



MELANOOM

1.1. Epidemiologie, screening en preventie

1.1.1. Epidemiologie

Melanoom vertegenwoordigt 10% van alle huidkankers maar is de meest agressieve vorm. De melanoomincidentie is in de 2^e helft van de 20^e eeuw spectaculair toegenomen met een verdubbeling van de incidentie elke 10 tot 20 jaar. Hierdoor was het één van snelst toenemende kanker bij de blanke bevolking

In vergelijking tot andere maligniteiten treft het melanoom vooral een jonge populatie (*Brochez 1999*). Volgens gegevens van het Nationaal Kankerregister behoort melanoom tot de top 5 van meest frequente kankers in de leeftijdsklasse 15-29 jaar en tot de top 3 in de leeftijdsklasse 30-44 jaar. In België zijn er jaarlijks ongeveer 3500 nieuwe diagnoses van melanoom. Ruim 85% van de melanomen wordt gediagnosticeerd in een vroegtijdig stadium met goede prognose (https://www.kanker.be/sites/default/files/stk_huidkanker_2021.pdf). Verdere stijging van het aantal nieuwe diagnoses worden verwacht in Europa / België tot 2050.

1.1.2. Risicofactoren

Risicofactoren zijn enerzijds verbonden aan endogene kenmerken waaronder fototype I en II (huidtypes die altijd/gemakkelijk verbranden en moeilijk/niet bruinen), het aantal naevi en het voorkomen van klinisch atypische naevi. Anderzijds spelen exogene factoren een rol, vooral ultraviolette (UV) straling.

1.1.3. Vroegtijdige opsporing

De prognose bij melanoom wordt in belangrijke mate bepaald door de dikte van de primaire tumor. Vroegtijdige detectie is dan ook van cruciaal belang. Een veranderende moedervlek – vooral geleidelijke vergroting en verdonkering – noodzaakt een medische evaluatie op korte termijn. Voor bepaalde risicogroepen kunnen dermatologen een jaarlijks huidonderzoek uitvoeren.

1.2. Diagnostische excisie

Bij een klinisch verdacht pigmentletsel dient steeds een excisiebiopsie verricht te worden voor microscopisch onderzoek. Hierbij wordt volgende werkwijze geadviseerd:

Excisiebiopsie
Lokale anesthesie: field block Marge: 2mm normale huid rondom het letsel Diepte: tot in de subcutis Richting: volgens lymfedrainage (in de lengterichting op de ledematen)

Punctie, incisiebiopsie, curettage en shaving van een verdacht pigmentletsel leveren geen volwaardig materiaal voor histologisch onderzoek. Indien volledige excisie van een klinisch verdacht letsel o.w.v. de grootte en/of lokalisatie van het letsel technisch niet mogelijk b.v. bij een uitgebreid lentigo maligna in het gelaat, een groot letsel thv voetzool of handpalm, of vermoeden van melanoom t.h.v. het nagelbed kan geopteerd worden om eerst een diagnostische (incisie)biopsie te verrichten voor anatomopathologische bevestiging van melanoom alvorens over te gaan tot totale excisie.

1.3. Anatomopathologische diagnose (APD)

Na excisie wordt het resectiestuk microscopisch onderzocht. Op dat moment kan de **zekerheidsdiagnose** van melanoom gesteld worden. Het APD vermeldt een aantal belangrijke criteria:

- diagnose melanoom met vermelding van het histologische subtype
- Breslow-dikte
- aanwezigheid/afwezigheid van ulceratie
- aanwezigheid/afwezigheid van microsatellitose
- aantal mitosen/mm²
- TILS (tumour infiltrating lymphocytes)
- volledigheid van de resectie zowel perifeer als in de diepte

Op basis hiervan is het mogelijk de **T classificatie (TNM)** op te stellen:

Tx	onbeoordeelbaar	
T0	geen primaire	
Tis	in situ	
T1	≤ 1.0 mm	
T1a	< 0.8mm	zonder ulceratie
T1b	<0.8mm	met ulceratie
	0.8-1.0mm	
T2	> 1.0 - ≤ 2.0	
T2a	> 1.0 - ≤ 2.0	zonder ulceratie
T2b	> 1.0 - ≤ 2.0	met ulceratie
T3	> 2.0 - ≤ 4.0	
T3a	> 2.0 - ≤ 4.0	zonder ulceratie
T3b	> 2.0 - ≤ 4.0	met ulceratie
T4	> 4.0mm	
T4a	> 4.0mm	zonder ulceratie
T4b	> 4.0mm	met ulceratie

