

Richtlijn

Melanoom van de huid

Colofon

Richtlijn Melanoom van de huid
ISBN 90-8523-061-6

© 2005, Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC)
Postbus 19001
3501 DA Utrecht
Tel. (030) 234 37 80
Fax. (030) 234 36 32
E-mail: vikc@vikc.nl
Internet: <http://www.ikcnet.nl>

© Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
Postbus 20064
3502 LB Utrecht
Tel. (030) 284 39 00
Fax. (030) 294 36 44
E-mail: mwr@cbo.nl
www.cbo.nl

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn
E-mailadres: zuiden@zuidencomm.nl
www.richtlijnonline.nl



De richtlijn 'Melanoom van de huid' is mede totstandgekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

De Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) is het landelijke samenwerkingsverband van de Integrale Kankercentra in Nederland. Integrale Kankercentra zijn regionale netwerkorganisaties in de oncologische zorgverlening die samenwerken met instellingen in de eerste- en tweedelijnszorg. De Integrale Kankercentra ondersteunen de medische en verpleegkundige beroepsgroepen in de diagnostiek, behandeling, nazorg en verzorging van patiënten met kanker.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

Alles uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, na voorafgaande toestemming van de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Richtlijn

Melanoom van de huid

Organisatie

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
Vereniging voor Integrale Kankercentra

Participerende verenigingen en instanties

Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Stichting Melanoom
Vereniging voor Epidemiologie
Vereniging voor Oncologieverpleegkundigen

Financiering

Deze richtlijn is totstandgekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma ‘Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)’.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	7
Samenvatting	9
Inleiding	13
1 Epidemiologie	19
2 Screening	23
3 Stadiumindeling	29
4 Gelokaliseerde ziekte	33
4.1 Gelokaliseerde ziekte: diagnostiek en stadiëring	33
4.1.1 Anamnese	33
4.1.2 Inspectie	34
4.1.3 Dermatoscopie	34
4.1.4 Diagnostische excisie	36
4.1.5 Pathologisch onderzoek diagnostische excisie	38
4.1.6 Indicatie sentinel node-procedure	40
4.1.7 Pathologisch onderzoek sentinel node	44
4.1.8 Aanvullend onderzoek	49
4.2 Gelokaliseerde ziekte: beleid en behandeling	51
4.2.1 Therapeutische re-excisie	51
4.2.2 Pathologisch onderzoek van re-excisiepreparaten huid	55
4.2.3 Curatieve radiotherapie	56
4.2.4 Adjuvante (systemische) behandeling	57
5 Onbekende primaire tumor, lokaal recidief en regionale ziekte	59
5.1 Onbekende primaire tumor: diagnostiek, stadiëring en behandeling	59
5.2 Lokaal recidief en regionale ziekte: diagnostiek en stadiëring	60
5.3 Lokaal recidief en regionale ziekte: beleid en behandeling	60
5.3.1 Pathologisch onderzoek van lymfeklierdissectiepreparaten	62
5.3.2 Adjuvante radiotherapie na lymfeklierdissectie	63
5.3.3 Adjuvante (systemische) behandelingen	65
5.4 Regionale geïsoleerde perfusie	68

6	Systemische ziekte	71
6.1	Systemische ziekte: diagnostiek en stadiëring	71
6.1.1	Cytopathologisch onderzoek	72
6.2	Systemische ziekte: beleid en behandeling	72
6.2.1	Systemische therapie	72
6.2.2	Chirurgische behandeling	74
6.2.3	Pathologisch onderzoek	75
6.3	Radiotherapie	76
7	Follow-up	77
7.1	Follow-up na primair melanoom	77
7.2	Follow-up bij stadium III en IV	80
7.3	Zwangerschap, hormonale anticonceptiva en hormonale substitutiemiddelen	81
	Bijlage I. Belangrijke adressen	83
	Bijlage II. Indicatoren op basis van de richtlijn	85
	Bijlage III. Beleid bij dysplastische en congenitale naevi	89
	Bijlage IV. Nadere onderzoeksvragen	92

Samenstelling van de werkgroep

- Prof. dr. D.J. Ruiter, patholoog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, voorzitter
- J.C. Aalders, voormalig voorzitter Stichting Melanoom
- Mw. dr. L. Bergman, Hoofd Medische Zorg, Integraal Kankercentrum West, Leiden, procesbegeleider Nederlandse Melanoom Werkgroep
- Mw. dr. W. Bergman, dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, voorzitter Nederlandse Melanoom Werkgroep
- Dr. J.W.W. Coebergh, epidemioloog, Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven
Tevens: Afdeling Maatschappelijke gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog, adjunct-directeur medische specialistische kwaliteit Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, vanaf augustus 2003
- Prof. dr. H.J. Hoekstra, chirurg, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen
- Mw. prof. dr. C.C.E. Koning, radiotherapeut, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. dr. B.B.R. Kroon, chirurg, het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. W.H.J. Kruit, internist-oncoloog, Erasmus MC – Daniel den Hoed Oncologisch centrum, Rotterdam
- Prof. dr. W.J. Mooi, patholoog, het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. O.E. Nieweg, chirurg, het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- Mw. M.E.W.J. Peters, researchverpleegkundige, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Prof. dr. C.J.A. Punt, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Dr. H.J. van der Rhee, dermatoloog, Ziekenhuis Leyenburg, Den Haag
- Mw. ir. A.B.P. van Steen, projectmedewerker richtlijnontwikkeling, Integraal Kankercentrum West, Leiden
- J.A. Versteegen, voorzitter Stichting Melanoom
- Mw. drs. J. Wittenberg, epidemioloog, adviseur richtlijnontwikkeling, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, tot augustus 2003

Verder verleenden hun medewerking:

- Prof. dr. A.M.M. Eggermont, chirurg, Erasmus MC – Daniel den Hoed Oncologisch centrum, Rotterdam
- Dr. H. Martijn, radiotherapeut, Catherina-ziekenhuis, Eindhoven
- Mw. drs. L.A.E. Woerdeman, plastisch chirurg, het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- Mw. dr. E. de Vries, epidemioloog, Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam

- Prof. dr. O.J. Barentsz, radioloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Prof. dr. W.J.G. Oyen, nucleair geneeskundige, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

De overige leden van de Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW):

- Prof. dr. A.J.M. Balm, KNO-arts/hoofd-hals-chirurg, het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- Prof. dr. C.G. de Gast, internist, het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. G.A. Groenewegen, internist, Academisch Ziekenhuis Utrecht, Utrecht
- Dr. A. Hennipman, chirurg, Academisch Ziekenhuis Utrecht, Utrecht
- Dr. M.C.C.M. Hulshof, radiotherapeut, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. dr. M.J. Jager, oogarts, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. R.L.J. Jansen, internist oncoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Prof. dr. J.E.E. Keunen, oogarts, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mw. dr. N.A. Kukutsch, dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. G.P.M. Luyten, oogarts, Erasmus MC – Daniel den Hoed Oncologisch centrum, Rotterdam
- Dr. G.N.P. van Muijen, biochemicus, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Dr. H. Neering, dermatoloog, het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- Mw. dr. L.M.Th. Sterk, patholoog, St. Laboratorium Pathologie Oost-Nederland, Enschede
- Dr. P.C. van Voorst Vader, dermatoloog, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen

Samenvatting

In deze samenvatting komen de uitgangsvragen met de bijbehorende antwoorden aan de orde. Deze zijn gebaseerd op ‘evidence-based’ methodiek.

Het melanoom van de huid is een vorm van kanker met een sterke neiging tot metastaseren. In de afgelopen decennia is het voorkomen van deze aandoening fors gestegen.

Heeft screening op huidmelanoom zin?

De werkgroep is van mening dat regelmatige controle van gepigmenteerde laesies bij bekend familiair verhoogd risico op melanoom aanbeveling verdient. Eén controle per 6-12 maanden wordt voldoende geacht.

Verhoogde oplettendheid bij mensen met een dusdanige combinatie van risicofactoren dat een aanzienlijk verhoogd risico op melanoom aanwezig is, wordt door de werkgroep wenselijk geacht.

De werkgroep is van mening dat in Nederland geen bevolkingsonderzoek naar het melanoom verricht dient te worden.

Welke stadiumindeling voor melanoom wordt in Nederland geadviseerd?

De werkgroep is van mening dat de AJCC-stadiumindeling integraal en ongewijzigd in Nederland moet worden overgenomen.

Verhoogt dermatoscopie de accuratesse van de klinische diagnose?

Dermatoscopie verdient een vaste plaats te krijgen in de klinische diagnostiek van gepigmenteerde huidafwijkingen. Onervaren artsen wordt aanbevolen zich in deze techniek te bekwamen alvorens deze toe te passen.

Pathologisch onderzoek diagnostische excisie

Elke verwijderde gepigmenteerde huidlaesie dient voor histopathologische diagnostiek te worden ingezonden.

De pathologie-aanvraagbrief bevat ten minste de volgende gegevens: personalia, plaats van de afwijking, indicatie voor verwijdering (cosmetisch versus diagnostisch) en de gemeten excisiemarge. Bij excisie op diagnostische indicatie wordt de oorzaak van de twijfel aan de benigniteit (bijvoorbeeld onregelmatig macroscopisch aspect, verandering in de tijd, jeuk) vermeld.

Het verslag van de patholoog dient een conclusietekst te bevatten waarin, in geval van melanoom, ten minste de volgende gegevens vermeld dienen te staan:

- anatomische lokalisatie;
- aard van de ingreep (shave, stans, ellipsecisie, incisiebiopsie);
- excisiemarge;
- diagnose melanoom (eventueel met vermelding van het histologische subtype);
- uitkomst van de Breslow-diktemeting;
- aanwezigheid/afwezigheid van ulceratie;
- invasieniveau volgens Clark;
- aanwezigheid/afwezigheid van microsattelitose;
- aanwezigheid/afwezigheid van (partiële) regressie;
- volledigheid van de verwijdering.

Bij twijfel over de diagnose melanoom dient de casus te worden voorgelegd aan een collega-patholoog met speciale expertise in de diagnostiek van melanocyttaire tumoren.

Wat is de indicatie voor de sentinel node-procedure?

De werkgroep adviseert sentinel node-biopsie te reserveren voor patiënten die zo goed mogelijk geïnformeerd willen zijn over hun prognose. De sentinel node-procedure behoort niet tot de standaarddiagnostiek. De kleine kans op complicaties, het vrij hoge percentage fout-negatieve bevindingen en de mogelijk verhoogde incidentie van in-transitmetastasen dienen bij de indicatiestelling te worden betrokken.

Op welke wijze dient pathologisch onderzoek van de sentinel node te worden uitgevoerd?

Peroperatief vriescoupeonderzoek van de sentinel node bij melanoom is gecontraïndiceerd.

Het onderzoek van sentinel node vereist, naast haematoxyline- en eosine (HE)-gekleurde coupes, immunokleuringen tegen S-100 en ten minste één aanvullende, meer specifieke marker, waarbij de voorkeur uitgaat naar MART-1.

Het is noodzakelijk meer dan één niveau van de sentinel node te onderzoeken om detectie van melanoommetastasen te optimaliseren. Op dit moment is er nog geen geheel eenduidige uitspraak mogelijk over het optimale aantal te onderzoeken niveaus of over de optimale afstand hiertussen. De werkgroep adviseert om per paraffineblokjes ten minste drie niveaus te onderzoeken, inclusief immunohistochemie van elk van de niveaus; de voorkeur gaat echter uit naar zes niveaus (in aansluiting op de EORTC-richtlijn). De optimale afstand tussen de aangesneden niveaus is afhankelijk van de totaal aangesneden niveaus en varieert van 50 micron bij zes niveaus tot 150 micron bij drie niveaus.

In afwachting van de benodigde duidelijkheid over een eventuele therapeutische relevantie is er geen noodzaak om het aantal en de grootte van melanoommetastasen in de sentinel node te meten.

De sentinel node dient *in toto* gefixeerd en volledig voor microscopisch histopathologisch onderzoek te worden verwerkt.

Heeft het verrichten van aanvullend onderzoek (anders dan het sentinel node-onderzoek) na diagnose van een gelokaliseerd (AJCC-stadium I en II) melanoom invloed op de prognose?

Aanvullend initieel stadiëringsonderzoek is niet standaard geïndiceerd bij een patiënt met een klinisch gelokaliseerd melanoom. Uiteraard dient op indicatie aanvullend onderzoek plaats te vinden, bijvoorbeeld lymfeklierechografie bij onzekere bevindingen bij palpatie van de lymfekliergebieden.

Wat is de aanbevolen marge van therapeutische re-excisie van een primair melanoom?

Bij de therapeutische re-excisie van een melanoom worden de volgende marges normale huid rondom de biopsiewond geadviseerd:

- *in situ* melanoom: 0,5 cm;
- Breslow-dikte tot en met 2 mm: 1 cm;
- Breslow-dikte meer dan 2 mm: 2 cm.

Pathologisch onderzoek van re-excisie preparaten huid

- Onderzoek van drie blokjes van het litteken in re-excisiepreparaten van de huid/subcutis na volledige excisie van melanoom is voldoende.
- Indien het melanoom bij diagnostische excisie onvolledig werd verwijderd, is volledige inbedding van het litteken, bij vinden van tumorresidu gevolgd door snijrandonderzoek van de re-excisie, vereist.
- Pigmentlaesies of andere haardvormige afwijkingen dienen altijd histologisch onderzocht te worden.

Wat zijn de indicaties voor adjuvante radiotherapie na lymfeklierdissectie?

Adjuvante radiotherapie na het verrichten van een lymfeklierdissectie is geen standaardbehandeling. Of radiotherapie wordt toegepast en hoe, hangt af van de prognose van de patiënt en de kans op tumorrecidief in het gebied van de verwijderde lymfeklieren.

Is er een systemische adjuvante therapie die bewezen effectief is voor een patiënt met een melanoom met prognostisch ongunstige kenmerken?

Systemische adjuvante behandeling van melanoompatiënten wordt, buiten onderzoeksverband, niet aanbevolen. Dit geldt ook voor adjuvante behandeling met IFN α .

Welke systemische therapie heeft de voorkeur bij de behandeling van het melanoom met uitzaaiingen op afstand?

Patiënten met een gemetastaseerd melanoom worden bij voorkeur in onderzoeksverband behandeld. Wanneer men een behandeling buiten onderzoeksverband wenst uit te voeren, is er geen beter alternatief voor behandeling met dacarbazine (DTIC).

Wat is adequate follow-up na een primair melanoom?

Breslow-dikte tot en met 1 mm:

- Eenmalig controlebezoek een maand na de behandeling van een primair melanoom. De patiënt kan dan zijn of haar vragen stellen en geïnstrueerd worden voor zelfonderzoek. Er wordt aan de patiënt uitgelegd dat verdere controle de kans op genezing niet verbetert, maar dat bij klachten steeds een afspraak op korte termijn kan worden gemaakt;
- Verdere controle kan desgewenst plaatsvinden in het kader van begeleiding, controle op eigen handelen, onderwijs en wetenschappelijk onderzoek;
- De frequentie en de uitgebreidheid van het onderzoek worden dan bepaald door de gestelde eisen.

Breslow-dikte meer dan 1 mm:

- 1^e jaar: 1 keer per 3 maanden controle;
- 2^e jaar: 1 keer per 4 maanden controle;
- 3^e tot en met 5^e jaar: 1 keer per 6 maanden controle.

Breslow-dikte meer dan 2 mm tevens:

- 6^e tot en met 10^e jaar: 1 keer per jaar controle.

Aanvullend onderzoek op indicatie.

Inleiding

Auteurs: D.J. Ruiter, J.J.E. van Everdingen

Aanleiding

Het melanoom van de huid is een vorm van kanker met een sterke neiging tot metastaseren. De afgelopen decennia is het voorkomen van deze aandoening fors gestegen. Mede doordat het melanoom tegenwoordig in een relatief vroeg stadium wordt gediagnosticeerd en verwijderd, is de sterfte minder toegenomen. Sterfte treedt op als gevolg van gemetastaseerde ziekte, omdat de behandelingsmogelijkheden in dit stadium beperkt zijn. Vroege diagnostiek en behandeling van het melanoom zijn dus van groot belang voor de prognose van de betrokken patiënten.

Dit vereist een multidisciplinaire aanpak en een goede samenwerking tussen de zorgverleners van de eerste en tweede lijn. De richtlijn biedt hiertoe een aantal handvatten. Nieuwe inzichten en ontwikkelingen nopen ertoe dat de richtlijn regelmatig wordt bijgesteld. De laatste herziening dateert uit 1997. In 1985 werd onder auspiciën van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO de eerste richtlijn over het melanoom opgesteld. Deze werd in 1990 en 1997 herzien, waarbij de in 1986 opgerichte Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW) een belangrijke rol vervulde. Deze werkgroep bestaat uit deskundigen op het gebied van het melanoom die namens hun wetenschappelijke vereniging zijn afgevaardigd. Het initiatief voor de vierde richtlijnherziening werd genomen door de Nederlandse Vereniging voor Pathologie, in het kader van de kwaliteitsprojecten die vanwege de wetenschappelijke verenigingen bij de Orde van Medisch Specialisten konden worden ingediend. Deze richtlijnen zijn 'evidence-based' en worden begeleid door het CBO en de Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC). Hierbij heeft de praktische haalbaarheid van richtlijnen meer aandacht gekregen. Voor het eerst namen ook leden van de patiëntenorganisatie (Stichting Melanoom) deel aan de ontwikkeling van de richtlijn. In vergelijking met de richtlijn uit 1997 is niet alleen de manier waarop de wetenschappelijke literatuur wordt gezocht en beoordeeld gewijzigd, maar zijn er ook enkele inhoudelijke veranderingen opgetreden als gevolg van nieuw verworven kennis en inzichten. Deze veranderingen zijn voor een belangrijk deel verwerkt in de uitgangsvragen, die de kern vormen van de richtlijn. Het betreft onder meer de plaats en waarde van de dermatoscopie, de schildwachtklier (sentinel node)-procedure en het follow-upbeleid. Ook over deze actuele onderwerpen zijn op basis van een kritische beschouwing van wetenschappelijke publicaties gewogen uitspraken gedaan in termen van conclusies en aanbevelingen die de dagelijkse praktijk ondersteunen.

Doelstelling

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. Deze richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de preventie, diagnostiek, behandeling

en follow-up van patiënten met een melanoom van de huid. Melanomen op andere plaatsen in het lichaam zijn buiten beschouwing gelaten. De richtlijn omvat alle stadia van de ziekte, biedt aanknopingspunten voor transmurale afspraken of lokale protocollen en andere implementatiebevorderende activiteiten.

Richtlijngebruikers

De richtlijn is geschreven voor zorgverleners in de eerste en tweede lijn, te weten huisartsen, dermatologen, chirurgen, radiotherapeuten, pathologen, internisten, plastisch chirurgen en verpleegkundigen.

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

Tijdens het ontwikkelen van de richtlijn is allereerst een aantal uitgangsvragen geformuleerd die door het veld als zeer relevant worden beschouwd bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met een melanoom. Het betreft de volgende kernvragen:

- Heeft screening op huidmelanoom zin?
- Welke stadiumindeling voor melanoom wordt in Nederland geadviseerd?
- Verhoogt dermatoscopie de accuratesse van de klinische diagnose?
- Wat is de indicatie voor de sentinel node-procedure?
- Op welke wijze dient PA-onderzoek van de sentinel node te worden uitgevoerd?
- Heeft het verrichten van aanvullend onderzoek bij gelokaliseerd melanoom invloed op de prognose?
- Wat is de aanbevolen marge van therapeutische re-excisie van een primair melanoom?
- Is er een indicatie voor adjuvante behandeling met interferon-alfa?
- Wat zijn de indicaties voor adjuvante radiotherapie na lymfeklierdissectie?
- Wat is de voorkeursbehandeling voor systemische ziekte bij melanoom?
- Wat is adequate follow-up na een primair melanoom?

Voor de onderdelen waarvoor geen kernvragen zijn opgesteld, is de werkgroep uitgegaan van de oude richtlijn, waarbij de tekst in grote lijnen hetzelfde is gebleven.

Samenstelling werkgroep

Vanuit de Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW) is in overleg met de wetenschappelijke verenigingen een multidisciplinaire commissie samengesteld voor het ontwikkelen van de voorliggende richtlijn. Naast leden van de NMW zijn, op basis van hun expertise, ook personen uitgenodigd van buiten de NMW.

De participatie van patiënten is gerealiseerd door de vertegenwoordiging van de patiëntenvereniging Stichting Melanoom. Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische/niet-academische

herkomst. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep heeft gedurende twee jaar (15 vergaderingen) gewerkt aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. In totaal zijn 11 uitgangsvragen met de 'evidence-based' methodiek van richtlijnontwikkeling benaderd. De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven ze een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. Commentaar op verschillende teksten werd door de auteurs verwerkt. Ook zijn de teksten in de conceptfase op de website van verschillende verenigingen bediscussieerd. De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die tijdens de landelijke richtlijnbijeenkomst op 4 juni 2004 aan alle relevante (beroeps)groepen is aangeboden. De commentaren van deze bijeenkomst zijn in de conceptrichtlijn verwerkt en samengevat in voorliggend document.

Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er werd gezocht tot december 2002 in de databases Medline, Cochrane en Embase. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook werden andere richtlijnen aangaande het melanoom van de huid geraadpleegd. Na beoordeling door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de indeling gebruikt zoals weergegeven in de *tabellen 1, 2 en 3*.

De beoordeling van de verschillende artikelen is in de verschillende teksten terug te vinden onder het kopje *Wetenschappelijke onderbouwing*. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een *conclusie*. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat bij de conclusie vermeld, inclusief de *mate van bewijs*.

Voor een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje *Overige overwegingen*. De *aanbeveling* is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen.

De gevolgde procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Kosteneffectiviteit

Er is geen kosteneffectiviteitsanalyse gedaan.

Implementatie en indicatorontwikkeling

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is reeds geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn. Daarbij werd met name gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt een geplastificeerde samenvattingskaart gemaakt. De richtlijn wordt verspreid onder de wetenschappelijke verenigingen en de staven van de ziekenhuizen. Daarnaast wordt de richtlijn gepubliceerd op de website van het CBO en in verkorte versie opgenomen in Oncoline.

Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, zijn enkele indicatoren ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren. Tevens zijn er vragen voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek opgesteld (zie *bijlage IV*).

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zich committeren om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit wel beargumenteerd en gedocumenteerd te worden. Er is draagvlak verkregen bij de verschillende beroepsverenigingen en de patiëntenvereniging.

Herziening

De Nederlandse Melanoom Werkgroep zal jaarlijks beoordelen of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

Tabel 1 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht: voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Tabel 2 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht: voor artikelen betreffende diagnostiek

A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij meerdere, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Tabel 3 Niveau van bewijs van de conclusies

1	één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Hoofdstuk 1

Epidemiologie

Auteurs: J.W.W. Coebergh, E. de Vries

In 2000 overleden bijna 500 mensen aan een melanoom, ongeveer 200 vrouwen en bijna 300 mannen. Omgerekend naar de Europese standaardbevolking betreft dit ruim 3,5 per 100.000 mannen en 2,5 per 100.000 vrouwen per jaar.¹ De aldus berekende sterftekans is al enige tijd onveranderd, behalve bij mannen boven de 40, bij wie het sterftecijfer sterk steeg in de laatste 15 jaar. Bij oudere vrouwen was er een geringere stijging, maar bij jongeren trad een lichte afname op.²

De relatieve sterfte (indicator van volksgezondheidsbelang), als percentage van de totale sterfte, blijkt op middelbare leeftijd een paar procent te bedragen, doch neemt af met het stijgen van de leeftijd (zie *figuur 1*).

