



# Neoadjuverende behandling af melanom

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

7. november 2024 (DMG)

#### **Administrativ godkendelse**

27. november 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. oktober 2026

### **INDEKSERING**

DMG. melanom, neoadjuverende, onkologisk behandling

# Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Neoadjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor .....	3
Kirurgisk behandling .....	3
Patologi .....	3
Postoperativ adjuverende behandling .....	3
2. Introduktion .....	5
3. Grundlag .....	7
Neoadjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor .....	7
Kirurgisk behandling .....	7
Patologi .....	7
Postoperativ adjuverende behandling .....	7
4. Referencer .....	11
5. Metode .....	12
6. Monitorering .....	14
7. Bilag .....	15
8. Om denne kliniske retningslinje.....	17

## 1. Anbefalinger (Quick guide)

### Neoadjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor

1. **Behandling med kombinationsimmunterapi (PD-1 inhibitor og CTLA4 inhibitor) skal tilbydes patienter med makroskopisk stadium IIIB-IV melanom, der er biopsiverificeret og resektabel (B)**
2. **Behandling med immunterapi (PD-1 inhibitor) kan tilbydes patienter med makroskopisk stadium IIIB-IV, der er biopsiverificeret og resektabel, og som ikke kan behandles med kombinationsimmunterapi (B)**

### Kirurgisk behandling

3. **De(n) resektable metastase(r) skal kunne identificeres ved kirurgi. Patienter i stadium III skal derfor have resektabel index-metastase markeret inden start af behandlingsforløbet. (B)**
4. **Kirurgisk indgreb med fjernelse af resektabel melanomsygdom foretages 2-3 uger efter afsluttet neoadjuverende immunterapi (B)**

### Patologi

5. **Det histopatologiske respons vurderes på resekeret metastase i henhold til internationale retningslinjer (B). Beskrives detaljeret i separat national retningslinje.**

### Postoperativ adjuverende behandling

6. **Patienter der opnår histopatologisk komplet respons eller nær-komplet respons på neoadjuverende behandling skal ikke have postoperativ adjuverende behandling (B)**
7. **Patienter der opnår histopatologisk partielt respons eller ikke-respons på neoadjuverende behandling skal tilbydes postoperativ adjuverende behandling (B)**

8. **Postoperativ adjuverende behandling med PD-1 inhibitor anvendes til patienter med BRAFwt melanom (B)**
9. **Postoperativ adjuverende behandling med PD-1 inhibitor eller BRAF/MEK inhibitorer anvendes til patienter med BRAF-muteret melanom (B)**

## 2. Introduktion

Melanom er i Danmark den 4. hyppigste kræftform hos både kvinder og mænd. Ifølge Dansk Melanom Gruppens (DMG) årsrapport blev der i 2022 registreret 3.256 nye tilfælde i Danmark. Sygdommen optræder hovedsageligt hos personer efter 40-årsalderen hvorefter forekomsten er stigende med stigende alder. Helt unge kan i sjældne tilfælde udvikle melanom (<https://www.melanoma.dk/>). Melanomer kan optræde andre steder end i huden, her iblandt slimhinder og øjne. Denne retningslinje fokuserer primært på neoadjuverende behandling af melanom opstået i huden eller med ukendt oprindelse.

Standardbehandling i dag er, jævnfør retningslinjen "Adjuverende behandling af melanom", at radikal operere resektabel metastatisk sygdom og dernæst tilbyde patienterne postoperativ adjuverende behandling. Patienter med resektabel, stadie III/IV melanom tilbydes i dag behandling med adjuverende medicinsk behandling efter det operative indgreb. Effekten af den adjuverende behandling, i form af forlænget tid til recidiv, er dokumenteret i flere store randomiserede studier. Imidlertid er der en risiko for, at man ved lymfeknuderresektion/tumorsektion fjerner en del af de tumor-infiltrerende T-celler (TIL), som er målet for den aktivering, vi ønsker med den adjuverende behandling. I et centralt videnskabeligt arbejde har Blank et al. vist, at man med neoadjuverende immunterapi sikrer en øget diversitet af aktiverede T-celler og en øget aktivering af TILs, sammenlignet med adjuverende behandling.

