

COLLEGE VOOR ONCOLOGIE

Nationale Richtlijnen voor de Klinische Praktijk

Melanoma

Versie 1.2007

[Ga verder](#)

Expertenpanel Melanoma Richtlijnen

Dr. Christa De Cuyper
AZ Sint-Jan Brugge

Dr. Nele Claes
AZ Sint-Jan Brugge

Dr. Margareta Haelterman
Federale overheidsdienst volksgezondheid,
veiligheid van de voedselketen en leefmilieu

Prof. dr. Lieve Brochez
Universitair Ziekenhuis Gent

Dr. Pierre Vereecken
Université Libre de Bruxelles

Prof. dr. Simon Van Belle
Universitair Ziekenhuis Gent

Dr. Marianne Laporte
Université Libre de Bruxelles

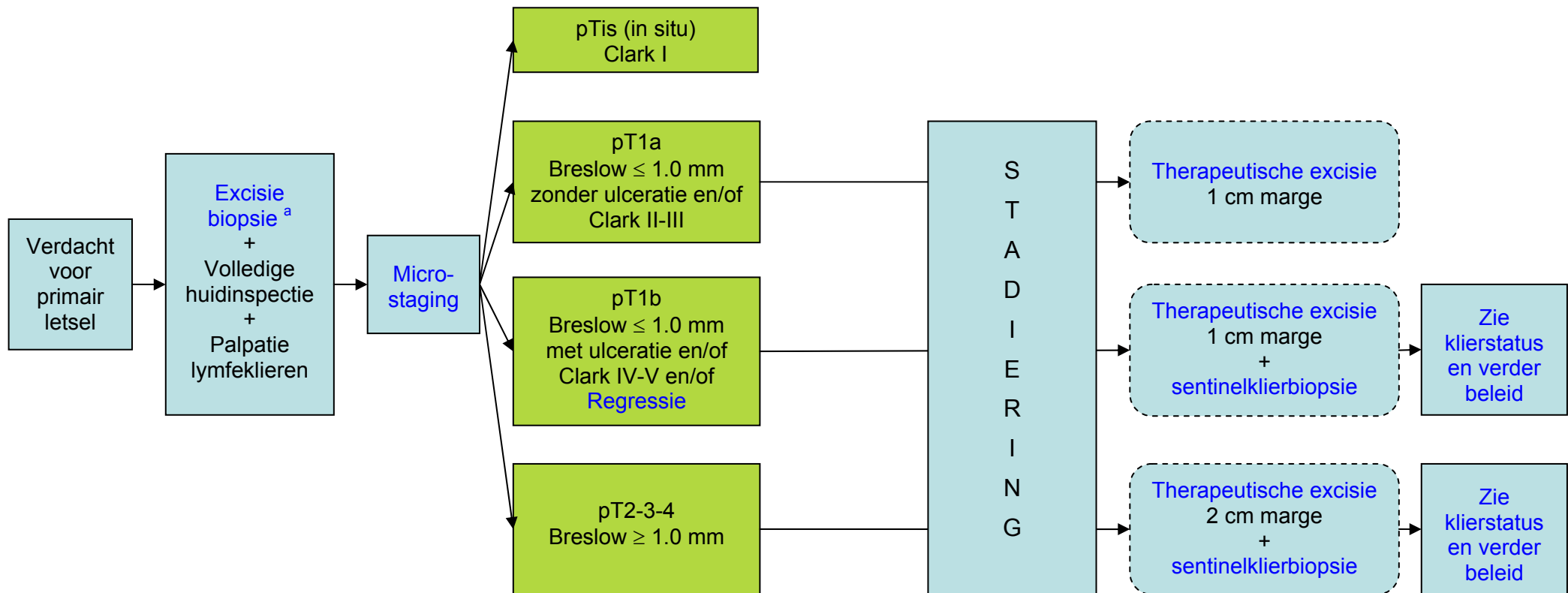
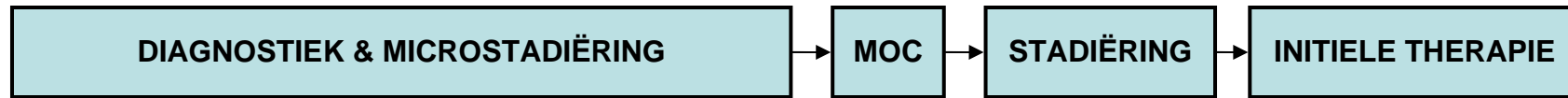
Prof. dr. Jacques De Grève
Universitair Ziekenhuis Brussel

De volgende verenigingen namen deel aan de ontwikkeling van de richtlijnen:

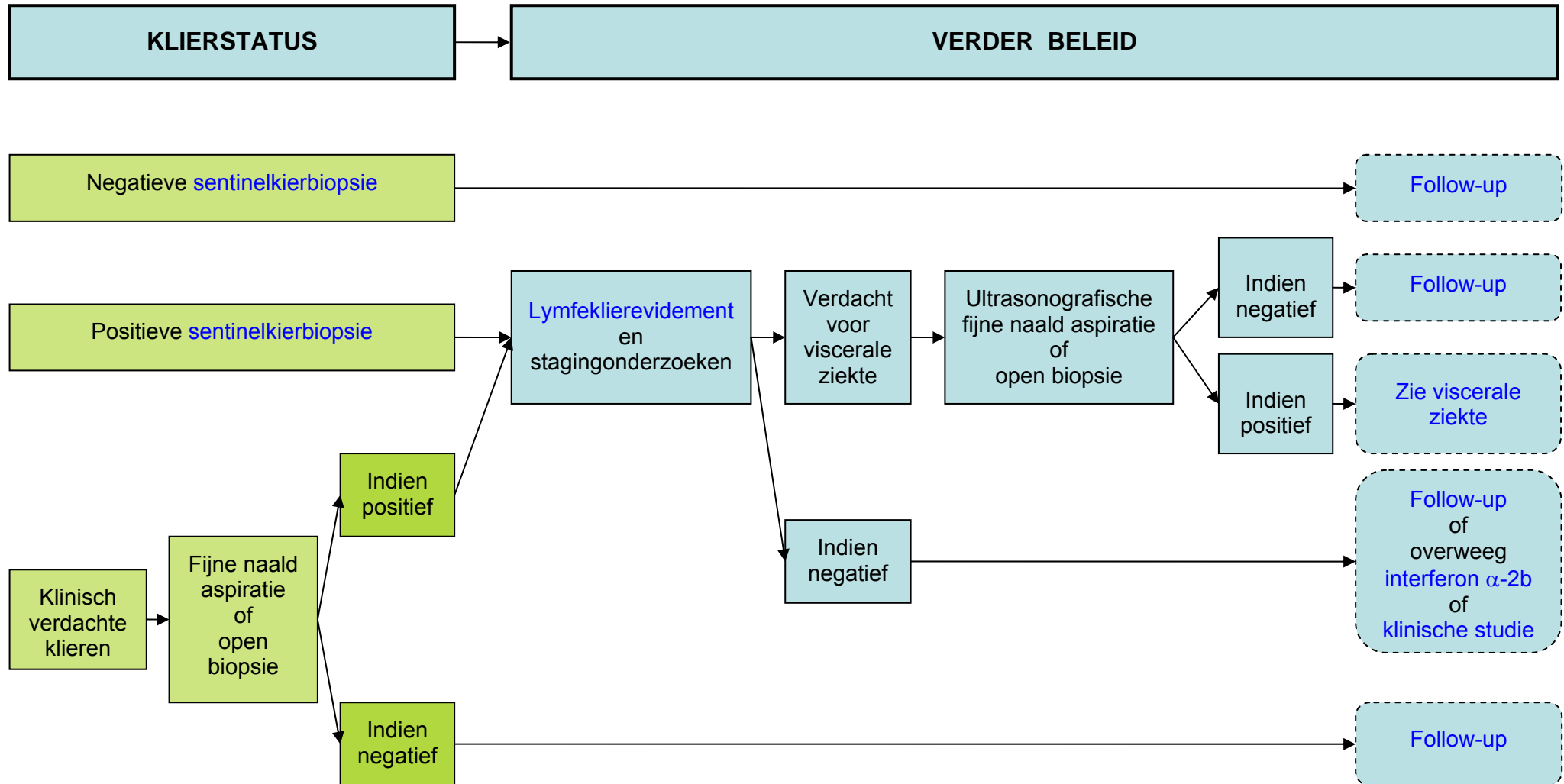
- **College voor Oncologie**
- **Belgische Vereniging voor Medische Oncologie (BSMO)**
- **Belgian Society of Surgical Oncology (BSSO)**
- **Koninklijke Belgische Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (KBVDV)**

