

Neoadjuverende behandling af melanom

DMG

Version 2.0**Fagligt godkendt**

17.08.2026 DMG

Administrativt godkendt

26.08.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering

01.04.2028

Indeksering

DMG. melanom, neoadjuverende, onkologisk behandling

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog).....	4
2. Anbefalinger (centrale budskaber)	5
Neoadjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor	5
Kirurgisk behandling, stadium III	5
Kirurgisk behandling, stadium IV	5
Patologi	6
Postoperativ adjuverende behandling	6
3. Introduktion	7
Formål	7
Patientgruppe	7
Målgruppe for brug af retningslinjen	7
4. Evidensgrundlag.....	8
Neoadjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor	8
Kirurgisk behandling, stadium III	8
Kirurgisk behandling, stadium IV	8
Patologi	8
Postoperativ adjuverende behandling	8
5. Referencer	15
6. Metode	17
Litteratursøgning	17
Litteraturgennemgang	17
Formulering af anbefalinger	17
Interessentinvolvering	17
Høring	17
Godkendelse	17
Behov for yderligere forskning	18
Forfattere og habilitet	18
Plan for opdatering	18
Version af retningslinjeskabelon	18
7. Monitorering	19
8. Implementering	20
9. Bilag	21
10. Om denne kliniske retningslinje.....	23

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Tabel 1 - Nyt siden version 1.0

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
2. anbefalinger		Evidensniveauer opdateret efter opfølgning på kliniske studier. Anført at indeks metastase bør markeres før behandlingsstart Kirurgi efter neoadjuverende behandling omfatter initialt kun fjernelse af indeks metastasen Videre behandlingsplan fastlægges på baggrund af histopatologisk vurdering af indekismetastasen
4. Evidensgrundlag		
	Litteratur og evidensgennemgang	Alle kliniske studier er opdateret
5. Referencer		opdateret
9. Bilag		Søgestrategi og søgning opdateret

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er graderet efter Oxford Levels of Evidence. En A-anbefaling bygger på evidens af høj kvalitet og udtrykker høj sikkerhed i anbefalingen. En D-anbefaling bygger på evidens af lav kvalitet og udtrykker lav sikkerhed i anbefalingen.

Neoadjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor

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

Kirurgisk behandling, stadium III

3. Stadium III patienter med resektabel sygdom i regionale lymfeknuder bør have markeret indekxmetastase inden opstart af neoadjuverende behandling, da den ellers kan være vanskelig at identificere operativt. (B)
4. Kirurgisk indgreb med fjernelse af den markerede indekxmetastase foretages 2-4 uger efter afsluttet neoadjuverende immunterapi (B)
5. Patienter med stadium III sygdom, med regional lymfeknudemtastaser, hvor histopatologisk vurdering af indekxmetastasen viser komplet respons eller nær-komplet respons (MPR), anbefales ikke at få foretaget kompletterende lymfeknude dissektion (CLND) (B).

Kirurgisk behandling, stadium IV

6. Stadium IV patienter med resektabel sygdom bør, hvis muligt, have markeret indekxmetastase inden opstart af neoadjuverende behandling, da den ellers kan være vanskelig at identificere operativt. I tilfælde hvor det ikke er muligt at foretage markering af indekxmetastasen, vil det billedmæssige response efter neoadjuverende immunterapi være vejledende for omfanget af den efterfølgende kirurgiske intervention (B)
7. Kirurgisk indgreb med fjernelse af indekxmetastasen bør foretages 2-4 uger efter afsluttet neoadjuverende immunterapi (B)
8. Patienter der opnår histopatologisk partielt respons eller ikke-respons på neoadjuverende behandling bør vurderes på MDT med henblik på TLND (B)

Patologi

9. Det histopatologiske response vurderes på indekismetastasen i henhold til internationale retningslinjer. Separat national retningslinje er udarbejdet for denne procedure (B)

Postoperativ adjuverende behandling

10. Patienter der ved histopatologisk vurdering af indekismetastasen opnår komplet respons eller nær-komplet respons (MPR) på neoadjuverende behandling anbefales ikke at få postoperativ adjuverende behandling (B)
11. Patienter der opnår histopatologisk partielt respons eller ikke-respons på neoadjuverende behandling bør vurderes på MDT jf. anbefaling 9 med henblik på postoperativ adjuverende behandling (B)
12. Postoperativ adjuverende behandling med PD-1 inhibitor anvendes til patienter med BRAFwt melanom (B)
13. Postoperativ adjuverende behandling med PD-1 inhibitor eller BRAF/MEK målrettet behandling anvendes til patienter med BRAF-muteret melanom (B)

3. Introduktion

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

National onkologisk behandlingsstrategi for melanom

Den medicinske 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. Behandlingsmulighederne omfatter immunterapi med PD-1 og CTLA-4 antistoffer samt targeteret behandling rettet mod BRAF muteret melanomsygdom.

