



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Melanoom

Inhoudsopgave

Melanoom	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Melanoom	4
Melanoom - Epidemiologie	6
Melanoom - Preventie	9
Melanoom - Screening	11
Melanoom - Screening van de algemene bevolking	12
Melanoom - Personen met een verhoogd risico	13
Melanoom - Genetisch verhoogd risico	17
Melanoom - Gelokaliseerde ziekte	22
Melanoom - Diagnostiek gelokaliseerde ziekte	23
Melanoom - Diagnostische excisie	25
Melanoom - Behandeling gelokaliseerde ziekte	28
Melanoom - Schildwachtklieprocedure	32
Melanoom - Therapie van lentigo maligna	45
Melanoom - In opzet curatieve radiotherapie	47
Melanoom - Schildwachtklieprocedure	49
Melanoom - Locoregionale ziekte	62
Melanoom - Primair melanoom met verdenking op metastasen	63
Melanoom - Aanvullend beeldvormend onderzoek / rol PET/CT	65
Melanoom - Onbekende primaire tumor	76
Melanoom - Adjuvante systemische behandeling na initiele behandeling	78
Melanoom - Adjuvante radiotherapie na lymfklierdissectie	102
Melanoom - Regionale geïsoleerde perfusie	104
Melanoom - Gemetastaseerde ziekte	106
Melanoom - Diagnostiek systemische ziekte	107
Melanoom - BRAF gen mutatie	109
Melanoom - Systemische behandeling	118

Melanoom - Chirurgische behandeling van systemische ziekte	122
Melanoom - Radiotherapie	124
Melanoom - Pathologie	126
Melanoom - Diagnostische excisie pathologie	127
Melanoom - Procedure bij onzekerheid	130
Melanoom - Re-excisiepreparaat	133
Melanoom - Schildwachtklier	136
Melanoom - Lymfeklierdissectie	142
Melanoom - Afstandsmetastasen	150
Protocollaire verslaglegging PALGA	152
Melanoom - TNM classificatie	154
Follow-up	159
Follow-up bij in situ melanoom en melanoom stadium IA	160
Follow-up bij melanoom stadium IB en II	162
Follow-up bij locoregionaal gemetastaseerd melanoom (stadium III)	168
Melanoom - Nazorg en nacontrole	186
Melanoom - Gevolgen en aanpak 1e jaar	188
Melanoom - Evaluatie medisch handelen	192
Melanoom - Zwangerschap, hormonale anticonceptiva en hormonale substitutiemiddelen	193
Melanoom - Palliatieve zorg	195
Melanoom - Organisatie van zorg inleiding	196
Melanoom - Maximaal aanvaarbare wachttijden	197
Melanoom - Multidisciplinair overleg (MDO) voor stadium III en IV melanoom	199
Melanoom - Organisatie van zorg	201

Startpagina - Melanoom

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met een melanoom. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- (Vroeg)diagnostiek en de betekenis van dermatoscopie daarbij
- Onderzoek naar parameters die de prognose en daarmee ook de therapie bepalen
- Waarde van de schildwachtprocedure: een procedure om te kijken of er kankercellen in de nabije lymfeklieren zitten
- Plaats van de nieuwe medicijnen bij melanoom in een vergevorderd stadium (gerichte therapie, immunotherapie)
- Waarde van de follow-up
- Palliatieve zorg en nazorg, zoals behandeling van lymfoedeem
- Overdracht van gegevens tussen verschillende disciplines
- Voorwaarden die aan centra worden gesteld voor goede zorg aan kankerpatiënten

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een melanoom.

Voor patiënten

Een melanoom is een vorm van huidkanker die ontstaat in de pigmentcellen in de opperhuid. Een ander woord voor pigmentcellen is melanocyten. Bijna 1 op de 10 huidkankers is een melanoom. Deze ontstaat vaak vanuit een bestaande moedervlek, maar kan ook als een nieuwe plek ontstaan.

Een melanoom kan overal op het lichaam voorkomen, maar ontstaat meestal op delen die regelmatig worden blootgesteld aan de zon. Een melanoom dat niet wordt verwijderd, groeit door naar diepere huidlagen en kan dan uitzaaien. Hoe dieper het melanoom is doorgedrongen in de huid des te groter is de kans op uitzaaiingen naar andere lichaamsdelen. Melanoom komt in Nederland steeds vaker voor. Per jaar krijgen ruim 5500 mensen een melanoom.

Meer informatie over melanoom is te vinden op:

<https://www.kanker.nl/kankersoorten/melanoom/wat-is/melanoom-huidkanker>

Meer informatie over melanoom is ook te vinden op de website van de dermatologen:

<http://www.nvdv.nl/informatie-voor-de-patient/patientenfolders/algemene-folders-2/melanoom>

Meer informatie over moedervlekken en melanoom is te vinden op Thuisarts:

[Thuisarts.nl/moedervlekken](https://thuisarts.nl/moedervlekken)

[Thuisarts.nl/melanoom](https://thuisarts.nl/melanoom)

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor de richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de dermatologen, internisten, chirurgen, pathologen, radiotherapeuten en de patiëntenvereniging Stichting Melanoom.

Melanoom - Epidemiologie

Uitgangsvraag

Beschrijving van de epidemiologie van patiënten met melanoom bij de Nederlandse bevolking.

Aanbeveling

Zie "Onderbouwing" voor een beschrijving van de epidemiologie.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

In 2010 overleden bijna 800 mensen aan een melanoom, ongeveer 350 vrouwen en bijna 450 mannen. Omgerekend naar de Europese standaardbevolking betreft dit ruim 3,9 per 100.000 Nederlanders per jaar (4,7 voor mannen en 3,1 voor vrouwen) [Hollestein 2011(1)]. De sterfte aan melanoom stijgt enigszins in Nederland, in tegenstelling tot de ons omringende landen (1; 2), samenhangend met een stijging in incidentie van melanomen met een hoge Breslow dikte (1).

De incidentie van huidkanker is de laatste 40 jaar voortdurend gestegen. Zo blijkt uitgegevens van de landelijke Nederlandse kankerregistratie (NKR). Thans behoort de incidentie in Nederland tot de hogere in Europa (gestandaardiseerd naar de Europese standaardbevolking 25.1 per 100.000 persoonsjaren voor vrouwen en 20,4 voor mannen), maar de sterfte is gemiddeld laag (zie ook figuur 2) (3)(2). 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 (3; 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 [IARC Rapport, 2006; (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 ook Tabel 1 en Figuur 1), (8). De incidentie is in de periode 1989-2008 jaarlijks met 4,1% toegenomen(1). De incidentie stijgt in alle leeftijdsgroepen maar gaat het snelst bij ouderen (≥ 65 jaar), waar de stijging 6% bedraagt voor mannen en 4.3% voor vrouwen (1).

De prognose wordt in hoofdzaak bepaald door de tijdige ontdekking (tot uitdrukking komend in de breslowdikte). De meeste melanomen ontwikkelen zich langzaam (1-2 jaar). Er zijn echter snelgroeiende varianten (enkele maanden) van melanoom die bij diagnose vaak al dik zijn en een slechte prognose hebben. Binnen Europa bleek de prognose in Nederland in de laatste 20 jaar overigens relatief gunstig: volwassen kankerpatiënten overleven langer in Nederland [Karim-Kos, 2008(3); Siesling, 2011(9)]. Daar heeft de verhoogde bewustwording in de periode na de campagne met de sproetenbus vermoedelijk aan bijgedragen [Berrino, 2003(10)].

In de Nederlandse kankerregistratie (NKR) is vanaf 1994 van elke patiënt met melanoom de breslowdikte vastgelegd. In tegenstelling tot wat in veel andere landen wordt waargenomen, stijgt in Nederland de

incidentie van zowel dikke als dunne melanomen ongeveer even snel [Hollestein, 2011(1)]. Toch is de prognose de laatste jaren sterk verbeterd: begin jaren '90 was de 10-jaars relatieve overleving in Nederland 70% voor mannen en 85% voor vrouwen; in de periode 2004-2008 was dit verbeterd naar respectievelijk 77% en 88% [Hollestein, 2011(1)].

De relatieve overleving van patiënten met melanomen dunner dan 1 mm ligt rond de 98% [Vries de, 2007(11)] en dat is gunstiger dan in menig klinisch onderzoek, doordat in klinische onderzoeken vaak geselecteerde patiëntengroepen worden gevolgd, mogelijk met een iets complexer ziektebeeld dan het geval is in de algemene bevolking (zie Figuur 3).

Tabel 1: Trends in incidentie van nieuwe patiënten met een invasief of in situ huidmelanoom in Nederland, periode 2000-2010, voor mannen en vrouwen (aantallen per 100.000, crude rate).

jaar	incidentie				sterfte	
	<i>In situ melanoom</i>		<i>Invasief melanoom</i>		<i>Invasief melanoom</i>	
	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
2000	2,7	4,9	13,1	17,9	3,5	2,4
2001	3,4	5,3	15,3	19,6	3,7	3,1
2002	3,2	5,1	15,1	19,4	3,9	2,8
2003	3,4	5,8	15,3	21,7	3,8	2,9
2004	3,5	6	17,3	22,2	4,3	3
2005	4,1	6,5	19,4	24	4,2	3,4
2006	4,6	6,4	19,3	23,9	4,4	3,6
2007	5,2	6,9	20,5	25,3	4,6	3,4
2008	5,8	8,1	22,6	27,3	4,8	3,6
2009	6,6	9	23,7	29,2	5,5	4,2
2010	7,4	10,2	26,4	29,7	5,4	4

Figuur 1: Trends in incidentie van nieuwe patiënten met een invasief of in situ huidmelanoom in Nederland, periode 2000-2010, voor mannen en vrouwen (aantallen per 100.000, crude rate).

Figuur 1

Figuur 2: Sterftecijfers voor invasief huidmelanoom in Nederland, periode 2000-2010, voor mannen en vrouwen (aantallen per 100.000, crude rate).

Figuur 2

Figuur 3 **Figuur 3**

Samenvattend De trends in incidentie en sterfte van melanoom in Nederland zijn zowel geruststellend als onrustbarend: geruststellend omdat de sterfte bij vrouwen niet meer noemenswaardig toeneemt, ondanks een nog stijgende incidentie in de komende jaren; onrustbarend vanwege de nog immer stijgende sterfte, met name bij mannen op middelbare en oudere leeftijd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Hollestein LM, van den Akker SA, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. Ann Oncol. 2011 May 4. [Epub ahead of print].
- 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 - Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. Eur J Cancer. 2008 Jul;44(10):1345-89. Epub 2008 Feb 14.
- 4 - Whiteman DC. Testing the divergent pathway hypothesis for melanoma: recent findings and future challenges. Expert Rev Anticancer Ther 2010; 10: 615-8.
- 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 - Bataille V, Boniol M, de Vries E, Severi G, Brandberg Y, Sasieni P, Cuzick J, Eggermont AM, Ringborg U, Grivernegne AR, Coebergh JW, Chignol MC, Dore JF, Autier P. A multicenter epidemiological study on sunbed use and cutaneous melanoma in Europe. Eur J Cancer 2005; 41: 2141-2149.
- 8 - Vries E de, Poll-Franse LV van de, Louwman WJ, Gruij FR de, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. Br J Dermatol. 2005 Mar;152(3):481-8.
- 9 - Siesling S, Visser O, Luth TK, et al. Volwassen kankerpatiënten overleven langer in Nederland 5-jaarsoverleving 12% toegenomen tussen 1989-1993 en 2004-2008. Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A3169.
- 10 - Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, et al. Survival of cancer patients in Europe: the Eurocare -3 study. In: Ann Oncol 2003;14(suppl 5):v96.
- 11 - Vries E de, Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Nijsten T, van de Schans SA, Eggermont AM, Coebergh JW. Up-to-date survival estimates and historical trends of cutaneous malignant melanoma in the south-east of The Netherlands. Ann Oncol. 2007 Jun;18(6):1110-6. Epub 2007 Apr 13.
- 12 - Veerbeek L, van de Poll-Franse LV, Bekkenk MW, et al. Betere navolging van de richtlijn 'Melanoom'. Ned Tijdschr Geneesk. 2010;154:A858.

Melanoom - Preventie

Uitgangsvraag

Welke primair preventieve maatregelen ter voorkoming van melanoom kan de overheid uitdragen?

Aanbeveling

Voor primaire preventie van melanoom dient zonverbranding te worden voorkomen.

Zonnebankgebruik dient te worden afgeraden ter primaire preventie van melanoom.

Overwegingen

Al te strikte zonvermijding is ongewenst vanwege de kans op vitamine D gebrek [Signaleringsrapport KWF, 2010].

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Het is aangetoond dat zonverbranding een risicofactor is voor het krijgen van melanoom.

Niveau 1, A1: Gandini 2005 (5)

Het is aangetoond dat zonnebankgebruik door mensen jonger dan 35 jaar een risicofactor is voor het krijgen van melanoom.

Niveau 1, A1: Cust 2011 (8); Héry 2010 (9); Lazovich 2010 (10); IARC 2007

Samenvatting literatuur

In 2009 werd door de International Agency on Research of Carcinogens (IARC) ultraviolet licht (UV-A en UV-B) definitief carcinogeen verklaard voor de mens [El Ghissassi, 2009 (1)]. Meta-analyses van case-control studies geven overtuigend weer dat een melanoom voornamelijk wordt veroorzaakt door intermitterende, intense zonblootstelling [Marks 1994 (2); Whiteman 1994 (3); Armstrong 1988 (4)]. Mensen met een lichte huid moeten worden geadviseerd hun zonblootstelling te matigen gedurende het gehele leven [Gandini 2005 (5)]. De belangrijkste preventieve maatregel om melanoom te voorkomen is het voorkomen van zonverbranding, vooral bij kinderen [Autier 1998 (6)]. Voor een subcategorie melanomen wordt een ander mechanisme verantwoordelijk gesteld: dat van cumulatieve UV blootstelling [Whiteman2010 (7)]. Ook zonnebankgebruik verhoogt het risico op melanoom; dit werd significant aangetoond voor de leeftijdsgroep jonger dan 35 jaar [Cust 2011 (8); Héry 2010 (9); Lazovich 2010 (10); IARC, 2006].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al.; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 751-2.
- 2 - Marks R, Whiteman D. Sunburn and melanoma: how strong is the evidence? *BMJ* 1994; 308:75-6.
- 3 - Whiteman D, Green A. Melanoma and Sunburn. *Cancer Causes Control.* 1994 Nov;5(6):564-72.
- 4 - Armstrong BK. Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the sun? *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 835-49.
- 5 - Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41:45-60.
- 6 - Autier P, Doré JF. Influence of sunexposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. *Int J Cancer* 1998; 77: 533-7.
- 7 - Whiteman DC. Testing the divergent pathway hypothesis for melanoma: recent findings and future challenges. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 615-8.
- 8 - Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, Jenkins MA, Schmid H, Hopper JL, et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *Int J Cancer.* 2011; 128: 2425-35.
- 9 - Héry C, Tryggvadottir L, Sigurdsson T, Olafsdottir E, Sigurgeirsson B, Jonasson JG, et al. A melanoma epidemic in Iceland. *Am. J. Epidemiol* 2010;172:762-767.
- 10 - Lazovich D, Isaksson Vogel R, Berwick M. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 1557-1568.

Melanoom - Screening

Screening van personen met een verhoogd melanoomrisico wordt doorgaans surveillance genoemd. Screening op huidkanker omvat het regelmatig bekijken van de gehele huid van mensen zonder klachten of symptomen. De verschillende soorten screening die te onderscheiden zijn, zijn beschreven in de volgende paragrafen:

- Screening van de algemen bevolking
- Personen met verhoogd risico
- Genetisch verhoogd risico

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Melanoom - Screening van de algemene bevolking

Uitgangsvraag

Dient er screening van de algemene bevolking plaats te vinden op melanoom?

Aanbeveling

Er dient geen systematisch bevolkingsonderzoek op melanoom plaats te vinden.

Overwegingen

Per jaar worden in Nederland minstens ca. 40.000 basaalcelcarcinomen en minstens 5.000 plaveiselcelcarcinomen van de huid gediagnosticeerd. Op incidentele basis zou een screeningscampagne op landelijk niveau aandacht genereren voor vroegdiagnostiek van huidkanker waaronder melanoom. Met een "relatieve indicatie" voor screening (bij personen met 5 of meer atypische nevi of met meer dan 100 banale nevi) wordt bedoeld dat er overleg plaats vindt met de patiënt of hij periodiek gecontroleerd wil worden of dat hij zelf zijn huid/moedervlekken wil controleren en terugkomen als er een moedervlek verandert. De patiënt moet bij de laatste optie wel worden geïnstrueerd over zelfonderzoek.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

De wenselijkheid van systematisch bevolkingsonderzoek is niet aangetoond.

Niveau 1, A1: US Preventive Services Taskforce 2001 (1), Wolff 2009 (2)

Samenvatting literatuur

De US Preventive Services Taskforce, een overheidsinstantie in de VS die de wenselijkheid van bevolkingsonderzoek onderzoekt, heeft in een systematische review in 2001 en in een update in 2009 geconcludeerd dat onderzoeksresultaten een onvoldoende basis vormen om bevolkingsonderzoek op melanoom aan te bevelen [US Preventive Services Taskforce, 2001 (1); Wolff 2009 (2)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

1 - US, Preventive Services Taskforce. Screening for skin cancer: recommendations and rationale. Am J Prev Med 2001;20:44-6.

2 - Wolff T, Tai E and Miller T. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the US Preventive Services Taskforce. Ann Int Med 2009;150:194-8.

Melanoom - Personen met een verhoogd risico

Uitgangsvraag

Heeft screening bij mensen met verhoogd risico op melanoom zin?

Hoe kunnen personen met een verhoogd risico op melanoom worden geïdentificeerd op basis van:

- a) anamnesticke kenmerken?
- b) fenotypische kenmerken?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om bij aanwezigheid van vijf of meer atypische nevi en bij aanwezigheid van meer dan 100 banale nevi een maal per jaar controle uit te voeren in overleg met de patiënt (relatieve indicatie).

Er wordt geadviseerd om fenotypische kenmerken te gebruiken om een verhoogd risico bij patiënten te herkennen, de patiënt hierop attent te maken en voorlichting hieromtrent te (laten) geven (bijvoorbeeld folders, instructie voor zelfonderzoek).

Er wordt geadviseerd om de aanwezige risicofactoren voor melanoom op te nemen in de status van elke patiënt die komt voor beoordeling van een melanocytair laesie. De werkgroep is van mening dat de statusvoering pas compleet is indien de aanwezige risicofactoren staan vermeld.

Er wordt geadviseerd om geen routinematige controles uit te voeren op congenitale nevi (CN) met een voorziene diameter van 20 cm of kleiner. Wel wordt geadviseerd om ouders te instrueren bij eventuele veranderingen van kleine en middelgrote CN (<20cm) bij kinderen terug te komen.

De werkgroep is van mening dat bespreking van grote CN in een multidisciplinair team in een kinderchirurgisch centrum zo snel mogelijk na de geboorte wenselijk is, in verband met optie van neonatale curretage. Daarnaast is de werkgroep van mening dat ook na de ingreep van een dergelijke grote- of reuze CN regelmatige controle met inspectie en palpatie raadzaam is.

Overwegingen

Grote CN en reuzen CN vormen behalve een oncologisch dilemma ook een cosmetisch/psychosociaal probleem.

De behandeling van reuzen CN is maatwerk en behoeft bespreking in een multidisciplinair team in een kinderchirurgisch centrum. Regelmatige controle met inspectie en palpatie is ook na de ingreep raadzaam, omdat bijna geen enkele techniek 100% van de melanocyten kan verwijderen en melanomen ook in diepere lagen en op onaangedane huid tot ontwikkeling kunnen komen.

De website van de patiëntenvereniging NevusNetwerk Nederland is <http://www.nevusnetwerk.nl>.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Het is aangetoond dat fenotypische kenmerken het mogelijk maken om een verhoogd risico op melanoom bij een individu te herkennen.

Niveau 1, A1: Gandini et al. 2005a (1), 2005b (2)

Het is aangetoond dat congenitale nevi met een voorziene diameter van 20 cm of kleiner bijna nooit tot maligne onttaarding leiden op de kinderleeftijd.

Niveau 1 A1: Krengel 2006 (3)

Het is aangetoond dat het risico op een melanoom in een reuze congenitale nevus kleiner is dan 5% life time risk maar bij 50% al ontstaat voor de leeftijd van vijf jaar.

Niveau 1 A1: Krengel 2006 (3); Kovalyshyn 2009 (4); Price 2010 (5)

Samenvatting literatuur

a) fenotypische kenmerken

Personen met een verhoogd risico op melanoom kunnen op grond van een aantal fenotypische kenmerken worden geïdentificeerd. Aan de hand van literatuurgegevens zijn de fenotypische markers van verhoogd melanoomrisico vergeleken en is aldus bepaald of met voldoende zekerheid een individueel verhoogd risico op melanoom kan worden geïdentificeerd. In de tabel staan de fenotypische markers genoemd die in het algemeen worden beschouwd als melanoom-risicofactoren. Meta-analyses op deze factoren zijn verricht door Gandini et al., 2005 [Gandini 2005a (1); Gandini 2005b (2)]. Recentere publicaties bevestigen de uitkomsten van het onderzoek van Gandini (zie Tabel 1).

Tabel 1: fenotypische kenmerken voor een verhoogd risico op melanoom

Risicofactor	Relatief risico volgens meta-analyse Gandini 2005a en 2005b	Recentere referenties met overeenkomstige bevindingen
Totaal aantal nevi > 100	7,0	Chang et al. 2009 Olsen et al. 2010 Nicolaou et al. 2008 Han et al., 2006 Nagore et al. 2010
Atypische nevi > 5	6,4	Chang et al. 2009 Olsen et al. 2010 Nijsten et al. 2005
Huidtype: licht, pigmentarm	2,1	Nicolaou et al. 2008
Haarkleur: rood : blond	3,6 2,0	Han et al. 2006 Naldi et al. 2006 Nagore et al. 2010
Oogkleur: blauw	1,5	
Sproeten	2,1	
Actinische schade/lentigines	2,0	Chang et al. 2009 Nijsten et al. 2005 Nicolaou et al. 2008
Basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom in de voorgeschiedenis	4,3	Nagore et al. 2010

b) congenitale nevi

De onderstaande paragraaf is van kracht totdat de richtlijnwerkgroep van de jeugdgezondheidszorg-richtlijn huidafwijkingen (onder redactie van de Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek(TNO), de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN), Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN) en Nederlandse Vereniging van Doktersassistenten (NVDA)) de evidence based richtlijntekst openbaar maakt in de loop van 2012. Zie www.huidarts.info.

In congenitale nevi (CN) kunnen melanomen tot ontwikkeling komen, een congenitale nevus is daarom een risicofactor voor melanoom. CN worden arbitrair ingedeeld op grootte, waarbij het hoogste risico op melanoom aanwezig is bij de grootste CN.

Definities:

- een kleine CN is kleiner dan 1,5 cm op volwassen leeftijd
- een middelgrote CN is 1,5-20 cm op volwassen leeftijd
- een grote CN is groter dan 20 cm op volwassen leeftijd.

Recent zijn prospectieve studies beschikbaar gekomen, waaruit blijkt dat het risico op maligne ontaarding

lager is dan vroeger gerapporteerd werd op grond van retrospectieve studies met onderzoekpopulaties uit gespecialiseerde centra. Volgens een systematisch review is het melanoomrisico van alle CN bij elkaar slechts 0,7% lifetime risk [Krengel 2006 (3)]. In twee recente reviews worden de bevindingen bevestigd [Kovalyshyn 2009 (4); Price 2010 (5)].

Uit de hierboven aangehaalde studie van Krengel bleek dat 75% van de gevallen van melanoom voorkwamen in zogenaamde reuzen CN, die een afmeting hebben groter dan 40-50 cm en vaak dicht behaard zijn. Reuzen CN zijn zeer zeldzaam (incidentie 1: 500.000). Het melanoomrisico is volgens de genoemde meta-analyse kleiner dan 5% lifetime risk, maar soms ontstaat al op de kinderleeftijd een melanoom; 50% ontstaat voor de leeftijd van vijf jaar [Krengel 2006 (3); Kovalyshyn 2009 (4); Price 2010 (5)].

Grote en reuzen CN kunnen geassocieerd zijn met neurocutane melanose in 2,5 -11% van de gevallen. Neurocutane melanose kan zich uiten door epileptische aanvallen, hydrocephalus of een cerebraal melanoom. Neurocutane melanose komt vaker voor bij lokalisatie van de CN op het hoofd en bij aanwezigheid van multiple satellietnevi (>20) en lokalisaties boven de posteriole middellijn. Neurocutane melanose is eventueel aan te tonen met een MRI (bij voorkeur voor de leeftijd van 4 maanden), uiteraard in overleg met de kinderneuroloog.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

1 - Gandini et al . Meta-analysis for risk factors for cutaneous melanoma: I Common and atypical nevi. Eur J Cancer 2005; 41:28-44.

2 - Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II Sun exposure. Eur J Cancer 2005; 41:45-60.

3 - Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. BR J Dermatol 2006; 155: 1-8.

4 - Kovalyshyn I, Braun R, Marghoob A. Congenital melanocytic naevi. Australas J Dermatol 2009; 50: 231-40; quiz 241-2.

5 - Price HN, Schaffer JV. Congenital melanocytic nevi-when to worry and how to treat: Facts and controversies. Clin Dermatol 2010; 28: 293-302.

Melanoom - Genetisch verhoogd risico

Uitgangsvraag

Hoe kunnen personen met een genetisch verhoogd risico op melanoom (familiaal melanoom) worden geïdentificeerd en wat is een efficiënt follow-up beleid?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat screenen op laagrisico-genen bij mensen met een genetisch verhoogd risico op melanoom momenteel niet zinvol is.

Er wordt geadviseerd om melanoom patiënten bij wie de diagnose familiair melanoom/FAMMM syndroom wordt overwogen te verwijzen naar een Klinisch Genetisch Centrum.

Er wordt geadviseerd om de huid van melanoompatiënten en hun eerstegraads verwanten uit families waarin de diagnose familiair melanoom/FAMMM syndroom is gesteld levenslang periodiek te screenen vanaf de leeftijd van 12 jaar.

De werkgroep is van mening dat voor tweedegraads verwanten uit CDKN2A positieve families jaarlijkse screening wenselijk is vanaf 20 jaar of, in overleg met de patiënt, instructie voor zelfonderzoek. Indien een CDKN2A mutatie is uitgesloten is geen screening van tweedegraads verwanten nodig.

De werkgroep is van mening dat het wenselijk is om CDKN2A mutatiedragers vanaf de leeftijd van 45 jaar te verwijzen naar een maag-darm-leverspecialist in één van de centra waar pancreasonderzoek plaatsvindt in studieverband, in verband met het verhoogde risico op pancreascarcinoom.

Overwegingen

Nieuw in deze richtlijn is dat men spreekt van *mogelijk* familiair melanoom in de volgende situatie:

- een familie met twee eerstegraads verwanten met melanoom, waarvan tenminste een onder de 40 jaar ten tijde van de diagnose,
- aanwezigheid van drie melanomen of meer in een persoon of
- een familie met twee eerstegraads verwanten met melanoom en een familielid met pancreascarcinoom (aan dezelfde kant van de familie).

Families die voldoen aan de volgende criteria dienen te worden verwezen naar een klinisch genetisch centrum voor counseling en eventueel DNA-diagnostiek:

- drie of meer invasieve melanomen, waarvan twee bij eerstegraads verwanten (= familiair melanoom)
- twee eerstegraads verwanten met invasief melanoom waarbij één van de patiënten multiple melanomen heeft (= familiair melanoom)
- twee eerstegraads verwanten met invasief melanoom, waarvan tenminste één onder de 40 jaar ten tijde van de diagnose (= mogelijk familiair melanoom)
- aanwezigheid van drie invasieve melanomen of meer in één persoon (= mogelijk familiair melanoom)

- twee eerstegraads verwanten met invasief melanoom en één familielid met pancreascarcinoom (aan dezelfde kant van de familie) (= mogelijk familiair melanoom).

Voor DNA-onderzoek op genmutaties moet een van de patiënten met melanoom als eerste worden getest. Alleen bij aanwezigheid van een CDKN2A in de familie is het mogelijk presymptomatische DNA-diagnostiek aan te bieden aan alle leden van die familie. Draggers van een CDKN2A-mutatie (p16 mutatie) hebben een verhoogd risico (life time risico: 15-20%) op ontwikkeling van pancreascarcinoom. Onderzoeken hebben aangetoond dat door surveillance met jaarlijkse MRI (CP) en/of echo-endoscopie voorlopers van pancreascarcinoom of vroege stadia van pancreascarcinoom kunnen worden vastgesteld (Harinck 2010, Vasen 2011) Omdat de waarde van surveillance (in de betekenis van betere overleving) niet vast staat dient dit onderzoek plaats te vinden in studieverband in een gespecialiseerd centrum door specialisten met expertise op dit gebied (MDL-arts, radioloog).

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er zijn aanwijzingen dat CDKN2A mutatiedragers een sterk verhoogd risico hebben op multiële melanomen.
Niveau 3, B: Van der Rhee 2011 (3)

Het is aangetoond dat eerstegraadsverwanten van melanoom patiënten in families met familiair melanoom/FAMMM syndroom een sterk verhoogd melanoomrisico hebben. Voor hen geldt een indicatie voor levenslange screening van de huid vanaf 12 jaar door een dermatoloog.
Niveau 2, B: Vasen 2000 (4), Vasen 1989 (5), Hanson 2007 (6), Masri 1990 (7)

Er zijn aanwijzingen dat gendragers van een CDKN2A mutatie, met name de p16-Leiden variant, een verhoogd risico hebben op pancreascarcinoom.
Niveau 3, C: Hille 1998 (12), Vasen 2000 (4), de Snoo 2008 (13)

De werkgroep is van mening dat tweedegraads verwanten van families met CDKN2A mutaties een verhoogd risico hebben op melanoom.
Niveau 4, D: Mening van deskundigen

De werkgroep is van mening dat het screenen op laagrisico-genen momenteel niet zinvol is.
Niveau 4, D: Mening van deskundigen

Samenvatting literatuur

Bij een genetisch verhoogd risico moet onderscheid worden gemaakt tussen de aanwezigheid van:

- a) hoogrisico melanoomgeassocieerde genmutaties: familiair melanoom/Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma syndroom (FAMMM syndroom, OMIM 155601). Hierbij hoort ook de categorie families die op klinische gronden voldoet aan de definitie van familiair melanoom maar waarbij geen melanoomgeassocieerde mutatie is aangetoond of waar (nog) geen DNA onderzoek heeft plaatsgevonden.
- b) clustering van meerdere laagrisico genmutaties of genvarianten.

a) Hoogrisico genmutaties

Hoogrisico mutaties kunnen worden aangetoond in 40% van de families bij aanwezigheid van drie of meer melanoom patiënten in een familie (in dezelfde bloedlijn) [Goldstein 2006]. De definities wisselen wereldwijd op grond van waargenomen kansen op het vinden van mutaties [Leachman, 2009 (1)].

De definitie voor familiair melanoom/FAMMM syndroom is voor Nederland op de volgende wijze geformuleerd: drie of meer melanomen, waarvan twee bij eerstegraads verwanten, waarbij twee tumoren mogen voorkomen bij één individu (de aangedane personen moeten dan ook eerstegraads verwanten zijn). Sommigen reserveren de term FAMMM syndroom of "erfelijk" melanoom voor die 40% van de families waarbij daadwerkelijk een genmutatie is aangetoond.

Verwantschap zoals gebruikt in de genetica (verschilt van juridische verwantschapsgraden)

1e graads verwanten: Ouders, kinderen en broers en zussen

2e graads verwanten: Kleinkinderen, grootouders, ooms en tantes, kinderen van broers en zussen

3e graads verwanten: Kinderen van ooms en tantes, overgrootouders, achterkleinkind en oudooms en -tantes

Wat betreft hoogrisico mutaties gaat het vooral om mutaties in het CDKN2A gen; CDK4 mutaties zijn nog niet ontdekt in Nederland. De meeste mutaties betreffen mutaties in exon 2 van het CDKN2A gen waardoor meestal een aminozuur verandering optreedt in zowel het coderende eiwit p16 als in het eiwit p14arf. Vanwege een founder populatie in de omgeving van Leiden komt een deletie in exon 2 van het CDKN2A gen (P16-Leiden deletie) relatief veel voor. Ongeveer 10% van alle melanomen komt voor in een familiale setting, waarbij in ongeveer 40% ook echt sprake is van een CDKN2A mutatie. Het melanoom risico van gendragers van deze mutaties is sterk verhoogd, het life time risico loopt op tot 70% op 80-jarige leeftijd [Bishop 2002 (2)]. Het life time risico van CDKN2A mutatiedragers op multiple primair cutane melanomen is 40%. Patiënten met drie tot vijf melanomen worden regelmatig gezien in deze setting [van der Rhee, 2011 (3)]. In Nederland wordt ook een verhoogd risico op pancreascarcinoom waargenomen in families met een P16-Leiden deletie, het life time risico hierop is 17- 20%, gemiddeld rond de leeftijd van 50 jaar [Vasen 2000 (4)]. Deze combinatie is ook bekend als het melanoma pancreatic cancer syndrome, (OMIM 606719). Vanwege het verhoogde risico op pancreascarcinoom kan vanaf 45-jarige leeftijd periodiek onderzoek van de pancreas d.m.v. jaarlijks MRI(CP) en/of echo-endoscopie worden overwogen. Omdat de waarde van surveillance niet vaststaat, dient dit onderzoek plaats te vinden in studieverband in een gespecialiseerd centrum.

Voor eerstegraads familieleden van patiënten met melanoom uit families waarin een CDKN2A mutatie voorkomt en uit families waarin op klinische gronden is voldaan aan de definitie van familiair melanoom/FAMMM syndroom geldt een indicatie voor screening van de huid een á twee maal per jaar door een dermatoloog. Er is geen bewijs dat de sterfte aan melanoom afneemt door periodieke screening maar wel worden dunnere tumordiktes gerapporteerd bij gescreende familieleden [Vasen 1989 (5); Hansson 2007 (6); Masri 1990 (7)].

Tweedegraads verwanten hebben ook een verhoogd risico op melanoom omdat soms een kind eerder een melanoom krijgt dan zijn ouder. Dit blijkt te gebeuren in 30% van de tweedegraads verwanten in CDKN2A positieve families die een melanoom krijgen in de loop van hun leven. Het life time risico van tweedegraads verwanten is 25%, waarvan 30% hun melanoom al krijgt terwijl men nog tweedegraads verwant is. Dus het life time risico van tweedegraadsverwanten op melanoom is ongeveer 8%, vergelijkbaar met het hebben van 5 of

meer atypische nevi, of meer dan 100 banale nevi, waarvoor relatieve indicaties gelden voor screening en waarbij instructie voor zelfonderzoek wordt aanbevolen [Van der Rhee J, 2011]. Het melanoomrisico van tweedegraads verwanten van CDKN2A negatieve families is onbekend maar waarschijnlijk lager dan van CDKN2A positieve families.

Beleid bij familiair melanoom

b) Clustering van meerdere laagrisico genmutaties of genvarianten

Laagrisico-genen worden momenteel in hoog tempo opgespoord door de zogenaamde genoom wijde SNP associatie studies in sporadische patiënten met melanoom [Bishop, 2009 (8)]. Met melanoom geassocieerde mutaties (of beter genetische "variëties" want ze komen frequent voor) treden vaak op in pigmentgenen. Deze laagrisico-genen hebben op dit moment nog geen consequenties voor de praktijk. Reeds eerder was bekend dat het hebben van een of twee varianten in het melanocortine 1 receptor MC1R-gene en verhoogd risico op melanoom met een RR van 1,42-2,45 met zich meebrengt [Raimondi 2008 (9); Demenais 2010 (10)]. Het hebben van een of meer varianten in het MC1R-gen geeft volgens een meta-analyse een dubbel melanoomrisico voor CDKN2A mutatie dragers [Fargnoli 2010 (11)]. Momenteel bestudeert men of een clustering van variaties in laagrisico-genen ten grondslag ligt aan melanoomvorming in families waarin geen duidelijke associatie met het hoogrisico CDKN2A-gen aanwezig is, bijvoorbeeld families met maximaal twee melanomen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, Banks KC, Asgari MM, Bergman W, et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. J Am Acad Dermatol. 2009; 61: 677-84.

2 - Bishop DT, Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. J Natl. Cancer Inst. 2002; 94(12):894-903.

3 - van der Rhee JI, de Snoo FA, Vasen HF, et al. Effectiveness and causes for failure of surveillance of CDKN2A-mutated melanoma families. J Am Acad Dermatol. 2011 Aug;65(2):289-96. Epub 2011 May 12.

4 - Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, van Der Velden PA, Hille ET, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). Int. J. Cancer. 2000; 87(6):809-11.

5 - Vasen HF, Bergman W, van Haeringen A, Scheffer E, van Slooten EA. The familial dysplastic nevus syndrome. Natural history and the impact of screening on prognosis. A study of nine families in the Netherlands. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1989; 25: 337-41.

6 - Hansson J, Bergenmar M, Hofer PA, Lundell G, Mansson-Brahme E, Ringborg U et al. Monitoring of kindreds with hereditary predisposition for cutaneous melanoma and dysplastic nevus syndrome: results of a Swedish preventive program. J. Clin. Oncol. 2007;25: 2819-24.

7 - Masri GD, Clark WH Jr., Guerry D, Halpern A, Thompson CJ, Elder DE. Screening and surveillance of patients at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. J. Am. Acad. Dermatol. 1990; 22:1042-8.

- 8 - Bishop DT, et al., Genome-wide association study identifies three loci associated with melanoma risk. Nat Genet. 2009 Aug 41(8):920-5.
- 9 - Raimondi S, Sera F, Gandini S, et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. Int J Cancer. 2008; 122(12):2753–60.
- 10 - Demenais F, et al., Association of MC1R variants and host phenotypes with melanoma risk in CDKN2A mutation carriers: a GenoMEL study. J Natl Cancer Inst. 2010; 102(20):1568-83.
- 11 - Fargnoli MC, Gandini S, Peris K, Maisonneuve P, Raimondi S. MC1R variant increase melanoma risk in families with CDKN2A mutations: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2010; 46: 1413-20.
- 12 - Hille ET, van Duijn E, Gruis NA, Rosendaal FR, Bergman W, Vandenbroucke JP. Excess cancer mortality in six Dutch pedigrees with the familial atypical multiple mole – melanoma syndrome from 1830-1994. J Invest Dermatol 1998; 110:788-92.
- 13 - de Snoo FA, Bishop T, Bergman W, van Leeuwen I, van der Drift C, van Nieuwpoort FA, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation positive melanoma families. Clin Cancer Res. 2008; 14: 7151-7.

Melanoom - Gelokaliseerde ziekte

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in submodules:

- Diagnostiek gelokaliseerde ziekte
- Diagnostische excisie
- Behandeling gelokaliseerde ziekte
- Schildwachtklieprocedure
- Therapie van lentigo maligne
- In opzet curatieve radiotherapie

Het onderwerp 'melanoom- diagnostiek' wordt uitgewerkt in verschillende modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Melanoom - Diagnostiek gelokaliseerde ziekte

Uitgangsvraag

Verhoogt dermatoscopie de accuratesse van de klinische diagnose van patiënten met voor melanoom verdachte gepigmenteerde huidlaesies?

Aanbeveling

Dermatoscopie dient een vaste plaats te krijgen in de klinische diagnostiek van gepigmenteerde huidafwijkingen zoals: onderscheid tussen melanocytair laesies en niet-melanocytair gepigmenteerde laesies, symptomatische melanocytair laesies (jeuken, steken, bloeden), veranderende klinisch atypische nevi, uit de toon vallende melanocytair laesies in het geheel van moedervlekken ("ugly duckling"), de novo ontstane melanocytair laesies boven de 35 jaar.

Onervaren artsen wordt aanbevolen zich in deze techniek te bekwamen alvorens deze toe te passen.

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 klinici leidt tot een vermindering van de klinische accuratesse [Binder 1997 (6)]. Ook is aangetoond dat bij systematische toepassing van de dermatoscopie door hierin ervaren dermatologen het aantal onnodig verwijderde benigne gepigmenteerde huidafwijkingen (dus de specificiteit van dermatoscopie) aanzienlijk kan worden verminderd [MacKie2002 (7)].

Recentere publicaties bevestigen deze overwegingen, hoewel de ene auteur de nadruk legt op verbetering in sensitiviteit en de ander op verbetering van de specificiteit. Recente ontwikkelingen worden samengevat in twee reviews door autoriteiten op het gebied van de dermatoscopie [Guitera 2011 (8); Braun2009 (9)]. Ter informatie: een kritische positionering van dermatoscopie is die van Lee en Hirowaka [Lee 2010 (10)].

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er is aangetoond dat dermatoscopie de diagnostische accuratesse bij de beoordeling van gepigmenteerde laesies significant verbetert.

Niveau 1, A1: Mayer 1997 (1), Bafouta 2001 (2), Kittler 2002 (3)

Samenvatting literatuur

Dermatoscopie

Verhoogt dermatoscopie de accuratesse van de klinische diagnose?

Dermatoscopie is inmiddels onmisbaar bij de diagnostiek van gepigmenteerde laesies. Het is een non-invasieve techniek waarbij een tien maal vergroot beeld wordt verkregen van een gepigmenteerde laesie. Het benodigde apparaat is beschikbaar in zakformaat. Er zijn meerdere meta-analyses beschikbaar waarin de

diagnostische accuratesse van dermatoscopie wordt onderzocht, allen met dezelfde conclusie: dermatoscopie verbetert de diagnostische accuratesse ten opzichte van blote oog diagnostiek, maar met name voor getrainde gebruikers [Mayer 1997 (1), Bafounta 2001 (2), Kittler 2002 (3); Vestergaard 2008].

Het vakgebied is nog volop in ontwikkeling. Nog steeds verschijnen veel artikelen waarin nieuwe criteria voor dermatoscopie worden gerapporteerd voor bijzondere locaties, zoals de voetzolen en voor nieuwe diagnoses bijvoorbeeld spitznevi en gepigmenteerd basaalcelcarcinoom.

Ook is digitale opslag van dermatoscopische beelden nu technisch gemakkelijk realiseerbaar (seriële dermatoscopie), hetgeen toepassing heeft bij de periodieke controle van patiënten met multi-pele atypische nevi en bij leden van families met familiair melanoom/FAMMM syndroom. Seriële dermatoscopie moet worden ondersteund met total body photography/mole-mapping om de nevi in de context terug te kunnen vinden [Rice 2010 (4); Salerni 2011 (5)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. Med J Aust 1997; 167: 206-10
- 2 - Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, et al. Is dermoscopy ((epiluminescende 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.
- 3 - Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet oncol 2002; 3: 159-65.
- 4 - Rice ZP, Weiss FJ, DeLong LK, Curiel-Lewandrowski, Chen SC. Utilization and rationale for the implementation of Total body (digital) photography as an adjunct screening measure for melanoma. Melanoma Research 2010; 20: 417-21.
- 5 - Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butille JA, Badenas C, Plana E, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. J Am Acad Dermatol. 2012 Jul;67(1):e17-27. Epub 2011 Jun 16.
- 6 - Binder M, Piespoeck-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.
- 7 - MacKie, 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.
- 8 - Guitera P, Menzies SW. State of the art of diagnostic technology for early-stage melanoma. Expert Rev Anticancer Ther 2011; 11(5): 715-23 Expert Reviews.
- 9 - Braun RP, Rabinovitz H, Tzu JE, Marghoob AA. Dermoscopy Research-an update. Semin Cutan Med Surg 2009; 28: 165-71.
- 10 - Lee JB, Hirokawa D. Dermatoscopy: Facts and controversias. Clin Dermatol 2010; 28: 303-310.

Melanoom - Diagnostische excisie

Uitgangsvraag

Hoe dient men om te gaan met de diagnostische excisie van een suspecte gepigmenteerde huidlaesie?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om elke chirurgisch verwijderde pigment laesie of niet zeker benigne huidtumor in te zenden voor histopathologische diagnostiek.

Er wordt geadviseerd om zoveel mogelijk pigmentlaesies die om diagnostische redenen verwijderd worden, te fotograferen en de foto beschikbaar te stellen aan de patholoog. Er wordt daarom geadviseerd om dit te faciliteren (ICT/EPD).

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er zijn aanwijzingen dat de prevalentie van melanoom in klinisch niet verdachte ge-ëxcideerde huidlaesies circa 0,5% betreft.

Niveau 3, C: Izikson 2002 (1); Collas 1999 (2)

Het is aannemelijk dat nauwkeurige documentatie van de klinische bevindingen, in woord en beeld, meerwaarde heeft voor de histopathologische diagnostiek van pigmentlaesies.

Niveau 2, B: Ferrera 2009 (4), Bauer 2001 (3), Zalaudek 2004 (8), Ferrera 2004 (5)

Samenvatting literatuur

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% [Izikson 2002 (1); Collas 1999 (2)].

Meerwaarde van fotografische documentatie (consensus based tekst)

Er zijn studies die aantonen dat fotografische documentatie van de laesie, liefst ook met dermatoscopische beelden daarbij, de diagnostiek door de patholoog substantieel verbetert [Bauer 2001 (3); Ferrera 2009 (4); Ferrera 2004 (5); Ferrera 2005 (6); Ferrera 2008 (7); Zalaudek 2004 (8)].

Bij de diagnostische benadering van een huidlaesie dient in het algemeen een excisiebiopsie te worden verricht wanneer er een verdenking is op een melanoom. Het shavebiopt wordt afgeraden, bij verdenking op melanoom, omdat dat de meting van de breslowdikte kan bemoeilijken. Bij verdenking op lentigo maligna, of

op het ontstaan van invasieve groei in een lentigo maligna, kan voor een stansbiopsie worden gekozen. Histopathologisch onderzoek is noodzakelijk. Punctie voor cytologisch onderzoek en stans- en incisiebiopsieën komen in principe niet in aanmerking. Voor het verrichten van een excisiebiopsie zijn 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. Door een incomplete primaire ingreep kan de beoordeling van een aantal prognosebepalende factoren, zoals de breslowdikte, minder betrouwbaar plaatsvinden. Bovendien kan snijden door de tumor contaminatie van het omliggende weefsel veroorzaken. Ter wille van cosmetiek of functie kan men bij een grote afwijking besluiten wel een incisiebiopsie te verrichten. Het heeft de voorkeur de wond intracutaan of met kleine steekjes te hechten, dit kan voordelen hebben bij de eventuele te volgen re-excisie. Ook is het mogelijk dat de wond wordt opengelaten tot de definitieve diagnose bekend is.

Bij de diagnostische ingreep zijn de volgende factoren van belang:

Anesthesie

Lokale infiltratieanesthesie ruim rondom de afwijking, bijvoorbeeld 'field block'. 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. De richting kan in sommige gevallen afwijken, bijvoorbeeld ter plaatse van de gewrichten. Voor tumoren op de extremiteiten is het wenselijk de incisie in de lengterichting van de extremiteit te laten verlopen. Op lokaties in de nabijheid van klierstations dient men te denken aan de mogelijkheid van een re-excisie met klierdissectie 'en block'. In geval van een melanoomlocalisatie in het gelaat of de gewrichten kan afgeweken worden van de lengte incisie.

Marge van de omgevende huid

De werkgroep adviseert een tumorvrije marge van 2 mm bij een excisie van een voor melanoom verdachte laesie. Het direct verrichten van een therapeutische excisie met een ruime marge wordt om twee redenen afgeraden.

De klinische diagnose melanoom wordt in ongeveer een derde van de gevallen niet bevestigd door microscopisch onderzoek. Veel afwijkingen die geen melanoom zijn, zouden dus onnodig ruim worden verwijderd.

De marge van de therapeutische excisie wordt bepaald door de breslowdikte, en deze is klinisch niet betrouwbaar te schatten.

Diepte van de excisie

De diagnostische excisie geschiedt tot in de subcutis, waarbij de onderliggende 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- 1 - Izkson 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 Venereol* 1999;126:494-500.
- 3 - Bauer J, Metzler G, Rassner G, Garbe C, Blum A. Dermatoscopy turns histopathologists's attention to the suspicious area in melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. 2001;137: 1338-40.
- 4 - Ferrara G, Argenyi Z, Argenziano G, Cerio R, Cerroni L, et al. The Influence of Clinical Information in the Histopathologic Diagnosis of Melanocytic. *PLoS One*. 2009;4(4):e5375. Epub 2009 Apr 30.
- 5 - Ferrara G, Argenziano G, Cerroni L, Cusano F, Di Blasi A, et al. A pilot study on combined dermoscopic-pathological approach to the telediagnosis of melanocytic skin neoplasms. *J Telemed Telecare*. 2004;10: 34-8.
- 6 - Ferrara G, Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Di Blasi A, et al. The spectrum of Spitz nevi: a clinicopathologic study of 83 cases. *Arch Dermatol*. 2005;141: 1381-7.
- 7 - Ferrara G, Zalaudek, Argenziano G (2008) Lentiginous melanoma: a distinctive clinicopathological entity. *Histopathology*. 2008; 52: 523-5.
- 8 - Zalaudek I, Argenziano G, Ferrara G, Soyer HP, Corona R, et al. Clinically equivocal melanocytic skin lesions with features of regression: a dermoscopic-pathological study. *Br J Dermatol*. 2004;150: 64-71.

Melanoom - Behandeling gelokaliseerde ziekte

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om bij de therapeutische re-excisie van een melanoom de volgende marges normale huid rondom het litteken aan te houden:

in situ melanoom: 0,5 cm;

breslowdikte tot en met 2 mm: 1 cm;

breslowdikte meer dan 2 mm: 2 cm.

De werkgroep is van mening dat amputatie van een volledige vinger bij met name subunguale melanomen vaak niet nodig is.

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. Amputatie van een vinger hoeft echter vaak niet volledig te zijn, met name niet bij subunguale melanomen.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

De werkgroep is van mening dat voor een in situ melanoom bij de therapeutische re-excisie een marge van 0,5 cm adequaat is.

Niveau 4, D: NIH Consensus Conference 1992 (14)

Het is aangetoond dat voor melanomen met een breslowdikte tot en met 2 mm therapeutische re-excisie met ruime marges van 3-5 cm geen betere overleving geeft dan re-excisie met krappe marges van 1 of 2 cm.

Niveau 1, A1: Lens 2002 (15); Haigh 2003 (11)

Er zijn aanwijzingen dat voor melanomen met een breslowdikte van meer dan 2 mm en maximaal 4 mm therapeutische re-excisie met een marge van 4 cm geen betere overleving geeft dan re-excisie met een marge van 2 cm.

Niveau 3, A2 Balch 2001 (7)

Er zijn aanwijzingen dat voor een melanoom met een breslowdikte van meer dan 4 mm een marge van 2 cm adequaat is.

Niveau 3, C: Heaton 1998 (13); Ng 2001

De werkgroep is van mening dat er geen optimale excisiemarge aangegeven kan worden.

Niveau 4, D: Sladden 2009 (12)

Samenvatting literatuur

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 breslowdikte toeneemt [Day 1981 (1); Kelly 1984 (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 [NIH Consensus Conference, 1992 (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.

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 zes prospectieve gerandomiseerde onderzoeken gegevens [Veronesi 1991 (4); Khayat 2003 (5); Cohn-Cedermark 2000 (6); Balch 2001 (7); Thomas 2002 (8); Gillgren 2011 (9)]. 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 minimaal 3 cm [Veronesi 1991 (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 breslowdikte werden ook bestudeerd in een Frans onderzoek [Khayat 2003 (5)], waarbij randomisatie plaatsvond tussen re-excisie met een marge van 2 cm en 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 [Cohn-Cedermark 2000]. 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 tot en met 4 mm dikte gerandomiseerd tussen re-excisie met een marge van 2 cm of 4 cm rondom de wond van de diagnostische excisie [Balch 2001 (7)]. Wederom werd er geen verschil gevonden in overleving en lokale recidivering. Een vijfde onderzoek werd in Groot-Brittannië uitgevoerd [Thomas 2002 (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,

vooral 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 [Lens 2002 (10); Haigh 2003 (11)].

Er lijkt op basis van de onderzochte RCT's (5, met een totaal van 1633 patiënten in de kleine marge (1-2 cm) en 1664 in de ruime marge (3-5 cm) een (niet significante) betere uitkomst bij de ruimere marges [Sladden 2009 (12)].

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 [Heaton 1998 (13); Ng2001].

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 de fascie te excideren wanneer de subcutis dun is. Ook indien bij de diagnostische excisie de fascie à vue is geweest, is het advies deze te verwijderen.

Sluiten of bedekken van het defect

Vanuit cosmetisch en functioneel oogpunt verdient primair sluiten van het defect de voorkeur. Meestal is dit mogelijk. Zo nodig wordt de huid over enige afstand ondermijnd om dit te bewerkstelligen. Indien primaire sluiting niet mogelijk is, kan gebruik worden gemaakt van een vrij huidtransplantaat of van een lokale weefselverplaatsing om het defect te bedekken. In het bijzonder 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - NIH, Consensus Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. JAMA 1992;268:1314-9.
- 4 - Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin) – a safe procedure for thin cutaneous melanoma. Arch Surg 1991;126:438-41.
- 5 - Khayat 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.
- 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 2000;89:1495-501.