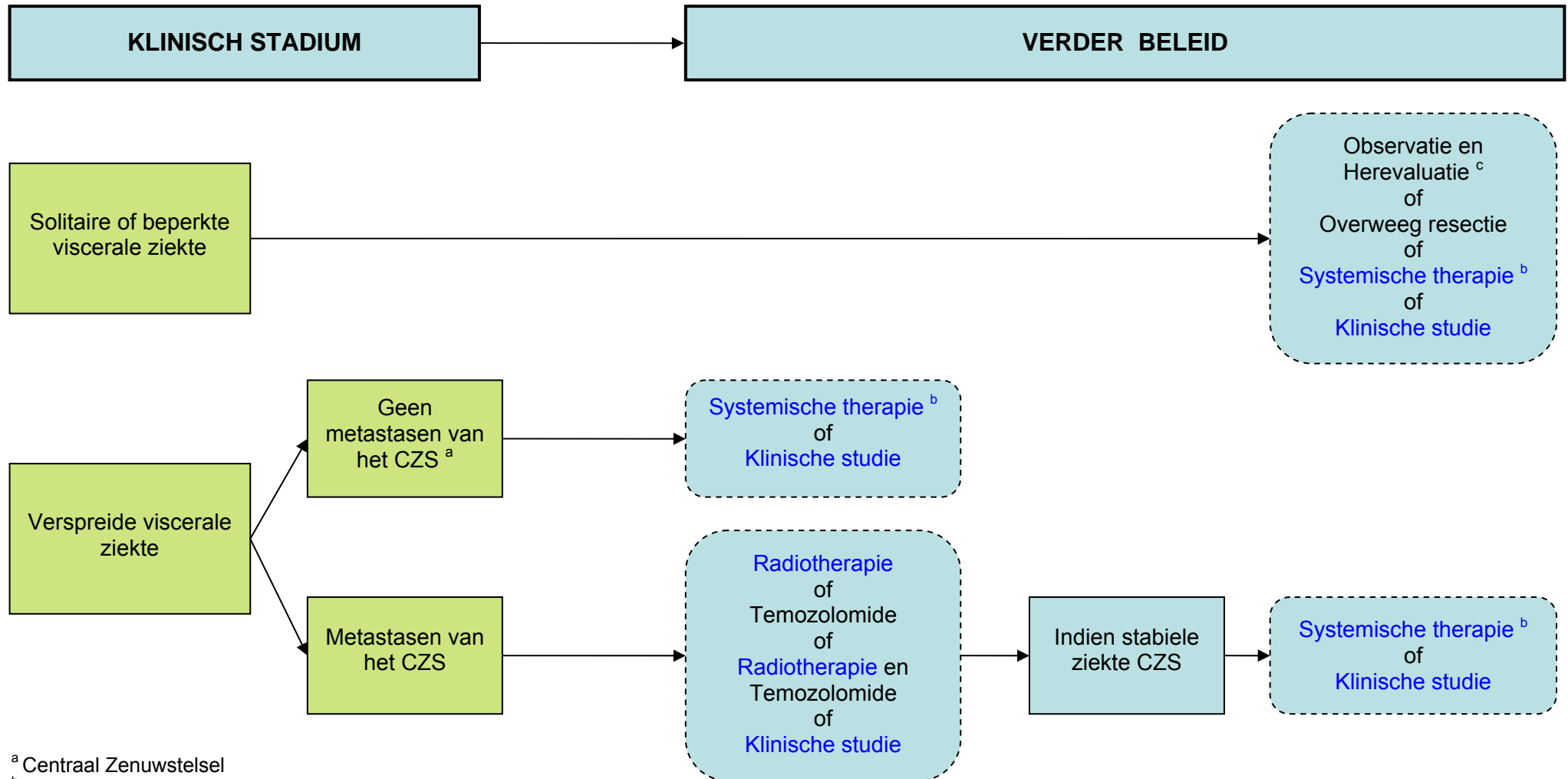
[Ga verder](#)

- Expertenpanel Melanoma Richtlijnen
- Algoritmen
 - Diagnostiek, stadiëring, initiële therapie
 - Klierstatus en verder beleid
 - Viscerale ziekte
- Nationale Richtlijnen Melanoma (volledige tekst)
 - Inleiding
 - Evidentie-onderzoek
 - Epidemiologie, risicofactoren, vroegtijdige opsporing
 - Epidemiologie
 - Risicofactoren
 - Vroegtijdige opsporing
 - Diagnose
 - Klinische diagnostiek
 - Diagnostische excisie
 - Histologische diagnostiek
 - Klinische stadiëring
 - Eerste multidisciplinaire teambespreking
 - Behandeling
 - Chirurgie
 - Therapeutische excisie
 - Sentinelklierbiopsie
 - Lymfeklierevidement
 - Resectie van de metastasen
 - Chemotherapie, immunotherapie, biochemotherapie
 - Adjuvante behandeling
 - Radiotherapie
 - Lidmaatperfusie
 - Klinische studies
- Follow-up
- Beleid bij recidief
- Zwangerschap en contraceptie
- Referenties
- Tabel 1: Risicofactoren
- Tabel 2: Clinicopathologische subtypes
- Tabel 3: Anatomopathologisch rapport
- Tabel 4: pTNM classificatie
- Appendix 1: Afbeelding clinicopathologische subtypes
- Appendix 2: Afbeelding verdacht huidletsel en ABCD-regel
- Appendix 3: Afbeelding lidmaatmetastasen en satellietmetastase



^a 2 mm vrije marge (zie tekst p.4)





^a Centraal Zenuwstelsel

^b Dacabazine of interleukine-2

^c Indien progressie na observatie en herevaluatie → systemische therapie (dacabazine of interleukine-2 of klinische studie)

Nationale Richtlijnen Melanoma

INLEIDING

De richtlijnen omvatten de diagnose, behandeling en opvolging van melanomen. Ze zijn gebaseerd op bestaande internationale richtlijnen en literatuur met kwaliteitsnorm goed of uitstekend. Wetenschappelijke experts van verschillende disciplines en betrokken wetenschappelijke verenigingen gaven hun input ([Expertenpanel](#)).

De volgende topics worden overlopen:

- Epidemiologie, risicofactoren, vroegtijdige opsporing
- Diagnose: klinische diagnostiek, diagnostische excisie, histologische diagnostiek
- Klinische staging
- Eerste multidisciplinaire teambespreking (optioneel)
- Behandeling
 - Chirurgie
 - Therapeutische excisie
 - Sentinelklierbiopsie
 - Lymfeklierevidement
 - Resectie van de metastasen
 - Chemotherapie, immunotherapie, biochemotherapie
 - Adjuvante behandeling
 - Radiotherapie
 - Lidmaatperfusie
 - Klinische studies
- Follow-up

- Beleid bij recidief
- Zwangerschap en contraceptie

EVIDENTIE-ONDERZOEK

De volgende internationale richtlijnen en literatuur werden overlopen, met kwaliteitsnorm goed of uitstekend, en gebruikt om de volgende richtlijnen op te stellen:

- SIGN [1]
- FNCLCC - Recommendations SOR 2005 SFD [2]
- NCI [3]
- Cancer Care Ontario Program [4]
- Tsao et al [5]
- Landelijke richtlijn Nederlandse Melanoomwerkgroep 2005 [6]

EPIDEMIOLOGIE, RISICOFACTOREN, VROEGTIJDIGE OPSPORING

Epidemiologie

In de 2^e helft van de 20^e eeuw nam de melanoomincidentie spectaculair toe met verdubbeling van de incidentie elke 10 tot 20 jaar. Hierdoor werd melanoom de snelst toenemende kanker bij de blanke bevolking, met

uitzondering van longkanker bij vrouwen. Ook de mortaliteit ten gevolge van melanoom nam toe, startend in de generaties geboren op het eind van de 19^e eeuw. De jaarlijkse toename in de mortaliteit was gematigder (rond 3%) dan de toename in incidentie (3 tot 7%), en meer recent wordt een stabilisatie tot daling van de mortaliteitscijfers gezien in de jongere generaties [7]. Bovendien treft het melanoom in vergelijking tot andere maligniteiten vooral een jonge populatie [8].