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje er at understøtte en evidensbaseret indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Denne retningslinje omhandler voksne patienter med resektabel, metastatisk sygdom, der er kandidater til neo-adjuverende behandling. Dette gælder såvel patienter med resektabel stadium III sygdom defineret ved tilstedeværelse af in transit-/satellit-metastaser eller at sygdommen har spredt sig til regionale lymfeknuder, som patienter med resektabel stadium IV sygdom, defineret ved spredning af melanom udover lokalisation af primært melanom og den regionale lymfeknude station.

Ved resektabel melanom stadie III og IV forstås, at det vurderes muligt at fjerne sygdommen ved et kirurgisk indgreb. Dette er defineret ved, at der ikke er klinisk eller billeddiagnostisk tegn på tilbageværende sygdom efter fjernelse af klinisk erkendbare metastaser.

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:

- Denne kliniske vejledning baserer sig på en del mindre fase II studier med og uden randomisering samt 2 større randomiserede kliniske fase II/III studier.
- Patienter med resektabel metastatisk melanom er en relativ lille gruppe. Det vurderes, at der i Danmark er ca 50 nye patienter per år med denne type melanom.

4. Evidensgrundlag

Neoadjuverende behandling af kutant melanom eller melanom uden kendt primær tumor

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

Kirurgisk behandling, stadium III

3. Stadium III patienter med resektabel sygdom i regionale lymfeknuder skal have markeret indekismetastase inden opstart af neoadjuverende behandling, da den ellers kan være vanskelig at identificere operativt. (B)
4. Kirurgisk indgreb med fjernelse af den markerede indekismetastase foretages 2-4 uger efter afsluttet neoadjuverende immunterapi (B)
5. Patienter med stadium III sygdom, med regional lymfeknudemtastasing, hvor histopatologisk vurdering af indekismetastasen viser komplet respons eller nær-komplet respons (MPR), anbefales ikke at få foretaget kompletterende lymfeknude dissektion (CLND) (B).z

Kirurgisk behandling, stadium IV

6. Stadium IV patienter med resektabel sygdom bør, hvis muligt, have markeret indekismetastase inden opstart af neoadjuverende behandling, da den ellers kan være vanskelig at identificere operativt. I tilfælde hvor det ikke er muligt at foretage markering af indekismetastasen, vil det billedmæssige response efter neoadjuverende immunterapi være vejledende for omfanget af den efterfølgende kirurgiske intervention (B)
7. Kirurgisk indgreb med fjernelse af indekismetastasen bør foretages 2-4 uger efter afsluttet neoadjuverende immunterapi (B)
8. Patienter der opnår histopatologisk partielt respons eller ikke-respons på neoadjuverende behandling bør vurderes på MDT med henblik på TLND (B)

Patologi

9. Det histopatologiske response vurderes på indekismetastasen i henhold til internationale retningslinjer. Separat national retningslinje er udarbejdet for denne procedure (B)

Postoperativ adjuverende behandling

10. Patienter der ved histopatologisk vurdering af indekismetastasen opnår komplet respons eller nær-komplet respons (MPR) på neoadjuverende behandling anbefales ikke at få postoperativ adjuverende behandling (B)

11. Patienter der opnår histopatologisk partielt respons eller ikke-respons på neoadjuverende behandling bør vurderes på MDT, jvnfr anbefaling 8 med henblik på postoperativ adjuverende behandling (B)
12. Postoperativ adjuverende behandling med PD-1 inhibitor anvendes til patienter med BRAFwt melanom (B)
13. Postoperativ adjuverende behandling med PD-1 inhibitor eller BRAF/MEK målrettet behandling anvendes til patienter med BRAF-muteret melanom (B)