Denne retningslinje omhandler neoadjuverende onkologisk behandling af patienter med resektabel stadium III eller IV sygdom.

Behandlingsstrategien til denne patientgruppe er for nyligt blevet godkendt i Sverige og Holland:

Sverige:

- Godkendt på basis af data fra SWOG S1801 (1) med enkeltstof Pembrolizumab
- Aktuelt ansøges om godkendelse af behandling med NADINA (2) med kombinationsimmunterapi (Ipi1/Nivo3).

Holland:

- Godkendt på basis af data fra NADINA (2) med med kombinationsimmunterapi (Ipi1/Nivo3).
- Regimet som blev undersøgt i NADINA-studiet, omfatter en off-label indikation, som ikke er blevet undersøgt af producenten, men af en akademisk forskergruppe.

### National onkologisk behandlingsstrategi for melanom

Den medicinsk onkologiske behandling af melanom er centraliseret og varetages på de fire onkologiske centre i henholdsvis Herlev, Aarhus, Odense og Aalborg. Den overordnede onkologiske behandlingsstrategi for melanom er tæt koordineret på nationalt niveau, mens den individuelle behandlingsplan fastlægges ud fra flere parametre, herunder patientens almentilstand, komorbiditeter, BRAF mutationsstatus og risiko for recidiv. Det er vigtigt, at der er et godt set up omkring behandling med immunterapi, hvor personalet er særligt uddannet og hvor der er et etableret samarbejde med tilstødende specialer med henblik på behandling af autoimmune bivirkninger. Ansvar for håndtering af bivirkningerne påhviler de onkologiske behandlingsansvarlige afdelinger.

## **BRAF**

Det maligne melanoms udvikling er bl.a. drevet af mutationer i melanomcellernes intracellulære signalvej, MAP kinase signalvejen. Mutationer i genet for BRAF kinasen medfører en vedvarende aktivering af vækstsignaler via denne signalvej, hvilket fører til melanomcelle proliferation og dermed tumorvækst.

Hos omkring 50% af patienterne med kutant melanom indeholder melanomcellerne en BRAF-mutation.

Frekvensen er hyppigere hos yngre patienter og optræder sjældnere ved akrale og mucosale melanomer og yderst sjældent ved intraokulære melanomer.

BRAF mutationsanalyse foretages rutinemæssigt hos patienter med reseceret stadium III og IV sygdom.

Analysen kan foretages på det primære melanom eller på en metastase.

## **Tilgængelige lægemidler**

På nuværende tidspunkt er flere lægemidler godkendt af EMA til behandling af metastatisk melanom: PD-1-hæmmerne nivolumab og pembrolizumab, CTLA-4 hæmmeren ipilimumab samt BRAF-hæmmere i kombination med MEK-hæmmere – dabrafenib/trametinib, encorafenib/binimetinib, vemurafenib/cobimetinib.

## **Formål**

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

## **Patientgruppe**

Retningslinjen omhandler behandling af patienter med makroskopisk, resektabelt, metastatisk melanom (svarende til operabel stadium III eller IV).

Dette gælder såvel patienter med resektabel stadium III sygdom defineret ved at sygdommen har spredt sig uden for det primære modermærke (inklusiv eventuelle satellit eller in transit metastaser) og/eller de regionale lymfeknuder og patienter med resektabel stadium IV sygdom, defineret ved, at patienterne har spredning af melanom til andre organer (fjernmetastaser) eller lymfeknuder, som ikke er regionale.

Ved resektabelt melanom stadie III og IV forstås altså, at det vurderes muligt at fjerne sygdommen ved kirurgisk indgreb.

