

Melanoom

Prof. dr. W. Bergman

De richtlijn dateert uit 2012. Momenteel wordt een aantal delen van de richtlijn herzien: indicatie sentinel-nodeprocedure, BRAF-mutatieanalyse en aanvullende diagnostiek (PET-CT-scan).

Inleiding

Het melanoom van de huid is een vorm van kanker met een sterke neiging tot metastaseren, meestal lymfogeen doch zeker ook soms direct hematogeen. In de afgelopen decennia is het voorkomen van deze aandoening fors gestegen. In 2011 werd bij circa 5400 mensen in Nederland deze diagnose gesteld, terwijl circa 800 mensen aan melanoom overleden. Sterfte treedt op als gevolg van gemetastaseerde ziekte, mede omdat de behandelingsmogelijkheden in dit stadium, ondanks een grote doorbraak op dit gebied (targeted therapies), nog steeds beperkt zijn. Vroege herkenning en behandeling van het melanoom zijn dus van groot belang voor de prognose van de betrokken patiënten. Dit kan worden bewerkstelligd door een open oog te houden voor patiënten met (meerdere) risicofactoren zoals een positieve familieanamnese op melanoom of aanwezigheid van veel banale naevi of atypische naevi. In de richtlijn wordt geadviseerd om patiënten op de hoogte te brengen van hun risicofactoren en ze te instrueren voor zelfonderzoek.

Het zorgtraject van een patiënt met een voor melanoom verdachte huidafwijking behoort in eerste instantie bij de dermatoloog te liggen. Het beleid bij een onbekende primaire tumor, lokaal recidief, regionale en systemische ziekte valt zelden onder de verantwoordelijkheid van de dermatoloog en multidisciplinair overleg is noodzakelijk. In Nederland wordt de therapeutische re-excisie meestal verricht door de oncologisch chirurg, de follow-up (indien nodig) door de dermatoloog of gezamenlijk met de chirurg. De richtlijn geeft hierover geen adviezen.

Diagnostiek

Gradatie (*zie tabel 1 en 2*)

De stadiumindeling van de American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2006 van het melanoom wordt gehanteerd vanwege de verbeterde onderverdeling van prognostische subgroepen en de internationale vergelijkbaarheid. Ten opzichte van de vorige AJCC stadiumindeling is met name in stadium I de mitose-index ingevoerd. Bij aantreffen van één of meer mitosen in de dermale partij van een melanoom wordt het stadium opgeschaald naar stadium IB, ook bij breslowdikte onder de 1 mm. Een tweede wijziging betreft de stadiëring van een positieve schildwachtklier (= micrometastase): deze wordt nu ondergebracht in stadium IIIA.

Tabel 1. TNM-classificatie voor melanoom [Balch 2009].

Classificatie	Tumordikte (mm)	Ulceratie/mitosen
T		
Tis	n.v.t.	n.v.t.
T1	≤ 1,0	a Zonder ulceratie en mitosen < 1/mm ² b: Met ulceratie of mitosen ≥ 1/mm ²
T2	> 1,0-2,0	a: Zonder ulceratie b: Met ulceratie
T3	2,0-4,0	a: Zonder ulceratie b: Met ulceratie
T4	≥ 4,0	a: Zonder ulceratie b: Met ulceratie
N	Aantal kliermetastasen	Mate van aantasting van de lymfeklier
No	0	NVT
N1	1	a: Micrometastase ¹ b: Macrometastase ²
N2	2-3	a: Micrometastase ¹ b: Macrometastase ² c: In-transitmetastasen of satellieten zonder aangedane lymfeklieren
N3	4 of meer aangedane klieren, of conglomeraat van kliermetastasen of in-transitmetastasen en/of satellieten met aangedane klieren	
M	Locatie van de metastasen	Serum LDH
Mo	Geen metastasen op afstand	NVT
M1a	Huid-, subcutane of kliermetastasen op afstand	Normaal
M1b	Long metastasen	Normaal
M1c	Alle andere viscerale metastasen of elke vorm van metastasering op afstand	Normaal verhoogd

Afkortingen: NVT, niet van toepassing; LDH, lactaatdehydrogenase.

¹ Micrometastasen gediagnostiseerd na schildwachtklierprocedure of electieve klierdissectie.

² Macrometastasen gedefinieerd als klinisch detecteerbare lymfekliermetastasen (histologisch bevestigd)

Tabel 2. Stadiëring voor melanoom [Balch 2009].