Risicofactoren

Risicofactoren zijn enerzijds verbonden aan endogene kenmerken waaronder het fenotype (fototype I en II, rood of blond haar en sproeten), het aantal naevi, aan de aanwezigheid van atypische naevi of grote congenitale naevi, en anderzijds aan exogene factoren met name het zongedrag van de patiënt. Voorgeschiedenis van herhaalde zonnebrand op jonge leeftijd is een belangrijke negatieve factor. Risicopersonen zijn ook patiënten met familiale en persoonlijke antecedenten van melanoom, familiaal dysplastisch naevus syndroom en xeroderma pigmentosum ([Tabel 1: Risicofactoren](#)).

Vroegtijdige opsporing

Vermits melanomen zeer snel metastaseren en er geen goede curatieve behandeling bestaat voor een gemetastaseerd melanoom, is preventie en vroegtijdige detectie van het allergrootste belang.

Regelmatig zelfonderzoek is aangewezen en jaarlijks professioneel onderzoek door een terzake ervaren dermatoloog is zinvol (er is evenwel nog onvoldoende evidentie uit klinische studies voor systematische opvolging van bepaalde risicogroepen en geen kosten-baten analyse).

Massascreening promoot vroegtijdige detectie en sensibiliseert de bevolking voor veiliger zongedrag. Het impact hiervan op de mortaliteit is nog in studie.

Genetisch onderzoek bij melanoom bestaat uit het opsporen van CDKN2A / p16 mutaties in families met het familiaal voorkomen van melanoom of bij patiënten met multipele primaire tumoren. Genetisch onderzoek van risicopopulaties kan in gespecialiseerde centra uitgevoerd worden. Er is geen evidentie om genetisch onderzoek als standaard procedure op te nemen in elk programma voor oncologie. Risicopopulatie: bij 20 tot 40% van de familiale melanomen en bij 10 tot 15% van de patiënten met multipele primaire tumoren worden CDKN2A / p16 mutaties gevonden [9].

DIAGNOSE

Klinische diagnostiek

Voor de diagnostiek steunen we op een goede anamnese en klinisch onderzoek. Hulpmiddelen hierbij zijn de seven point check list en de ABCD regel.

Het klinisch onderzoek omvat steeds een volledig klinisch onderzoek inclusief een volledige huidinspectie, met een palpatie van de klierstations en het drainagegebied van het verdacht huidletsel ([zie afbeelding appendix 2](#)).

Dermatoscopie is een belangrijk hulpmiddel en indien uitgevoerd door een geoefende dermatoloog laat dit toe andere letsels uit te sluiten en nodeloze excisies te vermijden [10].

Anamnese en kliniek:

- **Seven point check list:**
 - verandering in grootte
 - verandering in vorm
 - verandering in kleur

- inflammatie
- korsten of bloeding
- gevoeligheidsveranderingen (vb. jeuk en/of pijn).
- vergroten van diameter tot > 7 mm
- **ABCD regel (letsel) (zie afbeelding appendix 2):**
 - Asymmetrie
 - Begrenzing irregulariteit
 - Color variatie (inhomogeen, inclusief wit, roze en blauw-grijze spotting op een irregulaire achtergrond van bruin-gebaseerde kleurschakeringen)
 - Diameter (≥ 6 mm)
 - Soms voegt men hier nog de “E” aan toe (Elevatie, Enlargement, best is waarschijnlijk Evolutie).
 - Eventueel ook “F” voor “Funny looking” letsels die niet echt voldoen aan de ABCD criteria maar toch klinisch “verdacht” zijn voor maligniteit en opvallen tussen de andere naevi.
- Klinisch onderzoek, volledige huidinspectie
- Drainerende klierstations
- Drainagegebied (palpatie voor opsporen van in-transit metastasen)

Dermatoscopie:

Dermatoscopie of dermoscopie is een non-invasieve, in vivo-techniek waarbij een 10 x vergroot beeld wordt verkregen van een huidletsel met een manueel apparaatje. (een dermatoscoop is vergelijkbaar met een otoscoop en ofthalmoscoop).

Klinisch onderzoek geeft een correcte diagnose in 65 tot 80 % van de gevallen afhankelijk van de ervaring van de onderzoeker terwijl met dermatoscopie uitgevoerd door een geoefend persoon dit kan oplopen tot 95%. Meerdere studies toonden aan dat de diagnostische accuraatheid voor melanoom bij dermatologen hoger is dan bij huisartsen en andere specialisten. Bovendien laat dermatoscopie toe andere letsels uit te sluiten en nutteloze excisie te vermijden (vb: verruca seborrhoea,

getromboseerd angioma). Elk tumoraal huidletsel waarbij de klinische diagnose onzeker is wordt best onderzocht met een dermatoscoop [11-18].

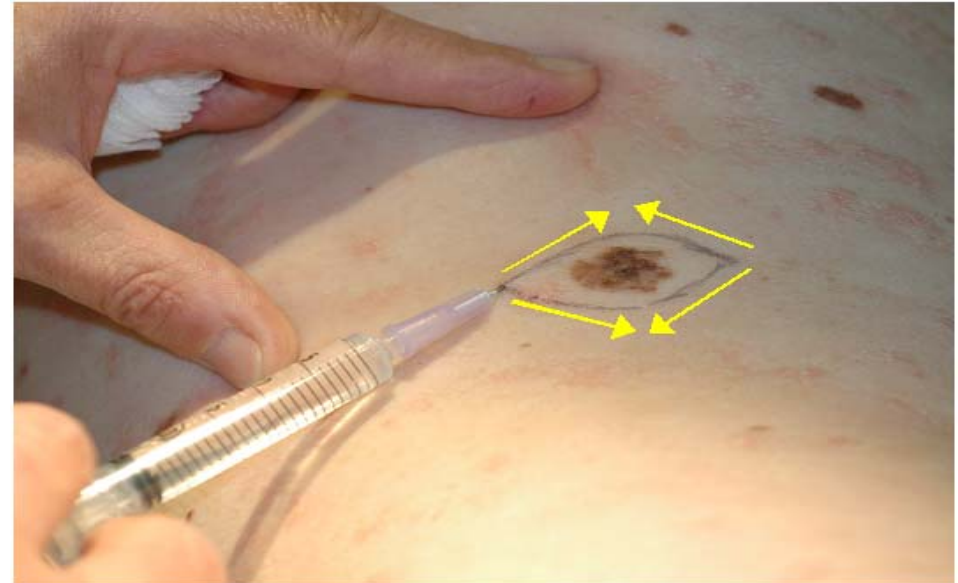
Clinicopathologische subtypes:

Op grond van het groeipatroon worden vier klinische subtypes onderscheiden: superficieel spreidend maligne melanoom, lentigo maligna melanoom, acraal lentiginous melanoma, nodulair melanoma, met een hierbij passend histologisch beeld (Tabel 2: Clinicopathologische subtypes) (zie afbeelding appendix 1).

Diagnostische excisie

Hierbij wordt volgende werkwijze aanbevolen:

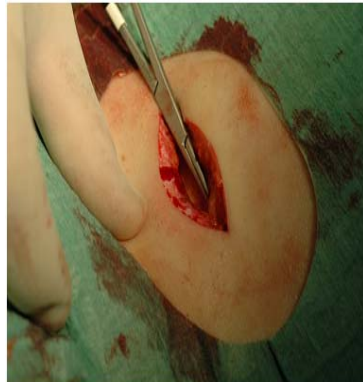
- Anesthesie : Field Block



- Marges : 2 mm normale huid rond het letsel (zie ook [tekening p 8](#))



- Diepte : tot in de subcutis



- Richting: volgens lymfedrainage; op lidmaat in de lengterichting [6,19]



Puncties, incisiebiopsies, curettage en shaving van verdachte pigmentletsel leveren geen volwaardig materiaal voor histologisch onderzoek. Een uitzondering kan gemaakt worden voor een lentigo maligna en het melanoom van het nagelbed waarbij een weefselsparende biopsie kan uitgevoerd worden door een deskundig arts (dermatoloog of oncologisch chirurg).

Histologische diagnostiek (=microstadiëring)

De histologische diagnose is van cruciaal belang voor de prognose en het verder beleid. Bij twijfel is histologische confrontatie door een panel van experts aanbevolen [20-21]. Een gestandaardiseerd anatoompathologisch rapport is dan ook zeer belangrijk. De essentiële elementen ervan vindt u in [tabel 3](#).

De vermelding van de prognostische factoren op het anatoompathologisch rapport is belangrijk en heeft als bedoeling subpopulaties van patienten te identificeren zowel voor prognostische als therapeutische doeleinden. De Breslow index geeft de dikte aan van het melanoom. Het Clark niveau geeft de anatomische lokalisatie van de tumor weer. Aanwezigheid van ulceratie maakt eveneens deel uit van de

microstadiëring.