## **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.

Primært henvender retningslinjen sig til læger der arbejder på hospitaler inden for det plastikkirurgiske og onkologiske speciale.

## **Generelt om de kliniske studier**

Generelt om de studier der ligger til grund for de anbefalinger der gennemgås her, skal man være opmærksom på flere parametre:

1. Patienter med resektabel metastatisk melanom er en relativ lille gruppe. Det vurderes at der i Danmark er ca. 50 nye patienter årligt med denne type melanom. Derfor baserer denne kliniske vejledning sig også på en del fase II undersøgelser og primært 2 randomiserede kliniske studier.
2. Patientgruppen behandles i dag i henhold til retningslinjen: "Adjuverende behandling af melanom."

### 3. Grundlag

#### Neoadjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor

1. **Behandling med kombinationsimmunterapi (PD-1 inhibitor og CTLA4 inhibitor) skal tilbydes patienter med makroskopisk stadium IIIB-IV melanom, der er biopsiverificeret og resektabel (B)**
2. **Behandling med immunterapi (PD-1 inhibitor) kan tilbydes patienter med makroskopisk stadium IIIB-IV, der er biopsiverificeret og resektabel, og som ikke kan behandles med kombinationsimmunterapi (B)**

#### Kirurgisk behandling

3. **De(n) resektable metastase(r) skal kunne identificeres ved kirurgi. Patienter i stadium III skal derfor have resektabel index-metastase markeret inden start af behandlingsforløbet. (B)**
4. **Kirurgisk indgreb med fjernelse af resektabel melanomsygdom foretages 2-3 uger efter afsluttet neoadjuverende immunterapi (B)**

#### Patologi

5. **Det histopatologiske respons vurderes på reseceret metastase i henhold til internationale retningslinjer (B). Beskrives detaljeret i separat national retningslinje.**

#### Postoperativ adjuverende behandling

6. **Patienter der opnår histopatologisk komplet respons eller nær-komplet respons på neoadjuverende behandling skal ikke have postoperativ adjuverende behandling (B)**
7. **Patienter der opnår histopatologisk partielt respons eller ikke-respons på neoadjuverende behandling skal tilbydes postoperativ adjuverende behandling (B)**

**8. Postoperativ adjuverende behandling med PD-1 inhibitor anvendes til patienter med BRAFwt melanom (B)**

**9. Postoperativ adjuverende behandling med PD-1 inhibitor eller BRAF/MEK inhibitorer anvendes til patienter med BRAF-muteret melanom (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Effekten af den neoadjuverende immunterapi (NAI) måles i dag ved histopatologisk undersøgelse af den resecerede indexlæsion. Dette har i de allerfleste studier været regionale lymfeknudemetastaser. Rawson et al, samt Tetzlaff et al (3, 4) har publiceret arbejder vedr. evaluering af det histopatologiske respons. Man har defineret 4 responskategorier:

- Major Pathologic Response (MPR) omfatter pCR og near-pCR
  - Patologisk komplet respons (pCR)
  - Nær-komplet patologisk respons med <10% vitale tumorceller i præparatet (near-pCR)
- Patologisk partielt respons (pPR)
- Patologisk ikke respons (pNR)

Menzies et al (5) har påvist at der er korrelation mellem det patologisk respons og effektparametrene recidivfri-overlevelse (RFS) og samlet overlevelse (OS).

Denne effektevaluering er central for fastlæggelse af behandlingsforløbet. Pga. den forventede meget høje rate af PMR skal indexlæsionen hvis det er muligt inden start af NAI markeres (6). Det er vist at effekten vurderet i index-læsionen er korreleret til i evt andre omkringliggende lymfeknude som kan indeholde mikroskopisk metastasering (7).

De centrale kliniske studier indenfor neoadjuverende behandling af melanom der er gennemført gennem de sidste 10 år er opsummeret nedenfor.