Klinische stadiëring ¹				Pathologische stadiëring ²			
AJCC	T	N	M	AJCC	T	N	M
o	Tis	No	Mo	o	Tis	No	Mo
IA	T1a	No	Mo	IA	T1a	No	Mo
IB	T1b	No	Mo	IB	T1b	No	Mo
	T2a	No	Mo		T2a	No	Mo
IIA	T2b	No	Mo	IIA	T2b	No	Mo
	T3a	No	Mo		T3a	No	Mo
IIB	T3b	No	Mo	IIB	T3b	No	Mo
	T4a	No	Mo		T4a	No	Mo
IIC	T4b	No	Mo	IIC	T4b	No	Mo
III	Alle T	N > No	Mo	IIIA	T1-4a	N1a	Mo
					T1-4a	N2a	Mo
				IIB	T1-4b	N1a	Mo
					T1-4b	N2a	Mo
					T1-4a	N1b	Mo
					T1-4a	N2b	Mo
					T1-4a	N2c	Mo
				IIC	T1-4b	N1b	Mo
					T1-4b	N2b	Mo
					T1-4b	N2c	Mo
					Alle T	N3	Mo
IV	Alle T	Alle N	M1	IV	Alle T	Alle N	M1

¹ Klinische stadiëring: histologie van het primaire melanoom en klinisch onderzoek naar metastasen.

² Pathologische stadiëring: histologie van het primaire melanoom en histologische informatie over de regionale lymfeklieren na schildwachtklierprocedure en eventuele completerende lymfadenectomie.

Anamnese

- Aard en duur van de klachten en symptomen. Er wordt gericht gevraagd naar:
 - kleurverandering;
 - groei (zowel in diameter als in dikte);
 - jeuk (soms steken);
 - ulceratie;
 - gemakkelijk bloeden.
- Ontstaan uit pre-existente laesie (moedervlek) of de novo.
- Aard van de eventuele voorafgaande behandelingen.
- Familieanamnese ten aanzien van melanoom (melanoom in de naaste familie betekent verhoogd risico voor de patiënt, zie onder screening op melanoom).
- Huidtype (een patiënt die moeilijk bruin wordt, snel verbrandt, neiging heeft tot sproetvorming door zonlicht-expositie en die voor de leeftijd van twintig jaar ernstige zonverbranding(en) heeft gehad, heeft een verhoogd risico).

Inspectie

- Het aspect van de laesie. Er wordt vooral gelet op:
 - asymmetrie; grilligheid van vorm en oppervlak;
 - begrenzing; vaag bij atypische naevi, (deels) scherp bij melanomen;
 - kleurvariatie (vergelijken met andere moedervlekken). Indien er naast bruintinten andere kleuren voorkomen, is dat verdacht. Dat geldt in het bijzonder voor wit en blauw/grijstinten. Cave rozerood aspect bij amelanotische melanomen.
- Diameter (98% van zelfs de dunste categorie melanomen is groter dan 5 mm).
- Erythemateuze hof of ondertoon.
- Niet doorlopen van de huidlijnen over de laesie.
- Ulceratie of korstvorming.

- Satellieten (palpatie!).
- Locatie van de laesie (voorkeurslocatie mannen: rug; vrouwen: rug en benen).

Inspectie van de gehele huid is aangewezen, waarbij wordt gelet op de aanwezigheid van dysplastische naevi. Bij personen met ten minste vijf dysplastische naevi heeft men te maken met een verhoogd risico op melanoom. Ook de aanwezigheid van veel (meer dan 100) banale naevi (normaal aspect; doorsnede > 2 mm) is een risicofactor.

Dermatoscopie

Dermatoscopie verdient een vaste plaats in de klinische diagnostiek van gepigmenteerde huidafwijkingen, omdat het de klinische accuratesse aanzienlijk bevordert. Dit geldt alleen voor artsen die hierin aantoonbaar zijn geschoold en ervaring hebben. Dermatoscopie door niet-ervaren klinici leidt tot een vermindering van de klinische accuratesse.

Verder onderzoek

Bij verdenking op een melanoom is het aangewezen ook het (de) regionale klierstation(s) te palperen en te letten op in-transit-metastasen. Uitgebreid lichamelijk onderzoek en oriënterend laboratorium- en röntgenologisch onderzoek zijn in het algemeen niet geïndiceerd. Screeningsonderzoek naar metastasen op afstand wordt niet aanbevolen.