Ad anbefaling 1-12

Litteratur og evidensgennemgang

Rationale for anvendelse af neoadjuverende immunterapi

Patienter med resektabel, stadie III/IV melanom tilbydes i dag behandling med adjuverende immunterapi (anti-PD1 antistof) efter det operative indgreb. Effekten af den adjuverende behandling, i form af forlænget tid til recidiv, er dokumenteret i flere store randomiserede studier(2, 3). Imidlertid er der en risiko for, at man ved det operative indgreb fjerner en del af de tumor-infiltrerende T-celler (TIL), som er en del af målet for den immunaktivering der kan opnås ved immunterapien. Hvis man i stedet giver immunterapi neoadjuverende, har et centralt videnskabeligt arbejde af Blank et al.(1) vist, at man sikrer en øget diversitet af aktiverede T-celler og en øget aktivering af TILs, sammenlignet med adjuverende behandling. indeks(4)

Kliniske studier vedrørende neoadjuverende immunterapi til behandling af melanom

OpACIN (1) er et klinisk feasibility-studie, der tester neoadjuverende immunterapi (NAI) til behandling af patienter med makroskopisk, resektabel stadium III melanom. I dette pilotstudie blev 20 patienter randomiseret 1:1 til 4 serier adjuverende immunterapi med Ipilimumab 3 mg/kg kombineret med Nivolumab 1 mg/kg (Ipi3/Nivo1) efter kirurgisk resektion af stadium III resektabel sygdom eller til 2 serier Ipi3/Nivo1 før operation og 2 serier efter operation. Det væsentlige fund i dette lille studie var bevis for at behandlingen kunne gennemføres og at man så en højere grad af aktiverede immunceller ved NAI end ved adjuverende terapi. Effektmæssigt opnåede 78% MPR i den neoadjuverende arm. Man fandt grad 3-4 toksicitet hos 9 ud af 10 patienter i begge arme.

OpACIN-Neo (5) er et opfølgende studie hvor 105 patienter blev randomiseret til NAI med Ipi3/Nivo1 eller Ipilimumab 1 mg/kg kombineret med Nivolumab 3 mg/kg (Ipi1/Nivo3) eller en sekventiel arm med ipilimumab 3 mg/kg x 2 q3w efter af nivolumab 3 mg/kg x 2 q3w præoperativt (Ipi3/Nivo3). Her fandt man grad 3-4 toksicitet på 40% og MPR hos 80% ved Ipi3/Nivo1, 20% grad 3-4 toksicitet med MPR hos 77% ved Ipi1/Nivo3 og 50% grad 3-4 toksicitet med MPR hos 65% ved Ipi3/Nivo3. Doseringsvalg i den videre udvikling blev herefter Ipi1/Nivo3.

PRADO-studiet (6) er et fase II studie med 99 patienter behandlet for stadie IIIB/C med NAI i form af Ipi1/Nivo3. Efter 2 serier immunterapi fjernede man indeksmetastasen. Patienter med MPR fik ikke yderligere hverken kirurgisk (therapeutic lymph node dissection, TLND) eller medicinsk behandling, Patienter med pPR fik efterfølgende foretaget TLND, mens patienter med pNR fik foretaget TLND og efterfølgende adjuverende immunterapi med anti PD-1. 61% opnåede MPR og denne gruppe havde 2-års relapse-free survival (RFS) og DMFS (Distant Metastases Free Survival) på henholdsvis 93% og 98%. 11% opnåede pPR. Det radiologiske respons var 45% og underestimerede således det patologiske respons på 72%. Patienter med pPR havde en 2-års RFS og DMFS på 64%. Gruppen med pNR havde en 2-års RFS og DMFS på henholdsvis 71% og 76%. Det blev konkluderet, at patienter med pNR har gevinst af efterfølgende adjuverende behandling. Det er siden fastslået ved post-hoc analyser, at man bør tilbyde patienter med pPR postoperativ adjuverende behandling. Gr 3-4 toksicitet var sammenlignelig for de tre grupper på 22% ved neoadjuverende behandling. Spørgsmålet

om hvorvidt patienter med MPR kunne undvære TLND blev først vurderet efter længere follow-up (se nedenfor).

Reijers et al (7) viste i 82 st III ? patienter, som alle havde fået foretaget exairese efter 2 serier NAI med Ipilimumab/Nivolumab (Ipi1/Nivo3 eller Ipi3/Nivo1), at der var 96 % konkordans mellem det patologiske respons i IM og respons i resten af lymfeknuderne i exairesepræparatet. Hos én patient underestimerede responset i IM effekten i de øvrige lymfeknuder i exairesepræparatet. Hos 2 patienter fandt man pNR i exairesepræparatet, mens der var partielt respons i ILN. Ved manglende exairese kan man potentielt have øget risikoen for senere recidiv hos disse to patienter.