OpACIN: er et hollandsk pilotstudie med 20 ptt med stadium III, resektabel sygdom, der modtog enten adjuverende eller neoadjuverende ipilimumab (ipi)/nivolumab (nivo). Man fandt at 33% opnåede pCR, mens 78% havde pPR på neoadjuverende ipi/nivo. På det tidspunkt havde man ikke defineret near-pCR. Biomarkør studier afslørede at det immunologiske respons var stærkere hos de patienter der blev behandlet neoadjuverende sammenlignet med adjuverende behandlede patienter (8).

OpACIN-neo er et opfølgende studie af OpACIN: 105 ptt med stadium III, resektabel sygdom blev randomiseret til 2 forskellige dosisregimer med kombinationsimmunterapi; ipilimumab 3 mg/kg/nivolumab 1 mg/kg (Ipi3/Nivo1) vs Ipi1/Nivo3 NAI. Resultat: antallet af patienter med grad 3 eller højere toksicitet ved Ipi3/Nivo1 var 40% og 20% ved Ipi1/Nivo3 uden tab af effekt (MPR: 80% versus 77%) (9). Opfølgende publikation påviste at den opnåede effekt var langvarig med få tilbagefald (10).

PRADO (11) er et opfølgende studie, hvor 99 ptt er behandlet med NAI i form af Ipi1/Nivo3. Patienter der opnår MPR fik ikke yderligere immunterapi efter kirurgisk fjernelse af deres lymfeknudemetastaser i form af en terapeutisk lymfeknude dissektion (TLND). Det samme gjaldt for patienter der opnåede pPR, mens patienter



pNR fik supplerende adjuverende behandling efter TLND. 61% opnåede MPR og denne gruppe havde 2-års Distant Metastases Free Survival (DMFS) på 98%. 11% opnåede pPR og havde en 2-års DMFS på 64%. Gruppen med pNR havde en 2-års DMFS på 76%. Senere har man konkluderet at både ptt med pPR og pNR har gevinst af efterfølgende adjuverende behandling. Gr 3-4 toksicitet ved den primære neoadjuverende behandling blev registreret hos 22% af patienterne.

SWOG S1801 (1) er et randomiseret klinisk fase II studie. I studiet gives 18 serier pembrolizumab q3w (svt. 12 måneder behandling) i den adjuverende arm. I den neoadjuverende arm gives 3 af de 18 planlagte behandlingsserier med pembrolizumab før det operative indgreb, mens de resterende 15 gives postoperativt. Den samlede mængde immunterapi var således ens i de to arme. Man opnåede ved vurdering af TLND præparat - uden markering af indexlæsion - et pCR på 21%. Man har ikke i publikationen redegjort for den samlede andel, der opnår MPR, formentlig vanskeliggjort af den manglende markering. Resultatet viste signifikant forbedret event-free survival (EFS) (HR: 0.58, p=0.004). Overlevelsen ikke signifikant forbedret (HR:0.63, p=0.18).

De 3 kliniske studier OpACIN, OpACIN-neo og PRADO, blev efterfulgt af NADINA-studiet, der er det eneste randomiserede fase III studie. 423 stadium III patienter blev randomiseret til TLND, efterfulgt af adjuverende nivolumab vs neoadjuverende kombinationsimmunterapi (Ipi1Nivo3) x 2 efterfulgt af TLND. I studiet indgik ikke patienter med stadium IV sygdom og heller ikke patienter med in-transit metastaser. Man markerede index lymfeknuden med henblik på sikker vurdering af det patologiske respons. 59% af patienterne opnåede MPR. Denne gruppe fik IKKE postoperativ adjuverende behandling. Efter 1 år havde <5% af MPR patienter fået et recidiv. Juni 2024 blev de første resultater fra NADINA publiceret (2). Man fandt signifikant forbedret event-free-survival (EFS) (HR: 0.32, p<0.001) og DMFS (HR: 0.37, p<0.001) ved neoadjuverende behandling sammen med adjuverende behandling.