De incidentie van huidkanker is de laatste 40 jaar voortdurend gestegen, zo blijkt uit cijfers in Zuidoost-Brabant van de langlopende IKZ-kankerregistratie, doch ook uit de recente landelijke kankerregistratie (www.cancerregistry.nl). Thans behoort de incidentie in Nederland tot de hogere in Europa, maar de sterfte is gemiddeld laag.³ De toename van de incidentie hangt voor een groot deel samen met overdadige en intermitterende blootstelling aan zonlicht in de jeugd bij mensen met een blanke huid.^{4,5} Dit speelt in de geïndustrialiseerde wereld al een rol in de generaties geboren rond 1900. Uit migrantenonderzoeken is gebleken dat het melanoomrisico op jongere en middelbare leeftijd met name wordt beïnvloed door zulke blootstellingen op de kinderleeftijd.⁶ Sinds de jaren 50 is er mogelijk ook sprake van een beperkte bijdrage door andere bronnen van ultraviolette straling, zoals via hoogtezon en zonnebank. Het dunner worden van de ozonlaag zal wellicht in de toekomst een incidentieverhogend effect hebben.⁷ Al met al wordt op grond van de huidige trends een aanzienlijke stijging van de incidentie van melanoom in Nederland verwacht in de komende jaren (zie *tabel 4*).⁸ De stijging bij mannen zou ongeveer 5% per jaar kunnen bedragen en bij vrouwen 4%.

De prognose wordt in hoofdzaak bepaald door de tijdige ontdekking (tot uitdrukking komend in de Breslow-dikte), hoewel er snelgroeiende, uitzaaiende varianten zijn. Binnen Europa bleek de prognose in Nederland in de jaren 1990-1994 overigens relatief gunstig. Daar heeft de verhoogde bewustwording in de periode na de sproetenbuscampagne vermoedelijk aan bijgedragen.⁹

In de kankerregistraties van IKW en IKZ is al meer dan 20 jaar van elke patiënt met melanoom de Breslow-dikte vastgelegd. Er blijkt vooral een toename van dunnere melanomen.^{10,11} De prognose is, al met al, sterk verbeterd in de tijd: in de jaren 70 was de 5-jaars relatieve overleving ongeveer 50%, nu ruim 80%.

De relatieve overleving van patiënten met melanomen dunner dan 1,5 mm ligt ruim boven 90% (zie *figuur 2*) en is gunstiger dan in menig klinisch onderzoek.

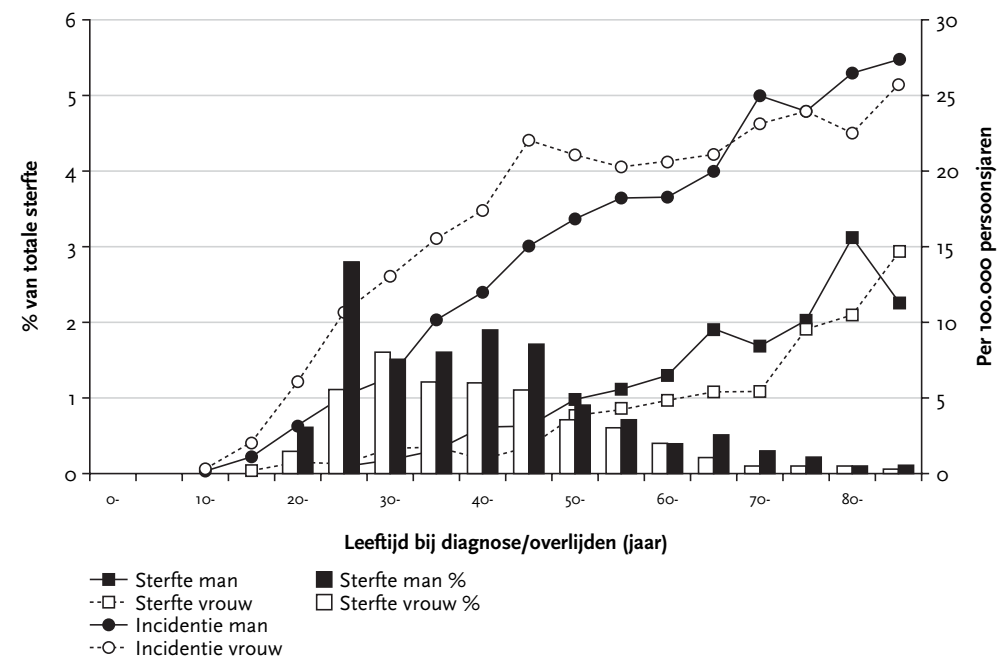
Conclusie

De trends in incidentie en sterfte van melanoom in Nederland zijn zowel geruststellend als onrustbarend: geruststellend omdat de sterfte bij vrouwen niet meer toeneemt, ondanks een nog stijgende incidentie in de komende jaren; onrustbarend vanwege de nog immer stijgende sterfte bij mannen geboren voor 1950. De nog immer stijgende sterfte bij mannen op middelbare en oudere leeftijd benadrukt het belang van vroegdetectie.

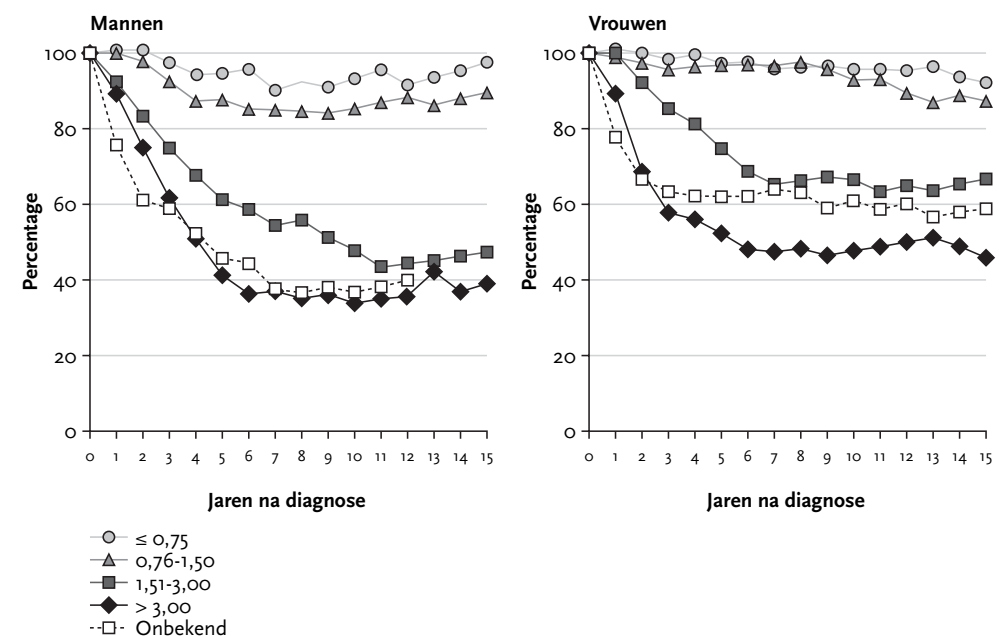
Tabel 4 Aantallen nieuwe patiënten met een huidmelanoom in Nederland vanaf 2000 (95%-betrouwbaarheids-interval)

	Leeftijd	2000 Waargenomen	2005 Verwacht#	2010 Verwacht#	2015 Verwacht#
Aantal mannen	35-64	598	756 (684-827)	896 (803-988)	994 (882-1106)
	65+	297	396 (345-447)	522 (453-590)	709 (613-806)
	Alle leeftijden	1012	1270 (1178-1362)	1536 (1416-1655)	1828 (1675-1980)
Aantal vrouwen	35-64	769	912 (825-999)	1049 (934-1164)	1136 (995-1277)
	65+	409	458 (403-513)	541 (471-611)	672 (579-764)
	Alle leeftijden	1406	1657 (1535-1780)	1955 (1773-2136)	2300 (2035-2565)

Gebaseerd op statistische vooruitschatting op basis van de trends in 1989-2000 uit de Nederlandse Kankerregistratie.



Figuur 1 Incidentie van en sterfte aan (proportioneel en per 10.000) melanoom in Nederland, 1991-1995



Figuur 2 Relatieve overleving van melanoom, 1980-1997

Literatuur

1. Incidence of Cancer in the Netherlands 1999/2000. Utrecht: Vereniging Integrale Kankercentra, 2003. (www.cancerregistry.nl).
2. Vries E de, Schouten LJ, Visser O, Eggermont AAM, Coebergh JW and the working group of Regional Cancer Registries. Rising trends in the incidence of and mortality from cutaneous melanoma in the Netherlands: a northwest to southeast gradient. *Eur J Cancer* 2003;39:1439-46.
3. Vries E de, Bray F, Coebergh JWW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality, but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003;107:119-26.
4. Whiteman DC, Whiteman CA, Graan AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma. *Cancer Causes Control* 2001;12:69-82.
5. Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf HC. Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous melanoma. A Danish case control study. *Acta Derm Venereol* 1999;79:74-80.
6. Khat M, Vail A, Parkin DM, Green A. Mortality from melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay. *Am J Epidemiol* 1992;135:1103-13.
7. Kelfkens G, Bregman A, Gruijl FR de, et al. Ozone layer – climate change interactions: Influence on UV levels and UV related effects. Bilthoven: RIVM, 2002:116. (www.rivm.nl/climozo).
8. Vries E de, Poll-Franse L van de, Coebergh JWW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands. *Br J Dermat* 2004 (in press).
9. Survival of cancer patients in Europe: the Eurocare -3 study. In: Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, Esteve J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A (eds). *Ann Oncol* 2003;14(suppl 5):v96.
10. Rhee HJ van der, Spek van der-Keijser LMT, Westering R van, Coebergh JWW. Increase in and stabilization of incidence and mortality of primary cutaneous malignant melanoma in Western Netherlands, 1980-95. *Br J Dermat* 1999;140:463-67.
11. Coebergh JW, Janssen M, Louwman M, Voogd A (eds). Cancer incidence, care and survival in the south of the Netherlands, 1955-1999: a report from the Eindhoven Cancer registry with cross-border implications. Eindhoven: Integraal Kankercentrum Zuid, 2001.

Hoofdstuk 2

Screening

Heeft screening op huidmelanoom zin?

Auteurs: J.W.W. Coebergh, H.J. van der Rhee

Vroegtijdige detectie van melanomen lijkt zinvol, vanwege de beschikbaarheid en werkzaamheid van een betrekkelijk eenvoudige chirurgische behandeling, die in een vroeg stadium een grote kans op genezing biedt, en het ontbreken van effectieve behandeling van uitzaaiingen. Het doel van tijdige detectie is beperking van mutilatie en voorkoming van sterfte. Herkenning vindt enerzijds plaats door patiënten (en hun partners) en anderzijds door dermatologen, huisartsen en verder alle artsen die een lichamelijk onderzoek doen bij patiënten om andere redenen. Screening op huidkanker omvat het regelmatig bekijken van de huid van mensen zonder klachten of symptomen.

Een onderscheid is te maken tussen screening van:

1. personen met een duidelijk verhoogd melanoomrisico op familiale gronden ('surveillance');
2. personen met een verhoogd melanoomrisico op grond van huidtype en UV-schade aan de huid;
3. de algemene bevolking.

Ad 1. Surveillance (= regelmatige controle van groepen met een familiair verhoogd risico)

Het is aannemelijk dat mensen met een familiair verhoogd risico op het krijgen van een melanoom baat hebben bij regelmatige controle. Bij de hieronder genoemde patiëntencategorieën vindt deze surveillance in Nederland reeds plaats. Daarbij is niet bekend in welke mate de sterftetekans aan melanoom in deze cohorten verhoogd zou zijn zonder surveillance. Over het algemeen worden de controles eens per 6 of per 12 maanden uitgevoerd (afhankelijk van de hoogte van het ingeschatte risico); in de praktijk blijkt een dergelijk interval vrijwel altijd voldoende om nieuwe melanomen in een vroeg stadium op te sporen.

Het gaat om patiënten met (zie *bijlage III*: Beleid bij dysplastische en congenitale naevi):

- familiair dysplastisch naevus-syndroom (ook wel FAMMM- of 'familial atypical multiple mole melanoma syndrome' genoemd);
- sporadisch dysplastisch naevus-syndroom;
- zeldzame aandoeningen, zoals xeroderma pigmentosum;
- een grote congenitale naevus.

Bij patiënten met het FAMMM-syndroom leidt regelmatige controle tot vroegere diagnostiek.¹³ Een invloed op het sterftcijfer is echter niet aangetoond. Meer dan 90% van de mensen bij wie een melanoom wordt gediagnosticeerd, behoort bovendien niet tot de hiervoor genoemde categorieën.

Ten aanzien van personen met een 'genetisch' verhoogd risico is er nog te weinig kennis om ze in alle gevallen te identificeren.⁴ In Nederland zijn inmiddels 130 families bekend bij de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren.

Conclusie

Niveau 3	Surveillance van mensen met een familiair verhoogd risico op een melanoom lijkt zinvol, zonder dat er overigens al invloed op de sterfte is aangetoond.
	B Vasen 1989; Richert 1998

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat regelmatige controle van gepigmenteerde laesies bij bekend familiair verhoogd risico op melanoom aanbeveling verdient. Eén controle per 6-12 maanden wordt voldoende geacht.

Ad 2. Personen met een verhoogd melanoomrisico op grond van huidtype en UV-schade aan de huid

Verhoogde alertheid op gepigmenteerde laesies van de huid is ook aangewezen bij de hierna beschreven groepen met een dusdanige combinatie van risicofactoren dat er een aanzienlijk verhoogd risico op melanoom aanwezig is. Zij kunnen om andere dan dermatologische redenen bij verschillende soorten artsen bekend zijn geworden (bijvoorbeeld bij keuringen):

- Mannen boven de 45 jaar met huidtype 1 of 2, actinische veranderingen van de huid, en tevens ernstige zonverbrandingen in de jeugd of een veranderende moedervlek.⁵ (Voor vrouwen geldt dit in mindere mate.)
- Personen met een dusdanige combinatie van bekende risicofactoren (bleke of sproeterige huid, rood haar, snel verbrandend en niet bruinend, verbrandingen in hun jeugd, een hoog zonnebankgebruik op jonge leeftijd) dat de optelsom tot een sterk verhoogd risico leidt.⁶

Een indruk van de orde van grootte van de te verdenken bevolking werd verkregen uit een onderzoek in Engeland, dat voortbouwt op het werk van MacKie uit Schotland. In een onderzoek in 16 huisartspraktijken in Zuidwest-Engeland (NB: meer huidtype 1 en 2; respons 66%) viel ongeveer 4,3% van de onderzochte personen (n=3105) (overwegend mannen) in de categorie sterk verhoogd melanoomrisico en nog eens 4,4% (overwegend vrouwen) in de categorie verhoogd risico.^{6,7} In Nederland zullen deze percentages wellicht lager uitvallen, omdat hier de huidtypes 1 en 2 minder vaak voorkomen.

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt ook een hoge en nog steeds stijgende sterfte aan melanoom bij oudere mannen. Deze hoge sterfte is grotendeels toe te schrijven aan de relatief hoge incidentie en de late detectie.⁸

Conclusie

Niveau 3	Een verhoogde oplettendheid op de aanwezigheid van voor melanoom verdachte huidafwijkingen lijkt zinvol bij mensen met een dusdanige combinatie van risicofactoren dat er een aanzienlijk verhoogd risico op melanoom is.
	B MacKie 1989; Jackson 1998; Geller 2002

Aanbeveling

Verhoogde oplettendheid bij mensen met een dusdanige combinatie van risicofactoren dat een aanzienlijk verhoogd risico op melanoom aanwezig is, wordt door de werkgroep wenselijk geacht.

Ad 3: Screening van de algemene bevolking

In geen enkel land ter wereld bestaat een lopend programma voor bevolkingsonderzoek naar melanoom. Geen van de ooit uitgevoerde proefprojecten resulteerde in een bevredigende uitkomst in de vorm van een daling van de sterfte aan melanoom. Discussies over de grondigheid van het onderzoek (de gevoeligheid), de te hanteren intervallen voor vervolgonderzoek en wijze van uitvoering (wie onderzoekt?) zijn verre van eenduidig. Na de sproetenbuscampagne van het IKW in 1989 en de diverse soorten open dagen en eenmalige screeningsactiviteiten in Zuid-Limburg is het rustig geworden op het gebied van vroegdetectie van huidkanker in Nederland. De aanname dat een dik melanoom eerst dun is geweest en dat dunne melanomen gemiddeld korter geleden zijn ontstaan dan dikke, is nauwelijks omstreden. Onderzoeken met de kankerregistraties in onder andere Schotland, Zweden, Duitsland en Zuid-Nederland suggereren dat het ontdekken van een dun melanoom (met name $\leq 1,5$ mm) resulteert in een zeer gunstige afloop. De 10-jaarsoverleving is meer dan 90%, zelfs nagenoeg 100% in geval van een melanoom $< 0,75$ mm. Daartegenover staat dat patiënten met melanomen, ontdekt in een (laat) stadium met regionale doorgroei en/of metastasering, een slechte prognose hebben.

De diagnose melanoom wordt ook in Nederland in een steeds vroeger stadium gesteld. Zo daalde de mediane Breslow-dikte in het westen van Nederland van 1980 tot 1994 van slechts 1,2 naar 1,1 mm bij mannen en van 1,1 tot 0,8 bij vrouwen.⁹ Bovenstaande ontwikkelingen deden zich ook voor in het zuiden.¹⁰ Blijkens de Nederlandse kankerregistratie heeft deze ontwikkeling zich geleidelijk doorgezet in de jaren 90.¹¹ De sterfte aan het melanoom (zoals gemeten in de doodsoorzakenregisters) is bij een daling van de Breslow-dikte, met name bij jongeren in nagenoeg alle Europese landen, sterk achtergebleven bij de stijging van de incidentie.⁸

Sinds 1972 is de voor leeftijd gecorrigeerde sterfte aan melanoom in de vrouwelijke bevolking nagenoeg stabiel gebleven (een lichte afname op jongere leeftijd compenseert de toename op oudere leeftijd), terwijl aan de sterke stijging van het sterftecijfer bij mannen ouder dan 50 nog geen einde is gekomen. Het hiervoor genoemde fenomeen doet zich in de meeste ontwikkelde landen voor, met name in Australië, de Scandinavische landen en Schotland.¹²

Tot midden jaren 90 was bij ruim 40% van de mannen onder 60 jaar het gediagnosticeerde melanoom dikker dan 1,5 mm. Boven de leeftijd van 60 jaar was dit percentage nog hoger.^{10,13}

Van de populatiebepaling van bevolkingsonderzoek naar melanoom werden recentelijk systematische reviews gepubliceerd.¹⁴⁻¹⁶ Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken blijken nooit te zijn uitgevoerd, zelfs niet in Australië, waar toch een aanzienlijk hogere incidentie van melanoom bestaat dan in Nederland.

Het is om meerdere redenen logisch dat de voordelen van eventuele regelmatige screening op huidmelanoom in Nederland in de jaren na 2003 beperkt zullen zijn:

- De incidentie van het melanoom is laag: het absoluut risico van een 40-jarige (of ouder) om binnen 30 jaar een melanoom te krijgen, ligt lager dan 10 per 1000 (1%); het sterfterisico (dat door screening zou moeten worden verlaagd) is < 2 per 1000 bij vrouwen en 3 per 1000 bij mannen.
- Het aandeel van de melanoomsterfte in de totale sterfte ligt onder 2% op middelbare leeftijd en – ondanks de sterke stijging van de melanoomsterfte op oudere leeftijd – daalt dit nog bij het stijgen van de leeftijd (figuur 1).
- Het melanoom wordt, zonder screening, al relatief vaak in een gunstig stadium gediagnosticeerd; thans is dit bij bijna 80% van de vrouwen en ruim 50% van de mannen al het geval: er lijkt alleen nog bij mannen winst te boeken.
- Elk screeningsinterval (bij de meeste andere tumoren twee tot vijf jaar of meer) zou te lang zijn voor de – beperkte – categorie snelgroeiende agressieve melanomen.

Hoewel actieve en regelmatige vroegdiagnostiek ogenschijnlijk eenvoudig is, indien uitgevoerd door ervaren artsen, wordt het weinig toegepast. De veelheid van publicaties over (mogelijke) strategieën voor screening van de bevolking overtuigt echter niet. Ze bevatten immers geen harde eindpunten of de controlegroepen waren niet of onvoldoende homogeen samengesteld.¹⁷ Voorts verschenen bij de proefprojecten vaak juist niet de mannen boven de 40 jaar, voor wie de screening het meeste zin zou hebben.^{8,18}

Het is daarom niet verwonderlijk dat regelmatige screening van de hele bevolking, bijvoorbeeld boven het 40^e jaar, in geen enkel land in de wereld wordt gepropageerd, zelfs niet bij mannen van boven de 60 jaar, bij wie de uiteindelijke (en nog immer stijgende) kans om aan een melanoom te overlijden, iets meer dan 5 per 1000 is en kan oplopen tot 10 per 1000 over vijf jaar.

Conclusie

Niveau 3

Het achterblijven van de sterfte aan melanomen bij de sterk stijgende incidentie in de meeste Europese landen kan grotendeels worden toegeschreven aan meer tijdige detectie. Door deze tijdige detectie is de kans groter dat een melanoom wordt ontdekt in een stadium dat het (nog) curatief verwijderd kan worden. Voor het doen van bevolkingsonderzoek bestaan geen goede argumenten.

B Ferrini 1998; Hill en Ferrini 1998; Helfand 2001

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat in Nederland geen bevolkingsonderzoek op het melanoom verricht dient te worden.

Literatuur

1. Vasen HF, Bergman W, Haeringen A van, Scheffer E, Slooten E van. The familial dysplastic nevus syndrome: Natural history and impact of screening on prognosis. A study of 9 families in the Netherlands. *Eur J Cancer Clin Oncology* 1989;25:337-41.
2. Richert SHM, Dámico F, Rhodes AR. Cutaneous melanoma: patient surveillance and tumour progression. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:571-7.
3. Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, Elder DE, Guerry D 4th, Organic SM. Risk of melanoma and other cancers in melanoma-prone families. *J Invest Dermatol* 1993;100:S350-5.
4. Bataille V. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma. A review. *Eur J Cancer* 2003;39:1341-7.
5. Geller AC, Sober AJ, Zhang Z, Brooks DR, Miller DR, Halpern AG, Gilchrist BA. Strategies for improving melanoma education and screening at age ≥50 years: findings from the American Academy of Dermatological National Skin Cancer Screening Program. *Cancer* 2002;95:1554-61.
6. MacKie RM, Freudenberger T, Aitchinson TC. Personal risk factor chart for cutaneous malignant melanoma. *Lancet* 1989;ii:487-90.
7. Jackson A, Wilkinson C, Ranger M, Pill R, August P. Can primary prevention or selective screening for melanoma be more precisely targeted through general practice? A prospective study to validate a self administered risk score. *Br Med J* 1998;316:34-9.
8. Vries E de, Schouten LJ, Visser O, Eggermont AAM, Coebergh JWW and the working group of Regional Cancer Registries. Rising trends in the incidence of and mortality from cutaneous melanoma in the Netherlands: a northwest to southeast gradient. *Eur J Cancer* 2003;39:1439-46.
9. Rhee HJ van der, Spek van der-Keijser LMT, Westering R van, Coebergh JWW. Increase in and stabilization of incidence and mortality of primary cutaneous malignant melanoma in Western Netherlands, 1980-95. *Br J Dermatol* 1999;140:463-67.
10. Coebergh JW, Janssen M, Louwman M, Voogd A (eds). Cancer incidence, care and survival in the south of the Netherlands, 1955-1999: a report from the Eindhoven Cancer registry with cross-border implications. Eindhoven: Integraal Kankercentrum Zuid, 2001.
11. Vries E de, Bray F, Coebergh JWW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality, but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003;107:119-26.

