



Herziening richtlijn Melanoom (samenvatting)

Tessa Teunissen¹, Remco van Doorn^{2,3}

De diagnostiek en behandeling van melanoom is in het laatste decennium sterk veranderd. De verouderde richtlijn melanoom is in 2024-2025 modulair herzien op initiatief van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). Deze richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de dermatologen, internisten, chirurgen, pathologen, klinisch genetici, radiologen, nucleair geneeskundigen, radiotherapeuten, verpleegkundig specialisten en de patiëntenvereniging Stichting Melanoom. Tevens zijn enkele modules van de richtlijn melanoom ontwikkeld op initiatief van de NVDV.

De richtlijn melanoom is per stadium opgebouwd uit modules. Nieuwe en herziene modules met bijzondere relevantie voor de dermatoloog zijn onder andere: fenotypische en omgevingsfactoren, erfelijke risicofactoren en familiair melanoom, atypische melanocyttaire laesies, therapie en diagnostiek van lentigo maligna, en aanpassingen aan follow-up bij verschillende stadia van melanoom.

Bij onderstaande samenvatting is het van belang om de overwegingen in acht te nemen die staan beschreven in de volledige tekst van de richtlijn Melanoom. De volledige tekst is beschikbaar via de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl).

FENOTYPISCHE EN OMGEVINGSFACTOREN

Ontwikkeld met ondersteuning van de NVDV

Deze nieuwe module geeft informatie over risico op melanoom in de algemene populatie en aanbevelingen voor surveillance van personen met verhoogd risico. De module beschrijft hoe het risico op melanoom bepaald wordt door een complexe interactie van erfelijke aanleg en omgevingsfactoren. De erfelijke factoren betreffen genvarianten die van invloed zijn op de huidpigmentatie en op ontwikkeling van melanocyttaire naevi. Blootstelling aan ultraviolette (UV) straling is de belangrijkste omgevingsfactor. Het naevus patroon is een reflectie van erfelijke factoren en van UV blootstelling tijdens de jeugd en geeft een indicatie over het risico op melanoom.

Personen met ≥ 5 klinisch atypische naevi of ≥ 100 naevi (≥ 2 mm) hebben een relatieve indicatie voor tenminste eenmalige controle door een dermatoloog. Deze kan beoordelen of langdurige jaarlijkse controle is aangewezen, of dat uitsluitend adviezen over zelfcontrole van de huid en zonbescher-

ming volstaan. De volgende factoren verhogen het risico op melanoom, naast het naevus fenotype: familiair voorkomen van melanoom, melanoom of keratinocyt carcinoom in de voorgeschiedenis, zonverbrandingen vooral tijdens de jeugd, licht huidtype (huidtype I-II), oogkleur (groen/blauw), lichte haarkleur (rood/blond), actinisch beschadigde huid en een groot aantal lentigenes. Er wordt aanbevolen om bij het dermatologische consult de risicofactoren voor melanoom in het dossier te noteren. Vooral bij patiënten met ≥ 5 klinisch atypische naevi of ≥ 100 naevi én een voorgeschiedenis van melanoom, of bij een combinatie van risicofactoren wordt periodieke controle door een dermatoloog aanbevolen. Daarbij blijft goede voorlichting over regelmatige zelfcontrole, zonbescherming en het maken van overzichtsfoto's essentieel voor vroegdetectie en preventie. Naast dermatoscopie kan total body fotografie bijdragen aan nauwkeurigere surveillance bij patiënten met multipole atypische naevi.

ERFELIJKE RISICOFACTOREN EN FAMILIAIR MELANOOM

De module 'Erfelijke risicofactoren en familiair melanoom' is herschreven en in overeenstemming gebracht met aanbevelingen opgenomen in richtlijnen voor familiale en erfelijke tumoren van de Vereniging Klinische Genetica Nederland. Er zijn t.o.v. de eerdere versie van de richtlijn nieuwe melanoom risicogenen geïdentificeerd, inzichten over polygene overerving toegevoegd en de onderbouwing van surveillance bij verschillende vormen van familiair melanoom is versterkt (Potjer 2019). Definities en aanbevelingen ten aanzien van diagnostiek en surveillance zijn samengevat in stroomdiagram 1.