Andre neoadjuverende kombinationer har været testet i mindre kliniske studier.

Et studie med kombination af pembrolizumab og interferon fandt en pCR på 43%. Ved sammenligning med historiske data på Ipilimumab/Nivolumab fandt man lavere RFS-rater (12).

En lovende kombination til neoadjuverende behandling er nivolumab/relatlimab. I fase II studiet fandt man pCR på 57%. Grad 3-4 toksicitet på 26% er sammenligneligt med NADINAs data. Denne toxicitet skyldes primært den postoperative adjuverende behandling, idet man ikke registrerede gr 3-4 toksicitet i den neoadjuverende del (13). Et fase III studie er i gang med at rekruttere patienter.

Til patienter med BRAF muteret melanom har man i et fase II studiet testet pembrolizumab monoterapi overfor pembrolizumab efterfulgt af dabrafenib/trametinib og i en tredje arm kombination af alle tre medikamenter samtidig (14). Triple-kombinationen gav den højeste responsrate med en pCR på 50%. Der var betydelig toxicitet med 55% grad 3-4 toxicitet, sammenlignet med 25% i den sekventielle arm og 5% i enkeltstof armen. EFS var sammenlignelig i de tre arme. Kombinationen med BRAF/MEK targeteret behandling giver således ikke ekstra effekt og en ganske betydelig toxicitet.

### Patientværdier og -præferencer

Patientværdier og -præferencer vejer altid tungt i behandlingsbeslutninger. Neoadjuverende behandling er et tilbud om behandling til en gruppe patienter, der potentielt kan blive raske af det kirurgiske indgreb, men med en øget risiko for tilbagefald. Denne risiko kan mindskes ved at give neoadjuverende behandling i forhold til standard adjuverende behandling. Ved samtale informeres patienten om de forskellige behandlingsmuligheder og informeres samtidig om det alternative opfølgingsprogram såfremt patienten ikke ønsker at modtage behandling. Beslutning om hvorvidt der vælges neoadjuverende eller adjuverende medicinsk behandling, tages i samarbejde mellem patient og læge ud fra risikoen for tilbagefald, patientens præferencer og risiko for toksicitet. Den endelige behandlingsplan vil således blive lavet i samråd med patienten.

### Rationale

Med baggrund i ovenstående litteraturgennemgang anbefales primært neoadjuverende behandling med kombination af PD-1 antistoffer og CTLA-4 antistoffer til udvalgte patienter med resektabel stadium III-IV melanom (A). Man har set en signifikant forbedret RFS sammenlignet med standard adjuverende immunterapi og samtidig en acceptabel bivirkningsprofil. Vurdering af den enkelte patient, komorbiditet, prognose og patientpræferencer er vigtig før opstart i neoadjuverende medicinsk behandling.

### Bemærkninger og overvejelser

De kliniske studier der ligger til grund for ovenstående anbefalinger er alle med kort opfølgning. Der afventes således yderligere follow-up data på blandt andet OS og sentoksicitet. Samtidig pågår indsamling af kliniske data i den danske onkologiske melanomdatabase, DAMMED. Der planlægges opgørelser af effekt og toksicitetsdata ud fra disse real-world data med henblik på at afdække potentielle risici ved behandling og eventuelle subgruppers effekt af behandling.

### Opfølgning

Patienterne skal behandles i maksimalt 1 år. Efter afsluttet behandling overgår patienten til vanlig kontrol (opfølgingsprogram for højrisikopatienter). Der henvises til (kommende) retningslinje for opfølgning på <https://melanoma.dk> eller <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/melanom/>