Regressie

Regressie wordt histologisch gekenmerkt door de aanwezigheid van vaatrijke verlittekening, meestal met melanofagen en een wisselend lymfocytair infiltraat.

De betekenis van regressie in een melanoom is controversieel en wordt beschouwd als het gevolg van een gastheer immuunreactie. Het kan een uiting zijn van een meer agressieve tumorbiologie of van een onderschatte tumordikte.

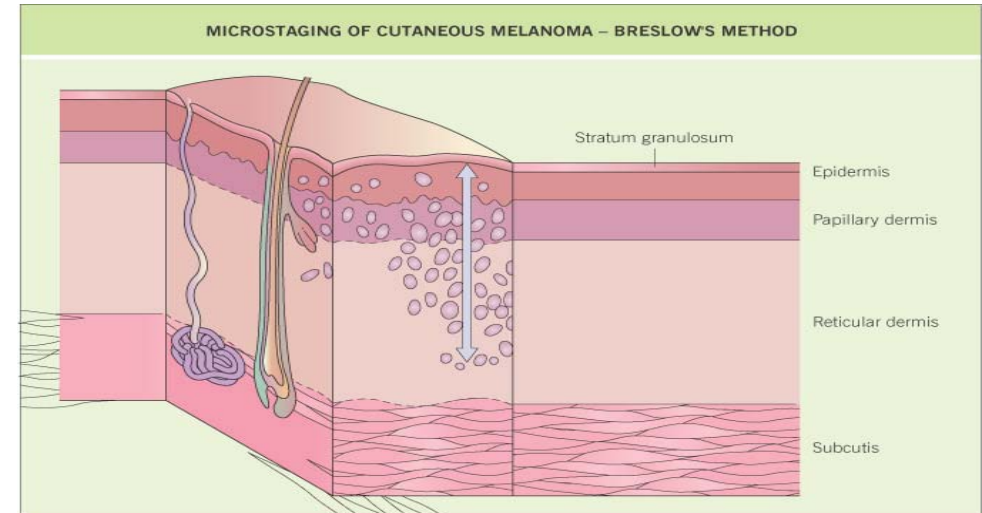
Een aantal studies suggereren een verhoogd risico op metastasering van dunne melanomen die histologisch tekenen van regressie vertonen. Om die reden zou regressie een bijkomende indicatie kunnen zijn voor sentinel node biopsie bij dunne melanomen met histologische kenmerken van regressie [22-24].

pT classificatie

De pT classificatie wordt in [tabel 4](#) weergegeven [25].

Op basis van de histologische diagnostiek en microstadiëring wordt het verdere beleid bepaald. De Breslow index (of de dikte van het melanoma) is de belangrijkste prognostische parameter. Eveneens belangrijke histologische kenmerken zijn het anatomische niveau (Clark level, zie tekening) en de aanwezigheid van ulceratie. Met deze drie elementen wordt rekening gehouden voor bepaling van het verdere beleid.

Tekening: Clark niveau



© 2003 Elsevier - Bologna, Jorizzo and Rapini: Dermatology - www.dermtext.com

KLINISCHE STADIËRING

Rationale

Aanvullend onderzoek heeft enerzijds als doel metastasen op te sporen en anderzijds kan het nuttig zijn als basis en als vergelijkingspunt tijdens follow-up.

In de literatuur is geen bewijs te vinden voor het nut van routine aanvullend beeldvormend- en laboratoriumonderzoek voor initiële stadiëring van melanoom. Evenmin is er bewijs voor een overlevingsvoordeel door aanvullend stadiëringsonderzoek [6].

Bij gebrek aan evidentie wordt meestal voorgesteld aanvullend onderzoek te verrichten in functie van de symptomen en de bevindingen bij het klinisch onderzoek [5]. Hierover bestaat echter geen consensus.

De door de werkgroep voorgestelde onderzoeken berusten op een compilatie van de huidige nationale werkwijze en van de internationale guidelines. De hoofdbedoeling van de staging is een bilan op te maken van de situatie waarin de patiënt zich bevindt vooraleer een verder beleid uit te stippelen. Een staging wordt uitgevoerd vooraleer over te gaan tot chirurgische aanpak.

Voorstel van de werkgroep

- in situ melanoma: geen aanvullend onderzoek
- invasief melanoom:
 - RX thorax
 - Echo abdomen of CT-scan
 - Echo regionale klierstreken en/of CT scan
 - Optioneel: PET / PET-CT (combinatie van PET- en CT-scan) / NMR hersenen

De relevantie van PET-scan voor staging is nog in onderzoek. Meerdere studies wijzen op een betere sensitiviteit en specificiteit in vergelijking met CT-scan (zie [KCE - Rapporten HTA](#))

EERSTE MULTIDISCIPLINAIRE TEAMBESPREKING (MOC) – OPTIONEEL

Multidisciplinaire bespreking (MOC) is nuttig voor het bepalen van het therapeutisch beleid en is aanbevolen voor alle patiënten voor wie een multimodale behandeling vereist is of zou kunnen vereist zijn (zie

zorgprogramma).

De huisarts van de patient en/of de verwijzende arts neemt indien mogelijk deel aan de bespreking. Een uitvoerig verslag van het resultaat van de bespreking en de staging wordt overgemaakt aan de huisarts en/of de verwijzende arts. Tijdens de eerste vergadering wordt bepaald of er aanwijzingen zijn voor metastasering en wordt het therapeutische beleid bepaald.

De patient wordt vervolgens op de hoogte gebracht en duidelijk uitgelegd welke de mogelijke voor-en nadelen zijn van de voorgestelde behandeling en eventuele alternatieven. De wensen van de patient in verband met het beleid dienen gerespecteerd te worden. De nood aan lokale ondersteuning en psychosociale begeleiding wordt geevalueerd en met de patient en zijn verwanten besproken.

Zorgprogramma Melanoma

- Dermatoloog [26]
 - diagnostiek / dermatoscopie
 - beleid – primaire excisie +/- brede resectie
 - follow-up
- Dermato-oncoloog / medisch oncoloog
 - adjuvante setting / palliatieve behandeling
- Chirurg (oncologisch chirurg)
 - brede resectie
 - SN
 - Lymfeklierevidement
 - Metastasectomie
- Histoloog (evtl expertenpanel)
 - Microstadiëring
 - LN stadium
- Radioloog/ Isotopist
 - Sentineklie en staging

- Psycholoog
- Palliatieve eenheid : terminaal beleid

Ideaal: per centrum een vast team: dermatoloog, chirurg met oncologische ervaring, patholoog, dermato-oncoloog / medisch oncoloog.

BEHANDELING

Chirurgie

Therapeutische excisie

De bedoeling van een bredere excisie is het risico op recidieven in loco te voorkomen. Meerdere gecontroleerde, gerandomiseerde studies hebben bepaald welke de aangewezen resectiemarge moet zijn voor een welbepaalde tumordikte (Breslow index) [5].

Marge

Voor in situ melanomen zijn geen vergelijkende onderzoeken voorhanden. Meestal wordt een therapeutische re-excisie met een marge van 0,5 cm normale huid rondom de lesie geadviseerd.

Voor infiltrerende melanomen hangt de keuze van de marge af van de dikte van de tumor (Breslow). Ook voor een melanoom met een Breslow-dikte meer dan 4 mm lijkt een marge van 2 cm adequaat. Krappere marges kunnen overwogen worden voor melanomen gelokaliseerd op cosmetisch of functioneel belangrijke plaatsen.

Samengevat:

- in situ melanoma: geen bredere resectie of marge 0,5 cm

- Breslow \leq 1 mm : 1 cm
- Breslow $>$ 1 mm : 2 cm

Diepte

Hierover zijn in de literatuur geen duidelijke gegevens beschikbaar. Advies: re-excisie tot op de fascia.

Richting

De excisie gebeurt op de romp bij voorkeur volgens de lymfedrainage en op een lidmaat bij voorkeur volgens de lengte-as.