12. Severi GL, Giles GG, Robertson C, Boyle P, Autier P. Mortality from cutaneous melanoma: evidence for contrasting trends between populations. *Br J Cancer* 2000;82:1887-91.
13. Tersmette S, Coebergh JWW, Casparie IA, Ruiter D, Rhee HJ van der, Welvaart K. Incidence and thickness of malignant cutaneous melanoma in the Netherlands. *Eur J Cancer Prevention* 1996;6:69-74.
14. Hill L, Ferrini RL. Skin cancer prevention and screening: summary of the American college of Preventive Medicine practice policy statements. *Ca Cancer J Clin* 1998;48:232-5.
15. Ferrini RL, Perlman M, Hill L. American College of Preventive Medicine practice policy statement: skin protection from ultraviolet light exposure. *The American College of Preventive Medicine. Am J Prev Med* 1998;14:83-6.
16. Helfand M, Mahon SM, Eden KB, Frame PS, Orleans CT. Screening for skin cancer. *Am J Prev Med* 2001;20(s) 47-58.
17. Elwood JM. Screening for melanoma and options for its evaluation. *J Med Screening* 1994;1:22-38.
18. Melia J, Harland C, Moss S, Eiser JR, Pendry L. Feasibility of targeted early detection from melanoma: a population-based screening study. *Br J Cancer* 2000;82:1605-09.

Hoofdstuk 3

Stadiumindeling

Welke stadiumindeling voor melanoom wordt in Nederland geadviseerd?

Auteurs: W.J. Mooi, D.J. Ruiter, O.E. Nieweg

Een aantal stadiumindelingen voor melanoom is in de afgelopen decennia voorgesteld, onder meer door de American Joint Committee on Cancer (AJCC),^{1,3} de Union Internationale Contre le Cancer (UICC)⁴ en het MD Anderson Center.⁵ De recentelijk gepubliceerde stadiumindeling van de AJCC³ is het meest uitgebreid onderbouwd met klinische follow-upgegevens. Dit geschiedde op basis van een analyse van het klinisch beloop van de ziekte in de AJCC-melanoom-database, waarin gegevens van 30.450 melanoompatiënten afkomstig uit 13 oncologische centra en oncologische samenwerkingsverbanden van ziekenhuizen zijn opgenomen. Van deze groep waren in 17.600 gevallen voldoende gegevens beschikbaar voor (her)indeling volgens de nieuwe AJCC-criteria en was complete follow-upinformatie beschikbaar, waaruit de prognostische verschillen tussen de subgroepen werden aangetoond.⁶

Conclusie

Niveau 3

De recentelijk gepubliceerde AJCC-stadiumindeling van het melanoom resulteert in een verbeterde onderverdeling in prognostische subgroepen ten opzichte van eerder gehanteerde melanoom-stadiumindelingen.

C Balch 2001

Overige overwegingen

De nieuwe AJCC-indeling werd overgenomen door de UICC en gezamenlijk met de AJCC gepubliceerd⁷ en werd ook door de melanoomwerkgroep van de EORTC overgenomen.⁸ Vanwege de evidente voordelen die verbonden zijn aan internationale standaardisatie van tumorstadiëring, stelt de werkgroep voor de AJCC-stadiumindeling integraal en ongewijzigd in Nederland over te nemen. De indelingscriteria staan samengevat in *tabel 5* en *6*. De consequenties hiervan ten aanzien van de vereiste gegevens door histopathologisch en klinisch chemisch onderzoek komen elders in de richtlijn aan de orde (zie *paragraaf 4.1.5*).

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de AJCC-stadiumindeling integraal en ongewijzigd in Nederland moet worden overgenomen.

Tabel 5 TNM-melanoomstadiëringssysteem (AJCC 2001)

T-classificatie	Breslow-diktemeting	Ulceratie
T1	≤ 1,0 mm	T1a: zonder ulceratie, Clark-niveau II of III T1b: met ulceratie en/of Clark-niveau IV of V
T2	1,01-2,0 mm	T2a: zonder ulceratie T2b: met ulceratie
T3	2,01-4,0 mm	T3a: zonder ulceratie T3b: met ulceratie
T4	> 4,0 mm	T4a: zonder ulceratie T4b: met ulceratie
N-classificatie	Regionale metastasen	Aard metastase
N1	1 lymfekliermetastase	N1a: micrometastase* N1b: macrometastase**
N2	2 of 3 lymfekliermetastasen	N2a: micrometastase N2b: macrometastase
N2c	In-transitmetastasen en/of satellieten in afwezigheid van lymfekliermetastasen	
N3	<ul style="list-style-type: none"> 4 of meer lymfekliermetastasen; conglomeraat van lymfekliermetastasen; lymfekliermetastase(n) in aanwezigheid van in-transitmetastase(n) en/of satelliet(en) en/of ulceratie van primair melanoom. 	
M-classificatie	Plaats	Serum-LDH
M1a	Huid, subcutis of lymfeklier (op afstand, buiten regio primaire tumor)	Normaal
M1b	Long	Normaal
M1c	Viscera uitgezonderd long	Normaal
	Metastasen op afstand (elke)	Verhoogd

*Micrometastase = metastase, gevonden door middel van electieve klierdissectie of sentinel node biopsie.

**Macrometastase: klinisch detecteerbare metastase, bevestigd door PA, of: lymfekliermetastase met macroscopisch evidente extranodale tumoruitbreiding.

NB: De termen 'micrometastase' en 'macrometastase' zijn, zoals hierboven aangegeven is, bij het melanoom wezenlijk anders gedefinieerd dan bij het mammacarcinoom.

Tabel 6 TNM-stadiumgroepering melanoom (AJCC 2001)

Klinisch stadium				Pathologisch stadium			
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	Elke T	N1	Mo	IIIA	T1-4a	N1a	Mo
					T1-4a	N2a	Mo
					T1-4b	N1a	Mo
		N2		T1-4b	N2a	Mo	
				T1-4a	N1b	Mo	
				T1-4a	N2b	Mo	
				T1-4a/b	N2c	Mo	
		N3		T1-4b	N1b	Mo	
				T1-4b	N2b	Mo	
				Elke T	N3	Mo	
IIIB				IIIB	T1-4b	N1a	Mo
					T1-4b	N2b	Mo
IIIC				IIIC	T1-4b	N1b	Mo
					T1-4b	N2b	Mo
IV	Elke T	Elke N	M1	IV	Elke T	Elke N	M1

AJCC-melanoomstadiëring: samenvatting van de stadia

Stadium I	Alleen primaire tumor, ≤ 1 mm in dikte met ulceratie, of ≤ 2 mm in dikte, zonder ulceratie
Stadium II	Alleen primaire tumor, > 1 mm met ulceratie, of > 2 mm (zonder of met ulceratie)
Stadium III	Melanoom met regionale metastasen (satelliet, in-transit, regionale lymfeklier) in afwezigheid van metastasen op afstand
Stadium IV	Metastasen op afstand

Literatuur

1. Beahrs OH, Myers MH. Manual for staging of cancer. Philadelphia: JB Lippincott, 1983.
2. Buzaid AC, Ross MI, Balch CM. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. J Clin Oncol 1997;15:1039-51.
3. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001;19:3635-48.
4. International Union Against Cancer. TNM Atlas. 5th ed. Berlin: Springer Verlag, 1997.
5. Smith JL. Histopathology and biologic behaviour of melanoma. In: Neoplasms of the skin and malignant melanomas. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1976:293.
6. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 2001;19:3622-34.
7. AJCC. Cancer staging manual. Berlin: Springer Verlag, 2002.
8. Ruiters DJ, Testori A, Eggermont AM, Punt CJ. The AJCC staging proposal for cutaneous melanoma: comments by the EORTC Melanoma Group. Ann Oncol 2001;12:9-11.

Hoofdstuk 4

Gelokaliseerde ziekte

4.1 Gelokaliseerde ziekte: diagnostiek en stadiëring

Verhoogt dermatoscopie de accuratesse van de klinische diagnose?

Auteurs: W. Bergman, H.J. van de Rhee

Voor de prognose van het melanoom is vroege ontdekking van groot belang. In het algemeen geldt: hoe dunner de tumor, des te beter de prognose van de patiënt. De klinische beoordeling van een huidlaesie kan verdacht of onverdacht zijn voor melanoom. Hierbij dient een aantal anamnestiche en klinische gegevens in beschouwing te worden genomen. De aanwezigheid van verdenking zal in belangrijke mate het beleid bepalen. Bij een zorgvuldige anamnese en gedegen onderzoek van de huid kan men in de meeste gevallen tot een redelijk betrouwbaar oordeel komen.

4.1.1 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 preëxistente laesie (moedervlek) of de novo;
- Aard van eventuele voorafgaande behandeling(en);
- Familieanamnese ten aanzien van melanoom (melanoom in de naaste familie betekent verhoogd risico voor de patiënt, zie *bijlage III*: Beleid bij dysplastische en congenitale naevi);
- Huidtype (een patiënt die moeilijk bruin wordt, snel verbrandt, neiging heeft tot sproetvorming door zonlichtexpositie en die voor de leeftijd van 20 jaar ernstige zonverbranding(en) heeft gehad, heeft een verhoogd risico).

4.1.2 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/grijs-tinten. Cave rozerood aspect bij amelanotische melanomen.
- Diameter (98% van zelfs de dunste categorie melanomen is groter dan 5 mm);
- Erythemateuze hof;
- Niet doorlopen van de huidlijnen over de laesie;
- Ulceratie of korstvorming;
- Satellieten;
- 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 personen met een verhoogd risico op melanoom. Ook de aanwezigheid van veel (meer dan 50) banale naevi (normaal aspect; doorsnede > 2 mm) is een risicofactor.

4.1.3 Dermatoscopie

De sensitiviteit van de melanoomdiagnostiek van de clinicus is gerapporteerd als 67% in systematische onderzoeken, met een spreiding van 48 tot 81%, afhankelijk van de ervaring van de clinicus en de diagnostische moeilijkheidsgraad van de laesies. Grote en dikke melanomen worden vaker juist gediagnosticeerd dan kleine en dunne.¹⁻³ Sinds tien jaar is in de klinische dermatologie de dermatoscopie in opkomst. Deze techniek wordt inmiddels door de meeste dermatologen gebruikt voor de beoordeling van gepigmenteerde huidafwijkingen. Dermatoscopie is een non-invasieve, *in vivo*-techniek waarbij een 10x vergroot beeld wordt verkregen van een gepigmenteerde laesie, nadat de hoornlaag doorzichtig is gemaakt door applicatie van olie. Het benodigde apparaatje is niet duur en beschikbaar in zakformaat. Deze techniek heeft de potentie om de klinische diagnostiek van het melanoom te verbeteren omdat het een aantal beoordelingscriteria toevoegt. De auteurs van een drietal systematische reviews concluderen dat de sensitiviteit van de melanoomdiagnostiek verhoogd kan worden tot ongeveer 90%. Ook de specificiteit van de dermatoscopie bij de diagnostiek is in ervaren handen ongeveer 90%.⁴⁻⁶ Zij baseren hun conclusie op minimaal tien onderzoeken, die aan de volgende kwaliteitscriteria voldoen:

- goed omschreven patiëntengroepen met een goede mix van melanomen en afwijkingen die vaak met melanoom verward worden;
- geblindeerde vergelijking van zowel de klinische diagnostiek (inspectie met het blote oog) als de dermatoscopische diagnostiek met de histologische diagnostiek als standaardcriterium;
- berekende of berekenbare statische waarden (sensitiviteit, specificiteit en zowel positief als negatief voorspellende waarde).

Conclusie

Niveau 1	Dermatoscopie bevordert de klinische accuratesse aanzienlijk.
	A1 Mayer 1997; Bafounta 2001; Kittler 2002

Overige overwegingen

Evenals bij de 'blote oog'-beoordeling is bij dermatoscopie de ervaring van de clinicus van doorslaggevend belang: dermatoscopie leidt in ervaren handen, dat wil zeggen artsen die hierin aantoonbaar zijn geschoold en ervaring hebben, tot een toename van de diagnostische vaardigheid; dermatoscopie door niet-ervaren medici leidt tot een vermindering van de klinische accuratesse.⁷ Ook kon worden aangetoond dat bij systematische toepassing van de dermatoscopie door hierin ervaren dermatologen het aantal onnodig verwijderde benigne gepigmenteerde huidafwijkingen kon worden verminderd met 50%.⁸

Aanbeveling

Dermatoscopie verdient een vaste plaats te krijgen in de klinische diagnostiek van gepigmenteerde huidafwijkingen. Onervaren artsen wordt aanbevolen zich in deze techniek te bekwamen alvorens deze toe te passen.

Verder onderzoek

Bij verdenking op een melanoom is het aangewezen ook het (de) regionale klierstation(s) te palperen en te letten op in-transitmetastasen. Uitgebreid lichamelijk onderzoek en oriënterend laboratorium en röntgenologisch onderzoek zijn in het algemeen niet geïndiceerd. Screeningsonderzoek naar metastasen op afstand is niet nodig (zie *hoofdstuk 2*).

Literatuur

1. Piepkorn M, Odland PB. Quality of care in the diagnosis of melanoma and melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 1997;133:1393-7.
2. Stanganelli I, Serafini M, Bucchi L. A cancer-registry-assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions. *Dermatology* 2000;200:11-6.
3. Benelli C, Roscetti E, Pozzo V dal. Reproducibility of the clinical criteria ABCDE rule) and dermatoscopic features (7FFM) for the diagnosis of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 2001;11:234-9.
4. Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust* 1997;167:206-10.
5. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, et al. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001;137:1343-50.
6. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3:159-65.

7. Binder M, Puespoeck-Schwarz M, Steiner A, et al. Epiluminescence microscopy of small pigmented lesions: Short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:197-202.
8. MacKie RM, Fleming C, McMahon AD, et al. The use of the dermatoscope to identify early melanoma using the three-colour test. *Br J Dermatol* 2002;146:481-4.

4.1.4 Diagnostische excisie

Bij de diagnostische benadering van een huidlaesie waarbij men denkt aan een melanoom, dient een excisiebiopsie te worden verricht. Histopathologisch onderzoek is noodzakelijk. Punctie voor cytologisch onderzoek en stans- en incisiebiopsieën komen in principe niet in aanmerking. Voor het nemen van een excisiebiopsie is een aantal argumenten aan te voeren. In de eerste plaats is het belangrijk dat de patholoog de gehele afwijking kan beoordelen om tot een diagnose te komen. Verder kan door een incomplete primaire ingreep de beoordeling van een aantal prognosebepalende factoren, waaronder de Breslow-dikte, minder betrouwbaar plaatsvinden. Bovendien kan snijden door de tumor contaminatie van het omliggende weefsel veroorzaken. Ter wille van cosmetiek of functie kan men bij de grote afwijkingen besluiten wel een incisiebiopsie te verrichten. Het preparaat wordt steeds gemerkt. Zorgvuldige hemostase is van belang. Het heeft de voorkeur de wond intracutaan of met kleine steekjes te hechten, hetgeen voordelen kan hebben bij de eventuele te volgen re-excisie. Eventueel wordt de wond opengelaten tot de definitieve diagnose bekend is.

Bij de diagnostische ingreep zijn de volgende factoren van belang:

Anesthesie

Lokale infiltratie-anesthesie ruim rondom de afwijking, bijvoorbeeld 'field block'-anesthesie. Regionale anesthesie is ook een goede keuze.

Richting van de excisie

Er dient steeds rekening te worden gehouden met het kunnen sluiten van een eventuele latere re-excisiewond. De ellipsvormige excisiebiopsie wordt verricht in de richting van het regionale klierstation. Voor tumoren op de extremiteiten is het dus wenselijk de incisie in de lengterichting van de extremiteit te laten verlopen. Op lokalisaties in de nabijheid van klierstations dient men te denken aan de mogelijkheid van een re-excisie met 'en block'-klierdissectie.

Marge van de omgevende huid

De werkgroep adviseert de tumorvrije marge bij een excisie van een voor melanoom verdachte laesie van 2 mm. Het direct verrichten van een therapeutische excisie met een ruime marge 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 Breslow-dikte, en deze is klinisch niet betrouwbaar te schatten.

Diepte van de excisie

De diagnostische excisie geschiedt tot in de subcutis, waarbij de onderliggende (spier)fascie of andere structuren niet onnodig *à vue* komen.

Ondermijnen

Het ondermijnen van de wondranden na een diagnostische excisie is meestal niet nodig en dient zoveel mogelijk vermeden te worden. Mocht namelijk de excisie onverhoopt niet radicaal blijken te zijn, dan is een extra ruime re-excisie noodzakelijk.

Lentigo maligna (morbus Dubreuilh) en lentigo maligna melanoom

De diagnostische ingreep bij verdenking op een lentigo maligna kan bestaan uit een incisie- of stansbiopsie of een krappe excisie. Bij verdenking op een lentigo maligna melanoom zijn er verschillende mogelijkheden om tot een diagnose te komen, zoals een excisiebiopsie van de nodus (invasieve component) of een primaire excisie van de gehele laesie. Factoren zoals lokalisatie, omvang van het proces, mate van verdenking, leeftijd en gezondheidstoestand van de patiënt, spelen een rol bij de keuze van het beleid.

Primair melanoom met verdenking op metastasen

Ook bij verdenking op kliermetastasering is de diagnostische benadering van de suspecte huidlaesie in wezen hetzelfde: een excisie met een marge van 2 mm. In het geval van verdenking op satellieten of in-transitmetastasen kan men een biopsie nemen van één van deze laesies ter verificatie van de diagnose.

Bij verdenking op metastasen op afstand kiest men bij voorkeur de eenvoudigste wijze om de diagnose te stellen.

Aanvraagformulier pathologie

Bij het inzenden van materiaal voor histopathologisch onderzoek dienen de volgende gegevens op het aanvraagformulier te worden vermeld:

- lokalisatie van de laesie;
- klinische diagnose;
- summiere beschrijving van de laesie;
- aard van de ingreep;
- excisiemarge;
- (schematische) tekening met plaats van de markering;
- vraagstelling.

4.1.5 Pathologisch onderzoek diagnostische excisie

Auteur: W.J. Mooi

Histologisch onderzoek

Van een aantal melanomen bestaat voorafgaand aan het histologische onderzoek in het geheel geen vermoeden dat de huidafwijking een melanoom betreft. De prevalentie van melanoom in twee gerapporteerde series van klinisch niet verdachte geëxcideerde huidlaesies betrof circa 0,5%.^{1,2} Wanneer het oorspronkelijke weefsel niet voor histologisch onderzoek wordt aangeboden, blijkt de diagnose melanoom pas ten tijde van het tumorrecidief.

Aanbeveling

Elke verwijderde gepigmenteerde huidlaesie dient voor histopathologische diagnostiek te worden ingezonden.

Klinische informatie aan patholoog

De patholoog moet op hoofdpunten geïnformeerd zijn over de klinische bevindingen die hebben geleid tot het besluit om de afwijking te verwijderen voor histologisch onderzoek.

Aanbeveling

De pathologie-aanvraagbrief bevat ten minste de volgende gegevens: personalia, plaats van de afwijking, indicatie voor verwijdering (cosmetisch versus diagnostisch) en de gemeten excisiemarge. Bij excisie op diagnostische indicatie wordt de oorzaak van de twijfel aan de benigniteit (bijvoorbeeld onregelmatig macroscopisch aspect, verandering in de tijd, jeuk) vermeld.

Weefselbewerking

Huidbiopsiepreparaten worden *in toto* gefixeerd en ingebed: stansbiopten *in toto*, andere preparaten na halveren of lamelleren. Inkten van snijranden is niet noodzakelijk. Bij grote melanomen kan eventueel een klein fragment worden ingevroren voor wetenschappelijk onderzoek, indien wordt voldaan aan de vigerende regelgeving ten aanzien van toestemming en privacy, en tevens duidelijk is dat dit weefsel niet het dikste deel van het melanoom of een bedreigde snijrand betreft.

Pathologieverslag

Het verslag van de patholoog verschaft de clinicus alle informatie die benodigd is voor de keuze van het verdere beleid.

Aanbeveling

Het verslag van de patholoog dient een conclusietekst te bevatten waarin, in geval van melanoom, ten minste de volgende gegevens vermeld dienen te staan:

- anatomische lokalisatie;
- aard van de ingreep (shave, stans, ellipsexcisie, incisiebiopsie);
- excisiemarge;
- diagnose melanoom (eventueel met vermelding van het histologische subtype);
- uitkomst van de Breslow-diktemeting;
- aanwezigheid/afwezigheid van ulceratie;
- invasieniveau volgens Clark;
- aanwezigheid/afwezigheid van microsattelitose;
- aanwezigheid/afwezigheid van (partiële) regressie;
- volledigheid van de verwijdering.

Indien het melanoom reikt tot in de basis van de biopsie, wordt de afstand van de granulaire laag of ulcusbodem tot de biopsiebasis gemeten: de dikte van het melanoom is derhalve *ten minste* die gemeten afstand. Hetzelfde geldt voor het Clark-niveau.

Bij niet te oriënteren huidfragmenten wordt expliciet vermeld dat de diktemeting op basis van het biopsiemateriaal onmogelijk is.

'Expert opinion' bij onzekere pathologische diagnose

Bij twijfel aan de (pathologische) diagnose resulteert revisie van de casus door een expert in de diagnostiek van melanocytair tumoren tot een substantieel aantal klinisch relevante wijzigingen in de diagnose. Dit is voor de Nederlandse situatie aangetoond in een onderzoek van materiaal van het Nederlandse Melanoom Pathologie-panel.³ Hoewel nog geen follow-uponderzoeken van dergelijke series beschikbaar zijn, is aannemelijk dat de wijziging in het algemeen zal zijn van een onjuiste naar een juiste diagnose.

Aanbeveling

Bij twijfel over de diagnose melanoom dient de casus te worden voorgelegd aan een collega-patholoog met speciale expertise in de diagnostiek van melanocytair tumoren.

Literatuur

1. Izikson L, Sober AJ, Mihm MC Jr, Zembowicz A. Prevalence of melanoma clinically resembling seborrheic keratosis: analysis of 9204 cases. *Arch Dermatol* 2002;138:1562-66.
2. Collas H, Delbarre M, Preville PA de, Courville P, Neveu C, Domp Martin A, et al. [Evaluation of the diagnosis of pigmented tumors of the skin and factors leading to a decision to excise. Dermatologists of the Postgraduate Association of Haute-Normandie]. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:494-500.
3. Veenhuizen KC, Wit PE de, Mooi WJ, Scheffer E, Verbeek AL, Ruiters DJ. Quality assessment by expert opinion in melanoma pathology: experience of the pathology panel of the Dutch Melanoma Working Party. *J Pathol* 1997;182:266-72.

4.1.6 Indicatie sentinel node-procedure

Wat is de indicatie voor de sentinel node-procedure?

Auteur: O.E. Nieweg, B.B.R. Kroon, W. Bergman

Inleiding

Het concept van de sequentiële progressie van metastasen in het lymfekliersysteem is voor melanoom aangetoond.¹ Kennis van de tumorstatus van dit systeem wordt bereikt door met een kleine chirurgische ingreep de lymfeklier te verwijderen waar de tumor rechtstreeks op draineert (sentinel node, schildwachtklier, eerste-echelonklier, poortwachterklier, voorstopperklier). Metastasen kunnen zo worden aangetoond voordat de klier palpabel wordt. Op deze basis kan belangrijke prognostische informatie worden verkregen. Dit is voor een deel van de patiënten van belang. Het is tot nu toe onduidelijk of door vroegtijdige verwijdering van lymfekliermetastasen overlevingswinst kan worden geboekt.