ATYPISCHE MELANOCYTTAIRE LAESIES

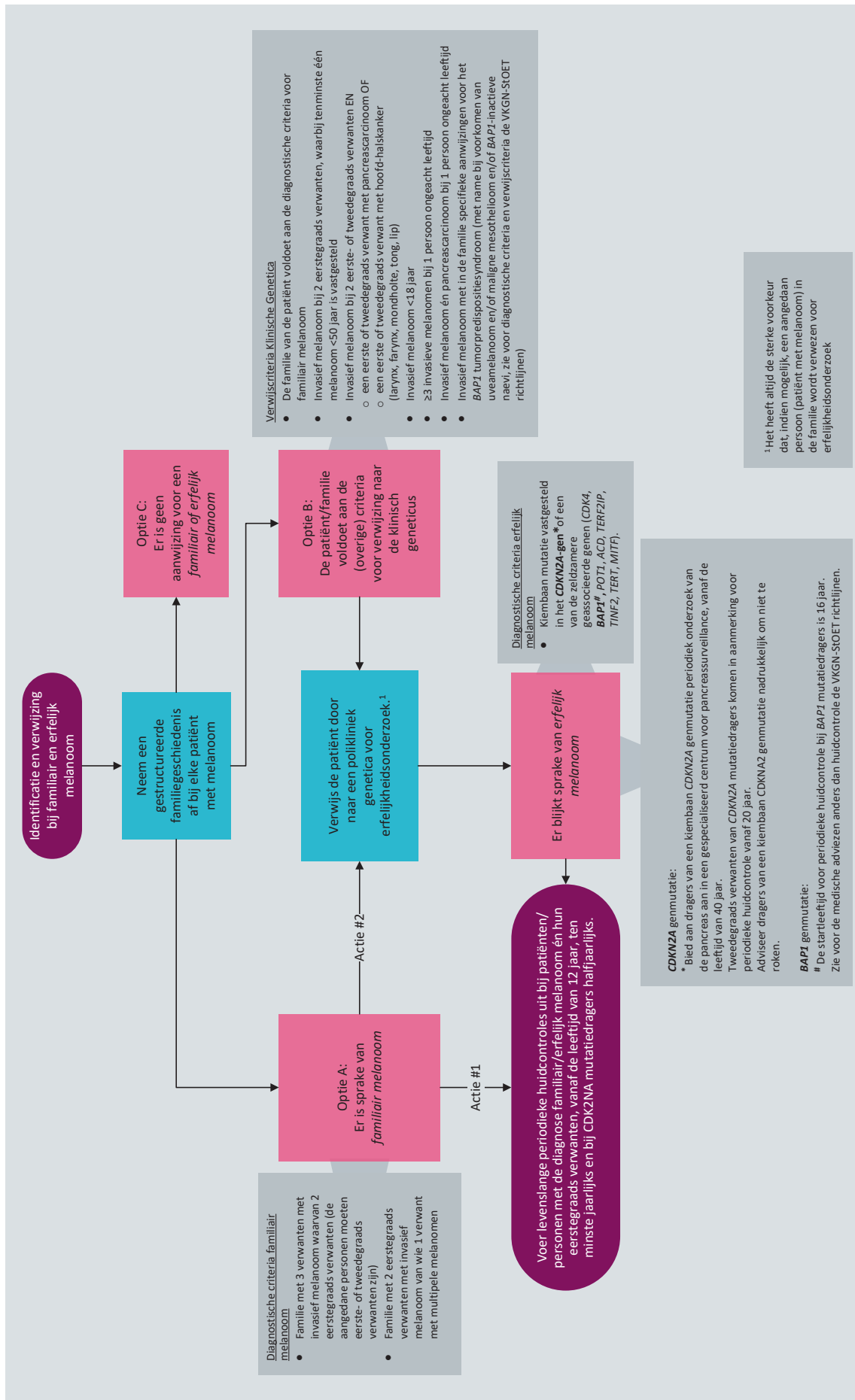
Ontwikkeld met ondersteuning van de NVDV