Uitzonderingen

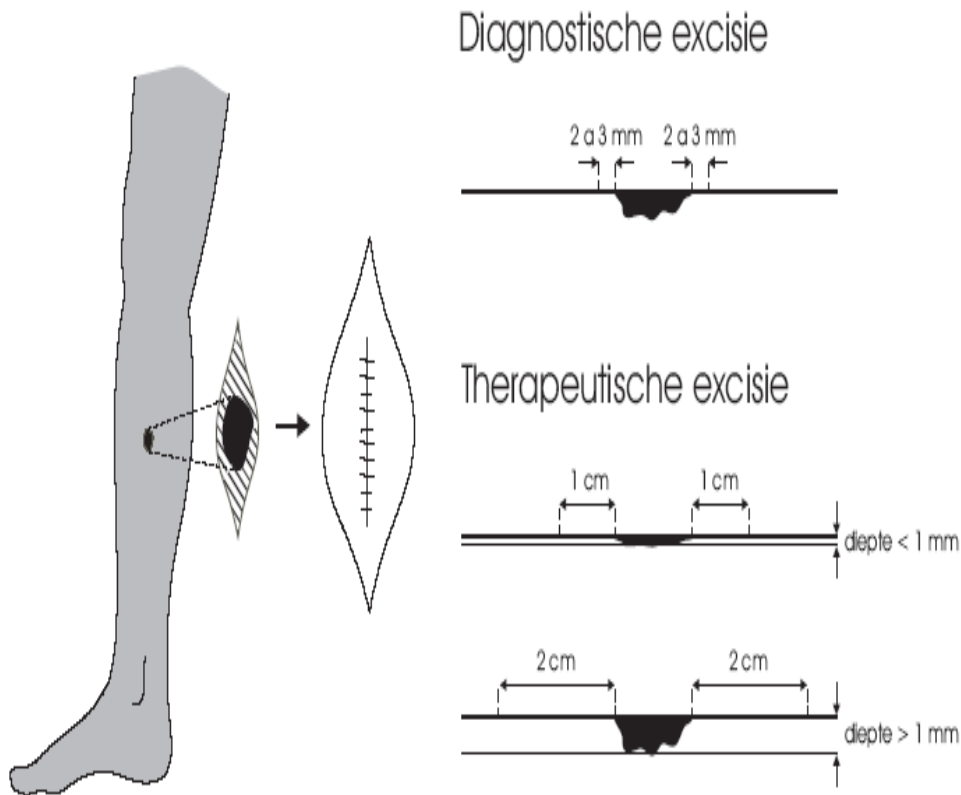
Uitzonderingen waarbij kan afgeweken worden van deze marges zijn:

- voor in situ melanomen is een bredere wegname nodig bij twijfel over de volledigheid van de resectie. Internationaal wordt vaak 0.5 cm marge aangehouden, alhoewel geen enkele studie aantoont dat dit een voordeel biedt.
- lentigo maligna melanoom: men dient bedacht te zijn op 'skipping areas' en is extra aandacht nodig voor een tumorvrije marge. Bij niet invasieve lentigo maligna wordt een marge van 1 cm aanbevolen, als deze marge niet haalbaar is uit anatomische of functionele overwegingen is een marge van 0,5 cm aanvaardbaar mits strikte histologische controle van de snijranden [2].
- diep invasief melanoom*
- dunne subcutis*
- desmoplasie
- neurotroop
- subunguaal melanoom : in functie van de Breslow index beperkte resectie of amputatie
- gelaat / oren rekening houdend met cosmetische eenheden; op het oor

wigexcisie

* Hierbij kan een wegnahme van onderliggende fascia overwogen worden.

Tekeningen therapeutische excisie



Sentinelklierbiopsie

Rationale

De hypothese dat melanomen uitzaaien naar de regionale lymfeklieren vooraleer ze verder metastaseren lag aan de basis van vier prospectieve studies waarbij vroegtijdige resectie van de drainerende lymfeklieren werd uitgevoerd met de bedoeling metastasering te voorkomen [5,27]. Hierbij kon geen verbetering van de overleving aangetoond worden, bovendien bracht deze electieve lymfeklierdissectie een belangrijke morbiditeit met zich mee.

De techniek ontwikkeld door Morton in 1990 berust op het selectief wegnemen van de eerste drainerende lymfeknoep voor histologisch onderzoek. In ervaren handen kan de sentinelklier opgespoord worden in meer dan 95% van de gevallen. Tal van retrospectieve studies hebben de negatieve correlatie aangetoond tussen de aanwezigheid van metastase in de sentinelklier en overleving. **Sentinel klier biopsie is momenteel het meest waardevolle hulpmiddel voor staging en prognose = belangrijke prognostische factor.**

Een overlevingsvoordeel van deze chirurgische techniek - die in geval van (micro)metastase(n) thv de sentinelklier gevolgd wordt door een radicale klieruitruiming – wordt momenteel bekeken in een grote gerandomiseerde gecontroleerde studie in de Verenigde Staten. Uit de interim analyse van de Morton Studie van september 2006 blijkt dat er geen significant verschil is in de melanoma-specifieke overleving maar de studie toont aan dat een positieve sentinelklierbiopsie onmiddellijk gevolgd door lymfeklieruitruiming het ziektevrije interval verlengt en ook het trauma van recidief vermindert [27]. Deze bevindingen komen overeen met de analyses van andere studies waaronder een prospectieve gerandomiseerde studie uitgevoerd door het WHO melanoma programma: deze tonen een verbeterde lange termijn overleving wanneer lymfadenectomie uitgevoerd wordt voor

microscopische eerder dan klinisch detecteerbare lymfeklieraantasting. **Er werd eveneens aangetoond dat de incidentie van lokale of in transit metastasen niet verhoogt bij patiënten behandeld met sentinelklierbiopsie.**

De invloed van de tumorstatus van de sentinelklier op de ziektevrije overleving en melanoma specifieke overleving heeft eveneens een indicatie voor de agressiviteit van sentinelklier micrometastase. De resultaten van de Morton studie geven een duidelijke aanwijzing dat sentinelklierbiopsie een belangrijke waarde heeft voor de stadiëring en prognose van patiënten met melanomen (1,2 tot 3,5mm) en gekoppeld aan een onmiddellijke complete lymfeklieruitruiming de overleving verbetert bij de subgroep van patiënten met tumorpositieve sentinelklier.

Voorstel van de werkgroep

Vermits patiënten met melanomen dunner dan 1 mm zelden klierinvasie vertonen (kans geschat op 4%) wordt sentinel klier biopsie hierbij niet aanbevolen met eventuele uitzondering van deze patiënten waarbij het anatoompathologisch onderzoek ulceratie of invasie Clark IV of V (pT1b) aantoon. Ook histologische tekenen van regressie bij melanomen dunner dan 1 mm zou een indicatie kunnen zijn voor sentinelklierbiopsie, studies hierover ontbreken echter.

Voor patiënten met tumoren vanaf 1 mm heeft sentinelklierbiopsie een indicatie als prognostisch middel en zeker in het kader van klinische studies (selectie van subgroepen van patiënten voor adjuvante therapie).

Sentinelklierbiopsie gebeurt bij voorkeur in dezelfde tijd als de bredere resectie van het primair melanoom.

Indicatie

- Breslow > 1mm (kans op positieve sentinel geschat op 9% voor pT2, 18% voor pT3 en 25% voor pT4)
- pT1b = Breslow ≤ 1 mm met Clark IV, V en/of ulceratie

- Melanomen dunner dan Breslow 1 mm doch met histologische tekenen van regressie.

Hoe

Door een chirurg met expertise in sentinelklierbiopsie en volgens de richtlijnen van sentinelklier resectie [6]. De sentinelklierprocedure dient te gebeuren met een programma voor kwaliteitszorg.

Histologie van de sentinelklier

Essentiële elementen van het anatoompathologisch rapport van de sentinelklier zijn:

APD sentinelklier	Essentieel	Informatief
Kliniek		
• Lokalisatie	+	
• Diagnose	+	
Histologie		
• Seriële coupes	+	
• Immunohistochemie (S 100, Melan A, HMB45, KI67)	+	
• Kapseldoorbraak	+	
• PCR		+

Lymfeklierevidement

Wanneer

- bij positieve sentinelklierbiopsie
- bij klinische palpeerbare lymfenodi (vanaf stadium IIIa)

Hoe

Standaardprocedure uitgevoerd door een getraind oncologisch chirurg.

Histologie van klierevidement

Essentiële elementen van het anatoompathologisch rapport van het klierevidement zijn:

APD lymfeklierevidement	Essentieel	Informatief
Kliniek:		
• Lokalisatie	+	
• Diagnose	+	
Histologie:		
• Totaal aantal klieren	+	
• Aantal aangetaste klieren	+	
• Kapseldoorgroei	+	
• Macro- en /of micrometastasen	+	gespecificeerd

Resectie van metastasen

Indien technisch mogelijk is chirurgie de beste aanpak

Chemotherapie, immunotherapie, biochemotherapie

Patiënten met een gemetastaseerd melanoom worden bij voorkeur in onderzoeksverband behandeld.