## 4. Referencer

1. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP, Jr., Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023;388(9):813-23.
2. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, van de Wiel BA, Menzies AM, Lopez-Yurda M, et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2024;391(18):1696-708.
3. Rawson RV, Adhikari C, Bierman C, Lo SN, Shklovskaya E, Rozeman EA, et al. Pathological response and tumour bed histopathological features correlate with survival following neoadjuvant immunotherapy in stage III melanoma. *Ann Oncol.* 2021;32(6):766-77.
4. Tetzlaff MT, Messina JL, Stein JE, Xu X, Amaria RN, Blank CU, et al. Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1861-8.
5. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, Huang AC, Tetzlaff MT, van de Wiel BA, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med.* 2021;27(2):301-9.
6. Schermers B, Franke V, Rozeman EA, van de Wiel BA, Bruining A, Wouters MW, et al. Surgical removal of the index node marked using magnetic seed localization to assess response to neoadjuvant immunotherapy in patients with stage III melanoma. *Br J Surg.* 2019;106(5):519-22.
7. Reijers ILM, Rawson RV, Colebatch AJ, Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. Representativeness of the Index Lymph Node for Total Nodal Basin in Pathologic Response Assessment After Neoadjuvant Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Stage III Melanoma. *JAMA Surg.* 2022;157(4):335-42.
8. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med.* 2018;24(11):1655-61.
9. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, van de Wiel BA, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):948-60.
10. Rozeman EA, Hoefsmit EP, Reijers ILM, Saw RPM, Versluis JM, Krijgsman O, et al. Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nat Med.* 2021;27(2):256-63.
11. Reijers ILM, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Versluis JM, van den Heuvel NMJ, Saw RPM, et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat Med.* 2022;28(6):1178-88.
12. Najjar YG, McCurry D, Lin H, Lin Y, Zang Y, Davar D, et al. Neoadjuvant Pembrolizumab and High-Dose IFN $\alpha$ -2b in Resectable Regionally Advanced Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2021;27(15):4195-204.
13. Amaria RN, Postow M, Burton EM, Tetzlaff MT, Ross MI, Torres-Cabala C, et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature.* 2022;611(7934):155-60.
14. Long GV, Carlino MS, Au-Yeung G, Spillane AJ, Shannon KF, Gyorki DE, et al. Neoadjuvant pembrolizumab, dabrafenib and trametinib in BRAF(V600)-mutant resectable melanoma: the randomized phase 2 NeoTrio trial. *Nat Med.* 2024;30(9):2540-8.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Der er foretaget søgning i PubMed i forhold til nedenstående søgestreng og filtre. Fremfundne artikler er gennemgået for relevans. Se desuden søgestrategi i bilag 1.

### Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgang er foretaget ved forfatter og relevant litteratur udvalgt på baggrund af relevans.

### Formulering af anbefalinger

Retningslinjen er primært udarbejdet af forfatteren. Hele retningslinjen er gennemlæst, kommenteret og godkendt af speciale ansvarlige overlæger i de 4 onkologiske centre og i de samarbejdende specialer (se nedenfor), der behandler metastatisk melanom i Danmark.

### Interessentinvolvering

Retningslinjen er godkendt af arbejdsgruppen, der repræsenterer de involverede specialer.

### Høring

Review foretaget ved behandlingsansvarlige overlæger, der behandler patienter med metastatisk melanom.

- Professor Inge Marie Svane, HGH
- Overlæge Henrik Schmidt, AUH
- Overlæge Lars Bastholt, OUH
- Overlæge Adam Luczak, AAU

#### Plastikkirurgiske afdelinger

- Afdelingslæge Linnea Langhans, Afdeling for plastikkirurgi og brandsårsbehandling, RH
- Overlæge Lisbet Rosenkrantz Hölmich, Afdeling for plastikkirurgi, HGH

#### Nuklearmedicin

- Overlæge Peter Grupe, Nuklearmedicinsk afd, OUH

#### Patologi

- Overlæge Pia W Staun, Afd for Klinisk Patologi, OUH

#### Radiologi

- Overlæge Jon Asmussen, Radiologisk afd, Odense Universitetshospital

### Godkendelse

Faglig godkendelse:

Retningslinjen er fagligt godkendt af Dansk Melanom Gruppe den 7. november 2024.