De nieuwe module over atypische melanocyttaire laesies biedt een gestructureerd overzicht over de pathologische classificatie van melanocyttaire laesies, waarvoor de WHO-classificatie (5e editie, 2025) als leidraad gebruikt is. Vervolgens wordt per klasse melanocyttaire laesies een therapeutisch beleid met minimale excisiemarge geadviseerd (zie ook stroomdiagram 2). Op basis van lokalisatie, histopathologie, cumulatieve zonschade, moleculaire afwijkingen wordt een melanocyttaire afwijking ingedeeld in een van 9 specifieke pathogenetische routes. Bij de classificatie wordt uitgegaan van 4 klassen

¹ Arts-onderzoeker NVDV, Utrecht

² Dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden

³ Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (AvL), Amsterdam



Stroomdiagram 1. Diagnostiek en surveillance bij familiair en erfelijk melanoom. Bij de stroomschemas in dit artikel en in de richtlijn: Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en achtergronden. Betrek wanneer mogelijk de patiënt bij de besluitvorming.

tumoren, te weten benigne, laaggradig intermediair, hooggradig intermediair en maligne. De term melanocytomen wordt gebruikt voor intermediaire laesies die, vanuit morfologisch en genetisch oogpunt, tussen naevus en melanoom in liggen en een goedaardig biologisch gedrag vertonen. In een zeer klein deel van de gevallen kan niet met zekerheid maligne potentieel worden uitgesloten. Deze niet-classificeerbare laesies worden aangeduid met de termen MELTUMP, STUMP en SAMPUS.