- 7 - 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.
- 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.
- 9 - Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Månsson-Brahme E, Ingvar C, Ringborg U. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. Lancet. 2011 Nov 5;378(9803):1635-42. Epub 2011 Oct 23. Erratum in: Lancet. 2011 Nov 5;378(9803):1626.
- 10 - 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.
- 11 - 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.
- 12 - Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, et al. JF. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (4):CD004835
- 13 - 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.
- 14 - Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BBR. The definition of a sentinel node. Ann Surg Oncol 2001;9:538-41.
- 15 - 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.

Melanoom - Schildwachtklierprocedure

Uitgangsvraag

Wat is het effect van de schildwachtklierprocedure, indien positief gevolgd door een onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie, bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd melanoom?

Aanbeveling

1. Re-excisie plus schildwachtklierprocedure versus re-excisie alleen

Verricht een schildwachtklierprocedure bij patiënten met een melanoom van pT1b (TNM 8) en hoger om patiënten optimaal te stadiëren en te informeren over de prognose, alsmede te bepalen of zij in aanmerking komen voor adjuvante therapie.

Verricht geen schildwachtklierprocedure bij patiënten met een pT1a (TNM 8) melanoom.

2. Lymfeklierdissectie versus nodale observatie bij positieve schildwachtklier-procedure

Controleer de aangedane klierstation(s) van patiënten met een positieve schildwachtklier periodiek met echografie volgens onderstaand schema:

- Elke vier maanden in de eerste twee jaar.
- Elke zes maanden in jaar 3 tot 5 jaar.
- Vanaf 5 jaar jaarlijks tot 10 jaar na vaststellen ziekte.

Conform Faries (2017).

Verricht geen onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie bij patiënten met een positieve schildwachtklier.

Verricht een therapeutische klierdissectie bij een radiologisch (echografisch, CT, PET/CT en/of MRI) of palpabel (macroscopisch) recidief.

Overwegingen

Het is aangetoond dat patiënten met metastasen in de schildwachtklier(en) een slechtere prognose hebben dan patiënten bij wie geen metastasen worden aangetroffen. De schildwachtklierprocedure is zeer geschikt voor patiënten die zo goed mogelijk geïnformeerd willen zijn over hun prognose en dit leidt tot een juiste AJCC stadiëring. Het verrichten van een schildwachtklierprocedure is een stadiërende en geen therapeutische ingreep. Het belang van de schildwachtklierprocedure voor stadiëring is groot en in het huidige stadiëringssysteem is hiermee rekening gehouden (zie AJCC referentie)

(<https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/MelanomaSmall.pdf>)

De ziektevrije 5-jaars overleving werd in de MSLT gedefinieerd als overleving zonder recidief, op welke plaats dan ook. Gespecificeerde ziektevrije overleving toonde dat het verschil alleen zichtbaar was in het percentage regionale lymfeklier recidieven (4,9% versus 14,6%), maar dat er geen verschillen waren in lokale / in-transit recidieven (7% versus 6,4%) en afstandsmetastasen (13,9% versus 11,2%) (Morton, 2014; van Akkooi, 2014).

De manier van definiëren van ziektevrije overleving is ook uitgebreid bekritiseerd in de literatuur; omdat met de interventie zelf de belangrijkste plaats van recidief verwijderd is en dit mogelijk performance bias introduceert. Een klierrecidief zou geëxcludeerd moeten worden uit de definitie van recidief of de uitkomst zou een recidief op afstand moeten zijn (Thomas, 2009).

In een subgroep analyse werd een betere 5-jaars melanoomspecifieke overleving gevonden voor patiënten met een positieve schildwachtklier, in vergelijking met patiënten die na observatie een lymfeklierrecidief kregen (72,3% (95%BI 67,7 tot 76,9%) versus 52,4% (95%BI 46,5 tot 58,3%)) (Morton, 2006). Idem voor de 10-jaars melanoomspecifieke overleving met 62,1% (+/- 4,8%) versus 41,5% (+/- 5,6%) (Morton, 2014). Dit grote verschil in overleving is onverwacht, aangezien er in de totale studiepopulatie geen verschil in overleving werd gevonden. Er zijn een aantal potentiële oorzaken die dit kunnen verklaren. Bijvoorbeeld dat de fout-negatieve patiënten in de subgroep analyse niet meegerekend zijn. Evenals dat patiënten met benigne nevi in de schildwachtklier foutief als schildwachtklier positief zijn aangemerkt. Of dat er patiënten met sub-micrometastasen ($\leq 0.1\text{mm}$) gevonden zijn, die nooit de potentie hadden om uit te groeien tot klinisch relevante metastasen (van Akkooi, 2014). Deze aspecten kunnen een subgroep analyse beïnvloeden, waardoor er een vertekening in overleving ten gunste van de patiënten met een positieve schildwachtklier kan ontstaan.

Vier andere studies vergeleken patiënten behandeld vóór introductie van de schildwachtklierprocedure, met patiënten die werden behandeld na de introductie van de schildwachtklierprocedure als standaardbehandeling in een bepaald instituut (Starz, 2004; Gutzmer, 2005; Koskivuo, 2007; Leiter, 2010). Eén studie vergeleek een cohort patiënten met schildwachtklierprocedure met een cohort patiënten zonder schildwachtklierprocedure, waarbij de helft van de patiënten deelnam aan de MSLT (van Poll, 2005). In drie studies werd geen verschil gevonden in melanoomspecifieke overleving (Gutzmer, 2005; Koskivuo, 2007; Leiter, 2010). Eén studie vond geen verschil in algemene overleving, wanneer werd gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, plaats van de tumor en dikte van de tumor (Starz, 2004). Wat betreft recidieven was er in geen van de studies een verschil tussen de behandelgroepen wat betreft lokale of in-transit recidieven, maar werden er uiteraard in alle studies vaker lymfekliermetastasen gevonden in de groep die geen schildwachtklierprocedure onderging (Gutzmer, 2005; van Poll, 2005; Koskivuo, 2007; Leiter, 2010). Drie studies vonden geen verschil in metastasen op afstand (Gutzmer, 2005; Koskivuo, 2007; Leiter 2010). Eén studie vond wel een verschil in metastasen op afstand, met minder metastasen in de schildwachtklierprocedure groep, wanneer werd gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, plaats van de tumor en dikte van de tumor (Starz, 2004). In deze studie was er echter een groot verschil in follow-up: een mediane follow-up van 45,5 maanden in de schildwachtklierprocedure groep versus 95 maanden in de standaard behandelde groep. Een verschil in follow-up bevoordeelde steeds de schildwachtklierprocedure groep en zou het verschil in metastasen op afstand, gevonden in deze studie, kunnen verklaren.

In verschillende studies is aangetoond dat patiënten met zeer minimale metastasering of kleine subcapsulaire gelokaliseerde kleine metastasen een zeer geringe kans hebben op additionele kliermetastasen in niet-schildwachtklieren. Vooral bij patiënten met dergelijke losse tumorcellen of zeer kleine micrometastasen lijkt een aanvullende klierdissectie geen voordelen op te leveren. De overleving van dergelijke patiënten is gelijk aan patiënten met tumor-vrije schildwachtklieren in vergelijking met historische controlegroepen (van Akkooi,

2006; de Wilt, 2008; van der Ploeg, 2011). In de EORTC-1208 (Minitub) registry worden de uitkomsten van patiënten met dergelijke minimale schildwachtklier uitzaaiingen geregistreerd. Het zal nog een aantal jaren duren voordat duidelijk wordt wat het lokaal recidief percentage is in deze groep patiënten.

De studies van Faries (2017) als Leiter (2016) zijn beiden van hoge kwaliteit en presenteren vergelijkbare resultaten. Hierdoor is het zeer aannemelijk dat de resultaten betrouwbaar zijn. Hoewel er nog geen 5- en 10-jaars resultaten bekend zijn, geven beide studies geen enkel teken van een mogelijk therapeutisch voordeel van onmiddellijke completerende (aanvullende) klierdissecties. Mogelijk is er wel een bias in beide publicaties naar kleinere metastasen in de schildwachtklieren. Echter, uit Faries (2017) lijken juist de patiënten met grotere metastasen in de schildwachtklieren juist geen baat te hebben bij onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissecties.

Morbiditeit van onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissecties kan aanzienlijk zijn (Reintgen, 1994; Hughes, 2000; McMasters, 2002; Carlson, 2003; Staritt, 2004; de Vries, 2006; Van Akkooi, 2006; Morton, 2006; Van Akkooi, 2007; Bilimoria, 2008; Torjesen, 2013; Thomas, 2013). Hoewel een onmiddellijke completerende (aanvullende) klierdissectie mogelijk additionele informatie geeft over het ziektestadium, weegt dit niet op tegen de morbiditeit van de procedure. De MSLT-2 studie toont aan dat 24,1% van de patiënten in de klierdissectie groep lymfoedeem had terwijl dit maar 6,3% van de patiënten voorkwam in de nodale observatiegroep ($p < 0,001$) (Faries, 2017). Ook het feit dat een onmiddellijke completerende (aanvullende) klierdissectie minder regionale recidieven geeft, weegt niet op tegen de potentiële morbiditeit.

Periodieke controles van de aangedane klierstation(s) middels echografie zijn wenselijk bij patiënten met een positieve schildwachtklierprocedure. In de studie van Faries (2017) werden patiënten in de nodale observatiegroep gemonitord middels het volgende schema: klinisch onderzoek vond elke vier maanden plaats in de eerste twee jaar na het vaststellen van de diagnose, elke zes maanden tussen het derde en het vijfde jaar en daarna jaarlijks.

Ondanks het ontbreken van een therapeutisch effect van de schildwachtklier procedure en/of onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie, is wel gebleken dat het vooralsnog de beste methode is om de prognose van stadium I/II melanoom patiënten te bepalen. Hiermee worden patiënten potentieel als stadium III herkend. De schildwachtklierprocedure is gebruikt voor het selecteren van patiënten voor adjuvante therapie studies. Nu deze adjuvante therapie ook een aangetoond effect op de ziektevrije overleving heeft, is het verrichten van een schildwachtklierprocedure van belang om patiënten optimaal te stadiëren en te informeren of de prognose, alsmede te bepalen of zij in aanmerking komen voor adjuvante therapie. Indien patiënten geen informatie wensen of de prognose of, vanwege bijvoorbeeld comorbiditeit, niet in aanmerking komen voor adjuvante therapie, kan hiervan worden afgezien.

Onderbouwing

Achtergrond

Het concept van de sequentiële progressie van metastasen in het lymfekliersysteem is voor melanoom aangetoond (Reintgen, 1994). Kennis van de tumorstatus van dit systeem wordt bereikt door met een minimaal invasieve chirurgische ingreep de lymfeklier (sentinel node, schildwachtklier, eerste-echelonklier,

poortwachterklier, voorstopperklier) te verwijderen. Metastasen kunnen zo worden aangetoond voordat de klier palpabel wordt. Op deze basis kan belangrijke prognostische informatie worden verkregen. Echter, er bestaat ook een concept dat er onafhankelijk hematogene metastasering optreedt, waarbij de schildwachtklier een indicator of biomarker is voor de kans op het ontwikkelen van systemische (non-lymfogene) viscerale micrometastasen (Van Akkooi, 2010; Van Akkooi, 2014). In de praktijk wordt de eerste klier die zichtbaar wordt op het scintigram als schildwachtklier beschouwd, evenals klieren waarnaartoe rechtstreeks een lymfebaan vanuit de injectieplaats zichtbaar is. Er kunnen meerdere schildwachtklieren in verschillende lymfeklierregio's worden gevonden.

Tot recent was het algemeen geaccepteerde beleid om bij patiënten die een schildwachtklierprocedure hebben ondergaan en waarbij de schildwachtklier positief is (bij hematoxyline-eosine kleuring of immuunhistochemie) een onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie uit te voeren. De reden voor deze lymfeklierdissectie was het feit dat bij grofweg 15 tot 20% van de patiënten aanvullende lymfekliermetastasen gevonden werden. Bij 80 tot 85% van de patiënten worden er dus geen aanvullende metastasen gevonden. Deze patiënten ondergaan een chirurgische procedure waarvan zij geen voordeel ondervinden, maar wel de potentiële nadelen. (Reintgen, 1994; Hughes 2000; McMasters, 2002; Carlson, 2003; Starritt, 2004; de Vries, 2006; Van Akkooi, 2006; Morton 2006; Van Akkooi, 2007; Bilimoria, 2008; Torjesen, 2013; Thomas, 2013). Bovengenoemd beleid resulteerde wel in een verlengde ziektevrije overleving, maar er werd geen overlevingswinst aangetoond voor completerende lymfeklierdissecties. (Reintgen, 1994; Hughes 2000; McMasters, 2002; Carlson 2003; Starritt, 2004; de Vries, 2006; Van Akkooi, 2006; Morton 2006; Van Akkooi, 2007; Bilimoria, 2008; Torjesen, 2013; Thomas, 2013) Recentelijk zijn er twee grote gerandomiseerde trials (Faries, 2017 (MSLT-II studie); Leiter, 2016 (DeCOG-SLT studie)) verschenen die de waarde van de aanvullende lymfeklierdissectie onderzoeken. Met de kennis van deze trials is het noodzaak om de richtlijn op dit punt te herzien.

Conclusies / Summary of Findings

1. Re-excisie plus schildwachtklierprocedure versus re-excisie alleen

Geen GRADE	Het is aangetoond dat patiënten met metastasen in de schildwachtklier(en) een slechtere prognose hebben dan patiënten bij wie geen metastasen worden aangetroffen. <i>Bronnen (Gershenwald, 1999; van Akkooi, 2006; Nowecki, 2006; Cascinelli, 2006; Morton, 2006; van der Ploeg, 2010)</i>
Redelijk GRADE	Het uitvoeren van re-excisie plus schildwachtklierprocedure leidt tot een vergelijkbare 5-jaars melanoomspecifieke overleving ten opzichte van re-excisie alleen.^[1] <i>Bronnen (Morton, 2006)</i>
Redelijk GRADE	Het uitvoeren van re-excisie plus schildwachtklierprocedure leidt tot een vergelijkbare 10-jaars melanoomspecifieke overleving ten opzichte van re-excisie alleen.⁶ <i>Bronnen (Morton, 2014)</i>

2. Lymfeklierdissectie versus nodale observatie bij positieve schildwachtklier-procedure

Hoog GRADE	Nodale observatie na een positieve schildwachtklierprocedure leidt tot een vergelijkbare 3-jaars melanoom-vrije overleving ten opzichte van onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie. <i>Bronnen (Faries, 2017; Leiter, 2016)</i>
Redelijk GRADE	Nodale observatie na een positieve schildwachtklierprocedure leidt tot een vergelijkbare 3-jaars afstandmetastase-vrije overleving ten opzichte van onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie. <i>Bronnen (Leiter, 2016)</i>
Redelijk GRADE	Nodale observatie na een positieve schildwachtklierprocedure leidt tot een vergelijkbare 3-jaars ziektevrije overleving ten opzichte van onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie. <i>Bronnen (Leiter, 2016)</i>

[1] Conclusie gebaseerd op data verzameld voor de invoering van effectieve systemische therapie.

Samenvatting literatuur

1. Re-excisie plus schildwachtklierprocedure versus re-excisie alleen

De schildwachtklierprocedure vergroot de nauwkeurigheid van stadiëren (Essner, 1999; Dessureault, 2001). Recentere onderzoeken hebben duidelijk gemaakt dat de tumorstatus van de schildwachtklier een belangrijke prognostische factor is bij patiënten met melanoom die zich presenteren zonder klinisch evidente metastasen (Gershenwald, 1999; Morton, 2006; Vuylsteke, 2003; Estourgie, 2003; Nowecki, 2006; Cascinelli, 2006; van Akkooi, 2006; Wagner, 2000; van der Ploeg, 2010; Speijers, 2015). Nederlandse onderzoeken, uitgevoerd voor de invoering van effectieve systemische therapie (adjuvant en palliatief), wezen uit dat de overleving na vijf jaar ongeveer 90% bedraagt indien de schildwachtklier tumorvrij is en ongeveer 65% indien er sprake is van metastasering (Vuylsteke, 2003; Estourgie, 2003; van Akkooi, 2006; van der Ploeg, 2010).

Er wordt aangenomen dat door middel van de schildwachtklierprocedure vroeg behandelde micrometastasen een potentiële overlevingswinst kunnen geven in vergelijking met het verrichten van een lymfeklierdissectie na nodale observatie. In de Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I (MSLT-I) is getracht om hier antwoord op te geven (Morton, 2006). Morton (2006) beschrijft een RCT waarin ruime excisie alleen werd vergeleken met ruime excisie in combinatie met een schildwachtklierprocedure. Deze schildwachtklierprocedure werd direct gevolgd door een lymfeklierdissectie als micrometastasering werd aangetroffen, terwijl in de observatiearm een lymfeklierdissectie werd verricht als zich een regionaal lymfeklierrecidief voordeed. Patiënten met een melanoom dikker dan 1 mm werden geïnccludeerd in deze studie. In totaal werden 1269 patiënten beschreven met een primair melanoom van 1,2 tot 3,5 mm. De

primaire uitkomstmaten van de MLST-I waren de melanoomspecifieke 5- en 10-jaars overleving. Secundaire uitkomstmaten waren de ziektevrije 5- en 10-jaars overleving; gedefinieerd als overleving zonder recidief (op welke plaats dan ook).

2. Lymfeklierdissectie versus nodale observatie bij positieve schildwachtklier-procedure

De literatuur zoekactie levert twee relevante RCT's op naar de meerwaarde van lymfeklierdissectie in de behandeling van patiënten met een nieuw gediagnosticeerd melanoom en positieve schildwachtprocedure. (Faries, 2017; Leiter, 2016). Het betreffen fase 3 klinische trials met een hoge kwaliteit (laag risico op bias). Beide studies hanteerden stringente inclusiecriteria en includeerden patiënten met een positieve schildwachtklier. Patiënten werden gerandomiseerd verdeeld. Patiënten in de interventiegroep werden behandeld met een completerende lymfeklierdissectie en patiënten in de controlegroep werden geobserveerd met echografie van het lymfeklierstation. Gezien de aard van de interventie (completerende klierdissectie of observatie) is het niet mogelijk om de interventie te blinderen. Omdat de controle interventie verschilt tussen beide studies en verschillende analyses worden uitgevoerd, is het niet mogelijk om de resultaten van beide studies te poolen. De studies worden hieronder afzonderlijk beschreven.

Faries (2017) verrichtte een onderzoek naar de effecten van completerende lymfeklierdissectie bij patiënten na een positieve schildwachtklierprocedure (MSLT-II). Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname hadden een leeftijd van 18 tot 75 jaar, een gelokaliseerd cutaan melanoom, een Eastern Cooperative Oncology Group performance status van 0 of 1 (aangeven op een 5-puntsschaal met 0 als geen disability en 5 als zeer ernstige disability), een non-melanoom levensverwachting van ≥ 10 jaar en een positieve schildwachtklier. Er werd een blokrandomisatie aangehouden met stratificatie voor breslowdikte, ulceratie, methode van metastasedetectie en onderzoekscentrum. Patiënten in de interventiegroep werden behandeld met een completerende lymfeklierdissectie en patiënten in de controlegroep werden geobserveerd met echografie van het lymfeklierstation. Patiënten die waren toegewezen aan de observatiegroep werden gecontroleerd door middel van klinisch onderzoek en echografie van het lymfeklierstation elke 4 maanden tijdens de eerste 2 jaar, elke 6 maanden gedurende de jaren 3 tot en met 5 en daarna jaarlijks. Patiënten in de interventiegroep hadden hetzelfde follow-up schema maar werden niet beoordeeld met echografie. Het onderzoek van Faries (2017) heeft een behoorlijke omvang, met 971 patiënten gerandomiseerd in de experimentele groep (lymfeklierdissectie) en 968 patiënten in de controlegroep (observatie). De studie is van redelijke kwaliteit (zie risk of bias tabel). De primaire uitkomstmaat in de studie van Faries (2017) is melanoomspecifieke overleving. Secundaire uitkomstmaten waren algehele overleving, ziektevrije overleving, overleving zonder terugkeer van regionale kliermetastasen en afstandmetastase-vrije overleving. Aanvangstijd van de studie was het moment van randomisatie. Melanoomspecifieke overleving was gedefinieerd als tijd tot melanoomgerelateerd overlijden. Ziektevrije overleving was de tijd tot het moment van terugkeer van de ziekte. Overleving zonder klierrecidief was de tijd tot recidief binnen het gedraineerde klierstation.

De studie van Leiter (2016) onderzoekt de waarde van completerende klierdissectie in de behandeling van patiënten na een positieve schildwachtklierprocedure (DeCOG-SLT). Leiter (2016) beschrijft een gerandomiseerde fase III klinische trial waarin de overleving wordt onderzocht bij patiënten die wel of geen completerende lymfeklierdissectie hebben gehad na een positieve schildwachtklierprocedure. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname hadden een leeftijd van 18 tot 75 jaar, een tumordikte van tenminste 1

mm met micrometastasen in de schildwachtklier (tenminste single-cells of grotere micrometastasen). Patiënten met een melanoom in het hoofd-halsgebied, satellietose, in-transit, of afstandmetastasen, of met betrokkenheid van de volledige lymfeklier met capsulaire perforatie (regionale macrometastasen) werden uitgesloten. Het randomisatieschema is opgemaakt door een computer en er werd gestratificeerd voor de dikte van de tumor (≤ 2 mm versus > 2 mm), ulceratie van de primaire tumor en beoogde adjuvante interferontherapie. De studie heeft een behoorlijke omvang, met 242 patiënten in de experimentele (lymfeklierdissectie) en 241 in de controlegroep (observatie). Deze RCT is van overwegend redelijke kwaliteit (zie risk of bias tabel). De primaire uitkomstmaat was afstandmetastase-vrije overleving (gedefinieerd als tijd vanaf het moment van randomisatie tot het moment van diagnose van eerste afstandmetastase). Secundaire uitkomstmaten waren ziektevrije overleving (gedefinieerd als tijd vanaf het moment van randomisatie tot het moment van terugkeer van de ziekte), algehele overleving (gedefinieerd als tijd vanaf het moment van randomisatie tot het moment van overlijden), terugkeer van regionale lymfekliermetastasen, en complicaties door complete lymfeklierdissectie in de experimentele groep.

Resultaten

1. Re-excisie plus schildwachtklierprocedure versus re-excisie alleen

1.1 Melanoomspecifieke overleving (5 jaar)

De melanoomspecifieke overleving was op 5 jaar 87% (SD= 1,3; 95%BI= (85,8 tot 88,4) in de groep re-excisie plus schildwachtklierprocedure en 87% (SD= 1,2; 95%BI= (85,0 tot 88,2) in de groep met alleen re-excisie. Er was geen statistisch significant verschil in 5-jaars melanoomvrije overleving tussen beide groepen (HR= 0,95; 95%BI= (0,67 tot 1,25); $p = 0,58$) (Morton, 2006).

1.2 Melanoomspecifieke overleving (10 jaar)

De melanoomspecifieke overleving was op 10 jaar 81% (SD= 1,5) in de groep re-excisie plus schildwachtklierprocedure en 78% (SD= 2,0) in de groep met alleen re-excisie. Er was geen statistisch significant verschil in 10-jaars melanoomspecifieke overleving tussen beide groepen (HR= 0,84; 95%BI= (0,64 tot 1,09); $p = 0,18$) (Morton, 2014).

1.3 Ziektevrije overleving (5 jaar)

De ziektevrije overleving, gedefinieerd als overleving zonder recidief, was op 5 jaar 78% (SD= 1,6; 95%BI= (76,7 tot 79,9) in de groep re-excisie plus schildwachtklier-procedure en 73% (SD= 2,1; 95%BI= (71,0 tot 75,2) in de groep met alleen re-excisie. Er was een statistisch significant voordeel in 5-jaars ziektevrije overleving voor de groep re-excisie plus schildwachtklierprocedure in vergelijking met de controlegroep (HR= 0,74; 95%BI= (0,59 tot 0,93); $p = 0,009$) (Morton, 2006).

1.4 Ziektevrije overleving (10 jaar)

De ziektevrije overleving, gedefinieerd als overleving zonder recidief, was op 10 jaar 71% (SD= 1,8) in de groep met schildwachtklierprocedure en 65% (SD= 2,3) in de observatiegroep. Er was een statistisch significant voordeel in 10-jaars ziektevrije overleving voor de groep re-excisie plus schildwachtklierprocedure in vergelijking met de controlegroep (HR= 0,76; 95%BI= (0,62 tot 0,94); $p = 0,01$) (Morton, 2014).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht (GRADE-methodiek) is bepaald per uitkomstmaat en in onderstaande tabel schematisch weergegeven.

Tabel 1. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat (GRADE-pro).

Vraagstelling: Schildwachtklierprocedure + re-excisie compared to re-excisie alleen in patienten met een nieuw gediagnosticeerd melanoom

Literatuur: Morton (2006) en Morton (2014)

Certainty assessment							Aantal pat
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	schildwachtklierpro + re-excisie
Melanoom-specifieke overleving op 5 jaar							
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	96/769 (12.5%)
Melanoom-specifieke overleving op 10 jaar							
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	125/770 (16.2%)
Ziektevrije overleving op 5 jaar							
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	159/769 (20.7%)

Ziektevrije overleving op 10 jaar

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	199/770 (25.8%)
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

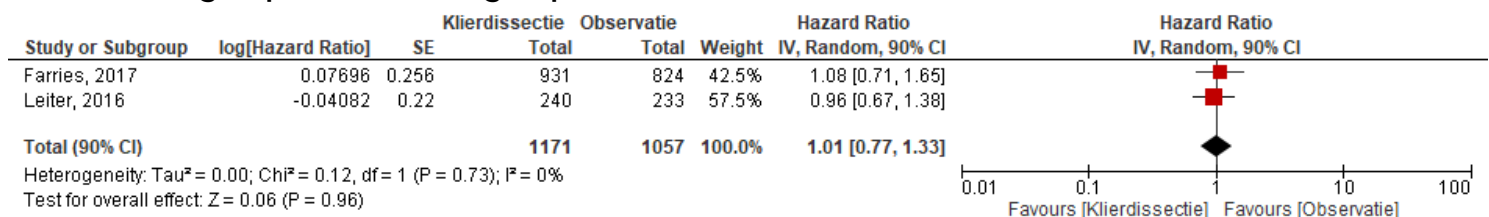
Explanations a. 95%BI overschrijdt default grens voor klinische relevantie (/ studie voldoet niet aan optimal information size).

2. Lymfeklierdissectie versus nodale observatie bij positieve schildwachtklier-procedure

2.1 Melanoomspecifieke overleving (3 jaar)

De melanoomspecifieke overleving op 3 jaar was 86% (SD 1,3) in de lymfeklierdissectie groep en 86% (SD 1,2) in de observatie groep. Er is geen statistisch significant verschil in 3-jaars melanoomspecifieke overleving tussen de observatiegroep en de complete lymfeklierdissectie groep (HR= 1,08; 95%BI= (0,88 tot 1,34); p= 0,42) (Farries, 2017). In de studie van Leiter (2016) was de melanoomspecifieke overleving na 3 jaar 81,2% (n= 40 events; 90%BI= (76,1 tot 86,3)) in de lymfeklierdissectie groep en 81,7% (n= 44 events; 90%BI= (76,8 tot 86,6)) in de observatie groep. Ook in deze studie was er geen statistisch significant verschil in melanoomspecifieke overleving na drie jaar tussen de observatie groep en de complete lymfeklierdissectie groep (HR= 0,96; 90%BI= (0,67 tot 1,38); p= 0,87). De gepoolde HR voor totale 3-jaars melanoomspecifieke overleving laat geen statistisch significant verschil zien tussen beide groepen (HR=1,01; 95%BI= (0,77 tot 1,33); p=0,96) (Figuur 1).

Figuur 1. Gepoolde Hazard Ratio (HR) voor melanoomspecifieke overleving na 3-jaar tussen de klierdissectie-groep en observatiegroep.



2.2 Afstandmetastase-vrije overleving (3 jaar)

De intention-to-treat analyse van Leiter (2016) laat zien dat de 3-jaars afstandmetastase-vrije overleving 77,0% (n= 55 events; 90%BI= (71,9 tot 82,1)) is in de patiënten die zijn geobserveerd en 74,9% (n= 54 events; 90%BI= (69,5 tot 80,3)) in de patiënten met een complete lymfeklierdissectie. Er is geen statistisch significant verschil in 3-jaars afstandmetastase-vrije overleving tussen de observatie groep en de complete lymfeklierdissectie groep (HR= 1,03; 90%BI= (0,71 tot 1,50); p= 0,87). De per-protocol analyse liet dezelfde

resultaten zien; afstandmetastase-vrije overleving was 78% in de observationele groep (90%BI= (68,8 tot 81,4)) en 75% (90%BI= (68,8 tot 81,1)) in de complete lymfeklierdissectie groep, statistisch geen significant verschil tussen beide groepen (HR= 1,02; 90%BI= (0,72 tot 1,45); p= 0,92).

2.3 Ziektevrije overleving (3 jaar)

De 3-jaar ziektevrije overleving was 67,4% (n= 73 events; 90%BI= (61,6 tot 73,2)) in de observatie groep en 66,8% (n= 67 events; 90%BI= (60,9 tot 72,2)) in de complete lymfeklierdissectie groep. Er is geen statistisch significant verschil in 3-jaars ziektevrije overleving tussen de observatie groep en de complete lymfeklierdissectie groep (HR= 0,95; 90%BI= (0,72 tot 1,25); p= 0,75).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht (GRADE-methodiek) is bepaald per uitkomstmaat en in onderstaande tabel schematisch weergegeven.

Tabel 2. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat: **complete lymfeklierdissectie** versus **nodale observatie** (GRADE-pro).

Vraagstelling: Complete lymph-node dissection compared to observation in the treatment of patients with sentinel-node positive metastases

Literatuur: Faries (2017); Leiter (2016)

Certainty assessment							Aantal patiënten	
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	complete lymph-node dissection	observat
Melanoma-specific free survival (follow up: 3 jaar)								
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	niet gevonden	203/1211 (16.8%)	209/1211 (17.4%)
Distant-metastasis free survival (follow up: 3 jaar)								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	54/241 (22.4%)	55/241 (22.8%)
Overall survival (follow up: 3 jaar)								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	40/242 (16.5%)	44/241 (18.3%)
Recurrence free survival (follow up: 3 jaar)								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	67/242 (27.7%)	73/241 (30.3%)

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio Explanations a. 95%BI overschrijdt default grens voor klinische relevantie (/ studie voldoet niet aan optimal information size).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

- *Wat is het effect op de overleving van het wel of niet uitvoeren van de schildwachtprocedure bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd melanoom?*
- *Wat is het effect op de overleving van een onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie in vergelijking met 'nodale observatie' bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd melanoom en een positieve schildwachtprocedure?*

PICO 1 (klinisch relevante vergelijking)

(P)atiënten: volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met een nieuw gediagnosticeerd melanoom (dun, gemiddeld en/of dik);

(I)nterventie: re-excisie met schildwachtprocedure;

(C)omparison: re-excisie zonder schildwachtprocedure;

(O)utcome: melanoomspecifieke overleving, ziektevrije overleving, locoregionale overleving, kosten, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en complicaties.

PICO 2 (klinisch relevante vergelijking)

(P)atiënten: volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met een nieuw gediagnosticeerd melanoom (dun, gemiddeld en/of dik) en een positieve schildwachtprocedure;

(I)nterventie: onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie;

(C)omparison: nodale observatie met periodieke echografische controles van het aangedane lymfklierbassin;

(O)utcome: melanoom specifieke overleving, algehele overleving, ziektevrije overleving, locoregionale overleving, kosten, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en complicaties.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte algehele en melanoomspecifieke overleving voor de besluitvorming de meest cruciale uitkomstmaten; en ziektevrije overleving, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en complicaties voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. Om de minimale klinisch relevante verschillen te duiden zijn de default grenzen van GRADE gebruikt: voor dichotome uitkomstmaten werd een afkapwaarde van 25% aangehouden (HR= 0,75; HR= 1,25).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 20 juli 2018 met relevante zoektermen gezocht naar studies over de effecten van lymfeklierdissectie bij patiënten met een positieve schildwachtprocedure. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 350 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerd onderzoek, primair vergelijkend onderzoek, lymfeklierdissectie, en patiënten met een positieve schildwachtprocedure. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie twee studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens geen studies geëxcludeerd, en twee studies definitief geselecteerd. Deze studies zijn toegevoegd aan de reeds bestaande literatuursamenvatting welke is gebaseerd op de publicaties van Morton (2006) en Morton (2014).

In totaal zijn vier publicaties opgenomen in de literatuuranalyse (Faries, 2017; Leiter, 2016; Morton, 2006; Morton, 2014). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 10-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, Jahkola T, Bowles TL, Testori A, Beitsch PD, Hoekstra HJ, Moncrieff M, Ingvar C, Wouters MWJM, Sabel MS, Levine EA, Agnese D, Henderson M, Dummer R, Rossi CR, Neves RI, Trocha SD, Wright F, Byrd DR, Matter M, Hsueh E, MacKenzie-Ross A, Johnson DB, Terheyden P, Berger AC, Huston TL, Wayne JD, Smithers BM, Neuman HB, Schneebaum S, Gershenwald JE, Ariyan CE, Desai DC, Jacobs L, McMasters KM, Gesierich A, Hersey P, Bines SD, Kane JM, Barth RJ, McKinnon G, Farma JM, Schultz E, Vidal-Sicart S, Hoefler RA, Lewis JM, Scheri R, Kelley MC, Nieweg OE, Noyes RD, Hoon DSB, Wang HJ, Elashoff DA, Elashoff RM. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211-2222. doi: 10.1056/NEJMoa1613210. PubMed PMID: 28591523; PubMed Central PMCID: PMC5548388.
- 2 - Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, Sunderkötter C, Kaatz M, Schulte KW, Lehmann P, Vogt T, Ulrich J, Herbst R, Gehring W, Simon JC, Keim U, Martus P, Garbe C; German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):757-767. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00141-8. Epub 2016 May 5. PubMed PMID: 27161539.
- 3 - Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ; MSLT Group. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006 Sep 28;355(13):1307-17. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 Nov 2;355(18):1944. PubMed PMID: 17005948.
- 4 - Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ, Kashani-Sabet M, Smithers BM, Paul E, Kraybill WG, McKinnon JG, Wang HJ, Elashoff R, Faries MB; MSLT Group. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa1310460. PubMed PMID: 24521106; PubMed Central PMCID: PMC4058881.

Melanoom - Therapie van lentigo maligna

Uitgangsvraag

Wat is de geadviseerde diagnostiek en behandeling van patiënten met lentigo maligna melanoma?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat excisie de eerste keus therapie is bij lentigo maligna.

Overwegingen

In bepaalde klinische omstandigheden (bijvoorbeeld oudere patiënten, mutilerende ingreep) kan voor een alternatieve therapie zoals radiotherapie, of enkel observatie worden gekozen [Schmid-Wendtner 2000]. In de literatuur is weinig bewijsvoering dat cryotherapie een effectieve behandeling is. Er zijn incidentele meldingen van goede resultaten met topicale behandeling met imiquimod, maar ook deze therapie is niet in gerandomiseerde studies onderzocht [Rajpar 2006 (5)].

Recidiefvorming na operatie treedt bij ongeveer 5% van de patiënten op. Van micrografische chirurgie (chirurgie met volledige margecontrole) zijn nog lagere recidiefpercentages beschreven [Moehrle 2006 (6)].

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

De werkgroep is van mening dat bij de behandeling van lentigo maligna volledige excisie de eerste keus is.
Niveau 4, D: Mening van deskundigen

Klassieke Mohs micrografische chirurgie (MMS) met vriescoupes is geen behandeling voor het lentigo maligna en lentigo maligna melanoom. Een excisie in twee tempi (micrografische chirurgie met formaline onderzoek) kan wel worden toegepast.

Niveau 3, B: Walling 2007 (4)

Samenvatting literatuur

LMM (lentigo maligna melanoma) wordt qua diagnostiek en behandeling volledig gelijkgesteld aan melanoom.

LM komt voornamelijk bij Caucasische ouderen in chronisch zonbeschadigde huid voor, met name in het hoofd Hals gebied. Het levenslange risico op progressie tot melanoom is niet precies bekend, maar wordt door Weinstock en Sober gerapporteerd als minder dan 5% life-time risico [Weinstock 1987 (1)]. Men kan excisie met een marge van 5 mm als eerste keus therapie zien bij LM omdat het weefsel dan in z'n geheel kan worden onderzocht op (micro) invasieve groei en omdat de kans op lokaal recidief, met in het verlengde daarvan de kans op lentigo maligna melanoom, geringer is [Clark 2008 (2); Veronesi 1991 (3)]. Uiteraard zijn functionele, cosmetische en chirurgisch technische overweging ook van belang bij het bepalen van de marge.

Mohs-chirurgie

In een kleine vergelijkende retrospectieve studie werd aangetoond dat klassieke Mohs-chirurgie (met vriescoupes) tot meer recidieven leidde dan micrografische chirurgie met behulp van formaline coupes (in 2 of meer tempi). [Walling 2007 (4)]

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- 1 - Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. 1987 Br. J. Dermatol 116(3): 303-310.
- 2 - Clark GS, Pappas-Politis EC, Cherpelis BS, et al. Surgical management of melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. Cancer Control 2008;15:216-24.
- 3 - Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin) – a safe procedure for thin cutaneous melanoma. Arch Surg 1991;126:438-41.
- 4 - Walling HW, Scupham RK et al. Staged excision versus Mohs micographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. J Am Acad Dermatol 2007;57:659-64.
- 5 - Rajpar S, Marsden JR. Imiquimod in the treatment of lentigo maligna. Br J Dermatol 2006;155:653-6.
- 6 - Moehrle M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H. Conventional histology vs three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. Br J Dermatol 2006;154:453-9

Melanoom - In opzet curatieve radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat zijn de indicaties voor adjuvante radiotherapie voor patiënten met melanoom (na lymfeklierdissectie)?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd dat bij radiotherapie met een curatieve intentie een dosis wordt gegeven die equivalent is aan >70 Gy in 7 weken (of in dagfracties van 2 Gy).

Overwegingen

Bij een inoperabel melanoom met meestal cutane lokalisatie, waarbij de late radiatie toxiciteit van omringend normaal weefsel klinisch geen grote rol van betekenis speelt, kan ook bij een curatieve opzet voor een gehypofractioneerd schema gekozen worden. Het gehypofractioneerde schema is biologisch equivalent aan 70 Gy in 7 weken bij een α/β van + 8. Dagfracties van 5 t/m 9 Gy worden daarbij vaak gebruikt.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er zijn aanwijzingen dat er bij radiotherapie van het melanoom een dosis-effect relatie is boven een dosis van 3×8 Gy.

Niveau 3, A2: Overgaard 2009 (3)

Er zijn geen aanwijzingen dat het melanoom radiobiologisch een lage α/β kent.

Niveau 2, B: Overgaard 1985 (1), Chang 2006 (2)

Samenvatting literatuur

Sinds de opkomst van de anesthesie geniet chirurgie bij de curatieve behandeling de voorkeur. Het melanoom werd lang als een radioresistente tumor beschouwd. Recentere studies laten zien dat deze opvatting achterhaald is: het melanoom is wel gevoelig voor bestraling, maar een hoge totale dosis (tussen 70-80 Gy) is nodig voor definitieve tumorcontrole.

Curatieve bestraling komt in aanmerking bij patiënten met een primair melanoom of een lentigo maligna (Dubreuilh) 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.

Hoewel er biologische data zijn die duidelijk maken dat het melanoom relatief gevoeliger is voor een hoge dosis per fractie, toonde een klinische Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) studie, waarbij een schema van 4×8 Gy vergeleken werd met 20×2.4 Gy, geen verschil aan in overall response rate, wat overeenkomt met een lage intrinsieke stralengevoeligheid ($\alpha/\beta = + 8$ Gy) [Overgaard 1985 (1)]. Deze studie werd voortijdig gesloten omdat de lokale controle van 60% slechter was dan de 90% die gezien werd in een voorgaande studie waarbij 3×9 Gy en 5×8 Gy werd gebruikt. Ook een kleine retrospectieve studie liet geen effect van een hoge dagfractie gezien [Chang 2006 (2)]. Verhoging van de totale dosis van 3×8 Gy naar 3×9 Gy in een klinische studie gaf wel een verbetering van de lokale controle [Overgaard 2009 (3)]. Een vergelijkbare hoge

lokale controle werd ook gezien bij een schema van 24-30 Gy in vier tot vijf fracties van 5-6 Gy [Ang, 1990 (4)]. Samenvattend neemt de kans op tumorcontrole toe bij verhoging van de totale dosis, maar de therapeutische breedte neemt weinig toe door de dosis te fractioneren.

Geadviseerde dosisschema's komen biologisch overeen met ongeveer 70 Gy in 2 Gy fracties [Ang 1990 (4), Overgaard 2009 (3)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Overgaard J, von der Maasse H, Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:1837-1839.
- 2 - Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: Comparing hypofractionation to conventional fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:1051-5.
- 3 - Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. 1996. Int J Hyperthermia 2009; 25(5): 323-34.
- 4 - Ang KK, Byers RM, Peters LJ, Maor MH, Wendt CD, Morrison WH, Byers RM, Peters LJ et al. Regional radiotherapy as adjuvant treatment for head and neck malignant melanoma. Preliminary results. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:169-72.

Melanoom - Schildwachtklierprocedure

Uitgangsvraag

Wat is het effect van de schildwachtklierprocedure, indien positief gevolgd door een onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie, bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd melanoom?

Aanbeveling

1. Re-excisie plus schildwachtklierprocedure versus re-excisie alleen

Verricht een schildwachtklierprocedure bij patiënten met een melanoom van pT1b (TNM 8) en hoger om patiënten optimaal te stadiëren en te informeren over de prognose, alsmede te bepalen of zij in aanmerking komen voor adjuvante therapie.

Verricht geen schildwachtklierprocedure bij patiënten met een pT1a (TNM 8) melanoom.

2. Lymfeklierdissectie versus nodale observatie bij positieve schildwachtklier-procedure

Controleer de aangedane klierstation(s) van patiënten met een positieve schildwachtklier periodiek met echografie volgens onderstaand schema:

- Elke vier maanden in de eerste twee jaar.
- Elke zes maanden in jaar 3 tot 5 jaar.
- Vanaf 5 jaar jaarlijks tot 10 jaar na vaststellen ziekte.

Conform Faries (2017).

Verricht geen onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie bij patiënten met een positieve schildwachtklier.

Verricht een therapeutische klierdissectie bij een radiologisch (echografisch, CT, PET/CT en/of MRI) of palpabel (macroscopisch) recidief.

Overwegingen

Het is aangetoond dat patiënten met metastasen in de schildwachtklier(en) een slechtere prognose hebben dan patiënten bij wie geen metastasen worden aangetroffen. De schildwachtklierprocedure is zeer geschikt voor patiënten die zo goed mogelijk geïnformeerd willen zijn over hun prognose en dit leidt tot een juiste AJCC stadiëring. Het verrichten van een schildwachtklierprocedure is een stadiërende en geen therapeutische ingreep. Het belang van de schildwachtklierprocedure voor stadiëring is groot en in het huidige stadiëringssysteem is hiermee rekening gehouden (zie AJCC referentie)

(<https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/MelanomaSmall.pdf>)

De ziektevrije 5-jaars overleving werd in de MSLT gedefinieerd als overleving zonder recidief, op welke plaats dan ook. Gespecificeerde ziektevrije overleving toonde dat het verschil alleen zichtbaar was in het percentage regionale lymfeklier recidieven (4,9% versus 14,6%), maar dat er geen verschillen waren in lokale / in-transit recidieven (7% versus 6,4%) en afstandsmetastasen (13,9% versus 11,2%) (Morton, 2014; van Akkooi, 2014).

De manier van definiëren van ziektevrije overleving is ook uitgebreid bekritiseerd in de literatuur; omdat met de interventie zelf de belangrijkste plaats van recidief verwijderd is en dit mogelijk performance bias introduceert. Een klierrecidief zou geëxcludeerd moeten worden uit de definitie van recidief of de uitkomst zou een recidief op afstand moeten zijn (Thomas, 2009).

In een subgroep analyse werd een betere 5-jaars melanoomspecifieke overleving gevonden voor patiënten met een positieve schildwachtklier, in vergelijking met patiënten die na observatie een lymfeklierrecidief kregen (72,3% (95%BI 67,7 tot 76,9%) versus 52,4% (95%BI 46,5 tot 58,3%)) (Morton, 2006). Idem voor de 10-jaars melanoomspecifieke overleving met 62,1% (+/- 4,8%) versus 41,5% (+/- 5,6%) (Morton, 2014). Dit grote verschil in overleving is onverwacht, aangezien er in de totale studiepopulatie geen verschil in overleving werd gevonden. Er zijn een aantal potentiële oorzaken die dit kunnen verklaren. Bijvoorbeeld dat de fout-negatieve patiënten in de subgroep analyse niet meegerekend zijn. Evenals dat patiënten met benigne nevi in de schildwachtklier foutief als schildwachtklier positief zijn aangemerkt. Of dat er patiënten met sub-micrometastasen ($\leq 0.1\text{mm}$) gevonden zijn, die nooit de potentie hadden om uit te groeien tot klinisch relevante metastasen (van Akkooi, 2014). Deze aspecten kunnen een subgroep analyse beïnvloeden, waardoor er een vertekening in overleving ten gunste van de patiënten met een positieve schildwachtklier kan ontstaan.

Vier andere studies vergeleken patiënten behandeld vóór introductie van de schildwachtklierprocedure, met patiënten die werden behandeld na de introductie van de schildwachtklierprocedure als standaardbehandeling in een bepaald instituut (Starz, 2004; Gutzmer, 2005; Koskivuo, 2007; Leiter, 2010). Eén studie vergeleek een cohort patiënten met schildwachtklierprocedure met een cohort patiënten zonder schildwachtklierprocedure, waarbij de helft van de patiënten deelnam aan de MSLT (van Poll, 2005). In drie studies werd geen verschil gevonden in melanoomspecifieke overleving (Gutzmer, 2005; Koskivuo, 2007; Leiter, 2010). Eén studie vond geen verschil in algemene overleving, wanneer werd gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, plaats van de tumor en dikte van de tumor (Starz, 2004). Wat betreft recidieven was er in geen van de studies een verschil tussen de behandelgroepen wat betreft lokale of in-transit recidieven, maar werden er uiteraard in alle studies vaker lymfekliermetastasen gevonden in de groep die geen schildwachtklierprocedure onderging (Gutzmer, 2005; van Poll, 2005; Koskivuo, 2007; Leiter, 2010). Drie studies vonden geen verschil in metastasen op afstand (Gutzmer, 2005; Koskivuo, 2007; Leiter 2010). Eén studie vond wel een verschil in metastasen op afstand, met minder metastasen in de schildwachtklierprocedure groep, wanneer werd gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, plaats van de tumor en dikte van de tumor (Starz, 2004). In deze studie was er echter een groot verschil in follow-up: een mediane follow-up van 45,5 maanden in de schildwachtklierprocedure groep versus 95 maanden in de standaard behandelde groep. Een verschil in follow-up bevoordeelde steeds de schildwachtklierprocedure groep en zou het verschil in metastasen op afstand, gevonden in deze studie, kunnen verklaren.

In verschillende studies is aangetoond dat patiënten met zeer minimale metastasering of kleine subcapsulaire gelokaliseerde kleine metastasen een zeer geringe kans hebben op additionele kliermetastasen in niet-schildwachtklieren. Vooral bij patiënten met dergelijke losse tumorcellen of zeer kleine micrometastasen lijkt een aanvullende klierdissectie geen voordelen op te leveren. De overleving van dergelijke patiënten is gelijk aan patiënten met tumor-vrije schildwachtklieren in vergelijking met historische controlegroepen (van Akkooi,

2006; de Wilt, 2008; van der Ploeg, 2011). In de EORTC-1208 (Minitub) registry worden de uitkomsten van patiënten met dergelijke minimale schildwachtklier uitzaaiingen geregistreerd. Het zal nog een aantal jaren duren voordat duidelijk wordt wat het lokaal recidief percentage is in deze groep patiënten.

De studies van Faries (2017) als Leiter (2016) zijn beiden van hoge kwaliteit en presenteren vergelijkbare resultaten. Hierdoor is het zeer aannemelijk dat de resultaten betrouwbaar zijn. Hoewel er nog geen 5- en 10-jaars resultaten bekend zijn, geven beide studies geen enkel teken van een mogelijk therapeutisch voordeel van onmiddellijke completerende (aanvullende) klierdissecties. Mogelijk is er wel een bias in beide publicaties naar kleinere metastasen in de schildwachtklieren. Echter, uit Faries (2017) lijken juist de patiënten met grotere metastasen in de schildwachtklieren juist geen baat te hebben bij onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissecties.

Morbiditeit van onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissecties kan aanzienlijk zijn (Reintgen, 1994; Hughes, 2000; McMasters, 2002; Carlson, 2003; Staritt, 2004; de Vries, 2006; Van Akkooi, 2006; Morton, 2006; Van Akkooi, 2007; Bilimoria, 2008; Torjesen, 2013; Thomas, 2013). Hoewel een onmiddellijke completerende (aanvullende) klierdissectie mogelijk additionele informatie geeft over het ziektestadium, weegt dit niet op tegen de morbiditeit van de procedure. De MSLT-2 studie toont aan dat 24,1% van de patiënten in de klierdissectie groep lymfoedeem had terwijl dit maar 6,3% van de patiënten voorkwam in de nodale observatiegroep ($p < 0,001$) (Faries, 2017). Ook het feit dat een onmiddellijke completerende (aanvullende) klierdissectie minder regionale recidieven geeft, weegt niet op tegen de potentiële morbiditeit.

Periodieke controles van de aangedane klierstation(s) middels echografie zijn wenselijk bij patiënten met een positieve schildwachtklierprocedure. In de studie van Faries (2017) werden patiënten in de nodale observatiegroep gemonitord middels het volgende schema: klinisch onderzoek vond elke vier maanden plaats in de eerste twee jaar na het vaststellen van de diagnose, elke zes maanden tussen het derde en het vijfde jaar en daarna jaarlijks.

Ondanks het ontbreken van een therapeutisch effect van de schildwachtklier procedure en/of onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie, is wel gebleken dat het vooralsnog de beste methode is om de prognose van stadium I/II melanoom patiënten te bepalen. Hiermee worden patiënten potentieel als stadium III herkend. De schildwachtklierprocedure is gebruikt voor het selecteren van patiënten voor adjuvante therapie studies. Nu deze adjuvante therapie ook een aangetoond effect op de ziektevrije overleving heeft, is het verrichten van een schildwachtklierprocedure van belang om patiënten optimaal te stadiëren en te informeren of de prognose, alsmede te bepalen of zij in aanmerking komen voor adjuvante therapie. Indien patiënten geen informatie wensen of de prognose of, vanwege bijvoorbeeld comorbiditeit, niet in aanmerking komen voor adjuvante therapie, kan hiervan worden afgezien.

Onderbouwing

Achtergrond

Het concept van de sequentiële progressie van metastasen in het lymfekliersysteem is voor melanoom aangetoond (Reintgen, 1994). Kennis van de tumorstatus van dit systeem wordt bereikt door met een minimaal invasieve chirurgische ingreep de lymfeklier (sentinel node, schildwachtklier, eerste-echelonklier,

poortwachterklier, voorstopperklier) te verwijderen. Metastasen kunnen zo worden aangetoond voordat de klier palpabel wordt. Op deze basis kan belangrijke prognostische informatie worden verkregen. Echter, er bestaat ook een concept dat er onafhankelijk hematogene metastasering optreedt, waarbij de schildwachtklier een indicator of biomarker is voor de kans op het ontwikkelen van systemische (non-lymfogene) viscerale micrometastasen (Van Akkooi, 2010; Van Akkooi, 2014). In de praktijk wordt de eerste klier die zichtbaar wordt op het scintigram als schildwachtklier beschouwd, evenals klieren waarnaartoe rechtstreeks een lymfebaan vanuit de injectieplaats zichtbaar is. Er kunnen meerdere schildwachtklieren in verschillende lymfeklierregio's worden gevonden.

Tot recent was het algemeen geaccepteerde beleid om bij patiënten die een schildwachtklierprocedure hebben ondergaan en waarbij de schildwachtklier positief is (bij hematoxyline-eosine kleuring of immuunhistochemie) een onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie uit te voeren. De reden voor deze lymfeklierdissectie was het feit dat bij grofweg 15 tot 20% van de patiënten aanvullende lymfekliermetastasen gevonden werden. Bij 80 tot 85% van de patiënten worden er dus geen aanvullende metastasen gevonden. Deze patiënten ondergaan een chirurgische procedure waarvan zij geen voordeel ondervinden, maar wel de potentiële nadelen. (Reintgen, 1994; Hughes 2000; McMasters, 2002; Carlson, 2003; Starritt, 2004; de Vries, 2006; Van Akkooi, 2006; Morton 2006; Van Akkooi, 2007; Bilimoria, 2008; Torjesen, 2013; Thomas, 2013). Bovengenoemd beleid resulteerde wel in een verlengde ziektevrije overleving, maar er werd geen overlevingswinst aangetoond voor completerende lymfeklierdissecties. (Reintgen, 1994; Hughes 2000; McMasters, 2002; Carlson 2003; Starritt, 2004; de Vries, 2006; Van Akkooi, 2006; Morton 2006; Van Akkooi, 2007; Bilimoria, 2008; Torjesen, 2013; Thomas, 2013) Recentelijk zijn er twee grote gerandomiseerde trials (Faries, 2017 (MSLT-II studie); Leiter, 2016 (DeCOG-SLT studie)) verschenen die de waarde van de aanvullende lymfeklierdissectie onderzoeken. Met de kennis van deze trials is het noodzaak om de richtlijn op dit punt te herzien.