NADINA(8). Fase-III studie med 423 stadium III patienter med regional lymfeknudemetastase(r) randomiseret til TLND efterfulgt af adjuverende nivolumab vs NAI med Ipi1/Nivo3 x 2 efterfulgt af TLND. Ptt. med MPR fik ikke yderligere adjuverende behandling efter det operative indgreb. I studiet indgik ikke st. IV-patienter og heller ikke patienter med in-transit metastaser alene. Efter median follow-up på 9.9 måneder var 12-mdrs event-fri overlevelse 83,7% i NAI-armen sammenlignet med 57,2% i den adjuverende arm. Hazard Ratio for recidiv, progression eller død var 0.32 (99,9% c.i.: 0.15-0.66). 59% af patienterne i NAI opnåede et MPR, 8% havde et pPR mens 26,4% havde pNR. I NAI gruppen, der fik Ipi1/Nivo3, udviklede 29.7% grad 3-4 toksicitet, sammenlignet med 14,7% i den adjuverende gruppe.

NADINA data blev opdateret ved ESMO 2025(9). Med en median follow-up på 25 mdr, fandt man en estimeret 2-års EFS på 77,3% vs 55,7% for NAI vs adjuverende behandling (HR 0.40 [95% CI 0.28-0.57]). Estimerede 2-års DMFS-rater var 82.8% vs 63.9%, respektive (HR 0.43 [95% CI 0.29-0.64]). RFS efter 2 år for neoadjuverende ptt med enten pPR eller pNR var samlet 67.2% med adjuverende dabrafenib + trametinib (BRAfV600-gruppen; n=43) og 37.7% med adjuverende Nivolumab (BRAfwt-gruppen; n=21). Grade ≥3 behandlingsrelateret toksicitet blev observeret hos 31.1% ved NAI og 15.9% i den adjuverende arm.

SWOG S1801(10). Randomiseret fase II studie, hvor 313 patienter med reseceerbar stadium III/IV metastatisk melanom (8% st IV) blev randomiseret til NAI vs standard adjuverende behandling med pembrolizumab. NAI blev givet med 3 x pembrolizumab, q3w, før operation og 15 x pembrolizumab som adjuverende efter operation vs 18 x adjuverende pembrolizumab efter operation. Med en median follow-up på 14.7 måneder fandt man signifikant længere event-fri overlevelse i gruppen der havde fået NAI. 2-års event fri overlevelse var 72% i NAI gruppen sammenlignet med 49% i den adjuverende gruppe. Toksicitet grad ≥3 var identisk i de to grupper, henholdsvis 12% og 14%. Dette er identisk med danske publicerede data fra Jurlander et al(11).

SWOG S1801 data blev opdateret ved ESMO 2025(12). Med en median follow-up på 44 måneder så man at EFS-gevinsten fra tidligere var bibeholdt til fordel for NAI (HR 0.67, 95% CI 0.47 – 0.94). 3-års EFS var 68% i NAI-gruppen (95% CI 62-72%) og 55% i den adjuverende gruppe (95% CI 48-64%). Der var observeret 32 dødsfald i NAI-gruppen og 47 dødsfald i den adjuverende gruppe. 3-års OS var 84% versus 73% (HR 0.65, 95% CI 0.42 – 1.02). Grad 3/4 toksicitet blev observeret hos 35 patienter (20%) i NAI-gruppen og 29 (17%) i den adjuverende gruppe (p=0.41). Et tilfælde af grad 5 toksicitet (myocarditis) blev observeret i den adjuverende gruppe.

Andre kombinationsregimer til NAI

Long et al (13) publicerede i 2025 et randomiseret fase Ib/II studie hvor man testede nye immunterapi kombinationer. Man testede Tobemstomig, som er en kombination af anti-PD1 og anti-LAG3 (40 patienter), Tobemstomig kombineret med anti-TIGIT (20 patienter), anti-TIGIT kombineret med anti-PD-L1 (20 patienter) overfor Ipi1/Nivo3. TIGIT er en immundæmpende receptor på T- og NK-celler. Det primære endepunkt var patologisk respons. MPR var henholdsvis 62,5% for Tobemstomig og 72,7% for Ipi1/Nivo3. Bivirkningerne var betydeligt lavere ved Tobemstomig sammenlignet med Ipi1/Nivo3, med ≥ grad 3 toksicitet hos henholdsvis 2,5% og 22,7%.