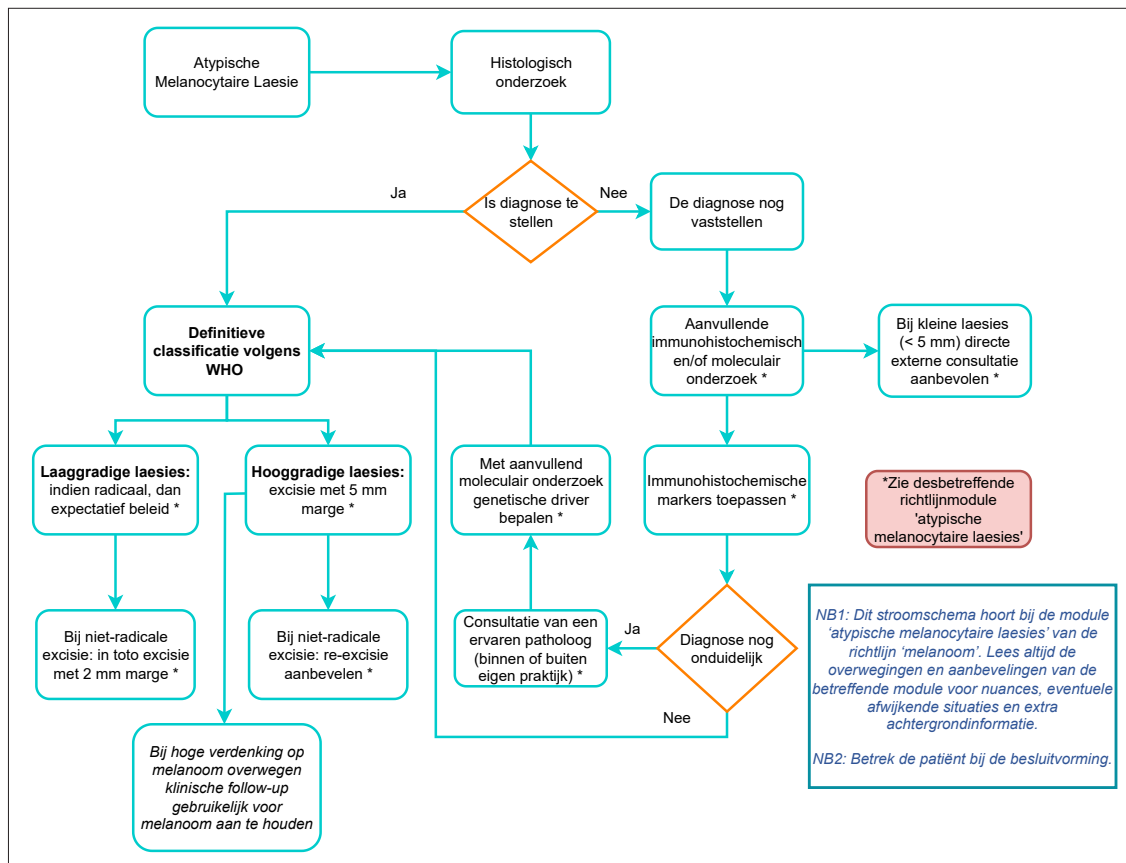
Klinisch verdachte laesies dienen primair via diagnostische excisie met 2 mm marge te worden verwijderd. Alleen op een bijzondere locatie kan het nemen van een diagnostisch stansbiopt worden overwogen. Er wordt geadviseerd om een tweede beoordeling van een meer ervaren collega patholoog van de eigen praktijk te vragen bij twijfel over een histologisch atypische melanocyttaire laesie. Wanneer de diagnose onduidelijk blijft, is aanvullend immunohistochemisch onderzoek (o.a. voor de markers MelanA, S100, SOX10, MITF, HMB45, PRAME, p16, beta-catenine, BAP1, PRKAR1A), eventueel gevolgd door moleculaire diagnostiek voor aantonen van mutaties en chromosomale veranderingen aangewezen. Het aantonen van genetische veranderingen neemt een steeds belangrijkere plaats in bij het classificeren van atypische melanocyttaire laesies. Wanneer de diagnose melanoom niet met zekerheid is vastgesteld dient geen schildwachtprocedure te worden uitgevoerd. Bij laaggradige melanocytomen (laaggradig BAP1-geïnactiveerd melanocyttoom, WNT-geactiveerd melanocyttoom, laaggradig Spitz melanocyttoom, celrijke blauwe naevus, proliferatieve nodus in een congenitale naevus, laaggradig melanocytomen nos) en dysplastische naevi met