Conclusies / Summary of Findings

1. Re-excisie plus schildwachtklierprocedure versus re-excisie alleen

Geen GRADE	Het is aangetoond dat patiënten met metastasen in de schildwachtklier(en) een slechtere prognose hebben dan patiënten bij wie geen metastasen worden aangetroffen. <i>Bronnen (Gershenwald, 1999; van Akkooi, 2006; Nowecki, 2006; Cascinelli, 2006; Morton, 2006; van der Ploeg, 2010)</i>
Redelijk GRADE	Het uitvoeren van re-excisie plus schildwachtklierprocedure leidt tot een vergelijkbare 5-jaars melanoomspecifieke overleving ten opzichte van re-excisie alleen.^[1] <i>Bronnen (Morton, 2006)</i>
Redelijk GRADE	Het uitvoeren van re-excisie plus schildwachtklierprocedure leidt tot een vergelijkbare 10-jaars melanoomspecifieke overleving ten opzichte van re-excisie alleen.⁶ <i>Bronnen (Morton, 2014)</i>

2. Lymfeklierdissectie versus nodale observatie bij positieve schildwachtklier-procedure

Hoog GRADE	Nodale observatie na een positieve schildwachtklierprocedure leidt tot een vergelijkbare 3-jaars melanoom-vrije overleving ten opzichte van onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie. <i>Bronnen (Faries, 2017; Leiter, 2016)</i>
Redelijk GRADE	Nodale observatie na een positieve schildwachtklierprocedure leidt tot een vergelijkbare 3-jaars afstandmetastase-vrije overleving ten opzichte van onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie. <i>Bronnen (Leiter, 2016)</i>
Redelijk GRADE	Nodale observatie na een positieve schildwachtklierprocedure leidt tot een vergelijkbare 3-jaars ziektevrije overleving ten opzichte van onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie. <i>Bronnen (Leiter, 2016)</i>

[1] Conclusie gebaseerd op data verzameld voor de invoering van effectieve systemische therapie.

Samenvatting literatuur

1. Re-excisie plus schildwachtklierprocedure versus re-excisie alleen

De schildwachtklierprocedure vergroot de nauwkeurigheid van stadiëren (Essner, 1999; Dessureault, 2001). Recentere onderzoeken hebben duidelijk gemaakt dat de tumorstatus van de schildwachtklier een belangrijke prognostische factor is bij patiënten met melanoom die zich presenteren zonder klinisch evidente metastasen (Gershenwald, 1999; Morton, 2006; Vuylsteke, 2003; Estourgie, 2003; Nowecki, 2006; Cascinelli, 2006; van Akkooi, 2006; Wagner, 2000; van der Ploeg, 2010; Speijers, 2015). Nederlandse onderzoeken, uitgevoerd voor de invoering van effectieve systemische therapie (adjuvant en palliatief), wezen uit dat de overleving na vijf jaar ongeveer 90% bedraagt indien de schildwachtklier tumorvrij is en ongeveer 65% indien er sprake is van metastasering (Vuylsteke, 2003; Estourgie, 2003; van Akkooi, 2006; van der Ploeg, 2010).

Er wordt aangenomen dat door middel van de schildwachtklierprocedure vroeg behandelde micrometastasen een potentiële overlevingswinst kunnen geven in vergelijking met het verrichten van een lymfeklierdissectie na nodale observatie. In de Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I (MSLT-I) is getracht om hier antwoord op te geven (Morton, 2006). Morton (2006) beschrijft een RCT waarin ruime excisie alleen werd vergeleken met ruime excisie in combinatie met een schildwachtklierprocedure. Deze schildwachtklierprocedure werd direct gevolgd door een lymfeklierdissectie als micrometastasering werd aangetroffen, terwijl in de observatiearm een lymfeklierdissectie werd verricht als zich een regionaal lymfeklierrecidief voordeed. Patiënten met een melanoom dikker dan 1 mm werden geïnccludeerd in deze studie. In totaal werden 1269 patiënten beschreven met een primair melanoom van 1,2 tot 3,5 mm. De

primaire uitkomstmaten van de MLST-I waren de melanoomspecifieke 5- en 10-jaars overleving. Secundaire uitkomstmaten waren de ziektevrije 5- en 10-jaars overleving; gedefinieerd als overleving zonder recidief (op welke plaats dan ook).

2. Lymfeklierdissectie versus nodale observatie bij positieve schildwachtklier-procedure

De literatuur zoekactie levert twee relevante RCT's op naar de meerwaarde van lymfeklierdissectie in de behandeling van patiënten met een nieuw gediagnosticeerd melanoom en positieve schildwachtprocedure. (Faries, 2017; Leiter, 2016). Het betreffen fase 3 klinische trials met een hoge kwaliteit (laag risico op bias). Beide studies hanteerden stringente inclusiecriteria en includeerden patiënten met een positieve schildwachtklier. Patiënten werden gerandomiseerd verdeeld. Patiënten in de interventiegroep werden behandeld met een completerende lymfeklierdissectie en patiënten in de controlegroep werden geobserveerd met echografie van het lymfeklierstation. Gezien de aard van de interventie (completerende klierdissectie of observatie) is het niet mogelijk om de interventie te blinderen. Omdat de controle interventie verschilt tussen beide studies en verschillende analyses worden uitgevoerd, is het niet mogelijk om de resultaten van beide studies te poolen. De studies worden hieronder afzonderlijk beschreven.

Faries (2017) verrichtte een onderzoek naar de effecten van completerende lymfeklierdissectie bij patiënten na een positieve schildwachtklierprocedure (MSLT-II). Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname hadden een leeftijd van 18 tot 75 jaar, een gelokaliseerd cutaan melanoom, een Eastern Cooperative Oncology Group performance status van 0 of 1 (aangeven op een 5-puntsschaal met 0 als geen disability en 5 als zeer ernstige disability), een non-melanoom levensverwachting van ≥ 10 jaar en een positieve schildwachtklier. Er werd een blokrandomisatie aangehouden met stratificatie voor breslowdikte, ulceratie, methode van metastasedetectie en onderzoekscentrum. Patiënten in de interventiegroep werden behandeld met een completerende lymfeklierdissectie en patiënten in de controlegroep werden geobserveerd met echografie van het lymfeklierstation. Patiënten die waren toegewezen aan de observatiegroep werden gecontroleerd door middel van klinisch onderzoek en echografie van het lymfeklierstation elke 4 maanden tijdens de eerste 2 jaar, elke 6 maanden gedurende de jaren 3 tot en met 5 en daarna jaarlijks. Patiënten in de interventiegroep hadden hetzelfde follow-up schema maar werden niet beoordeeld met echografie. Het onderzoek van Faries (2017) heeft een behoorlijke omvang, met 971 patiënten gerandomiseerd in de experimentele groep (lymfeklierdissectie) en 968 patiënten in de controlegroep (observatie). De studie is van redelijke kwaliteit (zie risk of bias tabel). De primaire uitkomstmaat in de studie van Faries (2017) is melanoomspecifieke overleving. Secundaire uitkomstmaten waren algehele overleving, ziektevrije overleving, overleving zonder terugkeer van regionale kliermetastasen en afstandmetastase-vrije overleving. Aanvangstijd van de studie was het moment van randomisatie. Melanoomspecifieke overleving was gedefinieerd als tijd tot melanoomgerelateerd overlijden. Ziektevrije overleving was de tijd tot het moment van terugkeer van de ziekte. Overleving zonder klierrecidief was de tijd tot recidief binnen het gedraineerde klierstation.

De studie van Leiter (2016) onderzoekt de waarde van completerende klierdissectie in de behandeling van patiënten na een positieve schildwachtklierprocedure (DeCOG-SLT). Leiter (2016) beschrijft een gerandomiseerde fase III klinische trial waarin de overleving wordt onderzocht bij patiënten die wel of geen completerende lymfeklierdissectie hebben gehad na een positieve schildwachtklierprocedure. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname hadden een leeftijd van 18 tot 75 jaar, een tumordikte van tenminste 1

mm met micrometastasen in de schildwachtklier (tenminste single-cells of grotere micrometastasen). Patiënten met een melanoom in het hoofd-halsgebied, satellietose, in-transit, of afstandmetastasen, of met betrokkenheid van de volledige lymfeklier met capsulaire perforatie (regionale macrometastasen) werden uitgesloten. Het randomisatieschema is opgemaakt door een computer en er werd gestratificeerd voor de dikte van de tumor (≤ 2 mm versus > 2 mm), ulceratie van de primaire tumor en beoogde adjuvante interferontherapie. De studie heeft een behoorlijke omvang, met 242 patiënten in de experimentele (lymfeklierdissectie) en 241 in de controlegroep (observatie). Deze RCT is van overwegend redelijke kwaliteit (zie risk of bias tabel). De primaire uitkomstmaat was afstandmetastase-vrije overleving (gedefinieerd als tijd vanaf het moment van randomisatie tot het moment van diagnose van eerste afstandmetastase). Secundaire uitkomstmaten waren ziektevrije overleving (gedefinieerd als tijd vanaf het moment van randomisatie tot het moment van terugkeer van de ziekte), algehele overleving (gedefinieerd als tijd vanaf het moment van randomisatie tot het moment van overlijden), terugkeer van regionale lymfekliermetastasen, en complicaties door complete lymfeklierdissectie in de experimentele groep.

Resultaten

1. Re-excisie plus schildwachtklierprocedure versus re-excisie alleen

1.1 Melanoomspecifieke overleving (5 jaar)

De melanoomspecifieke overleving was op 5 jaar 87% (SD= 1,3; 95%BI= (85,8 tot 88,4) in de groep re-excisie plus schildwachtklierprocedure en 87% (SD= 1,2; 95%BI= (85,0 tot 88,2) in de groep met alleen re-excisie. Er was geen statistisch significant verschil in 5-jaars melanoomvrije overleving tussen beide groepen (HR= 0,95; 95%BI= (0,67 tot 1,25); $p = 0,58$) (Morton, 2006).

1.2 Melanoomspecifieke overleving (10 jaar)

De melanoomspecifieke overleving was op 10 jaar 81% (SD= 1,5) in de groep re-excisie plus schildwachtklierprocedure en 78% (SD= 2,0) in de groep met alleen re-excisie. Er was geen statistisch significant verschil in 10-jaars melanoomspecifieke overleving tussen beide groepen (HR= 0,84; 95%BI= (0,64 tot 1,09); $p = 0,18$) (Morton, 2014).

1.3 Ziektevrije overleving (5 jaar)

De ziektevrije overleving, gedefinieerd als overleving zonder recidief, was op 5 jaar 78% (SD= 1,6; 95%BI= (76,7 tot 79,9) in de groep re-excisie plus schildwachtklier-procedure en 73% (SD= 2,1; 95%BI= (71,0 tot 75,2) in de groep met alleen re-excisie. Er was een statistisch significant voordeel in 5-jaars ziektevrije overleving voor de groep re-excisie plus schildwachtklierprocedure in vergelijking met de controlegroep (HR= 0,74; 95%BI= (0,59 tot 0,93); $p = 0,009$) (Morton, 2006).

1.4 Ziektevrije overleving (10 jaar)

De ziektevrije overleving, gedefinieerd als overleving zonder recidief, was op 10 jaar 71% (SD= 1,8) in de groep met schildwachtklierprocedure en 65% (SD= 2,3) in de observatiegroep. Er was een statistisch significant voordeel in 10-jaars ziektevrije overleving voor de groep re-excisie plus schildwachtklierprocedure in vergelijking met de controlegroep (HR= 0,76; 95%BI= (0,62 tot 0,94); $p = 0,01$) (Morton, 2014).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht (GRADE-methodiek) is bepaald per uitkomstmaat en in onderstaande tabel schematisch weergegeven.

Tabel 1. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat (GRADE-pro).

Vraagstelling: Schildwachtklierprocedure + re-excisie compared to re-excisie alleen in patienten met een nieuw gediagnosticeerd melanoom

Literatuur: Morton (2006) en Morton (2014)

Certainty assessment							Aantal pat
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	schildwachtklierpro + re-excisie
Melanoom-specifieke overleving op 5 jaar							
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	96/769 (12.5%)
Melanoom-specifieke overleving op 10 jaar							
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	125/770 (16.2%)
Ziektevrije overleving op 5 jaar							
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	159/769 (20.7%)

Ziektevrije overleving op 10 jaar

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	199/770 (25.8%)
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

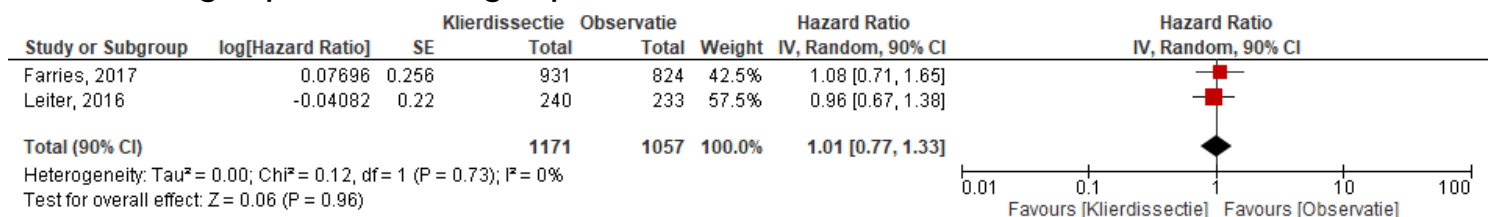
Explanations a. 95%BI overschrijdt default grens voor klinische relevantie (/ studie voldoet niet aan optimal information size).

2. Lymfeklierdissectie versus nodale observatie bij positieve schildwachtklier-procedure

2.1 Melanoomspecifieke overleving (3 jaar)

De melanoomspecifieke overleving op 3 jaar was 86% (SD 1,3) in de lymfeklierdissectie groep en 86% (SD 1,2) in de observatie groep. Er is geen statistisch significant verschil in 3-jaars melanoomspecifieke overleving tussen de observatiegroep en de complete lymfeklierdissectie groep (HR= 1,08; 95%BI= (0,88 tot 1,34); p= 0,42) (Farries, 2017). In de studie van Leiter (2016) was de melanoomspecifieke overleving na 3 jaar 81,2% (n= 40 events; 90%BI= (76,1 tot 86,3)) in de lymfeklierdissectie groep en 81,7% (n= 44 events; 90%BI= (76,8 tot 86,6)) in de observatie groep. Ook in deze studie was er geen statistisch significant verschil in melanoomspecifieke overleving na drie jaar tussen de observatie groep en de complete lymfeklierdissectie groep (HR= 0,96; 90%BI= (0,67 tot 1,38); p= 0,87). De gepoolde HR voor totale 3-jaars melanoomspecifieke overleving laat geen statistisch significant verschil zien tussen beide groepen (HR=1,01; 95%BI= (0,77 tot 1,33); p=0,96) (Figuur 1).

Figuur 1. Gepoolde Hazard Ratio (HR) voor melanoomspecifieke overleving na 3-jaar tussen de klierdissectie-groep en observatiegroep.



2.2 Afstandmetastase-vrije overleving (3 jaar)

De intention-to-treat analyse van Leiter (2016) laat zien dat de 3-jaars afstandmetastase-vrije overleving 77,0% (n= 55 events; 90%BI= (71,9 tot 82,1)) is in de patiënten die zijn geobserveerd en 74,9% (n= 54 events; 90%BI= (69,5 tot 80,3)) in de patiënten met een complete lymfeklierdissectie. Er is geen statistisch significant verschil in 3-jaars afstandmetastase-vrije overleving tussen de observatie groep en de complete lymfeklierdissectie groep (HR= 1,03; 90%BI= (0,71 tot 1,50); p= 0,87). De per-protocol analyse liet dezelfde

resultaten zien; afstandmetastase-vrije overleving was 78% in de observationele groep (90%BI= (68,8 tot 81,4)) en 75% (90%BI= (68,8 tot 81,1)) in de complete lymfeklierdissectie groep, statistisch geen significant verschil tussen beide groepen (HR= 1,02; 90%BI= (0,72 tot 1,45); p= 0,92).

2.3 Ziektevrije overleving (3 jaar)

De 3-jaar ziektevrije overleving was 67,4% (n= 73 events; 90%BI= (61,6 tot 73,2)) in de observatie groep en 66,8% (n= 67 events; 90%BI= (60,9 tot 72,2)) in de complete lymfeklierdissectie groep. Er is geen statistisch significant verschil in 3-jaars ziektevrije overleving tussen de observatie groep en de complete lymfeklierdissectie groep (HR= 0,95; 90%BI= (0,72 tot 1,25); p= 0,75).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht (GRADE-methodiek) is bepaald per uitkomstmaat en in onderstaande tabel schematisch weergegeven.

Tabel 2. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat: **complete lymfeklierdissectie** versus **nodale observatie** (GRADE-pro).

Vraagstelling: Complete lymph-node dissection compared to observation in the treatment of patients with sentinel-node positive metastases

Literatuur: Faries (2017); Leiter (2016)

Certainty assessment							Aantal patiënten	
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	complete lymph-node dissection	observat
Melanoma-specific free survival (follow up: 3 jaar)								
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	niet gevonden	203/1211 (16.8%)	209/1211 (17.4%)
Distant-metastasis free survival (follow up: 3 jaar)								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	54/241 (22.4%)	55/241 (22.8%)
Overall survival (follow up: 3 jaar)								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	40/242 (16.5%)	44/241 (18.3%)
Recurrence free survival (follow up: 3 jaar)								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	67/242 (27.7%)	73/241 (30.3%)

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio Explanations a. 95%BI overschrijdt default grens voor klinische relevantie (/ studie voldoet niet aan optimal information size).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

- *Wat is het effect op de overleving van het wel of niet uitvoeren van de schildwachtklieprocedure bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd melanoom?*
- *Wat is het effect op de overleving van een onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie in vergelijking met 'nodale observatie' bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd melanoom en een positieve schildwachtklieprocedure ?*

PICO 1 (klinisch relevante vergelijking)

(P)atiënten: volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met een nieuw gediagnosticeerd melanoom (dun, gemiddeld en/of dik);

(I)nterventie: re-excisie met schildwachtklieprocedure;

(C)omparison: re-excisie zonder schildwachtklieprocedure;

(O)utcome: melanoomspecifieke overleving, ziektevrije overleving, locoregionale overleving, kosten, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en complicaties.

PICO 2 (klinisch relevante vergelijking)

(P)atiënten: volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met een nieuw gediagnosticeerd melanoom (dun, gemiddeld en/of dik) en een positieve schildwachtklieprocedure;

(I)nterventie: onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie;

(C)omparison: nodale observatie met periodieke echografische controles van het aangedane lymfklierbassin;

(O)utcome: melanoom specifieke overleving, algehele overleving, ziektevrije overleving, locoregionale overleving, kosten, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en complicaties.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte algehele en melanoomspecifieke overleving voor de besluitvorming de meest cruciale uitkomstmaten; en ziektevrije overleving, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en complicaties voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. Om de minimale klinisch relevante verschillen te duiden zijn de default grenzen van GRADE gebruikt: voor dichotome uitkomstmaten werd een afkapwaarde van 25% aangehouden (HR= 0,75; HR= 1,25).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 20 juli 2018 met relevante zoektermen gezocht naar studies over de effecten van lymfeklierdissectie bij patiënten met een positieve schildwachtklieprocedure. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 350 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerd onderzoek, primair vergelijkend onderzoek, lymfeklierdissectie, en patiënten met een positieve schildwachtklieprocedure. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie twee studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens geen studies geëxcludeerd, en twee studies definitief geselecteerd. Deze studies zijn toegevoegd aan de reeds bestaande literatuursamenvatting welke is gebaseerd op de publicaties van Morton (2006) en Morton (2014).

In totaal zijn vier publicaties opgenomen in de literatuuranalyse (Faries, 2017; Leiter, 2016; Morton, 2006; Morton, 2014). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 10-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, Jahkola T, Bowles TL, Testori A, Beitsch PD, Hoekstra HJ, Moncrieff M, Ingvar C, Wouters MWJM, Sabel MS, Levine EA, Agnese D, Henderson M, Dummer R, Rossi CR, Neves RI, Trocha SD, Wright F, Byrd DR, Matter M, Hsueh E, MacKenzie-Ross A, Johnson DB, Terheyden P, Berger AC, Huston TL, Wayne JD, Smithers BM, Neuman HB, Schneebaum S, Gershenwald JE, Ariyan CE, Desai DC, Jacobs L, McMasters KM, Gesierich A, Hersey P, Bines SD, Kane JM, Barth RJ, McKinnon G, Farma JM, Schultz E, Vidal-Sicart S, Hoefler RA, Lewis JM, Scheri R, Kelley MC, Nieweg OE, Noyes RD, Hoon DSB, Wang HJ, Elashoff DA, Elashoff RM. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211-2222. doi: 10.1056/NEJMoa1613210. PubMed PMID: 28591523; PubMed Central PMCID: PMC5548388.
- 2 - Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, Sunderkötter C, Kaatz M, Schulte KW, Lehmann P, Vogt T, Ulrich J, Herbst R, Gehring W, Simon JC, Keim U, Martus P, Garbe C; German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):757-767. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00141-8. Epub 2016 May 5. PubMed PMID: 27161539.
- 3 - Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ; MSLT Group. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006 Sep 28;355(13):1307-17. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 Nov 2;355(18):1944. PubMed PMID: 17005948.
- 4 - Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ, Kashani-Sabet M, Smithers BM, Paul E, Kraybill WG, McKinnon JG, Wang HJ, Elashoff R, Faries MB; MSLT Group. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa1310460. PubMed PMID: 24521106; PubMed Central PMCID: PMC4058881.

Melanoom - Locoregionale ziekte

De aanbevelingen voor locoregionale ziekte bij melanoom van de huid zijn beschreven in de submodules.

- Diagnostiek bij primair melanoom met verdenking op locoregionale kliermetastasen/satellieten/in-transitmetastasen
- Aanvullend beeldvormend onderzoek / rol PET/CT in de follow-up
- Onbekende primaire tumor
- Adjuvante systemisch behandeling na initiele behandeling
- Adjuvante radiotherapie na lymfklierdissectie
- Regionale geïsoleerde perfusie

Het onderwerp 'melanoom- behandeling' wordt uitgewerkt in verschillende modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Melanoom - Primair melanoom met verdenking op metastasen

Uitgangsvraag

Hoe dient men om te gaan met verdenking op locoregionale kliermetastasen na diagnose melanoom?

Aanbeveling

Ook bij verdenking op locoregionale kliermetastasen 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. [Aanvraagformulier pathologie](#) (redactionele update) Bij het inzenden van materiaal voor histopathologisch onderzoek dienen de volgende gegevens op het aanvraagformulier te worden vermeld:

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

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Ook bij verdenking op locoregionale kliermetastasen 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.

[Aanvraagformulier pathologie](#) (redactionele update)

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

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Melanoom - Aanvullend beeldvormend onderzoek / rol PET/CT

Uitgangsvraag

Disclaimer

De richtlijnwerkgroep heeft geconstateerd dat deze module niet meer actueel is en dat er aanbevelingen in stonden t.a.v. de optimale beeldvorming bij follow-up. Deze zijn nu verwijderd uit deze module en zijn terug te vinden in de module follow-up. Naar verwachting zal medio 2025 een nieuwe (re)stadiëringsmodule worden ontwikkeld voor de verschillende stadia.

Uitgangsvragen 2016

Aanvullend onderzoek

Bij patiënten met melanoom stadium III en IV (primair dan wel recidief) die in aanmerking komen voor in opzet curatieve/lokale behandeling, welke diagnostische test – ^{18}F -FDG PET/IdCT (Id: lowdose), ceCT (ce: contrast enhanced) of WB-MRI (WB: whole body) - resulteert in de meest accurate opsporing van metastasen?

Uitgangsvragen 2012

Wat is het verschil in diagnostische accuratesse en therapeutische impact voor de vaststelling van metastasen tussen PET en CT bij patiënten met een bewezen melanoom van de huid?

Wat is het effect en de accuratesse van beeldvormend onderzoek naar metastasen bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd melanoom stadium I-II op de overleving in vergelijking met een 'wait and see' aanpak?

Aanbeveling

Aanvullend onderzoek

Er wordt geadviseerd om bij stadium I, II en IIIA geen routinematig aanvullend afbeeldend onderzoek uit te voeren.

Bij pathologisch vergrote lymfeklieren dient bij voorkeur een echografie met (zo nodig) echogeleide punctie uitgevoerd te worden.

Er wordt geadviseerd om bij stadium IIIB, IIIC voor een goede stadiering een volledig afbeeldend onderzoek van borst, buik en bekken (^{18}F -FDG-PET/IdCT gecombineerd met ceCT) uit te voeren.

Er wordt geadviseerd om bij stadium IV voor een goede stadiering een volledig afbeeldend onderzoek van borst, buik en bekken (^{18}F -FDG-PET/IdCT gecombineerd met ceCT) uit te voeren.

De werkgroep is van mening dat het bij hoger stadium (IIIB-IV) melanoom te vroeg is voor routinematig stadiëringsonderzoek met whole body MRI.

Overwegingen

Aanvullend onderzoek

Klinische relevantie

Hoewel een verandering van klinisch beleid op basis van de verschillende beeldvormingstechnieken geen aparte uitgangsvraag was met dito literatuur onderzoek, zijn er tijdens het huidige literatuur onderzoek twee additionele artikelen gevonden die hierop ingingen [Subesinghe 2013(47), Aukema 2010(24)].

Subesinghe et al. onderzocht retrospectief een cohort van 45 patiënten waarbij 51 (stadium III n=8, stadium IV n=42) ^{18}F -FDG PET scans zijn geherevalueerd [Subesinghe 2013(47)]. Zij maakten een verschil tussen een grotere en geringere verandering in het beleid. Een grote verandering was gedefinieerd als een verandering in het therapeutische beleid of verdere karakterisatie van een eerdere inconclusieve laesie. Onder een geringere verandering werd verstaan de bevestiging van bekende laesies die op een eerdere ceCT gevonden waren. Er was sprake van een grote verandering in beleid in 21 casus (41%) en een geringe verandering in beleid in 23 casus (45%).

Aukema et al. bestudeerden de rol van ^{18}F -FDG PET/IdCT en MRI hersenen pre-operatief in 70 patiënten met palpabele lymfeklieren, zonder aanwijzing voor metastasen op afstand na lichamelijk onderzoek [Aukema 2010(24)]. ^{18}F -FDG positieve laesies werden zo mogelijk middels pathologisch onderzoek of additionele beeldvorming bevestigd. Indien dit niet mogelijk was, diende het klinische beloop van de ziekte als goud standaard. Voor deze in Nederland uitgevoerde studie was voor ^{18}F -FDG PET/IdCT de gerapporteerde sensitiviteit 87% en specificiteit 98% (accuratesse 93% en PPV 96%). De ^{18}F -FDG PET/IdCT leidde tot een verandering van de geplande regionale lymfeklierdissectie bij 26 patiënten (37%; n=23 patiënten wissel naar palliatieve chemotherapie, n=3 patiënten uitbreiding van de locoregionale behandeling). MRI toonde in 5 patiënten (7%) hersenmetastasen. Vier van de vijf patiënten hadden ook extra-craniële afstandsmetastasen bij ^{18}F -FDG PET/IdCT.

Daarnaast is over de verandering van het klinische beleid gerapporteerd in de al eerder beschreven studies van Reinhardt et al. [2006](44), Pfannenbergh et al. [2007](42) en Bastiaannet et al. [2009](22).

Bastiaannet et al. rapporteerde een verandering van beleid bij 17% van de 251 patiënten alleen op basis van ^{18}F -FDG PET versus bij 4% alleen op basis van ceCT.

In de eveneens prospectief uitgevoerde studie van Pfannenbergh et al. [2007](42) is bij 41 van de 64 patiënten ook gekeken naar de verandering op het klinisch beleid. De grootste impact op het beleid was door de combinatie ^{18}F -FDG PET/IdCT + ceCT (90%), gevolgd door WB-MRI (88%, hersenmetastasen niet meegerekend), alleen ^{18}F -FDG PET/IdCT (76%) en alleen ceCT (73%).

Ook Reinhardt et al. [2006](44) rapporteerden de grootste verandering in klinisch beleid op basis van ^{18}F -FDG PET/CT (met oraal contrast), ten opzichte van alleen ^{18}F -FDG PET of alleen CT. De gerapporteerde verandering in beleid obv ^{18}F -FDG PET/CT in deze studie bedroeg 121/250 patiënten (48%).

Tot slot werden nog de studies van Etchebeere et al. [2010](30) en Bronstein et al. [2012](27) geïdentificeerd over verandering op het voorgenomen klinische beleid.

Etchebeere et al. [2010](30) analyseerde de impact van ^{18}F -FDG PET/IdCT (met oraal contrast) op het klinische beleid bij patiënten (n=78) die al middels conventionele beeldvorming (ceCT

thorax/abdomen/bekken en MRI hersenen) geherstadiëerd waren op drie niveau's: voor lokaal recidief, locoregionaal recidief en afstandsmetastasen. In de patiëntengroep met locoregionaal recidief was de klinische impact het grootst en vond er bij 5/23 (22%) patiënten up-staging plaats.

De prospectieve studie van Bronstein et al. [2012][27] had een vergelijkbare benadering. Zij bestudeerden bij hoeveel patiënten er middels ¹⁸F-FDG PET/IdCT nog onverwachte bevindingen werden gevonden voorafgaande aan chirurgie. Patiënten met klinisch stadium III en stadium IV die op basis van conventionele beeldvorming (ceCT thorax/abdomen/bekken en MRI hersenen) operabel werden geacht, werden geïnccludeerd. Bij 4/33 scans (12%) werden onverwachte metastasen aangetoond die op eerdere beeldvorming gemist waren of niet afgebeeld (extremiteiten). Dit resulteerde bij 2 patiënten in afzien van de geplande chirurgische ingreep en bij twee patiënten werd het chirurgische plan aangepast.

Samenvattend geldt ook hier dat de diverse studies onderling verschillen in opzet, definitie van klinische impact, uitvoering van onderzoekstest etc, waardoor pooling niet goed mogelijk is. De trend lijkt hier dat de grootste verandering voor het klinisch beleid gevonden wordt in de groep patiënten die initieel in opzet curatief chirurgisch kunnen worden behandeld, maar waarbij door FDG-PET/IdCT additionele afstandsmetastasen worden opgespoord. Naarmate er voorafgaand aan de FDG-PET/IdCT meer andere beeldvormende diagnostiek (bv volledig stadiëringsonderzoek middels ceCT en MRI hersenen) heeft plaatsgevonden, daalt de klinische impact van de FDG-PET/IdCT.

Hersenmetastasen

Ook niet meegenomen in de onderzoeksvraag is het nut of de opbrengst van MRI hersenen bij stadium III - IV patiënten. In de lagere stadia is de opbrengst verwaarloosbaar laag [Fogarty 2006][11]. Zelfs bij stadium III patiënten in de studies van Bastiaannet et al. [2009][22] en Aukema et al. [2010][24] waren er slechts enkele patiënten geïdentificeerd met alleen afstandsmetastasen intra-cranieel. Hierom wordt in de gangbare klinische praktijk bij deze stadia niet standaard een MRI hersenen uitgevoerd. Echter, bij stadium IV patiënten wordt dit onderzoek meer en meer uitgevoerd vanwege ontwikkelingen op het gebied van de verschillende nieuwe systeemtherapieën, waarbij het hebben van hersenmetastasen soms een contra-indicatie voor therapie is. Ook wordt dit onderzoek vaker verricht vanwege nieuwe ontwikkelingen van de behandeling van hersenmetastasen binnen de radiotherapie. Bijvoorbeeld voor de indicatiestelling van stereotactische bestraling, die onder andere afhangt van het aantal en grootte van de gevonden hersenmetastasen. In de praktijk wordt MRI hersenen onderzoek dan ook additioneel aangevraagd wanneer hier behandelconsequenties aan worden verbonden bij (verdenking op) stadium IV patiënten. Immers ¹⁸F-FDG PET/IdCT is niet geschikt voor evaluatie van het brein vanwege de intrinsieke hoge achtergrondsopname van ¹⁸F-FDG in het cerebrum. Verder beslaat conventioneel diagnostisch ceCT onderzoek alleen de romp. Voor een betrouwbare ceCT evaluatie van de hersenen moet een additioneel CT protocol worden gevolgd ten opzichte van een CT protocol voor ceCT thorax/abdomen/bekken. Zie verder ook de richtlijn 'Hersenmetastasen' (<http://www.oncoline.nl/hersenmetastasen>).

Patientenperspectief

Met de komst van de nieuwere generatie PET/CT camera's bestaat er de mogelijkheid om twee typen onderzoek, FDG PET/IdCT en diagnostische ceCT, tijdens één sessie te combineren. Voor de patiënt heeft dit het voordeel dat er slechts één ziekenhuisbezoek nodig is ipv twee. Ook kan dit een positief effect hebben in

de doorlooptijd tav het diagnostische traject.

Professioneel perspectief

Echografie van de locoregionale klierstations kan behulpzaam zijn bij het identificeren van lymfekliermetastasen. De precieze diagnostische waarde kan nog niet goed worden gedefinieerd door het ontbreken van eenstemmigheid over de sluitende karakteristieken die bepalen welke lymfeklieren pathologisch zijn. Een beperking van de echografie is dat de interpretatie van het onderzoek erg afhankelijk is van de uitvoerder als ook diens ervaring. Na vaststelling van duidelijke criteria zou echografie een rol kunnen gaan spelen bij het selecteren van patiënten voor een schildwachtklierprocedure als de betrouwbaarheid in combinatie met cytologie voldoende blijkt.

Kosteneffectiviteit

Bij de lagere stadia melanomen (stadium I, II en IIIA) is de prevalentie van afstandsmetastasen laag; dit is van belang voor het beoordelen van de noodzaak tot het uitvoeren van afbeeldend onderzoek.

Bij de hogere stadia (IIIB/IIIC en IV) moeten de meerkosten van ^{18}F -FDG PET/IdCT tov ceCT in ogenschouw worden genomen in relatie met de mate van invloed op (verandering van) het beleid voortvloeiend uit de diagnostische accuratesse. Er is een scenarioanalyse uitgevoerd die gebaseerd is op een literatuurstudie en de resultaten van de OMSPECT studie van Bastiaannet et al. (n=252 patiënten) met 5 scenario's in stadium IIIB/IIIC patiënten: (1) alle patiënten een ^{18}F -FDG PET en gelijktijdig een ceCT, (2) eerst een ceCT gevolgd door een ^{18}F -FDG PET/IdCT bij M0, (3) eerst een ^{18}F -FDG PET/IdCT gevolgd door een ceCT in geval van M0, (4) alleen een ceCT en (5) alleen een ^{18}F -FDG PET/IdCT [Bastiaannet 2009]. Tevens is voor scenario 2, 3 en 5 meegenomen dat patiënten met gemetastaseerde ziekte (M1) een ceCT krijgen als uitgangssituatie voor start systemische therapie; indien als eerste gestart werd met een ceCT die negatief was (met een positieve PET-IdCT), is in de scenario's niet nogmaals de ceCT herhaald. In de analyses was het percentage juist positieve scans die leidden tot upstaging en een correcte verandering in behandeling 31,0% voor scenario 1 en scenario 3, 30,6% voor scenario 2, 27,0% voor scenario 5 en 24,2% voor scenario 4. Hierbij was de goud standaard voor het aantal patiënten dat terecht werd ge-upstaged gebaseerd op histologie/pathologie, MRI, botscan, of minimaal 6 maanden follow-up.

Het aantal fout-negatieve scans is gelijk in scenario's 1, 2 en 3 (1 patiënt). Het aantal fout-positieve scans is het laagst bij scenario 1 waar alle patiënten een ^{18}F -FDG PET en gelijktijdig een ceCT ondergaan (1,6%) en scenario 5 (1,6%) waar patiënten een ^{18}F -FDG PET/IdCT ondergaan maar die gevolgd wordt door een ceCT voor patiënten met gemetastaseerde ziekte, gevolgd door scenario 3 (eerst ^{18}F -FDG PET/IdCT: 4,0%) en scenario 2 (eerst ceCT: 4,4%) en scenario 4 (4,4%).

Samenvattend is scenario 1, zowel ^{18}F -FDG PET/IdCT als ceCT, het meest gunstig voor én het aantal patiënten dat terecht is ge-upstaged, en het laagst aantal fout-positieven, én het laagst aantal fout-negatieven.

De kosten voor diagnostiek en behandeling ten opzichte van de uitgangssituatie (geen aanvullende diagnostiek met ^{18}F -FDG PET/IdCT en ceCT bij patiënten met stadium IIIB-C, waarbij alle patiënten een klierdissectie krijgen) stijgen met een aanzienlijk percentage, gerelateerd aan de proportie patiënten dat wordt ge-upstaged naar stadium IV en in het licht van de tegenwoordig veelal kostbare behandelopties. Naar mate de behandelopties duurder worden, zullen de extra kosten van aanvullende beeldvormende diagnostiek

relatief minder meetellen in de totale kostenberekening. Ook zullen de kosten van patiënten die onterecht behandeld worden met systemische therapie (op basis van de fout-positieve uitslagen van beeldvorming) ongunstiger uitvallen naarmate deze systeemtherapie duurder is.

Het screenen op hersenmetastasen door middel van een MRI bij stadium I, II en III patiënten is waarschijnlijk niet kosteneffectief omdat de kans op aanwezigheid van intracerebrale metastasen bij patiënten zonder klachten minimaal is. Bij patiënten met een hoger stadium kan dit wel gerechtvaardigd zijn, indien hier behandel consequenties aan zijn verbonden.

Organisatie

Tegenwoordig (anno 2015) is er geen beperking meer in de beschikbaarheid van ¹⁸F-FDG PET/CT in Nederland. Wat betreft de whole body diffusie gewogen MRI techniek geldt dat dit slechts in een paar centra in Nederland, voornamelijk in studieverband wordt toegepast. En wordt deze techniek niet als gangbare routine gezien. Ook een gecombineerde PET/MRI systeem is slechts zeer beperkt beschikbaar in Nederland.

Onderbouwing

Achtergrond

Aanvullend onderzoek

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 of het voor de prognose en therapie van melanomen ook zinvol is om aanvullend afbeeldend onderzoek te doen naar (subklinische) metastasen. Bij beantwoording van deze vraag is het van belang onderscheid te maken tussen stadium I/II en stadium III/IV patiënten. Vormen van afbeeldend onderzoek die momenteel ter beschikking staan zijn echografie, MRI, CT en ¹⁸F-FDG PET. Tegenwoordig zijn er geen PET only camera's meer in gebruik in Nederland. Er wordt bij iedere PET scan tenminste een CT scan gemaakt nodig voor verzwakkingscorrectie van de PET beelden (low dose CT). Daarnaast kunnen er aanvullende diagnostische CT scans gemaakt worden. Onder diagnostische CT scans wordt in het algemeen verstaan: contrast enhanced (ce)CT scans inclusief ademhalingscommando's en gebruik makend van een hogere stralingsdosis.

Conclusies / Summary of Findings

Aanvullend onderzoek

Conclusies 2012 (onveranderd geldig, niet meegenomen in modulaire revisie 2016)

Het is aangetoond dat ¹⁸F-FDG PET of ¹⁸F-FDG PET/IdCT een matige tot hoge specificiteit, maar een zeer lage sensitiviteit heeft voor het aantonen van regionale metastasen bij stadium I-II patiënten. Hierdoor is zowel de aantonende als uitsluitende kracht van ¹⁸F-FDG PET of ¹⁸F-FDG PET/IdCT voor deze indicatie zeer beperkt.

Niveau 1: Krug 2008(39), Cordova 2006(1), Kell 2007(2), Klode 2010(3), Singh 2008(4)

Het is aangetoond dat echografie een hoge specificiteit heeft voor positieve regionale lymfeklieren.

Niveau 1: A2: Xing 2011(10), Van Rijk 2006(8), Voit 2010(9), B; Hocevar 2004(6), Kahle 2003(5), Sanki 2009(7)

Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van echografie voor positieve regionale lymfeklieren afhankelijk is van

de echografische kenmerken die gehanteerd worden om een abnormale test te definiëren, en dat perifere perfusie en/of verlies van centrale echogeniciteit (oftewel vetcentrum) en/of ballonvorm (ronde vorm itt de normale ovale vorm) de hoogste sensitiviteit heeft.

Niveau 3: A2: Voit 2010(9)

Er zijn aanwijzingen dat de kans dat MRI hersenmetastasen aantoonst bij patiënten met stadium I-II klein

Niveau 3: B: Fogarty 2006(9)

Conclusies 2015 (op basis van modulaire revisie 2016)

Het is aannemelijk dat bij (her)stadiëring van stadium IIIb-IV patiënten ^{18}F -FDG PET/IdCT en ceCT elkaar weinig ontploen in overall sensitiviteit en specificiteit. De hoogste accuratesse (combinatie van sensitiviteit en specificiteit) wordt bereikt met ^{18}F -FDG-PET/IdCT gecombineerd met diagnostische ceCT. Op laesie-niveau presteert ^{18}F -FDG PET/IdCT beter in het opsporen van subcutane en botmetastasen en diagnostische ceCT beter in het opsporen van (kleine) longmetastasen.

Niveau 2: B Xing 2011(10), Bastiaannet 2009(22), Pfluger 2011(43), Juvet 2013(35)

Momenteel is er nog te weinig literatuur beschikbaar om een goede plaatsbepaling van ^{18}F -FDG-PET/IdCT ten opzichte whole body (diffusie gewogen) MRI te doen bij stadium IIIb-IV melanoom patiënten. De resultaten van drie kleine studies komen niet overeen.

Niveau 3: B Pfannenbergh 2007(42), Laurent 2010(41), Juvet 2013(35)

Samenvatting literatuur

Aanvullend onderzoek

Melanoom stadium I en II

Over de waarde en de diagnostische accuratesse van de ^{18}F -FDG PET of ^{18}F -FDG PET/(Id)CT scan zijn twee systematische reviews verschenen die de gegevens van respectievelijk tien en tweeëntwintig studies samenvatten [Krug 2010(40); Xing 2011(52)]. In het eerste review wordt een gepoolde sensitiviteit gerapporteerd van 60% (95% CI 54-60), gegevens over specificiteit en likelihood ratio's (LR) worden niet vermeld. Het tweede recentere review berekent respectievelijk een sensitiviteit van 30% (CI 12-55) en een specificiteit van 96% (CI 87-99) voor ^{18}F -FDG PET en een sensitiviteit van 11% (CI 1-50%) en specificiteit van 97% (CI 78-100) voor ^{18}F -FDG PET of ^{18}F -FDG PET/IdCT. Voor de berekening voor ^{18}F -FDG PET of ^{18}F -FDG PET/IdCT is echter maar één studie beschikbaar. Als de analyses beperkt worden tot studies waarbij de sentinelnode biopsie als referentiestandaard wordt gebruikt om regionale lymfogene metastasering op te sporen is de positieve LR 1,33 (CI 0,66-2,68) en de negatieve LR 1,00 (CI 0,83-1,19). De likelihood ratio is een maat voor de informatie, die een test toevoegt aan de al beschikbare informatie over de prevalentie van een ziekte. Hoe dichter de likelihood ratio bij 1,0 ligt, hoe minder de uitslag van de diagnostische test iets zegt over de aanwezigheid van de ziekte. Ook een aantal andere kleine studies die niet in bovengenoemde reviews zijn opgenomen, bevestigen het beeld van de beperkte waarde van ^{18}F -FDG PET of ^{18}F -FDG PET/IdCT bij stadium I en II patiënten. Ze melden een lage sensitiviteit (6-22%), hoge specificiteit (87-100), en niet significante likelihood ratio's (LR + 1,5-2,7 en LR- 0,87-0,92) [Cordova 2006(1), Kell 2007(2), Klode 2010, Singh 2008(4)].

De rol van de echografie bij de beoordeling van locoregionale lymfeklierstations in stadium I en II patiënten is

onderzocht in vijf studies en één review. Eén daarvan [Kahle 2003(5)] rapporteert enkel het aantal klieren dat door echografie geïdentificeerd kan worden in vergelijking met scintigrafie, namelijk 85,4%. De overige artikelen onderzochten de diagnostische nauwkeurigheid van echografie voor het herkennen van positieve lymfklieren in vergelijking met de schildwachtklierprocedure [Hocevar 2004(6), Sanki 2009(7), van Rijk 2006(8), Voit 2010(9), Xing 2011(10)]. De sensitiviteit wisselt sterk (23-71%), de waarden van specificiteit en positieve likelihood ratio zijn meer consistent (80-97% en LR 2,3-8,6). In het systematische review van Xing et al. wordt een gepoolde sensitiviteit van 60% (95% betrouwbaarheidsinterval (95%BI) 33-83) en een gepoolde specificiteit van 97% (BI 88-99) gemeld [Xing 2011(10)]. Wat opvalt, zijn de verschillen in definitie van een abnormale klierstructuur op echo die in de verschillende studies zijn gehanteerd. Dit vormt waarschijnlijk de verklaring voor de grote verschillen in sensitiviteit. Wat betreft de betekenis van andere afbeeldende modaliteiten (MRI, CT scan en SPECT/IdCT) voor stadium I en II patiënten zijn slechts zeer beperkte gegevens voorhanden. Er werd één studie over MRI geïdentificeerd, die de diagnostische waarde voor hersenmetastasen onderzocht [Fogarty 2006(11)]. Van de 100 patiënten die in deze studie werden geïnccludeerd, waren er vijftien met stadium I-II. Er werden hersenmetastasen gevonden bij elf patiënten, allen stadium IV. Bij patiënten met stadium I-II werden geen hersenmetastasen gevonden, ook niet bij die patiënten met klachten suggestief voor mogelijke hersenmetastasen. In het review van Xing et al. wordt voor het gebruik van de CT scan bij het opsporen van regionale en afstandsmetastasen een gepoolde sensitiviteit van 9% (95%BI 1-52) respectievelijk 51% (95%BI 24-76) en een gepoolde specificiteit van 92% (95%BI 50-99) respectievelijk 69% (95%BI 30-92) beschreven [Xing 2011(10)].

Melanoom stadium III en IV

Over de waarde en diagnostische accuratesse van FDG PET/low dose (Id)CT, contrast enhanced (ce)CT en whole body (WB)-MRI zijn tussen 2009 en juni 2014 twee overzichtsartikelen verschenen van Xing et al. en Ciliberto et al. [Xing 2011(10), Ciliberto 2013]. Ook zijn er vier additionele artikelen gevonden die voldeden aan de zoekcriteria [Bastiaannet 2009(25), Pfluger 2011(43), Laurent 2010(41), Jouvett 2014(35)].

PET vs CT

Xing et al. [Xing 2011(9)] includeerden in hun review 8 studies die CT vergeleken met ¹⁸F-FDG PET en de combinatie ¹⁸F-FDG PET/CT [Brady 2006(16), Finkelstein 2004(15), Iagaru 2007(34), Pfannenbergt 2007(20), Reinhardt 2006(44), Romer 2006(45), Swetter 2002(14), Veit-Haibach 2009(21)]. Er zijn een aantal beperkingen aan de onderliggende studies. Slechts vier studies binnen deze meta-analyse hebben gebruik gemaakt van de modernere PET/CT systemen (Iagaru 2007(19), Pfannenbergt 2007(20), Reinhardt 2006(17), Veit-Haibach 2009(21)]. Alleen deze studies zijn daarom aan een nadere analyse onderworpen. Deze studies verschilden onder meer ten aanzien van de gebruikte CT protocollen bij de PET/CT, variërend van non-enhanced CT (neCT) zonder ademinstructies [Iagaru 2007(19), Pfannenbergt 2007(20)] naar CT met oraal contrast met alleen ademinstructies rondom het diafragma [Reinhardt 2006(17)] en intraveneus (i.v.) contrast-enhanced (ce) CT zonder ademinstructies [Veit-Haibach 2009(21)]. Verder heeft slechts 1 van deze 4 studies alleen hogere stadia melanoom patiënten geïnccludeerd: Pfannenbergt et al. includeerde in totaal 64 patiënten, allen met stadium III/IV [Pfannenbergt 2007(20)]. In de studie van Iagaru et al. met 106 patiënten hadden 30 patiënten stadium III/IV en werd het onderzoek gedaan voor restadiëring (zie tabel 1) [Iagaru 2007(19)]. De studie van Veit-Haibach et al. bekeek alleen de situatie bij primaire stadiëring (alle tumorstadia), waarbij er slechts 12 van de 56 patiënten waren met stadium III/IV [Veit-Haibach 2009(21)]. En Reinhardt et al. bestudeerde bij alle tumorstadia zowel de waarde van de beeldvorming bij primaire stadiëring als ook bij re-

stadiëring, follow-up en therapie controle [Reinhardt 2006(17)]. In de separate studies komen er meestal geen significante verschillen uit, waarschijnlijk vanwege kleine patiëntseries en geringe verschillen tussen de beeldvormende technieken. Gezien de heterogeniteit tav de uitvoering onderzoekstest, inclusie van ziekte stadium, etc, is statische pooling niet goed mogelijk. Een overzicht van de beschreven studies staat in tabel 1.

In een prospectieve, in Nederland uitgevoerde studie (n=251) van Bastiaannet et al. werden geen significante verschillen gevonden tussen de sensitiviteit (86% (95%CI 78%-94%) vs. 78% (95%CI 69%-87%)) en specificiteit (beide 94%) van ^{18}F -FDG PET en ceCT bij herstadiëringen van patiënten die zich presenteerden met palpabele lymfklieren (stadium IIIB en IIIC) [Bastiaannet 2009]. Met ^{18}F -FDG PET werden wel meer metastasen op afstand gevonden dan met ceCT (133 vs. 120; $p=0,03$). Het aantal gedetecteerde botmetastasen en subcutane metastasen lag bij ^{18}F -FDG PET significant hoger dan bij ceCT (27 vs. 10, $p<0,0001$; 11 vs. 5, $p=0,03$, respectievelijk). Er waren geen significante verschillen tussen beide modaliteiten in de detectie van metastasen in lever, abdomen en long, zie ook tabel 1.

De retrospectieve studie van Pfluger et al. vergeleek de diagnostische accuratesse van neCT, ceCT, ^{18}F -FDG PET/neCT en ^{18}F -FDG PET/ceCT in een cohort van 50 patiënten met stadium III melanoom [Pfluger 2011]. De overall op laesie gebaseerde sensitiviteit en specificiteit waren het hoogst voor ^{18}F -FDG PET/ceCT en ^{18}F -FDG PET/neCT. Deze waarden waren het laagst voor ceCT en neCT, zie tabel 1. Betrouwbaarheidsintervallen en significantie niveau's werden niet gerapporteerd.

PET vs MRI vs CT

Het review van Ciliberto et al. richt zich op de vergelijking tussen ^{18}F -FDG PET-CT en whole-body MRI voor een heel aantal verschillende tumortypen. Zij includeerden onder meer 3 prospectieve studies [Laurent 2010(41), Pfannenbergh 2007(20), Dellestable 2011(29)] voor de stadiëring van melanoom (stadium niet vermeld). De studie van Dellestable et al. is Franstalig en voldeed daarom niet aan de inclusie van het huidige literatuur onderzoek. De studies van Laurent et al. en Pfannenbergh et al. zijn ook apart met het literatuur onderzoek geïdentificeerd [Laurent 2010(41), Pfannenbergh 2007(20)]. Het review van Ciliberto et al. is vooral beschrijvend en vermeldt een vergelijkbare op laesie gebaseerde accuratesse, sensitiviteit en specificiteit voor ^{18}F -FDG PET-CT in vergelijking met WB-MRI, zonder onderscheid tussen klier- of afstandsmetastasen [Ciliberto 2013]. Betrouwbaarheidsintervallen werden niet gerapporteerd.

Laurent et al. vond bij 35 patiënten met een kans op aanwezigheid van metastasen (tumor stadium en verdere indicatie voor deelname aan onderzoek worden niet gegeven) een hogere overall sensitiviteit (83%) en specificiteit (98%) voor whole body MRI (multi contrast protocol inclusief diffusie gewogen opname) dan voor ^{18}F -FDG PET/IdCT (sensitiviteit: 73%; specificiteit: 93%) voor het aantonen van metastasen, het significantieniveau is onbekend. Voor het aantonen van lymfekliermetastasen en metastasen op afstand in bot, lever en long was WB-MRI sensitiever dan ^{18}F FDG PET/IdCT, de significantieniveau's zijn onbekend [Laurent 2010(41)], zie ook tabel 1.

In de prospectieve studie van Jouvett et al. werden de diagnostische accuratesse van de volgende technieken met elkaar vergeleken: ^{18}F -FDG PET/IdCT (met i.v. contrast), ceCT, diffusie gewogen whole body -MRI (DWWB-MRI oftewel: whole body diffusion weighted imaging) en WB-MRI met een VIBE techniek (Volumetric interpolated breath-hold examination) in een cohort van 37 patiënten met een cutaan melanoom, stadium IV

[Jouvet 2013(35)]. Er werden geen statistisch significante ($p < 0,05$) verschillen gevonden tussen ^{18}F -FDG PET/CT en diffusie gewogen WB MRI +/- VIBE voor het opsporen van metastasen in het algemeen of op specifieke plaatsen. WB MRI VIBE presteerde overall wel significant beter dan ceCT, behoudens longmetastasen: hier was ceCT beter. Zie verder ook tabel 1.