Kombinationen af anti-PD1 og anti-LAG3 er også testet i et neoadjuverende fase II studie af Amaria et al.(14). 30 patienter blev behandlet med en kombination af Nivolumab og Relatlimab (Opdualag). pCR var 57% med samlet response på 70%. Ingen grad 3 eller højere toksicitet blev registreret.

Neoadjuverende immunterapi med enkeltstof eller kombinationsbehandling.

Det vurderes, at det neoadjuverende behandlingsprincip har signifikant bedre effekt end standard adjuverende behandling. Det vurderes også at frekvensen af MPR er højere ved kombinationsimmunterapi sammenlignet med enkeltstof anti-PD1. Dette på bekostning af en højere toksicitet.

Toksicitet og progression under neoadjuverende immunterapi

Toksicitet kan potentielt forsinke eller gøre det efterfølgende operative indgreb vanskeligt at gennemføre. I NADINA fik i alt 9 patienter ikke foretaget TLND; 3 pga. toksicitet, 5 patienter pga. progression og 1 patient af ukendte årsager.

Der er også potentiel risiko for, at patienter ved NAI ikke responderer på immunterapien, og dermed kan progredierte inden de når operation. Risiko for signifikant præoperativ progression ved manglende effekt er vurderet at være 3,6% i en international analyse(15).

Kombination af anti-PD1 og anti-LAG3 giver mindre toksicitet end kombination af Ipi/Nivo vurderet på patienter med metastatisk melanom ved indirekte sammenligning (16). Det samme billede synes at tegne sig for NAI i de små studier nævnt ovenfor med kombination af Nivolumab og Raletlimab. Der foreligger i dag kun data fra to små kliniske studier om brug af denne kombination ved NAI(13, 14).

Histopatologisk effektevaluering af neoadjuverende immunterapi

Effekten af den neoadjuverende behandling vurderes ved histopatologisk undersøgelse af den resecerede indekxmetastase (IM). IM har i hovedparten af studier været regionale lymfeknudemetastaser. Rawson et al (4) publicerede i 2021 en konsensus artikel vedr. evaluering af det histopatologiske respons i IM. Man definerede følgende 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) med <50% vitale tumorceller i præparatet
- Patologisk ikke respons (pNR) med >50% vitale tumorceller i præparatet

NAI og resektion af indekxmetastasen

Ved påvist resektabel metastase/-r fra melanom foretages markering af den udvalgte (udfra størrelse og lokalisering/tilgængelighed) indekx-metastatiske læsion iht lokale rutiner f.eks. med Jod-125 seeds eller MagSeeds, i det omfang det er muligt. Hensigten er at sikre, at IM med kan identificeres og fjernes kirurgisk, så det patologiske respons kan vurderes.

Resektion af IM (indekx node resection, INR) er et mindre indgreb end TLND og medfører væsentligt lavere kirurgisk morbiditet. I PRADO studiet publiceret af Reijers et al.(6) blev den kirurgiske morbiditet sammenlignet mellem patienter, der fik foretaget INR alene, og dem der fik foretaget INR initialt og herefter TLND. Hos 40% af INR-patienterne blev der reseceret flere lymfeknuder. Dette skyldtes primært lymfeknudernes lokalisering, idet disse ofte var placeret enten foran eller tæt på IM. Morbiditetsraten var signifikant lavere ved INR alene (46 %) sammenlignet med gruppen, der fik foretaget begge indgreb, først INR og senere TLND (84 %). Særligt var forekomsten af lymfødeme markant forskellig: 5 % i INR-gruppen mod 39 % i INR+TLND-gruppen. Melanom-relateret lymfødeme er tidligere af Gjørup et al.(17) vist at være negativt korreleret med helbredsrelateret livskvalitet og udgør en kronisk senfølge med både fysiske, psykiske og socioøkonomiske konsekvenser for patienten. I det PRADO fase II studiet (6) blev det adresseret, hvorvidt man hos patienter med MPR kunne undlade at lave efterfølgende TLND. 59 ud af 60 patienter med MPR fik ikke foretaget TLND, hvilket resulterede i signifikant lavere kirurgisk morbiditet og bedre livskvalitet, sammenlignet med gruppen, som fik foretaget både INR og TLND. RFS og DMFS efter 2 år var henholdsvis 93% og 98%.