Techniek

De techniek van sentinel node-biopsie bij melanoompatiënten heeft een snelle ontwikkeling doorgemaakt en het is nu duidelijk hoe de procedure moet worden verricht.²⁻⁴ Meestal gebeurt dit na de diagnostische excisie van de primaire tumor. Preoperatieve lymfoscintigrafie verschaft inzicht in het patroon van de lymfedrainage. Een radioactief gemerkt colloïdaal eiwit wordt toegediend op de plaats waar het melanoom zich bevond. Scintigrafie toont de lymfebaan die de huidzone van het melanoom verbindt met de klier(en) waar deze op draineert. Drainage blijkt nogal variabel te zijn. Lymfoscintigrafie vestigt de aandacht op sentinel nodes die zich in onverwachte klierregio's bevinden of zelfs buiten klierregio's.⁵⁻⁷

De biopsie wordt gecombineerd met de therapeutische excisie van de primaire tumor en kan in dagbehandeling worden uitgevoerd, soms zelfs poliklinisch met behulp van lokale anesthesie. Bij de operatie wordt gebruikgemaakt van een blauwe kleurstof en een gammastralendetector. De ingreep wordt begonnen met het opzoeken van het verbindende lymfevat. Dit wordt vervolgd tot de sentinel node(s). Met de gammastralendetector kan worden onderzocht of de klier het radiofarmacon heeft opgenomen. Ook kunnen hiermee sentinel nodes worden gevonden die geen kleurstof hebben opgenomen.

Het is onbekend wat het optimale tijdsinterval is tussen de diagnostische excisie en de sentinel node-biopsie. Voor een beschrijving van het pathologisch onderzoek wordt verwezen naar *paragraaf 4.1.7*.

Definitie

Hoewel veel aspecten van sentinel node-biopsie bij melanoompatiënten inmiddels duidelijk zijn geworden, resteert nog een aantal belangrijke vragen. Zo is er verwarring ontstaan over welke klier nu eigenlijk sentinel node moet worden genoemd. Morton en Cochran – vormgevers van het moderne sentinel node-concept – definiëren een sentinel node als een lymfeklier waar het primaire melanoom rechtstreeks op draineert: eerste-echelonklier.⁸ Deze definitie geeft het concept van de stapsgewijze metastasering goed weer. In de praktijk is deze definitie echter niet altijd behulpzaam bij het vinden van de klier. Diverse onderzoekers hebben daarom eigen

definities ontwikkeld, vaak ingegeven door de techniek die men hanteert en het specialisme waaruit men afkomstig is. Door hen worden de volgende andere definities gebruikt:⁹

- De sentinel node is de lymfeklier die zich op het lymfoscintigram het dichtst bij het melanoom bevindt;
- De sentinel node is de lymfeklier die het eerst zichtbaar wordt bij lymfoscintigrafie;
- De sentinel node is de klier die het meest intensief kleurt op de lymfoscintigrammen;
- Elke blauwe klier is een sentinel node;
- Elke radioactieve klier is een sentinel node;
- Een sentinel node zendt een zeker aantal malen meer gammastralen uit dan andere klieren of dan (ander) normaal weefsel.

Deze uiteenlopende definities geven aanleiding tot verwarring.¹⁰⁻¹² Het lijkt onverstandig de definitie te baseren op overwegingen die de anatomie of slechts één van de detectietechnieken betreffen en die geen recht doen aan de biologie van de aandoening. De werkgroep prefereert het aanhouden van Morton's definitie omdat die het concept van de sequentiële disseminatie zo fraai weergeeft.¹³ Dit heeft implicaties voor de techniek van de procedure.

In de praktijk wordt de eerste klier die zichtbaar wordt op het scintigram als sentinel node beschouwd en dat geldt tevens voor de eventuele andere klieren waar rechtstreeks een lymfebaan naar toe loopt. Bij de operatie wordt de sentinel node gevonden door het uitprepareren van het blauw gekleurde afferente lymfevat.

Identificatie en gevoeligheid

In vrijwel alle gevallen wordt een radioactieve en blauwe klier gevonden.¹⁴⁻¹⁷ Aanvankelijk leek het een gevoelige methode om lymfeklierdisseminatie aan te tonen. Nu de follow-up langer is, worden minder gunstige resultaten gepubliceerd. Een fout-negatieve bevinding betekent dat zich metastasen manifesteren in een kliergebied waaruit tevoren een tumorvrije sentinel node was verwijderd. Recentelijk gepubliceerde percentages fout-negatieve sentinel node-biopsieën in vooraanstaande instituten zijn 9%,^{18,19} 16%,²⁰ 19%,¹⁷ en 22%.²¹ Een meer recente analyse van het laatste onderzoek liet zien dat het percentage fout-negatieve sentinel node-biopsieën was gestegen tot 27%.³

Fout-negatieve bevindingen kunnen worden veroorzaakt door variabiliteit in de lymfestroom,²² door een onjuiste techniek en door gebrek aan ervaring. De operatie blijkt toch vaak lastiger dan aanvankelijk werd vermoed en er bestaat een duidelijke leercurve. Hoe lang de leerfase moet zijn, is onduidelijk.²³

Voordelen en nadelen

Er wordt aangenomen dat – de in opzet curatief behandelbare – lymfekliermetastasen veelal voorafgaan aan – de bijna altijd dodelijke – hematogene disseminatie. In deze redenering schuilt de potentiële waarde van sentinel node-biopsie. Men hoopt dat lymfeklierdissectie op het moment dat metastasen nog niet palpabel zijn, leidt tot een betere regionale controle en een betere kans op overleving dan wanneer ze wel palpabel zijn. Het is onduidelijk of dat het geval is.^{24,25} De resultaten van het prospectief gerandomiseerd onderzoek naar deze cruciale vraag worden niet voor 2008 verwacht. Het laat zich becijferen dat de absolute winst in overleving

echter maximaal ongeveer 7% kan bedragen.¹⁶ Dit onderzoek betrof patiënten met een melanoom van ten minste 1 mm Breslow-dikte of Clark-niveau IV. Patiënten met dunnere melanomen werden niet onderzocht gezien de geringe kans op lymfekliermetastasen.²⁶

De sentinel node-procedure vergroot de nauwkeurigheid van stadiëren.^{27,28} Recente onderzoeken hebben duidelijk gemaakt dat de tumorstatus van de sentinel node een belangrijke prognostische factor is bij melanoompatiënten die zich presenteren zonder klinisch evidente metastasen.^{16,18,19,29,30} 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.^{18,19} Het belang van de sentinel node voor stadiëring is dan ook groot. In het huidige stadiëringssysteem is hiermee rekening gehouden (zie hoofdstuk 3). In de toekomst kan nadere typering van de tumorcellen in de sentinel node de prognose mogelijk nog preciseren.³¹⁻³³ Naast deze voordelen dient men ook rekening te houden met mogelijk nadelige gevolgen van sentinel node-biopsie. Er is mogelijk een verhoogde frequentie van in-transitmetastasen waargenomen na verwijdering van een sentinel node met tumor.^{18,19} Bovendien treden er zo nu en dan complicaties op, zoals allergische reactie op de gebruikte kleurstof (0,4%), (mild) lymfoedeem (12%) of lymfiefisteling (1,2%).¹⁹

Conclusie

Niveau 3

Er bestaat nog onduidelijkheid over de therapeutische implicaties van een tumor-positieve sentinel node. De sentinel node-procedure verschaft aanvullende prognostische informatie.

C Gershenwald 1998; Jansen 2000; Wagner 2000; Staius Muller 2001

Overige overwegingen

Hoe dikker het melanoom, des te groter de kans op metastasering. Uit recent Nederlands onderzoek blijkt dat bij een Breslow-dikte van minder dan 0,9 mm de kans op het vinden van metastasering te verwaarlozen is. Voor melanomen met een Breslow-dikte van meer dan 4 mm is de kans ongeveer 55%.^{16,34}

Het is nog onbekend of aanvullende operatieve therapie de kans op overleving vergroot bij patiënten met een tumor-positieve sentinel node. Onderzoek hiernaar is gaande, waarbij wordt gerandomiseerd tussen wel en geen regionale klierdissectie.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert sentinel node-biopsie te reserveren voor patiënten die zo goed mogelijk geïnformeerd willen zijn over hun prognose. De sentinel node-procedure behoort niet tot de standaarddiagnostiek. De kleine kans op complicaties, het vrij hoge percentage fout-negatieve bevindingen en de mogelijk verhoogde incidentie van in-transit-metastasen dienen bij de indicatiestelling te worden betrokken.

Literatuur

1. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220:759-67.
2. Nieweg OE, Jansen L, Kroon BBR. Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:520-4.
3. Nieweg OE, Tanis PJ, Rutgers EJT. Summary of the second international sentinel node conference. *Eur J Nucl Med* 2001;28:646-9.
4. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, et al. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000;89:236-41.
5. Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles R. Sentinel nodes. Interval nodes, lymphatic lakes, and accurate sentinel node identification. *Clin Nucl Med* 2000;25:234-6.
6. Roozendaal GK, Vries JDH de, Poll D van, et al. Sentinel nodes outside lymph node basins in melanoma patients. *Br J Surg* 2000;88:305-8.
7. Sumner WE 3rd, Ross MI, Mansfield PF, et al. Implications of lymphatic drainage to unusual sentinel lymph node sites in patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2002;95:354-60.
8. Morton DL, Wen D, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
9. Nieweg OE, Jansen L, Tanis PJ, Vries JDH de, Kroon BBR. Verbeterde prognose van melanoma cutis door schildwachtklierprocedure is nog niet aangetoond. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2001;11:246-8.
10. Morton DL, Bostick PJ. Will the true sentinel node please stand? *Ann Surg Oncol* 1999;6:12-4.
11. Balch CM, Ross MI. Sentinel lymphadenectomy for melanoma – is it a substitute for elective lymphadenectomy? *Ann Surg Oncol* 1999;6:416-7.
12. Thompson JF, Uren RF. What is a 'sentinel' lymph node? *Eur J Surg Oncol* 2000;26:103-4.
13. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BBR. The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001;9:538-41.
14. Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, Hoekstra OS, Hattum LH van, Teule GJ. Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *World J Surg* 1997;21:788-92.
15. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230:453-63.
16. Jansen L, Nieweg OE, Peterse JL, Hoefnagel CA, Valdés Olmos RA, Kroon BBR. Reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma. *Br J Surg* 2000;87:484-9.
17. Harlow SP, Krag DN, Ashikaga T, et al. Gamma probe guided biopsy of the sentinel node in malignant melanoma: a multicentre study. *Melanoma Res* 2001;11:45-55.
18. Vuylsteke RJCLM, Leeuwen PAM van, Staius Muller MG, Gietema HA, Kragt DR, Meijer S. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results. *J Clin Oncol* 2003;21:1057-65.
19. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kroon BBR. A review and evaluation of sentinel node procedures in 250 patients with cutaneous melanoma with a median follow up of six years. *Ann Surg Oncol* 2003;10:681-8.
20. Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. *Ann Surg* 2001;233:250-8.
21. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO melanoma program experience. *Ann Surg Oncol* 2000;7:469-74.

22. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, et al. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 1996;37:972-5.
23. Tanis PJ, Hart AAM, Nieweg OE, Kroon BBR. The illusion of a learning phase for lymphatic mapping. *Ann Surg Oncol* 2002;9:142-7.
24. Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T. Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg* 2002;89:1223-7.
25. Otley CC, Zitelli JA. Review of sentinel lymph node biopsy and systemic interferon for melanoma: promising but investigational modalities. *Dermatol Surg* 2002;26:177-80.
26. Balch CM. Surgical management of regional lymph nodes in cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:511-24.
27. Essner R, Conforti A, Kelley MC, et al. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:442-9.
28. Dessureault S, Soong SJ, Ross MI, et al. Improved staging of node-negative patients with intermediate to thick melanomas (>1 mm) with the use of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2001;8:766-70.
29. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2253-60.
30. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, et al. Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer* 2000;89:453-62.
31. Shivers SC, Wang X, Li W, et al. Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA* 1998;280:1410-5.
32. Nieweg OE. A response to Lee M. Ellis's editorial: A perspective on sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer: the race between surgical technology and molecular oncology. *Ann Surg Oncol* 2001;8:271.
33. Hochberg M, Lotem M, Gimon Z, Shiloni E, Enk CD. Expression of tyrosinase, MIA and MART-1 in sentinel lymph nodes of patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2002;146:244-9.
34. Staius Muller MG, Leeuwen PAM van, Diest PJ va, Vuylsteke RJCLM, Pijpers R, Meijer S. No indication for performing sentinel node biopsy in melanoma patients with a Breslow thickness of less than 0.9 mm. *Melanoma Res* 2001;11:303-7.

4.1.7 Pathologisch onderzoek sentinel node

Op welke wijze dient pathologisch onderzoek van de sentinel node te worden uitgevoerd?

Auteurs: W.J. Mooi, D.J. Ruiter, O.E. Nieweg

Het verrichten van een vriescoupe van een sentinel node bij melanoom is gecontraïndiceerd, vanwege de beperkte gevoeligheid^{1,2} en het aanzienlijke materiaalverlies dat het gevolg is van de vriescoupeprocedure, waardoor bij de definitieve beoordeling op paraffinecoupes metastasen verloren kunnen zijn gegaan. Peroperatieve beoordeling van depreparaten heeft dit laatste nadeel niet, maar is eveneens weinig sensitief.³

Conclusie

Niveau 2	Vriescoupeanalyse van de sentinel node tijdens operatie heeft een sensitiviteit van slechts 38-59%.
	B Koopal 2000; Stojadinovic 2002

Aanbeveling

Peroperatief vriescoupeonderzoek van de sentinel node bij melanoom is gecontraïndiceerd.

Hoewel er histologische verschillen zijn beschreven tussen sentinel nodes en andere klieren van hetzelfde lymfeklierstation,⁴ is niet in een systematisch onderzoek aangetoond dat deze verschillen een betrouwbaar onderscheid mogelijk maken. Het identificeren van de uitgenomen klier als de sentinel node behoort dan ook niet tot de taak van de patholoog.

Er is op dit moment geen internationaal aanvaard protocol voor de wijze van pathologische bewerking van een sentinel node bij melanoom.

De standaardwijze van uitsnijden, voorgeschreven in de Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT),⁵ waarin wordt onderzocht of er een overlevingswinst wordt geboekt door sentinel node-biopsie gevolgd door radicale klierdissectie bij positieve sentinel node, is als volgt.⁶ De lymfeklier wordt na fixatie *in toto* door de grootste diameter gehalveerd, of verdeeld in meer plakken indien de helften te dik zijn om als geheel te worden ingeblokt. Van de helften/plakken worden tien opeenvolgende coupes gesneden; hiervan worden er vier met HE gekleurd en vier gebruikt voor immunohistochemie met antistoffen tegen S-100 en gp-100 (HMB-45) of MART-1 (Melan-A); de resterende twee coupes worden bewaard voor eventuele herhaling van kleuringen bij onduidelijke resultaten. Indien deze tien coupes geen duidelijke diagnose opleveren, worden aanvullende series van tien coupes gesneden en op dezelfde wijze gekleurd. Het standaard snijden van coupes op diepere niveaus van het paraffineblokje maakt geen onderdeel uit van de evaluatie in het kader van dit onderzoek.

Dat aanvullende immunohistochemische evaluatie de gevoeligheid van detectie van kleine aantallen melanoomcellen verhoogt, is aangetoond in diverse goed gecontroleerde onderzoeken.⁷⁻¹¹ In het algemeen wordt gebruikgemaakt van antistoffen tegen S-100, aangevuld met één tegen een meer melanocyt-specifiek antigeen, zoals gp-100 of MART-1. MART-1 verdient bij de immunohistochemische detectie van melanoomcellen in sentinel nodes de voorkeur boven gp-100 vanwege de aangetoonde hogere gevoeligheid.¹²

Conclusie

Niveau 2	Immunohistochemisch onderzoek verhoogt de gevoeligheid van detectie van melanoommetastasen in sentinel nodes.
	B Cochran 1988; Messina 1999; Yu 1999; Baisden 2000

Aanbeveling

Het onderzoek van sentinel nodes vereist, naast haematoxyline- en eosine (HE)-gekleurde coupes, immunokleuringen tegen S-100 en ten minste één aanvullende, meer specifieke marker, waarbij de voorkeur uitgaat naar MART-1.

Discrepante resultaten zijn gerapporteerd met betrekking tot de vraag of het onderzoeken van diepere niveaus van het ingeblokke materiaal de detectie van melanoommetastasen verhoogt. In een vroeg onderzoek vonden Cochran en medewerkers¹³ geen additionele metastasen bij het snijden van seriecoupes van lymfeklieren, waarvan de initiële coupes (HE- en S-100-gekleurd) geen tumor lieten zien. In latere onderzoeken wordt echter wel een hogere incidentie van positieve sentinel nodes gevonden wanneer meerdere niveaus van de sentinel node worden onderzocht¹⁴ of worden aanvullende metastasen gevonden bij diepere doorsnijdingen van de blokjes in combinatie met aanvullende immunohistochemie.¹⁴ Op grond van ervaring met evaluatie van sentinel nodes bij andere tumoren, zoals mammacarcinoom, en theoretische overwegingen moet aannemelijk worden geacht dat het onderzoeken van diepere niveaus leidt tot de detectie van meer metastasen, ook in sentinel nodes van melanoom. Indirecte maar sterke aanwijzingen hiervoor werden ook bij melanoom gevonden door Cook en medewerkers.¹⁵ Uit het laatstgenoemde onderzoek resulteerde de aanbeveling van het onderzoeken van HE-coupes van zes niveaus, elk gescheiden door 50 µm, met aanvullende immunohistochemie (S-100 en een aanvullende marker op een enkel niveau; S-100 immunohistochemie op elk van de zes niveaus). Deze wijze van bewerken werd als standaardprocedure overgenomen door de EORTC.¹⁶

Conclusie

Niveau 2 Er zijn sterke aanwijzingen dat histologisch onderzoek van meerdere niveaus van de sentinel node leidt tot detectie van meer metastasen.

B Yu 1999; Ruiter 2002

Aanbeveling

Het is noodzakelijk meer dan één niveau van de sentinel node te onderzoeken om detectie van melanoommetastasen te optimaliseren. Op dit moment is er nog geen geheel eenduidige uitspraak mogelijk over het optimale aantal te onderzoeken niveaus of over de optimale afstand hiertussen. De werkgroep adviseert om per paraffineblokjes ten minste drie niveaus te onderzoeken, inclusief immunohistochemie van elk van de niveaus; de voorkeur gaat echter uit naar zes niveaus (in aansluiting op de EORTC-richtlijn). De optimale afstand tussen de aangesneden niveaus is afhankelijk van het totale aantal geneden niveaus en varieert van 50 micron bij zes niveaus tot 150 micron bij drie niveaus.

In twee onderzoeken is een inverse relatie aangetoond tussen de grootte van de metastase in de sentinel node en de prognose.^{17,18} In deze beide onderzoeken werden sentinel nodes in 1 mm

dikke plakjes (in plaats van de gebruikelijke 2-3 mm dikke plakjes) gelamelleerd. Dit verhoogt de bewerkelijkheid, omdat 1 mm dikke plakjes moeilijk uit de losse hand te snijden zijn en in geval van grote (vervette) lymfeklieren resulteren in grote aantallen weefselblokjes.

Conclusie

Niveau 2 Er zijn aanwijzingen dat metingen van het aantal en de grootte van metastasen in sentinel nodes bij melanoom prognostisch relevante informatie opleveren. De therapeutische relevantie van het meten van het aantal en de grootte van metastasen in sentinel nodes is echter vooralsnog onduidelijk.

B Starz 2000; Ranieri 2002

Aanbeveling

In afwachting van de benodigde duidelijkheid over een eventuele therapeutische relevantie is er geen noodzaak om het aantal en de grootte van melanoommetastasen in sentinel nodes te meten.

Detectie van mRNA van melanocytair differentiatiegeenen, zoals gp-100, MART-1 en tyrosinase – als indicatie van de aanwezigheid van melanoomcellen – is mogelijk met behulp van RT-PCR.¹⁹⁻²⁴ De significante correlatie van testuitkomsten met parameters (dikte, ulceratie) van de primaire tumor en met overleving wijzen erop dat vermoedelijk veelal inderdaad het positieve testsignaal afkomstig is van metastatische melanoomcellen. De techniek is niet algemeen toegankelijk. Sensitiviteit en specificiteit van de PCR-gebaseerde tumorceldetectie zijn echter zeker niet volledig; naevuscellen in lymfeklieren vormen een belangrijke bron van fout-positiviteit.²⁵ Weefsel benut voor RT-PCR onderzoek gaat verloren voor de microscopische evaluatie, zodat er geen controle van het RT-PCR-testresultaat in hetzelfde weefsel mogelijk is en er geen mogelijkheid is om een fout-positieve testuitslag te herkennen en te corrigeren.

Conclusie

Niveau 3 Niet-morfologische methoden van detectie van melanoommetastasen zoals RT-PCR leveren soms fout-positieve resultaten op, die niet als zodanig herkenbaar zijn.

B Gutzmer 2002

Aanbeveling

De sentinel node dient *in toto* gefixeerd en volledig voor microscopisch histopathologisch onderzoek te worden verwerkt.