Concluderend zijn de gevonden studies lastig direct te vergelijken vanwege diverse verschillen in patiëntinclusie, methodologie en kwaliteit. De meeste studies vergelijken ^{18}F -FDG PET/IdCT en ceCT. Wanneer deze studies bekeken worden is de trend dat de combinatie van ^{18}F -FDG PET en een diagnostische ceCT de beste accuratesse toont. Er zijn slechts enkele vergelijkende MRI studies beschikbaar, met relatief kleine patiënt aantallen, waarvan de resultaten elkaar tegenspreken.

Zie [tabel 1](#): overzicht van de accuratesse-gegevens van de hierboven afzonderlijk beschreven studies.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 01-10-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Cordova A et al., 18 Fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET) imaging versus sentinel lymph node biopsy (SLNB) in the staging of cutaneous melanoma in AJCC stage I and II. *Chirurgia*. 2006 (of Publication: Jun 2006): p. 19 (3) (pp 189-191).
- 2 - Kell M.R et al. PET CT imaging in patients undergoing sentinel node biopsy for melanoma. *European Journal of Surgical Oncology*, 2007(of Publication: Sep 2007): p. 33 (7) (pp 911-913), 2007.
- 3 - Klode J et al. Sentinel lymph node excision and PET-CT in the initial stage of malignant melanoma: A retrospective analysis of 61 patients with malignant melanoma in American joint committee on cancer stages i and II. *Dermatologic Surgery*, 2010(of Publication: April 2010): p. 36 (4) (pp 439-45), 2010.
- 4 - Singh B et al., Preoperative 18F-FDG-PET/CT imaging and sentinel node biopsy in the detection of regional lymph node metastases in malignant melanoma. *Melanoma Research*, 2008(of Publication: October 2008): p. 18 (5) (pp 346-352), 2008.
- 5 - Kahle B, Hoffend J, Wacker J, Hartschuh W. Preoperative ultrasonographic identification of the sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1947-54.
- 6 - Hocevar M et al. The role of preoperative ultrasonography in reducing the number of sentinel lymph node procedures in melanoma. *Melanoma Research*. 2004(of Publication: Dec 2004): p. 14 (6) (pp 533-6), 2004
- 7 - Sanki A et al., Targeted high-resolution ultrasound is not an effective substitute for sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2009(Nov) 27(33):5614-9.
- 8 - Van Rijk MC et al., Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in the preoperative evaluation of melanoma patients eligible for sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2006 Nov13;(11):1511-6.
- 9 - Voit C et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *Journal of clinical oncology*. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 10;28(5):847-52. Epub 2010 Jan 11.
- 10 - Xing Y et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Canc Inst* 2011;103(2):129-42.
- 11 - Fogarty GB, TartagliaC. The Utility of Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Brain Metastases in the Staging of Cutaneous Melanoma. *Clinical Oncology*, 2006(of Publication: May 2006): p. 18 (4) (pp 360-362), 2006.
- 12 - Facey K., Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of het clinical effectiveness of positron emissioin tomography imaging in selected cancers. *Health Technology Assessment*. 2007;11(44).
- 13 - Gulec SA, Faries MB, Lee CC, Kirgan D et al. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the

- management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. Clin Nucl Med. 2003;28(12):961-5.
- 14 - Swetter S, Carroll LA., Johnson DL et al. Positron Emission Tomography is superior to Computed Tomography for metastatic detection in melanoma patients. Annals of Surgical Oncology. 2002;9 (7): 646-53.
- 15 - Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM et al. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. Ann Surg Oncol. 2004;11(8):731-8.
- 16 - Brady MS, Akhurst T, Spankneber K, et al. Utility of preoperative [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography scanning in high-risk melanoma patients. Annals of Surgical Oncology. 2006;13 (4): 525-532.
- 17 - Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U et al. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. Journal of Clinical Oncology. 2006; 24 (7): 1178-86.
- 18 - Römer W, Nörmayr A, Fiedler E et al. Retrospective interactive rigid fusion of 18F-FDG PET and CT. Nuklearmedizin. 2006;45: 88-95.
- 19 - Iagaru A, Quon A, Johnson D et al. 2-Deoxy-2-[18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computed Tomography in the management of melanoma. Molecular Imaging and Biology. 2006;9: 50-7.
- 20 - Pfannenberger C, Aschoff P, Schanz S et al. Prospective comparison of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography, Computed Tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. European Journal of Cancer 2007;43: 557-64.
- 21 - Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-ET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. Eur J Nucl Med Mol. Imaging 36: 1910-8.
- 22 - Bastiaannet E, Wobbes, T., Hoekstra, O.S., et al. Prospective Comparison of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography in patients with palpable lymph node metastases: Diagnostic accuracy and impact on treatment. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(28): 4774-80.
- 23 - Krug B et al. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review. Radiology. 2008(of Publication: Dec 2008): p. 249 (3) (pp 836-844), 2008.
- 24 - Aukema TS, Valdés Olmos RA, et al. Utility of preoperative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable lymph node metastases. Ann Surg Oncol. 2010: 2773-8.
- 25 - Bastiaannet E, Wobbes, T., Hoekstra, O.S., et al. Prospective Comparison of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography in patients with palpable lymph node metastases: Diagnostic accuracy and impact on treatment. JCO. 2009;27: 4774-80.
- 26 - Brady MS, Akhurst T, Spankneber K, et al. Utility of preoperative [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography scanning in high-risk melanoma patients. Ann Surg Oncol. 2006;13: 525-532.
- 27 - Bronstein Y, Ng CS, Rohren E, et al. PET/CT in the management of patients with stage IIIC and IV metastatic melanoma considered candidates for surgery: evaluation of the additive value after conventional imaging. AJR Am J Roentgenol. 2012;198:902-8.
- 28 - Cordova A et al., 18 Fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET) imaging versus sentinel lymph node biopsy (SLNB) in the staging of cutaneous melanoma in AJCC stage I and II. Chirurgia. 2006 (of Publication: Jun 2006): p.19(189-191).
- 29 - Dellestable P, Granel-Brocard F, Rat AC, et al. [Impact of whole body magnetic resonance imaging (MRI) in the management of melanoma patients, in comparison with positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and CT]. Ann Dermatol Venereol. 2011;138:377-83.
- 30 - Etchebehere EC, Romanato JS, Santos AO, et al. Impact of [F-18] FDG-PET/CT in the restaging and management of patients with malignant melanoma. Nucl Med Commun. 2010;31:925-30.
- 31 - Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM et al. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. Ann Surg Oncol. 2004;11:731-8.
- 32 - Fogarty GB, Tartaglia C. The Utility of Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Brain Metastases in the Staging of Cutaneous Melanoma. Clinical Onc. 2006;18:360-2.
- 33 - Hocevar M, Bracho M, Pogacnik A, et al. The role of preoperative ultrasonography in reducing the number of sentinel lymph node procedures in melanoma. Melanoma Res. 2004;14:533-6.

- 34 - Iagaru A, Quon A, Johnson D, et al. 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in the management of melanoma. Mol Imaging Biol. 2007;9:50-7.
- 35 - Jouve JC, Thomas L, Thomson V, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequences compared with 18FDG PET-CT, CT and superficial lymph node ultrasonography in the staging of advanced cutaneous melanoma: a prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28:176-85.
- 36 - Kahle B, Hoffend J, Wacker J, et al. Preoperative ultrasonographic identification of the sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. Cancer. 2003;97:1947-54.
- 37 - Kell MR, Ridge JA, Joseph N, et al. PET CT imaging in patients undergoing sentinel node biopsy for melanoma. Eur J Surg Oncol. 2007;33:911-3.
- 38 - Klode J, Dissemond J, Grabne S, et al. Sentinel lymph node excision and PET-CT in the initial stage of malignant melanoma: A retrospective analysis of 61 patients with malignant melanoma in American joint committee on cancer stages I and II. Dermatologic Surg. 2010;36:439-45.
- 39 - Krug B, Crott R, Lonneux M, et al. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review. Radiology. 2008;249:836-844.
- 40 - Krug B, Pirson AS, Crott R, et al. The diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in cutaneous malignant melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:1434-5.
- 41 - Laurent V, Trausch G, Bruot O, et al. Comparative study of two whole-body imaging techniques in the case of melanoma metastases: advantages of multi-contrast MRI examination including a diffusion-weighted sequence in comparison with PET-CT. Eur J Radiol. 2010;75:376-83.
- 42 - Pfannenbergh C, Aschoff P, Schanz S, et al. Prospective comparison of [18F]Fluorode-oxyglucose Positron Emission Tomography. Computed Tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. Eur J Cancer 2007;43: 557-64.
- 43 - Pfluger T, Melzer H, Schneider V, et al. PET/CT in malignant melanoma: contrast-enhanced CT versus plain low-dose CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38:822-31.
- 44 - Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U et al. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. J Clin Oncol. 2006;24:1178-86.
- 45 - Römer W, Nörmayr A, Fiedler E, et al. Retrospective interactive rigid fusion of 18F-FDG PET and CT. Nuklearmedizin. 2006;45:88-95.
- 46 - Sanki A, Uren RF, Moncrieff M, et al., Targeted high-resolution ultrasound is not an effective substitute for sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma. J Clin Oncol. 2009;27:5614-9.
- 47 - Subesinghe M, Marples M, Searsbrook AF, et al. Clinical impact of 18F-FDG PET-CT in recurrent stage III/IV melanoma: a tertiary centre Specialist Skin Cancer Multidisciplinary Team (SSMDT) experience. Insight Imaging. 2013;4:701-709.
- 48 - Swetter S, Carroll LA, Johnson DL, et al. Positron Emission Tomography is superior to Computed Tomography for metastatic detection in melanoma patients. Ann Surg Oncol. 2002;9:646-53.
- 49 - Van Rijk MC, Teertstra HJ, Peterse JL, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in the preoperative evaluation of melanoma patients eligible for sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol. 2006;11:1511-6.
- 50 - Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. Eur J Nucl Med Mol. 2009;36:1910-8.
- 51 - Voit C, van Akkooi AC, Schäfer-Hesterberg G, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. J Clin Oncol. 2010;28:847-52.
- 52 - Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011;103:129-42.
- 53 - Aukema TS, Valdes Olmos RA, Korse CM, et al. Kroon BB, Wouters MW, Vogel WV, et al. Utility of FDG PET-CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. Ann Surg Oncol. 2010;17:1657-61.

Melanoom - Onbekende primaire tumor

Uitgangsvraag

Wat is de incidentie, diagnose en prognose voor patiënten met een melanoom waarvan primaire tumor onbekend is?

Aanbeveling

Bij "Onderbouwing" wordt de incidentie en prognose beschreven voor patiënten met een melanoom met onbekende primaire tumor.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Incidentie en diagnose

Patiënten met melanoom presenteren zich in ongeveer 3-5% van de gevallen met een metastase als eerste uiting van de ziekte. De anamnese levert in een dergelijk geval soms een waarschijnlijkheidsdiagnose op. Er kan sprake zijn geweest van een huidtumor die na verloop van tijd spontaan is verdwenen. Waarschijnlijk is het primaire melanoom dan in regressie gegaan. Het kan ook zijn dat de boosdoener tevoren als onverdachte huidtumor 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. 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. Bij een melanoommetastase in een halslymfeklier moet tevens worden gedacht aan een primair mucosaal melanoom van de bovenste lucht- en voedselweg. Specifiek onderzoek door een oogarts en hoofd-hals chirurg (i.c. een KNO-arts of MKA chirurg-oncoloog) is dan aangewezen.

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 lokaal recidief diagnostiek). Onderzoek naar viscerale metastasering is bij hen meestal niet nodig. Want ook in geval van viscerale metastasering zal het proces vaak toch worden verwijderd om problemen als ulceratie, bloedingen of zenuwingroei ter plaatse te voorkomen.

Beperkte viscerale metastasering kan ook chirurgisch worden behandeld, vooral 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 behandeling radiotherapie).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Melanoom - Adjuvante systemische behandeling na initiele behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van adjuvante therapie in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III/IV melanoom?

Aanbeveling

Bespreek met patiënten, die ziektevrij zijn na een resectie van hoog risico stadium III/IV melanoom (AJCC 7e editie stadium 3a > 1mm, 3b, 3c en 4), de mogelijkheid van een adjuvante therapie behandeling voor een ziektevrije overlevingswinst, hoewel het nog niet is aangetoond dat dit leidt tot een overall survival voordeel.

Scan patiënten die adjuvante therapie ondergaan voor de start van de therapie met een CT-scan of PET/CT scan om te verifiëren dat zij daadwerkelijk ziektevrij zijn.

Controleer gedurende de adjuvante behandeling patiënten periodiek (elke 3 tot 4 maanden) met nieuwe beeldvorming (CT-scan) om onnodig doorbehandelen te voorkomen.

Overwegingen

1. Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De besproken kwalitatief hoge adjuvante studies met dabrafenib/trametinib bij BRAF gemuteerd radicaal gereseceerd stadium III melanoom, nivolumab bij radicaal gereseceerd stadium IIIB/IIIC (AJCC 7de editie) en IV melanoom en pembrolizumab bij radicaal gereseceerd stadium III melanoom laten een duidelijke verbetering zien van de ziekte-vrije overleving. De verbetering is zodanig groot dat het in de verwachting ligt dat er uiteindelijk een overlevingsvoordeel wordt aangetoond. Recent is een update van de COMBI-AD-trial verschenen welke de positieve effecten van dabrafenib/trametinib bij BRAF gemuteerd radicaal gereseceerd stadium III melanoom bevestigt op 4 jaar follow-up (Hauschild, 2018).

Daar er geen vergelijkend wetenschappelijk onderzoek is van adjuvante doelgerichte versus immunotherapie bij BRAF gemuteerde melanoom patiënten, is er geen, op wetenschappelijke bewijs berustende redenen, voorkeur aan de een of de andere adjuvante therapie te geven.

2. Waarden en voorkeuren van de patiënten

Als patiënten een adjuvante behandeling krijgen aangeboden, dan is sprake van geen aantoonbare of meetbare ziekte. De kans op een recidief dan wel afstandsmetastasen, wordt verlaagd door de adjuvante behandelingen. Echter een deel van de patiënten zal á priori nooit metastasen ontwikkelen en daardoor overbehandeld worden. Alsmede dat een deel ondanks de adjuvante behandeling toch een recidief zal ontwikkelen (primaire of secundaire resistentie) en daarmee ook geen of onvoldoende baat hebben bij de adjuvante behandeling. De behandelingen gaan gepaard met bijwerkingen, die ernstig en langdurig kunnen zijn, soms niet meer volledig herstellen (bijvoorbeeld endocriene bijwerkingen) en die zeer zelden resulteren in overlijden. De patiënten zullen een afweging moeten maken of de impact van een adjuvante behandeling voldoende meerwaarde voor hen heeft, afgewogen tegen de bijwerkingen en ook de kans op overbehandeling.

3. Kosten

De adjuvante melanoom behandelingen zijn zeer kostbare behandelingen. Aangezien over de behandelingen prijsafspraken zijn gemaakt is het niet mogelijk om een prijsindicatie te geven.

4. Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Invoering van de adjuvante melanoom behandeling heeft gevolgen voor vele disciplines en zorgorganisatie. Er zullen mogelijk meer schildwachtklieprocedures worden uitgevoerd. Er zullen meer pathologische onderzoeken, moleculaire analyses, radiologische onderzoeken, laboratorium onderzoeken en dagbehandelingen plaatsvinden (zie module BRAF-test).

5. Haalbaarheid en implementatie

Aangezien kennis over de prognose van melanoom patiënten, beloop van het gemetastaseerd melanoom en de behandelingen met de immuungerelateerde bijwerkingen van melanoompatiënten belangrijk zijn bij de voorlichting en begeleiding van patiënten is het van groot belang dat de adjuvante behandelingen uitsluitend gegeven worden door melanoomexperts in de erkende melanoom centra, die volgens de SONCOS criteria voldoen aan het predicaat melanoom centrum. De WIN-O centra streven er naar om alle behandelde patiënten te registreren in de Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR) om zo de toxiciteit en effectiviteit te kunnen evalueren. Voor de implementatie van de adjuvante melanoombehandelingen is het van belang om alle stadium 3 melanoompatiënten te bespreken in een multidisciplinair overleg.

Gezien de hoge kosten en de potentiële (ernstige) bijwerkingen, is het aan te bevelen om patiënten gedurende de adjuvante behandeling periodiek (elke 3 tot 4 maanden) te controleren met nieuwe beeldvorming (CT-scan) om onnodig doorbehandelen (alsmede bijwerkingen en kosten) te voorkomen.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Het is belangrijk dat in het gesprek met patiënt de volgende punten besproken worden:

- Prognose;
- absolute winst ziektevrije overleving;
- verminderen van stress bij de patiënt omdat er medisch gehandeld wordt;
- snellere overstap naar andere behandelopties bij onvoldoende resultaat;
- de nog niet aangetoonde totale overlevingswinst;
- belasting voor de patiënt;
- mogelijke bijwerkingen van de behandeling;
- contra-indicaties voor adjuvante behandeling;
- naar aanleiding hiervan kan een patiënt een goed overwogen beslissing nemen.

Onderbouwing

Achtergrond

Melanoompatiënten met uitzaaiingen in de lymfklieren worden door de chirurg behandeld voor complete resectie van de lymfklieren (lymfklierdissectie). Momenteel wordt dit alleen nog gedaan bij macroscopische metastasen. Ondanks deze behandeling is er een grote kans op uitzaaiingen op afstand. Afhankelijk van het stadium, wordt in 35 tot 75% van de patiënten later toch hematogene/lymfogene afstandsmetastasen gevonden, waaraan een deel van de patiënten zal overlijden. Voor de behandeling van stadium III melanoompatiënten is er dus behoefte aan adjuvante therapie voor de nog onontdekte hematogene metastasen.

Hoge morbiditeit en therapie-gerelateerde mortaliteit van adjuvante therapie is onwenselijk omdat een groot deel van de patiënten niet van de behandeling zullen profiteren vanwege het feit dat patiënten geen melanoommetastasen meer hebben of omdat de ziekte niet op de therapie reageert. Adjuvante therapie met interferon heeft inconsistente resultaten en de toxiciteit is hoog. Daarnaast gaat adjuvante immuuntherapie met hoge dosis ipilimumab gepaard met substantiële morbiditeit met zelfs een kleine kans op overlijden. Adjuvante therapie maakte daarom geen deel uit van de standaardbehandeling in Nederland. De introductie van doelgerichte therapie en immuuntherapie met nieuwe 'checkpoint'-remmers bij patiënten met gemetastaseerd (inoperabel stadium IIIC / stadium IV) melanoom heeft een omwenteling bewerkstelligd; het heeft verbetering van de ziektevrije-overleving en gaat gepaard met minder toxiciteit dan (hoge dosis) ipilimumab. Adjuvante therapie geeft mogelijk een betere prognose en zou daarom van toegevoegde waarde kunnen zijn in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III/IV melanoom.

Conclusies / Summary of Findings

BRAFV600E/K- gemuteerd en wild type melanoom

Ipilimumab versus placebo

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met ipilimumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een hogere 1-jaar ziektevrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2015; Weber, 2017)</i>
Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met ipilimumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een hogere 3-jaar ziektevrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2015)</i>
Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met ipilimumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een hogere 5-jaar ziekte vrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2016)</i>

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met ipilimumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een hogere 5-jaar totale overleving dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2016)</i>
Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met ipilimumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een hogere 5-jaar afstandmetastase-vrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2016)</i>
- GRADE	Adjuvante therapie met ipilimumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot meer behandel gerelateerde complicaties dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2016; Weber, 2017)</i>
Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven gemeten met de QLQ-C30 niet verschilt tussen patiënten die zijn behandeld met ipilimumab en placebo in de behandeling van patiënten na complete resectie resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom. <i>Bronnen (Coens, 2017)</i>

Nivolumab versus ipilimumab

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met <i>nivolumab</i> na een complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIB, IIIC of IV melanoom (met of zonder BRAF mutatie) leidt tot een hogere 1-jaar ziektevrije overleving dan <i>ipilimumab</i>. <i>Bronnen (Weber, 2017)</i>
Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met <i>nivolumab</i> na een complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIB, IIIC of IV melanoom (met of zonder BRAF mutatie) leidt tot een hogere 1-jaar afstandsmetastase-vrije overleving dan <i>ipilimumab</i>. <i>Bronnen (Weber, 2017)</i>

- GRADE	Adjuvante therapie met <i>ipilimumab</i> na een complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIB, IIIC of IV melanoom (met of zonder BRAF mutatie) leidt tot meer behandel gerelateerde complicaties dan <i>nivolumab</i> <i>Bronnen (Weber, 2017)</i>
-------------------	---

- GRADE	Wegens gebrek aan evidentie is het nog niet duidelijk of adjuvante therapie met <i>nivolumab</i> na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIB, IIIC of IV melanoom (met of zonder BRAF mutatie) leidt tot een verschil in totale overleving in vergelijking met adjuvante therapie met <i>ipilimumab</i>. <i>Bronnen (Weber, 2017)</i>
-------------------	---

Pembrolizumab versus placebo

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met pembrolizumab na een complete resectie (SN of lymfeklierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een hogere 1-jaar ziektevrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2018)</i>
--------------------------	--

- GRADE	Wegens gebrek aan evidentie is het nog niet duidelijk of adjuvante therapie met pembrolizumab na complete resectie (SN of lymfeklierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een verschil in totale overleving in vergelijking met placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2018)</i>
-------------------	--

- GRADE	Wegens gebrek aan evidentie is het nog niet duidelijk of adjuvante therapie met pembrolizumab na complete resectie (SN of klierdissectie) van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7de editie) melanoom leidt tot een verschil in afstandsmetastase-vrije overleving in vergelijking met placebo. <i>Bronnen (Eggermont, 2018)</i>
-------------------	--

BRAFV600E/K-gemuteerd melanoom

Dabrafenib + trametinib versus placebo

Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met dabrafenib + trametinib na een complete resectie van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7^{de} editie) BRAFV600E/K-gemuteerd melanoom leidt tot een hogere 3-jaar ziektevrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Long, 2017)</i>
--------------------------	--

- GRADE	Wegens gebrek aan evidentie is het nog niet duidelijk of adjuvante therapie met dabrafenib + trametinib na complete resectie van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7^{de} editie) BRAFV600E/K-gemuteerd melanoom leidt tot een verschil in totale overleving in vergelijking met placebo. <i>Bronnen (Long, 2017)</i>
Redelijk GRADE	Adjuvante therapie met een combinatie van dabrafenib + trametinib na een complete resectie van stadium IIIA (SN tumor burden tenminste ≥ 1 mm), IIIB, IIIC (AJCC 7^{de} editie) BRAFV600E/K-gemuteerd melanoom leidt tot een hogere 3-jaar afstandsmetastase-vrije overleving dan placebo. <i>Bronnen (Long, 2017)</i>

Samenvatting literatuur

De literatuur zoekactie levert zes relevante publicaties op naar de effecten van adjuvante therapie in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III/IV melanoom (Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Eggermont, 2018; Long, 2017; Weber, 2017). Het betreffen fase 3 klinische trials van overwegend hoge kwaliteit (laag risico op bias). Alle RCT's zijn placebogecontroleerd, met uitzondering van de studie van Weber (2017) waarin twee verschillende adjuvante therapieën met elkaar worden vergeleken. De RCT's verschillen in studieopzet, met name met betrekking tot de gebruikte medicatie, geselecteerde uitkomstmaten, follow-up tijd en medicatie-regime. De RCT's analyseren de effecten van verschillende monoklonale antilichamen : ipilimumab (Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Eggermont, 2018; Weber, 2017), pembrolizumab (Eggermont, 2018), nivolumab (Weber, 2017) en proteïnekinaseremmers: een combinatie van dabrafenib en trametinib (Long, 2017). De RCT's hanteren stringente inclusie- en exclusiecriteria, en includeren volwassenen (met uitzondering van studie van Weber, inclusie vanaf 15 jaar) na complete resectie van stadium III melanoom (Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Eggermont, 2018; Long, 2017) of stadium IIIB/C-IV (AJCC 7^{de} editie) melanoom (Weber, 2017). Ondanks het gebruik van placebo-controle en blinding, bestaat de kans dat patiënten en zorgverleners de groepstoekenning raadden op basis van complicaties die optreden als gevolg van toxiciteit als gevolg van de adjuvante behandeling.

Tabel 1 Overzicht studies naar adjuvante therapie bij patiënten na resectie van stadium III-IV melanoom.

Publicatie	Studie	Patiënt	Interventie (Adjuvant)	Comparison
Coens, 2017	EORTC 18071	Stadium III	Ipilimumab (10mg/kg) elke drie weken voor de eerste 12 weken gevolgd door elke drie maanden voor een periode van drie jaar.	Placebo
Eggermont, 2015	EORTC 18071	Stadium III	Ipilimumab (10mg/kg) elke drie weken voor de eerste 12 weken gevolgd door elke drie maanden voor een periode van drie jaar.	Placebo
Eggermont, 2016	EORTC 18071	Stadium III	Ipilimumab (10mg/kg) elke drie weken voor de eerste 12 weken gevolgd door elke drie maanden voor een periode van drie jaar.	Placebo
Eggermont, 2018	EORTC 1325	Stadium III	Pembrolizumab (200mg) elke drie weken voor een periode van één jaar.	Placebo
Long, 2017	COMBI-AD	Stadium III	Dabrafenib (2*150 mg/dag) + Trametinib (2 mg/dag), gedurende 1 jr	Placebo
Weber, 2017	CheckMate 238	Stadium III- IV	Nivolumab (3mg/kg) elke twee weken één jaar.	Ipilimumab (10mg/kg)

De literatuur zoekactie levert drie publicaties van een placebo gecontroleerde RCT (EORTC 18071) op naar de effecten van ipilimumab in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III melanoom (Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016). In alle drie de publicaties worden uitkomsten van één studie; de EORTC 18071-trial beschreven. De EORTC 18071-trial heeft een parallel onderzoeksdesign waarbij zowel patiënten in de experimentele als in de controlegroep op vaste momenten worden behandeld met ipilimumab of placebo. In dit onderzoek hebben noch de proefpersonen, noch de onderzoekers kennis over wie tot de experimentele groep behoort en wie tot de controlegroep (dubbelblind). Patiënten gerandomiseerd in de ipilimumab groep (n=475) (of controlegroep, n=476) kregen elke drie weken een dosering van 10 mg/kg ipilimumab (of placebo), daarna met een frequentie van drie maanden tot 3 jaar en werden voor een periode van vijf jaar gevolgd vanaf het moment van randomisatie.

Eggermont (2015) en Eggermont (2016) beschrijven de ziektevrije overleving op respectievelijk drie en vijf jaar na randomisatie. Coens (2017) beschrijft de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven op 3 jaar na randomisatie. Ziektevrije overleving werd gedefinieerd als de tijd vanaf het moment van randomisatie tot de datum van eerste ziekteverschijnsel (histologisch bevestigd). Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven werd gemeten met de QLQ-30 quality of life instrument op baseline, 4, 7, 10, en 24 weken, en daarna elke 12 weken tot een periode van 2 jaar. Resultaten werden gesommeerd per tijdstip; een vooraf gedefinieerde verschilscore van 10 punten tussen de groepen werd klinisch relevant beschouwd. In de EORTC 18071-trial werden 475 patiënten gerandomiseerd in de experimentele groep (ipilimumab) en 476 patiënten gerandomiseerd in de controlegroep (placebo). De EORTC 18071-trial is van hoge kwaliteit (zie risk of bias tabel).

Eggermont (2018) verrichtte een onderzoek naar de effecten van pembrolizumab in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III melanoom (EORTC 1325-trial). In een placebo-gecontroleerde,

dubbel geblindeerde RCT werden patiënten verdeeld over de experimentele groep (n= 514) en controlegroep (n= 505). Patiënten in de experimentele groep kregen elke drie weken 200 mg pembrolizumab intraveneus toegediend voor een periode van 12 maanden (max. 18 toedieningen) of tot het moment van onacceptabel hoge toxiciteit dan wel ziekteprogressie. Ziektevrije overleving was de primaire uitkomstmaat. Deze RCT is van overwegend hoge kwaliteit (zie risk of bias tabel).

In de studie van Long (2017) wordt een placebo-gecontroleerde, dubbel geblindeerde RCT beschreven naar de effecten van dabrafenib plus trametinib in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III BRAF-gemuteerde melanoom (COMBI-AD-trial). In de RCT van Long (2017) werden 438 patiënten gerandomiseerd in de experimentele groep (combinatie van dabrafenib plus trametinib) en 432 patiënten gerandomiseerd in de controle groep (placebo). Patiënten in de experimentele groep kregen twee maal daags orale dabrafenib (150 mg) in combinatie met één maal daags orale trametinib (2 mg) voor een periode van 12 maanden. De primaire uitkomstmaat was ziektevrije overleving. Deze RCT is van overwegend hoge kwaliteit (zie risk of bias tabel).

Weber (2017) verrichtte een onderzoek naar de effecten van twee adjuvante therapieën (nivolumab versus ipilimumab) in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium IIIB/c of IV melanoom (CheckMate 238-trial). Patiënten werden vanaf 15 jaar geïnccludeerd, alle deelnemers hadden een leeftijd van ≥ 18 jaar. De studie beschrijft een placebo-gecontroleerde, dubbel geblindeerde RCT waarin patiënten op basis van kans werden verdeeld over de nivolumab groep (n= 453) en de ipilimumab groep (n= 453). Patiënten in de nivolumab groep kregen elke twee weken 3 mg nivolumab per kilogram lichaamsgewicht. Patiënten in de ipilimumab kregen vier maal a drie weken een dosering van 10 mg ipilimumab per kilogram lichaamsgewicht voorgeschreven gevolgd door een toediening a 12 weken. De behandeling werd voortgezet voor een periode van één jaar of tot het moment dat er onacceptabele toxische effecten optraden of ziekterecidief. De RCT is van overwegend hoge kwaliteit (zie risk of bias tabel).

Resultaten

Ipilimumab versus placebo (EORTC 18071-trial)

Ziektevrije overleving na drie jaar

In de studie van Eggermont (2015) wordt een survivalanalyse uitgevoerd om het verschil in tijd tot het optreden van een bepaald event (ziekte) tussen de experimentele groep (ipilimumab) en controlegroep (placebo) te analyseren over een periode van drie jaar, waarbij de hazard ratio (HR) de grootte van het effect aanduidt. Het percentage patiënten met ziektevrije overleving na drie jaar follow-up is 46,5% (95%BI= (41,5 tot 51,3)) in de ipilimumab groep en 34,8% (95%BI= (30,1 tot 39,5)) in de placebogroep, met een mediane ziektevrije overleving van respectievelijk 26,1 maanden (95%BI= (19,3 tot 39,3)) en 17,1 maanden (95%BI= (13,4 tot 21,6)). De 3-jaar ziektevrije overleving was statistisch significant langer in de ipilimumab groep dan in de placebogroep (HR= 0,75; 95%BI= (0,64 tot 0,90); p= 0,0013) (Tabel 2).

Ziektevrije overleving na vijf jaar

In de studie van Eggermont (2016) wordt een survivalanalyse uitgevoerd om het verschil in tijd tot het optreden van een bepaald event tussen de experimentele groep (ipilimumab) en controlegroep (placebo) te analyseren over een periode van vijf jaar, waarbij de hazard ratio (HR) de grootte van het effect aanduidt. Het percentage patiënten met 5-jaar ziektevrije overleving is 40,8% (95%BI= (36,0 tot 45,6)) in de ipilimumab

groep en 30,3% (95%BI= (26,0 tot 34,6)) in de placebogroep, met een mediane ziektevrije overleving van respectievelijk 27,6 maanden (95%BI= (19,3 tot 37,2)) en 17,1 maanden (95%BI= (13,6 tot 21,6)). De 5-jaar ziektevrije overleving was statistisch significant langer in de ipilimumab groep dan in de placebogroep (HR= 0,76; 95%BI= (0,64 tot 0,89); $p < 0,001$) (Tabel 2).

Totale overleving na vijf jaar

Het percentage patiënten met totale overleving na vijf jaar follow-up is 65,4% ($n = 313$; 95%BI= (60,8 tot 69,9)) in de ipilimumab en 54,4% ($n = 262$; 95%BI= (49,7 tot 58,9)) in de placebogroep. De totale 5-jaar overleving was statistisch significant langer in de ipilimumab groep dan in de placebogroep (HR= 0,72; 95%BI= (0,58 tot 0,88); $p = 0,001$) (Tabel 2).

Afstandsmetastase-vrije overleving na vijf jaar

Het percentage patiënten met een afstandsmetastase-vrije overleving na vijf jaar follow-up is 48,3% ($n = 248$; 95%BI= (43,4 tot 53,0)) in de ipilimumab groep en 38,9% (95%BI= (34,3 tot 43,6)) in de placebogroep, met een mediane ziektevrije overleving van respectievelijk 48,3 maanden (95%BI= (35,5 tot 71,6)) en 27,5 maanden (95%BI= (21,9 tot 34,8)). De afstandsmetastase-vrije overleving na vijf jaar follow-up was statistisch significant langer in de ipilimumab groep dan in de placebogroep (HR= 0,76; 95%BI= (0,64 tot 0,92); $p = 0,002$) (Tabel 2).

Tabel 2. Outcome EORTC 18071-trial (Eggermont, 2015; Eggermont, 2016).

	<i>Ipilimumab (n=475)</i>	<i>Placebo (n=476)</i>	<i>HR</i>	<i>95% BI</i>	<i>P-waarde</i>
<i>3-jaar ziektevrije overleving</i>	<i>46,5%</i>	<i>34,8%</i>	<i>0,75</i>	<i>0,64 – 0,90</i>	<i>0,0013</i>
<i>5-jaar ziektevrije overleving</i>	<i>40,8%</i>	<i>30,3%</i>	<i>0,76</i>	<i>0,64 – 0,89</i>	<i><0,001</i>
<i>5-jaar totale overleving</i>	<i>65,4%</i>	<i>54,4%</i>	<i>0,72</i>	<i>0,58 – 0,88</i>	<i>0,001</i>
<i>5-jaar afstandsmetastase-vrije overleving</i>	<i>48,3%</i>	<i>38,9%</i>	<i>0,76</i>	<i>0,64 – 0,92</i>	<i>0,002</i>

Note: HR, hazard ratio; BI, betrouwbaarheidsinterval

Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven na drie jaar

In de studie van Coens (2017) worden resultaten gerapporteerd over het verschil in gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven tussen de experimentele groep (ipilimumab) en controle groep (placebo). De QLQ-30 werd afgenomen op baseline, 4, 7, 10, en 24 weken, en daarna elke 12 weken tot een periode van 2 jaar, een verschilscore van 10 punten tussen de groepen werd klinisch relevant beschouwd. De gemiddelde globale gezondheidsscore tijdens (77,32; SD= 17,36 versus 72,96; SD=17,82; $p < 0,001$) en na behandeling (76,48; SD= 17,52 versus 72,32; SD=18,60; $p < 0,001$) verschilde statistisch significant tussen de ipilimumab en placebo groep maar was niet klinisch relevant (verschilscore QLQ-30 < 10 punten).

Complicaties en veiligheid

Immuun-gerelateerde complicaties kwamen vaker voor in de ipilimumab groep dan in de placebogroep (90,4% vs. 39,7%). Tabel 3 geeft een overzicht van de complicaties in beide groepen. Het percentage immuun-gerelateerde complicaties graad 3 tot 4 was 41,6% in de ipilimumab-groep en 2,7% in de

placebogroep. De meest voorkomende gr 3-4 complicaties in de ipilimumab groep waren gastro-intestinaal (16,1%), hepatisch (10,8%) en endocrinologisch (7,9%). In totaal zijn vijf patiënten in de ipilimumab groep overleden ten gevolge van toxiciteit; drie als gevolg van colitis (twee met intestinale perforatie), één als gevolg van myocarditis en één patiënt als gevolg van multiële orgaan dysfunctie, geassocieerd met Guillain-Barré syndroom (Tabel 3).

Tabel 3. Immuun-gerelateerde complicaties EORTC 18071-trial (Eggermont, 2015; Eggermont, 2016).

<i>Complicaties, n (%)</i>	<i>Ipilimumab (N=471)</i>				<i>Placebo (N=474)</i>			
	<i>Graad 1-5</i>	<i>Graad 3</i>	<i>Graad 4</i>	<i>Graad 5</i>	<i>Graad 1-5</i>	<i>Graad 3</i>	<i>Graad 4</i>	<i>Graad 5</i>
Totaal	426 (90,4)	169 (35,9)	27 (5,7)	5 (1,1)	188 (39,7)	12 (2,5)	1 (0,2)	0 (-)
Dermatologisch - Uitslag	298 (63,3) 161 (34,2)	20 (4,2) 5 (1,1)	0 (-) 0 (-)	0 (-) 0 (-)	99 (20,9) 52 (11,0)	0 (-) 0 (-)	0 (-) 0 (-)	0 (-) 0 (-)
Gastro-intestinaal* - Diarree - Colitis	217 (46,1) 194 (41,2) 73 (15,5)	70 (14,9) 46 (9,8) 32 (6,8)	6 (1,3) 0 (-) 4 (0,8)	3 (0,6) 0 (-) 3 (0,6)	85 (17,9) 80 (16,9) 7 (1,5)	3 (0,6) 2 (0,4) 1 (0,2)	1 (0,2) 0 (-) 1 (0,2)	0 (-) 0 (-) 0 (-)
Endocrinologisch - Hypofysitis	178 (37,8) 77 (16,3)	34 (7,2) 20 (4,2)	3 (0,6) 1 (0,2)	0 (-) 0 (-)	38 (8,0) 1 (0,2)	1 (0,2) 0 (-)	0 (-) 0 (-)	0 (-) 0 (-)
Hepatisch - Verhoogde leverenzymwaarden	115 (24,4) 83 (17,6)	38 (8,1) 14 (3,0)	13 (2,8) 14 (3,0)	0 (-) 0 (-)	20 (4,2) 18 (3,8)	1 (0,2) 0 (-)	0 (-) 0 (-)	0 (-) 0 (-)
Neurologisch	21 (4,5)	5 (1,1)	4 (0,8)	0 (-)	9 (1,9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Overig ⁺	111 (23,6)	34 (7,2)	2 (0,4)	2 (0,4)	23 (4,9)	8 (1,7)	0 (-)	0 (-)

*Gastro-intestinaal: Gastro-intestinale perforatie trad op bij zeven patiënten (1,5%) in de Ipilimumab-groep (dergelijke voorvallen werden geacht verband te houden met ipilimumab) en bij drie patiënten (0,6%) in de placebogroep (geen van deze gevallen werd geacht verband te houden met placebo).

⁺Overig: In de Ipilimumab-groep hadden 26 patiënten een graad 3 of 4 lipase-level, vier hadden een graad 3 of 4 immuunsysteemaandoening (overgevoeligheid, auto-immuunrespons stoornis, anafylactoïde reactie of geneesmiddelovergevoeligheid), vier hadden graad 3 longinfiltratie, pneumonitis of interstitiële longziekte, één had artritis en één had uveïtis.

Ipilimumab versus Nivolumab (CheckMate 238-trial)

Ziektevrije overleving na 12 maanden

In de studie van Weber (2017) wordt een survival analyse uitgevoerd om het verschil in tijd tot het optreden van een bepaald event (ziekte of dood) tussen de nivolumab groep en de ipilimumab groep te analyseren over een periode van 12 maanden, waarbij de hazard ratio (HR) de grootte van het effect aanduidt. Het percentage ziektevrije overleving na 12 maanden is 70,5% (95%BI= (66,1 tot 74,5)) in de nivolumab groep en 60,8% (95%BI= (56,0 tot 65,2)) in de ipilimumab groep. De 12-maanden ziektevrije overleving was statistisch significant langer in de nivolumab groep dan in de ipilimumab groep (HR= 0,65; 97,5%BI= (0,51 tot 0,83); $p < 0,001$). In tabel 3 is het verschil in ziektevrije tussen de ipilimumab groep en de placebo groep gespecificeerd naar stadiëring melanoom (tabel 4).

Tabel 4. Outcome Checkmate 238-trial (Weber, 2017)

	<i>Ipilimumab</i> (n=453)	<i>Nivolumab</i> (n=453)	<i>HR</i>	<i>97,5% BI</i>	<i>P-waarde</i>
<i>Recurrence free-survival 12 maanden</i>	60,8%	70,5%	0,65	0,51 – 0,83	<0,001
• Overall	61,6%	72,3%	0,65	0,51 – 0,82	-
• Stage III	57,5%	63,0%	0,70	0,45 – 1,10	-
• Stage IV					

Note: HR, hazard ratio; BI, betrouwbaarheidsinterval

Totale overleving na 12 maanden

Weber (2017) rapporteert niet over het verschil in 12-maanden totale overleving tussen de nivolumab groep en de ipilimumab groep.

Afstandsmetastase-vrije overleving na 12 maanden

De 12-maanden afstandsmetastase-vrije overleving was statistisch significant langer in de nivolumab groep dan in de ipilimumab groep (HR= 0,73; 95%BI= (0,55 tot-0,95); $p < 0,002$). Na twaalf maanden was het percentage patiënten met metastase op afstand 25,2% (n=93) in de nivolumab groep en 31,4% in de ipilimumab groep (n=115).

Complicaties en veiligheid

Weber (2017) rapporteert over het percentage complicaties in beide groepen, maar toetst deze verschillen niet op statistische significantie. Het percentage complicaties (grade 3 en 4) was 14,4% in de nivolumab groep en 45,9% in de ipilimumab groep. Complicaties leidde in 9,7% van de patiënten in de nivolumab groep tot het staken van de behandeling, dit was 42,6% in de ipilimumab groep (Tabel 5). In totaal zijn twee patiënten in de ipilimumab groep overleden ten gevolge van toxiciteit; een patiënt ten gevolge van beenmergplasie en de andere patiënt ten gevolge van colitis welke optrad 100 dagen na de laatste dosis ipilimumab. Er is geen patiënt overleden, behandelings-gerelateerd, in de nivolumab arm.

Tabel 5. Behandel-gerelateerde complicaties Checkmate 238-trial (Weber, 2017).

<i>Complicaties, n (%)</i>	<i>Nivolumab</i> (N=452)	<i>Ipilimumab</i> (N=453)
----------------------------	-----------------------------	------------------------------

	<i>Alle gradaties</i>	<i>Graad 3-4</i>	<i>Alle gradaties</i>	<i>Graad 3-4</i>
Totaal	438 (96,9)	115 (25,4)	446 (98,5)	250 (55,2)
Behandel gerelateerde events	385 (85,2)	65 (14,4)	434 (95,8)	208 (45,9)
• Vermoeidheid	156 (34,5)	2 (0,4)	149 (32,9)	4 (0,9)
• Diarree	110 (24,3)	7 (1,5)	208 (45,9)	43 (9,5)
• Jeuk	105 (23,5)	0 (-)	152 (33,6)	5 (1,1)
• Uitslag	90 (19,9)	5 (1,1)	133 (29,4)	14 (3,1)
• Misselijkheid	68 (15,0)	1 (0,2)	91 (20,1)	0 (-)
• Gewrichtspijn	57 (12,6)	1 (0,2)	49 (10,8)	2 (0,4)
• Asthenia	57 (12,6)	1 (0,2)	53 (11,7)	4 (0,9)
• Hypothyreoïdie	49 (10,8)	1 (0,2)	31 (6,8)	2 (0,4)
• Hoofdpijn	44 (9,7)	1 (0,2)	79 (17,4)	7 (1,5)
• Buikpijn	29 (6,4)	0 (-)	46 (10,2)	1 (0,2)
• Toename ALT level	28 (6,2)	5 (1,1)	66 (14,6)	26 (5,7)
• Toename AST level	25 (5,5)	2 (0,4)	60 (13,2)	19 (4,2)
• Huiduitslag	24 (5,3)	0 (-)	50 (11,0)	9 (2,0)

• Hypofysitis	7 (1,5)	2 (0,4)	48 (10,6)	11 (2,4)
• Koorts	7 (1,5)	0 (-)	54 (11,9)	2 (0,4)
Events die leiden tot stoppen behandeling	44 (9,7)	21 (4,6)	193 (42,6)	140 (30,9)
Behandel gerelateerde events die leiden tot stoppen behandeling	35 (7,7)	16 (3,5)	189 (41,7)	136 (30,0)

Note: In totaal waren twee patiënten in de ipilimumab groep overleden; één patiënt ten gevolge van beenmergplasie en de andere patiënt ten gevolge van colitis welke optrad 100 dagen na de laatste dosis ipilimumab. Er waren geen patiënt overleden, behandelings-gerelateerd, in de nivolumab arm.

Pembrolizumab versus placebo (EORTC 1325 trial)

Ziektevrije overleving na 12 maanden

In de studie van Eggermont (2018) wordt een survivalanalyse uitgevoerd om het verschil in tijd tot het optreden van een bepaald event (ziekte) tussen de experimentele groep (pembrolizumab) en controle groep (placebo) te analyseren over een periode van 12 maanden, waarbij de hazard ratio (HR) de grootte van het effect aanduidt. Het percentage ziektevrije overleving na 12 maanden is 75,4% (95%BI= (71,3 tot 89,9)) in de pembrolizumab en 61,0% (95%BI= (56,5 tot 65,1)) in de placebogroep. De 12-maanden ziektevrije overleving was statistisch significant langer in de pembrolizumab groep dan in de placebo groep (HR= 0,57; 95%BI= (0,43 tot 0,74); $p < 0,001$).

Totale overleving na 12 maanden

Eggermont (2018) rapporteert niet over het verschil in 12-maanden totale overleving tussen de pembrolizumab groep en de placebo groep.

Afstandsmetastasevrije overleving na 12 maanden

Eggermont (2018) rapporteert niet over het verschil in 12-maanden afstandsmetastase vrije overleving tussen de pembrolizumab groep en de placebo groep.

Complicaties en veiligheid

Eggermont (2018) rapporteert over het percentage complicaties in beide groepen, maar toetst deze verschillen niet op statistische significantie. Het percentage behandel gerelateerde complicaties (graad 3 en 4) was 14,7% in de pembrolizumab groep en 3,4% in de placebogroep. Het percentage immuun-gerelateerde complicaties (graad 3 en 4) was 7,1% in de pembrolizumab groep en 0,6% in de placebogroep. Er was één patiënt overleden in de pembrolizumab arm: een behandelings-gerelateerde myositis. Tabel 6 geeft een overzicht van behandel gerelateerde complicaties in beide groepen.

Tabel 6. Behandel gerelateerde complicaties Pembrolizumab versus Placebo (Eggermont, 2018).

Note: De onderzoekers bepaalden of bijwerkingen gerelateerd waren aan de behandeling. Bijwerkingen				
Complicaties, n (%)	(N=509)		(N=502)	
	Alle gradaties	≥ Graad 3	Alle gradaties	≥ Graad 3
<i>Totaal events</i>	475 (93,3)	161 (31,6)	453 (90,2)	93 (18,5)
Behandel-gerelateerde events	396 (77,8)	75 (14,7)	332 (66,1)	17 (3,4)
• Vermoeidheid of Asthenia	189 (37,1)	4 (0,8)	167 (33,3)	2 (0,4)
• Dermatologisch	144 (28,3)	1 (0,2)	92 (18,3)	0 (-)
◦ Uitslag	82 (16,1)	1 (0,2)	54 (10,8)	0 (-)
◦ Jeuk	90 (17,7)	0 (-)	51 (10,2)	0 (-)
• Diarree	97 (19,1)	4 (0,8)	84 (16,7)	3 (0,6)
• Gewrichtspijn	61 (12,0)	3 (0,6)	55 (11,0)	0 (-)
• Misselijkheid	58 (11,4)	0 (-)	43 (8,6)	0 (-)
• Kortademigheid	30 (5,9)	1 (0,2)	15 (3,0)	0 (-)
Immuun gerelateerde events	190 (37,3)	36 (7,1)	45 (9,0)	3 (0,6)
Endocrine aandoening	119 (23,4)	9 (1,8)	25 (5,0)	0 (-)
• Hypothyreoïdie	73 (14,3)	0 (-)	14 (2,8)	0 (-)
• Hyperthyreoïdie	52 (10,2)	1 (0,2)	6 (1,2)	0 (-)
• Thyroïditis	16 (3,1)	0 (-)	1 (0,2)	0 (-)
• Hypophysitis, inclusief hypopituïtarisme	11 (2,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0 (-)
• Type 1 Diabetes mellitus	5 (1,0)	5 (1,0)	0 (-)	0 (-)

• Bijnierinsufficiëntie	5 (1,0)	1 (0,2)	4 (0,8)	0 (-)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	24 (4,7)	4 (0,8)	3 (0,6)	0 (-)
• Pneumonitis of interstitiële longziekte	17 (3,3)	4 (0,8)	3 (0,6)	0 (-)
• Sarcoïdose	7 (1,4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Vitiligo of ernstige huidreacties	27 (5,3)	3 (0,6)	8. (1,6)	0 (-)
• Vitiligo	24 (4,7)	0 (-)	8 (1,6)	0 (-)
• Ernstige huidreacties	3 (0,6)	3 (0,6)	0 (-)	0 (-)
Gastro-intestinale aandoeningen	20 (3,9)	10 (2,0)	4 (0,8)	2 (0,4)
• Colitis	19 (3,7)	10 (2,0)	3 (0,6)	1 (0,2)
• Pancreatitis	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Lever- en galaandoeningen	9 (1,8)	7 (1,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
• Hepatitis	9 (1,8)	7 (1,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Overige immuun gerelateerde events	15 (2,9)	5 (1,0)	5 (1,0)	0 (-)
Nierontsteking	2 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,2)	0 (-)
Uveïtis	2 (0,4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Myositis	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0(-)
Myocarditis	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (-)	0 (-)

en immuungerelateerd bijwerkingen die voorkwamen bij ten minste 10% van de patiënten of die werden beschouwd als medisch relevant, werden gerapporteerd. Patiënten kunnen meer dan één event hebben gehad. Er was één patiënt overleden in de pembrolizumab-groep: een behandelings-gerelateerde myositis.

Dabrafenib + trametinib versus placebo (COMBI-AD trial)

Recidiefvrije overleving na drie jaar

In de studie van Long (2017) wordt een survival analyse uitgevoerd om het verschil in tijd tot het optreden van een bepaald event (ziekte of dood) tussen de experimentele groep (dabrafenib + trametinib) en controle groep (placebo) te analyseren over een periode van drie jaar, waarbij de hazard ratio (HR) de grootte van het effect aangeeft. Het percentage recidiefvrije overleving na drie jaar is 58% in de dabrafenib + trametinib groep en 39% in de placebo groep. De 3-jaar recidiefvrije overleving was statistisch significant langer in de dabrafenib + trametinib groep dan in de placebo groep (HR= 0,47; 95%BI= (0,39 tot 0,58); $p < 0,001$).

Totale overleving na drie jaar

Het percentage patiënten met een totale overleving na drie jaar follow-up is 86% in de dabrafenib + trametinib groep en 77% in de placebo groep. De 3-jaar totale overleving was langer in de dabrafenib + trametinib groep dan in de placebo groep (HR= 0,57; 95%BI= (0,42 tot 0,79); $p = 0,0006$). Echter, dit mag (nog) niet als significant gerekend worden conform het van tevoren gedefinieerde statistische plan ($p=0,000019$).

Afstandsmetastasevrije overleving na drie jaar follow-up

Het percentage patiënten met een afstansmetastasevrije overleving na drie jaar follow-up is 75% ($n = 110$) in de dabrafenib + trametinib groep en 65% ($n=152$) in de placebogroep. De 3-jaar afstansmetastase-vrije overleving was statistisch significant langer in de dabrafenib + trametinib groep dan in de placebo groep (HR= 0,51; 95%BI= (0,40 tot 0,60); $p < 0,001$).

Complicaties en veiligheid

Long (2017) rapporteert over het percentage complicaties in beide groepen, maar toetst deze verschillen niet op statistische significantie. Het percentage behandel gerelateerde complicaties (graad 3 en 4) was 41% in de dabrafenib + trametinib groep en 14% in de placebogroep. In de dabrafenib + trametinib groep waren bij 114 patiënten (26%) complicaties opgetreden die er voor zorgde dat de behandeling werd gestaakt versus 12 patiënten (3%) in de placebogroep. Er was geen behandelings-gerelateerd overlijden. Tabel 7 geeft een overzicht van complicaties in beide groepen.