Man konkluderede, at man ville anbefale, at der blev lavet et randomiseret studie, for at undersøge, om man kunne undvære at lave TLND til patienter med MPR. Dette internationale studie *The Multicentre Selective Lymphadenectomy Trial - 3 (MSTL-3)* er netop initieret og planlægger inklusion af 1500 patienter. (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT07049276>)

Der foreligger endnu ikke tilsvarende data om at undlade TLND efter NAI med enkeltstof anti PD-1(10). Et svensk nationalt RCT SWE-NEO: *Swedish NeoAdjuvant Trial Comparing Monotherapy to Combined Immunotherapy in Resectable Stage III Melanoma (SWE-NEO)* søger at besvare dette spørgsmål, idet man randomiserer til brug af 2 doser nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombination med ipilimumab. Dernæst operation med fjernelse af indeksetastasen, ikke komplet lymfeknudefjernelse. Primære endemål er 5-års event-free survival. Forventes afsluttet 15.04.2032. (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06794775>)

Endelig er der et andet interessant studie i gang: Et hollandsk nationalt multicenter prospektivt kohortestudie *Omitting Therapeutic Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma (Stage 3) and Major Pathological Response in the Indeks Lymph Node (OMIT)* randomiserer ikke patienterne, men registrerer en række kliniske og parakliniske outcomes ved neo-adjuverende terapi og fjernelse af indeksetastasen. Der planlægges inklusion af 213 patienter, og det forventes nået primo 2027. Primære endemål er 2-års lokal-recidivfri overlevelse og 2-års fjern-metastasefri overlevelse. (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06754904>)

Den danske praksis har lagt sig opad Omit trial, idet vi anvender samme tilgang, men registrering udføres helt som vanligt i DMD og DAMMED, og ved årlige opfølgelser forventes, at vi kan identificere risiko-mønstre/patienter, som kan afføde behov for ændringer.

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, hvis patienten ikke ønsker at modtagebehandling. 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 i form af fælles beslutningstagen.

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*.

Behandlingsstrategi i Danmark

Baseret på resultaterne anført ovenfor betragtes NAI internationalt som Standard of Care (SoC) (18)

Dansk Melanomgruppe har besluttet, at:

- anbefale NAI til patienter med resektabel stadie III/IV melanom på basis af publiceret litteratur og de internationale anbefalinger
- anbefale doseringen Ipi1/Nivo3 som standard behandling på basis af det eneste foreliggende fase III studie(19, 20).

- anbefale behandling med enkeltstof anti-PD1 i tilfælde hvor NAI vurderes indiceret, men hvor patienten vurderes ikke at kunne tåle kombinationsimmunterapi.
- anbefale markering af IM inden behandlingsstart, i det omfang det er muligt.
- Anbefale resektion af IM alene efter NAI. Dette anbefales også selvom den præoperative billeddiagnostiske vurdering rejser mistanke om progression, fordi det ikke billeddiagnostisk kan afgøres med sikkerhed om der er tale om reaktion (pseudo-progression) eller progression.
 - Hvis IM viser MPR (histopatologisk komplet eller nær-komplet respons) anbefales ikke TLND. Disse patienter skal heller ikke tilbydes supplerende adjuverende behandling
 - Hvis IM viser partielt eller manglende respons anbefales, at der foretages TLND indenfor 1-3 uger efter modtagelse af det histopatologiske svar. Disse patienter bør tilbydes et postoperativt adjuverende behandlingsforløb.
 - Ved BRAF muteret sygdom kan man overveje adjuverende Dabrafenib/Trametinib.
 - I tilfælde hvor NAI iværksættes i det primære forløb kan re-excision af T-site afvente resultatet af NAI. Ved MPR i IM kan re-excision sv.t. primær tumor udelades, såfremt der var frie rande sv.t. excisionsbiopsien.

Neoadjuverende immunterapi

- Der gives immunterapi med ipi1/Nivo3 hver 3. uge, planlagt 2 behandlinger.
- Ved behov for monoterapi gives 3 serier pembrolizumab 2 mg/kg med tre ugers mellemrum.

Vurdering af behandlingseffekt

Baseret på den histopatologiske undersøgelse defineres det histopatologiske respons (MPR (pCR eller near-pCR), pPR, pNR)

Baseret på PET/CT bestemmes

- Morfologisk respons i henhold til RECIST 1.1 ved hjælp af CT-delen.
- Metabolisk respons i henhold til EORTC ved hjælp af PET-delen

Metabolisk respons:

Young et al. har defineret regler for vurdering af det metaboliske respons med PET/CT(21). Der defineres metabolisk komplet respons (CMR), partielt metabolisk respons (PMR), stabilt metabolisk sygdom (SMD) og progredierende metabolisk sygdom (PMD).