Diagnostische excisie

Bij de diagnostische benadering van een huidlaesie, waarbij men denkt aan een melanoom, dient een excisiebiopsie met een *marge van 2 mm* te worden verricht, waarvan de diepte tot in de subcutis reikt. Lokale infiltratieanesthesie ruim rondom de afwijking, bijvoorbeeld 'field block'-anesthesie. De ellipsvormige excisiebiopsie

wordt verricht in de richting van het regionale klierstation. Het direct verrichten van een therapeutische excisie wordt om twee redenen afgeraden. In de eerste plaats wordt de klinische diagnose melanoom in ongeveer een derde van de gevallen niet bevestigd door microscopisch onderzoek. Veel afwijkingen die geen melanoom zijn, zouden dus onnodig ruim worden verwijderd. In de tweede plaats wordt de marge van de therapeutische excisie bepaald door de breslowdikte, en deze is klinisch niet betrouwbaar in te schatten. Ter wille van de cosmetiek of functie kan men bij grote afwijkingen (bijvoorbeeld congenitale naevi of lentigo maligna) besluiten een incisiebiopsie te verrichten.

De pathologieaanvraagbrief bevat ten minste:

- personalia;
- lokalisatie;
- indicatie voor verwijdering;
- de oorzaak van twijfel aan het benigne karakter;
- de gemeten excisiemarge.

Het verslag van de patholoog bevat ten minste:

- lokalisatie;
- aard van de ingreep;
- excisiemarge;
- diagnose melanoom;
- breslowdikte;
- mitose-index;
- eventuele aanwezigheid van ulceratie, regressie of microsatellitose;
- volledige verwijdering van de tumor.

Behandeling

De definitieve behandeling van het melanoom van de huid wijkt af van die van de andere huidmaligniteiten, omdat bij melanoom

satellieten kunnen voorkomen die klinisch niet altijd waarneembaar zijn. De therapeutische re-excisie (= definitieve excisie) heeft als doel eventuele migrerende melanoomcellen te verwijderen. De kans op satellieten is groter naarmate de breslowdikte toeneemt. Bij de therapeutische re-excisie worden de volgende marges normale huid rondom de biopsiewond geadviseerd:

- in-situmelanoom: 0,5 cm;
- breslowdikte tot en met 2 mm: 1 cm;
- breslowdikte > 2 mm: 2 cm.

De therapeutische re-excisie kan, evenals de diagnostische excisie, veelal plaatsvinden met gebruikmaking van lokale infiltratieanesthesie: bijvoorbeeld een 'field-block'. Geadviseerd wordt de re-excisie tot aan de onderliggende fascia te verrichten. Vanuit cosmetisch en functioneel oogpunt verdient primair sluiten van het defect de voorkeur. Zo nodig wordt de huid over enige afstand ondermijnd om dit te bewerkstelligen. Indien primaire sluiting niet mogelijk is, kan gebruikgemaakt worden van een vrij huidtransplantaat of van een lokale weefselverplaatsing om het defect te bedekken.

Curatieve radiotherapie

Curatieve bestraling komt in aanmerking bij patiënten met een primair melanoom of een lentigo maligna (m. Dubreuilh) bij wie curatieve resectie niet mogelijk is of niet wenselijk wordt geacht of wanneer de patiënt een chirurgische ingreep weigert.

Indicatie voor de sentinel-nodeprocedure

Het concept van sequentiële progressie van metastasen in het lymfekliersysteem is, net als bij een aantal andere tumoren, ook voor het melanoom aangetoond. De tumorstatus van dit systeem kan men in beeld brengen door met een kleine chirurgische ingreep de lymfeklier te verwijderen waarop de tumor rechtstreeks draineert (sentinel node, schildwachtklier). De techniek

van de sentinel-node biopsie bij melanoompatiënten heeft een snelle ontwikkeling doorgemaakt en het is nu duidelijk hoe de procedure moet worden verricht. Nederlandse onderzoeken wezen uit dat de overleving na vijf jaar ongeveer 90% bedraagt indien de sentinel node tumorvrij is en ongeveer 65% indien er sprake is van metastasering. Het is nog steeds niet duidelijk of aanvullende therapie de kans op overleving vergroot bij patiënten met een tumorpositieve sentinel node. Het belang van de sentinel node voor stadiëring is wel duidelijk aanwezig. In het huidige stadiëringssysteem (AJCC) is hiermee rekening gehouden.