Tabel 7. Behandel gerelateerde complicaties Dabrafenib plus Trametinib versus Placebo (Long, 2017)

<i>Complicaties, n (%)</i>	<i>Dabrafenib plus Trametinib (N=435)</i>		<i>Placebo (N=432)</i>	
	<i>Alle gradaties</i>	<i>Graad 3-4</i>	<i>Alle gradaties</i>	<i>Graad 3-4</i>
Totaal	422 (97,0)	180 (41,0)	380 (88,0)	61 (14,0)
• Koorts	273 (63,0)	23 (5,0)	47 (11,0)	2 (<1,0)

• Vermoeidheid	204 (47,0)	19 (4,0)	122 (28,0)	1 (<1,0)
• Misselijkheid	172 (40,0)	4 (1,0)	99 (20,0)	0 (-)
• Hoofdpijn	170 (39,0)	6 (1,0)	102 (24,0)	0 (-)
• Rillingen	161 (37,0)	6 (1,0)	19 (4,0)	0 (-)
• Diarree	144 (33,0)	4 (1,0)	65 (15,0)	1 (<1,0)
• Braken	122 (28,0)	4 (1,0)	43 (10,0)	0 (-)
• Gewrichtspijn	120 (28,0)	4 (1,0)	61 (14,0)	0 (-)
• Uitslag	106 (24,0)	0 (-)	47 (11,0)	1 (<1,0)
• Hoesten	73 (17,0)	0 (-)	3 (8,0)	0 (-)
• Spierpijn	80 (16,0)	1 (<1,0)	40 (9,0)	0 (-)
• Toename ALT level	67 (15,0)	16 (4,0)	6 (1,0)	1 (<1,0)
• Toename AST level	63 (14,0)	16 (4,0)	7 (2,0)	1 (<1,0)
• Griepverschijnselen	67 (15,0)	2 (<1,0)	29 (7,0)	0 (-)
• Pijnklachten ledematen	60 (14,0)	2 (<1,0)	38 (9,0)	0 (-)
• Asthenia	58 (13,0)	2 (<1,0)	42 (10,0)	1 (<1,0)

• Perifere oedeem	58 (13,0)	1 ($<1,0$)	19 (4,0)	0 (-)
• Droge huid	55 (13,0)	0 (-)	19 (4,0)	0 (-)
• Huiduitslag	54 (12,0)	2 ($<1,0$)	10 (2,0)	0 (-)
• Constipatie	51 (12,0)	2 ($<1,0$)	10 (2,0)	0 (-)
• Hypertensie	49 (11,0)	25 (6,0)	35 (8,0)	8 (2,0)
• Verminderde eetlust	48 (11,0)	2 ($<1,0$)	25 (6,0)	0 (-)
• Erythema	48 (11,0)	0 (-)	14 (3,0)	0 (-)
Events die leiden tot onderbreking behandeling	289 (66,0)	NA	65 (15,0)	NA
Events die leiden tot reductie dosering	167 (38,0)	NA	11 (3,0)	NA
Events die leiden tot stoppen van behandeling	114 (26,0)	NA	12 (3,0)	NA

Note: Bijwerkingen die werden gemeld bij meer dan 10% van de patiënten die combinatietherapie kregen dabrafenib plus trametinib. NA geeft aan niet van toepassing. Er was geen behandelings-gerelateerd overlijden.

Bewijskracht van de literatuur

Voor het bepalen van de bewijskracht op uitkomstmaatniveau zijn onderstaande GRADE-pro tabellen gebruikt.

Tabel 8. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat: **ipilimumab** versus **placebo** (GRADE-pro).

Vraagstelling: Ipilimumab compared to placebo in the treatment of patients with stage III melanoma

Literatuur: EORTC 18071-trial (Coens, 2017; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016)

Certainty assessment							Aantal patiënten	
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ipilimumab	placebo
Ziektevrije overleving op drie jaar follow-up								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	234/475 (49.3%)	294/476 (61.8%)
Ziektevrije overleving op vijf jaar follow-up								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	264/475 (55.6%)	323/476 (67.9%)
Totale overleving op vijf jaar follow-up								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	162/475 (34.1%)	214/476 (45.0%)
Afstandsmetastasevrije overleving op vijf jaar								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	227/475 (47.8%)	279/476 (58.6%)
Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven op 3 jaar follow-up (vastgesteld met: QLQ-C30; Scale from:								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{a,b}	niet gevonden	475	476

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; SMD: Standardised mean difference

Explanations: ^a 95%BI overschrijdt default grens voor klinische relevantie (/ studie voldoet niet aan optimal information size); ^b Puntshatter binnen de grens van klinische relevantie; .

Tabel 9. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat: **ipilimumab** versus **nivolumab** (GRADE-pro).

Vraagstelling: Ipilimumab compared to nivolumab in the treatment of patients with stage III melanoma

Literatuur: Weber, 2017

Certainty assessment							Aantal patiënten	
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	ipilimumab	nivolumab
Ziektevrije overleving op 12 maanden follow-up								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	206/453 (45.5%)	154/453 (34.0%)
Distant metastase vrije overleving op 12 maanden follow-up								
1 ^b	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	115/366 (31.4%)	93/366 (25.4%)

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explanations: ^a 95%BI overschrijdt default grens voor klinische relevantie (/ studie voldoet niet aan optimal information size); ^b Eindpunt nog niet bereikt;

Tabel 10. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat: **pembrolizumab** versus **placebo** (GRADE-pro).

Vraagstelling: Pembrolizumab compared to placebo in the treatment of patients with stage III melanoma

Literatuur: Eggermonst, 2018

Certainty assessment							Aantal patiënte	
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Pembrolizumab	placebo
Ziektevrije overleving na 12 maanden								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	135/514 (26.3%)	216 (42.3%)

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio.

Explanations ^a Studie voldoet niet aan optimal information size.

Tabel 11. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat: **dabrafenib + trametinib** versus **placebo** (GRADE-pro).

Vraagstelling: Dabrafenib + trametinib versus placebo voor in the treatment of patients with stage III melanoma

Literatuur: Long, 2017

Certainty assessment							Aantal patiënten	
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	dabrafenib + trametinib	placebo
Ziektevrije overleving op drie jaar follow-up*								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	166/438 (37.9%)	248/432 (57.4%)
Totale overleving op drie jaar follow-up								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{a,b}	niet gevonden	60/438 (13.7%)	93/432 (21.5%)
Distant metastasevrije overleving op drie jaar follow-up								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	110/438 (25.1%)	152/432 (35.2%)

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations ^a: 95%BI overschrijdt default grens voor klinische relevantie (/ studie voldoet niet aan optimal information size); ^b: Statistisch niet significant volgens vooraf gedefinieerde p-waarde = 0,000019.

*Median relapse-free survival had not yet been reached in the combination-therapy group (95% CI, 44.5 to not reached) and was 16.6 months (95% CI, 12.7 to 22.1) in the placebo group.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van adjuvante therapie in de behandeling van patiënten na complete resectie van stadium III/IV melanoom?

(P)atiënten: volwassen patiënten (≥18 jaar) na complete resectie van stadium III/IV Melanoom;

(I)nterventie: adjuvante therapie: pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab, dabrafenib plus trametinib;

(C)omparison: placebo; andersoortige adjuvante therapie

(O)utcome: overleving, ziektevrije overleving, afstandsmetastasevrije overleving, toxiciteit (gradatie ernst bijwerkingen, volgens Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), kosten en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte totale overleving de cruciale uitkomst maat, echter gezien het ontbreken van mature data hieromtrent is momenteel gekozen voor ziektevrije overleving, toxiciteit en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven als een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; afstandmetastase-vrije overleving, en kosten zijn daarnaast belangrijke uitkomstmaten. Om de minimale klinisch relevante verschillen te duiden zijn de default grenzen van GRADE gebruikt: voor dichotome uitkomstmaten werd een afkapwaarde van 25% aangehouden (HR= 0,75; HR= 1,25) en voor continue uitkomstmaten een SD=0,5).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 20 juli 2018 met relevante zoektermen gezocht naar adjuvante therapie bij patiënten met resectie van stadium III/IV melanoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 240 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: placebo-gecontroleerd onderzoek, primair vergelijkend onderzoek en stadium III/IV melanoom na resectie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 15 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 9 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 6 studies definitief geselecteerd.

In totaal zijn zes studies opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 10-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bottomley A, Kotapati S, de Pril V, Testori A, Eggermont AM. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):393-403. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30015-3. Epub 2017 Feb 3. PubMed PMID: 28162999; PubMed Central PMCID: PMC5636622.

2 - Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Konto C, Hoos A, de Pril V, Gurunath RK, de Schaetzen G, Suci S, Testori A. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a

- randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):522-30. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1. Epub 2015 Mar 31. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):e262. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17 (6):e223. PubMed PMID: 25840693.
- 3 - Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suciú S, Testori A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1845-1855. Epub 2016 Oct 7. PubMed PMID: 27717298; PubMed Central PMCID: PMC5648545.
- 4 - Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539. Epub 2017 Sep 10. PubMed PMID: 28891408.
- 5 - Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10. PubMed PMID: 28891423.
- 6 - Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suciú S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018 May 10;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357. Epub 2018 Apr 15. PubMed PMID: 29658430.

Melanoom - Adjuvante radiotherapie na lymfklierdissectie

Uitgangsvraag

Wat zijn de indicaties voor adjuvante radiotherapie bij patiënten met melanoom na lymfeklierdissectie?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met een hoog risico op een regionaal recidief en een relatief gunstige prognose ter verbetering van de ziektevrije overleving, na het verrichten van een lymfeklierdissectie, adjuvante radiotherapie te geven.

Overwegingen

Toepassing van adjuvante regionale radiotherapie lijkt alleen aan de orde wanneer de patiënt op korte termijn geen ongunstige prognose en/of geen metastasen op afstand heeft.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie na het verrichten van een lymfeklierdissectie bij hoog risico patiënten de regionale tumorcontrole verbetert.

Niveau 3, A2: Henderson 2009 (7)

Er zijn aanwijzingen dat adjuvante regionale radiotherapie na een lymfeklierdissectie geen invloed heeft op de overleving.

Niveau 3, A2: Henderson 2009 (7)

Er zijn aanwijzingen dat doses >50 Gy nodig zijn om de regionale recidief kans na een lymfeklierdissectie te verlagen.

Niveau 2, B: Bibault 2011 (5); Henderson 2009 (7); Ballo 2002 (4)

Samenvatting literatuur

Indicatie voor adjuvante radiotherapie na lymfeklierdissectie

In een retrospectief onderzoek over een periode van 26 jaar bij 338 patiënten die een lymphadenectomie ondergingen zonder radiotherapie, was de regionale recidiefkans van 30% na een follow-up periode van tien jaar. De recidieven deden zich vooral voor binnen twee jaar na de klierdissectie [Lee 2000 (1)]. Meerdere niet gerandomiseerde studies suggereren een betere regionale controle met adjuvante radiotherapie na een therapeutische lymfeklierdissectie bij klierpositieve melanomen [Agrawal 2009 (2); Ballo 2006 (3), Ballo 2002 (4), Bibault 2011 (5); Strojan 2010 (6)]. De regionale controle na radiotherapie lag daarbij na radiotherapie op 78-89% vergeleken bij 56-70% controle na chirurgie alleen. Het voordeel is waarschijnlijk het grootst bij patiënten met een hoog risico op een regionaal recidief. De meeste studies lieten geen verschil in overleving zien. De gebruikte radiotherapieschema's in post-lymfeklierdissectie series varieerden van 5 x 6 Gy tot 30 x 2 Gy. De gebruikte doses waren meestal groter dan het biologisch equivalent van 50 Gy in 2 Gy. Een

retrospectieve analyse in 86 lymfeklierdissectiepatiënten met een hoog risico op een regionaal recidief liet een verbetering in regionale controle zien van 35% naar 80% bij doses van respectievelijk < 50 Gy en > 50 Gy [Bibault 2011 (5)].

In een recente fase III studie werd de rol van adjuvante radiotherapie onderzocht bij patiënten met een hoog risico op een regionaal recidief na een regionale lymfeklierdissectie. Criteria voor een hoog risico waren: meer dan 1 parotisklier, meer dan 2 hals of okselklieren, meer dan 3 liesklieren, extracapsulaire uitbreiding, klieren groter dan 3 cm, of groter dan 4 cm in de lies. In deze studie werden 250 patiënten gerandomiseerd tussen observatie versus regionale radiotherapie met een dosis van 48 Gy in 20 fracties van 2,4 Gy. De studie bevestigde dat bestraling de ziektevrije overleving significant verbeterde (HR 1.77, p=0.041), maar zonder effect op overleving.[Henderson 2009 (7)]

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, et al. Nodal basin recurrence after lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:467-74.
- 2 - Agrawal S, Kane JM, Guadagnolo BA et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node –metastatic melanoma. Cancer 2009;115:5836-44.
- 3 - Ballo MT, Ross MI, Cormier JN, Myers JN, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Combined modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(1):106-113.
- 4 - Ballo MT, Strom EA, Zagars GK, Bedikan AY, Prieto VG, Mansfield PF, Lee JE, Gershenwald JE, Ross MI. Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:4:964-972.
- 5 - Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, Mortier L, Penel N, Vanseymortier L, et al. E. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. Radiat Oncol 2011;6:12-21.
- 6 - Strojan P, Jancar B, Cemazar M, Perme MP, Hocevar M. Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jul 15;77(4):1039-45.
- 7 - Henderson MA, Burmeister b, Thompson JF, Di Iulio J, Fisher R, Hong A, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: Results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TrOG 02.01). J Clin Oncol, 2009 (jun 20), vol 27 (18S).

Melanoom - Regionale geïsoleerde perfusie

Uitgangsvraag

Wat is de indicatie voor adjuvante regionale geïsoleerde perfusie bij patiënten met een primair melanoom van een extremiteit?

Aanbeveling

Bij "Onderbouwing" wordt regionale geïsoleerde perfusie besproken.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

De werkgroep is van mening dat er geen indicatie is voor adjuvante regionale geïsoleerde perfusie bij patiënten met een primair melanoom van een extremiteit.

Bij irresectabele metastasen 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 .

Niveau 4, D: Mening van deskundigen

Samenvatting literatuur

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 Universitair Medisch Centrum 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 tot 90 minuten doorspoeld met een of twee 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 radionfarmacon. 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.[Schraffordt Koops 1998 (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 chemotherapeuticum 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.[Klaasse 1994 (2)] Bij grote recidieven heeft het de voorkeur het cytokine tumornecrosefactor-alpha (TNFa) aan melfalan toe te voegen. Een compleet remissiepercentage van ongeveer 70% kan met deze combinatie worden bereikt. De remissieduur is waarschijnlijk niet verschillend van een perfusie met melfalan alleen. [Fraker 2002 (3); Eggermont 2003 (4)].

Intussen is bekend dat de locoregionale toxiciteit niet toeneemt door de toevoeging van TNFa. De systemische toxiciteit bij lekkage is wel ernstiger dan bij een perfusie met melfalan alleen. Sommige patiënten hebben na een perfusie waarbij TNFa 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- 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, 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.

Melanoom - Gemetastaseerde ziekte

De aanbevelingen voor gemetastaseerde ziekte met betrekking tot patienten met melanoom van de huid zijn beschreven in de submodules:

- Diagnostiek systemische ziekte
- BRAF gen mutatie
- Systemische behandeling
- Chirurgische behandeling van systemische ziekte
- Radiotherapie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Melanoom - Diagnostiek systemische ziekte

Uitgangsvraag

Wat is de geadviseerde diagnostiek en stadiëring voor patiënten met aanwijzingen voor afstandsmetastasengemetastaseerde ziekte?

Aanbeveling

Bij "Onderbouwing" wordt de aanbevolen diagnostiek en stadiëring beschreven bij gemetastaseerde ziekte.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Achtergrond

In verband met de snelle ontwikkelingen op het gebied van systemische therapie heeft de werkgroep besloten de concepttekst "systemische therapie (ipilimumab)" terug te trekken voor publicatie. De binnengekomen commentaren onderstrepen dit gegeven; de huidige concept module is reeds bij publicatie achterhaald.

Tevens is de werkgroep van mening dat de huidige richtlijntekst (versie 2012) niet meer voldoet. Deze representeert niet de huidige klinische praktijk. Het voorstel van de werkgroep is om deze tekst uit te grijzen en bovendien deze module te voorzien van 1) een verwijzing naar de werkafspraken gemaakt door de internist/oncologen uit de melanoomcentra en 2) een op te stellen plan van aanpak voor een update van dit richtlijn onderdeel.

Door de opdrachtgever (NIV) voor deze module wordt in overleg met de eigenaar van de richtlijn (NVDV) en de 'richtlijnwerkgroep met verlengd mandaat i.o.' naar een passende oplossing gezocht voor de lange termijn.

Werkafspraken door internisten/oncologen uit melanoomcentra.

Samenvatting literatuur

Diagnostiek en stadiëring [Hwu, 2003 (1); Balch, 2001 (2)]

Hematogene metastasen zijn de initiële plaats van recidivering bij 10% van de patiënten bij wie de ziekte terugkomt. Incidenteel kan een metastase op afstand de primaire presentatie van een melanoom zijn. In driekwart van de gevallen doen metastasen op afstand 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 vijf en elf 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 om de uitgebreidheid van de metastasering vast te stellen. Ook wordt oriënterend laboratoriumonderzoek gedaan met in ieder geval een serum-LDH-bepaling. Routine CT en MRI-onderzoek van de hersenen bij asymptomatische patiënten wordt niet geadviseerd. Histologische of cytologische bevestiging van de diagnose moet worden nagestreefd, tenzij er op klinische gronden geen twijfel is. Bij een enkelvoudige afwijking dient histologische of cytologische bevestiging wel te worden verkregen.

Cytopathologisch onderzoek

Vaak wordt bij een afwijking die suspect is voor melanoommetastase (regionaal of op afstand) een cytologische (dunnenaald)punctie verricht om na te gaan of het inderdaad een melanoommetastase betreft. De punctie kan in principe worden verricht door de behandelende arts, de radiodiagnost of de patholoog. Om 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 over 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 dikkenaaldbiopsie of chirurgische biopsie voor histologisch onderzoek.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 01-03-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

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.

Melanoom - BRAF gen mutatie

Uitgangsvraag

Wat is het juiste moment en wijze waarop mutatieanalyse ten behoeve van gerichte systeemtherapie bij patiënten met inoperabel stadium III melanoom en melanoom stadium IV dient te worden verricht?

Aanbeveling

De werkgroep adviseert dat BRAF-mutatieanalyse (hierna te noemen: BRAF-test) alleen wordt uitgevoerd wanneer op basis van de klinische situatie BRAF-remmers een behandeloptie zijn.

De BRAF-test dient bij voorkeur op een recente dan wel nog aanwezige melanoommetastase te worden bepaald.

(In verband met tumorheterogeniteit; er kan een discrepantie in mutatiestatus tussen het primaire melanoom en de metastasen zijn. Tevens is de diagnose melanoommetastase op die manier ook altijd histologisch of cytologisch bevestigd).

Het verrichten van een BRAF-test wordt alleen aanbevolen bij metastasen van primaire melanomen van de huid en in beperkte mate bij metastasen van primaire slijmvliesmelanomen. Indien geen mutatie wordt gevonden op grond van locatie van het primaire melanoom en de vooraf -kans op een BRAF mutatie op grond van locatie van het primaire melanoom wel hoog is, kan overwogen worden een ander extra melanoom sample van dezelfde patiënt te testen. BRAF-testen bij metastasen van primair uvea-of centraal zenuwstelselmelanoom zijn niet zinvol en worden niet aanbevolen.

De BRAF-test die gebruikt wordt, dient alle nu bekende en BRAF-remmer responderende BRAFV600 mutaties en ook niet-responderende BRAFD594 mutaties te detecteren, en dient daarnaast het specifieke type mutatie te identificeren. (BRAF-mutaties andere dan BRAFV600E komen tot in circa 30% van melanomen met BRAF-mutaties voor).

Het verrichten van aanvullende bepalingen waaronder de NRAS- en KIT -mutatie status wordt aanbevolen bij melanomen van de huid zonder BRAF-mutatie, en bij acrolentigineuze – en slijmvliesmelanomen, indien er een behandelconsequentie is.

De gebruikte BRAF-test dient gevalideerd te zijn en uitgevoerd te worden door een moleculair diagnostisch laboratorium dat hiertoe is uitgerust, deelneemt aan kwaliteitsrondzendingen en daarbij goed scoort, en bij voorkeur verbonden is aan een melanoomcentrum.

Ten behoeve van de nationale registratie dient de uitslag van de moleculaire test de aangetoonde BRAF mutatie te specificeren volgens de vigerende HGVS (Human Genome Variation Society) nomenclatuur.

Het is wenselijk dat de uitslag van de BRAF-test binnen vijf dagen na binnenkomst van het tumormateriaal bij het uitvoerend lab bekend is.

Onderbouwing

Achtergrond

Ongeveer de helft van de huidmelanomen heeft een *BRAF*-mutatie. Specifieke remmers van het kinase, gecodeerd door het gemuteerde V600-*BRAF*, worden gebruikt in de behandeling van volwassen melanoompatiënten met een *BRAF*-V600 mutatie die inoperabel zijn of metastasen hebben. Deze *BRAF* remmers verlengen significant de mediane overleving in melanoompatiënten met *BRAF*-V600 mutaties [McArthur 2014(71), Luke 2012(70), Chapman 2011(56)]. Circa 50% van de *BRAF*-V600 mutante melanomen reageren, vaak snel, op therapie met *BRAF*-remmers [Sosman 2012(75), Flaherty 2014(60)]. Een mutatie in het *BRAF*-gen leidt tot een overactief BRAF-eiwit met constitutieve activering van de MAP-kinase signaaltransductieroute, die een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van melanocytair tumoren waaronder melanoom.

Naast *BRAF* komen bij melanomen ook andere mutaties voor in genen van de MAP-kinase signaaltransductieroute zoals *NRAS*, *GNAQ*, *GNA11* en *KIT*. Ook voor deze genen worden steeds vaker -nu deels nog in preklinische trials - remmers toegepast bij chirurgisch incurabele melanoompatiënten. Op dit moment ontbreken richtlijnen over het moment en de wijze waarop moleculaire testen voor specifieke mutaties ten behoeve van gerichte therapie, ook *BRAF*-testen, bij melanoom dienen te gebeuren. Deze richtlijn voorziet in dit hiaat.

Conclusies / Summary of Findings

Concluderend kunnen we stellen dat een test op de aanwezigheid van een *BRAF*-mutatie in gemetastaseerd melanoom met verstand van zaken op het juiste moment en op het meest ge-eigende materiaal moet worden ingezet, om patiënten optimaal te kunnen selecteren voor behandeling met BRAF-remmers. In deze 'consensus-based' -module geeft de werkgroep aan, dat er melanomen zijn waarin *BRAF*-mutaties niet voorkomen en waarin derhalve het testen van *BRAF*-genmutaties niet zinvol is, dat er meer dan één type *BRAF*-mutatie relevant is voor therapie met *BRAF*-remmers, dat er heterogeniteit is met betrekking tot de mutatiestatus in diverse melanoomsamples van een patiënt, dat er meerdere BRAF-remmers zijn, en dat er een scala aan BRAF-testen is, elk met specifieke voor- en nadelen. Het is van belang dat alle spelers betrokken in de melanoomzorg goed op de hoogte zijn van de mogelijkheden en beperkingen van de diverse testen. In het kader van centralisatie en registratie van zorg voor gemetastaseerde melanoompatiënten zoals die nu plaats vindt in Nederland, is het van belang, dat de voor BRAF-remmers relevante *BRAF*-mutaties getest worden en goed geregistreerd worden, zodat in de toekomst therapie-effecten het best kunnen worden geëvalueerd en behandelingen kunnen worden geoptimaliseerd.

Samenvatting literatuur

Gen-mutaties in melanoom

Melanomen hebben vaak hot-spot mutaties in genen die coderen voor eiwitten van de MAP-kinase signaaltransductieroute. De meest voorkomende mutatie in melanoom van de huid is een mutatie in het *BRAF*-gen.

Diverse subtypen van melanoom hebben, mede afhankelijk van de lokalisatie van het primaire melanoom, een

bepaalde mutatiefrequentie in verschillende genen uit deze MAP-kinase signaaltransductieroute [Whiteman 2011(77)]. De meeste afwijkende eiwitten die het gevolg zijn van deze gen-mutaties, kunnen inmiddels gericht geremd worden. *BRAF*-mutaties zien we vooral in primaire melanomen van intermitterend aan zonlicht blootgestelde huid. Daarentegen komen bij melanomen van het oog en het centraal zenuwstelsel juist *GNAQ*- en *GNA11*-mutaties frequent voor. In lentigo maligna melanoom, acrolentigineus melanoom en slijmvliesmelanoom zijn *BRAF*-mutaties zeldzaam en zijn *KIT* en *NRAS* mutaties frequenter aanwezig [Whiteman 2011(77), Greaves 2013(62), Lovly 2012(69), Bastian 2014(55)].

Typen BRAF-mutaties in melanoom en gevoeligheid voor BRAF-remmers

De meest frequente mutatie in het *BRAF* gen in melanoom is de mono nucleotide puntmutatie in exon 15 ter plaatse van codon 600 (CTG), c.1799T>A, die er toe leidt dat valine (V) wordt vervangen door glutaminezuur (Glu, E), de zogenaamde c.1799T>A (p.Val600Glu) mutatie, die vaak als de V600E mutatie wordt beschreven. Tot voor kort werd aangenomen dat deze V600E mutatie in circa 85% van de melanomen met *BRAF*-mutaties aanwezig is. Een aantal recente (anno 2014) studies laat echter zien, dat andere mutaties van codon 600 van het *BRAF* gen meer voorkomen dan aanvankelijk gedacht en dat ook deze melanomen gevoelig zijn voor vemurafenib of andere BRAF-remmers [McArthur 2014(71), Chapman 2011(56), Greaves 2013(62), Rubinstein 2010(73), Ascierto 2012(54)].

Naast deze gevoeligheid van andere *BRAF*-mutaties voor BRAF-remmers zijn er ook *BRAF*-mutaties gerapporteerd die ongevoelig blijken voor behandeling met BRAF-remmers, bijvoorbeeld het zogenaamde kinase dead mutatie BRAF^{D594} [Stones 2013(76), Heidom 2010(64)].

In 2012 verscheen een onderzoeksrapport, uitgevoerd door de European Medicines Agency, over de effectiviteit van vemurafenib in volwassen melanoompatiënten. Op basis van de bevindingen van deze studie wordt geadviseerd om alle melanoompatiënten met een V600-mutatie te behandelen met vemurafenib en behandeling niet te beperken tot de patiënten met een BRAF^{V600E} -mutatie [Ascierto 2012(54), da Rocha 2013(59)].

Ontwikkelingen in behandeling van melanoom gaan snel. Er zijn inmiddels ook trials met combinaties van BRAF remmers en MEK remmers gaande, welke minder toxiciteit vertonen [Kwong 2013(67), Kudchadkar 2013(66)].

Concluderend komt in tot circa 30% van de *BRAF* gemuteerde melanomen een niet-V600E mutatie voor, dit betreft ca. 10-15% van alle melanoompatiënten. Detectie van deze andere subtypen is relevant omdat ook hier in het merendeel gevoeligheid voor BRAF remmers is aangetoond. In de komende jaren zal moeten blijken hoe de gevoeligheid van de diverse andere *BRAF* mutaties is voor diverse BRAF remmers.

Centralisatie van melanoomzorg in Nederland

Er is een multidisciplinair normeringsdocument opgesteld door de Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS), waarin kwaliteitsnormen zijn opgesteld voor de behandeling van diverse tumortypen, waaronder het melanoom (www.soncos.org). Voor het melanoom geldt onder andere, dat systeemtherapie voor patiënten met op afstand gemetastaseerd melanoom gecentreerd wordt in een van de daarvoor specifiek aangewezen melanoomcentra en partners daarvan. Een voorwaarde is, dat de melanoomcentra een register

bijhouden van alle patiënten met gemetastaseerd melanoom, waarbij gegevens over kliniek, pathologie, moleculaire afwijkingen en therapie systematisch worden geregistreerd. Naar verwachting zal dit een belangrijke bijdrage leveren aan een beter inzicht, welke *BRAF*-mutatie predictief is voor een respons op welke *BRAF* remmende therapie. De recent opgerichte DICA (Dutch Institute for Clinical Auditing) uitkomstregistratie melanomen (www.clinicalaudit.nl) vervult hier een belangrijke functie. Voorwaarde is wel, dat het pathologieonderzoek, waarvan de *BRAF*-mutatieanalyse deel kan uitmaken, gedegen en volledig gebeurt. In het normeringsdocument wordt dan ook gesteld dat de afdeling pathologie van een centrum beschikt over specifieke expertise op het gebied van melanoom en over alle benodigde diagnostische technieken.

Technologieën voor detectie van BRAF mutaties

Er zijn diverse testen beschikbaar voor het aantonen van *BRAF* mutaties. Tot op heden is er wereldwijd en ook in Nederland geen standaardprocedure. In de Verenigde Staten heeft de FDA de cobas® 4800 *BRAF*^{V600} mutatietest goedgekeurd om *BRAF*-mutaties te detecteren. Grofweg zijn een drietal verschillende strategieën voor mutatiedetectie te onderscheiden.

A. Technologieën waarbij volledige genen of exonen van genen worden geanalyseerd en waarbij identificatie van de exacte mutatie mogelijk is: voorbeelden hiervan zijn Sanger of Next Generation Sequencing technieken (NGS). Klassieke Sanger sequentie-analyse is voor een laboratorium een universele technologie die toepasbaar is voor mutatiedetectie van meerdere genen, niet alleen het *BRAF* gen. Met behulp van Sanger sequencing kunnen zowel hot-spot mutaties, als ook andere mutaties (substituties, deleties, inserties) buiten de mutatie hot-spot worden gedetecteerd. Het nadeel van Sanger sequencing is de beperkte sensitiviteit (allel-detectie van ongeveer 20%) en dat er voor elke sequentieanalyse een verhoudingsgewijs grote hoeveelheid DNA nodig is. Pyrosequencing is sensitiever, kan ook mutante allelen kwantificeren en kan alle mutaties in een interessegebied detecteren. Ook de Next Generation Sequencing technologie wordt toegepast binnen de moleculaire diagnostiek. Vooral de "relatief simpele" NGS instrumenten, zijn bij uitstek geschikt voor sequentieanalyse van panels van genen, waardoor dus niet alleen de sequentie analyse van *BRAF* kan worden bepaald maar tegelijkertijd, en met gebruik van dezelfde hoeveelheid uitgangsmateriaal, kunnen ook regio's van andere genen die van belang zijn voor de diagnostiek van melanomen, worden geanalyseerd. De twee belangrijkste 'NGS-tafelmodellen' zijn de Illumina MiSeq en de Ion Torrent-Personalised Genome Machine (IT-PGM). Met de IT-PGM kan met een minimale hoeveelheid DNA (10 ng per test, wat ook nodig is voor de analyse van een bepaald exon met behulp van Sanger sequencing) van een groot aantal genen *tegelijkertijd* de sequentie worden bepaald, waarbij er een hogere detectie-gevoeligheid dan traditionele Sanger sequencing wordt bereikt, namelijk ca. 5%. De technologie werkt uitstekend, ook voor DNA geëxtraheerd uit formaline-gefixeerd en in paraffine-ingebed weefsel. Voorts kunnen korte doorlooptijden worden gerealiseerd.

B. Technologieën die specifieke hot-spotmutaties detecteren en een exacte identificatie van de mutatie geven. Voorbeelden van een dergelijke technologie zijn de *BRAF* Taqman® Mutation Detection Assays en de OncoCarta panels Sequenom.

De technologie van de *BRAF* TaqMan® Mutation Detection kan specifiek en gevoelig een bepaalde mutatie zoals de V600E detecteren. Additionele Taqman assays zijn nodig voor de detectie van niet-V600E-mutaties. Elke assay gebruikt een minimale hoeveelheid DNA (circa 100 pg per assay), wat een nadeel is wanneer alleen

kleine biopten met slechts geringe DNA-opbrengst beschikbaar zijn.

Met de eerste OncoCarta Panel versie 1.0 kunnen 238 verschillende mutaties van 19 genen worden geïdentificeerd, waaronder meer dan 20 verschillende *BRAF* mutaties: zowel de *BRAF* V600E en de V600K, V600R en V600D mutaties, als ook *BRAF* exon 11 mutaties. Inmiddels is er ook een OncoCarta versie 1.0, MelaCarta beschikbaar waarbij 15 verschillende *BRAF* mutaties gelegen in exon 15 en 11 kunnen worden gedetecteerd. De detectiegevoeligheid ligt rondom de 10% en de technologie werkt op formaline gefixeerd en in paraffine ingebed weefsel. Het nadeel, vooral in vergelijking met de Ion-Torrent PGM technologie, is dat er relatief veel DNA nodig is voor een complete analyse (ca. 500 ng).

C. Technologieën die geen exacte identificatie van de mutatie geven: voorbeelden hiervan zijn High-Resolution Melting Analysis (HRMA) en de COBAS 4800 *BRAF* V600 ® test. HRMA detecteert kleine verschillen in smelttemperaturen van amplificatieproducten, hetgeen een indicatie is voor de aanwezigheid van een mutatie. HRM is een gevoelige techniek, echter het identificeren van een mutatie vraagt een aanvullende analyse, door bijvoorbeeld -Sanger sequencing, wat alleen mogelijk is bij een voldoende hoog percentage van tumorcellen (40%). De COBAS 4800 *BRAF* V600 ® test detecteert *BRAF*^{V600E} mutaties zeer gevoelig, namelijk bij aanwezigheid van 5% gemuteerde allelen in het weefsel [Gonzalez 2013(61)]. Belangrijke beperkingen van de test zijn de hoeveelheid benodigd DNA (125 ng) en de beperkte detectie mogelijkheid van de V600K en V600D mutaties, waardoor potentieel behandelbare *BRAF* V600-gemuteerde melanoom patiënten gemist zullen worden bij uitsluitend gebruik van deze test [Halait 2012(63)]. Bovendien geeft deze test geen informatie betreffende de specifieke mutatie die is gedetecteerd.

Analyse van de BRAF mutatiestatus in de juiste context

Bij het analyseren van de *BRAF* mutatiestatus is een goede interactie tussen aanvrager, patholoog, en klinisch moleculair bioloog noodzakelijk. Daarnaast is belangrijk dat de test wordt uitgevoerd binnen een CCKL-geaccrediteerd laboratorium voor moleculaire pathologie dat voldoet aan de kwaliteitseisen van de beroepsvereniging. Uiteraard dient het moleculair diagnostisch laboratorium te participeren in externe kwaliteitsrondzendingen en daarbij goede resultaten te behalen.

Enkele specifieke zaken worden hierbij nog nader uitgewerkt:

- De moleculaire test vindt plaats binnen een setting waarbij de betrokken patholoog ervaren is in melanoomdiagnostiek en voldoende zicht heeft op de mogelijkheden en valkuilen van de moleculaire diagnostiek. De patholoog bevestigt door de weefselcontrole vooraf aan de moleculaire test de diagnose melanoommetastase, tekent het tumorweefsel af voor de analist ten behoeve van tumordissectie, en bepaalt het tumorcelpercentage. Daarnaast kan de patholoog op basis van de voorgeschiedenis en primaire lokalisatie van het melanoom mede bepalen welke genen zinvol zijn om te testen.
- In het moleculaire- pathologie-laboratorium zijn klinisch moleculair biologen in de pathologie (KMBP-er) en goed opgeleide moleculair diagnostisch analisten verantwoordelijk voor de uitvoering, analyse, interpretatie en vastlegging van de moleculaire testresultaten. Een goede interactie tussen patholoog en KMBP-er is noodzakelijk.
- Een moleculair verslag voldoet aan de aanbevelingen zoals gedaan in Groot-Brittannië en aan de

richtlijnen opgesteld door de Nederlandse werkgroep voor moleculaire pathologie [Gonzalez 2013(61), richtlijnen moleculaire pathologie]. De volgende items worden vastgelegd in het verslag: het weefsel-blokje dat is getest, het percentage tumorcellen en de beoordelaar daarvan, de gebruikte moleculaire testmethode en de detectiegevoeligheid van de test, de genen welke zijn getest en welke exonen of mutaties zijn getest, de beschrijving van de eventueel aanwezige mutatie volgens de Human Genome Variation Society nomenclatuur (HGVS), en de interpretatie van de moleculaire data.

- Een *BRAF*-test wordt uitgevoerd wanneer op basis van de klinische situatie *BRAF*-remmers een therapeutische optie zijn. Dit betreft momenteel de groep van patiënten met niet-operabele, gemetastaseerde en snel progressieve melanomen. De internist-oncoloog is in het algemeen degene die de *BRAF*-test aanvraagt, omdat deze de klinische situatie kent.
- De moleculaire analyse wordt bij voorkeur gedaan op een op dat moment aanwezige en te behandelen metastase. Hiervoor zijn er twee belangrijke argumenten. Ten eerste wordt zo de diagnose melanoommetastase histologisch bevestigd. Ten tweede is er aanzienlijke tumorheterogeniteit, met een gerapporteerde discrepantie van 7,5-29% in de *BRAF* en *NRAS* mutatiestatus van de melanoommetastase in vergelijking tot de primaire tumor [Colombino 2012(57), 2013(58), Yancovitz 2012(78)]. Concordantie blijkt het hoogst voor viscerale metastasen (92,5%) en kliermetastasen (91%), maar is laag voor brein- (79%) en huidmetastasen (71%). Vooral bij de laatste twee is verkrijgen van metastatisch tumorweefsel voor de moleculaire test extra belangrijk. Hierbij kan het zijn dat er geen *BRAF* of *NRAS* mutatie in het primaire melanoom wordt gedetecteerd, terwijl deze wel aanwezig is in de metastase; ook kan de primaire tumor een mutatie bevatten, maar de metastase niet, of heeft het primaire melanoom een andere mutatie dan de metastase. Het testen van meerdere samples van een patiënt verdient aanbeveling als in de eerste test geen *BRAF*-mutatie wordt aangetoond en de a priori kans op een *BRAF* mutatie wel hoog is [Saint-Jean 2014(74)].
- De moleculaire diagnostische test is gevalideerd. Gedegen validatie dient vooraf te gaan aan implementatie in het moleculair diagnostisch pathologielaboratorium. Tot aan de succesvolle afronding van de validatie dient de test uitbesteed te worden aan een laboratorium dat de test wel heeft gevalideerd. Tevens dient de mutatie analyse te worden uitgevoerd in een moleculair diagnostisch laboratorium dat hiertoe is uitgerust en dat aantoonbaar deelneemt aan kwaliteitsronozendingen voor de bepaalde mutatie analyse.
- De moleculaire test dient alle relevante *BRAF* exon 15 mutaties te identificeren. Aanbevolen wordt om in de moleculaire uitslag te benoemen of de mutatie aan- of afwezig is, of gedetecteerd dan wel niet-gedetecteerd is (in plaats van mutatie positief of negatief).

Bepaalde moleculaire testen voldoen om deze reden niet, aangezien deze niet alle relevante behandelbare *BRAF* mutaties kunnen detecteren. Immuunhistochemie heeft soortgelijke beperkingen: ook middels immuunhistochemie worden alleen patiënten met een V600E mutatie gedetecteerd [Long 2013(68)].

Een korte doorlooptijd van de moleculaire test is essentieel. Gezien de vaak snelle progressie van de tumor is een doorlooptijd van maximaal 5 werkdagen vanaf het moment van ontvangst van het materiaal tot aan het autoriseren en versturen van de uitslag, een gewenst en haalbaar tijdspad. Het verslag van de mutatieanalyse wordt in Nederland opgenomen in het pathologie verslag, zodat de testuitslag landelijk inzichtelijk is via het Uniforme Decentrale PALGA Systeem (UDPS), de verslag- en communicatiemodule voor pathologie laboratoria van de Stichting PALGA in Nederland.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 01-03-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Cordova A et al., 18 Fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET) imaging versus sentinel lymph node biopsy (SLNB) in the staging of cutaneous melanoma in AJCC stage I and II. *Chirurgia*. 2006 (of Publication: Jun 2006): p. 19 (3) (pp 189-191).
- 2 - Kell M.R et al. PET CT imaging in patients undergoing sentinel node biopsy for melanoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2007(of Publication: Sep 2007): p. 33 (7) (pp 911-913), 2007.
- 3 - Klode J et al. Sentinel lymph node excision and PET-CT in the initial stage of malignant melanoma: A retrospective analysis of 61 patients with malignant melanoma in American joint committee on cancer stages i and II. *Dermatologic Surgery*. 2010(of Publication: April 2010): p. 36 (4) (pp 439-45), 2010.
- 4 - Singh B et al., Preoperative 18F-FDG-PET/CT imaging and sentinel node biopsy in the detection of regional lymph node metastases in malignant melanoma. *Melanoma Research*. 2008(of Publication: October 2008): p. 18 (5) (pp 346-352), 2008.
- 5 - Kahle B, Hoffend J, Wacker J, Hartschuh W. Preoperative ultrasonographic identification of the sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1947-54.
- 6 - Hocevar M et al. The role of preoperative ultrasonography in reducing the number of sentinel lymph node procedures in melanoma. *Melanoma Research*. 2004(of Publication: Dec 2004): p. 14 (6) (pp 533-6), 2004.
- 7 - Sanki A et al., Targeted high-resolution ultrasound is not an effective substitute for sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2009(Nov) 27(33):5614-9.
- 8 - Van Rijk MC et al., Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in the preoperative evaluation of melanoma patients eligible for sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2006 Nov13;(11):1511-6.
- 9 - Voit C et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *Journal of clinical oncology*. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 10;28(5):847-52. Epub 2010 Jan 11.
- 10 - Xing Y et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Canc Inst* 2011;103(2):129-42.
- 11 - Fogarty GB, Tartaglia C. The Utility of Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Brain Metastases in the Staging of Cutaneous Melanoma. *Clinical Oncology*. 2006(of Publication: May 2006): p. 18 (4) (pp 360-362), 2006.
- 12 - Facey K., Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technology Assessment*. 2007;11(44).
- 13 - Gulec SA, Faries MB, Lee CC, Kirgan D et al. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. *Clin Nucl Med*. 2003;28(12):961-5.
- 14 - Swetter S, Carroll LA., Johnson DL et al. Positron Emission Tomography is superior to Computed Tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9 (7): 646-53.
- 15 - Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM et al. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(8):731-8.
- 16 - Brady MS, Akhurst T, Spankneber K, et al. Utility of preoperative [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13 (4): 525-532.
- 17 - Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U et al. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24 (7): 1178-86.
- 18 - Römer W, Nörmayr A, Fiedler E et al. Retrospective interactive rigid fusion of 18F-FDG PET and CT. *Nuklearmedizin*. 2006;45: 88-95.

- 19 - Iagaru A, Quon A, Johnson D et al. 2-Deoxy -2-[18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computed Tomography in the management of melanoma. Molecular Imaging and Biology. 2006;9: 50-7.
- 20 - Pfannenberger C, Aschoff P, Schanz S et al. Prospective comparison of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. Computed Tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. European Journal of Cancer 2007;43: 557-64.
- 21 - Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-ET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. " Eur J Nucl Med Mol. Imaging 36: 1910-8.
- 22 - Bastiaannet E, Wobbes, T., Hoekstra, O.S., et al. Prospective Comparison of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography in patients with palpable lymph node metastases: Diagnostic accuracy and impact on treatment. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(28): 4774-80.
- 23 - Krug B et al. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review. Radiology, 2008(of Publication: Dec 2008): p. 249 (3) (pp 836-844), 2008.
- 53 - Amanuel B, Grieu F, Kular J, et al. Incidence of BRAF p.Val600Glu and p.Val600Lys mutations in a consecutive series of 183 metastatic melanoma patients from a high incidence region. Pathology. 2012;44:357-9. [\[link\]](#)
- 54 - Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. Journal of translational medicine. 2012;10:85. [\[link\]](#)
- 55 - Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. Annu Rev Pathol. 2014;9:239-71.
- 56 - Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. Engl J Med. 2011;364:2507-16.
- 57 - Colombino M, Capone M, Lissia A, et al. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. J Clin Oncol. 2012;30:2522-9.
- 58 - Colombino M, Lissia A, Capone M, et al. Heterogeneous distribution of BRAF/NRAS mutations among Italian patients with advanced melanoma. Journal of translational medicine. J Transl Med. 2013;11:202.
- 59 - da Rocha Dias S, Salmonson T, van Zwieten-Boot B, et al. The European Medicines Agency review of vemurafenib (Zelboraf(R)) for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: Summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. Eur J Cancer. 2013;49:1654-61.
- 60 - Flaherty L, Hamid O, Linette G, et al. A single-arm, open-label, expanded access study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma in the United States. Cancer Journal. 2014;20:18-24.
- 61 - Gonzalez D, Fearfield L, Nathan P, et al. BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel. Br J Dermatol. 2013;168:700-7.
- 62 - Greaves WO, Verma S, Patel KP, et al. Frequency and Spectrum of BRAF Mutations in a Retrospective, Single-Institution Study of 1112 Cases of Melanoma. J Mol Diagn. 2013;15:220-6.
- 63 - Halait H, Demartin K, Shah S, et al. Analytical performance of a real-time PCR-based assay for V600 mutations in the BRAF gene, used as the companion diagnostic test for the novel BRAF inhibitor vemurafenib in metastatic melanoma. Diagn Mol Pathol. 2012;21:1-8.
- 64 - Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. Cell. 2010;140:209-21.
- 65 - Klein O, Clements A, Menzies AM, et al. BRAF inhibitor activity in V600R metastatic melanoma. Eur J Cancer. 2013;49:1073-9.
- 66 - Kudchadkar RR, Smalley KS, Glass LF, et al. Targeted therapy in melanoma. Clin Dermatol. 2013;31:200-8.
- 67 - Kwong LN, Davies MA. Targeted therapy for melanoma: rational combinatorial approaches. Oncogene. 2014 2;33:1-9.
- 68 - Long GV, Wilmott JS, Capper D, et al. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma. Am J Surg Pathol. 2013;37:61-5.
- 69 - Lovly CM, Dahlman KB, Fohn LE, et al. Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials. PLoS One. 2012;7:e35309.
- 70 - Luke JJ, Hodi FS. Vemurafenib and BRAF inhibition: a new class of treatment for metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2012;18:9-14.
- 71 - McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol.

2014;15:323-32.

72 - Menzies AM, Long GV, Murali R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. *Drug Design, Development and Therapy*. 2012;6:391-405.

73 - Rubinstein JC, Sznol M, Pavlick AC, et al. Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032. *Journal Transl Med*. 2010;8:67.

74 - Saint-Jean M, Quereux G, Nguyen JM, et al. Is a single BRAF wild-type test sufficient to exclude melanoma patients from vemurafenib therapy? *J Invest Dermatol*. 2014;134:1468-70.

75 - Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012;366:707-14.

76 - Stones CJ, Kim JE, Joseph WR, et al. Comparison of responses of human melanoma cell lines to MEK and BRAF inhibitors. *Frontiers in Genetics*. 2013;4:66.

77 - Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24:879-97.

78 - Yancovitz M, Litterman A, Yoon J, et al. Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF(V600E) mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS One*. 2012;7:e29336.

79 - Yang H, Higgins B, Kolinsky K, et al. RG7204 (PLX4032), a selective BRAFV600E inhibitor, displays potent antitumor activity in preclinical melanoma models. *Cancer Res*. 2010;70:5518-27.

Melanoom - Systemische behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de indicatie voor adjuvante systemische therapie behandeling voor patiënten met melanoom in stadium II en III?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om patiënten met melanoom buiten onderzoeksverband geen systemisch adjuvante behandeling te geven. Dit geldt ook voor adjuvante behandeling met IFN- α .

In verband met de snelle ontwikkelingen op het gebied van systemische therapie heeft de werkgroep besloten de concepttekst "systemische therapie (ipilimumab)" terug te trekken voor publicatie. De binnengekomen commentaren onderstrepen dit gegeven; de huidige concept module is reeds bij publicatie achterhaald.

Tevens is de werkgroep van mening dat de huidige richtlijntekst (versie 2012) niet meer voldoet. Deze representeert niet de huidige klinische praktijk. Het voorstel van de werkgroep is om deze tekst uit te grijpen en bovendien deze module te voorzien van 1) een verwijzing naar de werkafspraken gemaakt door de internist/oncologen uit de melanoomcentra en 2) een op te stellen plan van aanpak voor een update van dit richtlijn onderdeel.

Door de opdrachtgever (NIV) voor deze module wordt in overleg met de eigenaar van de richtlijn (NVDV) en de 'richtlijnwerkgroep met verlengd mandaat i.o.' naar een passende oplossing gezocht voor de lange termijn.

Werkafspraken door internisten/oncologen uit melanoomcentra.

Overwegingen

In het algemeen kan worden gesteld dat er thans geen argumenten zijn om patiënten met melanoom buiten onderzoeksverband met IFN- α adjuvant te behandelen. Het mogelijke voordeel van een verlenging van het ziektevrije interval zonder substantieel 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 en antilichamen mogelijk, waarvan de adjuvante waarde thans in klinische onderzoeken wordt bestudeerd. Toepassing van deze vaccins/antilichamen buiten onderzoeksverband is niet aan de orde.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Bij patiënten met melanoom in stadium II en III leidt adjuvante systemische therapie met interferon niet tot

significante verbetering van de totale overleving.

Niveau 1, A1: Punt 2001 (22); Lens 2002 (23); Wheatley 2003 (20); Mocellin 2010 (21)

Samenvatting literatuur

Op grond van diverse prognostische kenmerken, zoals breslowdikte, aanwezigheid van ulceratie, aanwezigheid van regionale lymfekliermetastasering (microscopisch of macroscopisch), kunnen verschillende categorieën patiënten met melanoom worden geïdentificeerd die een verhoogd risico lopen op een lokaal recidief en/of afstandsmetastasen [Balch 2001 (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 [Veronesi 1982 (2); Meyskens 1994 (3); Barth 1995 (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 24 gerandomiseerde onderzoeken zijn beschikbaar, waarvan een aantal minder goed bruikbaar zijn omdat daarin meerdere behandelingen of verschillende schema's IFN- α met elkaar vergeleken worden. Uiteindelijk blijven er veertien studies (met meer dan 8000 patiënten) over waarin behandeling met IFN- α wordt vergeleken met de standaard benadering van expectatief beleid [Pehamberger 1998 (5); Grob 1998 (6); Cameron 2001 (7); Cascinelli 2001 (8); Hancock 2004 (9); Kirkwood 2000 (10); Creagan 1995 (11); Kirkwood 1996 (12); Kirkwood 2001 (13); Kirkwood 2001 (14); Kleeberg 2004 (15); Eggermont 2005 (16); Garbe 2008 (17); Eggermont 2008 (18)]. 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.

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.

Drie [Pehamberger 1998 (5); Grob 1998 (6); Garbe 2008 (17)]. van de zeven gerandomiseerde onderzoeken met een lage dosering IFN- α tonen een significante winst in de ziektevrije overleving. In twee van de onderzoeken is een winst in de totale overleving waargenomen [Pehamberger 1998 (5); Grob 1998 (6); Cameron 2001 (7); Cascinelli 2001 (8); Hancock 2004 (9); Kirkwood 2000 (10); Kleeberg 2004 (15); Garbe 2008 (17)]. Met een intermediaire dosis IFN- α is één onderzoek door de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) uitgevoerd. De resultaten lieten een verbetering van de ziektevrije overleving zien zonder significant effect op de totale overleving [Eggermont 2005 (16)].

Behandeling met hoge doses IFN- α is bestudeerd in vijf gerandomiseerde onderzoeken [Kirkwood 2000 (10); Creagan 1995 (11); Kirkwood 1996 (12); Kirkwood 2001 (13); Kirkwood 2001 (14)]. Drie hiervan tonen een positief effect op de ziektevrije overleving [Kirkwood 1996; Kirkwood 2001; Kirkwood 2001]. Twee van deze onderzoeken toonden ook een winst in totale overleving.

De EORTC heeft tevens een studie uitgevoerd met gepegyleerd IFN- α in een dosis van 6 microgram/kg als inductie gevolgd door 3 microgram/kg als onderhoudsbehandeling gedurende vijf jaar. Ook in deze studie werd een significant effect gezien op de ziektevrije overleving zonder verbetering van de totale overleving

[Eggermont 2008 (18)].

Drie meta-analysen hebben geprobeerd een conclusie uit de niet consistente resultaten te trekken. [Pirard 2004 (19); Wheatly 2003 (20) (updated ASCO 2007, abstr 8526); Mocellin 2010] Alle drie komen tot conclusie dat IFN adjuvant winst bij ziektevrije overleving bereiken kan. [Pirard 2004 (19); Wheatly 2003 (20)] toonden geen winst bij overleving aan. De meest recente analyse van Mocellin et al. gebruikte originele data van veertien gerandomiseerde studies en gereviseerde versies. Mocellin et al. vonden een significante reductie van het percentage van overlijden in de IFN armen (HR 0,89; 95% CI = 0,83-0,96). Subgroep analyses lieten geen overlevingsvoordeel voor IFN in studies waar exclusief stadium III patiënten ingesloten waren noch voor hoge dosis IFN zien.

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 patiënten met melanoom alleen in een van drie meta-analyses aangetoond is [Pirard 2004 (19); Wheatley 2003 (20); Mocellin, 2010 (21)]. 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 voor de selectie van patiënten een aantal van de verrichte onderzoeken is uitgevoerd met 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, met name niet omdat IFN- α relatief lang gegeven moet worden wil het een effect op de overleving kunnen hebben. In diverse retrospectieve subgroep analyses zijn subgroepen geïdentificeerd (onder andere melanoom met ulceratie) die mogelijk meer baat hebben bij behandeling met IFN- α . Dit zal echter bevestigd moeten worden in goed uitgevoerde prospectieve fase III onderzoeken.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - Barth A, Morton DL. The role of adjuvant therapy in melanoma management. Cancer 1995;75:726-34.
- 5 - 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.
- 6 - Grob JJ, Dreno B, Chastang C, et al. Randomised trial of interferon-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. Lancet 1998;351:1905-10.
- 7 - 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.