hooggradige dysplasie wordt radicale excisie met een klinische marge van 2 mm geadviseerd. In geval van niet-radical excisie of twijfel over radicaliteit van de excisie (onscherpe begrenzing van de laesie en marge < 1 mm) wordt geadviseerd om een re-excisie met 2 mm marge te verrichten. Aanvullende klinische follow-up is voor deze laesies niet geïndiceerd. Bij de behandeling van hooggradige laesies (hooggradig BAP1-geïnactiveerd melanocyttoom, hooggradig WNT-geactiveerd melanocyttoom, hooggradig Spitz melanocyttoom, gepigmenteerd epithelioid melanocyttoom, atypische celrijke blauwe naevus, atypische proliferatieve nodus in een congenitale naevus, en hooggradig melanocyttoom NOS) en bij atypische niet zeker te classificeren melanocyttaire laesies (SAMPUS, MELTUMP, STUMP) adviseert de richtlijn een marge van 5 mm en re-excisie tot op de fascia. Het beleid, samengevat in stroomdiagram 2, is maatwerk en communicatie tussen dermatoloog en patholoog is vaak nodig om tot het beste beleid te komen. Ook is het nodig om bij diagnostische onzekerheid de behandelopties met de patiënt te bespreken.

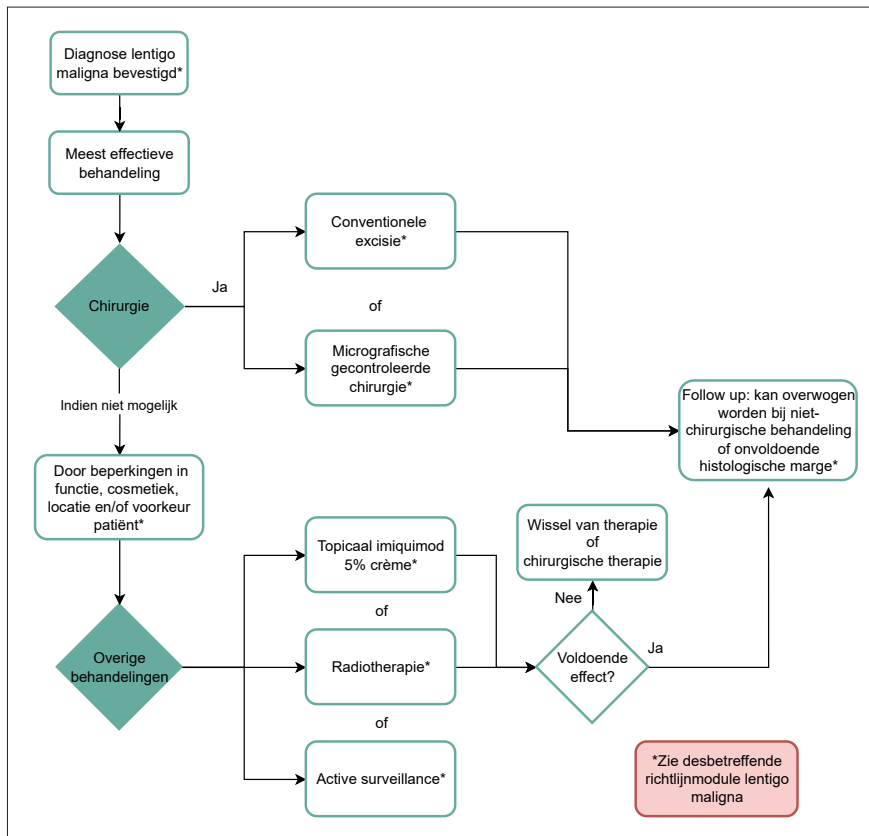
DIAGNOSTIEK EN THERAPIE VAN LENTIGO MALIGNA

Ontwikkeld met ondersteuning van de NVDV

De herziening van de module lentigo maligna biedt een actuele en praktijkgerichte benadering voor de diagnostiek en behandeling (zie ook stroomdiagram 3). Dermatoscopie is van toegevoegde waarde bij de diagnostiek en follow-up, en hiermee kan ook de klinische uitbreiding van de laesie bepaald worden. Indien beschikbaar kan reflectie confocale microscopie nuttig zijn om begrenzing van de laesie en eventueel invasieve componenten nauwkeuriger in kaart te brengen. Bij



Stroomdiagram 2. Diagnostiek en behandeling van atypische melanocyttaire laesies



Stroomdiagram 3. Diagnostiek en therapie van lentigo maligna

afname van een biopt is het wenselijk om vanwege het risico op een 'sampling error' meerdere stansbiopten, dan wel een incisiebiopt, af te nemen.

