) AND (((((treatment OR metastases OR immunotherapy OR ctla-4 OR pd-1 OR braf OR chemotherapy OR survival OR prognosis OR guideline OR trial OR review OR phase 2 OR phase 3 OR)))) AND (((ocular melanoma) OR uveal melanoma) OR conjunctival melanoma)))

Filtre: Adult, English, MEDLINE, Humans, last 10 years, Clinical trials, review

Fravalgt: studier med ikke godkendte præparater, behandling af ikke-metastatisk sygdom

Prioriteret: nye studier, større studier med mange patienter, godkendte præparater

Søgning foretaget den 1. maj 2020

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 sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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