Literatuur

1. Stojadinovic A, Allen PJ, Clary BM, Busam KJ, Coit DG. Value of frozen-section analysis of sentinel lymph nodes for primary cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 2002;235:92-8.
2. Koopal SA, Tiebosch AT, Albertus PD, Plukker JT, Schraffordt KH, Hoekstra HJ. Frozen section analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients. *Cancer* 2000;89:1720-5.
3. Creager AJ, Shiver SA, Shen P, Geisinger KR, Levine EA. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology. *Cancer* 2002;94:3016-22.
4. Cochran AJ, Morton DL, Stern S, Lana AM, Essner R, Wen DR. Sentinel lymph nodes show profound downregulation of antigen-presenting cells of the paracortex: implications for tumor biology and treatment. *Mod Pathol* 2001;14:604-8.
5. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230:453-63.
6. Cochran AJ. Surgical pathology remains pivotal in the evaluation of 'sentinel' lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1169-72.
7. Cochran AJ, Wen DR, Morton DL. Occult tumor cells in the lymph nodes of patients with pathological stage I malignant melanoma. An immunohistological study. *Am J Surg Pathol* 1988;12:612-8.
8. Messina JL, Glass LF, Cruse CW, Berman C, Ku NK, Reintgen DS. Pathologic examination of the sentinel lymph node in malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:686-90.
9. Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, Gadd MA, Cosimi AB, Sober AJ, et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999;86:617-27.
10. Baisden BL, Askin FB, Lange JR, Westra WH. HMB-45 immunohistochemical staining of sentinel lymph nodes: a specific method for enhancing detection of micrometastases in patients with melanoma. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1140-6.
11. Shidham VB, Qi DY, Acker S, Kampalath B, Chang CC, George V, et al. Evaluation of micrometastases in sentinel lymph nodes of cutaneous melanoma: higher diagnostic accuracy with Melan-A and MART-1 compared with S-100 protein and HMB-45. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1039-46.
12. Mahmood MN, Lee MW, Linden MD, Nathanson SD, Hornyak TJ, Zarbo RJ. Diagnostic value of HMB-45 and anti-melanin A staining of sentinel lymph nodes with isolated positive cells. *Mod Pathol* 2002;15:1288-93.
13. Cochran AJ, Wen DR, Morton DL. Occult tumor cells in the lymph nodes of patients with pathological stage I malignant melanoma. An immunohistological study. *Am J Surg Pathol* 1988;12:612-8.
14. Ruiter DJ, Spatz A, Oord JJ van den, Cook MG. Pathologic staging of melanoma. *Semin Oncol* 2002;29:370-81.
15. Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, Gadd MA, Cosimi AB, Sober AJ, et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999;86:617-27.
16. Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiter DJ, Spatz A, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003;200:314-9.
17. Starz H, Balda BR, Kramer KU, Buchels H, Wang H. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 2001;91:2110-21.
18. Ranieri JM, Wagner JD, Azuaje R, Davidson D, Wenck S, Fyffe J, et al. Prognostic importance of lymph node tumor burden in melanoma patients staged by sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:975-81.
19. Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass LF, et al. Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA* 1998;280:1410-5.
20. Blaheta HJ, Schitteck B, Breuninger H, Sotlar K, Ellwanger U, Thelen MH, et al. Detection of melanoma micrometastasis in sentinel nodes by reverse transcription-polymerase chain reaction correlates with tumor thickness and is predictive of micrometastatic disease in the lymph node basin. *Am J Surg Pathol* 1999;23:822-8.
21. Li W, Stall A, Shivers SC, Lin J, Haddad F, Messina J, et al. Clinical relevance of molecular staging for melanoma: comparison of RT-PCR and immunohistochemistry staining in sentinel lymph nodes of patients with melanoma. *Ann Surg* 2000;231:795-803.
22. Blaheta HJ, Paul T, Sotlar K, Maczey E, Schitteck B, Paul A, et al. Detection of melanoma cells in sentinel lymph nodes, bone marrow and peripheral blood by a reverse transcription-polymerase chain reaction assay in patients with primary cutaneous melanoma: association with Breslow's tumour thickness. *Br J Dermatol* 2001;145:195-202.
23. Palmieri G, Ascierto PA, Cossu A, Mozzillo N, Motti ML, Satriano SM, et al. Detection of occult melanoma cells in paraffin-embedded histologically negative sentinel lymph nodes using a reverse transcriptase polymerase chain reaction assay. *J Clin Oncol* 2001;19:1437-43.
24. Hochberg M, Lotem M, Gimon Z, Shiloni E, Enk CD. Expression of tyrosinase, MIA and MART-1 in sentinel lymph nodes of patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2002;146:244-9.
25. Gutzmer R, Kaspari M, Brodersen JP, Mommert S, Volker B, Kapp A, et al. Specificity of tyrosinase and HMB45 PCR in the detection of melanoma metastases in sentinel lymph node biopsies. *Histopathology* 2002;41:510-8.

4.1.8 Aanvullend onderzoek

Heeft het verrichten van aanvullend onderzoek (anders dan het sentinel node-onderzoek) na diagnose van een gelokaliseerd (AJCC-stadium I en II) melanoom invloed op de prognose?

Auteurs: W. Bergman, W.H.J. Kruit, O.E. Nieweg, B.B.R. Kroon

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij veel vormen van kanker vindt na het stellen van de diagnose een stadiëring plaats op grond waarvan het therapeutisch beleid wordt vastgesteld.

De vraag is nu of het voor de prognose en therapie zinvol is bij melanomen op klinische gronden gestadieerd als AJCC-stadium I en II, nog aanvullend onderzoek naar subklinische metastasen te doen, zoals bloedonderzoek of beeldvormend onderzoek (echografie, röntgenfoto's van de thorax, CT-scan, PET-scan).

Geen enkel onderzoek geeft rechtstreeks antwoord op de bovengestelde vraag, en bovendien heeft geen enkel wetenschappelijk onderzoek 'een betere prognose' als uitkomstvariabele.

Wel heeft een groot deel van de gevonden onderzoeken betrekking op de detectie van metastasen in het algemeen en niet specifiek als initiële stadiëring.

Een groot Duits retrospectief cohortonderzoek³ geeft specifieke informatie over de initiële stadiëring van 661 melanoompatiënten (630 stadium I en II, 27 stadium III, 4 stadium IV). Er werden in totaal 31 (lokalisaties met) metastasen gevonden. In dit onderzoek werd 74% (23 van de 31) van de metastasen ontdekt door middel van lichamelijk onderzoek, 16% (5 van de 31) werd aanvullend ontdekt na echografisch onderzoek van de lymfeklieren, 2 van de 31 werden gevonden na echografisch onderzoek van de buik en 1 van de 31 werd gevonden door middel van röntgenfoto's van de thorax.³ Omdat het hier retrospectief onderzoek betreft, heeft deze publicatie een betrekkelijk lage bewijskracht.

Uit een Italiaans prospectief onderzoek met een andere vraagstelling² kan worden afgeleid dat in een onderzoek van 125 patiënten met klinisch stadium I-melanoom (> 1 mm) 12 positieve lymfeklieren (10%) werden gevonden door middel van echografie. Bij sentinel node onderzoek werden vervolgens 31 positieve lymfeklierregio's vastgesteld, hetgeen een sensitiviteit van 39% opleverde voor echografie in deze setting.

Uit een Duits onderzoek¹ bleek dat palpatie van lymfeklieren bij 68 van 238 histologisch bevestigde positieve lymfeklieren (28%) fout-negatief was geweest. De klieren waren wel gevonden met echografie. Dit onderzoek betrof echter melanoompatiënten tijdens follow-up. De laatste twee genoemde onderzoeken hebben ook een geringe bewijskracht, omdat de vraagstelling van deze paragraaf niet rechtstreeks het onderwerp van onderzoek is geweest.

Een systematische review⁷ over het nut van PET-scanonderzoek bij melanoompatiënten in het algemeen concludeerde dat de sensitiviteit van PET-scanonderzoek varieert tussen 74 en 100% en de specificiteit tussen 67 en 100%. Een lagere opbrengst werd gevonden in de groep melanomen met een Breslow-dikte onder 1,5 mm: 50% sensitiviteit, 87% specificiteit.⁵ Een eerdere Nederlandse meta-analyse concludeerde dat alleen al door de slechte methodologie van de publicaties geen conclusie kan worden getrokken over het nut van PET-scans bij melanoompatiënten.⁸

Conclusie

Niveau 3	In de literatuur is geen bewijs te vinden voor het nut van aanvullend beeldvormend- en laboratoriumonderzoek voor initiële stadiëring van melanoom. Evenmin is er bewijs voor een overlevingsvoordeel door aanvullend stadiëringsonderzoek.
	<i>C Hofmann 2002</i>

Overige overwegingen

Indien aanvullend onderzoek wordt verricht, dient rekening te worden gehouden met het feit dat fout-positieve bevindingen relatief vaker optreden bij slecht geïndiceerde onderzoeken en vaker bij melanoompatiënten met een gunstige stadiëring (IA, IB, IIA). De onrust voor patiënten bij fout-positieve bevindingen weegt niet op tegen de zeer lage kans toch verdere uitbreiding van de ziekte te detecteren.

Aanbeveling

Aanvullend initieel stadiëringsonderzoek is niet standaard geïndiceerd bij een patiënt met een klinisch gelokaliseerd melanoom. Uiteraard dient op indicatie aanvullend onderzoek plaats te vinden, bijvoorbeeld lymfeklierechografie bij onzekere bevindingen bij palpatie van de lymfekliergebieden.

Literatuur

- Blum A, Schlagenhauff B, Stroebel W, et al. Ultrasound examinations of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;88:2534-9.
- Rossi CR, Mocelin S, Scagnet B, et al. The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before sentinel node biopsy in melanoma patients. *J Surgical Oncology* 2003;83:80-4.
- Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. Primary staging and follow-up in melanoma patients – Monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002;15(87):2-157.
- Jenicke L, Klutman S, Bohuslavizki KH, Neuber K, Altenhoff J, Wedler J, et al. Conventional staging and F-FDG-PET staging of malignant melanoma. *Radiol Oncol* 2001;35:2-103+105.
- Acland KM, O'Doherty MJ, Russel-Jones R. The value of positron emission tomography scanning in the detection of subclinical metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:606-11.
- Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman JJ, III, Saxman S, Hutchins G, et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 1999;17:1508-15.
- Prichard RS, Hill AD, Skehan SJ, O'Higgins NJ. Positron emission tomography for staging and management of malignant melanoma. *Br J Surg* 2002;89:389-96.
- Mijnhout GS, Hoekstra OS, Tulder MW van, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 2001;91:1530-42.
- Belhocine T, Pierard G, Labrassine M de, Lahaye T, Rigo P. Staging of regional nodes in AJCC stage I and II melanoma: 18FDG PET imaging versus sentinel node detection. *Oncologist* 2002;7:271-78.

4.2 Gelokaliseerde ziekte: beleid en behandeling

4.2.1 Therapeutische re-excisie

Wat is de aanbevolen marge van therapeutische re-excisie van een primair melanoom?

Auteurs: B.B.R. Kroon, O.E. Nieweg, H.J. van der Rhee, L.A.E. Woerdeman

De definitieve behandeling van het melanoom van de huid wijkt af van die van andere huidmaligniteiten (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom). De reden hiervoor is dat bij melanoom satellieten kunnen voorkomen die klinisch niet altijd waarneembaar zijn. Omdat deze satellieten zich in de onmiddellijke nabijheid van de primaire tumor bevinden, dient na de diagnostische excisie een therapeutische re-excisie (= definitieve excisie) te worden uitgevoerd met als doel eventueel aanwezige satellieten te verwijderen. De kans op (micro-) satellieten is groter naarmate de Breslow-dikte toeneemt.^{1,2}

Anesthesie

De therapeutische re-excisie kan, evenals de diagnostische excisie, veelal plaatsvinden met gebruikmaking van lokale infiltratie-anesthesie: bijvoorbeeld een 'field block'. Narcose en klinische opname vinden meestal plaats wanneer het defect na re-excisie naar verwachting niet primair kan worden gesloten.

Marge van de omgevende huid

Voor *in situ* melanomen zijn geen vergelijkende onderzoeken voorhanden. Meestal wordt therapeutische re-excisie met een marge van 0,5 cm normale huid rondom de laesie of de wond van de diagnostische excisie geadviseerd;³ dit om er zeker van te zijn dat de eventueel aanwezige lentigineuze component radicaal wordt verwijderd. De werkgroep adviseert de re-excisie uit te voeren met medenemen van enige subcutis.

Conclusie

Niveau 4	Voor een <i>in situ</i> melanoom lijkt bij de therapeutische re-excisie een marge van 0,5 cm adequaat.
	D NIH 1992

Voor infiltrerende melanomen hangt de keuze van de marge af van de dikte van de tumor (gemeten in millimeters volgens Breslow). Voor melanomen tot en met een dikte van 4 mm verschaften vijf prospectieve gerandomiseerde onderzoeken gegevens.⁴⁻⁸ In een onderzoek onder auspiciën van het *WHO Melanoma Programme* werden patiënten met een melanoom van maximaal 2 mm dikte gerandomiseerd tussen twee behandelingsmogelijkheden: re-excisie met een marge van 1 cm of met een marge van minimaal 3 cm.⁴ De conclusies van dit onderzoek zijn dat het ziektevrije interval en de overleving in beide groepen niet significant verschillen. Lokale recidivering werd iets vaker gezien in de groep die een krappe excisie onderging. Patiënten met dezelfde Breslow-dikte werden ook bestudeerd in een Frans onderzoek,⁵ waarbij randomisatie plaatsvond tussen re-excisie met een marge van 2 cm en met een marge van 5 cm. Ook hier werd tussen beide groepen geen significant verschil gevonden wat betreft overleving en ook niet wat betreft lokale recidivering. In een derde onderzoek, dat in Zweden werd uitgevoerd, werden patiënten met een melanoom dikker dan 0,8 mm en maximaal 2 mm gerandomiseerd tussen re-excisie met een marge van 2 cm en een marge van 5 cm.⁶ Er waren geen verschillen tussen beide groepen in overleving, optreden van lokale recidieven en in-transitmetastasen. In een vierde onderzoek, dat voornamelijk in de Verenigde Staten plaatsvond, werden patiënten met melanomen van 1 mm dikte tot en met 4 mm dikte gerandomiseerd tussen re-excisie met een marge van 2 cm of met een marge van 4 cm rondom de wond van de diagnostische excisie.⁷ Wederom werd er geen verschil gevonden in overleving en lokale recidivering. Een vijfde onderzoek, waarvan de gegevens onlangs beschikbaar zijn komen, werd in Groot-Brittannië uitgevoerd.⁸ In dit onderzoek vond bij patiënten met een melanoom van 2 mm of dikker randomisatie plaats tussen excisie met een marge van 1 cm en met een marge 3 cm. Bij patiënten die een krappe excisie ondergingen, traden meer locoregionale recidieven, met name lymfekliermetastasen, op. Er was echter geen overlevingsverschil tussen beide groepen. Ook meta-analysen

toonden geen statistisch significant overlevingsvoordeel van ruime re-excisie ten opzichte van krappere re-excisie.^{9,10}

Conclusies

Niveau 1	Voor melanomen met een Breslow-dikte tot en met 2 mm geeft therapeutische re-excisie met ruime marges van 3-5 cm geen betere overleving dan re-excisie met krappe marges van 1 of 2 cm.
	A1 Lens 2002; Haigh 2003
Niveau 3	Voor melanomen met een Breslow-dikte meer dan 2 mm en maximaal 4 mm geeft therapeutische re-excisie met een marge van 4 cm geen betere overleving dan re-excisie met een marge van 2 cm.
	A2 Balch 1993

Bij melanomen dikker dan 4 mm volgens Breslow is vaak sprake van hematogene disseminatie en wordt de prognose veel meer hierdoor bepaald dan door de kans op een lokaal recidief. Om onnodige mutilatie te voorkomen lijkt een marge van 2 cm adequaat voor deze patiënten. Dit laatste wordt gesteund door de uitkomsten van recente retrospectieve onderzoeken.^{11,12}

Conclusie

Niveau 3	Voor een melanoom met een Breslow-dikte meer dan 4 mm lijkt een marge van 2 cm adequaat.
	C Heaton 1998; Ng 2002

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat krappere marges dan in de aanbeveling weergegeven, overwogen moeten worden wanneer het excisie betreft van melanomen die gelokaliseerd zijn op cosmetisch of functioneel belangrijke plaatsen. Voor melanomen gelokaliseerd op vingers of tenen is echter nogal eens amputatie nodig van de desbetreffende vinger of teen. Amputatie van een vinger hoeft echter vaak niet volledig te zijn, met name niet bij subunguale melanomen.

Aanbeveling

Bij de therapeutische re-excisie van een melanoom worden de volgende marges normale huid rondom de biopsiewond geadviseerd:

- *in situ* melanoom: 0,5 cm;
- Breslow-dikte tot en met 2 mm: 1 cm;
- Breslow-dikte meer dan 2 mm: 2 cm.

Diepte van de excisie

Er zijn in de literatuur geen duidelijke gegevens beschikbaar die aangeven tot hoe diep de excisie moet plaatsvinden. De werkgroep adviseert de therapeutische re-excisie tot aan de onderliggende fascie te verrichten. Tevens is het advies wanneer de subcutis dun is, de fascie te excideren. Ook indien bij de diagnostische excisie de fascie *à vue* is geweest, is het advies de fascie mee te verwijderen.

Sluiten of bedekken van het defect

Vanuit cosmetisch en functioneel oogpunt verdient primair sluiten van het defect de voorkeur. Meestal is dat mogelijk. Zo nodig wordt de huid over enige afstand ondermijnd om dit te bewerkstelligen. Een nieuwe techniek is 'skin stretching', waardoor wonden primair kunnen worden gesloten waarvoor anders een vrij huidtransplantaat nodig zou zijn geweest.^{13,14}

Indien primaire sluiting niet mogelijk is, kan gebruik worden gemaakt van een vrij huidtransplantaat of van een lokale weefselverplaatsing om het defect te bedekken. Met name op cosmetisch of functioneel belangrijke plaatsen is een lokale weefselverplaatsing soms een optie.

Over de keuze tussen een ipsilaterale of een contralaterale donorplaats voor een vrij huidtransplantaat bij een patiënt met een melanoom op een extremiteit is geen op onderzoeksresultaten gebaseerd advies mogelijk.

Literatuur

- Day CL, Harrist TJ, Gorstein F, Sober AJ, Lew RA, Friedman RJ, et al. Malignant melanoma. Prognostic significance of 'microscopic satellites' in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg* 1981;194:108-12.
- Kelly JW, Sagebiel RW, Calderon W, Murillo L, Dakin RL, Blois MS. The frequency of local recurrence and microsatellites as a guide to reexcision margins for cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 1984;200:759-63.
- NIH Consensus Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992;268:1314-9.
- Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438-41.
- Kayat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1 mm thick). Long-term results of a large European multicentric phase III study. *Cancer* 2003;97:1941-6.
- Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2002;89:1495-501.
- Balch CM, Soong S-J, Smith T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:101-8.
- Thomas JM, Newton-Bishop JA. Surgical margin excision width in high risk (minimum depth 2 mm) cutaneous malignant melanoma: A randomized trial of 1 cm versus 3 cm excision margins in 900 patients. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 2002;1358:34a.
- Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton Bishop JA. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma. A systematic review of randomized controlled trials comparing narrow versus wide excision. *Arch Surg* 2002;137:1101-5.

- Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2003;46:419-26.
- Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (> 4mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998;5:322-8.
- Ng AK, Jones WO, Shaw JH. Analysis of local recurrence and optimizing excision margins for cutaneous melanoma. *Br J Surg* 2002;88:137-42.
- Petro JA, Niazi ZB. Immediate skin expansion: an old concept by a novel and inexpensive technique. *Ann Plast Surg* 1996;36:479-84.
- Melis P, Bos KE, Horenblas S. Primary skin closure of a large groin defect after inguinal lymphadenectomy for penile cancer using a skin stretching device. *J Urol* 1998;159:185-7.

4.2.2 Pathologisch onderzoek van re-excisiepreparaten huid

Auteur: W.J. Mooi

Macroscopisch onderzoek

Inspectie

Gelet wordt op:

- de plaats en afmetingen van het litteken;
- de relatie van het litteken tot de sneevlakken (in het oppervlakteniveau en in de diepte);
- eventuele afwijkingen van de huid en subcutis in samenhang met het litteken;
- eventuele bijkomende afwijkingen van de huid en subcutis.

Uitsnijden

Het preparaat wordt na fixatie dwarsgelamelleerd in plakjes van ongeveer 2 mm en zorgvuldig geïnspecteerd op het voorkomen van haardvormige veranderingen.

De uitgebreidheid van de bewerking van het excisiepreparaat is afhankelijk van de radicaliteit van de primaire excisie. Indien deze radicaal was en geen haardvormige afwijkingen worden geïdentificeerd in het re-excisiepreparaat, kan worden volstaan met het uitnemen van een drietal plakjes uit het litteken.

Bij histopathologisch onderzoek van re-excisiepreparaten na volledige diagnostische excisie van melanoom wordt slechts zelden een tumorresidu aangetoond. Het nemen van vele blokjes van dergelijke preparaten heeft een zeer lage 'opbrengst'. In een systematisch onderzoek van 219 re-excisies (gemiddeld aantal blokjes: 3, 'range': 1 tot 12) werd geen relatie gevonden tussen het aantal uitgenomen blokjes en de kans op detectie van melanoomresidu.¹

Conclusie

Niveau 3

Er is geen relatie aangetoond tussen het aantal uitgenomen blokjes en de kans op detectie van melanoomresidu na volledige diagnostische excisie.

C Martin 1998

In geval van irradicaliteit, of twijfel over de radicaliteit, van de primaire excisie worden plakjes van de zijranden en bodem afgenomen, zoals vermeld bij de pathologische bewerking van de diagnostische excisie. De plakjes uit het litteken worden voorzien van een onderverdeling totaal ingesloten.

Haardvormige afwijkingen, in samenhang met het litteken of op afstand ervan, worden altijd ingesloten.

Microscopisch onderzoek

Gelet wordt op de eventuele aanwezigheid van melanoomcellen in de epidermis, dermis en subcutis, met speciale aandacht voor het weefsel in en rond het litteken.

Aanbeveling

- Onderzoek van drie blokjes van het litteken in re-excisiepreparaten van de huid/subcutis na volledige excisie van melanoom is voldoende.
- Indien het melanoom bij diagnostische excisie onvolledig verwijderd werd, is volledige inbedding van het litteken, bij vinden van tumorresidu gevolgd door snijrandonderzoek van de re-excisie, vereist.
- Pigmentlaesies of andere haardvormige afwijkingen dienen altijd histologisch onderzocht te worden.

Diagnosetekst

Vermeld worden:

- de lokalisatie van de re-excisie;
- de eventuele aanwezigheid van resterend melanoomweefsel;
- de plaats van dit residu, dat wil zeggen in het litteken of (micro)satellieten op afstand hiervan;
- de aan- of afwezigheid van melanoomcellen in de snijvlakken.

Literatuur

1. Martin HM, Birkin AJ, Theaker JM. Malignant melanoma re-excision specimens – how many blocks? *Histopathology* 1998;32:362-7.

4.2.3 Curatieve radiotherapie

Auteur: C.C.E. Koning

Curatieve bestraling komt in aanmerking bij patiënten met een primair melanoom of een lentigo maligna (m. Dubreuhl) bij wie curatieve resectie niet mogelijk of niet wenselijk wordt geacht of wanneer de patiënt een chirurgische ingreep weigert. Ook patiënten met tumorpositieve lymfeklieren, indien chirurgie niet mogelijk is of geweigerd wordt, komen hiervoor in aanmerking. Verschillende schema's worden geadviseerd: 9 x 5 Gy, 2 fracties per week; 5-6 x

6 Gy, 1-2 fracties per week; ≥ 50 Gy, 5 fracties van 2 Gy per week.¹⁻³ De keuze is afhankelijk van de tumorlokalisatie en het volume bestraald gezond weefsel.

Literatuur

1. Harwood AR, Cummings BJ. Radiotherapy for malignant melanoma: a re-appraisal. *Cancer Treat Rev* 1981;8:271-82.
2. Sause WT, Cooper JS, Rush MD, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;20:429-32.
3. Trott KR. The optimal radiation dose per fraction for treatment of malignant melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:905-7.

4.2.4 Adjuvante (systemische) behandeling

Dit onderwerp wordt besproken in *paragraaf 5.3.3*.

Hoofdstuk 5

Onbekende primaire tumor, lokaal recidief en regionale ziekte

5.1 Onbekende primaire tumor: diagnostiek, stadiëring en behandeling

Auteurs: O.E. Nieweg, B.B.R. Kroon

Incidentie en diagnose

Melanoompatiënten presenteren zich in 5-10% 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. Bij een ander deel van de patiënten wordt anamnestic geen bijbehorende primaire tumor gevonden.

Inspectie van de regionale huid en biopsie van suspecte laesies zijn aangewezen. Kennis van de lymfedrainage 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 ophthalmoscopie en endoscopie, levert zelden iets op en is niet nodig. Een uitzondering zijn patiënten met metastasering in de lever. Gezien de grote kans op levermetastasen bij oogmelanoom is bij hen ophthalmoscopie juist wel aangewezen.

De helft van de metastasen bevindt zich in een lymfeklier, meestal in de oksel. Ongeveer 40% bevindt zich in de subcutis, de rest in de huid en in inwendige organen. Er is niet noodzakelijkerwijs sprake van een metastase afkomstig van een huidmelanoom. Ook in de tractus digestivus en in lymfeklieren komen normaal pigmentcellen voor die kunnen ontaarden.

In tegenstelling tot wat vaak wordt aangenomen, is de prognose van patiënten met een onbekende primaire tumor niet slechter dan die van patiënten met vergelijkbare metastasen van een bekende primaire tumor. In opzet curatieve behandeling is aangewezen indien het gaat om tumoruitingen in de huid, subcutis of lymfeklieren (zie *paragraaf 5.2*). Onderzoek naar viscerale metastasering is bij hen meestal niet nodig. Immers, ook in geval van viscerale metastasering zal het proces vaak toch worden verwijderd om problemen als ulceratie, bloedingen of zenuw-ingroei ter plaatse te voorkomen.

