

## 7.6.1. Maligne melanoma

### 1. Screening (aanbeveling; onvoldoende evidentie)

Om de 6-12 maanden controle van de gepigmenteerde laesies nuttig bij familiair verhoogd risico\*/op grond van huidtype en UV-schade; en zo mogelijk microfotografisch gedocumenteerd, pre-excisioneel (+afmetingsschaal en overzichtsofname).

\*FAMM (familial atypical multiple mole melanoma syndrome), sporadisch dysplastisch naevus syndroom, grote congenitale naevus, xeroderma pigmentosum)

### 2. Diagnose

#### 2.1. Dermatoscopie

Verdient een vaste plaats in de klinische diagnostiek van gepigmenteerde huidafwijkingen.

#### 2.2. Excisie

Biopt met 2mm tumorvrije marge.

- Richting van het biopt wordt bepaald in functie van de eventuele latere heelkundige behandeling
- Lokale infiltratie anesthesie ruim rondom de afwijking bv. 'field block' of regionale anesthesie
- Excisie biopt tot in de subcutis, ondermijnen van wondranden vermijden
- Incisie biopt enkel als:
  - Zeer groot letsel
  - moeilijk gelegen primaire tumor bv. op de acra
- Vermijd naaldaspiraties
- APO-aanvraag: personalia, plaats van afwijking, indicatie voor verwijdering (diagnostisch versus cosmetisch) gemeten excisiemarge

#### 2.3. APO volgens AJCC

Minstens bepaling van:

- Diagnose (vermelding histologisch subtype)
- Breslow-index
- Clark-level
- Aan- of afwezigheid van ulceratie, microsatellitose, (partiële) regressie
- Volledigheid van de excisie biopsie/marges
- Optioneel: bloedvat- en of lymfevatinvase, mitotische index, tumor infiltrating lymfocyten (TIL), verticale groeifase (VGF), neurotropisme
- Bij metastasen en vanaf st IIC mutatie analyse voor BRAF, optioneel NRAS, C-kit

Anatomopathologisch onderzoek dient voor een ervaren anatomopatholoog te worden uitgevoerd. Tevens vermelding van personalia, anatomische lokalisatie, aard van ingreep, excisiemarge.

## 3. Stagering volgens AJCC (8th edition)

T-classificatie	Breslow diktemeting	Ulceratie
<b>Tx</b>	Primaire tumor kan niet worden bepaald (inclusief shave-biopsies en melanoma's in regressie)	
<b>T0</b>	Geen evidentie van primaire tumor	
<b>Tis</b>	Melanoma in situ	Clark Level I Atypische melanocytische hyperplasie Ernstige melanocytische dysplasia Geen invasief maligne letsel
<b>T1</b>	≤ 1.0mm	T1a: ≤ 0.8mm zonder ulceratie T1b: 0.8mm met ulceratie of > 0.8mm maar niet groter dan 1mm (met of zonder ulceratie)
<b>T2</b>	1.01 – 2.0mm	T2a: zonder ulceratie T2b: met ulceratie
<b>T3</b>	2.01 – 4.0mm	T3a: zonder ulceratie T3b: met ulceratie
<b>T4</b>	> 4.0mm	T4a: zonder ulceratie T4b: met ulceratie

Tabel 1. TNM melanoom stageringssysteem (AJCC 2016)

N-classificatie	Regionale metastasen	Aard metastase
<b>Nx</b>	Regionale lymfeklieren kunnen niet worden bepaald	
<b>N0</b>	Geen regionale lymfekliermetastase	
<b>N1</b>	1 lymfekliermetastase	N1a: micrometastase N1b: macrometastase N1c: satelliet of in-transit metastase lymfekliermetastasen
<b>N2</b>	2 of 3 lymfekliermetastasen	N2a: micrometastase N2b: macrometastase N2c: satelliet of in-transit metastase met slechts 1 lymfekliermetastase
<b>N3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 of meer lymfekliermetastasen,</li> <li>• conglomeraat van lymfekliermetastasen,</li> <li>• satelliet(en) en/of in-transitmetastase(n) met 2 of meer lymfekliermetastasen</li> </ul>	N3a: micrometastase N3b: macrometastase N3c: satelliet of in-transit metastase met 2 of meer lymfekliermetastasen

M-classificatie	Plaats	Serum LDH
<b>M0</b>	Geen metastasen op afstand	(0)Normaal (1) verhoogd
<b>M1a</b>	Huid, subcutis of lymfeklier	(0)Normaal (1) verhoogd
<b>M1b</b>	Long	(0)Normaal (1) verhoogd
<b>M1c</b>	andere uitgezonderd meta's in het centraal zenuwstelsel	(0)Normaal (1) verhoogd
<b>M1d</b>	Meta's in het centraal zenuwstelsel	(0)Normaal (1) verhoogd

\*achtervoegsel voor categorie M: (0) LDH – niet verhoogd, (1) LDH verhoogd. Dus vb. M1a(1) is meta's in huid, subcutis of lymfeklier met verhoogd LDH.