1.4. Therapeutisch beleid bij melanoom bij primair melanoom

	T in situ	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
preoperatief	/	echo drainerend klierstation	echo drainerend klierstation	echo drainerend klierstation	echo drainerend klierstation	echo drainerend klierstation	PET-CT en MR hersenen (of CT's*)	PET-CT en MR hersenen (of CT's*)	PET-CT en MR hersenen (of CT's*)
		bij negatieve staging:	bij negatieve staging:	bij negatieve staging:	bij negatieve staging:	bij negatieve staging:	bij negatieve staging:	bij negatieve staging:	bij negatieve staging:
brede resectie	0.5cm	1cm	1cm	1cm	1cm	2cm	2cm	2cm	2cm
sentinel	/	/	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
post operatief							adjuvante behandeling		

*CT's: CT hersenen, CT thorax, CT abdomen, (CT hals bij hoofd/hals lokalisatie)

Brede resectie

a) Doel

Na microscopische bevestiging van melanoom wordt een bredere resectie verricht met de bedoeling occulte tumorhaarden aanwezig in de nabije huid te verwijderen en aldus het risico op lokaal recidief in te dijken. Een recidief dat zich voordoet na een adequate bredere resectie wordt beschouwd als lymfogene metastase.

b) Marges

Meerdere gecontroleerde gerandomiseerde studies hebben bepaald welke marges het best gehanteerd worden (Tsao 2004)

Melanoma in situ	0.5cm*
pT1	1cm
pT2	1-2cm
PT3-4	2cm

Voor de marges bij melanoma in situ zijn geen vergelijkende studies verricht. In verschillende richtlijnen wordt een therapeutische re-excisie met een marge van 0.5cm normale huid rondom het letsel geadviseerd.

Bij specifieke locaties/types van melanoom kan afgeweken worden van bovenstaande marges: **Gelaat:** de marges worden eventueel verminderd om een reconstructie binnen een esthetische eenheid toe te laten. T.h.v. de oren dienen vrije resectiemarges nagestreefd te worden en lijkt een resectie met min. 1cm marge minder kans te geven op lokaal recidief. Indien mogelijk word een wigexcisie voorgesteld. Soms is het gecreëerde defect zo groot dat o.w.v. cosmetiek geopteerd wordt voor amputatie met achteraf plaatsing van een epithese (Pockaj 2003). **Subunguaal melanoom:** amputatie van het distale kootje; bij melanoma in situ of zeer beginnende invasie kan eventueel geopteerd worden voor meer functionele chirurgie door een ervaren nagelchirurg (Moehrle 2003). **Melanoom met desmoplasie of**

neurotropisme: deze microscopische kenmerken gaan gepaard met een verhoogde kans op lokaal recidief en kunnen bredere resectiemarges verantwoorden.

c) Diepte

Hierover zijn in de literatuur geen duidelijke gegevens beschikbaar. Normaal wordt een re-excisie geadviseerd tot op de fascia. Bij diep invasieve melanomen of indien de subcutis zeer dun is kan geopteerd worden om de fascia mee te verwijderen.

d) Sluiten van de therapeutische excisie

Het primair sluiten van de wonde geniet steeds de voorkeur en is in de meeste situaties ook mogelijk. Indien niet mogelijk bestaat er geen contra-indicatie voor het gebruik van een flapreconstructie of een hident.

Sentinelklierbiopsie

a) Rationale

Occulte lymfekliermetastasen zijn aanwezig bij 4% van de patiënten met melanoom pT1, bij 9% van de patiënten bij melanoom pT2, bij 18% van de patiënten met melanoom pT3 en bij 25% van de patiënten met melanoom pT4 (Balch 2004).