Videre behandling efter operation

- Patienter med MPR vurderet histopatologisk overgår til et klinisk kontrolforløb i plastikkirurgisk el. onkologisk regi jf. lokale aftaler. Patienterne bør følges i onkologisk regi minimum 6 mdr. for at sikre opfølgning af mulige immunterapirelaterede bivirkninger. Her sikres registrering i IMMUNOTOX databasen sv.t. 3 og 6 mdr. efter afsluttet immunterapi.
- Patienter med pPR eller pNR i regionale lymfeknudemetastaser tilbydes TLND og et efterfølgende adjuverende behandlings- og kontrolforløb iht retningslinjerne i henholdsvis NADINA og DMG. Patienterne bør følges i onkologisk regi minimum 6 mdr. efter afsluttet adjuverende behandling for at sikre opfølgning af mulige immunterapirelaterede bivirkninger. Her sikres registrering i IMMUNOTOX databasen svt. 3 og 6 mdr. efter afsluttet immunterapi.

Adjuverende behandling

- Standardbehandling vil være adjuverende anti-PD1 til sammenlagt 1 års behandling inkl. den præoperative behandling.
- For patienter med BRAF-muteret sygdom kan man overveje at give BRAF/MEK targeteret adjuverende behandling med dabrafenib/trametinib til sammenlagt 1 års behandling inkl. den præoperative behandling

Opfølgning

- Dag 0 for fastlæggelse af kontrolforløb er dato for beslutning om at iværksætte et neoadjuverende behandlingsforløb.

1. Stadium III resekeret

- Patienterne indgår i DMG's kontrolforløb gruppe 4.
- Klinisk kontrol mdr 3 (ved vurderet behov), 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60
- PET/IdCT mdr 6, 12, 24, 36

2. Stadium IV resekeret

- Patienterne indgår i DMG's kontrolforløb gruppe 5.
- År 1: Klinisk kontrol og PET/IdCT mdr 3, 6, 9, 12
- År 2: Klinisk kontrol og PET/IdCT mdr 4, 8, 12
- År 3-5: Klinisk kontrol og PET/IdCT hver 6. mdr

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 1-13 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske 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 overlevelsesdata 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.

5. Referencer

1. 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. *Nature Medicine*. 2018;24(11):1655-61.
2. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789-801.
3. Larkin JMG, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Dabrafenib plus trametinib (D + T) as adjuvant treatment of resected BRAF-mutant stage III melanoma: Findings from the COMBI-AD trial analyzed based on AJCC 8 classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):9591-.
4. 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.
5. 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. *The Lancet Oncology*. 2019;20(7):948-60.
6. 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.
7. Reijers ILM, Rawson RV, Colebatch AJ, Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. Representativeness of the Indeks 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, 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.
9. Lucas MW, editor Two-year clinical update and first biomarker analyses of the phase III NADINA trial comparing neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab versus adjuvant nivolumab in resectable stage III melanoma. *ESMO*; 2025; Berlin.
10. 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.
11. Jurlander RS, Guldbrandt LM, Holmstroem RB, Madsen K, Donia M, Haslund CA, et al. Immune-related adverse events in a nationwide cohort of real-world melanoma patients treated with adjuvant anti-PD1 - Seasonal variation and association with outcome. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2024;212:115053.
12. Sondak VP, S., editor 3-year survival with neoadjuvant-adjuvant pembrolizumab from SWOG S1801. *ESMO*; 2025; Berlin.
13. Long GV, Nair N, Marbach D, Scolyer RA, Wilson S, Cotting D, et al. Neoadjuvant PD-1 and LAG-3-targeting bispecific antibody and other immune checkpoint inhibitor combinations in resectable melanoma: the randomized phase 1b/2 Morpheus-Melanoma trial. *Nature Medicine*. 2025.
14. Amaria RN, Postow M, Burton EM, Tezlaff MT, Ross MI, Torres-Cabala C, et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature*. 2022;611(7934):155-60.
15. 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.
16. Long GV, Lipson EJ, Hodi FS, Ascierto PA, Larkin J, Lao C, et al. First-Line Nivolumab Plus Relatlimab Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma: An Indirect Treatment Comparison Using RELATIVITY-047 and CheckMate 067 Trial Data. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2024;Jco2401125.
17. Gjørup CA, Groenvold M, Hendel HW, Dahlstroem K, Drzewiecki KT, Klausen TW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: Impact of melanoma-related limb lymphoedema. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;85:122-32.