Er is op dit ogenblik geen evidentie van levensverlenging met de verschillende hieronder beschreven vormen van chemotherapie of immunotherapie of een combinatie van beide. Er is wel een palliatief effect voor de patienten die respons vertonen op systemische behandeling.

Indien systemische therapie buiten onderzoeksverband wordt overwogen, blijft bij patiënten met een hematogeen gemetastaseerd melanoom (stadium IV) monochemotherapie met DTIC de standaardbehandeling. Monochemotherapie levert doorgaans een responsrate van 7 à 20 %.

De standaard gebruikte agentia zijn DTIC/dacarbazine (eerste lijn), en CCNU/carmustine en cisplatinum (tweede lijn).

- *DTIC* (dacarbazine)monotherapie: geeft responsrates van 7 à 20%. Soms kunnen langdurige remissies bekomen worden [28-31].
- *Temodal* (temozolamide) is een nieuw antimitoticum die gelijkaardige responsrates vertoont als DTIC. Voordeel van dit produkt is dat het peroraal kan worden ingenomen en een goede penetratie vertoont doorheen de bloedhersbarriere. In België is dit produkt voor deze indicatie echter niet terugbetaald [32].
- *Cisplatinum* en
- *Carmustine* kunnen ook werkzaam zijn, maar responsrates zijn lager (<15%)

Bij patiënten met een belangrijk ziektevolume kan *polychemotherapie* overwogen worden. In een zeer kleine fractie van de behandelde patiënten wordt hiermee een langdurige complete remissie geobserveerd, echter vaak ten koste van een hogere toxiciteit en belangrijke bijwerkingen. In principe wordt systemische chemotherapie enkel gestart bij patiënten in behoorlijke algemene toestand en in aanwezigheid van meetbare of evalueerbare ziekte.

Interferon α -2b (zie adjuvante behandeling) en *Interleukine* hebben responsrates van ongeveer 15 à 20%, doch deze behandelingen zijn duidelijk toxischer dan de monochemotherapie en bieden tot op heden geen overlevingsvoordeel [33-36].

Vermelden we tenslotte toch dat er spontane regressies beschreven zijn bij gemetastaseerde maligne melanomen, hoewel de incidentie hiervan < 1% bedraagt [37].

Voor stadium IV melanoom patiënten dient steeds de mogelijkheid van inclusie in klinische studies overwogen te worden, ook in de eerstelijnsbehandeling.

Adjuvante behandeling

De bedoeling van een adjuvante behandeling is bij patiënten post-chirurgie en vrij van macroscopische ziekte maar met hoog risico op herval, het risico op herval te verminderen.

Interferon α -2b (IFN α -2b)

Op dit ogenblik is de toepassing van adjuvant interferon geen standaard in deze richtlijnen. De literatuur toont geen overlevingsvoordeel voor stadium II en III patiënten en evenmin voor hoog risico patiënten. Bovendien heeft interferon behandeling tal van bijwerkingen. Patiënten die dit wel wensen als optie dienen geïnformeerd te worden over de bestaande gegevens, de toxiciteit en de kost van die behandeling en dienen bij voorkeur opgenomen te worden in een klinische studie.

Een meta-analyse over interferon als adjuvante behandeling bij melanoom zal binnenkort verschijnen in de Cochrane Library. Klinische studies zullen het vermoedelijk mogelijk maken in de toekomst subgroepen te identificeren die wel baat hebben bij deze behandeling [38]

Hoge dosis (Kirkwood-schema)

Drie grote klinische studies bevestigen een effect op ziektevrrije overleving van hoge dosis IFN α -2b bij patiënten met (dikke primaire tumoren of) regionale metastasen (zie tabel Kirkwood studies) [39-41]. Dit effect lijkt aangehouden op lange termijn [42].

De meest frequente bijwerkingen zijn constitutionele symptomen (moeheid, griepaal syndroom), hematologische bijwerkingen en neuropsychiatrische klachten. Hematologische afwijkingen en

leverstoornissen zijn grotendeels omkeerbaar mits dosisvermindering of onderbreking in het vooropgestelde schema. Persisterende constitutionele en neuropsychiatrische bijwerkingen zijn het vaakst aanleiding om de therapie stop te zetten.

De tegenstrijdige resultaten op gebied van globale overleving (zie tabel Kirkwood studies) en de belangrijke kost zowel in termen van toxiciteit als financieel resulteren in het feit dat de standaardnabehandeling van specifieke melanomen (tumordikte > 4 mm en / of regionale metastasen) door middel van hoge dosis IFN α -2b internationaal nog steeds controversieel is.

Naar aanleiding van de resultaten van ECOG 1684 werd hoge dosis IFN α -2b goedgekeurd door de FDA voor de indicatie hoog-risico melanoom. Ook in België wordt IFN α -2b (Intron A ®) sinds 1998 terugbetaald voor de indicatie hoog-risico melanoom.

Tabel: Kirkwood studies

	Hoge dosis interferon	ZIEKTEVRIJE OVERLEVING	Globale OVERLEVING
ECOG 1684 Kirkwood 1996 [39]	versus observatie	+	+
ECOG 1690 Kirkwood 2000 [40]	versus observatie en lage dosis interferon	+	-
ECOG 1694 Kirkwood 2001b [41]	versus ganglioside vaccinatie GM2/KLH/QS21	+	+

Lage dosis

Bepaalde studies met lage dosis IFN α -2b suggereerden een effect op ziektevrrije overleving, andere konden dit niet bevestigen [43].

Geen van de studies kon een effect op globale overleving aantonen.

Radiotherapie

Radiotherapie bij de behandeling van melanomen is niet bedoeld als alternatief voor chirurgie. Melanomen zijn weliswaar niet radioresistent. Mogelijke indicaties voor radiotherapie zijn:

- Als palliatie: o.a. bij hersenmetastase(n); bij pijn ten gevolge van botmetastasen.
- 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.
- In een postoperatieve, adjuvante setting: een retrospectieve reeks van melanoom van het hoofd- en halsgebied toonde een 40 % verbeterde locoregionale controle ten opzichte van een historische reeks bij een groep hoog risico patiënten (nauwe marges, kapseldoorbraak) of bij patiënten na halsklieruitruiming voor metastatische klieren [44].

Lidmaatperfusie

Adjuvante regionale perfusie na resectie van een primair melanoom heeft geen zin. Geïsoleerde lidmaatperfusie kan overwogen worden bij uitgebreide in transit metastasen op een lidmaat. De complete respons is gewoonlijk van korte duur. Er werd tot nog toe geen grotere overleving aangetoond [45].

Klinische studies

Omdat de efficaciteit van de huidige medische behandelingen van melanomen beperkt is, is het zeer belangrijk nieuwe mogelijkheden aan de patiënten voor te stellen, en deze te testen in het kader van klinisch onderzoek.

FOLLOW-UP

Rationale

Het doel van follow-up is een vroegtijdige diagnose van recidief. Zuiver lokale recidieven in of rondom het primaire melanoom zijn zeldzaam na volledige brede resectie van de volledige tumor (1 à 2 %). 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 %. Het risico is hoger bij patiënten met een familiaal dysplastisch naevus syndroom.

Follow-up schema

Vermits 80% van de metastasen verschijnt in de eerste jaren na de resectie van de primaire tumor wordt volgend follow-up programma voorgesteld.

In geval van recidief start men het follow-up schema zoals voorgesteld na resectie van de primaire tumor.

Klinisch

- 1°- 2° jaar om de 3 maand
- 2°- 5° jaar om de 6 maand

- 5 j. jaarlijks

Bij patiënt met multiple klinisch atypische naevi wordt eventuele fotodocumentatie aanbevolen.

Te doen:

- Volledig klinisch onderzoek : de kans op 2 ° melanoom is 4-6% 12
- Totale huidinspectie; vergelijking met eventuele foto's
- Dermatoscopie van de gewijzigde pigmentnaevi
- Klierpalpatie
- Palpatie drainagegebied (op in transit metastasen)
- Psychosociale begeleiding indien vereist

Aanvullend onderzoek

Hierover is in de literatuur geen consensus. Het nut van onderzoeken wordt sterk betwist bij afwezigheid van klinische symptomen [1,5,46-49]. Op individuele basis kunnen afspraken voor aanvullend onderzoek gemaakt worden.

BELEID BIJ RECIDIEF

- Biopt of FNA (fine needle aspiration) voor histologische bevestiging.
- Bij positieve histologie staging onderzoeken.
- Voor solitaire hematogene metastasen is chirurgie de voorkeursbehandeling, indien technisch haalbaar en afhankelijk van de lokalisatie: cutaan, CNS, (long) en het tijdsinterval sinds de primaire behandeling.
- Voor locoregionaal recidief is chirurgie de voorkeursbehandeling.
- Voor uitgebreide in transit metastasen op een lidmaat kan lidmaatperfusie overwogen worden, indien chirurgie of andere destructieve methoden technisch niet meer mogelijk zijn.