De sentinelklierstatus is de belangrijkste prognostische factor bij patiënten met een primair melanoom en kan helpen bij identificatie van patiënten die in aanmerking komen voor adjuvante therapie. Om deze redenen wordt internationaal het uitvoeren van de sentinelklierbiopsie op dit moment nog steeds ondersteund.

b) Indicatie

Bij volgende indicaties wordt sentinelklierbiopsie met de patiënt besproken

Primair melanoom pT1b, pT2, pT3, pT4 met negatieve staging
--

c) Techniek

Aan de hand van een technetium^{99m} lymfoscintigrafie wordt het (de) lymfatisch(e) drainagegebied(en) en meer specifiek de sentinelklier(en) preoperatief gelokaliseerd en op de huid wordt een markering aangebracht. Hiervoor wordt het radioactieve technetium^{99m} intradermaal geïnjecteerd rondom de tumor / de wondnaad van de diagnostische biopsie. Dit technetium^{99m} wordt via het lymfevocht afgevoerd naar de betreffende drainagegebieden en van dit gebeuren worden dynamische opnames gemaakt. Voor een betrouwbare lokalisatie van de sentinelklier is het

van belang dat de tumor nog niet of slechts met een nauwe marge is verwijderd. Door een brede excisie kan het lymfatisch drainagegebied van de tumor immers verstoord zijn.

Peroperatoir kan gebruik gemaakt worden van een vitaalkleuring (patent blue) geïnjecteerd thv de plaats van de primaire tumor om de lymfeklieren voor de chirurg beter te visualiseren. Deze techniek vereist de nodige ervaring en er is een leercurve.

Aan de hand van een gamma-probe kan de sentinelklier met een nog hogere gevoeligheid opgespoord worden. De sentinelklier blijft na de lymfoscintigrafie immers nog een tijdje

radioactief. Er is een min 3 keer hogere radioactiviteit tov de achtergrond in de in vivo situatie en men meet een min 10 keer hogere radioactiviteit tov de achtergrond eens de klier verwijderd is. De leercurve bij deze techniek is minder belangrijk dan bij patent blue.

Het slagen van de sentinelklierbiopsie hangt vooral af van de ervaring van de chirurg en van de nucleair geneeskundige. In ervaren handen is de sentinelklier in bijna 100% van de patiënten te lokaliseren, tenzij in het hoofd/hals gebied.

Een adequate anatomopathologische evaluatie is van cruciaal belang voor het slagen van de sentinelkliertechniek. In de nieuwe TNM classificatie zal kleuring van HMB45 en/of MelanA in één enkele cel voldoende zijn om de klier als positief te beschouwen (Gershenwald 2010) ; dit is mogelijk ingegeven door medicolegale redenen in de USA.

Meer en meer zijn er aanwijzingen in de richting van het belang van tumor load en de lokalisatie in de sentinelklier alhoewel dit nog niet opgenomen is in de TNM classificatie. Bij een subcapsulaire haard < 0.1mm lijkt de overleving minimaal beïnvloed terwijl een haard > 1mm gelijkwaardig lijkt aan een macroscopisch ingenomen klier.

Mogelijke (gewoonlijk tijdelijke) complicaties van de sentinelklierbiopsie zijn een lymfocoele en wat lymfoedeem. Het verwijderen van meerdere (sentinel) klieren thv een drainagegebied verhoogt de kans op lymfoedeem. Er is geen verhoogde kans op in-transit metastasen na sentinelklierbiopsie.

1.5. TNM classificatie en stadium

Tx	onbeoordeelbaar	
T0	geen primaire	
Tis	in situ	
T1	≤ 1.0 mm	
T1a	< 0.8mm	zonder ulceratie
T1b	<0.8mm	met ulceratie
	0.8-1.0mm	
T2	> 1.0 - ≤ 2.0	
T2a	> 1.0 - ≤ 2.0	zonder ulceratie
T2b	> 1.0 - ≤ 2.0	met ulceratie
T3	> 2.0 - ≤ 4.0	
T3a	> 2.0 - ≤ 4.0	zonder ulceratie
T3b	> 2.0 - ≤ 4.0	met ulceratie
T4	> 4.0mm	
T4a	> 4.0mm	zonder ulceratie
T4b	> 4.0mm	met ulceratie