Indien geen achtervoegsel wordt gebruikt, is LDH niet gespecificeerd

Klinisch stadium				Pathologisch stadium			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
				I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
					T1b	N0	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	Elke T	≥ N1	M0	III	Elke T	≥ N1	M0
				IIIA	T1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
				IIIB	T1a, T1b, T2a T2b-T3a	N1b, N1c, N2b N1, N2a, N2b	M0
				IIIC	T1a, T1b, T2a, T2b, T3a T3b, T4a T4b	N2c,N3  N1, N2, N3 N1, N2	M0
				IIID	T4b	N3	M0
IV	Elke T	Elke N	M1	IV	Elke T	Elke N	M1

### 3.1. Stagering, behandeling en follow-up in functie van de histologie van de primaire tumor

- Volledig nazicht van de huid en slijmvliezen door ervaren clinicus (dermatoloog)
- Palpatie locoregionale klierstreken en abdomen
- Verdere investigaties in functie van de histologie (zie verder)
- Vanaf stadium I: steeds multidisciplinaire consultatie (dermatoloog, medisch oncoloog, oncologisch chirurg, radiotherapeut) en volgen klinisch pad Jessa
- pT1a: geen andere investigaties nodig

#### 3.1.1 Stadium 0 (= in situ MM)

- Multidisciplinair oncologisch consult (MOC)
- Bredere excisie met 0.5cm marge
- FU: klinisch (dermatologisch) 1 x/jaar levenslang; radiologisch individueel te bepalen
- Bij lentigo maligna streven naar 1cm

#### 3.1.2 Stadium 1

- MOC
- Bredere excisie met 1cm marge
- FU: klinisch (multidisciplinair) alle 3 tot 6 maanden gedurende de eerste 3 jaar, nadien alle 6 tot 12 maanden

#### 3.1.3 Stadium 2

- Multidisciplinaire behandeling + MOC
- Bredere excisie met 1cm marge, vanaf 2mm excisie met 2cm marge
- Echo klierstreken (echo lever) en RX thorax (of CT's); optioneel PET-scan
- Sentinel node opzoeken en verwijderen in ervaren centrum:
  - Indicatie:
    - Breslow > 1mm en/of ulceratie
    - Breslow > 0.75 en andere risicofactor: ulceratie, mitosen, regressie

##### → als negatief:

- FU: klinisch (multidisciplinair) en radiologisch individueel 3 jaar om de 3 maanden, 2 jaar om de 6 maanden, dan jaarlijks, levenslang
- Adjuvante therapie:
  - Bij primair geïncubeerd melanoom met micrometastasen: Interferon overwegen
  - Klinische studie te bekijken

##### → als positief:

- volledig lymfeklierevidement te bespreken met patiënt (geen winst in OS). Gezien recente klinische data eventueel niet noodzakelijk bij micrometastasen (op te volgen).

##### **Wanneer**

- Algemeen is verwijdering en onderzoek nodig van minstens 10 liesklieren, minstens 15 okselklieren, minstens 15 lymfeklieren in de hals (level II-IV), overweeg level I (submandibulaire klieren) of parotidectomie wanneer dat klinisch nodig is.
- Voor letsels in de lies is electieve iliacaal en obturator lymfeklierresectie nodig indien er meer dan drie liesklieren klinisch verdacht zijn of meer dan drie oppervlakkige klieren aangetast blijken te zijn na anatomopathologisch onderzoek.
- Dissectie is ook aangewezen als de CT-scan positief is of Cloquet node positief is.

- CT abdomen bij inguinofemorale klieren
- FU:
  - klinisch (multidisciplinair): 3 jaar om de 3 maanden, 2 jaar om de 6 maanden, dan jaarlijks, levenslang
  - Echo drainerende LN-streek, PET-CT optioneel
- Adjuvante therapie:
  - Interferon (= IF) of studie te overwegen (cfr. Supra)
  - Radiotherapie overwegen als:
    - meerdere lymfeklieren aangetast (2 LN axilla, hals; 3 LN lies)
    - extranodale uitbreiding
    - hoofd/halsgebied
    - parotis LN

### 3.1.4 Stadium 3 (in transit meta's)

- Multidisciplinaire behandeling + MOC
- Volledig huidnazicht
- RX thorax, echo klierregio's, echo lever, PET-CT optioneel
- CT abdomen, zo inguinofemorale adenopathieën
- Verder volgens kliniek
- Behandeling:
  - Excisie
  - Hyperthermische perfusie met Melphalan
  - Electrochemotherapie
  - IF
  - Intralesionele therapie
  - I.V. chemotherapie (Dacarbazine, Cisplatinum)
  - FU: levenslang jaarlijks huidonderzoek

### 3.1.5 Stadium 4 (hematogene meta's)

- Consult medisch oncoloog
- Lymfeklierevidement als mogelijk
- Beeldvorming: CT thorax, CT abdomen, NMR hersenen, PET-scan (optioneel)
- Aanpak: zie verder: relaps op afstand

## 4. Relaps

### 4.1.1 In situ (in het litteken)

- Re-excisie tot 1cm tumorvrije marge
- Labo (LDH en leverset)
- Beeldvorming: CT volgens indicatie, PET-scan
- Adjuvante therapie (geen consensus)
  - hyperthermische perfusie met Melphalan
  - I.V. chemo
  - IF
  - ± TNF, studieverband
  - radiotherapie
  - FU: klinisch

### 4.1.2 In de klieren

- Klierediment
- Labo (LDH, leverset)
- Beeldvorming: CT abdomen bij inguinofemorale klieren, PET-scan
- Adjuvante therapie (geen consensus)
  - IF
  - Radiotherapie
  - I.V. chemotherapie

### 4.1.3 Op afstand

- Algemeen:
  - beleid individueel te bepalen via medisch oncoloog
  - brede chirurgie
  - labo (LDH, leverset)
  - beeldvorming: CT (volgens indicatie), PET-scan
- Solitaire meta:
  - chirurgie
  - adjuvante therapie: studie/IF te overwegen
  - FU om de 3 maanden, klinisch dermatologisch, OOK de technische investigaties
    - als GEEN ziekteactiviteit: FU: observatie of IF
    - als WEL ziekteactiviteit: therapie gemetastaseerde ziekte:
      - Bepaling mutaties: BRAF, NRAS, C-kit
      - Targeted therapie zo mutaties bewezen, immuuntherapie
      - Klinische studie zo mogelijk
      - DTIC, temozolomide, taxanen, fotemustine
      - IL-2