Beperkte viscerale metastasering kan ook chirurgisch worden behandeld, met name indien deze gelokaliseerd is in de long of de tractus digestivus. Hoewel genezing zeldzaam is, is er een kleine groep patiënten bij wie het nastreven daarvan een reële mogelijkheid is. Zorgvuldige stadiëring is dan wel aangewezen (zie *paragraaf 6.2.2*).

5.2 Lokaal recidief en regionale ziekte: diagnostiek en stadiëring

Auteurs: O.E. Nieweg, B.B.R. Kroon

Incidentie en diagnose

Lokaal recidief, satellietmetastasen en in-transitmetastasen komen elk bij een paar procent van de patiënten voor. De kans op lymfekliermetastasen bedraagt ongeveer 20%. In opzet curatieve behandeling is in deze situaties mogelijk. Patiënten worden daarom geïnstrueerd naar deze metastasen te zoeken. Ook bij eventuele controlebezoeken wordt in het bijzonder aandacht besteed aan de plaats van de oorspronkelijke tumor en het betreffende gebied waarvan de lymfe draineert op dezelfde klierregio als de primaire tumor. Bij de anamnese informeert men naar vlekjes en knobbeltjes in dit gebied. Zulke afwijkingen zijn goed toegankelijk voor lichamelijk onderzoek. Men dient zich bewust te zijn van het specifieke metastaseringspatroon van melanoom. Met ervaring zal men dermale satellietmetastasen vaak al herkennen als ze nauwelijks groter zijn dan een millimeter. In-transitmetastasen komen vaak voor in het verloop van de lymfebanen en men dient dus te weten waar deze zich bevinden. Lokaal recidief, satellietmetastasen en in-transitmetastasen zijn niet altijd donker van kleur. Het lymfekliergebied wordt gepalpeerd en tevens de recentelijk bekend geworden andere locaties waar regionale lymfeklieren zich kunnen bevinden.¹ Bij dubieuze bevindingen bij lichamelijk onderzoek kan men de diagnostiek uitbreiden met echografie en dunnaaldpunctie van een verdacht ruimte-innemend proces voor cytologisch onderzoek.

Stadiëring

Het bevestigen van de diagnose door middel van pathologieonderzoek is wenselijk indien een ingrijpende behandeling wordt overwogen. Onderzoek naar hematogene metastasering is meestal niet nodig. Immers, ook in geval van hematogene metastasering zal een lokaal recidief of een regionale tumoruiting vaak toch worden verwijderd om problemen zoals ulceratie, bloedingen of zenuwingroei ter plaatse te voorkomen.

Literatuur

1. Roozendaal GK, Vries JDH de, Poll D van, Jansen L, Schraffordt Koops H, Nieweg OE, Kroon BBR. Sentinel nodes outside lymph node basins in melanoma patients. *Br J Surg* 2000;88:305-8.

5.3 Lokaal recidief en regionale ziekte: beleid en behandeling

Auteurs: O.E. Nieweg, B.B.R. Kroon

Beleid

Bij lokaal recidief, satellietmetastasen, in-transitmetastasen en regionale lymfekliermetastasen is in opzet curatieve behandeling mogelijk. Indien er sprake is van een beperkte levensverwachting, kan men overwegen een afwachtende houding aan te nemen of de operatie minder uitgebreid te doen plaatsvinden.

Behandeling

De behandeling van locoregionale ziekte is bij voorkeur chirurgisch. Lokaal recidief, satellietmetastasen en in-transitmetastasen worden zo mogelijk geëxideerd met een marge van 1 cm. Geïsoleerde regionale perfusie kan worden overwogen bij tumormanifestaties op extremiteiten met een groot risico van recidivering. Uitgebreide locoregionale ziekte aan een extremiteit wordt eveneens bij voorkeur behandeld door middel van geïsoleerde regionale perfusie. Voor een meer gedetailleerde beschrijving van indicaties, techniek en resultaten van deze behandeling wordt de lezer verwezen naar het betreffende hoofdstuk.

Radiotherapie is een optie indien om medische of technische redenen operatie niet mogelijk is. Toevoeging van hyperthermie aan radiotherapie verbetert de lokale controle bij een lokaal recidief of huidmetastasering.¹ Cryochirurgie, elektrocoagulatie, laser, intralesionale toediening van Bacille Calmette-Guérin (BCG) of dinitrochlorobenzeen (DNCB) kan worden toegepast bij de palliatieve behandeling van talrijke (sub)cutane metastasen.²

Bij palpabele regionale lymfekliermetastasering is er een kans van 80% dat er ook niet-palpabele klieren zijn aangetast. Daarom wordt een therapeutische regionale lymfeklierdissectie verricht, waarbij het regionale kliergebied in zijn geheel wordt verwijderd. Het is onjuist alleen de palpabele klier(en) te verwijderen. Radiotherapie is een optie indien operatie niet mogelijk is. Radiotherapie na lymfeklierdissectie wordt overwogen bij krappe resectiemarges, bij uitgebreide tumorgroei en bij extracapsulaire tumorgroei (zie *paragraaf* 5.3.2).

Operatietechniek

Een therapeutische halsklierdissectie dient te bestaan uit de verwijdering van de submentale en submandibulaire klieren (niveau I), de hoog-, midden- en laag-jugulaire klieren (niveau II -IV) en de klieren in de achterste halsdriehoek (niveau V). Bij uitgebreide lymfekliermetastasen wordt een radicale halsklierdissectie uitgevoerd. In andere gevallen kan worden volstaan met een gemodificeerd radicale procedure. Bij deze laatste ingreep worden de musculus sternocleidomastoïdeus en/of de vena jugularis interna en/of de nervus accessorius gespaard. Indien de lymfeklieren in en rondom de glandula parotidea tot het drainagegebied van de primaire tumor behoren, dient 'en bloc' met de dissectie een subtotaal parotidectomie te worden verricht met sparen van de nervus facialis. Bij melanomen die gelokaliseerd zijn op het achterhoofd en in de nek, worden de retro-auriculare en suboccipitale klieren verwijderd, samen met de klieren van niveau II, III, IV en V (posterolaterale halsklierdissectie).

In de oksel wordt steeds een complete klierdissectie verricht (Bergniveau I, II, III). Bijna steeds zullen hierbij de nervus thoracalis longus, de nervus thoracodorsalis en de arteria en vena subscapularis kunnen worden gespaard. Bij uitgebreide kliermetastasering in de axilla kan de musculus pectoralis minor met het preparaat mee worden verwijderd. Uitbreiding van metastasering naar supraclaviculair geschiedt via de klieren die ventraal en dorsaal van de vena axillaris gelegen zijn. Ook deze kunnen mede worden verwijderd.

Bij een liesklierdissectie worden zowel de femoro-inguïnale klieren als de klieren langs de arteria en vena iliaca externa (tot de iliacabifurcatie en zo nodig tot de aortabifurcatie) verwijderd, samen met de klieren langs de arteria, vena en nervus obturatorius.

Literatuur

- Overgaard J, Gonzales Gonzales D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Lancet*.1995;345:540-3.
- Strobbe LJA, Hart AAM, Rümke Ph, Israels SP, Nieweg OE, Kroon BBR. Topical dinitrochlorobenzene combined with systemic dacarbazine in the treatment of recurrent melanoma. *Melanoma Research* 1998;7:507-12.

5.3.1 Pathologisch onderzoek van lymfeklierdissectiepreparaten

Auteur: W.J. Mooi

Macroscopisch onderzoek

Inspectie

Afhankelijk van de lokalisatie van de primaire tumor betreft het een hals-, oksel- of liesklierdissectiepreparaat. De verschillende regio's van het preparaat worden gemarkeerd; de meest distale klier wordt afzonderlijk aangegeven. Deze topografische indeling wordt vermeld op het aanvraagformulier, en de verschillende regio's worden benoemd. Bij de macroscopische beschrijving wordt speciaal gelet op:

- de maximale afmeting en plaats van de vergroot lijkende lymfeklieren;
- de beweeglijkheid van deze klieren ten opzichte van de omgeving;
- de minimale afstand van de vergrote klier(en) tot de snijranden van het preparaat.

Uitsnijden

Het preparaat wordt zorgvuldig gelamelleerd en geïnspecteerd op lymfeklieren en haardvormige afwijkingen. Van iedere lymfeklier wordt de maximale afmeting vastgelegd en de klier wordt volledig ingesloten, behalve wanneer een evidente metastase aanwezig is: in die gevallen wordt volstaan met vermelding van de diameter daarvan en uitname van een of enkele stukjes (bevestiging diagnose en beoordeling eventuele extranodale uitbreiding; radicaliteitsbeoordeling). De uitgesneden stukjes afkomstig uit eenzelfde regio kunnen onder dezelfde onderverdeling ingesloten worden. Het aantal lymfeklieren per regio wordt genoteerd. Op de plaats(en) waar positief lijkende lymfeklieren tot minder dan 3 mm van een snijrand reiken, worden stukjes uitgenomen nadat het buitenoppervlak van het preparaat ter plaatse met inkt is gemarkeerd. Een richtlijn voor het aantal in te sluiten lymfeklieren is ongeveer 30 in hals-, 15 in oksel- en 12 in liesklierdissectiepreparaten.

Microscopisch onderzoek

Gelet wordt op:

- het voorkomen van melanoomcellen c.q. -haarden in lymfeklierweefsel;
- het celtypen (epithelioïd, spoelcellig, kleincellig);
- aanwezigheid van melanine;
- eventueel aanwezige kapseldoorgroei/extranodale tumoruitbreiding.

Indien twijfel bestaat over de aanwezigheid van tumorcellen in het lymfeklierweefsel, is een aanvullende immunohistologische kleuring met anti-S100 of MART-1 (Melan-A) veelal informatief.

Diagnosetekst

Vermeld worden:

- de aard van het lymfeklierdissectiepreparaat;
- het aantal positieve en het totaal aantal onderzochte lymfeklieren, en de lokalisatie van de positieve klieren per regio;
- de aanwezigheid van kapseldoorgroei;
- eventueel aanwezige extranodale tumor;
- de aanwezigheid/afwezigheid van melanoom in snijvlakken.

5.3.2 Adjuvante radiotherapie na lymfeklierdissectie

Wat zijn de indicaties voor adjuvante radiotherapie na lymfeklierdissectie?

Auteurs: C.C.E. Koning, H. Martijn

Voor het vaststellen van de waarde van radiotherapie na een lymfeklierdissectie bestaan geen goede prospectieve, gecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken. De kans is groot dat deze er voorlopig ook niet komen.¹⁴ De publicaties over indicaties voor adjuvante bestraling betreffen retrospectief onderzoek met meestal kleine aantallen patiënten.

De behandelingsresultaten van patiënten die na een klierdissectie wel bestraling hebben gekregen, worden vergeleken met die van hen die uitsluitend geopereerd zijn. Een aantal publicaties gaat expliciet over radiotherapie na lymfeklierdissectie in het hoofd-halsgebied,^{5,7} andere omvatten uitsluitend okselklierdissectie⁸⁻¹⁰ en weer andere beschrijven groepen die samengesteld zijn uit patiënten die een lies-, oksel- of halslymfeklierdissectie hebben ondergaan.^{3,4,11} Eindpunt van deze onderzoeken is het uitblijven van tumorrecidief in het operatiegebied bij patiëntgroepen die een hoog risico op een regionaal recidief hebben. Locoregionale controle wordt van belang geacht voor de kwaliteit van leven. De door retrospectief onderzoek naar voren gebrachte toepassingen voor adjuvante radiotherapie na een lymfeklierdissectie zijn irradiation van de ingreep, extracapsulaire groei, meer dan drie tumorpositieve lymfeklieren of verbakken lymfeklieren en 'tumorspill'.

Een retrospectief onderzoek waarin geen radiotherapie werd gegeven en waarbij 338 patiënten behandeld over een periode van 26 jaar betrokken waren, leverde een regionale recidiefkans van 30% op na een follow-up periode van tien jaar.^{4,11} De recidieven doen zich vooral voor binnen twee jaar na de klierdissectie. De kwaliteit van de chirurgie kan van invloed zijn op de recidiefpercentages.¹²

De gegeven radiotherapie varieerde van hypofractionering zoals 6 x 5,5 of 5 Gy, 2 fracties per week of 4 x 8 Gy tot 45-50 Gy in 20 dagelijkse fracties.

Het melanoom werd lang als stralenresistent beschouwd, dat wil zeggen melanoomcellen werd een groot vermogen tot herstel van door stralen geïnduceerde schade toebedacht. Het laatste decennium wordt meer rekening gehouden met een variatie in stralengevoeligheid.^{3,11,13} Een hoge fractiedosis gaat gepaard met een hogere kans op late toxiciteit. Om die reden is in principe een conventionele dosis en fractionering te verkiezen boven de zogenoemde hypofractionering bij patiënten met een redelijke en goede levensverwachting.

Conclusie

niveau 3

De waarde van adjuvante radiotherapie na het verrichten van een lymfeklierdissectie is niet bewezen.

B Fuhrmann 2001

Overige overwegingen

Radiotherapie kan de kans op tumorrecidief ter plaatse verkleinen bij risico's op eventuele ent-metastasen en/of tumorrecidief bij een irradiërende ingreep, extracapsulaire groei, tumorpill en/of bij meer dan drie aangedane lymfeklieren. Toepassing is alleen aan de orde wanneer de patiënt een op korte termijn gunstige prognose en/of geen metastasen op afstand heeft.

Aanbeveling

Adjuvante radiotherapie na het verrichten van een lymfeklierdissectie is geen standaardbehandeling. Of radiotherapie wordt toegepast en hoe, hangt af van de prognose van de patiënt en de kans op tumorrecidief in het gebied van de verwijderde lymfeklieren.

Literatuur

1. Fuhrmann D, Lippold A, Borrosch F, Ellwanger U, Garbe C, Suter L. Should adjuvant radiotherapy be recommended following resection of regional lymph node metastases of malignant melanomas? *Br J Dermatol* 2001;144:66-70.
2. Persht N, Spittle MF. Editorial comments. Some aspects of radiotherapy for melanoma. *Br J Dermatol* 2001;144:1-3.
3. Burmeister BH, Smithers BM, Davis S, et al. Radiation therapy following nodal surgery for melanoma: an analysis of late toxicity. *ANZ J Surg* 2002;72:344-8.
4. Ross M, Meyer JL. Management of the regional lymph nodes in malignant melanoma: surgery, radiotherapy or observation. *Front Radiat Ther Oncol*, Basel, Karger, 1994, vol. 28:226-34.
5. O'Brien CJ, Gianoutsos MP, Morgan MJ. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 1992;16:222-6.
6. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Ruark D, Coates AS, Menzie SJ, Harrison RI. Radical, modified, and selective neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *Head Neck* 1995;17:232-41.
7. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN, Bass PC, Tew P, Gebiski VJ, et al. Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head Neck* 1997;19:589-94.
8. Shen P, Wanek LA, Morton DL. Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Ann Surg Oncol* 2000;7:554-9.

9. Strom EA, Ross MI. Adjuvant radiation therapy after axillary lymphadenectomy for metastatic melanoma: toxicity and local control. *Ann Surg Oncol* 1995;2:445-9.
10. Ballo MT, Strom EA, Zagars GK, et al. Adjuvant irradiation for axillary metastasis from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:964-72.
11. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, et al. Nodal basin recurrence lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:467-74.
12. Kretschmer L, Marsch WCh. In regard to: Lee RJ, et al. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:467-74. In: Letters to the editor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1267-8.
13. Overgaard J, Hansen PV, Maase H von der. Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanomas. *Radiother Oncol* 1986;5:183-92.

5.3.3 Adjuvante (systemische) behandeling

Is er een systemische adjuvante therapie die bewezen effectief is voor een patiënt met een melanoom met prognostisch ongunstige kenmerken?

Auteurs: W.H.J. Kruij, C.J.A. Punt

Wetenschappelijke onderbouwing

Op grond van diverse prognostische kenmerken, zoals Breslow-dikte, aanwezigheid van ulceratie, aanwezigheid van regionale lymfekliermetastasering (microscopisch of macroscopisch), kunnen verschillende categorieën melanoompatiënten worden geïdentificeerd die een verhoogd risico lopen op een lokaal recidief en/of afstandsmetastasen.¹ Allerlei vormen van adjuvante systemische behandeling, zoals chemo-, hormoon- en immunotherapie, zijn bestudeerd bij patiënten met een stadium I-III-melanoom. Verscheidene gerandomiseerde klinische onderzoeken met chemotherapie, hormonale therapie of immunotherapie hebben geen voordeel laten zien voor de progressievrije overleving of de totale overleving ten opzichte van observatie.²⁻⁴ Nadere beschouwing verdient het geneesmiddel interferon- α (IFN α). Dit middel is in de adjuvante situatie het meest uitgebreid bestudeerd en de tot nu toe verkregen resultaten zijn niet geheel eenduidig. De gegevens van 12 gerandomiseerde onderzoeken zijn beschikbaar, waarin ruim 6000 patiënten zijn opgenomen.⁵⁻¹⁴ De samenstelling van de patiëntenpopulaties in deze onderzoeken is heterogeen ten aanzien van stadium (II en/of III) alsook stadiëringmethode (bijvoorbeeld wel of geen sentinel node-biopsie). Tevens zijn de gebruikte doseringen, behandelingsschema's en toedieningswijzen in deze onderzoeken sterk wisselend. Van sommige onderzoeken zijn alleen voorlopige resultaten bekend en is de follow-upduur kort. Op basis van de gebruikte doseringen kan een onderverdeling worden gemaakt in onderzoeken met lage (1-3 MU), intermediaire (5-10 MU) en hoge (> 10 MU) dosis IFN α per toediening. Slechts twee^{5,6} van de zes gerandomiseerde onderzoeken met een lage dosering IFN α tonen een significante winst in de ziektevrije overleving. In geen van de onderzoeken is een winst in de totale overleving waargenomen.⁵⁻¹⁰ Met een intermediaire dosis IFN α is één onderzoek door de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) uitgevoerd.

De follow-up is nog te kort voor een definitieve interpretatie van de resultaten. De eerste resultaten van dit onderzoek tonen geen verschil in uitkomst van behandeling met IFN α ten opzichte van observatie.¹⁵ Behandeling met hoge doses IFN α is bestudeerd in vijf gerandomiseerde onderzoeken.¹⁰⁻¹⁴ Slechts drie hiervan tonen een positief effect op de ziektevrije overleving.¹²⁻¹⁴ Geen van deze onderzoeken toonde een winst in totale overleving. Het overlevingsvoordeel dat aanvankelijk in één onderzoek werd aangetoond,¹² bleek na langere follow-up verdwenen.¹⁶ Dit laatste onderstrept de grote betekenis van adequate follow-up om deze therapie op waarde te kunnen schatten, hetgeen van belang is daar enkele onderzoeken met een hoge dosis IFN α een nog korte follow-up hebben. Onderzoek naar de waarde van langdurige (vijf jaar) toediening van een langwerkend IFN α -preparaat is gaande (EORTC).

Samenvattend kan worden gesteld dat de resultaten van de tot nu toe uitgevoerde onderzoeken naar de waarde van adjuvante behandeling met IFN α niet consistent zijn en dat een duidelijk voordeel van IFN α -therapie op de overleving van melanoompatiënten niet is aangetoond.¹⁶⁻¹⁸

Voor verscheidene onderzoeken geldt dat deze van onvoldoende omvang zijn om een klein maar klinisch toch mogelijk relevant verschil in overleving aan te tonen. Tevens dient men zich te realiseren dat de selectie van patiënten in het merendeel van de verrichte onderzoeken is uitgevoerd met voor huidige maatstaven suboptimale stadiëringstechnieken. Ook moet de toxiciteit die met behandeling met IFN α gepaard kan gaan (chronische vermoeidheid, algemene malaise en neuropsychiatrische bijwerkingen), niet worden onderschat.

Conclusie

Niveau I	Bij patiënten met melanoom in stadium II en III leidt adjuvante systemische therapie niet tot verbetering van de totale overleving.
	A1 Punt 2001; Lens 2002; Wheatley 2003

Overige overwegingen

In het algemeen kan worden gesteld dat er thans geen argumenten zijn om melanoompatiënten buiten onderzoeksverband met IFN α adjuvant te behandelen. Het mogelijke voordeel van een verlenging van het ziektevrije interval zonder effect op de totale overleving lijkt niet op te wegen tegen de belasting van de behandeling, maar dit is een afweging die tussen behandelend arts en patiënt kan plaatsvinden.

Nieuwe laboratoriumtechnieken maken een rationele ontwikkeling van anti-melanoomvaccins mogelijk, waarvan de waarde thans in klinische onderzoeken wordt bestudeerd. Toepassing van deze vaccins buiten onderzoeksverband is niet aan de orde.

Aanbeveling

Systemische adjuvante behandeling van melanoompatiënten wordt, buiten onderzoeksverband, niet aanbevolen. Dit geldt ook voor adjuvante behandeling met IFN α .

Literatuur

- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Staging Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-48.
- Veronesi U, Adamus J, Aubert C, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1982;307:913-6.
- Meyskens FL, Liu PY, Tuthill RJ, et al. Randomized trial of vitamin A versus observation as adjuvant therapy in high-risk malignant melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994;12:2060-5.
- Barth A, Morton DL. The role of adjuvant therapy in melanoma management. *Cancer* 1995;75:726-34.
- Pehamberger H, Soyer P, Steiner A, et al. Adjuvant interferon α -2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1425-9.
- Grob JJ, Dreno B, Chastang C, et al. Randomised trial of interferon α -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 1998;351:1905-10.
- Cameron DA, Cornbleet MC, MacKie RM, et al. Adjuvant interferon alpha in high-risk melanoma: The Scottish study. *Br J Cancer* 2001;84:1146-9.
- Cascinelli N, Belli F, Mackie RM, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon-alpha2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: A randomized trial. *Lancet* 2001;358:866-9.
- Hancock BW, Wheatley K, Harrison G, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: The Aim High Study – United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomised study adjuvant low-dose extended-duration interferon alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:53-61.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-59.
- Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al. Randomized surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon-alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2776-83.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon- α 2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: Results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-80.
- Kirkwood JM, Ibrahim J, Lawson DH, et al. High-dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: Results of the multicenter ECOG phase II trial E 2696. *J Clin Oncol* 2001;19:1430-6.
- Eggermont AMM, Suci S, Ruka A, et al. Analysis of the EORTC Melanoma Group 18952 randomized trial on 2 intermediate dose schedules of IFN-alpha2b compared with observation in 1388 patients with high risk melanoma stages IIB-III. *Eur J Cancer* 2003;39:S319.
- Punt CJA, Eggermont AMM. Adjuvant interferon-alpha for melanoma revisited: News from old and new studies. *Ann Oncol* 2001;12:1663-6.
- Lens MB, Daves M. Interferon-alfa therapy for malignant melanoma: A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2002;20:1818-25.
- Wheatley K, Ives N, Hancock B, et al. Does adjuvant interferon- α for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomized trials. *Cancer Treatment Rev* 2003;29:241-52.

5.4 Regionale geïsoleerde perfusie

Auteurs: H.J. Hoekstra, A.M.M. Eggermont, B.B.R. Kroon

In Nederland worden in vier klinieken (Academisch Ziekenhuis Groningen, het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (Amsterdam), Erasmus MC-Daniel den Hoed Oncologisch Centrum (Rotterdam) en UMC St Radboud (Nijmegen)) regionale perfusies uitgevoerd. De indicatie voor perfusie is in alle klinieken hetzelfde.