Nx	niet beoordeelbaar
N0	klieren tumorvrij
N1	1 lymfeklier of in-transit zonder lymfeklieraantasting
N1a	microscopisch (inclusief isolated tumor cells)
N1b	macroscopisch
N1c	satelliet of in-transit zonder lymfeklieraantasting
N2	2 of 3 lymfeklieren of in-transit met 1 lymfeklier
N2a	microscopisch
N2b	macroscopisch
N2c	satelliet of in-transit met 1 lymfeklier
N3	4 of meer lymfeklieren
	matted metastatic regional lymph nodes
	in-transit met 2 of meer lymfeklieren

M0	geen metastasen op afstand
M1	metastasen op afstand
M1a	huid, subcutaan weefsel, extra-regionale klieren
M1a(0)	normaal LDH
M1a(1)	verhoogd LDH
M1b	long
M1b(0)	normaal LDH
M1b(1)	verhoogd LDH
M1c	andere organen (zonder hersenen)
M1c(0)	normaal LDH
M1c(1)	verhoogd LDH
M1d	hersenen
M1d(0)	normaal LDH
M1d(1)	verhoogd LDH

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I-II	any T	N0	M0
IA		T1a N0	M0
		T1b N0	M0
IB		T2a N0	M0
IIA		T2b N0	M0
		T3a N0	M0
IIB		T3b N0	M0
		T4a N0	M0
IIC		T4b N0	M0
Stage III	any T	N1,N2,N3	M0
IIIA		T1a,T1b,T2a N1a,N2a	M0
IIIB		T0 N1b, N1c	M0
		T1a,T1b,T2a N1b, N1c, N2b	M0
		T2b,T3a N1,N2a, N2b	M0
IIIC		T0 N2b,N2c,N3b,N3c	M0
		T1a,T1b,T2a, T2b,T3a N2c,N3	M0
		T3b,T4a N1,N2,N3	M0
		T4b N1,N2	M0
IIID		T4b N3	M0
Stage IV	any T	any N	M1

1.6. Therapeutisch beleid bij melanoom stadium III

(lymfogene metastasen)

	MICROSCOPISCH INGENOMEN KLIER	IN-TRANSIT METASTASEN	MACROSCOPISCH INGENOMEN KLIER
staging	staging upgrade CT's of PET-CT/MR	biptisch bevestigen en staging PET-CT / MR	biptisch bevestigen en staging PET-CT / MR
	bij negatieve staging:	bij negatieve staging:	bij negatieve staging:
chirurgie	geen totale klieruitruiming*	chirurgie indien operabel indien inoperabel: zie stadium IV	chirurgie ; neo-adjuvante behandeling te overwegen na multidisciplinair overleg
nabehandeling	adjuvante behandeling	adjuvante behandeling	adjuvante behandeling

*2 gerandomiseerde gecontroleerde studies konden geen overlevingsvoordeel aantonen van een totale klieruitruiming na positieve sentinelklierbiopsie
Leiter, Lancet Oncol 2016; 757. Faries, NEJM 2017; 376:2211

1.7. Therapeutisch beleid bij melanoom stadium IV (hematogene metastasen)

	1° line	2° line	3e line
BRAF negative	> anti-PD1 > anti-PD1 + ipilimumab > anti-PD1 + relatlimab > SBRT or surgery in case of oligoprogression or -recurrence may be considered > clinical trial	> add ipilimumab > chemotherapy > imatinib in case of c-kit mutation > SBRT or surgery in case of oligoprogression or -recurrence may be considered > consider best supportive care(*) > consider clinical trial	> chemotherapy > imatinib in case of c-kit mutation > SBRT or surgery in case of oligoprogression or -recurrence may be considered > consider best supportive care(*) > consider clinical trial
BRAF positive	> BRAF+MEKinhibitor > as in BRAF negative	> as in BRAF negative > BRAF+MEKinhibitor in patients not responding to immunotherapy	> as in BRAF negative > rechallenge with BRAF+ MEK inhibitor

(*) may involve radiotherapy, surgery, ..