- Chemo- en radiotherapie voor inoperabele metastasen: zie hoger.

ZWANGERSCHAP EN CONTRACEPTIE

Er zijn geen argumenten dat zwangerschap de prognose van melanoom beïnvloedt.

De voorgeschiedenis van een melanoma is geen contra-indicatie voor hormonale contraceptie en voor substitutietherapie

Advies in verband met zwangerschap voor vrouwen (en mannen) in vruchtbare leeftijd wordt bepaald in functie van het risico op recidief;

Breslow dikte	gemiddelde 5-jaar overleving
In situ	95-100 %
<1 mm	95-100 %
1-2 mm	80-96 %
2.1-4 mm	60-75 %
<4 mm	50 %

Algemeen advies: Zonprotectie is aangeraden voor alle melanoom patiënten en zonnebank absoluut tegenaangewezen.

Referenties

- 1 SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Cutaneous melanoma (online)*. 2003. Available: URL: <http://www.sing.ac.uk/guidelines/fulltext/72/index.html>.
- 2 FNCLCC: *Négrier S, Saiag P, Guillot B et al. Recommandations pour la Pratique Clinique Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO*. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ;132 :10S52-71.
- 3 NCI: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/healthprofessional>
- 4 Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. *Systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. Practice Guideline Report No 8-1 (online)*. 2002. Available: URL: <http://www.cancercare.on.ca/index-practiceGuidelinesandEvidencesummaries.htm#list>.
- 5 Tsao H, Atkins M, Sober A. *Management of Cutaneous Melanoma*. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
- 6 Landelijke richtlijn Nederlandse Melanoomwerkgroep 2005.
- 7 Brochez L, Naeyaert JM. *Understanding the trends in melanoma incidence and mortality: where do we stand?* *Eur. J. Dermatol.* 2000; 10: 71-6.
- 8 Brochez L, Myny K, Bleyen L, De Backer G, Naeyaert JM. *The melanoma burden in Belgium: premature morbidity and mortality make melanoma a considerable health problem*. *Melanoma Res.* 1999; 9: 614-8.
- 9 Hansen CB, Wadge LM, Lowstuter K, Boucher K, Leachman SA. *Clinical germline genetic testing for melanoma*. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 314-9.
- 10 Benelli C, Roscetti E, Pozzo V dal. *Reproducibility of the clinical criteria ABCDE rule and dermatoscopic features (7FFM) for the diagnosis of malignant melanoma*. *Eur J Dermatol* 2001;11:234-9.
- 11 Pehamberger H et al. *In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma*. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100: 256S-62S.
- 12 Kittler H, Pehamberger H; Wolff K et al *Diagnostic accuracy of dermoscopy*. *Lancet Oncol* 2002; 3:159-65.
- 13 Binder M et al. *Epiluminescence microscopy. A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists*. *Arch. Dermatol.* 1995; 131: 286-91.
- 14 Brochez L et al. *Diagnostic accuracy of general practitioners and dermatologists in discriminating pigmented skin lesions*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44: 979-86.
- 15 Cassileth BR et al. *How well do physicians recognize melanoma and other problem lesions?* *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986; 14: 555-60.
- 16 Rampen FHJ et al. *Referral pattern and accuracy of clinical diagnosis of cutaneous melanoma*. *Acta Derm. Venereol.* 1988; 68: 61-4.
- 17 Solomon BA et al. *Quality of care: issue or oversight in health care reform?* *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34: 601-7.
- 18 Gerbert B et al. *Primary care physicians as gatekeepers in managed care. Primary care physicians' and dermatologists' skills at secondary prevention of skin cancer*. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 1030-8.
- 19 Cohen et al, *Atypical melanocytic nevi. Clinical and histopathologic predictors of residual tumor at reexcision* *J Am Acad Dermatol.* 1992 27 (5 pt 1):701-6.
- 20 Balch CM, Soong SJ, Atkins MB. *An evidence-based Staging System for Cutaneous Melanoma*. *CA Cancer J Clin* 2004;54:131-49.

- 21 Brochez L, Verhaeghe E, Grosshans E, Haneke E, Pierard G, Ruiters D, Naeyaert JM. *Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions*. J. Pathol. 2002; 196: 459-66.
- 22 Nahabedian MY, Tufaro AP, Manson PN. *Sentinel lymph node biopsy for the T1 (thin) melanoma : is it necessary?* Ann Plast Surg. 2003;32:601-6.
- 23 Lee KK, Vetto JT , Mehrany K, Swanson NA. *Sentinel lymph node biopsy*. Clinics in Dermatology. 2004;22:234-239.
- 24 Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, Fine J, Berwick M. *The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma*. J Cutan Pathol. 2005; 32 :268-273.
- 25 Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. *Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging system for cutaneous melanoma*. J Clin Oncol 2001;19:3635-48.
- 26 Mc Kenna et al *"comparison of dermatologists', surgeons' and general practitioners' surgical management of cutaneous melanoma* Br J dermatol 2004; 151:636-644.
- 27 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al for the MSLT Group. *Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma*. N Engl J Med 2006;355 : 1307-17.
- 28 Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, et al.: *Current therapy of cutaneous melanoma*. Plast Reconstr Surg 2000; 105 (5): 1774-99; quiz 1800-1.
- 29 Anderson CM, Buzaid AC, Legha SS: *Systemic treatments for advanced cutaneous melanoma*. Oncology (Huntingt) 1995; 9 (11): 1149-58; discussion 1163-4, 1167-8.
- 30 Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al.: *Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma*. J Clin Oncol 1999; 17(9): 2745-51.
- 31 Mays SR, Nelson BR: *Current therapy of cutaneous melanoma*. Cutis 1999; 63 (5): 293-8.
- 32 Middleton MR et al, *Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma* *RandJournal of Clinical Oncology*, Vol 18, Issue 1 (January), 2000: 158.
- 33 Agarwala SS, Kirkwood JM. *Interferons in melanoma*. Curr Opin Oncol 1996; 8 (2): 167-74.
- 34 Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al.: *High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993*. J Clin Oncol 1999; 17 (7): 2105-16.
- 35 Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al. *High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update*. Cancer J Sci Am 2000; 6 (Suppl 1): S11-4.
- 36 Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al.: *Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2*. JAMA 1994; 271 (12): 907-13.
- 37 Wang TS, Lowe L, Smith JW 2nd, et al. *Complete spontaneous regression of pulmonary metastatic melanoma*. Dermatol Surg 1998; 24 (8): 915-9.
- 38 Gogas H, Ioannovich J, Dafni U , Stavropoulou-Giokas C, Frangia K, Tsoutsos D, Panagiotou P, Polyzos A, Papadopoulos O, Stratigos A, Markopoulos C, Bafaloukos D, Pectasides D, Fountzilas G, Kirkwood J, et al. *Prognostic Significance of Autoimmunity during Treatment of Melanoma with Interferon*. N Engl J Med 2006;354:709-18.
- 39 Kirkwood JM et al. *Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684*. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 7-17.
- 40 Kirkwood JM 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: 2444-58.
- 41 Kirkwood JM 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. 2001b; 19: 2370-80.
- 42 Kirkwood JM et al. *High-dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial E2696.* J. Clin. Oncol. 2001a; 19: 4350-5.
- 43 Wheatly K et al *Need for a quantitative meta-analysis of trials of adjuvant interferon in melanoma.* J Clin Oncol. 2002; 20(19):4120-1.
- 44 Ang KK et al. *Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994; 30: 795-798.
- 45 Klaase JM, Kroon BB, Geel AN et al. *Prognostic factors for tumor response and limb recurrence-free interval in patients with advanced melanoma of the limbs treated with regional perfusion with melphalan.* Surgery 1994; 115:39-45.
- 46 Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, Ahmaad T, McLaren KM, Chetty U et al. *A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma.* Scottish Melanoma Group. Br J Dermatol 1999;140:249-54.
- 47 Poo-Hwu WJ, Arivan S, Lamb L, Papac ,. Zelterman , Hu Giardia Lambliia et al. *Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on cancer Stages I-III malignant melanoma.* Cancer 1999;86:2252-8.
- 48 Baugan C, Hall VL, Leppard BJ, Perkins PJ. *Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: an audit.* Clin Oncol (R Coll Radiol) 1993;5:174-80.
- 49 Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. *Primary staging and follow-up in melanoma patients – monocenter evaluation of methods, costs and patient survival.* Br J Cancer 2002;87:151-7.

Huidtype	<ul style="list-style-type: none"> - Bleke huid - Haarkleur: blond/hogrood - Kleur ogen: blauw - Sproeten
Door omgeving	<ul style="list-style-type: none"> - Neiging tot zonnebrand, slecht bruinen - Voorgeschiedenis van zonnebrand met blaarvorming in jeugd - Intermittente intensieve zonexpositie <p>Het exacte golflengte spectrum verantwoordelijk voor melanoom (UVA en/of UVB) is niet gekend.</p>
Voorloperletsels	<ul style="list-style-type: none"> - Dysplastische naevi : niet noodzakelijk precursorletsel maar aanzien als risicomarker - Congenitale moedervlek (vooral de zeldzame zeer grote) - Lentigo maligna = melanoma in situ = altijd voorloperletsel
Andere	<ul style="list-style-type: none"> - Hoog aantal naevi - Persoonlijke antecedenten van melanoma - Familiale incidentie van melanoma (10%) - Familiaal dysplastisch naevus syndroom - Niet-melanoma huidkanker (vooral basalioma)

Diagnose	Klinisch aspect	Histologisch aspect
1. Superficieel spreidend maligne melanoom (SSM)(50-75 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Vrouwen meer dan mannen - Voornamelijk onderste ledematen (vrouwen) en rug (mannen) - Intermittente UV blootstelling - Asymmetrische, onregelmatige macula met kleurvariatie. Eerst radiale groei en in een latere fase mogelijks een nodulaire component 	<ul style="list-style-type: none"> - Proliferatie van atypische melanocyten, alleen of in nesten op alle niveaus van de epidermis (= pagetoïde spreiding). - Dermale invasie is frequent in nesten of bundels.
2. Lentigo maligna melanoom (LMM) (LM-M Dubreuilh) (5-15 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Geen voorkeur voor geslacht - Chronische zonne-expositie - Bij oudere patiënten met lichte huid; meestal facies en nek - Kan indolent zijn voor meerdere jaren - Grote, vlakke, bruin-zwarte macula met evt ontwikkeling van nodulaire component 	<ul style="list-style-type: none"> - Epidermale component van atypische melanocyten, alleen of in nesten, gelocaliseerd in de basale laag (lentigineuze hyperplasie). Dermale invasie kan voorkomen. - Lentigo maligna kan beschouwd worden als precursor = melanoma in situ
3. Acraal lentigineus melanoma (ALM) 5-10 % van de melanomen bij blanken; 35-90 % van de melanomen bij Afro-Amerikanen, Aziaten, Hispanics;	<ul style="list-style-type: none"> - Palmair, vingers, voetzolen, tenen (subunguaal) - Ter hoogte van nagelriem: typisch o.v.v. pigmentuitvloeï in de nagelwal Hutchinsons teken 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiale groeifase met een lentigineus patroon van atypische melanocyten., deels nesten, deels pagetoïde spreiding..
4. Nodulair melanoma (NM) (15-35 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Uniform donkere nodule met duidelijke rand; groeit snel en verticaal van in het begin 	<ul style="list-style-type: none"> - Gekenmerkt door een soliede dermale tumor zonder intra epidermale component van atypische melanocyten.CAVE : DD metastase
5. Miscellaneous		<ul style="list-style-type: none"> - Desmoplastisch/ Neurotroop - Naevocytoid melanoma. - Unclassifiable:MELTUMP (=Melanocytic Tumor of Uncertain Malignant Potential)

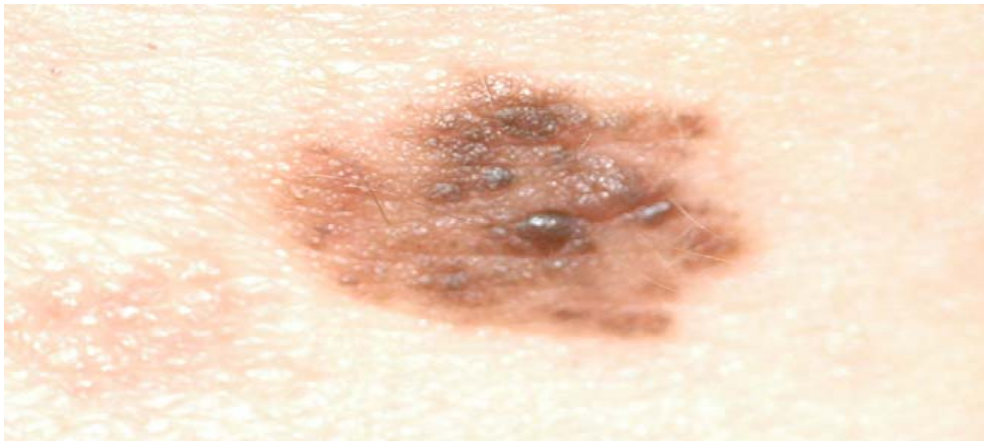
N.B: Een juveniel melanoom is een benigne naevoïde afwijking, ook wel Spitz- of spoelcel- of epitheloïdcelnaevus genoemd.

	Essentieel	Informatief
Kliniek: - lokalisatie - diagnose	+ +	
Histologie: - invasiediepte (Breslow): - anatomisch niveau (Clark): - chirurgische snedevlakken: - minimale tumorvrije marge (mm): - prognostische factoren: <ul style="list-style-type: none"> • ulceratie: aantoonbaar / niet aantoonbaar • aantal mitosen/mm² • regressie: als aantoonbaar: zone van regressie (bij voorkeur in percentage) • tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) : brisk/non brisk/afwezig • vaatinvase: aantoonbaar/niet aantoonbaar • perineurale invasie: aantoonbaar / niet aantoonbaar • microsatellieten: aantoonbaar/niet aantoonbaar 	+ + + + + + + +	+ + +
- optioneel: immunohistochemie (indien uitgevoerd) <i>S 100, HMB 45, KI67, Melan A</i>		+
- AJCC stadium (pT) 2001 [25]	+	

T classificatie	Diepte	Ulceratie	Stadium	T	N	M	10 jaars overleving
Tis (in situ)							
T1	≤ 1.0 mm	a: zonder ulceratie of Clark II/III b: met ulceratie of Clark IV/V	IA IB	T1a T1b	N0 N0	M0 M0	88% 83%
T2	1.01-2.0 mm	a: zonder ulceratie b: met ulceratie	IB IIA	T2a T2b	N0 N0	M0 M0	79% 64%
T3	2.01-4.0 mm	a: zonder ulceratie b: met ulceratie	IIA IIB	T3a T3b	N0 N0	M0 M0	64% 51%
T4	>4 mm	a: zonder ulceratie b: met ulceratie	IIB IIC	T4a T4b	N0 N0	M0 M0	54% 32%
N classificatie	Aantal lymfeklieren	Invasie					
N1	1 lymfeklier	a: micrometastase b: macrometastase	IIIA	T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0 M0	63% 57%
N2	2-3 lymfeklieren	a: micrometastase b: macrometastase c: in transit metastase/satelliet micrometastase zonder klierinvasie (zie afbeelding appendix 3)	IIIB	T1-4b T1-4b T1-4a T1-4a T1-4a/b	N1a N2a N1b N2b N2c	M0 M0 M0 M0 M0	38% 36% 48% 39%
N3	- 4 of meer of fusie van klieren - In transit metastasen / satelliet micrometastasen met klierinvasie		IIIC	T1-4b T1-4b Alle T	N2bN 2b N3	M0 M0 M0	24% 15% 18%
M classificatie	Plaats	LDH serumgehalte					
M1a	Cutane metastasen op afstand subcutane of lymfekliermeta's	Normaal	IV	Alle T	Alle N	Alle M1	2,15%
M1b	Longmetastasen	Normaal					
M1c	Alle andere metastasen van de ingewanden Alle andere metastasen op afstand	Normaal Verhoogd					

Appendix 1: Afbeelding clinicopathologische subtypes

Superficieel spreidend maligne melanoom



Lentigo maligna melanoom



Lentigo maligna melanoom



Acraal lentigineus melanoom



Nodulair melanoom



Nodulair melanoom



Appendix 2: Afbeelding verdacht huidletsel en ABCD-regel

Verdacht huidletsel



Verdacht huidletsel



Tekening ABCD-regel



Appendix 3: Afbeelding lidmaatmetastasen en satellietmetastasen

Uitgebreide lidmaatmetastasen



Satellietmetastasen