De sentinel-node biopsie is gereserveerd voor patiënten met een melanoom met een tumorstadium IB of hoger die zo goed mogelijk geïnformeerd willen zijn over hun prognose. Omdat de sentinel-nodeprocedure vooralsnog geen duidelijke therapeutische consequenties heeft, behoort het niet tot de standaarddiagnostiek. De kleine kans op complicaties en het vrij hoge percentage fout-negatieve bevindingen dienen bij de indicatiestelling te worden betrokken. Bij zeer kleine micrometastasen in de SN wordt een aanvullend lymfekliertoilet ontraden.

Er is inmiddels (2014) een vervolg op de eerste SNP-studie verschenen waarin wederom geen overlevingsvoordeel werd gevonden voor de gehele groep, echter een subanalyse geeft een klein overlevingsvoordeel voor de groep die een SNP onderging. Binnenkort (begin 2015) wordt een modulaire aanvulling op de richtlijn verwacht met een standpunt over de wenselijkheid van de SNP (zie OncoLine voor up-dates).

Aanvullend onderzoek bij gelokaliseerd melanoom

Aanvullend initieel stadiëringsonderzoek is niet standaard geïndiceerd. Uiteraard dient op indicatie aanvullend onderzoek plaats te vinden, bijvoorbeeld lymfeklierechografie bij onzekere bevindingen bij palpatie van de lymfekliergebieden. Binnenkort (begin 2015) wordt een modulaire aanvulling op de richtlijn verwacht

waarbij waarschijnlijk een voorkeur wordt uitgesproken voor beeldvorming middels PET/CT bij verdenking op systemische betrokkenheid (zie Oncoline voor updates).

Indicaties voor adjuvante behandeling

Systemische adjuvante behandeling van melanoompatiënten wordt, buiten studieverband, niet aanbevolen.

Systemische behandeling van gemetastaseerd melanoom

Sinds 3 jaar zijn er hoopgevende ontwikkelingen gaande wat betreft het succes van behandeling van stadium IV-melanoom. Dat was tot voor kort slechts succesvol in 10-15% (dacarbazine). Er zijn nieuwe middelen beschikbaar zoals ipilimumab (anti-CTLA4) en vemurafenib (anti-BRAF) en anti-PD1. Deze middelen grijpen aan in de pathway waarlangs melanoom ontstaat of zij vergroten de immunologische weerstand tegen de tumor. Deze middelen zijn zeer duur en worden daarom uitsluitend voorgeschreven in speciale melanoomcentra waar ook de trials lopen (zie bij multidisciplinair overleg). De kansen op meerjarige overleving is gestegen tot 40%. De ontwikkelingen op dit gebied gaan razendsnel.

Onbekende primaire tumor

Melanoompatiënten presenteren zich in circa 5% van de gevallen met een metastase als eerste uiting van de ziekte. De anamnese levert in een dergelijk geval soms een waarschijnlijkheidsdiagnose op. Er kan sprake zijn geweest van een huidtumor die na verloop van tijd spontaan is verdwenen. Waarschijnlijk is het primaire melanoom dan in regressie gegaan. Het kan ook zijn dat de boosdoener tevoren als onverdacht huidtumortje was verwijderd zonder dat de werkelijke diagnose was gesteld (pruilenbakmelanoom). Bij een ander deel van de patiënten wordt anamnestic geen bijbehorende primaire tumor gevonden. Er

is niet noodzakelijkerwijs sprake van een huidmelanoom. Ook moet worden gedacht aan maligne ontaarding van pigmentcellen die af en toe elders in het lichaam voorkomen, bijvoorbeeld in de tractus digestivus en in de nasopharynx. Inspectie van de hele huid en biopsie van suspecte laesies zijn aangewezen. Kennis van de lymfdrainage is daarbij een leidraad. Het behaarde hoofd en de anus zijn bekende plekken waar zich nog wel eens een primaire tumor bevindt. Aanvullend onderzoek, zoals oftalmoscopie en endoscopie, levert zelden iets op en is niet nodig bij patiënten met een onbekende primaire tumor. Een uitzondering zijn patiënten met metastasering in de lever. Gezien de grote kans op levermetastasen bij oogmelanoom is bij hen oftalmoscopie juist wel aangewezen.

Beleid bij atypische naevi/familiair melanoom

Sporadische variant

Mensen met vijf of meer atypische naevi (zonder melanomen in de familie) worden beschouwd als een risicogroep met relatieve indicatie voor jaarlijkse controles van de gehele huid of instructie voor zelfonderzoek.