Techniek

Bij perfusie wordt de bloedcirculatie van een arm of been geïsoleerd en aangesloten op een extracorporaal circuit (hart-longmachine) met oxygenatie en temperatuurregulatie. Vervolgens wordt de extremiteit gedurende 60 minuten doorspoeld met geneesmiddelen. Door de isolatie kunnen deze geneesmiddelen zeer hoog gedoseerd worden omdat vitale organen niet worden getroffen. Controle van de isolatie vindt plaats door middel van een in het extracorporale circuit ingespoten isotoop. Eventuele lekkage naar de systemische circulatie wordt boven het hart gemeten.

Indicaties

Er is geen plaats voor adjuvante perfusie bij een primair melanoom van de extremiteit.¹ Als indicatie voor therapeutische perfusie geldt uitgebreide tumorgroei in een extremiteit, zoals satellitosis en in-transitmetastasen. Amputatie van een extremiteit kan in deze situaties meestal worden voorkomen. Aanvankelijk werd bij perfusie het chemotherapeutikum Melfalan gebruikt. Met dit middel werd bij ongeveer 50% van de patiënten een complete remissie verkregen, die bij iets meer dan de helft langer dan drie jaar aanhield. Bij circa 25% van de patiënten werd een partiële remissie bereikt, terwijl bij de overige 25% van de patiënten een tijdelijke stabilisatie van het tumorproces werd gezien.² Bij zeer grote recidieven ('bulky-disease') heeft het de voorkeur aan Melfalan het cytokine Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α) toe te voegen. Een compleet remissiepercentage van ongeveer 70% kan met deze combinatie worden bereikt. De remissieduur is evenwel waarschijnlijk niet verschillend van een perfusie met Melfalan alleen.^{3,4} Intussen is bekend dat de locoregionale toxiciteit niet toeneemt door de toevoeging van TNF α . De systemische toxiciteit is wel ernstiger dan bij een perfusie met Melfalan alleen. Veel patiënten tonen na een perfusie waarbij TNF α wordt toegediend koorts en rillingen, die optreden binnen vier uur na de behandeling. Hypotensie is met extra toediening van infusievloeistof goed op te vangen. Soms is opname op een afdeling intensive care nodig.

Conclusies

Er is geen indicatie voor adjuvante regionale geïsoleerde perfusie bij patiënten met een primair melanoom van een extremiteit. Bij irresectabele in-transitmetastasen van een extremiteit is een regionale geïsoleerde perfusie met Melfalan de eerste keus. Bij zogenoemde 'bulky disease' gaat de voorkeur uit naar een perfusie, waarbij Melfalan wordt gecombineerd met TNF α .

Literatuur

1. Schraffordt Koops H, Vaglini M, Suci S, et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, World Health Organization Melanoma Programme Trial 15. *J Clin Oncol* 1998;16:2906-12.
2. Klaase JM, Kroon BB, Geel AN van, Eggermont AM, Franklin HR, Hart AA. Prognostic factors for tumor response and limb recurrence-free interval in patients with advanced melanoma of the limbs treated with regional isolated perfusion with melphalan. *Surgery* 1994;115:39-45.
3. Fraker DL, Alexander MR, Ross M, et al. A phase III trial of isolated limb perfusion for extremity melanoma comparing melphalan alone versus melphalan plus tumor necrosis factor (TNF) plus interferon gamma (IFN). *Ann Surg Oncol* 2002;9:s8.
4. Eggermont AMM, Geel AN van, Wilt JHW de, Hagen TLM ten. The role of isolated limb perfusion for melanoma confined to the extremities. *Surg Clin North Am* 2003;83:371-84.

Hoofdstuk 6

Systemische ziekte

6.1 Systemische ziekte: diagnostiek en stadiëring

Auteurs: W.H.J. Kruit, C.J.A. Punt

Hematogene metastasen zijn de initiële plaats van recidivering bij 25% van de patiënten bij wie de ziekte terugkomt. Incidenteel kan afstandsmetastasering de primaire presentatie van een melanoom zijn. Driekwart van de gevallen van afstandsmetastasering doet zich voor binnen drie jaar na initiële diagnose van de primaire tumor. Melanomen kunnen naar praktisch elk orgaan of weefsel metastaseren.

Wanneer zich hematogene metastasering (stadium IV) heeft ontwikkeld, is curatie praktisch uitgesloten. Systemische behandeling van patiënten met gemetastaseerd melanoom is palliatief. De mediane overleving in diverse onderzoeken varieert tussen 5 en 11 maanden, en minder dan 10% van de patiënten bereikt een meerjarige overleving. Diverse prognostische factoren die de overleving kunnen beïnvloeden, zijn geïdentificeerd zoals plaats en aantal van de metastasen en serum-LDH-gehalte.

Op basis van verschillen in prognose ten aanzien van overleving worden patiënten met een op afstand gemetastaseerd melanoom onderverdeeld in drie categorieën: patiënten met niet-viscerale metastasen (M1a), met longmetastasen (M1b), en met overige viscerale metastasen en/of verhoogd serum-LDH (M1c).

In het licht van het bovenstaande wordt bij een patiënt met aanwijzingen voor afstandsmetastasen aanvullend beeldvormend onderzoek gedaan teneinde de uitgebreidheid van de metastasering vast te stellen. Ook wordt oriënterend laboratoriumonderzoek gedaan met in ieder geval een serum-LDH-bepaling. Routine CT/MRI-onderzoek van de hersenen bij asymptomatische patiënten wordt niet geadviseerd. Histologische/cytologische bevestiging van de diagnose moet worden nagestreefd, tenzij er op klinische gronden geen twijfel is. Bij een enkelvoudige afwijking dient histologische bevestiging wel te worden verkregen.

Literatuur

1. Hwu WJ, Balch CM, Houghton AN. Diagnosis of stage IV disease. Cutaneous melanoma. Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ (eds). 2003;523-46.
2. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17.600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. J Clin Oncol 2001;19:3622-34.

6.1.1 Cytopathologisch onderzoek

Vaak wordt bij een voor melanoommetastase suspecte afwijking (regionaal of op afstand) een cytologische (dunne naald)punctie verricht om na te gaan of het inderdaad een melanoommetastase betreft.

De punctie kan in principe worden verricht door de behandelend arts, de radiodiagnost of de patholoog. Teneinde voldoende ervaring op te kunnen bouwen verdient het aanbeveling deze verrichting te concentreren bij een klein aantal artsen binnen het ziekenhuis.

De aanwezigheid van melanoomcellen is in het algemeen goed aan te tonen of uit te sluiten aan de hand van standaard (Giemsa- of PAP-)gekleurde uitstrijk- of cytospinpreparaten. In enkele gevallen, wanneer het morfologische beeld niet duidelijk is, kan aanvullend immunocytochemisch onderzoek worden verricht en/of worden gekozen voor een aanvullende ingreep, zoals een dikke naaldbiopsie of chirurgische biopsie voor histologisch onderzoek.

6.2 Systemische ziekte: beleid en behandeling

6.2.1 Systemische therapie

Welke systemische therapie heeft de voorkeur bij de behandeling van het melanoom met uitzaaiingen op afstand?

Auteurs: C.J.A. Punt, W.H.J. Kruit

Wetenschappelijke onderbouwing

Patiënten met een op afstand uitgezaaid (gemetastaseerd) melanoom zijn onder te verdelen in drie verschillende categorieën: patiënten met niet-viscerale metastasen, met longmetastasen, en met overige viscerale metastasen en/of verhoogd serum-LDH.¹ De prognose ten aanzien van overleving is voor deze subgroepen verschillend, hetgeen van invloed kan zijn op de selectie van patiënten voor behandeling in onderzoeksverband.

Behandeling met chemotherapie door middel van dacarbazine (DTIC) geeft een remissiepercentage van rond de 20, waarvan minder dan 5% complete remissie.² Bij een zeer beperkt deel van de patiënten in complete remissie wordt een meerjarige overleving bereikt. Er zijn geen gegevens uit onderzoeken waarin behandeling met DTIC is vergeleken met observatie, waardoor de invloed van behandeling met DTIC op de overleving niet bekend is. Daar veelal toch een systemische therapie aan deze patiënten wordt aangeboden, heeft DTIC om pragmatische overwegingen de voorkeur, omdat dit de meest eenvoudige en minst belastende therapie betreft.³ Andere chemotherapeutica met ten opzichte van DTIC vergelijkbare effectiviteit zijn cisplatinum, nitrosurea-derivaten, vinca-alkaloïden en taxanen. Onderzoeken met combinatie-chemotherapie tonen hogere remissiepercentages, maar een verbetering van de overleving is niet aangetoond.²⁻⁴ De toevoeging van tamoxifen aan chemotherapie heeft geen aanvullende waarde.^{5,6} Temozolomide is een oraal middel dat wordt omgezet tot de actieve metabooliet van

DTIC, en dat op grond van dierexperimenteel onderzoek een betere penetratie heeft van de bloed-hersenbarrière. Een vergelijkend onderzoek met DTIC toonde geen significant verschil in respons of overleving.⁷ Temozolomide is in Nederland voor deze indicatie niet geregistreerd.

Conclusie

Niveau 1	Behandeling met chemotherapie door middel van dacarbazine (DTIC) geeft een remissiepercentage van rond de 20, waarvan minder dan 5% complete remissie. Bij een beperkt deel van de patiënten in complete remissie wordt een meerjarige overleving bereikt.
	A2 Huncharek 2001

Immunotherapie met interferon-alfa (IFN α) of interleukine-2 (IL-2) geeft vergelijkbare remissiepercentages ten opzichte van DTIC.⁸ Hoewel een retrospectieve analyse van behandeling met hoge dosis IL-2 een betere overleving van de subgroep patiënten met een complete remissie suggereert,⁹ is dit mogelijk te verklaren uit een selectie-'bias'. Behandeling met cytokinen gaat vaak gepaard met een aanzienlijke toxiciteit. IFN α noch IL-2 zijn met DTIC vergeleken in prospectief gerandomiseerd onderzoek.

Combinatie-chemo-immunotherapie heeft vooralsnog geen winst in overleving getoond ten opzichte van chemotherapie of immunotherapie.^{2-4,10-12} Wel neemt de toxiciteit van de behandeling hiermee toe.

Op grond van de immunogeniciteit van het melanoom wordt veel klinisch onderzoek verricht met behulp van velerlei vaccins. Deze behandelingen dienen nog als experimenteel te worden beschouwd. Ditzelfde geldt voor allogene stamceltransplantaties en donorlymfocyteninfusies.

Overige overwegingen

Gezien de nog beperkte resultaten van systemische therapie dienen patiënten met een gemetastaseerd melanoom zoveel mogelijk in onderzoeksverband te worden behandeld. Buiten onderzoeksverband is behandeling met DTIC nog steeds de beste optie gezien de betrekkelijk lage belasting van deze behandeling en het ontbreken van overlevingswinst van meer toxische behandelingen. Er is geen tweedelijns therapie met bewezen klinische waarde.

Aanbeveling

Patiënten met een gemetastaseerd melanoom worden bij voorkeur in onderzoeksverband behandeld. Wanneer men een behandeling buiten onderzoeksverband wenst uit te voeren, is er geen beter alternatief voor behandeling met dacarbazine (DTIC).

Literatuur

- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
- Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001;11:75-81
- Cochrane Database Syst Rev 2000;CD001215.
- Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-51.
- Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1743-51.
- Creagan ET, Suman VJ, Dalton RJ, et al. Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1884-90.
- Middleton M, Grob JJ, Aaronson N, Fierbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66. Erratum in: *J Clin Oncol* 2000;18:2351.
- Chapman PB, Parkinson DR, Kirkwood JM. Biologic therapy. In: *Cutaneous melanoma*. 3rd ed. Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ (eds). QMP Inc, 1998:419-36.
- Atkins MB, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105-16.
- Keilholz U, Goey SH, Punt CJ, Proebstle TM, Salzmann R, Scheibenbogen C, et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2579-88.
- Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, et al. Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 1999;17:968-75.
- Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-52.

6.2.2 Chirurgische behandeling

Auteurs: O.E. Nieweg, B.B.R. Kroon

Incidentie en beleid

Ongeveer 20% van de patiënten met melanoom krijgt hematogene metastasen. Hun prognose is slecht; de gemiddelde overlevingsduur bedraagt zeven maanden. Operatie, bestraling en systeemtherapie hebben alledrie een rol bij de palliatieve behandeling. De keuze wordt bepaald door de kans op verlichting van klachten of het voorkomen van klachten. Niets doen is ook een optie, zeker indien de levensverwachting beperkt is.

Hoewel genezing zeldzaam is, is er een kleine groep patiënten met stabiele beperkte metastasering bij wie het nastreven daarvan een reële mogelijkheid is. Operatie biedt dan de grootste kans op succes. Vaak komen er bij een patiënt die voor een ogenschijnlijk solitaire hematogene

metastase is geopereerd, later meer laesies aan het licht die niet meer resectabel zijn. Deze afwijkingen waren bij het initiële stadiëringsproces aan de aandacht ontsnapt wegens hun geringe omvang. De voortgaande verbetering in gevoeligheid van echografie, CT-scan en MRI stellen ons echter steeds beter in staat die patiënten te selecteren bij wie ook werkelijk alle resterende tumor kan worden verwijderd. Positronemissietomografie (PET) is een waardevolle techniek gebleken voor de selectie van deze patiënten.

Operatie

Operatie is geïndiceerd indien er na zorgvuldige stadiëring sprake is van een beperkt aantal cutane of subcutane laesies of wanneer het gaat om lymfekliermetastasen voorbij het regionale klierstation. Beperkte viscerale metastasering kan ook chirurgisch worden behandeld, met name indien deze gelokaliseerd is in de long, de tractus gastro-intestinalis of de hersenen. De vijfjaars-overleving bedraagt dan ongeveer 25%.¹⁻³

Literatuur

- Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM, Haigh PI, Stern SL, Wanek L, et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann Surg Oncol* 2001;8:658-62.
- Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ollila DW, Gammon G, O'Day SJ, et al. Prolonged survival after complete resection of disseminated melanoma and active immunotherapy with a therapeutic cancer vaccine. *J Clin Oncol* 2002;20:4549-54.
- Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, Takita H. Metastectomy in malignant melanoma. *Surgery* 1994;115:295-302.

6.2.3 Pathologisch onderzoek

Auteur: W. J. Mooi

Macroscopisch onderzoek

Inspectie

Bij de macroscopische beschrijving dient aandacht te worden gegeven aan:

- afmetingen van het totale preparaat en aard van het weefsel;
- afmetingen en kleur van tumorhaard(en) en eventuele andere focale afwijkingen;
- minimale afstand van deze laesie(s) tot de snijranden.

Uitsnijden

Indien de radicaliteit van de excisie van belang is (met name bij een solitaire metastase), wordt het preparaat geïnk. Na lamelleren wordt het gebied waar de tumor het dichtst bij de rand ligt, apart uitgenomen. Representatieve stukjes worden uitgenomen, waarbij in ieder geval gepigmenteerde gebieden moeten worden betrokken.

Microscopisch onderzoek

Gelet wordt op:

- het celtype (epithelioid, spoelcellig, kleincellig);
- aanwezigheid van melanine;
- de relatie met pre-existente structuren en snijvlakken.

Het is aan te raden om de microscopische preparaten te vergelijken met die van de primaire tumor om na te kunnen gaan of het celbeeld van de tumoren overeenkomt. Indien de tumor geheel amelanotisch is, is in het algemeen immunohistochemisch onderzoek ter bevestiging van de diagnose geïndiceerd.

Diagnosetekst

Vermeld worden:

- plaats van de metastase;
- de aard van de ingreep;
- de diagnose melanoommetastase;
- een uitspraak over de radicaliteit.

6.3 Radiotherapie

Auteur: C.C.E. Koning

Palliatieve bestraling kan geïndiceerd zijn bij pijn of anderszins hinder gevende metastasen zoals botmetastasen, lymfeklierpakketten en hersenmetastasen. Geadviseerd wordt 3 x 8 Gy op dag 0, 7, 21 te geven. Indien palliatie wordt beoogd bij een klachtengevoelig locoregionaal recidief, valt combinatie met hyperthermie te overwegen. Bij hersenmetastasen wordt aangeraden: 10 x 3 Gy, 5 fracties per week; 6 x 4 Gy, 4 fracties per week; 7 x 4 Gy, 2 fracties per week. Wanneer er sprake is van een al dan niet geopereerde solitaire hersenmetastase, kan bestraling met een boost dosis op deze tumorlokalisatie worden overwogen.

Hoofdstuk 7

Follow-up

7.1 Follow-up na primair melanoom**Wat is adequate follow-up na een primair melanoom?**

Auteurs: O.E. Nieweg, W.H.J. Kruit, B.B.R Kroon, W. Bergman, J.J.E. van Everdingen

Wetenschappelijke onderbouwing

De voornaamste reden voor controle na behandeling van een primair melanoom is het vroegtijdig opsporen van hernieuwde tumoruitgroei, waarbij men ervan uitgaat dat behandeling in een vroeg stadium de kans op genezing gunstig beïnvloedt en de kwaliteit van leven verbetert. Als dat waar is, zou het in principe niet moeilijk moeten zijn om een adequaat follow-upschema te bedenken voor patiënten met een primair melanoom. Voor het nut van vroegtijdig opsporen van hernieuwde tumorgroei is in de wetenschappelijke literatuur echter geen sterk bewijs voorhanden. De werkgroep heeft de onderzoeken die hiervoor relevant zijn, geanalyseerd en hieronder samengevat.

Bij ongeveer 30% van de patiënten met een klinisch gelokaliseerd melanoom (stadium IA – IIC) treedt lokale recidivering of metastasering op (zie *hoofdstuk 1*).^{1,3} In 75% van de gevallen gebeurt dit binnen drie jaar na behandeling van de primaire tumor.^{3,4} Na een melanoom bedraagt de kans op een volgend primair melanoom 1,7-7%.^{5,6} De kans op een *in situ* melanoom is volgens sommige onderzoekers drie keer zo klein,⁷ volgens anderen vier keer zo groot.⁸

Er is geen prospectief gerandomiseerd onderzoek verricht waaruit blijkt dat regelmatige controle tot betere kans op genezing leidt in geval van hernieuwde tumorgroei. Voor de beantwoording van de vraag wat het nut is van controle na behandeling van een primair melanoom, moet men zich dan ook baseren op andere soorten onderzoek, zoals 'case-control'-onderzoek en cohortonderzoek. In elf onderzoeken kwam de vraag aan de orde wie hernieuwde tumorgroei het eerst bespeurde, de patiënt zelf of de behandelend arts. In zes van deze onderzoeken was het de patiënt die het recidief of de metastasen meestal eerder opmerkte dan de dokter. In enkele onderzoeken werd ook gekeken naar het overlevingspercentage. In één onderzoek bleek dat patiënten met een recidief, dat werd ontdekt bij controle door de arts, een overlevingspercentage hadden dat 5,8% beter was dan wanneer patiënten hun recidief zelf hadden ontdekt.⁹ In een tweede onderzoek werd echter een tegenovergestelde trend gevonden.¹⁰ Twee andere onderzoeken lieten geen verschil zien.^{11,12} Ook een volgend primair melanoom wordt nogal eens door de patiënt ontdekt,⁷ waarbij de Breslow-dikte ongeveer de helft bedraagt van het eerste melanoom.^{13,14}

Behalve het nut staan ook de duur, de frequentie en de wijze waarop de controle zou moeten geschieden, ter discussie. Een controleonderzoek houdt in ieder geval in dat geïnformeerd wordt naar klachten die met melanoomrecidivering verband zouden kunnen houden en dat een gericht lichamelijk onderzoek wordt verricht. Hoewel laboratoriumonderzoek en beeldvormend onderzoek worden aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie en in de richtlijnen van de ons omringende landen, is er geen onderzoek naar het nut van röntgenonderzoek van de thorax, buikechografie, computertomografie van de buik en de hersenen en lymfeklierechografie voor de overleving verricht.¹⁵⁻¹⁸ De opbrengst is in het algemeen laag en er zijn frequent fout-positieve bevindingen die patiënten nodeloos kunnen verontrusten.¹² Eenvoudig bloedonderzoek heeft ook geen nut. De waarde van S-100 bepaling en van de polymerasekettingreactie op circulerende tumorcellen in het serum is nog niet duidelijk.

Conclusie

Niveau 3	Er is geen bewijs voorhanden waaruit blijkt dat regelmatige controle tot een betere kans op overleving leidt.
	C Baughan 1993; Ruark 1993; Poo-Hwu 1999; Hofmann 2002

Overige overwegingen

Behalve het vroegtijdig opsporen van hernieuwde tumoruitgroei zijn er ook andere redenen om patiënten met een primair melanoom te controleren. De belangrijkste hiervan is het verstrekken van informatie over de ziekte aan de patiënt. Vooral kort na de behandeling hebben patiënten veel vragen. De operaties die worden uitgevoerd, zijn weliswaar niet ingrijpend en de gevolgen zijn dan ook meestal gering, maar de patiënt voelt zich onzeker en kan vragen hebben over de prognose, wondgenezing en zelfcontrole. Soms treden er ook complicaties op met vervelende gevolgen op lange termijn. Na de definitieve excisie duurt het een jaar voordat de wond geheel is genezen. Dan kan de balans worden opgemaakt van functionele en cosmetische bezwaren. Er zijn nog meer argumenten voor follow-up. Het biedt de behandelaar de mogelijkheid eigen handelen te controleren, het vergemakkelijkt kankerregistratie en kan vereist zijn in een wetenschappelijk onderzoek of passen in een onderwijsprogramma. Patiënten waarderen controle.

Er zijn naast het ontbreken van een gunstig effect op overleving ook argumenten die tegen regelmatige controle pleiten: medicalisering, de telkens terugkerende stress, onnodig vervolgonderzoek door fout-positieve bevindingen, tijdverspilling en kostenverhoging.

Het ontbreken van wetenschappelijk bewijs dat follow-up de kans op genezing vergroot, nodigt uit tot het achterwege laten ervan in louter op wetenschappelijk bewijs gebaseerde richtlijnen. Die drastische stap conflicteert met de zorgdrang die artsen voelen. Verder acht de werkgroep de overgang van gestructureerde follow-up naar het geheel ontbreken daarvan te groot. Een ander argument om regelmatig te controleren is dat er veel onduidelijkheid en onrust bij patiënten ontstaat wanneer het controlebeleid in verschillende ziekenhuizen in een regio uiteenloopt. Er is daarom voor een gedifferentieerd follow-upbeleid gekozen. Gestructureerde controle blijft aanbevolen voor patiënten met melanomen met een relatief grote kans op verwickelingen.

Aanbeveling

Breslow-dikte tot en met 1 mm:

- Eenmalig controlebezoek een maand na de behandeling van een primair melanoom. De patiënt kan dan zijn of haar vragen stellen en geïnstrueerd worden voor zelfonderzoek. Er wordt aan de patiënt uitgelegd dat verdere controle de kans op genezing niet verbetert, maar dat bij klachten steeds een afspraak op korte termijn kan worden gemaakt;
- Verdere controle kan desgewenst plaatsvinden in het kader van begeleiding, controle op eigen handelen, onderwijs en wetenschappelijk onderzoek;
- De frequentie en de uitgebreidheid van het onderzoek worden dan bepaald door de gestelde eisen.

Breslow-dikte meer dan 1 mm:

- 1^e jaar: 1 keer per 3 maanden controle;
- 2^e jaar: 1 keer per 4 maanden controle;
- 3^e tot en met 5^e jaar: 1 keer per 6 maanden controle.

Breslow-dikte meer dan 2 mm tevens:

- 6^e tot en met 10^e jaar: 1 keer per jaar controle.