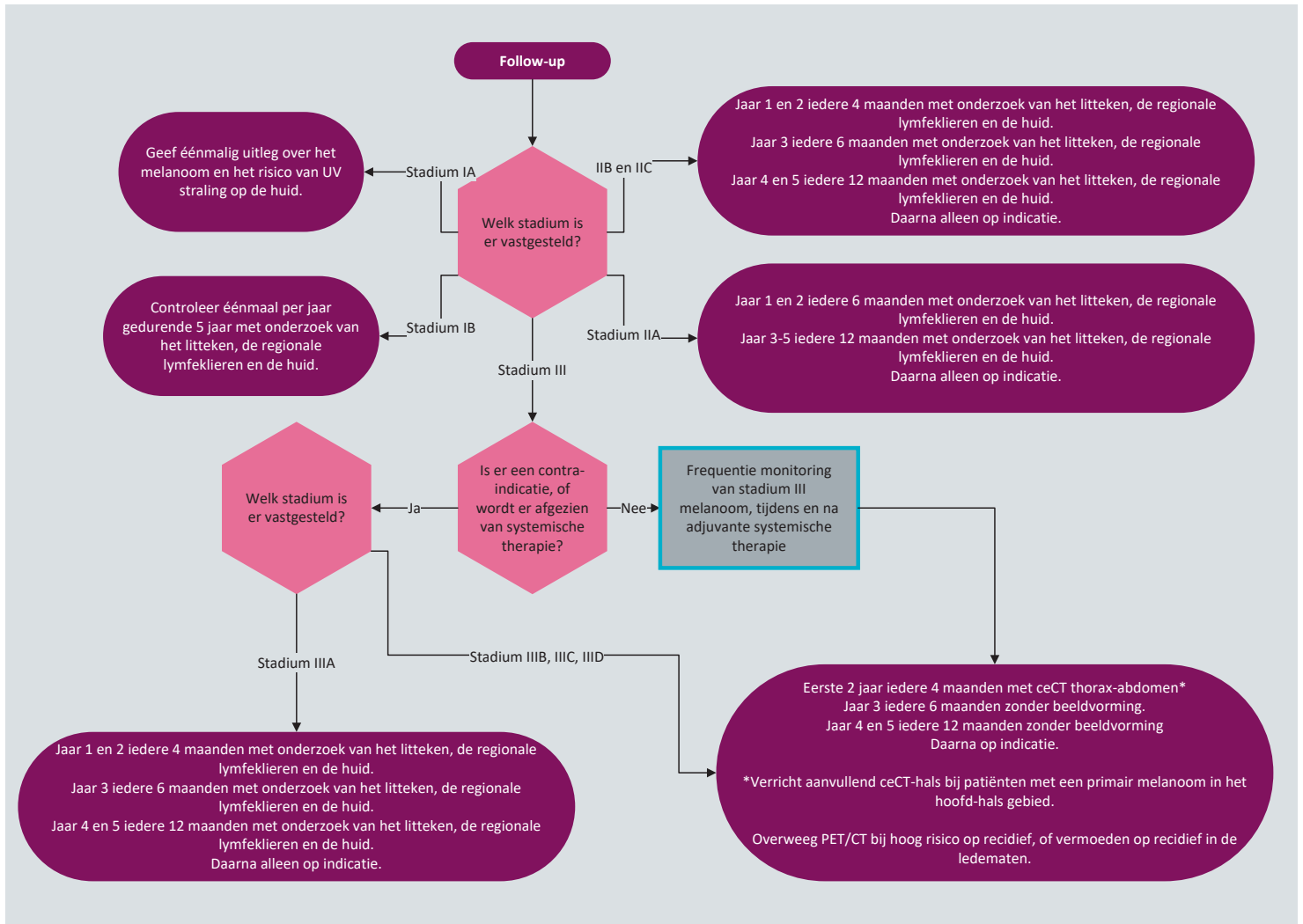
De behandeling van eerste keuze is chirurgie, bij voorkeur micrografisch gecontroleerd (Breuninger, 'slow Mohs' methode), vanwege de hogere kans op radicaliteit. Bij conventionele chirurgie geldt dat een krappe histologische marge (<3 mm) gepaard gaat met een verhoogde kans op lokaal recidief, waardoor re-excisie overwogen kan worden, tenzij locatie, leeftijd of andere patiëntfactoren dit minder wenselijk maken. Wanneer de marge ≥ 3 mm is, of wanneer radicaliteit is bereikt met micrografisch gecontroleerde chirurgie, is het recidief-risico zeer laag en kan van verdere follow-up worden afgezien. Vanwege de relatief hoge kans op irradicaliteit wordt sluiting met plastieken bij conventionele chirurgie afgeraden. Bij lentigo maligna melanoom wordt in opzet gestreefd naar radicale excisie van de in situ lentigo maligna component. De recidiefkans bij conventionele chirurgie is afhankelijk van de histologische vrije marge, variërend van 2,6% bij een vrije marge van ≥ 3 mm en 27% als deze <3 mm is (Crouch et al., 2021; Hou et al., 2015). Middels het preoperatief toepassen van reflectie confocale microscopie, al dan niet in combinatie met micrografisch gecontroleerde technieken, werd een recidief percentage gezien van 1,1% (Elshot et al., 2023).