- 8 - 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.
- 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.
- 10 - 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.
- 11 - 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.
- 12 - Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 1996;14:7-17.
- 13 - 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.
- 14 - 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(5):430-6.
- 15 - Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Lienard D, et al. Eortc Melanoma Group in cooperation with the GERMAN CANCER SOCIETY (DKG). Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. Eur J Cancer 40 (3): 390-402, 2004.
- 16 - Eggermont AM, Suci S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. EORTC Melanoma Group. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. Lancet. 2005 Oct 1;366(9492):1189-96.
- 17 - Garbe C, Radny P, Linse R, Dummer R, Gutzmer R, Ulrich J, et al. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. Ann Oncol. 2008 Jun;19(6):1195-201. Epub 2008 Feb 14.
- 18 - Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. EORTC Melanoma Group. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet. 2008 Jul 12;372(9633):117-26.
- 19 - Pirard D, Heenen M, Melot C, Vereecken P. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. Dermatology. 2004;208(1):43-8.
- 20 - Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. Cancer Treat Rev. 2003; 29: 241-52.
- 21 - Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2010;102:493-501.
- 22 - Punt CJA, Eggermont AMM. Adjuvant interferon-alpha for melanoma revisited: News from old and new studies. Ann Oncol 2001;12:1663-6
- 23 - 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.

Melanoom - Chirurgische behandeling van systemische ziekte

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat het beleid voor de chirurgische behandeling van systemische ziekte bij patiënten met melanoom?

Aanbeveling

Bij "Onderbouwing" wordt beschreven de incidentie, het beleid met operatieve opties bij gemetastaseerd melanoom?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 alle drie 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, PET-CT en MRI stellen ons echter steeds beter in staat die patiënten te selecteren bij wie een verwijdering van alle resterende tumor kan worden bewerkstelligd.

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, vooral indien deze gelokaliseerd is in de long, de tractus gastro intestinalis of de hersenen. De vijfjaarsoverleving bedraagt dan ongeveer 25% [Wood 2001 (1); Hsueh 2002 (2); Karakousis 1994 (3)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - 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.
- 2 - 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
- 3 - Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, Takita H. Metastasectomy in malignant melanoma. Surgery 1994;115:295-302.

Melanoom - Radiotherapie

Uitgangsvraag

Wanneer is er radiotherapie geïndiceerd bij patienten met melanoom?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat voor klachten gevende metastasen een korte gehyprofractioneerde bestraling zinvol is.

De werkgroep is van mening dat, in geval van uitgebreide cutane of lymfogene metastasering bij een redelijke algehele conditie en prognose, radiotherapie in combinatie met hyperthermie overwogen dient te worden.

Voor de indicatie voor stereotactische radiotherapie en doseringen bij hersenmetastasen wordt verwezen naar de richtlijn Hersenmetastasen op www.oncoline.nl.

Overwegingen

Hyperthermie is een relatief tijdrovende behandeling die nu slechts op een paar plaatsen in Nederland kan worden gegeven. De winst in lokale controle van hyperthermie dient afgewogen te worden tegen de tijdsbelasting en de prognose van de patiënt.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er zijn aanwijzingen dat hyperthermie toegevoegd aan radiotherapie de tumorcontrole verhoogt bij palliatie van cutane en lymfogene recidieven.

Niveau 3 A2: Overgaard 2009 (1)

Samenvatting literatuur

Palliatieve bestraling kan geïndiceerd zijn bij pijn of anderszins hinder gevende metastasen. In de 4-armige studie van Overgaard et al. (1996) bij patiënten met cutane of lymfogene recidieven van een melanoom, werden twee stralenschema's vergeleken, 3 x 8 Gy of 3 x 9 Gy, al dan niet met hyperthermie. De beste tumorcontrole werd verkregen na de hoge dosis met hyperthermie. De complete response rate was >70% in patiënten die met 3 x 9 Gy in combinatie met hyperthermie werden behandeld, vergeleken met een CR van < 40% voor patiënten met 3 x 8 Gy zonder hyperthermie [(1)].

Pijnlijke botmetastasen worden routinematig behandeld met 1 x 8 Gy. Bij patiënten met solitaire botmetastasen en goede algehele conditie wordt meestal een hogere dosis gegeven om een langduriger palliatie te bewerkstelligen. Voor de indicatie voor stereotactische radiotherapie en doseringen bij hersenmetastasen wordt verwezen naar de richtlijn Hersenmetastasen op <http://www.oncoline.nl/hersenmetastasen>.

Gezien het meestal palliatieve karakter waarvoor radiotherapie wordt ingezet, wordt daarbij voor een vorm van hypofractionering gekozen zoals 3 x 9 Gy, 1 fractie per week, 9 x 5 Gy, drie fracties per week; 5-6 x 6 Gy,

twee fracties per week; of >60 Gy, vijf fracties van 2 Gy per week. De keuze is afhankelijk van de tumorlokatie en het volume bestraald gezond weefsel. Hyperthermie versterkt het effect van radiotherapie en is gewenst bij irresectabele tumoren waarbij een radicale behandeling nagestreefd wordt [Overgaard 2009 (1)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

1 - Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. 1996. Int J Hyperthermia 2009; 25(5): 323-34.

Melanoom - Pathologie

De aanbevelingen voor de pathologie met betrekking tot patienten met melanoom van de huid zijn beschreven in de submodules:

- Diagnostische excisie
- Procedure bij onzekerheid
- Re-excisiepreparaat
- Schildwachtklier
- Lymfeklierdissectiepreparaat
- Afstandsmetastasen
- Protocolaire verslaglegging PALGA

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Melanoom - Diagnostische excisie pathologie

Uitgangsvraag

Wat zijn de adviezen voor pathologisch onderzoek ten aanzien van de diagnostische excisie van vermoedelijk melanoom?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om bij twijfel over de diagnose melanoom de casus voor te leggen aan een collega-patholoog met speciale expertise in de diagnostiek van melanocyttaire tumoren.

Weefselbewerking

Er wordt geadviseerd om huidexcisiepreparaten in toto te fixeren.

Verslaglegging

Er wordt geadviseerd om in de pathologie-aanvraagbrief ten minste de volgende gegevens op te nemen:

- personalia
- plaats van de afwijking
- indicatie voor verwijdering (cosmetisch versus diagnostisch)
- in geval van diagnostische excisie: specificatie van de oorzaak van de klinische verdenking (onregelmatige vorm; veelkleurigheid; groei; jeuk et cetera)
- aard ingreep, eventuele eerdere ingrepen.

Er wordt geadviseerd om in het verslag van de patholoog een conclusietekst op te nemen waarin, in geval van melanoom, ten minste de volgende gegevens vermeld staan:

- anatomische lokatie
- aard van de ingreep (shave, stans, ellipsexcisie, incisiebiopsie)
- diagnose melanoom (eventueel met vermelding van het histologische subtype)
- uitkomst van de diktemeting (volgens Breslow)
- aanwezigheid/afwezigheid van ulceratie
- aanwezigheid/afwezigheid van intradermale mitotische activiteit
- aanwezigheid/afwezigheid van micro-satellitose
- aanwezigheid/afwezigheid van (partiële) regressie
- volledigheid van de verwijdering

Er wordt geadviseerd om, indien het melanoom reikt tot in de basis van de biopsie/excisie, de afstand van de granulaire laag of ulcusbodemp tot de biopsiebasis te meten: de dikte van het melanoom is daarom ten minste die gemeten afstand.

Er wordt geadviseerd om bij sterk tangentieel getroffen huidfragmenten expliciet in het pathologieverslag te vermelden dat op basis van de coupes de diktemeting onbetrouwbaar is.

Overwegingen

Wanneer pigmentlaesies die om diagnostische redenen verwijderd worden, standaard gefotografeerd worden en naar de patholoog gestuurd, zal dat in sommige gevallen kunnen voorkómen dat een melanoom gemist wordt, of een lastige naevus wordt overgediagnosticeerd.

De werkgroep voorziet echter dat het momenteel nog praktisch onuitvoerbaar is om pigmentlaesies die om diagnostische redenen verwijderd worden, standaard te fotograferen.

Weefselbewerking

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.

Klinische informatie aan patholoog

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

Pathologieverslag

Het verslag van de patholoog moet de clinicus alle informatie verschaffen die benodigd is voor de keuze van het verdere beleid en het maken van een zo betrouwbaar mogelijke inschatting van de prognose.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er zijn aanwijzingen dat bij onzekere diagnoses het raadplegen van een expert het aantal onjuiste of onzekere diagnoses zal terugdringen.

Niveau 3, B: Ferrera 2009 (2)

Samenvatting literatuur

'Expert opinion' bij onzekere pathologische diagnose (consensus based tekst)

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 consulten, toegezonden aan het Nederlandse Melanoom Pathologie-panel [Veenhuizen1997 (1)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Veenhuizen KC, Wit PE de, Mooi WJ, Scheffer E, Verbeek AL, Ruiter 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.

2 - Ferrara G, Argenyi Z, Argenziano G, Cerio R, Cerroni L, et al. The Influence of Clinical Information in the Histopathologic Diagnosis of Melanocytic. PLoS One. 2009;4(4):e5375. Epub 2009 Apr 30.

Melanoom - Procedure bij onzekerheid

Uitgangsvraag

Wat zijn de adviezen ten aanzien van de procedure bij moeilijk te interpreteren PA-uitslagen bij een vermoedelijk melanoom?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om, indien men een diagnose van Melanocytic tumors of uncertain malignant potential (MELTUMP) of Spitzoïd tumor of uncertain malignant potential (STUMP) overweegt, een tweede beoordeling door een collega patholoog van de eigen praktijk aan te vragen, eventueel gevolgd door consultatie van een externe expert patholoog op het gebied van melanocytair tumoren.

Er wordt geadviseerd om extern consult aan te vragen indien binnen de eigen praktijk geen consensus wordt bereikt.

Er wordt geadviseerd om in geval van MELTUMP of STUMP (na herbeoordeling door een expert) de diagnostische onzekerheid met de patiënt te bespreken.

Er wordt geadviseerd om het nabehandelingsbesluit in samenspraak met de patholoog te nemen.

De werkgroep is van mening dat de FISH en CGH analyse vooralsnog geen meerwaarde heeft voor het aantonen of uitsluiten van maligniteit bij MELTUMP en STUMP.

Er wordt geadviseerd om bij MELTUMP of STUMP altijd histologisch vrije snijvlakken te eisen. Al naar gelang de mate van verdenking, de lokatie van de afwijking en de klinische context kan een ruimere marge, van bijvoorbeeld 0,5 cm tot maximaal 1 cm, bij respectievelijk laesies met lage en hoge maligniteitsverdenking, worden nagestreefd.

Er wordt geadviseerd om bij MELTUMP en STUMP geen schildwachtklierprocedure te verrichten.

Overwegingen

Diagnostiek

Het is het métier van de patholoog, in samenwerking met zijn collegae in en buiten de eigen afdeling, om de groep van niet classificeerbare melanocytair tumoren zo klein mogelijk te houden.

Over de techniek en interpretatie (en daarmee de praktische toepasbaarheid) van FISH en CGH analyse, zijn momenteel de meningen van experts verdeeld.

Beleid bij MELTUMP en STUMP

Indien een melanocytair laesie wordt beschouwd als MELTUMP of STUMP, is tenminste consultatie van een ervaren patholoog op het gebied van melanocytair laesies, binnen en/of buiten de eigen praktijk, geïndiceerd. Wanneer de twijfel door deze consultatie niet kan worden weggenomen, dient op basis van de niet weg te nemen onzekerheid een individuele therapiekeuze gemaakt te worden. De mate van histologische verdenking, hoewel subjectief, wordt hierbij meegewogen. De clinicus kan, in overleg met de patholoog, de

onzekerheid over de diagnose en mate van histologische verdenking met de patiënt bespreken. Vervolgens kan de clinicus samen met de patiënt de optie van een uitgebreidere behandeling afwegen tegen een terughoudender beleid, e.e.a. tegen de achtergrond van consequenties en risico's van over- of onderbehandeling [Scolyer 2010 (6)].

De grootte van de optimale (re-)excisiemarge bij MELTUMP of STUMP wordt bepaald door onder andere de mate van histologische verdenking, de lokalisatie van de laesie en de wensen van de patiënt. In ieder geval moeten histologisch vrije marges worden nagestreefd. Er kan overwogen worden om als aanvullende moleculaire diagnostische methode de BRAF/HRAS-mutatieanalyse toe te passen bij STUMP. In een minderheid van deze laesies is er een HRAS-mutatie. Als die er is, is die indicatief voor een benigne beloop.

Schildwachtklieprocedure

Er is gerede twijfel mogelijk of uitbreiding van een MELTUMP of STUMP naar de schildwachtklie mag worden beschouwd als een bewijs van maligniteit en of de prognose dan overeenkomt met die van stadium III melanoom. Benigne melanocytair kapselnaevi kunnen heel wel in schildwachtklieren aanwezig zijn en een review van 5 studies van schildwachtkliebiopsiën bij STUMP (totaal 71 patiënten, van wie 26 een positieve schildwachtklie hadden) leverde geen enkel geval op van overlijden door metastatisch melanoom. [Busam 2008 (7)] Hoewel de follow-up in deze gereviewde 5 series soms kort was, geven de nu beschikbare gegevens geen steun aan de gedachte dat een positieve schildwachtklie bij STUMP moet worden beschouwd als indicatief voor stadium IIIA melanoom.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Het is aannemelijk, wanneer de omstandigheden dit toelaten, dat de BRAF/HRAS-mutatie analyse een betrouwbare methode is om maligniteit uit te sluiten in STUMP. Deze bepaling zal slechts in minderheid van de gevallen conclusieve informatie opleveren.

Niveau 2, B: van Dijk 2005 (3); van Engen-van Grunsven 2010 (4); Da Forno 2009 (5)

Samenvatting literatuur

Gebruik van terminologie

Problemen in de histologische differentiaaldiagnostiek van melanoom zijn het gevolg van de veelheid en complexiteit van de benodigde differentiaal diagnostische criteria in het onderscheid tussen de talrijke naevus- en melanoomvarianten. Ook is er verschil van inzicht in bruikbaarheid van sommige criteria. De bevindingen wijzen veelal niet alle op dezelfde diagnose. Resultaten van een inter observer studie van 57 MELTUMPS beoordeeld door een panel van ervaren pathologen [Cerroni 2008 (1)], illustreert dit. Eén en ander leidt ertoe, dat bij sommige melanocytair tumoren de diagnose melanoom niet met zekerheid kan worden gesteld, maar ook niet kan worden uitgesloten. Deze groep van melanocytair tumoren wordt veelal aangeduid met de term MELTUMP (melanocytic tumor of uncertain malignant potential, melanocytair tumor van onzekere digniteit) [Elder 2004 (2)]. In een verhoudingsgewijs groot aantal van dergelijke gevallen gaat het om de differentiaaldiagnose Spitznaevus versus melanoom: deze laesies worden veelal aangeduid als STUMP (Spitzoïd tumor of uncertain malignant potential).

Diagnostiek

De aanwezigheid van een activerende HRAS-mutatie is een sterk argument tegen maligniteit. Het vinden van een HRAS-mutatie in een spitzoide laesie duidt met een zekerheid grenzende waarschijnlijkheid aan, dat de laesie benigne is [van Dijk 2005 (3); van Engen-van Grunsven 2010 (4); Da Forno 2009 (5)]. In vele gevallen zal mutatieanalyse echter niet conclusief zijn, namelijk wanneer een BRAF-mutatie, of geen mutatie wordt gevonden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Cerroni L, Barnhill R, Elder D, Gottlieb G, Heenan P, Kutzner H, et al. Melanocytic tumors of uncertain malignant potential: results of a tutorial held at the XXIX Symposium of the International Society of Dermatopathology in Graz, October 2008, Am J Surg Pathol 34:314-26.
- 2 - Elder DE, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. Pathology 2004; 36(5): 428-34.
- 3 - van Dijk MC, Bernsen MR, Ruiter DJ: Analysis of mutations in B-RAF, N-RAS, and H-RAS genes in the differential diagnosis of Spitz nevus and spitzoid melanoma, Am J Surg Pathol 2005, 29:1145-1151.
- 4 - Engen van, Grunsven van AC, Dijk van MC, Ruiter DJ, Klaasen A, Mooi WJ, Blokk WA. HRAS-mutated Spitz tumors: A subtype of Spitz tumors with distinct features, Am J Surg Pathol 2010;34:1436-41.
- 5 - Da Forno PD, Pringle JH, Fletcher A, Bamford M, Su L, Potter L, Saldanha G: BRAF, NRAS and HRAS mutations in spitzoid tumours and their possible pathogenetic significance, Br J Dermatol 2009, 161:364-72.
- 6 - Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, Thompson JF: Histologically ambiguous ("borderline") primary cutaneous melanocytic tumors: approaches to patient management including the roles of molecular testing and sentinel lymph node biopsy, Arch Pathol Lab Med. 2010;134:1770-7.
- 7 - Busam KJ, Pulitzer M: Sentinel lymph node biopsy for patients with diagnostically controversial Spitzoid melanocytic tumors?, Adv Anat Pathol 2008, 15:253-62.

Melanoom - Re-excisiepreparaat

Uitgangsvraag

Wat zijn de adviezen voor pathologisch onderzoek ten aanzien van re-excisie preparaat van de huid?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om, als de snijvlakken van de primaire excisie van een melanoom vrij zijn, de huid en subcutis histologisch te onderzoeken met een enkel blokje van het litteken in het re-excisiepreparaat.

Er wordt geadviseerd om, als de snijvlakken van de primaire excisie van een melanoom niet vrij zijn het litteken volledig in te bedden en snijrandonderzoek van het re-excisiepreparaat te verrichten. Snijrandonderzoek is tevens geïndiceerd als in de coupe van het re-excisiepreparaat melanoom aangetroffen wordt.

Er wordt geadviseerd om pigmentlaesies of andere haardvormige afwijkingen in het re-excisiepreparaat altijd histologisch te onderzoeken.

De werkgroep is van mening dat in de diagnosetekst van het pathologieverslag vermeld dienen te worden:

- de lokatie van de re-excisie;
- de eventuele aanwezigheid van resterend melanoomweefsel;
- de plaats van dit residu, dat wil zeggen in het litteken of satellieten op afstand hiervan;
- de aan- of afwezigheid van melanoomcellen in de snijvlakken, indien dit snijrand- onderzoek verricht is (indicatie hiervoor: zie boven).

Overwegingen

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 niveau van het centrum van de voorafgaande excisie. Haardvormige afwijkingen, in samenhang met het litteken of op afstand ervan worden altijd ingesloten.

In geval van irradicaliteit - of twijfel over de radicaliteit - van de primaire excisie, wordt het preparaat geïinkt en dwarsgelamelleerd als boven. Beide puntjes en het gehele litteken en/of eventuele andere macroscopische afwijkingen worden in dit geval geheel ingesloten.

Macroscopisch onderzoek

Inspectie

Gelet wordt op:

- de plaats en afmetingen van het litteken;
- de relatie van het litteken tot de sneevlakken;
- 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 geïnspecteerd op het voorkomen van haardvormige veranderingen.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er zijn geen aanwijzingen dat er een relatie is tussen het aantal uitgenomen blokjes en de kans op detectie van melanoomresidu na volledige diagnostische excisie.

Niveau 3, C: Martin 1998 (1)

Er zijn geen aanwijzingen die als argument kunnen dienen voor het volledig achterwege laten van histologisch onderzoek van re-excisiepreparaten.

Niveau 3, C: McGoldrick 2008 (3)

Samenvatting literatuur

Macroscopisch onderzoek

Bij histopathologisch onderzoek van re-excisiepreparaten na volledige diagnostische excisie van melanoom wordt slechts hoogst zelden een tumorresidu aangetoond. Het nemen van vele blokjes van dergelijke preparaten heeft een zeer lage 'opbrengst'. In een systematisch onderzoek van 167 re-excisies na diagnostische melanoomexcisie met volgens het pathologieverslag vrije snijvlakken werd in 4 gevallen histologisch een tumorresidu aangetroffen. Er was geen relatie met het aantal onderzochte weefselblokjes (gemiddeld aantal: 3, range: 1 tot 12) [Martin 1998 (1)]. In een andere studie van 109 re-excisiepreparaten werd residuele tumor gevonden in twee gevallen waarvan de initiële excisie was afgegeven als volledig. Ook in deze studie werd geen relatie aangetoond tussen het aantal onderzochte weefselblokjes en de kans op detectie van residuele tumor [Johnson 1998 (2)]. McGoldrick et al. (2008 (3)) onderzochten de pathologie uitslagen van 1007 re-excisiepreparaten na diagnostische complete excisie van melanoom en troffen geen enkel geval van residuele tumor aan. In deze serie waren standaard drie blokjes van het re-excisiepreparaat onderzocht. Als de snijvlakken van de initiële excisie vrij waren en er geen haardvormige afwijkingen werden gezien in het re-excisiepreparaat. Deze auteurs bevelen aan, re-excisiepreparaten in het geheel niet pathologisch te onderzoeken. Aangetekend moet worden dat deze resultaten niet geheel overeen lijken te komen met die van de twee eerder genoemde studies. Het niet aanbieden van re-excisiepreparaten voor pathologisch onderzoek zou betekenen dat geen onafhankelijke evaluatie meer mogelijk is van de aanwezigheid van een centraal litteken, van afwezigheid van haardvormige afwijkingen en van de aangehouden re-excisiemarges [Boon 2008 (4)].

Incidentele gevallen van melanoomresidu in re-excisiepreparaten worden gemeld, en hebben in geval van satellitose aanzienlijke prognostische consequenties [Patel 2010 (5)]. In het Verenigd Koninkrijk is het uitnemen van één blokje voor histologisch onderzoek momenteel de standaard [Boon 2008 (4)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Martin HM et al. Malignant melanoma re-excision specimens – how many blocks? Histopathology 1998; 32: 362-7.
- 2 - Johnson R, Sviland L. Is extensive histological examination of wide excision specimens necessary following a diagnosis of melanoma? Histopathology 1998; 32: 379-80.
- 3 - McGoldrick et al. Malignant melanoma re-excision specimens: is there a need for histopathological analysis? J Plast Reconstr Aesthet Surg 2008; 61:983-4.
- 4 - Boon A. J. Response to: 'Malignant melanoma re-excision specimens: is there a need for histopathological analysis?' McGoldrick et al., J Plast Reconstr Aesthet Surg 2008; 61:1246.
- 5 - Patel NG et al. Malignant melanoma re-excision specimens: the need for analysis.J. Plast Reconstr Aesth Surg 2010; 63: e653-4.

Melanoom - Schildwachtlier

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient pathologisch onderzoek van de schildwachtlier bij patienten met melanoom te worden uitgevoerd?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om geen peroperatief vriescoupe-onderzoek of peroperatieve cytologische beoordeling van de preparaten van de schildwachtlier te doen.

Er wordt geadviseerd om de schildwachtlier in toto te fixeren en volledig voor histopathologisch onderzoek te verwerken.

Er wordt geadviseerd om een kleine schildwachtlier te halveren en om grotere klieren, met een dikte > 4mm, te lamelleren parallel aan deze centrale snede.

Er wordt geadviseerd om per paraffineblokje ten minste drie niveaus te onderzoeken, inclusief immunohistochemie van elk van de niveaus. Optioneel: zes niveaus met een afstand van 50 µm (in aansluiting op de EORTC-richtlijn).

Er wordt geadviseerd om, in aanvulling op de HE kleuring, immunohistochemisch onderzoek van schildwachtklieren bij melanoom uit te voeren met antistoffen tegen S-100 en ten minste één aanvullende, meer specifieke marker, waarbij de voorkeur uitgaat naar MART-1/ Melan-A.

Er wordt geadviseerd om in de conclusie van het pathologieverslag van de schildwachtlier de diameter van de grootste tumordepositie te vermelden. Ook wordt eventuele extranodale uitbreiding van een melanoommetastase vermeld.

Er wordt geadviseerd om vooralsnog geen gebruik te maken van de RT-PCR methode voor detectie van melanoommetastasen of voor de prognose.

De werkgroep is van mening dat er geen internationaal aanvaard protocol bestaat voor de wijze van macroscopische pathologische bewerking van een schildwachtlier bij melanoom.

Overwegingen

Aansluiting met de EORTC richtlijn en met andere Europese richtlijnen is mede een argument om te adviseren om een kleine schildwachtlier te halveren door de hilus. Voor grotere klieren, met een dikte > 4mm geldt het advies om ze te lamelleren parallel aan deze centrale snede.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Het is aannemelijk dat de sensitiviteit van de intra-operatieve vriescoupeanalyse en van de peroperatieve cytologische beoordeling van de schildwachtlier tijdens operatie laag is.

Niveau 2, B: Creager 2002 (4), Soo 2007 (5), Badgwell 2007 (6)

De werkgroep is van mening dat er geen internationaal aanvaard protocol bestaat voor de wijze van macroscopische pathologische bewerking van een schildwachtklier bij melanoom.

Niveau 4, D: Mening van deskundigen

Het is aannemelijk dat het halveren door de hilus vooralsnog de voorkeur verdient.

Niveau 2, B: Marsden 2010 (23); Cook 2008 (9)

Er zijn aanwijzingen dat onderzoek van zes niveaus van de gehalveerde schildwachtklier met 50µm tussenstappen een optimale opbrengst geeft van gedetecteerde melanoommetastasen in de schildwachtklier in relatie tot de workload.

Niveau 3, B: Cook 2003 (10)

Het is aannemelijk dat immunohistochemisch onderzoek de gevoeligheid verhoogt van detectie van melanoommetastasen in schildwachtklieren.

Niveau 2, B: Cochran 1988 (7), Messina 1999 (11), Yu 1999 (12), Shidham 2001 (33), Mahmood 2002 (14).

Het is aannemelijk dat histologisch onderzoek van meerdere niveaus van de schildwachtklier leidt tot detectie van meer metastasen.

Niveau 2, B: Cook 2008 (9), Cook 2003 (10)

Het is aannemelijk dat meting van de grootte van metastasen in schildwachtklieren bij melanoom prognostisch relevante informatie oplevert. Het is aannemelijk dat ook micro-anatomische lokatie en invasiediepte van de metastase prognostisch relevant zijn.

Niveau 2: B: Gershenwald 2008 (15), van Akkooi 2006 (19), Scheri 2007 (17), Govindarajan 2007 (18), Dewar 2004 (20), van der Ploeg 2009 (22), van der Ploeg 2011 (34)

Er zijn aanwijzingen dat niet-morfologische methoden van detectie van melanoommetastasen zoals RT-PCR soms fout-positieve resultaten opleveren, die niet als zodanig herkenbaar zijn.

Niveau 3, B: Gutzmer 2002 (30)

Het is aannemelijk dat het gebruik van RT-PCR voor detectie van melanoommetastase vooralsnog geen prognostische meerwaarde heeft.

Niveau 2, B: Kammula 2004 (31), Mangas 2006 (32)

Samenvatting literatuur

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

Vriescoupeprocedure

De vriescoupeprocedure van de schildwachtklier bij melanoom heeft beperkte gevoeligheid [Stojadinovic 2002 (1); Koopal 2000 (2); Prieto 2010 (3)]. Intra-operatieve vriescoupeanalyse en peroperatieve cytologische

beoordeling van de schildwachtlier tijdens operatie heeft een sensitiviteit van slechts maximaal 75% [Creager 2002 (4); Soo 2007 (5); Badgwell 2007 (6), Badgwell 2011 (6)]. Het materiaalverlies is aanzienlijk bij de vriescoupeprocedure, waardoor bij de definitieve beoordeling op paraffinecoupes metastasen verloren kunnen zijn gegaan [Stojadinovic 2002 (1); Koopal 2000 (2); Prieto 2010 (3)]. Peroperatieve cytologische beoordeling van depreparaten heeft dit laatste nadeel niet, maar is eveneens weinig sensitief [Creager 2002 (4); Soo 2007 (5); Badgwell 2011 (6)].

Macroscopische pathologische bewerking

De klassieke methode, waarbij de lymfklier wordt gehalveerd door de hilus, is gebaseerd op een vroege studie waarin de meeste metastasen werden gedetecteerd in het centrale vlak door de lymfklierhilus [Cochran 1988 (7)]. Een studie uit 2009 weerspreekt de resultaten van de studie van Cochran en beschrijft dat metastasen ook frequent elders in de lymfklier voorkomen [Riber-Hansen 2009 (8)].

Met betrekking tot het snijden en kleuren van de gehalveerde schildwachtlier bevestigen meerdere studies dat onderzoek van meerdere niveaus van de lymfklier en gebruik van immunohistochemie de detectie van metastasen vergroten.

In diverse onderzoeken wordt een hogere incidentie van positieve schildwachtklieren gevonden wanneer meerdere niveaus van de schildwachtklier worden onderzocht [Cook 2008 (9); Cook 2003 (10)]. of worden aanvullende metastasen gevonden bij diepere doorsnijdingen van de blokjes in combinatie met aanvullende immunohistochemie. Op grond van ervaring met evaluatie van schildwachtklieren 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. Dit geldt ook bij schildwachtklieren van melanoom. Indirecte maar sterke aanwijzingen hiervoor werden ook bij melanoom gevonden door Cook et al. Cook toonde aan dat onderzoek van zes niveaus van de gehalveerde schildwachtklier met 50µm tussenstappen een optimale opbrengst gaf van gedetecteerde melanoommetastasen in de schildwachtklier in relatie tot de workload [Cook 2003 (10)]. Dit protocol is ook overgenomen door de EORTC en wordt ook geadviseerd in de Britse melanoomrichtlijn.

Immunohistochemisch onderzoek

Dat aanvullende immunohistochemische evaluatie de gevoeligheid van detectie van kleine aantallen melanoomcellen verhoogt, is aangetoond in diverse goed gecontroleerde onderzoeken [Cochran 1988 (7); Messina 1999 (11); Yu 1999 (12); Shidham 2001 (13); Mahmood 2002 (14)]. In het algemeen wordt gebruikgemaakt van antistoffen tegen S-100, aangevuld met antistoffen tegen een meer melanocytospecifiek antigen, zoals gp-100 of MART-1. MART-1 verdient bij de immunohistochemische detectie van melanoomcellen in schildwachtklieren de voorkeur boven gp-100 vanwege de aangetoonde aanzienlijk hogere gevoeligheid [Mahmood 2002 (14)]. Een studie vond dat een cocktail van antilichamen met MART-1/ Melan-A en tyrosinase betere resultaten gaf dan uitsluitend MART-1 [Shidham 2003 (13)].

Diverse studies hebben de relatie tussen de grootte en lokatie van schildwachtkliermetastasen, en ook de infiltratiediepte van de metastase gemeten vanaf het kapsel, in relatie tot overleving en additionele positieve lymfklieren in de gevolgde complete lymfklierdissectie, onderzocht.

De maximale diameter van de grootste metastase heeft in meerdere studies een relatie met overleving en met de betrokkenheid van niet-schildwachtklieren [Gershenwald 2008 (15); van Akkooi 2006 (16); Sheri 2007 (17); Govindarajan 2007 (18)]. In een aantal studies zijn de bevindingen duidelijk significant maar de studies zijn moeilijk te vergelijken door verschillen in afkapwaarden (diameter 0.1mm tot 0.5mm) en verschil in meting

(de grootste diameter, of de oppervlakte). De twee studies met significante relatie hebben als afkapwaarde diameter 0.1 mm [van Akkooi 2006 (19)] en oppervlak 0.1 mm² [Gershenwald 2008 (15)] gehanteerd. Naar aanleiding van de resultaten van de eerste studie is een Europese EORTC registratie studie gestart voor patiënten met zeer kleine micrometastasen < 0.1mm (MINITUB).

Dewar et al. toonde aan dat ook de micro-anatomische locatie van de melanoommetastase in de schildwachtlier voorspellend is voor de betrokkenheid van niet-schildwachtlieren [Dewar, 2004 (20)].

Patiënten met alleen subcapsulair gelokaliseerde metastasen in de schildwachtlier hadden nooit positieve niet-schildwachtlieren. Terwijl in lymfklieren met een parenchymateuze, multifocale of uitgebreide metastase in de schildwachtlier in 22,2% positieve niet-schildwachtlieren aanwezig waren. Deze studie toonde tevens een correlatie tussen invasiediepte van de schildwachtliermetastase en aanwezigheid van melanoom in niet-schildwachtlieren, maar deze factor alleen bleek onvoldoende om betrouwbaar de aanwezigheid van tumorpositieve niet-schildwachtlieren te voorspellen.

In een multicenterstudie [van der Ploeg 2011 (21)]. bleek de combinatie van de grootste diameter en micro-anatomische lokatie de beste predictieve parameter voor zowel survival als niet-schildwachtlier positiviteit. Patiënten met zeer kleine micrometastasen < 0.1mm, alleen subcapsulair, hadden een niet-schildwachtlier positiviteit van 2% en een 5- en 10-jaars overleving van 95% (vergelijkbaar met patiënten met een negatieve schildwachtlier). In deze studie werden alle lymfklieren volgens het EORTC protocol bewerkt en werd de invasiediepte niet bepaald.

In een andere studie, waarin wel alle drie de factoren (grootste diameter, invasiediepte en micro-anatomische lokatie) werden onderzocht, correleerde juist invasiediepte en grootste diameter het best met niet-schildwachtlier positiviteit en voorspelde invasiediepte het best survival [van der Ploeg 2009 (22)]. Alle lymfklieren werden volgens het EORTC protocol onderzocht. Bij een invasiediepte < 0.4mm werden geen positieve niet-schildwachtlieren gevonden.

Deze data vormen de basis voor de aanbeveling om in de rapportage van de schildwachtlier bij melanoom tenminste de grootste diameter te geven; bij voorkeur wordt ook de diepte van de metastase in de lymfklier vanaf de binnenzijde van het kapsel gemeten en de micro-anatomische lokatie aangegeven. Hiermee sluit de richtlijn ook aan op de aanbeveling in de Britse richtlijn [Marsden 2010 (23)].

Detectie van mRNA van melanocytair differentiatiegenen, zoals gp-100, MART-1 en tyrosinase - als indicatie van de aanwezigheid van melanoomcellen - is mogelijk met behulp van RT-PCR [Shivers 1998 (24); Blaheta 1999 (25); Shivers 2001 (26); Blaheta 2001 (27); Palmieri 2001 (28); Hochberg 2002 (29)]. 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 [Gutzmer 2002 (30)]. 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.

In twee onafhankelijke studies werd aangetoond dat RT-PCR technieken wel vaker positieve schildwachtlieren opleveren in vergelijking tot alleen histologie. Maar dat bij langduriger follow-up RT-PCR geen prognostische meerwaarde heeft met betrekking tot het voorspellen van recidiefkans ten opzichte van histologie alleen [Kammula 2004 (31); Mangas 2006 (32)].

Bewerking (voorbeeld)

Protocol pathologische bewerking van de schildwachtklier

De lymfeklier wordt na fixatie in toto door de grootste diameter ter plaatse van de hilus gehalveerd. Van de helften/plakken worden zes niveaus gesneden met 50 µm tussenruimte. Van elk niveau worden drie coupes opgeplakt: de eerste daarvan wordt HE-gekleurd, de tweede en derde worden gebruikt voor immunohistochemie met antistoffen tegen S-100 en MART-1 (Melan-A). Van alle niveaus worden lintjes bewaard voor eventueel herhaling van een kleuring of aanvullende kleuringen [Cook 2008 (9)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 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 Piers D, Plukker JT, Schraffordt et al: Frozen section analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients, Cancer 2000, 89:1720-1725.
- 3 - Prieto VG. Sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: handling, examination, and clinical repercussion, Arch Pathol Lab Med 2010;134:1764-9.
- 4 - 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.
- 5 - Soo V, Shen P, Pichardo R, Azzazy H, Stewart JH, Geisinger KR, Levine EA: Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology, Ann Surg Oncol 2007, 14:1612-7.
- 6 - Badgwell BD, Pierce C, Broadwater JR, Westbrook K, Korourian S, Davis D, Hiatt K, Lee J, Cheung WL, Klimberg VS: Intraoperative sentinel lymph node analysis in melanoma, J Surg Oncol 2011;103:1-5.
- 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 - Riber-Hansen R, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit SJ, Steiniche T: The nodal location of metastases in melanoma sentinel lymph nodes, Am J Surg Pathol 2009, 33:1522-8.
- 9 - Cook MG, Di Palma S: Pathology of sentinel lymph nodes for melanoma, J Clin Pathol 2008, 61:897-902.
- 10 - 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, 200:314-319.
- 11 - 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.
- 12 - Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, Gadd MA, Cosimi AB, Sober AJ, Mihm MC, Jr., Duncan LM: Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes, Cancer 1999, 86:617-27.
- 13 - Shidham VB, Qi D, Rao RN, Acker SM, Chang CC, Kampalath B, et al. Improved immunohistochemical evaluation of micrometastases in sentinel lymph nodes of cutaneous melanoma with 'MCW melanoma cocktail'--a mixture of monoclonal antibodies to MART-1, Melan-A, and tyrosinase, BMC Cancer 2003, 3:15.
- 14 - Mahmood MN, Lee MW, Linden MD, Nathanson SD, Hornyak TJ, Zarbo RJ: Diagnostic value of HMB-45 and anti-Melan A staining of sentinel lymph nodes with isolated positive cells, Mod Pathol 2002, 15:1288-93.
- 15 - Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, Johnson MM, Diwan AH, Lee JE, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma, J Clin Oncol 2008, 26:4296-303.

- 16 - van Akkooi ACJ, Nowecki ZI, Voit C, Schaefer-Hesterberg G, Michej W, De Wilt JHW, et al. Sentinel node tumor burden according to the rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients. A multicenter study in 388 SN positive patients. Ann Surg 2008; 248:949-55.
- 17 - Scheri RP, Essner R, Turner RR, Ye X, Morton DL: Isolated tumor cells in the sentinel node affect long-term prognosis of patients with melanoma, Ann Surg Oncol 2007, 14:2861-6.
- 18 - Govindarajan A, Ghazarian DM, McCready DR, Leong WL: Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse, Ann Surg Oncol 2007, 14:906-12.
- 19 - Van Akkooi ACJ, De Wilt JHW, Verhoef C, Schmitz PIM, Van Geel AN, Eggermont AMM et al. Clinical Relevance of Melanoma Micrometastases (<0.1mm) in Sentinel Nodes: are these nodes to be considered negative? Ann Oncol 2006;17:1578-85.
- 20 - Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BW, Cook MG: The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement, J Clin Oncol 2004, 22:3345-3349.
- 21 - Van der Ploeg AP, Van Akkooi AC, Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Mitra A, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria, J Clin Oncol 2011, 29:2206-14.
- 22 - Van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N, Valdes Olmos RA, Nieweg OE: Comparison of three micromorphometric pathology classifications of melanoma metastases in the sentinel node, Ann Surg 2009, 250:301-4.
- 23 - Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al: Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010, J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010, 63:1401-19.
- 24 - 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.
- 25 - 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.
- 26 - Shivers SC, Li W, Lin J, Stall A, Stafford M, Messina J, Get al: The clinical relevance of molecular staging for melanoma, Recent Results Cancer Res 2001, 158:187-99.
- 27 - Blaheta HJ, Schitteck B, Breuninger H, Garbe C: Detection of micrometastasis in sentinel lymph nodes of patients with primary cutaneous melanoma, Recent Results Cancer Res 2001, 158:137-146.
- 28 - 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.
- 29 - 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, 146:244-249.
- 30 - 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.
- 31 - Kammula US, Ghossein R, Bhattacharya S, Coit DG: Serial follow-up and the prognostic significance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction--staged sentinel lymph nodes from melanoma patients, J Clin Oncol 2004, 22:3989-3996.
- 32 - Mangas C, Hilari JM, Paradelo C, Rex J, Fernandez-Figueras MT, Fraile M, Alastrue A, et al.: Prognostic significance of molecular staging study of sentinel lymph nodes by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for tyrosinase in melanoma patients, Ann Surg Oncol 2006, 13:910-8.
- 33 - 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.
- 34 - Van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Schmitz PI, van Geel AN, de Wilt JH, Eggermont AM, Verhoef C. Therapeutic surgical management of palpable melanoma groin metastases: superficial or combined superficial and deep groin lymph node dissection. Ann Surg Oncol. 2011 Nov;18(12):3300-8. Epub 2011 May 3.

Melanoom - Lymfeklierdissectie

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissecties bij patiënten met metastase in de schildwachtklier en nieuw gediagnosticeerd melanoom?

Aanbeveling

Controleer de aangedane klierstation(s) van patiënten met een positieve schildwachtklier periodiek met echografie volgens onderstaand schema:

- Elke vier maanden in de eerste twee jaar.
- Elke zes maanden in jaar 3 tot 5 jaar.
- Vanaf 5 jaar jaarlijks tot 10 jaar na vaststellen ziekte.

Schema conform Faries (2017)

Verricht geen onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie bij patiënten met een positieve schildwachtklier.

Verricht een therapeutisch klierdissectie bij een radiologisch (echografisch, CT, PET/CT en/of MRI) of palpalabel (macroscopisch) recidief.

Overwegingen

De studies van Faries (2017) als Leiter (2016) zijn beiden van hoge kwaliteit en presenteren vergelijkbare resultaten. Hierdoor is het zeer aannemelijk dat de resultaten betrouwbaar zijn. Hoewel er nog geen 5- en 10-jaars resultaten bekend zijn, geven beide studies geen enkel teken van een mogelijk therapeutisch voordeel van onmiddellijke completerende (aanvullende) klierdissecties. Mogelijk is er wel een bias in beide publicaties naar kleinere metastasen in de schildwachtklieren. Echter, uit Faries (2017) lijken juist de patiënten met grotere metastasen in de schildwachtklieren juist geen baat te hebben bij onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissecties.

Morbiditeit van onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissecties kan aanzienlijk zijn (Reintgen, 1994; Hughes, 2000; McMasters, 2002; Carlson, 2003; Staritt, 2004; de Vries, 2006; Van Akkooi, 2006; Morton, 2006; Van Akkooi, 2007; Bilimoria, 2008; Torjesen, 2013; Thomas, 2013). Hoewel een onmiddellijke completerende (aanvullende) klierdissectie mogelijk additionele informatie geeft over het ziektestadium, weegt dit niet op tegen de morbiditeit van de procedure. De MSLT-2 studie toont aan dat 24,1% van de patiënten in de klierdissectie groep lymfoedeem had terwijl dit maar 6,3% van de patiënten voorkwam in de nodale observatiegroep ($p < 0,001$) (Faries, 2017). Ook het feit dat een onmiddellijke completerende (aanvullende) klierdissectie minder regionale recidieven geeft, weegt niet op tegen de potentiële morbiditeit.

Periodieke controles van de aangedane klierstation(s) middels echografie zijn wenselijk bij patiënten met een positieve schildwachtklierprocedure. In de studie van Faries (2017) werden patiënten in de nodale observatiegroep gemonitord middels het volgende schema: klinisch onderzoek vond elke vier maanden plaats in de

eerste twee jaar na het vaststellen van de diagnose, elke zes maanden tussen het derde en het vijfde jaar en daarna jaarlijks.

Ondanks het ontbreken van een therapeutisch effect van de schildwachtlier procedure en/of onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie, is wel gebleken dat het vooralsnog de beste methode is om de prognose van stadium I/II melanoom patiënten te bepalen. Hiermee worden patiënten potentieel als stadium III herkend. De schildwachtlierprocedure is gebruikt voor het selecteren van patiënten voor adjuvante therapie studies. Nu deze adjuvante therapie ook een aangetoond effect op de ziektevrije overleving heeft, is het verrichten van een schildwachtlierprocedure van belang om patiënten optimaal te stadieren en te informeren of de prognose, alsmede te bepalen of zij in aanmerking komen voor adjuvante therapie. Indien patiënten geen informatie wensen of de prognose of, vanwege bijvoorbeeld comorbiditeit, niet in aanmerking komen voor adjuvante therapie, kan hiervan worden afgezien.

Onderbouwing

Achtergrond

Tot recent was het algemeen geaccepteerde beleid om bij patiënten die een schildwachtlierprocedure hebben ondergaan en waarbij de schildwachtlier positief is (bij hematoxyline-eosine kleuring of immuunhistochemie) een onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie uit te voeren. De reden voor deze lymfeklierdissectie was het feit dat bij grofweg 15 tot 20% van de patiënten aanvullende lymfekliermetastasen gevonden werden. Bij 80 tot 85% van de patiënten worden er dus geen aanvullende metastasen gevonden. Deze patiënten ondergaan een chirurgische procedure waarvan zij geen voordeel ondervinden, maar wel de potentiële nadelen. (Reintgen, 1994; Hughes, 2000; McMasters, 2002; Carlson, 2003; Staritt, 2004; de Vries, 2006; Van Akkooi, 2006; Morton, 2006; Van Akkooi, 2007; Bilimoria, 2008; Torjesen, 2013; Thomas, 2013). Bovengenoemd beleid resulteerde wel in een verlengde ziektevrije overleving, maar er werd geen overlevingswinst aangetoond voor completerende lymfeklierdissecties. (Reintgen, 1994; Hughes, 2000; McMasters, 2002; Carlson, 2003; Staritt, 2004; de Vries, 2006; Van Akkooi, 2006; Morton, 2006; Van Akkooi, 2007; Bilimoria, 2008; Torjesen, 2013; Thomas, 2013) Recentelijk zijn er twee grote gerandomiseerde trials (Faries, 2017 (MSLT-II studie); Leiter, 2016 [DeCOG-SLT studie]) verschenen die de waarde van de aanvullende lymfeklierdissectie onderzoeken. Met de kennis van deze trials is het noodzaak om de richtlijn op dit punt te herzien.

Conclusies / Summary of Findings

Hoog GRADE	Het verrichten van een onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie na een positieve schildwachtlierprocedure leidt tot een vergelijkbare 3-jaars melanoom-vrije overleving ten opzichte van nodale observatie. <i>Bronnen (Faries, 2017; Leiter, 2016)</i>
------------------------------	---

Redelijk GRADE	Het verrichten van een onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie na een positieve schildwachtklierprocedure leidt tot een vergelijkbare 3-jaars afstandmetastase-vrije overleving ten opzichte van nodale observatie. <i>Bronnen (Leiter, 2016)</i>
-----------------------	--

Redelijk GRADE	Het verrichten van een onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie na een positieve schildwachtklierprocedure leidt tot een vergelijkbare 3-jaars ziektevrije overleving ten opzichte van nodale observatie. <i>Bronnen (Leiter, 2016)</i>
-----------------------	---

Samenvatting literatuur

De literatuur zoekactie levert twee relevante RCT's op naar de meerwaarde van lymfeklierdissectie in de behandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerd melanoom en een positieve schildklierwachtprocedure. (Faries, 2017; Leiter, 2016). Het betreffen twee fase 3 klinische trials van hoge kwaliteit (laag risico op bias). Beide studies hanteerden stringente inclusiecriteria en includeerden patiënten met een positieve schildwachtklier. Patiënten werden gerandomiseerd verdeeld. Patiënten in de interventiegroep werden behandeld met een onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie en patiënten in de controlegroep werden geobserveerd met echografie van het lymfeklierstation. Gezien de aard van de interventie (completerende klierdissectie of observatie) is het niet mogelijk om de interventie te blinderen. Omdat de controle interventie verschilt tussen beide studies en verschillende analyses worden uitgevoerd, is het niet mogelijk om de resultaten van beide studies te poolen. De studies worden hieronder afzonderlijk beschreven.

Faries (2017) verrichtte een onderzoek naar de effecten van onmiddellijke completerende lymfeklierdissecties bij patiënten na een positieve schildwachtklierprocedure (MSLT-II). Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname hadden een leeftijd van 18 tot 75 jaar, een gelokaliseerde cutaan melanoom, een Eastern Cooperative Oncology Group performance status van 0 of 1 (aangeven op een 5-puntsschaal met 0 als geen disability en 5 als zeer ernstige disability), een non-melanoom levensverwachting van ≥ 10 jaar en een positieve schildwachtklier. Er werd een blokrandomisatie aangehouden met stratificatie voor Breslow-dikte, ulceratie, methode van metastase detectie en onderzoekscentrum. Patiënten in de interventiegroep werden behandeld met een completerende lymfeklierdissectie en patiënten in de controlegroep werden geobserveerd met echografie van het lymfeklierstation. Patiënten die waren toegewezen aan de observatiegroep werden gecontroleerd door middel van klinisch onderzoek en echografie van het lymfeklierstation elke 4 maanden tijdens de eerste 2 jaar, elke 6 maanden gedurende de jaren 3 tot en met 5 en daarna jaarlijks. Patiënten in de interventiegroep hadden hetzelfde follow-up schema maar werden niet beoordeeld met echografie. Het onderzoek van Faries (2017) heeft een omvang van 1939 patiënten; 971 patiënten gerandomiseerd in de experimentele groep (lymfeklierdissectie) en 968 patiënten in de controlegroep (observatie). De studie is van *redelijke* kwaliteit (zie risk of bias tabel). De primaire uitkomstmaat in de studie van Faries (2017) is melanoom-specifieke overleving. Secundaire uitkomstmaten waren algehele overleving, ziektevrije overleving, overleving zonder terugkeer van regionale kliermetastasen

en afstandmetastase-vrije overleving. Aanvangstijd van de studie was het moment van randomisatie. Melanoom-specifieke overleving was gedefinieerd als tijd tot melanoom-gerelateerd overlijden. Ziektevrije overleving was de tijd tot het moment van terugkeer van de ziekte. Overleving zonder klierrecidief was de tijd tot recidief binnen het gedraineerde klierstation.

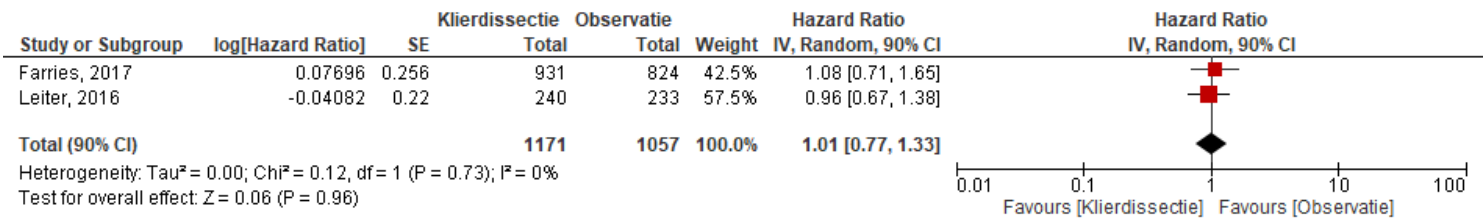
De studie van Leiter (2016) onderzoekt de waarde van completerende klierdissectie in de behandeling van patiënten na een positieve schildwachtklierprocedure (DeCOG-SLT). Leiter (2016) beschrijft een gerandomiseerde fase III klinische trial waarin de overleving wordt onderzocht bij patiënten die wel of geen completerende lymfeklierdissectie hebben gehad na een positieve schildwachtklierprocedure. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname hadden een leeftijd van 18 tot 75 jaar, een tumordikte van tenminste 1 mm met micrometastasen in de schildwachtklier (tenminste single-cells of grotere micrometastasen). Patiënten met een melanoom in het hoofd-hals gebied, satellietose, in-transit, of afstandmetastasen, of met betrokkenheid van de volledige lymfeklier met capsulaire perforatie (regionale macrometastasen) werden uitgesloten. Het randomisatieschema is opgemaakt door een computer en er werd gestratificeerd voor de dikte van de tumor (≤ 2 mm versus > 2 mm), ulceratie van de primaire tumor en beoogde adjuvante interferontherapie. De studie heeft een omvang van 483 patiënten, 242 patiënten in de experimentele (lymfeklierdissectie) en 241 in de controlegroep (observatie). Patiënten in de observatiegroep volgden eenzelfde follow-up als de experimentele groep: bloedtesten werden elke drie maanden afgenomen en elke 6 maanden een beeldvormend onderzoek (CT-scan, MRI of PET-CT, thorax-foto of sonografie). Deze RCT is van overwegend *redelijke* kwaliteit (zie risk of bias tabel). De primaire uitkomstmaat was afstandmetastase-vrije overleving (gedefinieerd als tijd vanaf het moment van randomisatie tot het moment van diagnose van eerste afstandmetastase). Secundaire uitkomstmaten waren ziektevrije overleving (gedefinieerd als tijd vanaf het moment van randomisatie tot het moment van terugkeer van de ziekte), algehele overleving (gedefinieerd als tijd vanaf het moment van randomisatie tot het moment van overlijden), terugkeer van regionale lymfekliermetastasen, en complicaties door complete lymfeklierdissectie in de experimentele groep.

Resultaten

Melanoom-specifieke overleving (3 jaar)

De melanoom-specifieke overleving op 3 jaar was 86% (SD 1,3) in de lymfeklierdissectie groep en 86% (SD 1,2) in de observatie groep. Er is geen statistisch significant verschil in 3-jaars melanoom-specifieke overleving tussen de observatiegroep en de complete lymfeklierdissectie groep (HR= 1,08; 95%BI= (0,88 tot 1,34); $p=0,42$) (Farries, 2017). In de studie van Leiter (2016) was de melanoom-specifieke overleving na 3 jaar 81,2% ($n= 40$ events; 90%BI= (76,1 tot 86,3)) in de lymfeklierdissectie groep en 81,7% ($n= 44$ events; 90%BI= (76,8 tot 86,6)) in de observatie groep. Ook in deze studie was er geen statistisch significant verschil in melanoom-specifieke overleving na drie jaar tussen de observatie groep en de complete lymfeklierdissectie groep (HR= 0,96; 90%BI= (0,67 tot-1,38); $p= 0,87$). De gepoolde HR voor totale 3-jaars melanoom-specifieke overleving laat geen statistisch significant verschil zien tussen beide groepen (HR=1,01; 95%BI= (0,77 tot 1,33); $p=0,96$) (Figuur 1).