Aanvullend onderzoek op indicatie.

Literatuur

1. McEwan L, Smith JG, Matthews JP. Late recurrence of localized cutaneous melanoma: its influence on follow-up policy. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:527-34.
2. Reintgen DS, Cox C, Slingluff CL Jr, Seigler HF. Recurrent malignant melanoma: the identification of prognostic factors to predict survival. *Ann Plast Surg* 1992;28:45-9.
3. Martini L, Brandani P, Chiarugi C, Reali UM. First recurrence analysis of 840 cutaneous melanomas: a proposal for a follow-up schedule. *Tumori* 1994;80:188-97.
4. Fusi S, Ariyan S, Sternlicht A. Data on first recurrence after treatment for malignant melanoma in a large patient population. *Plast Reconstr Surg* 1993;91:94-8.
5. McCarthy WH, Shaw HM, Thompson JF, Milton GW. Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow-up study. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:497-502.
6. Brobeil A, Rapaport D, Wells K, Cruse CW, Glass F, Fenske N, et al. Multiple primary melanomas: implications for screening and follow-up programs for melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:19-23.
7. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003;21:520-9.
8. Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, Ahmad T, McLaren KM, Chetty U, et al. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Scottish Melanoma Group. *Br J Dermatol* 1999;140:249-54.
9. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL, et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999;86:2252-8.

10. Ruark DS, Shaw HM, Ingvar C, McCarthy WH, Thompson JF. Who detects the first recurrence in stage I cutaneous malignant melanoma: patient or doctor? *Melanoma Research* 1993(suppl 1):44.
11. Baughan CA, Hall VL, Leppard BJ, Perkins PJ. Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: an audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5:174-80.
12. Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. Primary staging and follow-up in melanoma patients – monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002;87:151-7.
13. DiFronzo LA, Wanek LA, Morton DL. Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. *Cancer* 2001;91:1520-4.
14. Kittler H, Weitzdorfer R, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Compliance with follow-up and prognosis among patients with thin melanomas. *Eur J Cancer* 2001;37:1504-9.
15. Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C. Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. *Hautarzt* 1994;45:285-91.
16. Bassères N, Grob JJ, Richard MA, Thirion X, Zarour H, Noe C, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995; 191:199-203.
17. Mackie RM, Cascinelli N, Ross MI, Santinami M, McCarthy WH. Clinical management of melanoma. WHO Melanoma Programme. WHO Melanoma Programme Publications, 1996.
18. Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N, et al. UK guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Plast Surg* 2002;55:46-54.

7.2 Follow-up bij stadium III en IV

Auteurs: O.E. Nieweg, B.B.R. Kroon

Na behandeling van een lokaal recidief, satellietmetastasen, in-transitmetastasen of lymfeklier-metastasen zal de ziekte nogal eens opnieuw regionaal recidiveren. Hernieuwde regionale tumoruitgroei is vaak goed chirurgisch te verwijderen. Zonder aangetoonde metastasen op afstand is de kans op genezing bij regionale metastasen ongeveer 30%, maar deze kans daalt naarmate de ziekte vaker recideert.

Hernieuwde tumoruitgroei wordt meestal door de patiënt zelf opgemerkt.¹ Wellicht kunnen patiënten hun recidief nog vroeger opsporen wanneer zij daartoe worden geïnstrueerd. Desondanks lijkt gestructureerde follow-up om vroegtijdige behandeling mogelijk te maken de moeite waard. De zorg voor deze patiënten ligt over het algemeen in handen van oncologisch werkzame chirurgen met ervaring op dit gebied. Zij vertrouwen op de anamnese en het lichamelijk onderzoek. Aanvullende diagnostiek naar hematogene metastasen leidt zelden tot zinvolle behandeling daarvan en is daarom niet nodig.

Het is gebruikelijk dat controle aanvankelijk plaatsvindt om de twee of drie maanden. Wanneer de ziekte twee jaar niet is gerecidiveerd, worden de controles minder frequent, bijvoorbeeld eens in de vier maanden, gevolgd door eens per halfjaar in het vierde en vijfde jaar en daarna om het jaar gedurende vijf jaar. Een dergelijk schema kan ook worden aangehouden bij patiënten met hematogene metastasen in de zeldzame situatie dat een complete en duurzame remissie

wordt bereikt. Er is geen standaard follow-upschema voor patiënten bij wie de behandeling minder succesvol is afgesloten. De aard en de frequentie van de follow-up worden dan individueel bepaald, ingegeven door de het biologische gedrag van de ziekte.

Literatuur

1. Jillella A, Mani S, Nair B, Poo WJ, Bologna J, Ariyan S, et al. The role for close follow-up of melanoma patients with AJCC stages I-III: a preliminary analysis. *Proc ASCO* 1995;14:413.

7.3 Zwangerschap, hormonale anticonceptiva en hormonale substitutiemiddelen

Auteurs: B.B.R. Kroon, O.E. Nieweg

Melanomen die tijdens de zwangerschap ontstaan, zijn gemiddeld dikker dan die welke erbuiten optreden.¹ Als oorzaken hiervan worden het veranderde hormonale evenwicht en de invloed van tijdens de zwangerschap optredende groeifactoren genoemd. Ook zouden melanomen tijdens de zwangerschap later worden ontdekt. Er zijn echter geen aanwijzingen dat zwangerschap op zich de prognose van patiënten met melanoom, mits gecorrigeerd voor dikte, ongunstig beïnvloedt.^{2,3} Zwangerschap hoeft dan ook niet te worden ontraden. Hetzelfde geldt voor het gebruik van hormonale anticonceptiva en van hormonale substitutiemiddelen.^{4,5}

De adviezen bij kinderwens van een patiënt, vrouw zowel als man, die behandeld is voor een melanoom, wijken in principe, zoals uit bovengenoemde blijkt, niet af van die welke men zou geven bij andere maligniteiten. Ze berusten op de overlevingskans die berekend kan worden op grond van het (micro-)stadium van het behandelde melanoom, waarbij ook het interval tussen de verwijdering van het melanoom en de zwangerschap meespeelt. Het is in deze gevallen aan de patiënt of het echtpaar om, veelal in overleg met de arts, te besluiten welk overlijdensrisico men bewust wil dragen.

Literatuur

1. Travers RL, Sober SJ, Berwick M, et al. Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. *Br J Dermatol* 1995;132:876-83.
2. Mackie RM, Bufalino R, Morabito A, et al. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. *Lancet* 1991;1:653-5.
3. Daryanani D, Plukker JTh, Hullu de JA, Kuiper H, Nap RE, Hoekstra HJ. Pregnancy and early stage melanoma. *Cancer* 2003;97:2248-53.
4. Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women: ovulatory life, menopause, and use of exogenous estrogens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:661-8.
5. Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. III Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1995;141:943-50.

Bijlage I

Belangrijke adressen

Voor informatie over (psycho-)oncologische zorg kunt u terecht bij de volgende instanties:

Stichting Melanoom
www.stichtingmelanoom.nl of www.kankerpatient.nl/melanoom
Postbus 94
3350 AB Papendrecht
Tel.: 078-644 98 15
(lotgenotencontact 078- 615 83 97)
E-mail: secretariaat@melanoom.nfkpv.nl
Lotgenotencontcat@melanoom.nfkpv.nl

Nederlandse Federatie van Kankerpatientenverenigingen (NFK)
www.kankerpatient.nl
Bureau 030-291 60 91
E-mail: bureau@nfkpv.nl

Integrale Kankercentra (IKC's)
www.ikcnet.nl
E-mail: vikc@vikc.nl
Tel.: 030-234 37 80

Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) Nederlandse Kankerbestrijding
Voorlichtingscentrum Nederlandse Kankerbestrijding
Sophialaan 8
1075 BR Amsterdam
www.kwfkankerbestrijding.nl
Tel.: 0800-022 66 22

Nederlandse Melanoom Werkgroep
Voorzitter: mw. dr. W. Bergman
Per adres: Integraal Kankercentrum West
Schipholweg 5a
2316 XB Leiden
Tel.: 071-525 97 59
www.ikw.nl

Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren
 Directeur: Dr. H.F.H. Vasen, internist
 Poortgebouw
 Rijnsburgerweg 10, 2333 AA Leiden
 Tel.: 071-526 1955

Bijlage II

Indicatoren op basis van de richtlijn

Auteurs: H.J. van der Rhee, J.J.E. van Everdingen

Inleiding

Een van de manieren om inzicht te krijgen in de kwaliteit van de gezondheidszorg is het gebruik van indicatoren. Een indicator is een meetbaar element van de praktijkvoering en heeft een signalerende functie met betrekking tot de geleverde kwaliteit. Indicatoren staan niet op zichzelf, maar zijn gerelateerd aan een doelstelling die men wil bereiken. Zij kunnen worden gebruikt voor zowel interne sturing als externe verantwoording.

Interne indicatoren zijn net als richtlijnen opgesteld en verzameld voor en door de zorgverleners zelf, gericht op verbetering van het eigen medisch handelen. Om indicatoren te ontwikkelen kan goed gebruik worden gemaakt van bestaande richtlijnen. Andersom kunnen indicatoren een hulpmiddel zijn om te evalueren in hoeverre de aanbevelingen in een richtlijn worden nageleefd. Externe indicatoren zijn gericht op controle en vergelijking, en zijn meer van toepassing op patiënten/consumenten, zorgverzekeraars en de inspectie.

De noodzaak om het gebruik van indicatoren als maat voor de geleverde kwaliteit in de gezondheidszorg te bevorderen, is op de Leidschendamconferentie 2000 door alle deelnemende partijen onderschreven. Continue interne verbetering en extern verantwoording afleggen over het kwaliteitsbeleid aan patiënten laat zien dat de medische beroepsgroep zich actief inzet om de zorg voor patiënten voortdurend aan te passen en een zo hoog mogelijk niveau na te streven.

Soorten indicatoren

Er zijn drie soorten indicatoren:

- structuurindicatoren (voldoen aan de voorwaarden voor goede zorg: voldoende handen aan het bed, geschikte apparatuur, goede procedures en afspraken, aanwezigheid van protocollen);
- procesindicatoren (deze zeggen iets over het verloop van het zorgproces: doorstroomtijden, samenwerking, voorschrijfbeleid, toepassing van protocollen);
- resultaatindicatoren (is de zorg effectief, veilig, doelmatig, tijdig, en vooral patiëntgericht?). Resultaatindicatoren laten zien of de zorg voor patiënten het juiste niveau heeft. Als dit niet zo is, kunnen proces- en structuurindicatoren ons helpen om te ontdekken op welke gebieden verbetering noodzakelijk is.

Als interne en externe indicatoren door elkaar worden gebruikt, ontstaan problemen. Patiënten/consumenten hebben in het algemeen niet zoveel aan die resultaatindicatoren als ze de context niet kennen. Wat zegt een complicatiepercentage van 1,5%? Als dergelijke cijfers naar buiten worden gebracht, moeten ze betrouwbaar en valide zijn en gecorrigeerd zijn voor allerlei

invloeden (zoals leeftijd, comorbiditeit, patiëntselectie). Als dat niet gebeurt, ontstaan veel misverstanden en worden de cijfers door onwetendheid verkeerd geïnterpreteerd. Dat heeft weer tot gevolg dat de medewerking om de cijfers boven tafel te krijgen daalt of dat ze zelfs verkeerd worden aangeleverd.

Wil een indicator geschikt zijn om een aspect van kwaliteit te meten, dan moet deze wel aan een aantal eisen voldoen. Een geschikte indicator is in het algemeen relevant voor het klinisch handelen, geeft aanleiding tot verbeteracties, is voldoende specifiek en sensitief, gemakkelijk meetbaar, snel beschikbaar en breed toepasbaar.

Er zijn in Nederland twee onderzoeken gedaan naar de implementatie van de richtlijn Melanoom van de huid. De parameters die hier voor zijn gebruikt, hadden reeds het karakter van interne indicatoren. In de regio van het IKZ zijn gedurende een aantal jaren drie parameters onderzocht, die een indruk geven over de mate waarin de richtlijn is gevolgd.¹ In het bijzonder is gekeken naar de gevolgde diagnostische procedure (richtlijnadvies: excisiebiopsie), de chirurgische behandeling (richtlijnadvies: in twee stappen, eerst een diagnostische excisie, dan een therapeutische re-excisie) en de pathologische diagnostiek (vermelding in de PA-verslagen van de overeenkomstig de richtlijn minimaal vereiste items). De uitkomst was dat in ongeveer 55% van de gevallen de richtlijn geheel is gevolgd. In 1999 is dit onderzoek in de IKW-regio nog eens herhaald.² Het resultaat gaf ten aanzien van de bovengenoemde parameters een iets gunstiger beeld.

Ook werd bij dit laatste onderzoek gekeken naar het gebruik van de geadviseerde excisiemarges: het merendeel van de melanomen bleek geëxcideerd te zijn met een te krappe marge. Een enquête onder de betrokken specialisten in de IKW-regio leverde overigens op dat men zich wel in de richtlijnadviezen kon vinden.

Goede indicatoren

Wat zijn goede indicatoren of lijken goede indicatoren te zijn?

Wij onderscheiden vier aandachtsgebieden:

- de accuratesse van de klinische diagnostiek;
- de aard van de diagnostische excisie;
- de aard van de chirurgische excisie;
- de volledigheid van het PA-verslag.

Accuratesse van de klinische diagnostiek

Het opvolgen van de aanbevelingen uit de richtlijn om daaraan de kwaliteit van het klinisch diagnostisch handelen te toetsen, is moeilijk na te gaan, ook uit statusonderzoek. Wel kan uit de status worden afgeleid of de dermatoscoop is gebruikt. Ook kan (per regio, ziekenhuis, specialisme) worden bekeken in welk percentage van de gevallen van melanoom klinische verdenking bestond op een melanoom. Daarentegen kan niet worden nagegaan hoe vaak de diagnose in eerste instantie is gemist.

Aard van de diagnostische excisie

Hierbij is na te gaan of bij voorafgaande verdenking op melanoom een excisie (+ marge), een biopsie of een andere ingreep is verricht. Zonder voorafgaande verdenking op melanoom is de richtlijn op dit onderdeel niet van toepassing.

Aard van de chirurgische excisie

Het statusonderzoek verschaft informatie over de vraag of de chirurgische excisie in twee stappen (eerst diagnostische excisie, daarna therapeutische re-excisie) of in één stap is uitgevoerd. In principe kan dit ook de (gemeten) marges opleveren en het gegeven of ze gerelateerd zijn aan de Breslow-dikte. De indruk bestaat echter dat deze gegevens meestal niet in de status vermeld zijn. De excisiemarges worden ook lang niet altijd vermeld in het PA-verslag, maar zijn vaak wel, met andere gegevens, zoals afmeting laesie en afmeting totale preparaat, te schatten. Door de krimp die optreedt tijdens de histologische bewerking, zijn ze echter minder betrouwbaar.

Volledigheid van het PA-verslag

Daarbij gaat om de volgende items: diagnose melanoom, Breslow-dikte, af- of aanwezigheid ulceratie, marge gezonde huid (direct klinische consequenties hebbend) en eventueel de anatomische lokalisatie, de aard van de ingreep, invasieniveau volgens Clark, af- of aanwezigheid van microsatellitose en regressie.

Conclusie

De volgende indicatoren zijn op relatief eenvoudige wijze uit het PA-verslag te destilleren:

- aard van de diagnostische ingreep (excisie, biopsie of anders);
- marge van de diagnostische excisie ;
- een of twee excisies;
- marge therapeutische re-excisie;
- vermelding van de gewenste items in het PA-verslag.

Met statusonderzoek kunnen de volgende gegevens wellicht (afhankelijk van een juiste statusvoering) worden verkregen:

- diagnostische accuratesse;
- excisiemarges;
- chirurgische therapie in één of twee etappes.

Uit de kankerregistratie kan als indicator voor de vroegdetectie in Nederland de spreiding van de Breslow-dikte worden verkregen, bijvoorbeeld het percentage melanomen met een Breslow-dikte ≤ 1 mm als maat voor dit item.

Literatuur

1. Claassen ATPM, van Berlo CLH, Coebergh JWW. Melanoom van de huid: excisiebeleid en pathologieverslaglegging in de regio van het Integraal Kankercentrum Zuid bij iets meer dan de helft van de patienten volgens de richtlijn. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145:2079-84.
2. Rhee HJ van der, Vree M, Kooy K van der, Bergman W. Evaluatie van de navolging van de richtlijn melanoom in IKW-regio. Aangeboden voor publicatie.

Bijlage III

Beleid bij dysplastische en congenitale naevi

Auteurs: W. Bergman, H.J. van der Rhee

I Dysplastische naevi naevocellulares: diagnostische criteria

I.1 Klinische diagnose

Klinisch worden bij dysplastische naevi bij voorkeur gesproken over 'klinisch atypische' naevi. De klinische diagnose berust op ten minste drie criteria. Geen van de criteria is obligaat.

- ≥ 5 mm in doorsnede;
- vage begrenzing;
- onregelmatige vorm;
- onregelmatige pigmentatie;
- erytheem (diascopie).

2 Dysplastische naevi naevocellulares: indicaties voor excisie

- uitsluiten melanoom;
- histologische bevestiging van klinische diagnose dysplastisch (met name in leerfase).

3 Dysplastisch naevus-syndroom (DNS): definities

3.1 Familiair DNS (= FAMMM-syndroom = Familial Atypical Multiple Mole/Melanoma syndrome)

Melanoom met/zonder dysplastische naevi naevocellulares bij ten minste twee eerstegraads familieleden of drie melanomen bij tweedegraads familieleden.

Meer dan 30% van de patiënten met een familiair DNS heeft meer dan één melanoom.

NB: Aanwezigheid van dysplastische naevi naevocellulares pleit voor gendragerschap, maar afwezigheid sluit dragerschap van de aanleg voor melanoom niet uit.

3.2 Sporadisch DNS

Een melanoom en ten minste vijf dysplastische naevi naevocellulares bij een patiënt met negatieve anamnese op melanoom bij eerste- en tweedegraads familieleden: ouders, kinderen, broers, zusters, neven, nichten (kinderen van broers/ zusters), ooms en tantes.

NB: De diagnose DNS is thans uitsluitend mogelijk op grond van anamnestiche en klinische gegevens. De diagnose DNS is pas bevestigd bij de individuele patiënt met negatieve familie-anamnese op melanoom als er bij die patiënt een melanoom is vastgesteld. Bij patiënten met ≥ 5 dysplastische naevi naevocellulares zonder melanoom bij patiënt of familie kan men alleen concluderen dat er sprake is van een verhoogd risico op melanoom (zie *paragraaf 5.1*).

4 Familieonderzoek: indicaties voor onderzoek op familiair DNS/FAMMM¹

Melanoom bij ten minste twee leden van de desbetreffende familie (familiaal DNS waarschijnlijk; zie *paragraaf 3.1*).

NB: In kleine families is de waarde van de familieanamnese op melanoom beperkt.

5 Preventie: indicaties voor preventieve controle van patiënten met dysplastische naevi naevocellulares of DNS/FAMMM op basis van risiconiveau

5.1 Risiconiveau 1 (verhoogd risico)

Ten minste vijf dysplastische naevi naevocellulares zonder melanoom bij een patiënt met één of geen familielid met melanoom. In deze eerste situatie is mogelijk sprake van familiair DNS, welke diagnose zeer waarschijnlijk wordt wanneer zich bij een tweede familielid een melanoom ontwikkelt.

Beleidsadvies:

- informatie (mondeling en schriftelijk);²
- 1 x per jaar controle overwegen in overleg met patiënt (relatieve indicatie).

NB: Personen met minder dan vijf dysplastische naevi naevocellulares zonder melanoom en negatieve familieanamnese op melanoom komen veel voor en hebben op basis van deze criteria geen aantoonbaar verhoogd risico op melanoom.

5.2 Risiconiveau 2 (sterk verhoogd)

Het lid zijn van een familie (t/m tweedegraads) met familiair DNS/FAMMM-syndroom (zie ook *paragraaf 3.1*).

Beleidsadvies:

- informatie (mondeling en schriftelijk);^{1,2}
- 1 x per jaar of vaker controle (absolute indicatie);
- kinderen controleren vanaf de leeftijd van twaalf jaar.

6 Congenitale naevi

6.1 Ontaarding

Algemeen wordt aangenomen dat congenitale naevi maligne kunnen ontaarden. Het risico van het krijgen van een melanoom is gerelateerd aan de grootte van de congenitale naevus. Dit risico werd voor de 'reuzen'-congenitale naevus ('bathing trunk naevus', 'giant congenital naevus' of 'Tierfell naevus') geschat op 3 à 20% afhankelijk van de herkomst van de bestudeerde serie (bijvoorbeeld algemene bevolking of ziekenhuispopulatie). De laagste percentages zijn afkomstig uit de meest recente onderzoeken. Het is zeer waarschijnlijk dat deze lage percentages het werkelijke risico het meest benaderen.

6.2 Neonatale curettage

Sinds enkele jaren is er een nieuwe behandeling voor de 'reuzen'-congenitale naevi: de neonatale curettage. Deze behandeling dient voor de leeftijd van zes weken plaats te vinden. Hoewel er nog geen bewijs is dat deze behandeling werkelijk tot een betere prognose leidt, zijn de cosmetische voordelen evident. Indien men een patiënt voor deze behandeling in aanmerking wil laten komen, kan men zich het beste binnen enkele weken na de geboorte in verbinding stellen met het centrum waar men in Nederland op dit moment de meeste ervaring heeft met deze techniek, namelijk het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam (Dr. A.P. Oranje; tel. 010-4636656, e-mail-adres a.p.oranje@erasmusmc.nl).

Indien wordt afgezien van een operatieve ingreep, is regelmatige controle noodzakelijk. De ouders en later de patiënt dienen geïnstrueerd te worden tot 'zelfonderzoek'.

Aangezien er geen goed bewijs is dat congenitale naevi kleiner dan 3 cm een potentie tot maligne ontaarding hebben, wordt noch profylactische excisie noch controle noodzakelijk geacht.

¹ De Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren kan, geïnformeerd door de initiatiefnemend arts na overleg met de contactpersoon uit de betreffende familie, een mogelijke DNS (FAMMM-syndroom)-familie in kaart brengen en bevorderen dat individuele familieleden zich via hun huisarts onder medische controle stellen. Bij de Stichting is de folder 'Het erfelijke Dysplastische Naevus Syndroom' verkrijgbaar. Adres: Poortgebouw, Rijnsburgerweg 10, 2333 AA Leiden; tel. 071-526 1955, fax 071-521 2137. Directeur: Dr. H.F.H. Vasen, internist.

² Zie de KWF-folder 'Verstandig zonnen' en de folder uit de serie Erfelijkheid en Kanker: 'Erfelijk Melanoom' (2004). Adres: KWF/Voorlichtingscentrum Nederlandse Kankerbestrijding, Sophialaan 8, 1075 BR Amsterdam, tel. 0800-022 66 22.

Bijlage IV

Nadere onderzoeksvragen

- Is screening op FAMMM in Nederland zinvol?
- Heeft het vaststellen van het moleculair profiel van melanoomweefsel diagnostische en/of prognostische waarde?
- Leidt de sentinel node procedure tot een verbeterde overleving?
- Heeft de microstadiëring van de sentinel node (toegevoegde) prognostische waarde?
- Heeft adjuvante therapie invloed op de overleving?
- Vermindert radiotherapie na klierdissectie het optreden van een lokaal recidief?
- Leidt regelmatige controle bij melanoompatiënten tot een betere overleving?
- Op welke wijze en door welke professionals dient de communicatie met de patiënt te verlopen?
- Wat zijn de risico's van het zonnen bij patiënten die een melanoom hebben gehad?
- In welke mate wordt de richtlijn Melanoom van de huid gevolgd?