Familiaire variant van atypische naevi/familiair melanoom

De definities zijn gewijzigd ten opzichte van de vorige richtlijn. Deze tekst komt inhoudelijk overeen met de richtlijn, maar is anders geformuleerd want de richtlijntekst bleek onduidelijk. Bij de diagnose familiair melanoom spelen de atypische naevi geen rol, ze kunnen geheel ontbreken. Bij circa de helft van de familieleden uit familiale melanoomfamilies is sprake van meerdere atypische naevi, de aantallen wisselen sterk. Van *familiair melanoom* is sprake bij aanwezigheid van ten minste drie melanoompatiënten waarvan twee eerstegraadsverwanten van elkaar zijn. Dit is de klinische diagnose op grond van de stamboom. Er is in deze familie een indicatie voor genetisch onder-

zoek en dus doorverwijzing van één van de melanoompatiënten naar de klinisch geneticus. Hierbij wordt een mutatie in CDKN2A of CDK4 aangetoond dan wel uitgesloten. Er wordt slechts bij circa 50% van de driecasefamilies een mutatie aangetoond, meestal in CDKN2A. Als een mutatie wordt uitgesloten maar de stamboomgegevens worden bevestigd, is er nog steeds sprake van familiair melanoom met een indicatie voor jaarlijkse screening van de familieleden tot en met de eerste graad. Als een mutatie wel wordt aangetoond is er sprake van *FAMMM-syndroom/erfelijk melanoom* en is er een indicatie voor jaarlijkse screening van de familieleden tot en met de tweede graad. Eerstegraadsfamilieleden worden gescreend vanaf 12 jaar, tweedegraads- vanaf 20 jaar.

Indicaties voor verwijzing naar de klinisch geneticus

Ten eerste worden melanoompatiënten uit families die voldoen aan de klinische diagnose familiair melanoom verwezen voor bepaling van eventuele CDKN2A- of CDK4-mutatie (zie definitie). Om geen CDKN2A-mutaties te missen is er een nieuwe categorie patiënten (*mogelijk erfelijk melanoom*) die naar de klinisch geneticus worden verwezen:

1. melanoompatiënten met één eerstegraadsverwant met melanoom, waarbij ten minste een van de twee jonger was dan 40 jaar;
2. melanoompatiënten met één eerstegraadsverwant met melanoom waarvan er ten minste een multipele melanomen had;
3. melanoompatiënten met één eerstegraadsverwant met melanoom en een familielid met pancreascarcinoom aan dezelfde kant van de familie.

Indien er geen mutatie wordt aangetoond beschouwen we de bovenstaande combinaties als toevallig en heeft dit verder geen consequenties voor de andere familieleden.

Beleid bij congenitale naevus

Er wordt gewerkt aan een richtlijn over congenitale naevi, deze zal in 2015 klaar zijn.

Multidisciplinair overleg

Patiënten met melanoom stadium III en hoger dienen te worden besproken in een multidisciplinair team, waarbij ten minste één melanoomexpert aanwezig is (eventueel van buiten het eigen ziekenhuis per beeldverbinding). Als een dermatoloog de behandelend arts (nog) is, dient deze aanwezig te zijn bij het overleg. In Nederland zijn veertien melanoomcentra aangewezen waar behandeld mag worden met de nieuwe doelgerichte therapieën. Dit zijn zeven universitaire centra: het Antoni van Leeuwenhoek-ziekenhuis en zes partnerziekenhuizen in Leeuwarden, Enschede, Zwolle, Breda, Veldhoven en Heerlen.

Follow-up

Stadium IA:

- Eenmalig controlebezoek een maand na de behandeling van een primair melanoom voor nagesprek/lastmeteronderzoek naar psychosociale problemen.
- Instructies voor zelfonderzoek.

Stadium IB of hoger:

- 1e jaar: 1 keer per 3 maanden.
- 2e jaar: 1 keer per 6 maanden.
- 3e tot en met 5e jaar: 1 keer per jaar.

Aanvullend onderzoek alleen op indicatie.

Lastmeteronderzoek enkele weken na afronden van diagnostiek en therapie bij alle patiënten, en op indicatie jaarlijks herhalen. Nazorgplan communiceren naar huisarts. Stichting Melanoom

heeft een folder uitgebracht genaamd 'Instructie voor Zelfonderzoek na verwijdering van een melanoom', die in hoge mate behulpzaam is bij het uitvoeren van de aanbevelingen in de richtlijn. Ook de lastmeter en het individuele zorgplan staan daarin opgenomen. De folder is aan te vragen bij secretariaat@stichting-melanoom en kost € 0,10 per stuk.