Figuur 1 Gepoolde Hazard Ratio (HR) voor melanoom-specifieke overleving na 3-jaar tussen de klierdissectie-groep en observatiegroep.



Afstandmetastase-vrije overleving (3 jaar)

De intention-to-treat analyse van Leiter (2016) laat zien dat de 3-jaars afstandmetastase-vrije overleving 77,0% (n= 55 events; 90%BI= (71,9 tot 82,1)) is in de patiënten die zijn geobserveerd en 74,9% (n= 54 events; 90%BI= (69,5 tot 80,3)) in de patiënten met een complete lymfeklierdissectie. Er is geen statistisch significant verschil in 3-jaars afstandmetastase-vrije overleving tussen de observatie groep en de complete lymfeklierdissectie groep (HR= 1,03; 90%BI= (0,71 tot 1,50); p= 0,87). De per-protocol analyse liet dezelfde resultaten zien; afstandmetastase-vrije overleving was 78% in de observationele groep (90%BI= (68,8 tot 81,4)) en 75% (90%BI= (68,8 tot 81,1)) in de complete lymfeklierdissectie groep, statistisch geen significant verschil tussen beide groepen (HR= 1,02; 90%BI= (0,72 tot 1,45); p= 0,92).

Ziektevrije overleving (3 jaar)

De 3-jaar ziektevrije overleving was 67,4% (n= 73 events; 90%BI= (61,6 tot 73,2)) in de observatie groep en 66,8% (n= 67 events; 90%BI= (60,9 tot 72,2)) in de complete lymfeklierdissectie groep. Er is geen statistisch significant verschil in 3-jaars ziektevrije overleving tussen de observatie groep en de complete lymfeklierdissectie groep (HR= 0,95; 90%BI= (0,72 tot 1,25); p= 0,75).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht (GRADE-methodiek) is bepaald per uitkomstmaat en in tabel 1 schematisch weergegeven.

Tabel 1. Gradering van bewijskracht per uitkomstmaat: **complete lymfeklierdissectie** versus **nodale observatie** (GRADE-pro).

Vraagstelling: Complete lymph-node dissection compared to observation in the treatment of patients with sentinel-node positive metastases

Literatuur: Faries (2017); Leiter (2016)

Certainty assessment							Aantal patiënten	
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	complete lymph-node dissection	observat
Melanoma-specific free survival (follow up: 3 jaar)								
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	niet gevonden	203/1211 (16.8%)	209/1211 (17.4%)
Distant-metastasis free survival (follow up: 3 jaar)								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	54/241 (22.4%)	55/241 (22.8%)
Overall survival (follow up: 3 jaar)								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	40/242 (16.5%)	44/241 (18.3%)
Recurrence free survival (follow up: 3 jaar)								
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	67/242 (27.7%)	73/241 (30.3%)

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio Explanations a. 95%BI overschrijdt default grens voor klinische relevantie (/ studie voldoet niet aan optimal information size).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is het effect van een onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie bij patiënten met een positieve schildwachtprocedure en nieuw gediagnosticeerd melanoom op de overleving in vergelijking met 'nodale observatie'?

PICO (klinisch relevante vergelijking)

(P)atiënten: volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met positieve schildwachtprocedure voor nieuw gediagnosticeerd melanoom (dun, gemiddeld en/of dik);

(I)nterventie: onmiddellijke completerende (aanvullende) lymfeklierdissectie;

(C)omparison: nodale observatie met periodieke echografische controles van het aangedane lymfklierbassin.

(O)utcome: melanoom specifieke overleving, algehele overleving, ziektevrije overleving, locoregionale overleving, kosten, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en complicaties.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte algehele en melanoom-specifieke overleving voor de besluitvorming de meest cruciale uitkomstmaten; en ziektevrije overleving, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en complicaties voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. Om de minimale klinisch relevante verschillen te duiden zijn de default grenzen van GRADE gebruikt: voor dichotome uitkomstmaten werd een afkapwaarde van 25% aangehouden (HR= 0,75; HR= 1,25).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 20 juli 2018 met relevante zoektermen gezocht naar studies over de effecten van lymfeklierdissectie bij patiënten met een positieve schildwachtprocedure. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 350 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerd onderzoek, primair vergelijkend onderzoek, lymfeklierdissectie, en patiënten met een positieve schildwachtprocedure. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie twee studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens geen studies geëxcludeerd, en twee studies definitief geselecteerd.

Er zijn twee publicaties opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 10-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, Jahkola T, Bowles TL, Testori A, Beitsch PD, Hoekstra HJ, Moncrieff M, Ingvar C, Wouters MWJM, Sabel MS, Levine EA, Agnese D, Henderson M, Dummer R, Rossi CR, Neves RI, Trocha SD, Wright F, Byrd DR, Matter M, Hsueh E, MacKenzie-Ross A, Johnson DB, Terheyden P, Berger AC, Huston TL, Wayne JD, Smithers BM, Neuman HB, Schneebaum S, Gershenwald JE, Ariyan CE, Desai DC, Jacobs L, McMasters KM, Gesierich A, Hersey P, Bines SD, Kane JM, Barth RJ, McKinnon G, Farma JM, Schultz E, Vidal-Sicart S, Hoefler RA, Lewis JM, Scheri R, Kelley MC, Nieweg OE, Noyes RD, Hoon DSB, Wang HJ, Elashoff DA, Elashoff RM. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211-2222. doi: 10.1056/NEJMoa1613210. PubMed PMID: 28591523; PubMed Central PMCID: PMC5548388.
- 2 - Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, Sunderkötter C, Kaatz M, Schulte KW, Lehmann P, Vogt T, Ulrich J, Herbst R, Gehring W, Simon JC, Keim U, Martus P, Garbe C; German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):757-767. doi: 10.1016/S1473-2045(16)00141-8. Epub 2016 May 5. PubMed PMID: 27161539.

Melanoom - Afstandsmetastasen

Uitgangsvraag

Op welke wijze dienen de microscopische preparaten van afstandsmetastasen te worden bewerkt en beschreven bij patiënten met melanoom?

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om de microscopische preparaten te vergelijken met die van de primaire tumor om na te kunnen gaan of het celbeeld van de tumoren overeenkomt.

Er wordt geadviseerd om, indien de tumor geheel amelanotisch is, algemeen immunohistochemisch onderzoek ter bevestiging van de diagnose te verrichten.

Er wordt geadviseerd om in de diagnosetekst van het pathologieverslag te vermelden:

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

Overwegingen

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 afwijkingen;
- minimale afstand(en) van deze laesie(s) tot de snijranden.

De lymfeklier wordt na fixatie in toto door de grootste diameter ter plaatse van de hilus gehalveerd.

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, inclusief gepigmenteerde gebieden, indien aanwezig.

Microscopisch onderzoek

Gelet wordt op:

- het celtype (epithelioïd, spoelcelig, kleincellig)
- aanwezigheid van melanine
- relaties met pre-existente structuren en snijvlakken.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Protocollaire verslaglegging PALGA

PALGA werkt continue aan het optimaliseren van de pathologie diagnostiek en verslaglegging. De invoer van de standaardverslaglegging (Synoptic Reporting) in de pathologie door middel van landelijke protocollen is daarbij essentieel: voor iedere patiënt, in elk ziekenhuis in Nederland wordt dezelfde informatie verzameld en op een duidelijke en overzichtelijke manier gepresenteerd. De bespreking van iedere patiënt in het multidisciplinaire overleg kan zo optimaal verlopen.

Landelijke protocollen worden regelmatig geactualiseerd, centraal gedistribueerd en automatisch geïmporteerd in de protocolomgeving van het laboratorium.

Landelijke protocollen histologie:

<u>Adnexen</u> (voorheen Ovariumcarcinoom)
<u>Blaas-Urethercarcinoom</u>
<u>Cervixcarcinoom</u>
<u>Colonbiops-TEM(1)</u>
<u>ColonRectumcarcinoom</u>
<u>Endometriumcarcinoom</u>
<u>Longcarcinoom</u>
<u>Long- & Pleurabiops</u>
<u>Long - Moleculaire Bepalingen</u>
<u>Maag-Oesofaguscarcinoom</u>
<u>MammaparcinoomTotaal</u> & <u>Mammabiopsie</u>
<u>Melanoom</u>
<u>Nier-Pyelum-Uretercarcinoom</u>
<u>Oogmelanoom</u>
<u>Pancreascarcinoom</u>
<u>Plaveiselcelcarcinoom van de Huid</u>
<u>Prostaatacarcinoom</u>
<u>Prostaat - Prostaatbiopsie</u>
<u>Schildklierarcinoom</u>
<u>Schildklierpunctie</u>
<u>Testiscarcinoom</u>

Voor informatie omtrent dit protocol kunt u wenden tot : Paul Seegers, Stichting PALGA (tel. 088 - 04 02 700).
Of stuur een bericht naar paul.seegers@palga.nl of stichting@palga.nl

Werkgroep Protocollen

Om de protocolgebruikers een platform te bieden voor overleg is de werkgroep protocollen opgericht. Dit initiatief wordt gesteund door het Bestuur van de Stichting PALGA en door de NVVP/CKBU.

Alle landelijke PALGA protocollen zijn goedgekeurd door de commissie beroepsuitoefening (CBU) van de NVVP.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 21-09-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Melanoom - TNM classificatie

Uitgangsvraag

Welke tumorstadiumindeling voor melanoom wordt in Nederland geadviseerd om te gebruiken?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de 8ste editie van de TNM-classificatie (2017) in Nederland gebruikt moet worden.

De werkgroep is daarnaast van mening dat, nu er nog geen besluit genomen is over de 8ste editie van de AJCC-stadiëring, voorlopig de 7de editie daarvan in Nederland gebruikt moet blijven. Dit betekent voor de praktijk dat pT1b (volgens 8ste editie TNM: <0.8 mm met ulceratie OF ≥ 0.8 mm, ≤ 1.0 mm met of zonder ulceratie) vooralsnog blijft behandeld en vervolgd als stadium IB.

Klik [hier](#) voor de volledige versie van de 7e AJCC-stadiëring.

*(Van september 2017 - december 2017 was de werkgroep van mening dat in Nederland voor melanoom de 8ste editie van de TNM-classificatie respectievelijk AJCC-stadiumindeling (versie 2017) gebruikt moesten worden.)

**Van 2012 tot september 2017 werd door de werkgroep de AJCC-stadiumindeling versie 7 uit 2009 geadviseerd. De aanbevelingen van die modules zijn met behulp van die TNM opgesteld. In bijlage 24 kunt u TNM 7 bekijken.

Overwegingen

De nieuwe stadiëring wordt bij voorkeur overal op 1 juli 2012 ingevoerd in alle ziekenhuizen en kankerregistraties. De datum van ingang moet in elk geval worden genoteerd, voor onderlinge vergelijkbaarheid. Er is een registratiemogelijkheid nodig om aan te geven of bij de patiënt wel of geen schildwachtklieprocedure is uitgevoerd. Patiënten klinisch zonder palpabele metastasen worden genoteerd als CN0 en na een negatieve schildwachtklieprocedure als PN0. Patiënten zonder palpabele metastasen bij wie geen schildwachtklieprocedure wordt verricht worden ook genoteerd als CN0.

Bij patiënten met klinisch stadium I/II melanoom, die afzien van een schildwachtklieprocedure, kan voor de prognose gebruik worden gemaakt van de overlevingsgrafieken van de AJCC groep bereikbaar via internet: <http://melanomaprognosis.org/>.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Het is aangetoond dat de in 2009 gepubliceerde AJCC-stadiumindeling van het melanoom resulteert in een verbeterde onderverdeling in prognostische subgroepen ten opzichte van eerder gehanteerde melanoom-stadiumindelingen.

Niveau 1, A1: Balch 2009 (1)**Samenvatting literatuur**

Begin 2017 verscheen de - later op www.uicc.org, n.a.v. enkele errata inzake onderscheid T1a/T1b, gecorrigeerde - achtste editie van de TNM Classification of Malignant Tumours [Brierley, Gospodarowicz, Wittekind et al: Union for International Cancer Control]. Wat betreft malignant melanoma of skin (ICD-O-3 C44, C51.0, C60.9, C63.2) wijkt deze in een aantal opzichten af van de vorige editie uit 2009.

Tabel 1 TNM classificatie melanoom (8e editie, 2017)

T – Primary Tumour		
TX	Primary tumour cannot be assessed	
T0	No evidence of primary tumour	
Tis	Melanoma in situ (Clark level I) (atypical melanocytic hyperplasia, severe melanocytic dysplasia, not an invasive malignant lesion)	
T1	Tumour 1 mm or less in thickness	T1a: less than 0.8 mm in thickness without ulceration T1b: less than 0.8 mm in thickness with ulceration or 0.8 mm or more but no more than 1 mm in thickness, with or without ulceration
T2	Tumour more than 1 mm but not more than 2 mm in thickness	T2a: without ulceration T2b: with ulceration
T3	Tumour more than 2 mm but not more than 4 mm in thickness	T3a: without ulceration T3b: with ulceration
T4	Tumour more than 4 mm in thickness	T4a: without ulceration T4b: with ulceration
N – Regional Lymph Nodes		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	
N0	No regional lymph node metastasis	
N1	Metastasis in one regional lymph node or intralymphatic regional metastasis <i>without</i> nodal metastases	N1a: only microscopic metastasis (clinically occult) N1b: macroscopic metastasis (clinically apparent) N1c: satellite or in-transit metastasis without regional nodal metastasis

N2	Metastasis in two or three regional lymph nodes or intralymphatic regional metastasis with lymph node metastases	N2a: only microscopic nodal metastasis N2b: macroscopic nodal metastasis N2c: satellite or in-transit metastasis with only one regional nodal metastasis
N3	Metastasis in four or more regional lymph nodes, or matted metastatic regional lymph nodes, or satellite(s) or in-transit metastasis <i>with</i> two or more regional lymph node(s)	N3a: only microscopic nodal metastasis N3b: macroscopic nodal metastasis N3c: satellite(s) or in-transit metastasis with two or more regional nodal metastasis
M – Distant Metastasis		
M0	No distant metastasis	
M1	Distant metastasis*	M1a: skin, subcutaneous tissue or lymph node(s) beyond the regional lymph nodes M1b: lung M1c: other non-central nervous system sites M1d: central nervous system
* Suffixes for M category: (0) lactate dehydrogenase (LDH) - not elevated (1) LDH - elevated So that M1a(1) is metastasis in skin, subcutaneous tissue, or lymph node(s) beyond the regional lymph nodes with elevated LDH. No suffix is used if LDH is not recorded or unspecified.		

Veranderingen T-classificatie

- Voor het onderscheid tussen T1a en T1b wordt - in de 8e versie - de tumordikte nader gedifferentieerd (<0.8 mm, 0.8-1.0mm) ; de mitose-index (aantal mitosen/mm²) is vervallen als indelingscriterium.

Veranderingen N-classificatie

- De classificaties N1c (satelliet of in-transit metastase zonder aangedane lymfeklieren) is nieuw toegevoegd.
- De classificaties, N3a, N3b en N3c zijn nieuw toegevoegd.

Veranderingen M-classificatie

- De classificatie M1d (metastasen in centraal zenuwstelsel) is nieuw toegevoegd.
- Verhoogd LDH betekent niet langer per definitie M1c. Achter elke M1 (zowel a, b, c als ook d) kan nu (0) - oftewel niet-verhoogd LDH - of (1) - oftewel verhoogd LDH - worden toegevoegd. De toevoeging

ontbreekt als LDH niet gerapporteerd c.q. gespecificeerd wordt.

Consequenties stadiëring

Klinische stadiëring				Pathologische stadiëring			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
				I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
	T2a	N0	M0				
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Alle T	N1, N2, N3	M0	III	Alle T	N1, N2, N3	M0
				IIIA	T1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
				IIIB	T1a, T1b, T2a	N1b, N1c, N2b	M0
					T2b-T3a	N1, N2a, N2b	M0
				IIIC	T1a, T1b, T2a, T2b, T3a	N2c, N3	M0
					T3b-T4a	N1, N2, N3	M0
					T4b	N1, N2	
				IIID	T4b	N3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1	IV	Alle T	Alle N	M1

De veranderingen als gevolg van de transitie van 7e naar 8e editie van de TNM classificatie heeft gevolgen voor de pathologische stadiëring, met name de verdere onderverdeling van stadia I en III.

1. Het onderscheid tussen stadia IA en IB verandert:

Stadium:	Was eerst:	Is nu:	Overige:
IA	Alleen T1a	T1a én T1b	Geen veranderingen N of M
IB	T1b én T2a	Alleen T2a	Geen veranderingen N of M

2. Het onderscheid tussen stadia IIA, IIB en IIC verandert:

Stadium:	Was eerst:	Is nu:	Overige:
IIA	T1-4a (N1a, N2a)	T1a, T1b, T2a (N1a, N2a)	Geen veranderingen N of M
IIB	T1-4a (N1b, N2b, N2c) óf T1-4b (N1a, N2a)	T1a, T1b, T2a (N1b, N1c, N2b) óf T2b-T3a (N1, N2a, N2b)	Geen veranderingen M
IIC		T1a, T1b, T2a, T3a (N2c, N3) óf T3b, T4a (N1, N2, N3) óf T4b (N1, N2)	Geen veranderingen M

3. Stadium IIID is nieuw toegevoegd:

Stadium:	Was eerst:	Is nu:	Overige:
IIID	n.v.t.	T4b (N3)	n.v.t.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma staging and classification. *J. Clin. Oncol* 2009; 27:6199-6206.

2 - Soong S, Ding S, Coit D, Balch CM, Gershenwald JE, Thompson JF et al. Predicting Survival outcome of localized melanoma: an electronic prediction tool based on the AJCC melanoma database. *Ann Surg Oncol* 2010;2010 Aug;17(8):2006-14.

Follow-up

De module 'Follow-up' bestaat uit de volgende submodules:

- Follow-up bij in situ melanoom en melanoom stadium IA
- Follow-up bij melanoom stadium IB en II
- Follow-up bij locoregionaal gemetastaseerd melanoom (stadium III)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 01-10-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Follow-up bij in situ melanoom en melanoom stadium IA

Uitgangsvraag

Wat is de adequate follow-up na resectie van een dun melanoom (in situ of stadium IA)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

Hoe ziet de follow-up er bij patiënten met een in-situ of stadium IA melanoom eruit?

Hoe wordt voldaan aan de behoefte voor aandacht voor psychosociale problemen, andere nazorg en kwaliteit van leven tijdens de follow-up bij patiënten met een in-situ of stadium IA melanoom?

Aanbeveling

Follow-up

Geef patiënten met een in situ of stadium IA melanoom éénmalig uitleg over het melanoom en het risico van UV straling op de huid.

Psychosociale en/of andere nazorg/kwaliteit van leven

Wees bedacht op andere dan lichamelijke klachten en vraag hier actief naar.

Zorg dat de patiënt een duidelijk en vast aanspreekpunt heeft bij vragen. Hier kan een verpleegkundig specialist of physician assistant een rol spelen.

Overweeg het meegeven van schriftelijke informatie (bijvoorbeeld de patiëntfolder vanuit de NVDV). Ook kan naar de patiëntenvereniging (www.stichtingmelanoom.nl) verwezen worden.

Gebruik eventueel de lastmeter om klachten waarvoor ondersteuning gewenst is te signaleren en te monitoren.

Overweeg de verwijsgids kanker te raadplegen voor aanvullende behandelings- en begeleidingsmogelijkheden.

Overwegingen

Er zijn geen studies die het nut aantonen van follow-up bij patiënten met een dun (in situ en stadium 1A) melanoom. De kans op een recidief van zo'n melanoom is 1 per 150 patiëntjaren en dat is constant gedurende een langere tijd (10 jaar) (Leiter, 2010). Daarnaast is het risico op een tweede melanoom verhoogd (Schoorman, 2017). Door éénmalige uitleg over het melanoom en het risico op huidschade door UV straling wordt voldaan aan de behoefte voor aandacht voor waarden en voorkeuren van patiënten en signaleren van psychosociale problemen. In de meeste gevallen zal dit door de dermatoloog, verpleegkundig specialist of physician assistant gedaan worden. De aanbeveling wijkt niet af van de aanbeveling uit de vorige richtlijn (2012).

Onderbouwing

Achtergrond

Bij patiënten met een 'dun' melanoom (In situ en pT1a) wordt volstaan met éénmalige uitleg over de risico's van het melanoom en het voorkomen van verdere huidschade.

Zoeken en selecteren

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag is er geen systematisch literatuursearch verricht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 01-10-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Leiter U, Buettner PG, Bohnenberger K, Eigentler T, Meier F, Moehrl M, Breuninger H, Garbe C. Sentinel lymph node dissection in primary melanoma reduces subsequent regional lymph node metastasis as well as distant metastasis after nodal involvement. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jan;17(1):129-37. doi: 10.1245/s10434-009-0780-2. Epub 2009 Oct 29. PMID: 19866238.
- 2 - Schuurman MS, de Waal AC, Thijs EJM, van Rossum MM, Kiemeny LALM, Aben KKH. Risk factors for second primary melanoma among Dutch patients with melanoma. *Br J Dermatol*. 2017 Apr;176(4):971-978. doi: 10.1111/bjd.15024. Epub 2017 Mar 10. PMID: 27596937.

Follow-up bij melanoom stadium IB en II

Uitgangsvraag

Wat is de adequate follow-up na resectie van een melanoom stadium IB en II, dus zonder uitzaaiingen in de schildwachtlier?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

Hoe ziet de follow-up eruit bij patiënten met een melanoom stadium IB en II?

Hoe wordt voldaan aan de behoefte voor aandacht voor psychosociale problemen, andere nazorg en kwaliteit van leven tijdens de follow-up bij patiënten met een melanoom stadium IB en II?

Aanbeveling

Frequentie en duur follow-up melanoom stadium IB

Controleer patiënten met een stadium IB melanoom éénmaal per jaar gedurende 5 jaar met onderzoek van het litteken, de regionale lymfeklieren en de huid.

Frequentie en duur follow-up melanoom stadium IIA

Controleer patiënten met een stadium IIA melanoom

- Jaar 1 en 2 iedere 6 maanden met onderzoek van het litteken, de regionale lymfeklieren en de huid
- Jaar 3-5 iedere 12 maanden met onderzoek van het litteken, de regionale lymfeklieren en de huid
- Daarna alleen op indicatie

Frequentie en duur follow-up melanoom stadium IIB en IIC

Controleer patiënten met stadium IIB en IIC melanoom

- Jaar 1 en 2 iedere 4 maanden met onderzoek van het litteken, de regionale lymfeklieren en de huid
- Jaar 3 iedere 6 maanden met onderzoek van het litteken, de regionale lymfeklieren en de huid
- Jaar 4 en 5 iedere 12 maanden met onderzoek van het litteken, de regionale lymfeklieren en de huid
- Daarna alleen op indicatie

Psychosociale en/of andere nazorg/kwaliteit van leven

Wees bedacht op andere dan lichamelijke klachten en vraag hier actief naar.

Zorg dat de patiënt een duidelijk en vast aanspreekpunt heeft bij vragen. Hier kan een verpleegkundig specialist of physician assistant een rol spelen.

Overweeg het meegeven van schriftelijke informatie (bijvoorbeeld de patiëntfolder vanuit de NVDV). Ook kan naar de patiëntenvereniging (www.stichtingmelanoom.nl) verwezen worden.

Gebruik eventueel de lastmeter om klachten waarvoor ondersteuning gewenst is te signaleren en te monitoren.

Overweeg de verwijsgids kanker te raadplegen voor aanvullende behandelings- en begeleidingsmogelijkheden.

Overwegingen

Er is weinig goed gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van follow-up bij kanker. De uitkomsten van de MELFO-studie (Deckers, 2020) laten zien dat voor laag risico melanoom (stadium I en II) een minder intensief controle schema geen nadelige invloed lijkt te hebben op melanoom specifieke mortaliteit, recidiefkans en ziekte gerelateerde stress. De kwaliteit van leven wordt door minder frequente controles zelfs iets hoger ingeschat.

De werkgroep acht het daarom van belang dat bij het bepalen van een optimaal follow-up schema ook waarden en voorkeuren van patiënten, kosten en haalbaarheid een rol spelen.

Voorkeuren en waardes van patiënten.

Patiënten met een laag risico melanoom vinden voor de follow-up de volgende aspecten van belang:

- Controle op nieuwe ziektemanifestaties
- Goede informatie over nut van controles en zonbescherming
- Mogelijkheid om contact te leggen bij verdachte bevindingen

Kosten

Een minder intensief controle schema heeft economische voordelen (39% minder directe kosten per patiënt, Deckers 2020) en legt minder beslag op de toenemend schaarse polikliniektijd, zeker voor de grote groep patiënten in stadium II een belangrijke factor.

Haalbaarheid en implementatie

De werkgroep voorziet geen problemen ten aanzien van de haalbaarheid en de implementatie van de aanbevelingen.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met een stadium IB en II melanoom (zonder uitzaaiingen in de schildwachtlier) worden meestal door de dermatoloog vervolgd. Bij deze 'vroeg' stadia wordt geen aanvullend onderzoek (beeldvormend of lab onderzoek) gedaan.

Conclusies / Summary of Findings

LAAG GRADE	De melanoom specifieke mortaliteit na drie jaar follow-up lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIc melanoom. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
------------------------------	--

LAAG GRADE	Het aantal patiënten met een recidief na drie jaar follow-up lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
ZEER LAAG GRADE	De ziekte gerelateerde stress op patiënten lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. Echter de bewijskracht is zeer laag. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
ZEER LAAG GRADE	De impact van het event op patiënten lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. Echter de bewijskracht is zeer laag. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
ZEER LAAG GRADE	De kwaliteit van leven (mentale component) van patiënten lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. Echter de bewijskracht is zeer laag. De kwaliteit van leven (fysieke component) van patiënten lijkt lager te zijn bij het volgen van het conventionele follow-up schema en hoger bij het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. Echter de bewijskracht is zeer laag. <i>Bron: Deckers, 2020</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Deelvraag 1:

Wat is het effect van verschillende follow-up schema's op de survival, het recidief en de kwaliteit van leven van patiënten met melanoom?

De MELFO-studie onderzocht in een gerandomiseerd onderzoek de effecten van een gereduceerd, stadium specifiek follow-up schema voor patiënten met pathologisch stadium IB-IIC melanoom in Nederland. In totaal werden 180 personen met een stadium IB-IIC melanoom (volgens American Joint Committee on Cancer, 7^e TNM-classificatie melanoom van de AJCC) verdeeld over een conventioneel follow-up schema (n=93) en een experimenteel schema (n=87). De conventionele follow-up groep volgde de follow-up zoals beschreven in de Nederlandse richtlijn en de experimentele volgde een gereduceerd schema dat werd afgestemd op het stadium van het melanoom. Een overzicht van de beide follow-up schema's is weergegeven in figuur 1. Patiënten met een leeftijd <18 of >85 jaar kwamen niet in aanmerking voor participatie. Ook patiënten die de

Nederlandse taal niet vaardig waren of een andere maligniteit hadden werden geëxcludeerd van de studie. De volgende voor de werkgroep relevante uitkomstmaten werden meegenomen in de studie: mortaliteit, recidief en psychosociale aspecten (stress volgens de State-Trait Anxiety Inventory–State version, STAI-S; impact van het event met de IES-schaal) en kwaliteit van leven volgens de RAND-36 vragenlijst.

Recent is er een aanvullend artikel verschenen van de MELFO-studie waar er gekeken wordt naar de 5-jaars uitkomsten (Moncrieff, 2022) van zowel Nederlandse patiënten als Engelse patiënten. Deze uitkomsten laten zien dat ook na 5-jaar de uitkomstmaten niet verschillend zijn tussen de schema's en er in beide schema's een hoge mate van tevredenheid is (>97%).

Figuur 1. Jaarlijkse follow-up frequentie zoals onderzocht in de MELFO-studie.

Conventional follow-up schedule							Experimental follow-up schedule						
Years ^a	1	2	3	4	5	6–10	Years ^a	1	2	3	4	5	6–10
AJCC stage							AJCC stage						
IB	4	3	2	2	2		IB	1	1	1	1	1	1
IIA	4	3	2	2	2	1	IIA	2	2	1	1	1	1
IIB	4	3	2	2	2	1	IIB	3	3	2	1	1	1
IIC	4	3	2	2	2	1	IIC	3	3	2	1	1	1

NOTE: ^aAantal jaar na de primaire operatie; AJCC, American Joint Committee on Cancer;

Resultaten

Melanoom specifieke mortaliteit op drie jaar follow-up

Het aantal patiënten dat kwam te overlijden als gevolg van het melanoom was 6,5% in de groep patiënten die het conventionele follow-up schema volgde (6/93) en 8% in de groep patiënten die het experimentele follow-up schema volgde (7/87). Het verschil in melanoom specifieke mortaliteit op drie jaar follow-up was statistisch niet verschillend tussen beide groepen ($p=0,777$).

Recidief op drie jaar follow-up

Het aantal patiënten met een recidief was 16,1% in de groep patiënten die het conventionele follow-up schema volgde (15/93) en 11,5% in de groep patiënten die het experimentele follow-up schema volgde (10/87). Het verschil in het aantal patiënten met een recidief op drie jaar follow-up was statistisch niet verschillend tussen beide groepen ($p=0,397$).

Ziekte gerelateerde stress

De ziekte gerelateerde stress werd gemeten met de STAI-S, een 20-item vragenlijst die de emotionele staat van de patiënt evalueert. Items kunnen worden gescoord op een 4-puntsschaal variërend van 1 tot 4 (range 20-80). Hoe hoger de STAI-S score hoe hoger de ervaren stress. Het verschil in STAI-S score tussen beide groepen werd onderzocht middels een ANOVA-test. Repeated measures ANOVA laat geen statistisch significant verschil in STAI-S score zien tussen beide groepen ($F=0,2$; $p=0,66$).

Impact van het event

De impact van het melanoom op het dagelijks leven werd onderzocht met de Impact of Event Scale (IES). Deze schaal kent 15 items waarop de impact van het melanoom op het dagelijks leven werd geëvalueerd (range 0-75), met hogere scores die corresponderen met hogere stress response symptomen. Het verschil in IES score tussen beide groepen werd onderzocht middels een ANOVA-test. Repeated measures ANOVA laat geen statistisch significant verschil in IES score zien tussen de groepen ($F=0,3$; $p=0,59$).

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven werd onderzocht met de RAND-36. De RAND-36 kent een fysiek component en een mentaal component. Het verschil in de RAND-36 score tussen beide groepen werd onderzocht middels een ANOVA-test. Repeated measures ANOVA laat geen statistisch significant verschil in RAND-36 (mentaal) score zien tussen de groepen ($F=0,004$; $p=0,95$), maar wel een significant verschil voor de RAND-36 (fysiek) score ($F=5,4$; $p=0,002$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur werd per uitkomstmaat gegradeerd:

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat *melanoom specifieke mortaliteit op drie jaar follow-up* start op hoog vanwege het gerandomiseerde onderzoek en werd met twee niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten en slechts één publicatie (ernstige imprecisie). De bewijskracht van de literatuur is LAAG.

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat *recidief op drie jaar follow-up* start op hoog vanwege het gerandomiseerde onderzoek en werd met twee niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten en slechts één publicatie (ernstige imprecisie). De bewijskracht van de literatuur is LAAG.

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat *ziekte gerelateerde stress* start op hoog vanwege het gerandomiseerde onderzoek en werd met drie niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten en slechts één publicatie (ernstige imprecisie) en risico op bias (subjectieve karakter van de uitkomstmaat en blindering was niet mogelijk). De bewijskracht van de literatuur is ZEER LAAG.

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat *impact van het event* start op hoog vanwege het gerandomiseerde onderzoek en werd met drie niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten en slechts één publicatie (ernstige imprecisie) en risico op bias (subjectieve karakter van de uitkomstmaat en blindering was niet mogelijk). De bewijskracht van de literatuur is ZEER LAAG.

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat *kwaliteit van leven* start op hoog vanwege het gerandomiseerde onderzoek en werd met drie niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten en slechts één publicatie (ernstige imprecisie) en risico op bias (subjectieve karakter van de uitkomstmaat en blindering was niet mogelijk). De bewijskracht van de literatuur is ZEER LAAG.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (deelvraag):

Deelvraag 1

Wat is het effect van verschillende monitoring en follow-up schema's op de survival, het recidief en de kwaliteit van leven van patiënten met melanoom?

PICO-criteria

P: patiënten met melanoom;

I: kort follow-up schema;

C: lang follow-up schema;

O: overleving, recidiefkans, morbiditeit, psychosociale aspecten en kwaliteit van leven.

Voor het beantwoorden van deelvraag 1 werd er één studie opgenomen in de literatuuranalyse (Deckers, 2020). Deze studie onderzoekt het effect van twee verschillende follow-up schema's bij patiënten met stadium IB-IIc melanoom.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 01-10-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Deckers EA, Hoekstra-Weebers JEHM, Damude S, Francken AB, Ter Meulen S, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. The MELFO Study: A Multicenter, Prospective, Randomized Clinical Trial on the Effects of a Reduced Stage-Adjusted Follow-Up Schedule on Cutaneous Melanoma IB-IIc Patients-Results After 3 Years. *Ann Surg Oncol*. 2020 May;27(5):1407-1417. doi: 10.1245/s10434-019-07825-7. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31535302; PMCID: PMC7138761.

2 - Moncrieff MD, Bastiaannet E, Underwood B, Francken AB, Garioch J, Damude S, Heaton M, Deckers EA, Patel N, Hoekstra-Weebers JE, Hoekstra HJ. Follow-up Schedule for Patients With Sentinel Node-negative Cutaneous Melanoma (The MELFO Study): An International Phase III Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2022 Oct 1;276(4):e208-e216. doi: 10.1097/SLA.0000000000005621. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35866644.

Follow-up bij locoregionaal gemetastaseerd melanoom (stadium III)

Uitgangsvraag

Wat is de meest optimale follow-up ten aanzien van frequentie, duur en aanvullend onderzoek bij patiënten met een stadium III melanoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. *Wat is de optimale frequentie en duur van follow-up bij patiënten met een stadium III melanoom?*
2. *Wat is de rol van beeldvorming bij de follow-up van patiënten met een stadium III melanoom?*
3. *Wat is de plaats van laboratoriumonderzoek (m.n. S-100B bepalingen) bij de follow-up van patiënten met een stadium III melanoom?*
4. *Hoe wordt voldaan aan de behoefte voor aandacht voor psychosociale problemen, andere nazorg en kwaliteit van leven tijdens de follow-up bij patiënten met een stadium III melanoom?*
5. *Waar vindt de follow-up plaats bij patiënten met een stadium III melanoom?*

Aanbeveling

Frequentie en duur follow-up van stadium IIIA melanoom, zonder adjuvante systemische therapie

Controleer patiënten met stadium IIIA melanoom zonder indicatie voor adjuvante systemische therapie (met een metastase in de schildklier ≤ 1 mm) volgens het MELFO- schema:

- Eerste 2 jaar iedere 4 maanden met alleen onderzoek van het litteken, de regionale lymfeklieren en de huid
- Jaar 3 iedere 6 maanden met alleen onderzoek van het litteken, de regionale lymfeklieren en de huid
- Jaar 4 en 5 iedere 12 maanden met alleen onderzoek van het litteken, de regionale lymfeklieren en de huid
- Daarna op indicatie

Frequentie en duur follow-up van stadium IIIB, IIIC en IIID melanoom, zonder adjuvante systemische therapie

Controleer patiënten met stadium IIIB, IIIC en IIID melanoom met contra-indicatie voor immuuntherapie of die kiezen om geen adjuvante systemische therapie te ondergaan:

- Eerste 2 jaar iedere 4 maanden met ceCT thorax-abdomen*
- Jaar 3 iedere 6 maanden zonder beeldvorming
- Jaar 4 en 5 iedere 12 maanden zonder beeldvorming
- Daarna op indicatie

*Verricht aanvullend ceCT-hals bij patiënten met een primair melanoom in het hoofd-hals gebied.

Overweeg PET/CT bij hoog risico op recidief, of vermoeden op recidief in de ledematen.

Frequentie monitoring van stadium III melanoom, tijdens en na adjuvante systemische therapie:

Controleer patiënten met stadium III melanoom tijdens en na systemische adjuvante therapie:

- Eerste 2 jaar iedere 4 maanden met ceCT thorax-abdomen*
- Jaar 3 iedere 6 maanden zonder beeldvorming
- Jaar 4 en 5 iedere 12 maanden zonder beeldvorming
- Daarna op indicatie

*Verricht aanvullend ceCT-hals bij patiënten met een primair melanoom in het hoofd-hals gebied.

Overweeg PET/CT tijdens adjuvante systemische therapie, bij hoog risico op recidief of vermoeden op recidief in de ledematen.

Nut van follow-up bij stadium IIIB, IIIC en IIID melanoom met contra-indicatie voor immuuntherapie

Bespreek het nut van follow-up met patiënten met stadium IIIB, IIIC en IIID melanoom met een contra-indicatie voor immuuntherapie.

S-100B bepalingen bij de follow-up van een stadium III melanoom

Verricht geen laboratorium onderzoek (S-100B) tijdens de follow-up van patiënten met een stadium III (A-D) melanoom

Psychosociale problemen en/of andere nazorg /kwaliteit van leven

Wees bedacht op andere dan lichamelijke klachten en vraag hier actief naar.

Zorg dat de patiënt een duidelijk en vast aanspreekpunt heeft bij vragen. Hier kan een verpleegkundig specialist of physician assistant een rol spelen.

Overweeg het meegeven van schriftelijke informatie (bijvoorbeeld de patiëntfolder vanuit de NVDV). Ook kan naar de patiëntenvereniging (www.stichtingmelanoom.nl) verwezen worden.

Gebruik eventueel de lastmeter om klachten waarvoor ondersteuning gewenst is te signaleren en te monitoren.

Overweeg de verwijsgids kanker te raadplegen voor aanvullende behandelings- en begeleidingsmogelijkheden.

Verantwoordelijke follow-up

Stem de follow-up van patiënten met stadium III (A-D) melanoom af tussen de verschillende betrokken disciplines.

Tijdens de adjuvante systemische therapie vindt de follow-up plaats bij de medisch oncoloog en de dermatoloog.

Na de adjuvante systemische therapie vindt de follow-up plaats bij de verwijzend chirurg (oncologisch chirurg, KNO-arts, MKA-chirurg) en de dermatoloog conform de daarover gemaakte lokale afspraken.

Overwegingen

Frequentie en duur van follow-up

Frequentie follow-up stadium III na resectie zonder adjuvante systemische therapie

Niet alle patiënten met stadium III melanoom komen in aanmerking voor adjuvante systemische therapie vanwege comorbiditeit of wens van de patiënt. Voor deze patiënten geldt dat het a priori risico op recidief hetzelfde is als voor patiënten die wel adjuvante systemische therapie ondergaan. Bij het vinden van een recidief kan de comorbiditeit of de wens van de patiënt anders afgewogen worden. Om die reden is er wel een indicatie voor follow-up inclusief beeldvorming zoals bij de adjuvant systemisch behandelde patiënten.

Frequentie follow-up stadium III tijdens adjuvante behandeling

Er werden geen studies gevonden waarin verschillende follow-up schema's werden vergeleken tijdens de adjuvante systemische therapie bij patiënten met resectabel stadium III/IV melanoom. Hoewel er op dit moment geen onderzoeken zijn waarin verschillende follow-up schema's worden vergeleken, zijn er wel follow-up schema's beschreven in studies waarin de effectiviteit van adjuvante systemische therapie bij resectabel stadium III-IV bij patiënten met melanoom werd onderzocht (Weber, 2017; Long, 2017; Eggermont, 2018; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Eggermont, 2020). Frequentie van follow-up tijdens adjuvante systemische therapie is voor meeste studies iedere 3 maanden. De enige studie naar follow-up frequentie is de MELFO-studie (Deckers, 2020), echter wel bij patiënten met stadium I/II melanoom. Dit indirecte bewijs vormt op dit moment het meest betrouwbare beschikbare bewijs. Daarom wordt aanbevolen om tijdens adjuvante systemische therapie een follow-up uit te voeren met een frequentie van elke 4 maanden.

Frequentie follow-up stadium III na adjuvante systemische therapie

Er werden geen studies gevonden waarin verschillende follow-up schema's werden vergeleken na het stoppen van de adjuvante systemische therapie bij patiënten met resectabel stadium III-IV melanoom. De studies die de effectiviteit van de adjuvante systemische therapie hebben onderzocht, laten wel een follow-up schema zien dat doorloopt na het stoppen van de adjuvante systemische therapie waarbij de frequentie van follow-up voor de meeste studies 1x per 6 maanden was (vanaf jaar 2 tot einde studie). Daarom wordt een follow-up frequentie van 1x per 4 maanden, gedurende de eerste 2 jaar na het begin van de adjuvante systemische therapie, en vervolgens 1x per 6 maanden vanaf het tweede jaar na de start van de behandeling aanbevolen. Verondersteld wordt dat patiënten na afronding van de laatste kuur (jaar 2) nog één consult zullen hebben bij de internist, gevolgd door twee consulten elke 4 maanden bij de verwijzend chirurg.

Rol van beeldvorming

De kosten van het beeldvormend onderzoek en de belasting voor de patiënt spelen ook een rol bij de aanbevelingen. Een PET/CT is duurder dan een ceCT en het maken van een PET/CT kost meer tijd dan een ceCT, hetgeen ook voor de patiënt een extra belasting is.

Daarom wordt de voorkeur gegeven aan ceCT als beeldvormend onderzoek. Hoewel bij de keuze tussen ceCT en PET/CT ook rekening gehouden kan worden met voorkeuren van de patiënt en lokale expertise met betrekking tot beide methoden, wordt uniformiteit op nationaal niveau en helderheid voor de patiënt als belangrijk beschouwd.

CeCT en PET/CT laten minimale verschillen zien. In een melanoomcentrum valt het te overwegen om gebruik

te maken van hybride beeldvorming. In specifieke situaties kan een PET/CT meerwaarde hebben. Dat geldt met name voor patiënten een hoog risico op recidief of met een primair melanoom op de ledemaat en een hoog risico op recidief (lymfeklieren met extranodale groei, meerdere satelieten).. Alhoewel in transit- of satellietmetastasen meestal het best beoordeeld kunnen worden met lichamelijk onderzoek kan PET/CT een rol in spelen bij recidief in de dieper gelegen weke delen.

In alle gepubliceerde studies naar de waarde van adjuvante systemische therapie van stadium III/IV melanoom (Checkmate-238 (Weber, 2017), COMBI-AD (Long, 2017), EORTC (Eggermont, 2018; Eggermont, 2015; Eggermont, 2016; Eggermont, 2020)) zijn uitsluitend ceCT scans gebruikt. De systematische review die de accuratesse van de verschillende beeldvormingsopties analyseert (Dinnes, 2019) heeft betrekking op publicaties tot 2016. Het is aannemelijk dat er binnenkort nieuwe overzichtsartikelen zullen verschijnen die mogelijk nieuwe inzichten zullen bieden. Om deze reden is op dit moment de voorkeur om ceCT-scans uit te voeren tijdens en na de adjuvante systemische therapie, maar rekening te houden met bovengenoemde overwegingen.

De toegevoegde waarde van S-100B bij stadium III melanoom

Uit de literatuur blijkt dat er een beperkte diagnostische accuratesse te zien is van S-100B serum voor therapiebeoordeling bij patiënten met een melanoom. In 26-64% van de patiënten werden geen verhoogde S-100B levels gevonden terwijl beeldvormend onderzoek wel positieve bevindingen liet zien. Gezien het beperkte wetenschappelijk bewijs, de lastige interpretatie van de S-100B waardes en de beperkte landelijke ervaring is er op dit moment geen rol is voor het gebruik van S-100B bij de follow-up.

Psychosociale problemen en/of andere nazorg /kwaliteit van leven

Het hebben van een melanoom leidt, onafhankelijk van het stadium tot wisselende emoties die soms meer ondersteuning behoeven dan alleen medische. Patiënten worstelen met onzekerheid over de toekomst, ervaren soms gebrek aan informatie en hebben moeite met het weer oppakken van het dagelijks leven. Dit geldt met name voor de patiënten die aanvullende behandelingen nodig hebben. Zij ervaren problemen op het gebied van relaties, sociale contacten, arbeidsparticipatie en financiën. Uniformering van de follow-up biedt in ieder geval duidelijkheid bij de terugverwijzing en zekerheid dat de oncologische follow-up gewaarborgd is.

Betrokken disciplines en verantwoordelijke bij follow-up

Bij patiënten waarbij een schildwachtklier procedure is verricht en bij patiënten met een bewezen lymfekliermetastase is meestal een (oncologisch) chirurg dan wel een KNO-arts of MKA-chirurg betrokken die dan ook de verwijzer is voor de adjuvante systemische therapie.

Tijdens de adjuvante systemische therapie is de medisch oncoloog betrokken bij de oncologische controles en vaak ook bij eventuele bijwerkingen.

Na het afronden van de adjuvante systemische therapie zal de patiënt worden terugverwezen naar de initiële verwijzer voor verdere oncologische follow-up. Daarnaast kan er een indicatie bestaan voor dermatologische follow-up die dan onafhankelijk van de oncologisch follow-up plaats vindt. Veelal zullen daarover lokale

afspraken zijn gemaakt door de chirurg en de dermatoloog. De aanbevelingen hieronder gaan uit van de oncologische follow-up van het melanoom.

Voorkeuren en waardes van patiënten

Patiënten met een melanoom vinden voor de follow-up de volgende aspecten van belang:

- Controle op nieuwe ziektemanifestaties
- Goede informatie over nut van controles en zonbescherming
- Mogelijkheid om contact te leggen bij verdachte bevindingen

Kosten

Een minder intensief controle schema heeft economische voordelen (39% minder directe kosten per patiënt (Deckers, 2020)) en legt minder beslag op de toenemend schaarse polikliniektijd. Ook bij de keuze voor ceCT in plaats van PET/CT zijn de kosten in de overwegingen meegenomen.

Haalbaarheid en implementatie

De werkgroep voorziet geen problemen ten aanzien van de haalbaarheid en de implementatie van de aanbevelingen.

Onderbouwing

Achtergrond

Na primaire behandeling van melanoom worden patiënten in de regel gecontroleerd. Deze follow-up, of nacontrole, is vooral gericht op het opsporen van recidieven en het bieden van psychosociale ondersteuning. Patiënten met melanoom met een pT1b of dieper melanoom, met of zonder (microscopische) uitzaaiingen in de schildwachtlier, werden tot recent meestal alleen door de dermatoloog vervolgd. Patiënten met melanoom met *macroscopische* uitzaaiingen in de lymfeklieren waarvoor een lymfeklierdissectie was verricht werden vanwege hun hoge recidiefkans ook door de chirurg vervolgd. Met de introductie van adjuvante systemische therapie is een nieuwe situatie ontstaan. Adjuvante systemische therapie verbetert de ziektevrije overleving van patiënten na complete resectie van stadium III melanoom en maakt daarom deel uit van de standaardbehandeling in Nederland. De optimale follow-up voor patiënten met adjuvante systemische therapie staat nog niet vast. Daardoor zijn er landelijk grote verschillen in de frequentie van follow-up en de toepassing van aanvullende diagnostiek (laboratoriumonderzoek van biomarker S100-B, beeldvormende diagnostiek) tussen de verschillende specialisten en ziekenhuizen. Deze module beoogt hierin uniformiteit te brengen.

Het begrip follow-up is breder dan alleen nacontrole. Voor in situ en pT1a melanoom is de follow-up een eenmalige uitleg, terwijl tijdens de adjuvante systemische therapie naast de oncologische controle ook bijwerkingen worden opgespoord. In die situatie is monitoring een betere aanduiding. In deze module wordt met follow-up bedoeld alle handelingen die nodig zijn voor de nacontrole en monitoring.

Conclusies / Summary of Findings

LAAG GRADE	De melanoom specifieke mortaliteit na drie jaar follow-up lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
LAAG GRADE	Het aantal patiënten met een recidief na drie jaar follow-up lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
ZEER LAAG GRADE	De ziekte gerelateerde stress op patiënten lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. Echter de bewijskracht is zeer laag. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
ZEER LAAG GRADE	De impact van het event op patiënten lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. Echter de bewijskracht is zeer laag. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
ZEER LAAG GRADE	De kwaliteit van leven (mentale component) van patiënten lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. Echter de bewijskracht is zeer laag. De kwaliteit van leven (fysieke component) van patiënten lijkt lager te zijn bij het volgen van het conventionele follow-up schema en hoger bij het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. Echter de bewijskracht is zeer laag. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
GEEN GRADE	Er werden geen studies gevonden die effecten van verschillende follow-up schema's tijdens of na adjuvante systemische therapie vergeleken op de uitkomsten: overleving, recidiefkans, morbiditeit, psychosociale aspecten of kwaliteit van leven. <i>Bronnen: -</i>

Samenvatting literatuur

Follow-up schema

Deelvraag 1: Wat is de optimale frequentie en duur van follow-up bij patiënten met een stadium III melanoom?

Beschrijving studies

Follow-up schema's

De MELFO-studie onderzocht in een gerandomiseerd onderzoek de effecten van een gereduceerd, stadium specifiek follow-up schema voor patiënten met pathologisch stadium IB-IIC melanoom in Nederland. In totaal werden 180 personen met een pathologisch stadium IB-IIC melanoom (volgens American Joint Committee on Cancer, AJCC) verdeeld over een conventioneel follow-up schema (n=93) en een experimenteel schema (n=87). De conventionele follow-up groep volgde de follow-up zoals beschreven in de Nederlandse richtlijn en de experimentele volgde een gereduceerd schema dat werd afgestemd op het stadium van het melanoom. Een overzicht van de beide follow-up schema's is weergegeven in figuur 1. Patiënten met een leeftijd <18 of >85 jaar kwamen niet in aanmerking voor participatie. Ook patiënten die de Nederlandse taal niet vaardig waren of een andere maligniteit hadden werden geëxcludeerd van de studie. De volgende voor de werkgroep relevante uitkomstmaten werden meegenomen in de studie: mortaliteit, recidief en psychosociale aspecten (stress volgens de State-Trait Anxiety Inventory-State version, STAI-S; impact van het event met de IES-schaal) en kwaliteit van leven volgens de RAND-36 vragenlijst.

Recent is er een aanvullend artikel verschenen van de MELFO-studie waar er gekeken wordt naar de 5-jaars uitkomsten (Moncrieff, 2022) van zowel Nederlandse patiënten als Engelse patiënten. Deze uitkomsten laten zien dat ook na 5-jaar de uitkomstmaten niet verschillend zijn tussen de schema's en er in beide schema's een hoge mate van tevredenheid is (>97%).

Figuur 1. Jaarlijkse follow-up frequentie zoals onderzocht in de MELFO-studie.

Conventional follow-up schedule							Experimental follow-up schedule						
Years ^a	1	2	3	4	5	6–10	Years ^a	1	2	3	4	5	6–10
AJCC stage							AJCC stage						
IB	4	3	2	2	2		IB	1	1	1	1	1	1
IIA	4	3	2	2	2	1	IIA	2	2	1	1	1	1
IIB	4	3	2	2	2	1	IIB	3	3	2	1	1	1
IIC	4	3	2	2	2	1	IIC	3	3	2	1	1	1

NOTE: ^aAantal jaar na de primaire operatie; AJCC, American Joint Committee on Cancer;

Resultaten

Melanoom specifieke mortaliteit op drie jaar follow-up

Het aantal patiënten dat kwam te overlijden als gevolg van het melanoom was 6,5% in de groep patiënten die het conventionele follow-up schema volgde (6/93) en 8% in de groep patiënten die het experimentele follow-up schema volgde (7/87). Het verschil in melanoom specifieke mortaliteit op drie jaar follow-up was statistisch niet verschillend tussen beide groepen (p=0,777).

Recidief op drie jaar follow-up

Het aantal patiënten met een recidief was 16,1% in de groep patiënten die het conventionele follow-up schema volgde (15/93) en 11,5% in de groep patiënten die het experimentele follow-up schema volgde (10/87). Het verschil in het aantal patiënten met een recidief op drie jaar follow-up was statistisch niet verschillend tussen beide groepen ($p=0,397$).

Ziekte gerelateerde stress

De ziekte gerelateerde stress werd gemeten met de STAI-S, een 20-item vragenlijst die de emotionele staat van de patiënt evalueert. Items kunnen worden gescoord op een 4-puntsschaal variërend van 1 tot 4 (range 20-80). Hoe hoger de STAI-S score hoe hoger de ervaren stress. Het verschil in STAI-S score tussen beide groepen werd onderzocht middels een ANOVA-test. Repeated measures ANOVA laat geen statistisch significant verschil in STAI-S score zien tussen beide groepen ($F=0,2$; $p=0,66$).

Impact van het event

De impact van het melanoom op het dagelijks leven werd onderzocht met de Impact of Event Scale (IES). Deze schaal kent 15 items waarop de impact van het melanoom op het dagelijks leven werd geëvalueerd (range 0-75), met hogere scores die corresponderen met hogere stress response symptomen. Het verschil in IES score tussen beide groepen werd onderzocht middels een ANOVA-test. Repeated measures ANOVA laat geen statistisch significant verschil in IES score zien tussen de groepen ($F=0,3$; $p=0,59$).

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven werd onderzocht met de RAND-36. De RAND-36 kent een fysiek component en een mentaal component. Het verschil in de RAND-36 score tussen beide groepen werd onderzocht middels een ANOVA-test. Repeated measures ANOVA laat geen statistisch significant verschil in RAND-36 (mentaal) score zien tussen de groepen ($F=0,004$; $p=0,95$), maar wel een significant verschil voor de RAND-36 (fysiek) score ($F=5,4$; $p=0,002$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur werd per uitkomstmaat geclassificeerd:

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat *melanoom specifieke mortaliteit op drie jaar follow-up* start op hoog vanwege het gerandomiseerde onderzoek en werd met twee niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten en slechts één publicatie (ernstige imprecisie). De bewijskracht van de literatuur is LAAG.

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat *recidief op drie jaar follow-up* start op hoog vanwege het gerandomiseerde onderzoek en werd met twee niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten en slechts één publicatie (ernstige imprecisie). De bewijskracht van de literatuur is LAAG.

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat *ziekte gerelateerde stress* start op hoog vanwege het gerandomiseerde onderzoek en werd met drie niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten en slechts één publicatie (ernstige imprecisie) en risico op bias (subjectieve karakter van de uitkomstmaat en blindering was niet mogelijk). De bewijskracht van de literatuur is ZEER LAAG.

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat *impact van het event* start op hoog vanwege het gerandomiseerde onderzoek en werd met drie niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten en slechts één publicatie (ernstige imprecisie) en risico op bias (subjectieve karakter van de uitkomstmaat en blinding was niet mogelijk). De bewijskracht van de literatuur is ZEER LAAG.

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat *kwaliteit van leven* start op hoog vanwege het gerandomiseerde onderzoek en werd met drie niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten en slechts één publicatie (ernstige imprecisie) en risico op bias (subjectieve karakter van de uitkomstmaat en blinding was niet mogelijk). De bewijskracht van de literatuur is ZEER LAAG.

Conclusies

LAAG GRADE	De melanoom specifieke mortaliteit na drie jaar follow-up lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
LAAG GRADE	Het aantal patiënten met een recidief na drie jaar follow-up lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
ZEER LAAG GRADE	De ziekte gerelateerde stress op patiënten lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. Echter de bewijskracht is zeer laag. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
ZEER LAAG GRADE	De impact van het event op patiënten lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIC melanoom. Echter de bewijskracht is zeer laag. <i>Bron: Deckers, 2020</i>

ZEER LAAG GRADE	De kwaliteit van leven (mentale component) van patiënten lijkt niet te verschillen tussen het conventionele follow-up schema en het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIIC melanoom. Echter de bewijskracht is zeer laag. De kwaliteit van leven (fysieke component) van patiënten lijkt lager te zijn bij het volgen van het conventionele follow-up schema en hoger bij het stadium-specifieke, gereduceerde follow-up schema bij patiënten met stadium IB-IIIC melanoom. Echter de bewijskracht is zeer laag. <i>Bron: Deckers, 2020</i>
----------------------------	---

GEEN GRADE	Er werden geen studies gevonden die effecten van verschillende follow-up schema's tijdens of na adjuvante systemische therapie vergeleken op de uitkomsten: overleving, recidiefkans, morbiditeit, psychosociale aspecten of kwaliteit van leven. <i>Bronnen: -</i>
-----------------------	---

Beeldvorming

Deelvraag 2: Wat is de toegevoegde waarde van beeldvorming bij patiënten met een stadium III melanoom?

Beschrijving studies

Beeldvorming tijdens adjuvante systemische therapie

Echografie

Er zijn geen onderzoeken naar de waarde van echografie tijdens adjuvante systemische therapie, tijdens surveillance na resectie of in de follow-up na adjuvante systemische therapie van stadium III melanoom. Daarom wordt de beschikbare literatuur voor de echografie in (re)stadiering van stadium III melanoom meegewogen. Echografie is een eenvoudig, goedkoop en veilig onderzoek dat bij melanoom vooral gebruikt wordt als aanvulling op het lichamelijk onderzoek. Hoewel de sensitiviteit voor detectie van lymfekliermetastasen bij een primair melanoom gering is (20%), is het wel behulpzaam bij beoordelen van palpabele klieren (in combinatie met cytologische punctie) of bij het beoordelen van dieper gelegen klieren (Dinnes, 2019).

PET/CT vs ceCT

Er zijn slechts 2 studies die de waarde van PET/CT tijdens adjuvante systemische therapie hebben onderzocht (Jaeger, 2022; Stahlie, 2020). In deze studies heeft PET/CT meerwaarde in het detecteren van recidief voorafgaand aan start adjuvante systemische therapie en binnen 6 maanden na starten van adjuvante systemische therapie. Het betreft echter relatief kleine patiënten aantallen, 1 studie is retrospectief en is er niet vergeleken met ceCT.

Alhoewel op basis van de huidige literatuur gesuggereerd wordt dat PET/CT een hoge sensitiviteit heeft voor het detecteren van recidief tijdens surveillance na resectie, voorafgaand aan adjuvante systemische therapie en vroegtijdig tijdens adjuvante systemische therapie, is de bewijsvoering beperkt en in deze setting niet vergeleken met ceCT. Daarom wordt ook beschikbare literatuur voor de restadiering van stadium IIIB en IIIC

melanoom meegewogen. Hieruit komt voort dat PET/CT met diagnostische CT thorax een vergelijkbare of mogelijk betere sensitiviteit lijkt te hebben dan ceCT hals-thorax-abdomen. Op basis van deze literatuur is echter geen eenduidig advies te geven over de meest geschikte beeldvorming.

Beeldvorming tijdens follow-up na adjuvante systemische therapie

Er is 1 (niet systematisch) review gevonden over beeldvorming bij surveillance voor detectie van metastasen bij high-risk melanoom (Freeman, 2019). Dit review bespreekt tevens de noodzaak van vroege recidiefdetectie en implicaties voor op waarde gebaseerde klinische besluitvorming, nabestaandenzorg en multidisciplinair patiëntmanagement.

In dit review van Freeman (2019) worden vier studies aangehaald, waarin PET/CT onderzocht is als surveillance bij patiënten na resectie van high-risk melanoom (Lim, 2018; Lewin, 2018; Leon-Ferre, 2017; Madu, 2017). Daarnaast werden 4 aanvullende studies gevonden over de diagnostische accuratesse en klinische impact van PET/CT voor het diagnosticeren van recidief in stadium III na complete resectie (surveillance) en tijdens adjuvante behandeling (Jaeger, 2022; Stahlie, 2020; Andersen, 2022; Koskivuo, 2016). Er zijn geen studies gevonden over de waarde van PET/CT of ceCT bij follow-up na adjuvante systemische therapie.

Lim (2018) includeerde 173 high-risk stadium II/III patiënten met melanoom in hun retrospectieve multicenter analyse, echter hiervan werd in de meeste patiënten (89%) ceCT gebruikt als surveillance en in 11% PET/CT. De studie van Jaeger (2022) onderzocht ook in stadium IIB (n=56), IIC (n=54) en IIIA (n=48) retrospectief de waarde van surveillance PET/CT en concludeerden dat in deze patiëntenpopulatie de PPV overall laag is (32%, 95%CI 11%-53%) met een hoog aantal fout positieven (Jaeger, 2022)

Lewin (2018) onderzocht radiologische surveillance met PET/CT in 170 patiënten (Stadium IIIA:34, IIIB:93, IIIC:43). PET/CT detecteerde recidief in 65 (38%) patiënten, waarvan 45 (69%) asymptomatisch. Sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PPV) en negatief voorspellende waarde (NPV) was hoger voor stadium IIIB/C patiënten dan voor stadium IIIA patiënten (Stadium IIIA: 45%, 81%, 55%, 74%, Stadium IIIB: 73%, 89%, 83%, 82%, Stadium IIIC: 79%, 89%, 88%, 80%). Een negatieve PET na 18 maanden had NPV's van 80%-84% voor echte niet-recidief op enig moment in de 47 maanden durende (mediane) follow-up periode. Van de patiënten met recidief ondergingen 33 (52%) potentieel curatieve resectie en 10 (16%) bleven ziektevrij na 24 maanden (mediaan). Lewin (2018) concludeert dat substadium specifieke PET/CT bij stadium III melanoom de meeste asymptomatische recidieven detecteert en wordt geassocieerd met een hoge mate van detectie van reseceerbare en mogelijk geneesbare ziekte bij recidief.

Leon-Ferre (2017) evalueerde surveillance PET/CT bij patiënten met gereseceerd stadium III-IV melanoom voor de detectie van klinisch occulte recidieven die in aanmerking komen voor in opzet curatieve behandeling. Er werden retrospectief 299 compleet gereseceerde stadium III/IV patiënten met melanoom geïnccludeerd, die ten minste 1 PET/CT hebben ondergaan binnen een jaar na operatie. In 162 (54%) patiënten werd recidief vastgesteld (locoregionaal: 77 (48%), afstandsmetastasen: 85 (52%)), waarvan in 98 (60%) patiënten asymptomatisch. Hiervan konden 65 (66%) patiënten behandeld worden met in opzet curatieve therapie. 90% van alle recidieven werd ontdekt binnen 2.8 jaar. PET/CT had een hoge sensitiviteit

(88%, 95% CI = 79.94–93.31%), specificiteit (90%, 95% CI = 88.56–91.56%), en NPV (99%, 95% CI = 98.46–99.52%). Echter, de PPV was slechts 37% (95% CI = 31.32–43.68%), waardoor histologische bevestiging van PET-positieve bevindingen belangrijk blijft.

Koskivuo (2016) includeerden retrospectief 110 asymptomatische patiënten met klinisch lokaal American Joint Committee on Cancer (AJCC) stadium IIB-IIIB melanoom en die surveillance PET/CT hadden ondergaan na een gemiddeld interval van zeven maanden na de eerste operatie. Bij 45 patiënten (41%) werd recidief gevonden met PET/CT. Bij 11 asymptomatische patiënten (10%) werd occulte ziekte gedetecteerd met een enkele PET/CT. In zeven (64%) van hen was een positieve PET/CT van grote invloed op behandelstrategie. Bij 34 (31%) patiënten werd een recidief gedetecteerd mediaan 19 maanden na negatieve PET/CT-scan. Bij 50 patiënten (45%) was de PET/CT-bevinding echt negatief. Bij 15 patiënten (14%) was de scan fout-positief, wat leidde tot aanvullende behandeling of herhaalde beeldvorming. PET/CT kon 24% van alle recidieven bij asymptomatische patiënten met melanoom in een vroeg stadium van de follow-up detecteren, maar een vroege detectie van occulte metastasen verbeterde de overleving niet.

Stahlie (2022) onderzocht prospectief in twee verschillende cohorten de waarde PET/CT in het detecteren van recidief na complete resectie van high-risk melanoom. Cohort 1 was een uitgebreid cohort van de studie van Madu (2017) en includeerde 35 stadium IIB- of IIIC-patiënten met melanoom, die een surveillanceprotocol met PET/CT volgden na volledige chirurgische resectie. Cohort 2 omvatte 42 stadium IIB, IIIC of IIID (8e AJCC) patiënten met melanoom, die adjuvante systemische therapie kregen na volledige chirurgische resectie. Een screening PET/CT werd uitgevoerd binnen 12 weken na volledige chirurgische resectie en vóór aanvang van adjuvante systemische therapie, gevolgd door daaropvolgende ceCT of PET/CT tijdens adjuvante systemische therapie. In cohort 1 (mediane follow-up: 33 maanden) ontwikkelden 12 patiënten (34,3%) een recidief gedetecteerd door middel van PET/CT, waarvan 7 (20%) werden gedetecteerd met de eerste scan na 6 maanden. De sensitiviteit en specificiteit waren respectievelijk 92,3% en 100%. In cohort 2 werd recidief vermoed op negen screening PET/CT scans (21,4%), waarvan vier (9,5%) terecht positief. Een negatieve screening PET/CT bleek niet voorspellend voor het niet ontwikkelen van recidief tijdens adjuvante systemische therapie (8 patiënten, 21.1%). Zes (75%) van deze recidieven zich ontwikkelde binnen 6 maanden na het starten van adjuvante systemische therapie. Stahlie (2022) concludeerde dat PET/CT waardevol kan zijn om recidief in stadium III melanoom op te sporen, zelfs kort na de operatie en dat een surveillance PET/CT-protocol na de operatie of een screening PET/CT vóór adjuvante systemische therapie kan worden overwogen.

Laboratorium onderzoek S-100B

Deelvraag 3: Wat is de plaats van S-100B bepalingen bij de follow-up/monitoring van een stadium III melanoom?

Beschrijving studies

S-100B

Er werden zes studies gevonden waarin de diagnostische waarde van S-100B werd onderzocht (Deckers, 2019; Deckers, 2020; Ertekin, 2020; Kruijff, 2009; Strobel, 2007).

De studie van Deckers (2019) includeerde 100 stadium III patiënten met melanoom in follow-up na curatieve lymfeklierdissectie. Vervolgbezoeken omvatten lichamelijk onderzoek en S-100B laboratoriumonderzoek. Een

PET/CT-scan werd uitgevoerd bij verdenking van klinische symptomen en/of bij verhoogde S-100B. In de follow-up hadden 13/100 patiënten een verhoogde S-100B zonder klinische symptomen, van wie 7 patiënten (54%) daadwerkelijk ziektebewijs vertoonden na evaluatie middels een PET/CT-scan. Zesentwintig patiënten (26%) hadden klinische symptomen maar een normale S-100B; waarbij bij 20 patiënten (77%) metastasen werden aangetoond met een PET/CT-scan. In totaal hadden 3 patiënten zowel klinische symptomen als een verhoogde S-100B; bij al deze patiënten bevestigde PET/CT metastasen (100%). In totaal bevestigde een PET/CT-scan uitzaaiingen bij 30 van de 42 patiënten (71%). In zeven recidieven werd een verhoogd S-100B gevonden; 10% van alle patiënten zonder klinische symptomen in de follow-up; 23% van alle patiënten met een recidief. De belangrijkste conclusie t.a.v. de follow-up van stadium III patiënten met melanoom is dat S-100B niet in staat is om een recidief melanoom te detecteren in de follow-up.

Deckers (2020) onderzocht de associatie tussen biomarker S-100B en de PET-afgeleide beoordelingen in stadium IV melanoom. De belangrijkste bevinding was dat van de 52 patiënten met nieuw gediagnosticeerd stadium IV melanoom de biomarker S-100B was verhoogd bij 37 (71%) patiënten ten tijde van de eerste diagnose van stadium IV-ziekte.

Ertekin (2020) beschrijft een retrospectief cohortonderzoek waarin 289 patiënten met stadium IIB, IIC en III melanoom werden gevolgd volgens een intensief protocol waarbij elke 3-6 maanden serum S-100B spiegels werden onderzocht en vergeleken met de referentiestandaard (metastasen bevestigd met beeldvorming of histologie). In totaal werden 289 van de patiënten gedurende 44 maanden gevolgd waarvan 45% metastasen ontwikkelde. Tijdens de onderzoeksperiode hadden 129 patiënten een recidief, waarvan 46 (36%) verhoogde waarden van S-100B vertoonden op het moment van terugval. Ertekin (2020) concludeert dat tijdens follow-up van hoog-risico patiënten met melanoom stijgende serum-S-100B-waarden een aanwijzing kunnen zijn voor ziekteprogressie.

Kruijff (2009) onderzocht de rol van S-100B bij stadium III patiënten met melanoom, bevestigd met PET/CT, met palpabele lymfekliermetastasen waarvoor lymfeklierdissectie. In totaal werden 56 patiënten geïnccludeerd. Preoperatieve verhoging van S-100B werd gevonden bij 27 patiënten (48%).

De studie van Strobel (2007) onderzocht de waarde van de tumormarker S-100B in vergelijking met PET/CT bij patiënten behandeld voor melanoommetastasen. Bij 41 patiënten met bewezen melanoommetastasen werden S-100B-analyses en PET/CT scans uitgevoerd. Bij 15/41 patiënten (37%) waren S-100B-waarden normaal voor en na therapie. Bij 26/41 patiënten was S-100B geschikt voor beoordeling van de therapierespons. PET/CT was geschikt voor responsbeoordeling bij alle patiënten. Een volledige overeenkomst tussen S-100B en PET/CT-beoordeling werd bereikt in 22 van 26 patiënten. Bij een derde van patiënten met metastasen was de S-100B-tumormarker niet geschikt voor therapiebeoordeling en bleven beeldvormende technieken noodzakelijk.

Deelvraag 4 en 5 wordt niet beantwoord met literatuur

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (deelvraag):

Deelvraag 1:

Wat is de optimale frequentie en duur van follow-up bij patiënten met een stadium III melanoom?

PICO-criteria

P: patiënten met melanoom;

I: kort follow-up schema;

C: lang follow-up schema;

O: overleving, recidiefkans, morbiditeit, psychosociale aspecten en kwaliteit van leven.

Deelvraag 2:

Wat is de rol van beeldvorming bij patiënten met een stadium III melanoom?

PICO-criteria

P: patiënten met stadium IIIA, IIIB, IIIC en IV melanoom;

I: diagnostisch instrument contrast-enhanced CT (ceCT), FDG PET/lage dosis non-ceCT (PET/CT), MRI of echografie;

C: andersoortige beeldvormingstechnieken (ceCT, PET/CT, MRI of echografie);

R: actieve surveillance;

O: diagnostische accuratesse: sensitiviteit, specificiteit, negatief voorspellende waarde, positief voorspellende waarde, oppervlakte onder de receiver operating curve (ROC).

Deelvraag 3:

Wat is de plaats van laboratoriumonderzoek (m.n. S-100B bepalingen) bij de follow-up van patiënten met een stadium III melanoom?

Voor deze deelvraag is geen PICO opgesteld

Deelvraag 4:

Hoe wordt voldaan aan de behoefte voor aandacht voor psychosociale problemen, andere nazorg en kwaliteit van leven tijdens de follow-up bij patiënten met een stadium III melanoom?

Voor deze deelvraag is geen systematisch literatuursearch verricht

Deelvraag 5:

Waar vindt de follow-up plaats bij patiënten met een stadium III melanoom?

Voor deze deelvraag is geen systematisch literatuursearch verricht

Indien relevant wordt er een onderscheid gemaakt in de volgende patiëntengroepen:

1. Patiënten met een stadium III melanoom, zonder adjuvante systemische therapie:

- Stadium IIIA melanoom zonder indicatie voor adjuvante systemische therapie (met een metastase in de schildwachtklier ≤ 1 mm)

- Stadium IIIB en IIIC melanoom met contra-indicatie voor immuuntherapie
- Stadium III melanoom waarbij patiënt zelf afziet van adjuvante systemische therapie

2. Patiënten met een stadium III melanoom tijdens adjuvante systemische therapie

3. Patiënten met een stadium III melanoom na adjuvante systemische therapie

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving en recidiefkans voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten en morbiditeit, psychosociale aspecten, kwaliteit van leven en kosten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 31-08-2020 met relevante zoektermen gezocht naar follow-up schema's bij patiënten met een melanoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1028 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: patiënten met melanoom, follow-up en primair vergelijkend onderzoek op basis van een RCT. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 48 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 40 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), er werd één studie definitief geselecteerd voor de uitwerking van de literatuur.

Resultaten

Voor het beantwoorden van deelvraag 1 werd er één studie opgenomen in de literatuuranalyse (Deckers, 2020). Deze studie onderzocht het effect van twee verschillende follow-up schema's bij patiënten met stadium IB-IIIC melanoom. De resultaten van deze studie zijn goed toepasbaar op patiënten met een stadium III melanoom (best available evidence), met name omdat de recidiefkans bij de stadium IIC patiënten vergelijkbaar is aan de recidiefkans bij stadium IIIA en B (Luke, 2022).

Voor het beantwoorden van deelvraag 2 werd er geen vergelijkend onderzoek gevonden. Om deze vraag te kunnen beantwoorden, is gebruik gemaakt van een Cochrane review (Dinnes, 2019). Dit is het enige overzichtsartikel over de diagnostische accuratesse van verschillende beeldvormende technieken voor primaire stadiëring melanoom en bij stadiëring van recidief.

Voor het beantwoorden van deelvraag 3 werden zes studies gevonden waarin de diagnostische waarde van S-100B werd onderzocht (Deckers, 2019; Deckers, 2020; Ertekin, 2020; Kruijff, 2009; Strobel, 2007).

Voor het beantwoorden van deelvraag 4 en 5 is er geen systematisch literatuursearch verricht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 01-10-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Andersen JAS, Spatzek AD, Vilstrup MH, Grupe P, Hess S, Holdgaard PC, Bastholt L, Gerke O, Hildebrandt MG. The diagnostic accuracy and clinical impact of FDG-PET/CT follow-up for patients on adjuvant immunotherapy for high-risk malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jun;49(7):2342-2351. doi: 10.1007/s00259-022-05704-0. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35129651.
- 2 - Deckers EA, Hoekstra-Weebers JEHM, Damude S, Francken AB, Ter Meulen S, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. The MELFO Study: A Multicenter, Prospective, Randomized Clinical Trial on the Effects of a Reduced Stage-Adjusted Follow-Up Schedule on Cutaneous Melanoma IB-IIIC Patients-Results After 3 Years. *Ann Surg Oncol*. 2020 May;27(5):1407-1417. doi: 10.1245/s10434-019-07825-7. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31535302; PMCID: PMC7138761.
- 3 - Deckers EA, Kruijff S, Brouwers AH, van der Steen K, Hoekstra HJ, Thompson JF, Vázquez García D, Wevers KP. The association between active tumor volume, total lesion glycolysis and levels of S-100B and LDH in stage IV melanoma patients. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Nov;46(11):2147-2153. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.011. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32819759.
- 4 - Deckers EA, Wevers KP, Muller Kobold AC, Damude S, Vrielink OM, van Ginkel RJ, Been LB, van Leeuwen BL, Hoekstra HJ, Kruijff S. S-100B as an extra selection tool for FDG PET/CT scanning in follow-up of AJCC stage III melanoma patients. *J Surg Oncol*. 2019 Nov;120(6):1031-1037. doi: 10.1002/jso.25682. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31468535; PMCID: PMC6851671.
- 5 - Dinnes J, Ferrante di Ruffano L, Takwoingi Y, Cheung ST, Nathan P, Matin RN, Chuchu N, Chan SA, Durack A, Bayliss SE, Gulati A, Patel L, Davenport C, Godfrey K, Subesinghe M, Traill Z, Deeks JJ, Williams HC; Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group. Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 1;7(7):CD012806. doi: 10.1002/14651858.CD012806.pub2. PMID: 31260100; PMCID: PMC6601698.
- 6 - Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Konto C, Hoos A, de Pril V, Gurunath RK, de Schaetzen G, Suciu S, Testori A. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):522-30. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1. Epub 2015 Mar 31. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):e262. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):e223. PubMed PMID: 25840693.
- 7 - Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suciu S, Testori A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1845-1855. Epub 2016 Oct 7. PubMed PMID: 27717298; PubMed Central PMCID: PMC5648545.
- 8 - Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suciu S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357. Epub 2018 Apr 15. PubMed PMID: 29658430.
- 9 - Ertekin SS, Podlipnik S, Ribero S, Molina R, Rios J, Carrera C, Malvey J, Puig S. Monthly changes in serum levels of S100B protein as a predictor of metastasis development in high-risk melanoma patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jul;34(7):1482-1488. doi: 10.1111/jdv.16212. Epub 2020 Feb 21. PMID: 31967695.
- 10 - Freeman M, Laks S. Surveillance imaging for metastasis in high-risk melanoma: importance in individualized patient care and survivorship. *Melanoma Manag*. 2019 Apr 18;6(1):MMT12. doi: 10.2217/mmt-2019-0003. PMID: 31236204; PMCID: PMC6582455.
- 11 - Jaeger ZJ, Williams GA, Chen L, Mhlanga JC, Cornelius LA, Fields RC. 18 F-FDG positron emission tomography-computed tomography has a low positive predictive value for detecting occult recurrence in asymptomatic patients with high-risk Stages IIB, IIC, and IIIA melanoma. *J Surg Oncol*. 2022 Mar;125(3):525-534. doi: 10.1002/jso.26737. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34741547; PMCID: PMC8799500.
- 12 - Koskivuo I, Kemppainen J, Giordano S, Seppänen M, Veräjänkorva E, Vihinen P, Minn H. Whole body PET/CT in the follow-up of asymptomatic patients with stage IIB-IIIB cutaneous melanoma. *Acta Oncol*. 2016 Nov;55(11):1355-1359. doi: 10.1080/0284186X.2016.1213879. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27553064
- 13 - Kruijff S, Bastiaannet E, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Detection of melanoma nodal metastases; differences in detection

- between elderly and younger patients do not affect survival. *Ann Surg Oncol*. 2010 Nov;17(11):3008-14. doi: 10.1245/s10434-010-1085-1. Epub 2010 May 5. PMID: 20443146; PMCID: PMC2950925.
- 14 - Leon-Ferre RA, Kottschade LA, Block MS, McWilliams RR, Dronca RS, Creagan ET, Allred JB, Lowe VJ, Markovic SN. Association between the use of surveillance PET/CT and the detection of potentially salvageable occult recurrences among patients with resected high-risk melanoma. *Melanoma Res*. 2017 Aug;27(4):335-341. doi: 10.1097/CMR.0000000000000344. PMID: 28296712.
- 15 - Lewin J, Sayers L, Kee D, Walpole I, Sanelli A, Te Marvelde L, Herschtal A, Spillane J, Gyorki D, Speakman D, Estall V, Donahoe S, Pohl M, Pope K, Chua M, Sandhu S, McArthur GA, McCormack CJ, Henderson M, Hicks RJ, Shackleton M. Surveillance imaging with FDG-PET/CT in the post-operative follow-up of stage 3 melanoma. *Ann Oncol*. 2018 Jul 1;29(7):1569-1574. doi: 10.1093/annonc/mdy124. PMID: 29659679.
- 16 - Lim KHJ, Spain L, Barker C, Georgiou A, Walls G, Gore M, Turajlic S, Board R, Larkin JM, Lorigan P. Contemporary outcomes from the use of regular imaging to detect relapse in high-risk cutaneous melanoma. *ESMO Open*. 2018 Feb 24;3(2):e000317. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000317. PMID: 29531842; PMCID: PMC5844377
- 17 - Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539. Epub 2017 Sep 10. PubMed PMID: 28891408.
- 18 - Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539. Epub 2017 Sep 10. PubMed PMID: 28891408.
- 19 - Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, de la Cruz Merino L, Khatkhat MA, Schadendorf D, Long GV, Ascierto PA, Mandalà M, De Galitiis F, Haydon A, Dummer R, Grob JJ, Robert C, Carlino MS, Mohr P, Poplepovic A, Sondak VK, Scolyer RA, Kirkwood JM, Chen K, Diederichs SJ, Ahsan S, Ibrahim N, Eggermont AMM; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35367007.
- 20 - Madu MF, Timmerman P, Wouters MWJM, van der Hiel B, van der Hage JA, van Akkooi ACJ. PET/CT surveillance detects asymptomatic recurrences in stage IIIB and IIC melanoma patients: a prospective cohort study. *Melanoma Res*. 2017 Jun;27(3):251-257. doi: 10.1097/CMR.0000000000000347. PMID: 28225434.
- 21 - Moncrieff MD, Bastiaannet E, Underwood B, Francken AB, Garioch J, Damude S, Heaton M, Deckers EA, Patel N, Hoekstra-Weebers JE, Hoekstra HJ. Follow-up Schedule for Patients With Sentinel Node-negative Cutaneous Melanoma (The MELFO Study): An International Phase III Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2022 Oct 1;276(4):e208-e216. doi: 10.1097/SLA.00000000000005621. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35866644.
- 22 - Stahlie EHA, van der Hiel B, Stokkel MPM, Schrage YM, van Houdt WJ, Wouters MW, van Akkooi ACJ. The use of FDG-PET/CT to detect early recurrence after resection of high-risk stage III melanoma. *J Surg Oncol*. 2020 Dec;122(7):1328-1336. doi: 10.1002/jso.26155. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32783266.
- 23 - Strobel K, Skalsky J, Kalff V, Baumann K, Seifert B, Joller-Jemelka H, Dummer R, Steinert HC. Tumour assessment in advanced melanoma: value of FDG-PET/CT in patients with elevated serum S-100B. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Sep;34(9):1366-75. doi: 10.1007/s00259-007-0403-8. Epub 2007 Mar 28. PMID: 17390135.
- 24 - Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10. PubMed PMID: 28891423.
- 25 - Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV

Melanoma. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10. PubMed PMID: 28891423.

Melanoom - Nazorg en nacontrole

Uitgangsvraag

Wat wordt verstaan onder nazorg en nacontrole voor patiënten die zijn behandeld voor melanoom?

Aanbeveling

Bij "Onderbouwing" worden de begrippen nader toegelicht. De nadere invulling van nazorg en nacontrole wordt besproken in diverse submodules.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Achtergrond

In de praktijk zijn de begrippen nacontrole, nazorg en follow-up niet altijd duidelijk van elkaar te onderscheiden. In het rapport van de Gezondheidsraad 'Nacontrole in de oncologie' worden de begrippen nazorg en nacontrole gedefinieerd (Gezondheidsraad, 2007). In dit hoofdstuk worden de drie elementen van nazorg gehanteerd zoals gedefinieerd door de Gezondheidsraad.

'Nazorg' wordt door de Gezondheidsraad gedefinieerd als een essentieel onderdeel van de individuele patiëntenzorg tijdens en na behandeling voor kanker. Het behelst drie elementen: voorlichting, begeleiding, ingaan op klachten en symptomen, signaleren van directe of late effecten van ziekte en behandeling en aandacht voor sociale gevolgen, detectie van nieuwe manifestaties van de primair behandelde kanker of nieuwe daarmee geassocieerde maligniteiten, evaluatie van het medisch handelen en de gevolgen daarvan. Nazorg is ook voorzorg. Fysieke en psychosociale gevolgen van kanker en de behandeling daarvan kunnen reeds direct na diagnose en tijdens de behandeling optreden. Tijdige behandeling van klachten door vroegsignalering startend direct na diagnose kan ziektelast verminderen en erger voorkomen. Het initiatief voor een contact kan zowel uitgaan van de arts als van de patiënt. Nazorg heeft als eerste doel om ziektelast te beperken door verbetering van de kwaliteit van leven en verlenging van de levensduur.

'Nacontrole' wordt door de Gezondheidsraad gedefinieerd als de programmatische aanpak van nazorg, die bestaat uit terugkerende contacten tussen de patiënt en zijn behandelaren en die verband houdt met de behandelde vorm van kanker. Dit hoofdstuk is gebaseerd op de richtlijnen Herstel na Kanker (IKNL, 2011), Detecteren behoefte psychosociale zorg (IKNL, 2010) en Oncologische revalidatie (IKNL, 2011). Voor deze richtlijnen zie de website www.oncoline.nl.

De nazorg en nacontrole bij melanoom is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Detectie nieuwe kankermanifestaties
- Gevolgen en aanpak 1e jaar
- Evaluatie medisch handelen
- Zwangerschap, hormonale anticonceptiva en hormonale substitutiemiddelen

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Melanoom - Gevolgen en aanpak 1e jaar

Uitgangsvraag

Wat zijn de mogelijke vroege en late gevolgen van behandeling van melanoom in het eerste jaar na behandeling en hoe daar mee om te gaan?

Aanbeveling

Nacontrole, medisch inhoudelijk

Er wordt geadviseerd om in het bijzonder aandacht te besteden 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 waar regionale lymfeklieren zich meest waarschijnlijk kunnen bevinden wordt gepalpeerd [Roozendaal 2000 (1)] Bij dubieuze bevindingen bij lichamelijk onderzoek kan men de diagnostiek uitbreiden met echografie en dunne naaldpunctie van een verdacht ruimte-innemend proces voor cytologisch onderzoek (zie verder module Diagnostiek - Systemische ziekte).

Individueel nazorgplan

Geadviseerd wordt om het nazorgplan van de patiënt met een dik melanoom (stadium IB en hoger) op te nemen in elektronische databases en dossiers en te gebruiken voor interdisciplinaire overdracht, o.a. naar de huisarts en de patiënt een kopie van het nazorgplan te geven.

Zie "Format nazorgplan melanoom" bij Aanverwant.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De Gezondheidsraad (2007) concludeert dat veel patiënten na een, in opzet, curatieve behandeling voor kanker met klachten kampen. Deze klachten kunnen beperkt dan wel uitgebreid zijn, zowel van lichamelijke als psychische aard zijn, en vroeg dan wel later optreden. Het gaat hierbij veelal om lichamelijke gevolgen die duidelijk verbonden zijn aan de specifieke aard van de kanker, de behandeling, psychosociale problemen en algemene klachten.

Algemene problemen kunnen zijn op het gebied van relaties met partner en gezin, sociale contacten, problemen met maatschappelijke participatie, arbeidsparticipatie en financiële problemen.

Vroege gevolgen

Vroege gevolgen zijn die gevolgen die de patiënt direct na diagnose en tijdens behandeling of in de eerste periode (tot één jaar) na de behandeling ervaart. De Gezondheidsraad stelt dat tijdige behandeling door vroege signalering de ziektelast van vroege gevolgen kan verminderen. De zorg met betrekking tot vroege gevolgen valt primair onder de verantwoordelijkheid van de behandelend specialist. Uiteraard kunnen hierbij andere hulpverleners ingeschakeld worden.

De operaties die worden uitgevoerd, zijn in veel gevallen 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.

Voorbeelden van vroege gevolgen bij de behandeling van melanoom zijn pijn aan de wond of jeuk aan het litteken. Bij aanvullende chirurgie zoals de schildwachtklieprocedure of een regionale lymfklierdissectie worden genoemde vroege gevolgen af en toe gezien. Ernstige complicaties komen nauwelijks voor indien alleen een re-excisie van het primaire melanoom is verricht. Na een schildwachtklieprocedure kunnen er postoperatieve complicaties optreden, zoals wondinfectie, seroom, lymfefistel, haematoom, neuropraxie of cutaan gevoelsverlies [Jansen, Nieweg 2000]. Soms treden er complicaties op met vervelende gevolgen op lange termijn. Na de definitieve excisie kan het een jaar duren voordat het litteken geheel rustig is geworden. Dan kan pas na een jaar de balans worden opgemaakt van functionele en cosmetische bezwaren.

<i>Lichamelijk</i>	<i>Psychisch</i>	<i>Sociaal</i>
wondinfectie	vermoeidheid	relaties partner, gezin
seroma	concentratie	
lymfefistel	angst, depressie	
lymfoedeem	woede	
haematoma	verdriet	arbeidsparticipatie, werkhervatting
neuropraxie		
cutaan gevoelsverlies		
vermoeidheid/conditie		
Beperking algemene dagelijkse levensverrichtingen	twijfel over prognose	

Late gevolgen

Late gevolgen zijn die gevolgen die nog niet bestaan of nog geen klachten geven bij het einde van het behandeltraject. Zolang onduidelijk is of de detectie van deze late gevolgen in een asymptomatische fase voor de patiënt gezondheidswinst oplevert, bestaat er onvoldoende rechtvaardiging om alle patiënten langdurig onder controle te houden. Het is van belang de patiënt en zijn huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen te geven en hoe daarmee om te gaan. De patiënt moet geïnformeerd worden bij welke zorgverlener hij bij het optreden van deze klachten terecht kan. Vooral in het geval van melanoom waar al snel twee of drie zorgverleners bij betrokken zijn, is duidelijkheid over wie de hoofdbehandelaar is van belang.

Voorbeelden van late gevolgen bij de behandeling van melanoom zijn lymfoedeem (van mild tot ernstig) of lymfefistel, hetgeen kan optreden na een schildwachtklieprocedure of een lymfklierdissectie.

Signalering

Nazorg begint met het systematisch signaleren van klachten. Een basisset van klachtensignalering dient bij elke patiënt standaard toegepast te worden. In de richtlijn 'Detecteren van behoefte aan psychosociale zorg' (IKNL, 2010) wordt een signaleringsinstrument (de Lastmeter) aanbevolen. Aanvullend kunnen signalerings- en diagnostische instrumenten worden ingezet voor specifieke klachten. Voor deze instrumenten wordt verwezen naar de richtlijn Oncologische revalidatie (IKNL, 2011).

Zelfmanagement

Hernieuwde tumoruitgroei wordt in de helft van de gevallen door de patiënt zelf opgemerkt [Jillella 1995, Garbe 2003 (2); Poo-Hwu, 1999; Ruark 1993; Baughan 1993; Hofmann 2002; DiFronzo 2001; Kittler 2002 (3)]. Uit één van deze onderzoeken 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 [Poo-Hwu, 1999]. In een tweede onderzoek werd echter een tegenovergestelde trend gevonden [Ruark 1993]. Twee andere onderzoeken lieten geen verschil zien [Baughan 1993; Hofmann 2002]. Ook een volgend primair melanoom wordt nogal eens door de patiënt ontdekt [Garbe 2003 (2)], waarbij de breslowdikte ongeveer de helft bedraagt van het eerste melanoom [DiFronzo 2001; Kittler 2002 (3)]. Wellicht kunnen patiënten hun recidief nog vroeger opsporen wanneer zij daartoe worden geïnstrueerd. Zorgprofessionals hebben de belangrijke taak de patiënt te ondersteunen in dit zelfmanagement. Informatie over diagnose en behandeling blijkt meestal goed voorhanden, maar informatie betreffende psychosociale gevolgen, gevolgen op langere termijn, leefstijl en financiële consequenties is vaak gebrekkig. Zorgverleners kunnen de besluitvorming van patiënten ondersteunen door het gebruik van nazorgplannen (zie aanverwante producten, Format nazorgplan melanoom) en verwijzingen naar betrouwbare bronnen voor informatie (bijvoorbeeld patiëntenfolder Stichting Melanoom en van KWF) [Hoffman 2006]. Bij de patiëntenvereniging kan men terecht voor lotgenotencontact (www.stichtingmelanoom.nl).

Behandeling

Naast de standaardbegeleiding, zoals voorlichting, steun en advies bij zelfmanagement, zijn verschillende behandelingen voor specifieke lichamelijke, psychische en sociale gevolgen van kanker effectief gebleken. Indien zich lymfoedeem voordoet, dient de patiënt te worden verwezen naar een huidtherapeut voor lymfedrainage en eventueel aanmeten van een therapeutisch elastische kous. Naast behandeling van specifieke klachten zijn psychologische behandeling en oncologische revalidatie in te zetten bij klachten en ter verbetering van de kwaliteit van leven. In de richtlijn Oncologische revalidatie [IKNL, 2011], zijn beslisbomen opgenomen voor de verwijzing en revalidatie bij specifieke klachten. De blauwdruk Kanker en Werk [NVAB, 2009] geeft aanbevelingen voor arbeidsintegratie.

Heroverweging na een jaar

Gemiddeld genomen nemen algemene klachten en klachten van distress af in de loop van een tot twee jaar [Stanton 2006; Parker, 2007]. Het advies is dan ook om een jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de systematiek van signalering en nazorg ten aanzien van restklachten te heroverwegen en zo mogelijk af te sluiten. Zo nodig kan dit leiden tot een deelscenario: gedeeltelijke voortzetting van nazorg of tot verwijzing.

Individueel nazorgplan

Het advies van de Gezondheidsraad is om na afloop van de kankerbehandeling voor patiënten met melanomen stadium IB en hoger een nazorgplan te maken, dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen. Het nazorgplan bevat op zijn minst informatie over:

- lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling
- de wenselijkheid en inrichting van de nazorg
- het moment van heroverweging
- blijvende aandachtspunten

Het individuele nazorgplan is tumorspecifiek gemaakt voor melanoom en is rechts opgenomen bij de aanverwante producten.

Een herziening van het nazorgplan kan nodig zijn indien nieuwe gegevens bekend zijn over de (late) gevolgen van kanker en als zich nieuwe zorgvragen voordoen. Bijvoorbeeld het moment van heroverweging van de nazorg, een jaar na afronding van de primaire behandeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Roozendaal GK, Vries JDH de, Poll D van, et al. Sentinel nodes outside lymph node basins in melanoma patients. Br J Surg 2001;88:305-8.

2 - Garbe C, Radny P, Linse R, Dummer R, Gutzmer R, Ulrich J, et al. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. Ann Oncol. 2008 Jun;19(6):1195-201. Epub 2008 Feb 14.

3 - Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet oncol 2002; 3: 159-65.

Melanoom - Evaluatie medisch handelen

Uitgangsvraag

Hoe dient bij patiënten met (verdenking) op melanoom de medische zorg geëvalueerd te worden, zonder hen onnodig te belasten?

Aanbeveling

De kwaliteit van de medische zorg kan geëvalueerd worden onder voorwaarden en met expliciete voorlichting en toestemming van de patiënt.

De effectiviteit en kwaliteit van de oncologische zorg kan samen met de wetenschappelijke verenigingen en andere betrokken partijen op systematische wijze geëvalueerd worden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Het rapport van de Gezondheidsraad (1) (2007) beschrijft dat de evaluatie van de medische zorg vaak wordt genoemd als doelstelling van nazorg. Deze doelstelling komt de individuele patiënt slechts indirect ten goede. De kwaliteit van de medische zorg kan geëvalueerd worden onder voorwaarden. De richtlijn Herstellen na kanker [IKNL 2011] beveelt aan dat indien de nazorg benut wordt voor de evaluatie van het medisch handelen, dit enkel met expliciete voorlichting en informed consent van de patiënt kan gebeuren.

Daarbij wordt voor de evaluatie van het medisch handelen een systematische aanpak aanbevolen. Effectiviteit en kwaliteit van de oncologische zorg kan systematisch geëvalueerd worden samen met de wetenschappelijke verenigingen, betrokken partijen en beschikbare databases. Indicatoren om de kwaliteit van kankerzorg te toetsen en te verbeteren dienen op landelijk niveau gemaakt te worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

1 - Gezondheidsraad. Nacontrole in de oncologie. Doelen onderscheiden, inhoud onderbouwen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/10.

Melanoom - Zwangerschap, hormonale anticonceptiva en hormonale substitutiemiddelen

Uitgangsvraag

Wat zijn de adviezen rondom kinderwens en zwangerschap voor patiënten die voor melanoom behandeld zijn?

Aanbeveling

In "Onderbouwing" wordt nadere invulling gegeven aan kinderwens en zwangerschap na behandeling voor melanoom.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Melanomen die tijdens de zwangerschap ontstaan, zijn gemiddeld dikker dan die welke erbuiten optreden [Travers 1995 (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 [Mackie 1991 (2); Daryanani 2003 (3)]. Zwangerschap hoeft dan ook niet te worden ontraden. Hetzelfde geldt voor het gebruik van hormonale anticonceptiva en van hormonale substitutiemiddelen [Holly 1994 (4); Holly 1995 (5)].

De adviezen bij kinderwens van een patiënt (zowel van een vrouw als van een 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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;i: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

Melanoom - Palliatieve zorg

Uitgangsvraag

Wat wordt geadviseerd ten aanzien van de zorg aan patiënten met melanoom in de palliatieve fase?

Aanbeveling

In de palliatieve fase kan het detecteren van behoefte aan psychosociale zorg en het zo nodig verlenen van psychosociale zorg de kwaliteit van leven (ook doen) verbeteren. In de richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg (Nederlandse Vereniging Psychosociale Oncologie (NVPO), 2009) wordt een signaleringsinstrument (de Lastmeter) aanbevolen. Signalering van klachten dient bij voorkeur eens in de drie maanden plaats te vinden. Zie verder richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg. Om te bepalen of oncologische revalidatie een geschikte interventie is voor de patiënt met klachten kan de Lastmeter aangevuld worden met de Visual Analog Scale (VAS) vermoeidheidslijst en de Patiënt Specifieke Klachtenlijst (PSK). Er zijn speciale oncologische revalidatieprogramma's die gericht zijn op de ziektegerichte en symptoomgerichte fasen van palliatie. In het revalidatieprogramma staan de persoonlijke doelen en voorkeuren van de patiënt (en zijn naasten) centraal. Er kan gestreefd worden naar preventie en behandeling van symptomen enerzijds en optimaliseren van de kwaliteit van leven anderzijds. Het streven naar behoud van fysieke functies zoals traplopen kan hierin essentieel zijn. Voor patiënten die gaandeweg door progressieve ziekte „uit het programma vallen“ is het aan te raden een beperktere versie van het aanbod thuis te faciliteren om ook in de terminale fase van de effecten van bekrachtiging in wat nog wel kan (empowerment) te kunnen profiteren. Zie verder de richtlijn Oncologische revalidatie (IKNL 2010). Voor de richtlijnen palliatieve zorg zie www.pallialine.nl.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Melanoom - Organisatie van zorg inleiding

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Melanoom - Maximaal aanvaardbare wachttijden

Uitgangsvraag

Wat zijn de maximaal aanvaardbare wachttijden in het diagnostisch en therapeutisch traject voor patiënten van melanoom?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij verdenking door de huisarts op een melanoom de patiënt binnen twee weken gezien dient te worden door een dermatoloog of chirurg. De mate van verdenking is hierbij ook van belang, een overduidelijk/gevorderd melanoom moet binnen enkele dagen gezien worden door een dermatoloog of chirurg.

De werkgroep is van mening dat het gesprek over de diagnose bij voorkeur plaats dient te vinden binnen twee weken na de diagnostische excisie; indien eerder mogelijk is dit qua patiëntvriendelijkheid aan te bevelen.

De werkgroep is van mening dat de excisie en re-excisie (in combinatie met de schildwachtprocedure indien geïndiceerd) beide bij voorkeur plaats dienen te vinden binnen zes weken na het eerste bezoek, maar om psychologische redenen liefst eerder.

De werkgroep is van mening dat het signaleren van psychosociale zorgbehoeften/ zorgbehoeften (aanbeveler instrument de Lastmeter) plaats dient te vinden ongeveer zes weken na het gesprek over de diagnose maar ook kan samenvallen met het eerste follow-up bezoek na drie maanden. (Zie [richtlijn](#) Detecteren behoefte aan psychosociale zorg, www.oncoline.nl).

Aanvullende aanbevelingen voor patiënten met melanoom vanaf stadium III

De werkgroep is van mening dat er afspraken gemaakt dienen te worden over de taakverdelingen voor de nazorg, die geboden wordt in het ziekenhuis, de eerste- of derdelijns- instellingen.

De werkgroep is van mening dat er bij de afronding van de primaire behandeling voor de nazorg een vaste contactpersoon voor iedere patiënt aangesteld dient te worden en dat de patiënt de contactgegevens krijgt van deze contactpersoon. Breng de huisarts op de hoogte.

De werkgroep is van mening dat de patiënt geïnformeerd dient te worden over wie de vaste contactpersoon in de nazorg voor hem is. Zorg voor regelmatige (interdisciplinaire) overdracht van informatie, zeker ook naar de huisarts, bijv. via het nazorgplan van de patiënt.

Overwegingen

Stichting Melanoom heeft een document kwaliteitscriteria vanuit het patiënten perspectief opgesteld. Daarin staat vermeld dat patiënten met een verdachte moedervlek het liefst binnen vijf werkdagen gezien worden door een dermatoloog. Eén van de andere kwaliteitscriteria van Stichting Melanoom stelt dat huisartsen geen moedervlekken verwijderen. De werkgroep vindt dat huisartsen wel moedervlekken mogen verwijderen, mits dit volgens de richtlijn gebeurt en de huisarts het weefsel opstuurt voor histologisch onderzoek.

Het gesprek over de psychosociale gevolgen (onderzoek m.b.v. de Lastmeter) zou door een verpleegkundig specialist, dermatologieverpleegkundige of oncologieverpleegkundige gedaan kunnen worden.

Er wordt geadviseerd een individueel nazorgplan op te stellen voor patiënten met stadium IB en hoger (zie voorbeeld rechts bij de aanverwante producten).

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Melanoom - Multidisciplinair overleg (MDO) voor stadium III en IV melanoom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van het multidisciplinair overleg (MDO) bij diagnosticeren van melanoom?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat melanoom patiënten met stadium III en IV in een MDO dienen te worden besproken óf op een aparte multidisciplinaire werkgroep voor melanoompatiënten óf op de algemene oncologie bespreking, maar dan na raadplegen van een melanoomexpert werkzaam in een melanoom centrum. De bedoeling is om tot optimale behandelresultaten te komen en patiënten de mogelijkheid te geven mee te doen aan klinische trials.

De werkgroep is van mening dat de multidisciplinaire bespreking of algemene oncologiebespreking bij voorkeur plaatsvinden eenmaal per week en minimaal eenmaal per twee weken. Deze multidisciplinaire bespreking betreft de definitieve stadiëring, de bij het stadium passende keuze van behandeling alsook beslissingen die dienen te worden genomen ten aanzien van een (eventuele) vervolgbehandeling. Tijdens het MDO dient achtereenvolgens aan de orde te komen: algemene anamnese, speciële anamnese, lichamelijk onderzoek; aanvullend onderzoek: radiologie, laboratorium en eventueel PET en ander isotopenonderzoek (bijvoorbeeld botsintigrafie); beoordeling of nadere diagnostiek noodzakelijk is, indien dat van belang is voor de beslissing over de behandeling; de stadiëring, wanneer deze compleet is a) aanbevolen behandeling passend bij melanoom in het gevonden stadium, b) voorstel voor deze patiënt; eventuele afwijkingen van de behandelrichtlijn en redenen daarvoor c) relevant klinisch wetenschappelijk onderzoek en eventueel deelname daaraan.

De werkgroep is van mening dat bij het MDO in elk geval aanwezig dienen te zijn de behandelaar en alle relevante specialisten. Er dient altijd een (oncologisch) chirurg en een klinisch oncoloog aanwezig te zijn en bij voorkeur een oncologie verpleegkundige of verpleegkundig specialist, die (evt. in plaats van de behandelaar) voor de patiënt als casemanager kan optreden.

Overwegingen

Soms is in het MDO een KNO-arts of plastisch chirurg gewenst of zal de patiënt in een hoofd/hals team worden besproken. Soms is overleg met een radiotherapeut nodig. De huisarts van de patiënt wordt in principe uitgenodigd bij de bespreking aanwezig te zijn.

Het MDO voor patiënten met stadium III en IV vindt bij voorkeur plaats in of met een "melanoom expertisecentrum". Hierbij is teleconferencing mogelijk. Melanoomcentra voor gevorderd melanoom zouden de reeds bestaande centra kunnen zijn: de UMC's, Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis en Erasmus MC-Daniel den Hoed.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Melanoom - Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

Wat is te adviseren ten aanzien van de organisatie van zorg, communicatie en overdracht met het oog op doelmatigheid?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er afspraken gemaakt moeten worden over de taakverdelingen voor de nazorg, die geboden wordt in het ziekenhuis, de eerste- of derdelijns- instellingen. Overweeg een grotere rol van de huisarts in de nazorg.

De werkgroep is van mening dat ervoor gezorgd moet worden dat bij de afronding van primaire behandeling voor de nazorg een vaste contactpersoon voor iedere patiënt aangesteld wordt. Spreek dit multidisciplinair af in het team en met de huisarts.

De werkgroep is van mening dat de patiënt geïnformeerd moet worden over wie de vaste contactpersoon in de nazorg voor hem is. Leg dit vast in het nazorgplan voor de patiënt.

De werkgroep is van mening dat ervoor gezorgd moet worden dat er een regelmatige interdisciplinaire overdracht van informatie, zeker ook naar de huisarts, bijv. via het nazorgplan van de patiënt.

De werkgroep is van mening dat er bij de verbetering van de nazorg een herinrichting van het gehele oncologische zorgproces met het oog op doelmatigheid in overweging moet worden genomen.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Nazorg is samenwerken en coördinatie is vereist

Oncologische zorg is bij uitstek multidisciplinaire zorg, die voor de herstelfase deels vanuit de kliniek en deels in de eerste- of derdelijns- instellingen geboden wordt. Er blijkt geen eenduidig bewijs voor de beste taakverdeling (nazorg aangeboden door de specialist, een verpleegkundig specialist of huisarts) en aanpak in de nazorg (persoonlijke en telefonische consulten). De behoeften van patiënten blijken ook divers. KWF Kankerbestrijding pleit in het rapport 'Nazorg bij kanker: de rol van de eerstelijns' (2011) voor een grotere rol van de huisarts in de oncologische nazorg. De gedachte is dat voor de vele comorbiditeiten bij de (steeds ouder wordende) kankerpatiënt een generalistische aanpak boven een specialistische aanpak prevaleert.

De Gezondheidsraad geeft aan dat de nazorg na de behandeling wegens kanker beter moet worden gecoördineerd. Dit sluit aan bij de aanbevelingen van de Inspectie van de Gezondheidszorg voor de kwaliteit van de oncologische zorgketen [IGZ 2009 (1)]. De behandelaar en overige hulpverleners spreken bij de afronding van de tumorgerichte behandeling onderling en met de patiënt af wie de coördinatie van de

(continuïteit van) nazorg op zich neemt. Het nazorgplan voor de patiënt kan fungeren als middel voor de overdracht van zorg tussen de zorgverleners betrokken in de oncologische zorglijn.

Herinrichting biedt kansen

De Gezondheidsraad [2008] stelt dat er in de oncologische nazorg kansen zijn voor meer doelmatigheid door taakherschikking te combineren met een verandering in inrichting van het zorgproces.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2024

Laatst geautoriseerd : 13-08-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

1 - IGZ, rapport. Rapport van de Inspectie voor de Gezondheidszorg, Ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Zorgketen voor kankerpatiënten moet verbeteren. Onderzoek naar de kwaliteit van de oncologische zorgketen voor patiënten die worden behandeld met radiotherapie. Den Haag, maart 2009