Administrativ godkendelse:

Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer den 27. november 2024.

## Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

### Onkologi

- Vurderingen af udgifter til medicin er vanskelig at gennemføre da vi ikke har adgang til de reelle priser.
  - Adjuverende behandling gives planlagt i 12 mdr. gennemsnitligt modtager patientgruppen dog kun behandling i 8 mdr pga udvikling af bivirkninger under.
  - Neoadjuverende behandling vil bestå af 2 serie Ipilimumab 1 mg/kg og nivolumab 3 mg/kg – 2 serier før det kirurgiske indgreb. 60% af patienter opnår MPR på denne behandling og skal ikke have yderligere medicinsk behandling. De sidste 40% af gruppen vil blive tilbudt yderligere 10 mdrs adjuverende behandling. Den skønnede behandlingsvarighed i denne gruppe er 6 mdr.
- Samlet set så falder udgiften til medicin pga de 60% af patienterne der kun den neoadjuverende behandling

### Plastikkirurgi

- Ingen øgede udgifter

### Patologi

- Pga det lille antal patienter i gruppen (50 per år) vil merudgiften ikke påvirke den daglige drift økonomisk

### Nuklearmedicin

- Det vurderes at der vil være behov at udføre 1-2 ekstra PET/CT med diagnostisk CT, udført ved baseline og præoperativt. Til gengæld fjernes den ellers planlagte scanning mdr 6 under et standard adjuverende behandlingsforløb

For de 60% af patienterne der ikke skal have yderligere immunterapi efter operation bortfalder den planlagte skanning mdr 9 under den adjuverende behandlingRadiologi

- Patientens metastatiske læsion skal biotisk verificeres. Dette er standard i dag
- Patientens indexlæsion skal markeres. Dette vil foregå efter standard procedure i det enkelte center med enten Magseed eller I-125 seed/jodkorn.
  - Pris procedure med Magseed:2200
  - Pris procedure med I-125 seed/jodkorn: 2195 DKK per patient

## Behov for yderligere forskning

Det anbefales at opføre data på patienter der modtager systemisk adjuverende behandling med henblik på at afklare effekt og bivirkninger hos "real-world" patienter.

## Forfattere og habilitet

- Lars Bastholt, Onkologi, overlæge, OUH. Ingen interessekonflikter

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemedelstyrelsens 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 er planlagt til opdatering i regi af DMG oktober 2026

### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

## 6. Monitorering

Generelt drejer det sig om nye behandlingsmodaliteter og langtidsdata, inklusive overlevelsedata, afventes.

Der forventes behov for generel opdatering af retningslinjen inden for de næste to år.

Derudover udfærdiges årligt en årsrapport ud fra dansk metastatisk melanom database og eventuelle resultater fra denne kan give anledning til revision af retningslinjer.

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Søgestrategi

Search	Add to builder	Query	Items found
#5	Add	1 and #2 and #3 and #4	41
#4	Add	<b>clinical trial[Publication Type] Sort by: First Author</b>	1006690
#3	Add	<b>(Neoadjuvant) OR (neoadjuvant therapy) Sort by: First Author</b>	62566
#2	Add	<b>(((((Immunotherapy) OR (ipilimumab)) OR (nivolumab)) OR (pembrolizumab)) OR (relatlimab)) OR (BRAF/MEK targeted therapy) Sort by: First Author</b>	471811
#1	Add	<b>(malignant melanoma) OR (melanoma) Sort by: First Author</b>	169554

## Bilag 2 – Forkortelser

DMCG	Danske Multidisciplinære Cancer Grupper
RKKP	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
DAMMED	Danish metastatic melanoma database
OS	Overall survival
RFS	Relapse free survival
EFS	Event free survival
DMFS	Distant metastases free survival
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death ligand 1
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DMG	Dansk Melanom Gruppe
TLND	Therapeutic Lymph Node Dissection
NAI	Neoadjuvant Immunotherapy



## 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](http://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.