1.8. Radiotherapie bij melanoom

Mogelijke indicaties voor radiotherapie zijn:

- **In de primaire setting:** enkel bij inoperabele primaire lokalisaties (b.v. in het hoofd en halsgebied), bij lokale recidieven, in-transit metastasen en regionale lymfeklieren waarbij om één of andere reden chirurgie onmogelijk is.
- **Adjuvante radiotherapie:** adjuvante radiotherapie bij positieve klieren na lymfeklierdissectie vermindert het aantal hervallen in de bestraalde regio's van 33% naar 18% op 5 jaar, echter zonder een impact op metastasering of overleving. Tevens werden er in 3, 14 en 22% van de patiënten graad 3-4 bijwerkingen gezien in geval van radiotherapie in het hoofd-hals gebied, axilla of liesregio (Henderson 2015 Lancet Oncol). Hierdoor kan radiotherapie niet routinematig aangeraden worden.
- **Als palliatie:** o.a. bij hersenmetastase(n); bij pijn ten gevolge van botmetastasen.

Radiotherapie en systeemtherapie

Radiotherapie plus BRAF inhibitie

Er wordt aangeraden om de behandeling met een BRAF inhibitor ten minste 3 dagen voor gefractioneerde radiotherapie te stoppen tot en met 3 dagen erna om de kans op bijwerkingen te reduceren. Voor stereotactische radiotherapie dient dit minstens 1 dag te zijn (Anker 2016, IJROBP).

Radiotherapie en checkpoint inhibitie

Verschillende data geven aan dat radiotherapie veilig kan gecombineerd worden met immunotherapie, zowel anti-CTLA4 als anti-PD1.

1.9 Follow-up

Rationale

Het doel van follow-up is een vroegtijdige diagnose van recidief. Recidieven treden voornamelijk op onder de vorm van intrasit metastasen en/of in de regionale lymfeklieren. Metastasen op afstand kunnen eveneens als eerste verschijnsel van recidief optreden.

De kans op een tweede melanoom is 4 à 6 %, wat het belang van een verdere totale preventieve huidcontrole beklemt.

Follow-up schema

Volgend follow-up schema is gebaseerd op een EADO voorstel:

stadium	in situ	IA, IB	IIA	IIB, IIC, IIIA	IIIB, IIIC, IIID	IV complete remissie	IV actieve ziekte
jaar 1							
klinisch	jaarlijks	om de 6mnd	om de 3mnd	om de 3mnd alternerend dermat/onco	om de 2mnd alternerend dermat/onco	follow-up oncologie; dermat om de 6mnd	personalized follow-up oncologie. Dermatologie op doorverwijzing
echo drainerend klierstation	/	op klinische geleide	om de 6mnd	/	/	/	personalized
labo: LDH - (S100)	/	op klinische geleide	om de 6mnd	min om de 6mnd	min om de 4mnd	min om de 6mnd	personalized
CT/PET-CT	/	/	/	om de 6mnd	om de 4mnd	om de 3mnd	personalized
jaar 2-3							
klinisch	jaarlijks*	om de 6mnd	om de 3mnd	om de 3mnd alternerend dermat/onco	om de 2mnd alternerend dermat/onco (jaar 2) om de 3mnd alternerend dermat/onco (jaar 3)	follow-up oncologie; dermat om de 6mnd	personalized
echo drainerend klierstation	/	op klinische geleide	om de 6mnd	/	/	/	personalized
labo: LDH - (S100)	/	op klinische geleide	evt om de 6mnd	min om de 6mnd	/	/	personalized
beeldvorming CT/PET-CT	/	/	/	om de 6mnd	om de 4mnd (jaar2), om de 6mnd (jaar 3)	/	personalized
jaar 4-5							
klinisch	jaarlijks*	jaarlijks*	om de 6mnd	om de 6mnd	om de 6mnd	dermatologie op doorverwijzing oncoloog	personalized
echo drainerend klierstation	/	/	/	/	/	/	personalized
labo: LDH - (S100)	/	/	/	/	/	/	personalized
CT/PET-CT	/	/	/	jaarlijks	jaarlijks	follow-up oncologie	personalized
5-10 jaar							
klinisch	jaarlijks*	jaarlijks*	jaarlijks*	om de 6mnd	om de 6mnd	om de 6mnd	personalized
echo drainerend klierstation	/	/	/	/	/	/	personalized
labo: LDH - (S100)	/	/	/	/	/	/	personalized
CT/PET-CT	/	/	/	/	/	/	personalized