18. Long GV, Menzies AM, Scolyer RA. Neoadjuvant Checkpoint Immunotherapy and Melanoma: The Time Is Now. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023;0(0):JCO2202575.
19. Tinsley N, Zhou C, Villa S, Tan G, Lorigan P, Blackhall FH, et al. Cumulative antibiotic use and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):3010-.
20. 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. *Nature medicine*. 2018;24(11):1655-61.
21. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *European Journal of Cancer*. 1999;35(13):1773-82.
22. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu C-H, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(35):4138-48.
23. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(22):2108-21.
24. Novis E, Rautalin M, Amaria RN, Ascierto PA, Blank CU, Faries MB, et al. International Survey on Evidence for Indeks Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Systemic Therapy for Stage III Melanoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2025.
25. Wheatley K, Ives N, Eggermont A, Kirkwood J, Cascinelli N, Markovic SN, et al. Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. *ASCO Meeting Abstracts*. 2007;25(18_suppl):8526.

6. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget søgning i PubMed i forhold til nedenstående søgestreng og filtre. Søgestrategi i bilag 1.

Litteraturgennemgang

Efter fravalg af artikler af artikler vedrørende andre cancerformer (n=13), oversigtsartikler (n=4), drug development (n=13), metastatisk melanom (1), resterede 21 artikler til gennemgang.

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, der behandler metastatisk melanom i Danmark, samt af formanden for Dansk Melanomgruppe og Dansk Melanomgruppes Patologisektion.

Interessentinvolvering

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

Høring

Review foretaget ved behandlingsansvarlige overlæger på de fire onkologiske afdelinger, der behandler patienter med metastatisk melanom.

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

Plastikkirurgiske afdelinger

- Afdelingslæge Linnea Langhans, RH
- Professor Lisbet Rosenkrantz Hölmich, HGH

Patologi

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

Godkendelse

Faglig godkendelse

Retningslinjen er fagligt godkendt af Dansk Melanom Gruppe den 17-08-2026.

Administrativ godkendelse

26-08-2026.

Behov for yderligere forskning

Det anbefales at opgøre 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

Plan for opdatering

Retningslinjen er planlagt til opdatering i regi af DMG 01 April 2028.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

7. 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.

8. Implementering

Ej anført.

9. Bilag

Bilag 1. Søgeprotokol

Search	Add to builder	Query	Items found
#5	Add	1 and #2 and #3 and #4	53
#4	Add	clinical trial[Publication Type] Sort by: First Author	1048457
#3	Add	(24)OR (neoadjuvant therapy) Sort by: First Author	60955
#2	Add	(((((Immunotherapy) OR (ipilimumab)) OR (nivolumab)) OR (pembrolizumab)) OR (relatlimab)) OR (BRAF/MEK targeted therapy) Sort by: First Author	532332
#1	Add	(25)OR (melanoma) Sort by: First Author	182709

Bilag 2 – Forkortelser

DMCG	Danske Multidisciplinære Cancer Grupper
RKKP	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
BRAF	BRAF-genmutation
CLND	Complete Lymph Node Dissection
CMR	Complete Metabolic Response
CR	Complete Response
CT	Computed Tomography
dCT	diagnostisk CT
DAMMED	DANsk Metastatisk MELanom Database
DMFS	Distant Metastases-Free Survival
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EFS	Event Free Survival
IM	Indeksmetastase
IMMUNOTOX	Dansk database for immunrelateret toksicitet
INR	Indeks Node Resection (resektion af indeksmetastasen)
Ipi1/Nivo3	Ipilimumab 1 mg/kg + Nivolumab 3 mg/kg
Ipi3/Nivo1	Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg
Ipi3/Nivo3	Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 3 mg/kg
MPR	Major Pathologic Response
MSLT-3	The Multicentre Selective Lymphadenectomy Trial - 3
NAI	Neoadjuverende immunterapi
pCR	patologisk komplet respons
OS	Overall Survival
PD-L1 analyse	Immunhistokemisk analyse for PD-L1
PET/CT	Positron Emission Tomography / Computed Tomography
pNR	patologisk non-respons
PMD	Progressive Metabolic Disease
PMR	Partial Metabolic Response
pPR	patologisk partielt respons
PRADO	Personalized Response-Directed Surgery trial
q3w	every 3 weeks (hver 3. uge)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFS	Relapse-Free Survival
SMD	Stable Metabolic Disease
SoC	Standard of Care
SWOG	Southwest Oncology Group
TIL	Tumor-Infiltrating Lymphocytes
TLND	Therapeutic Lymph Node Dissection, lymfeknudeexairese

10. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.