Overweeg alternatieve, niet-chirurgische opties, zoals imiquimod 5% crème (off-label) of radiotherapie wanneer chirurgische behandeling niet doenlijk of wenselijk is vanwege functionele of cosmetische overwegingen. Daarbij is het nodig patiënten te informeren over het risico op onderbehandeling van een invasief melanoom. Op basis van leeftijd, comorbi-

diteit of beperkte levensverwachting is 'active surveillance' ook te overwegen. Destructieve behandelingen zoals cryo- en lasertherapie worden niet aanbevolen. Ook biedt de module duidelijke handvatten voor follow-up. Na niet-chirurgische behandeling, of wanneer ondanks een te krappe marge wordt afgezien van re-excisie, wordt jaarlijkse controle gedurende 5 jaar geadviseerd, tenzij patiëntfactoren aanleiding geven om hiervan af te zien. In dat geval moeten er duidelijke instructies over alarmsymptomen aan de patiënt worden gegeven.

FOLLOW-UP BIJ VERSCHILLENDE STADIA

Voor herziening van de modules die betrekking hebben op follow-up bij stadium I en II melanoom is uitgegaan van de MELFO studie (Moncrieff, 2022). Hierin werd aangetoond dat een lagere frequentie van follow-up dan in de eerdere versie van de richtlijn geadviseerd veilig is. Bij de follow-up wordt uitgegaan van het T-stadium van het melanoom. Het uitgangspunt is bij follow-up dat de dermatoloog primair verantwoordelijk is voor follow-up bij stadium I-II melanoom, de chirurg bij stadium III melanoom en de medisch oncoloog bij stadium IV melanoom en stadium III melanoom tijdens immunotherapie. In veel medische centra wordt ervoor gekozen om patiënten met stadium III en IV melanoom éénmaal jaarlijks door een dermatoloog te laten controleren. Aanbevelingen voor follow-up na neoadjuvante behandeling zullen nog aan de richtlijn worden toegevoegd. De standaard termijn van follow-up is tot 5 jaar na diagnose of na progressie naar een ander stadium. De aanbevelingen t.a.v. follow-up in de verschillende stadia zijn samengevat in stroomdiagram 4.



Stroomdiagram 4. Follow-up in de verschillende stadia van melanoom

Met dank aan medeauteurs dr. D. Nieboer (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten), dr. Y.S. Elshot (dermatoloog AvL, AUMC), dr. E.I. Plasmeijer (dermatoloog AvL, LUMC), dr. T.P. Potjer (klinisch geneticus LUMC), dr. W.A.M. Blokx (patholoog UMCU), dr. J.J. Bonenkamp (chirurg UMCN), dr. A.A.M. van 't Veld (oncoloog EMC, voorzitter richtlijncommissie).

LITERATUUR

1. Crouch G, Sinha S, Lo S, Saw RPM, Lee KK, Stretch J, et al. Clinical outcomes following surgical treatment of lentigo maligna of the head and neck. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021;47(5): 1145–1151.
2. Elshot YS, Tio DCKS, Van Haersma-de With ASE, Ouwerkerk W, Zupan-Kajcovski, et al. Lentigo maligna (melanoma): A systematic review and meta-analysis on surgical techniques and presurgical mapping by reflectance confocal microscopy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2024;37(5):871–883.
3. Hou JL, Reed KB, Knudson RM, Mirzoyev SA, Lohse CM, et al. Five-year outcomes of wide excision and Mohs micrographic sur-

gery for primary lentigo maligna in an academic practice cohort. *Dermatologic Surgery*. 2015;41(2):211–218.

4. Moncrieff MD, Bastiaannet E, Underwood B, Francken AB, Garioch J, et al. Follow-up schedule for patients with sentinel node-negative cutaneous melanoma (the MELFO Study): An international phase III randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2022 Oct 1;276(4):e208–e216.
5. Potjer TP, Bollen S, Grimbergen AJEM, van Doorn R, Gruis NA, et al. Dutch Working Group for Clinical Oncogenetics. Multigene panel sequencing of established and candidate melanoma susceptibility genes in a large cohort of Dutch non-CDKN2A/CDK4 melanoma families. *Int J Cancer*. 2019 May 15;144(10):2453–2464.

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl