

Richtlijnen voor diagnose, behandeling en follow-up van het Maligne Melanoom

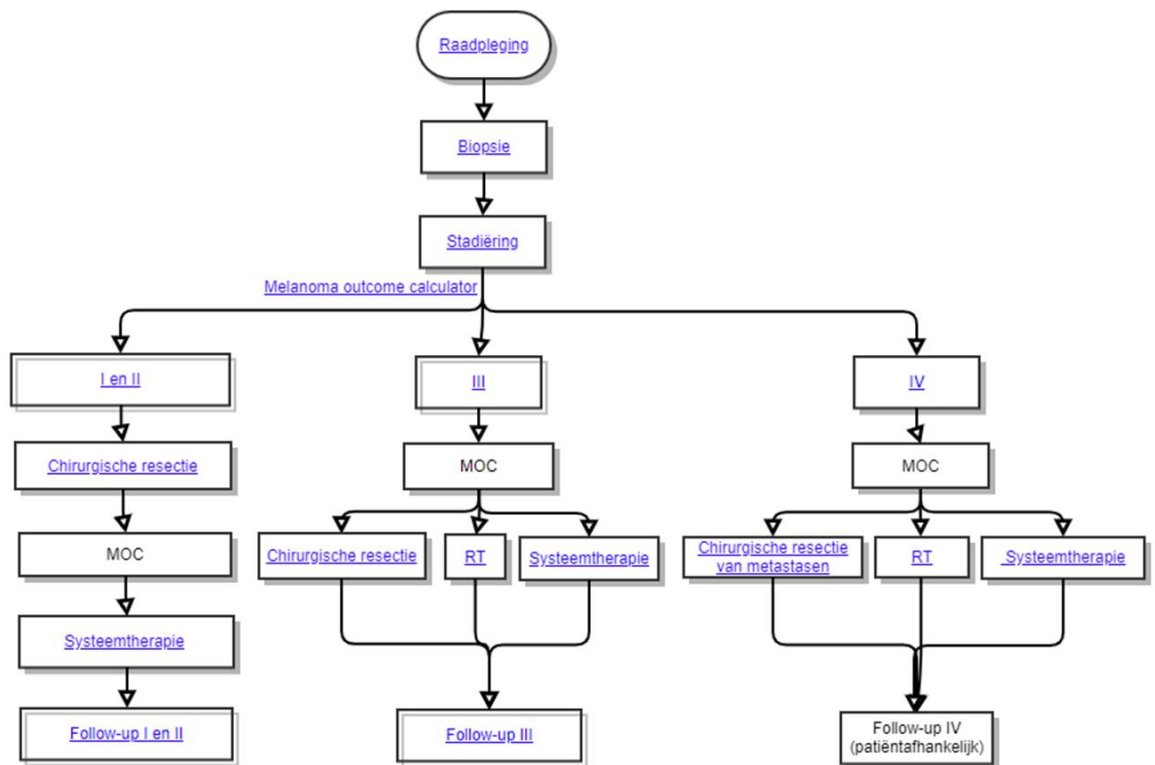
Aan de totstandkoming van deze richtlijnen werkten actief mee: Dr. Annelies Troch, Dr. Julie Bastin, Dr. Jill Wagemans, Dr. Ina Vrints, Dr. Lynn De Roeck, Dr. Wim Develter, Dr. Marc Ramael, Dr. Nele Cattaert

Laatste update: oktober 2021

INHOUDSOPGAVE

1 Algemene beslissingsboom maligne melanoma	3
2 Diagnostiek	3
2.1 Klinische kenmerken.....	3
2.2 Biopsienam: excisiebipt.....	4
2.3 Anatomopathologisch onderzoek	4
2.4 Classificatie en staging.....	5
2.5 Aanvullende onderzoeken.....	6
3 Behandeling.....	7
3.1 Chirurgische behandeling	7
3.1.1 Primaire tumor: brede excisie met voldoende marge	7
3.1.2 Sentinel procedure	7
3.1.3 Radicaal klierevidement	8
3.2 Adjuvante behandeling	9
3.3 Gemetastaseerde ziekte (stadium IV).....	10
3.3.1 Systemische behandeling	10
3.3.2 Hersenmetastasen.....	12
3.4 Radiotherapie	13
4 Follow-up.....	13

1 Algemene beslissingsboom maligne melanoma



2 Diagnostiek

2.1 Klinische kenmerken

Een maligne melanoom presenteert zich meestal (doch niet altijd, uitzonderingen hierop zijn bv een amelanotisch maligne melanoom, nodulair maligne melanoom,...) als een gepigmenteerde vlek, die zich in een aantal aspecten onderscheidt van een goedaardige pigmentvlek, zoals een banale melanocyttaire naevus. Deze verschillende aspecten zijn samengevat in de ABCDE regel:

Asymmetry: beide helften zijn niet gelijk

Border irregularity: onregelmatige randen, gekartelde boord

Color: kleurschakeringen met verschillende tinten bruin, zwart, grijs, wit of rood

Diameter: letsel > 6mm

Evolution: letsel is veranderend van grootte, kleur of dikte

“Ugly duckling” concept: hulp om melanomen te identificeren: alle naevi bij eenzelfde persoon lijken meestal op elkaar. Een melanoom past vaak niet bij dit patroon.

2.2 Biopsiename: excisiebiopt

- Bij voorkeur full thickness excisiebiopt = met inbegrip van oppervlakkig subcutaan vet
- Uitzonderlijk incisiebiopt: voor zeer grote letsels, subunguaal, eventueel gelaat, handen en voeten afhankelijk van de grootte van het letsel
- NOOIT punch / shaving

2.3 Anatomopathologisch onderzoek

Minimale vereisten van het APO: conform de meest recente TNM classificatie (huidig: 8^e AJCC TNM classificatie):

- Lokalisatie van de tumor (resectieplaats) en zijde (links/rechts/middellijn/...)
- Diagnose melanoom met vermelding van het histologische subtype (SSMM, NMM, ALMM, LMM, Desmoplastisch melanoom, Nevoid melanoom, andere,...)
- Breslow-diktemeting in mm
- Clark level
- Aanwezigheid/afwezigheid van ulceratie
- aanwezigheid/ afwezigheid van microsatellitose
- aanwezigheid/ afwezigheid van (partiële) regressie
- volledigheid van de resectie zowel perifeer als in de diepte
- aantal mitosen/mm² (! Al is dit niet langer opgenomen in de 8^e AJCC classificatie. Voor decision making wordt enkel nog gekeken naar ulceratie ja/nee !)
- pTNM

Next generation sequencing (NGS): moleculaire karakterisatie

- Verplicht uit te voeren bij alle patiënten met stadium III en IV.
- Geadviseerd voor stadium IIC
- Niet standaard voor stadium I/IIA/IIB
- Panel (UZ Leuven): BRAF, NRAS , KIT, BAP1, CDKN2A, CTNNB1, GNA11, GNAQ HRAS, IDH1, IDH2, KRAS, MAP2K1 , MET, NF1, PIK3CA, SMARCA4, STK11, TP53, TERT promotor.

2.4 Classificatie en staging

UICC2017 TNM classificatie

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 mm	
T2a	> 1.0 - ≤ 2.0 mm	zonder ulceratie
T2b	> 1.0 - ≤ 2.0 mm	met ulceratie
T3	> 2.0 - ≤ 4.0 mm	
T3a	> 2.0 - ≤ 4.0 mm	zonder ulceratie
T3b	> 2.0 - ≤ 4.0 mm	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

FIG 1: TNM classificatie

UICC2017 TNM classificatie

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

FIG 2: Stadia melanoma

2.5 Aanvullende onderzoeken

- Klinisch onderzoek met speciale aandacht voor andere verdachte huidletsels, palpatie van de klierstreken
- Laag risico melanomen (pT1a) → Geen bijkomende onderzoeken nodig
- Hoger risico melanomen (pT1b-pT4b): keuze tussen
 - Echo klierstreken
 - RX thorax en echo abdomen
 - CT thorax-abdomen(-hersenen)
 - PET-CT
 - MR hersenen

PET-CT (en MRI hersenen) wordt aangeraden vanaf \geq pT3b, maar bij lagere stadia kunnen deze onderzoeken ook overwogen worden.

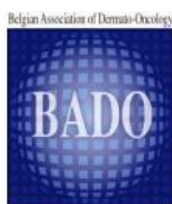
(zie ook FIG 3: BADO richtlijnen)

3 Behandeling

3.1 Chirurgische behandeling

3.1.1 Primaire tumor: brede excisie met voldoende marge

- In situ melanoma (pTis N0 M0): 0,5 cm
- Breslow ≤ 2 mm (pT1a-pT2 N0 M0): 1 cm
- Breslow > 2 mm (pT3a-pT4b N0 M0): 2 cm



update 4/2019

RECOMMENDATION MANAGEMENT PRIMARY CUTANEOUS MELANOMA

These recommendations may serve as a guidance but need to be tuned according to the specific situation

	T in situ	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
pre-operative	full skin examination	full skin examination; no medical imaging*	full skin examination + medical imaging**	full skin examination + medical imaging**	full skin examination + medical imaging**	full skin examination + medical imaging**	full skin examination + medical imaging***	full skin examination + medical imaging***	full skin examination + medical imaging***
		if staging negative:	if staging negative:	if staging negative:	if staging negative:	if staging negative:	if staging negative:	if staging negative:	if staging negative:
wide excision	0.5cm depth level: subcutis	1cm depth level: fascia [°]	1cm depth level: fascia [°]	1-2cm depth level: fascia [°]	1-2cm depth level: fascia [°]	2cm depth level: fascia [°]	2cm depth level: fascia [°]	2cm depth level: fascia [°]	2cm depth level: fascia [°]
sentinel node biopsy	/	/	advised as the result will influence further treatment plan	advised as the result will influence further treatment plan	advised as the result will influence further treatment plan	advised as the result will influence further treatment plan	advised as the result will influence further treatment plan	advised as the result will influence further treatment plan	advised as the result will influence further treatment plan
clinical trial			possible	possible	possible	possible	possible	possible	possible

* potentially: ultrasonography draining lymph nodes; optional: ultrasonography abdomen, chest radiograph

** ultrasonography draining lymph nodes; ultrasonography abdomen, chest radiograph

*** ultrasonography draining lymph nodes (strongly advised) AND ultrasonography abdomen/chest radiograph OR CT thorax/CT abdomen/CT brain ;

PET-CT only reimbursed from stage IIC (pT4b)

[°] depth level fascia means that excision involves the whole subcutis and stops at the fascia

FIG 3: BADO richtlijnen behandeling primair cutaan melanoma (2019)

3.1.2 Sentinel procedure

- Niet voor stadium pT1a
- Wél aangeraden voor alle melanomen ≥ pT1b (cfr ook FIG 3)

3.1.3 Radicaal klierevidement

- Tot recent standard of care voor SN-positieve patiënten
- MAAR geen overall survival benefit (aangetoond in de MSLT-II en DeCOG STL trials)
- Hoge morbiditeit

⇒ Voorkeur echografische opvolging

- Wel nog uit te voeren bij
 - klinisch detecteerbare/macroscopische klieraantasting ("clinically apparent" regional node disease/clinical stage III)
 - relapse in de opvolging na initieel negatieve SN procedure.
 - macroscopisch positieve sentinel

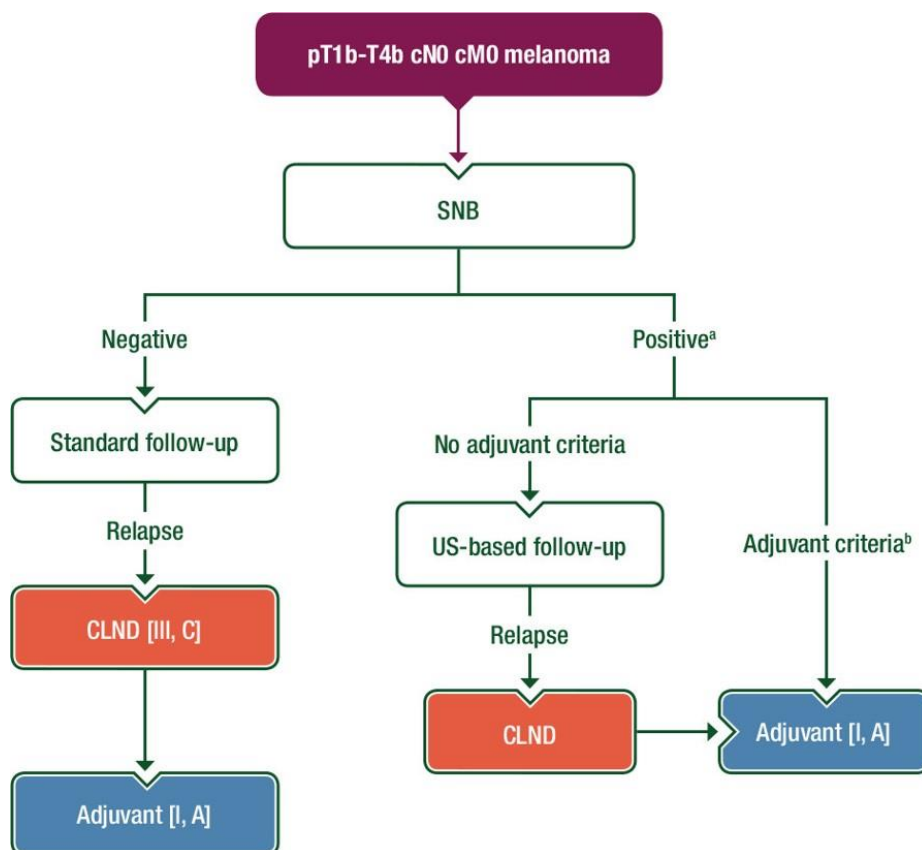
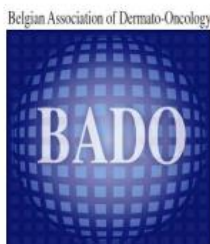


FIG 4: Behandelingsalgoritme bij negatieve/positieve sentinel, overgenomen uit ESMO guidelines; *Annals of Oncology* 30: 1884-1901, 2019

CLND = complete lymph node dissection

3.2 Adjuvante behandeling

- = voor alle stadium III melanomen
- Terugbetaling gebaseerd op KEYNOTE-054 studie, CheckMate-238 studie en COMBI-AD studie
- Onderscheid tussen BRAF-wild type en BRAF-mutante melanomen
 - BRAF-WT: anti-PD-1 immuuntherapie
 - Nivolumab/Opdivo®
 - Pembrolizumab/Keytruda®
 - BRAF-mutant: keuze tussen anti-PD-1 immuuntherapie en ‘targeted’/doelgerichte therapie (BRAF-inhibitor + MEK-inhibitor)
 - Nivolumab/Opdivo®
 - Pembrolizumab/Keytruda®
 - Dabrafenib (Tafinlar®) + Trametinib (Mekinist®) of Encorafenib (Braftovi®) + Binimetinib (Mektovi®)
- Stadium II melanomen: voorlopig nog geen terugbetaling (wordt wel verwacht)



update 4/2019

RECOMMENDATION MANAGEMENT STAGE III MELANOMA

These recommendations may serve as a guidance but need to be tuned according to the specific situation

	IN-TRANSIT METASTASIS	MICROSCOPICALLY INVADED LYMPH NODE	MACROSCOPICALLY INVADED LYMPH NODE
Pre-operative	Confirm with biopsy CT brain/thorax/abdomen or PET-CT + MR brain	Staging upgrade with CT brain/thorax/abdomen or PET-CT + MR brain	Confirm with FNAC or tru-cut CT brain/thorax/abdomen or PET-CT + MR brain
	staging excludes stage IV	staging excludes stage IV	staging excludes stage IV
Treatment	Excision if possible; if excision is not possible consider isolated limb infusion/perfusion, (tamigene laherparepvec (Tvec))* or systemic therapy as in stage IV	For microscopic metastasis : follow-up with ultrasonography; surgery in case of suspected lymph nodes **	Total lymph node excision
Post-surgery	adjuvant therapy with anti-PD1 or BRAF/MEKi	adjuvant therapy with anti-PD1 or BRAF/MEKi	adjuvant therapy with anti-PD1 or BRAF/MEKi

* not available in Belgium

** 2 RCTs showed no survival benefit from total lymph node excision versus observation in case of positive sentinel (PMID: 27161539; PMID: 28591523)

FIG 5: BADO RICHTLIJNEN: behandeling stadium III melanoma

3.3 Gemetastaseerde ziekte (stadium IV)

3.3.1 Systemische behandeling

- Overleving van stadium IV melanomen is enorm verbeterd sinds de komst van immuuntherapie en targeted therapie (BRAFi + MEKi)
- Behandelingsopties: cfr ook BADO- en ESMO-richtlijnen (zie FIG 6, FIG 7 en FIG 8)
 - Immuuntherapie
 - Anti-CTLA4 + anti-PD1 (Ipilimumab + Nivolumab)
 - Anti-PD 1 monotherapie (Nivolumab of Pembrolizumab)
 - Anti-CTLA4 monotherapie (Ipilimumab)
 -
 - Targeted therapie: indien BRAF mutant (= +/- 50%)
 - BRAF- + MEK-inhibitor
 - *Chemotherapie (DTIC of DTIC-cisplatinum): verlaten*



update 4/2019

RECOMMENDATION MANAGEMENT STAGE IV MELANOMA

These recommendations may serve as a guidance but need to be tuned according to the specific situation, among which the tumor kinetics, the type of clinical trial, ...

The most important options are in bold; the options are not necessarily in order of preference.

	1° line	2° line	3° line
BRAF negative	> anti-PD1 (if metastatic disease did not evolve under immunotherapy) > anti-PD1 + ipilimumab > for solitary/few metastases: consider surgery* or gamma knife**; adjuvant systemic treatment will be started afterwards > consider clinical trial	> ipilimumab (if progressive disease under anti-PD1) > chemotherapy > (imatinib in case of c-kit mutation) > consider clinical trial > consider best supportive care***	> chemotherapy > (imatinib in case of c-kit mutation) > consider clinical trial > consider best supportive care***
BRAF positive	> BRAF+MEKinhibitor (if metastatic disease did not evolve under BRAF/MEKinhibitor) > as in BRAF negative	> BRAF+MEKinhibitor (if progressive disease under immunotherapy) > anti-PD1 (+ ipilimumab) (if progressive disease under BRAF/MEK inhibitor)	> rechallenge with BRAF/MEK inhibitor**** > as in BRAF negative 2° line

* mostly for one or few metastases of the brain, lung; for some metastases of GI tractus, skin/soft tissue, other

** mostly for one or few metastases of the brain

*** may also include surgery / radiotherapy

**** rechallenge after progression on BRAF/MEK inhibitor in first line and immunotherapy in second line (preferably min 12 weeks)

FIG 6: BADO RICHTLIJNEN: behandeling stadium IV melanoma

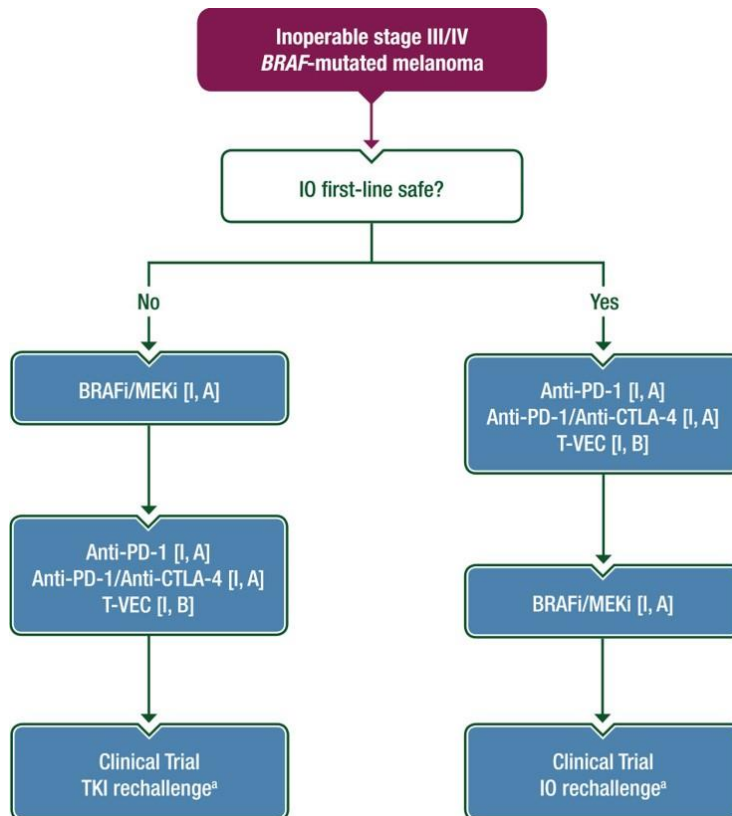


FIG 7: behandeling van inoperabel stadium III/IV BRAF-gemuteerd maligne melanoma, overgenomen uit ESMO guidelines; *Annals of Oncology* 30: 1884-1901, 2019

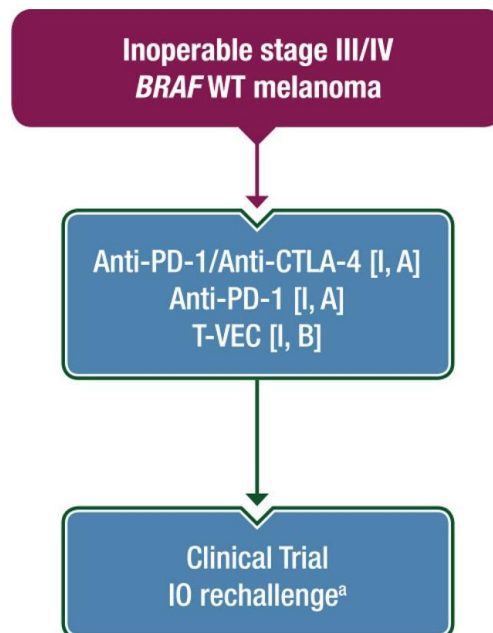


FIG 8: behandeling van inoperabel stadium III/IV BRAF-wild type maligne melanoma, overgenomen uit ESMO guidelines; *Annals of Oncology* 30: 1884-1901, 2019

3.3.2 Hersenmetastasen

- Negatief prognostisch
- Behandelingsopties:
 - Heelkunde
 - SRS (stereotactische radiosurgery)
 - Immunotherapie
 - Targeted therapy met BRAFi + MEKi
- Ipilimumab + Nivolumab = voorkeur eerstelijns behandeling zowel voor BRAF-gemuteerde als voor BRAF-wt melanomen (indien asymptomatische hersenmetastasen)
- SRS upfront voor patiënten met klein aantal asymptomatische metastasen (<5-10) en non-bulky disease (<3 cm)

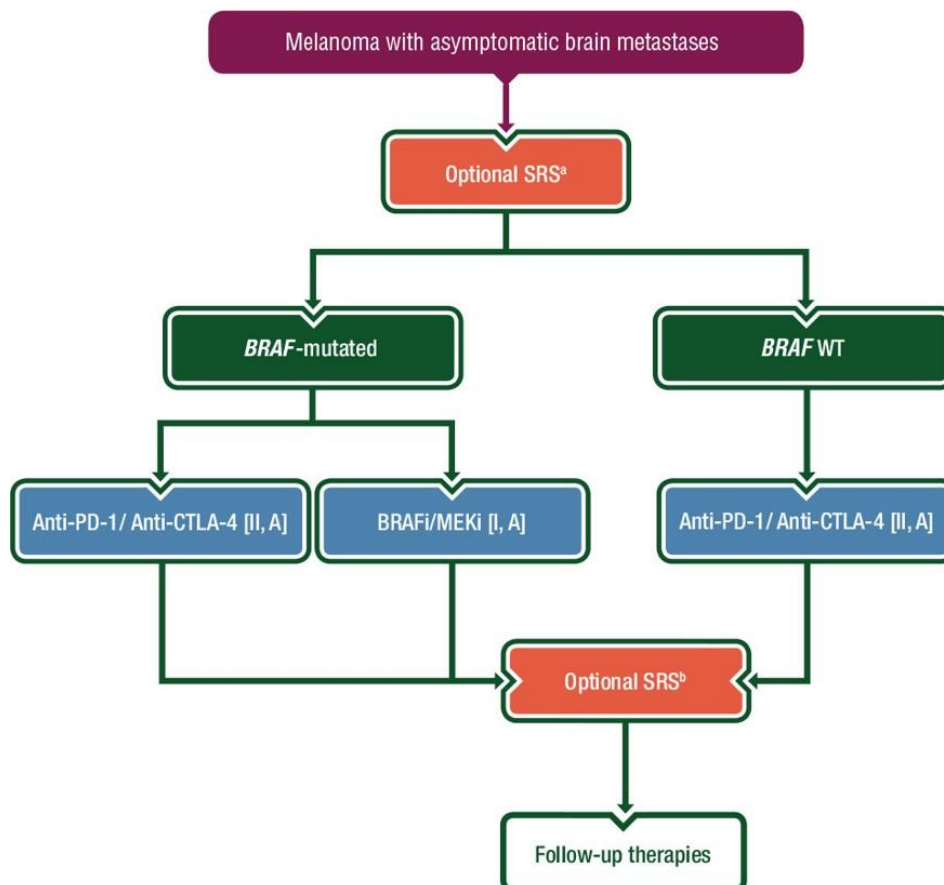


FIG 9: Protocol behandeling patiënt met asymptomatische hersenmetastasen, overgenomen uit ESMO guidelines; *Annals of Oncology* 30: 1884-1901, 2019

3.4 Radiotherapie

Te overwegen bij:

III

- grote adenopathie bij gebrek aan andere therapeutische opties
- adjuvant bij klierevidement (bv. indien kapseldoorbraak op APO)

IV

- hersenmetastasen (ev. stereotactische RT)
- palliatieve bestraling van botmetastasen

4 Follow-up

- Patiënten met melanoma wordt aangeraden om zonnebrand te vermijden, evenals langdurige onbeschermd blootstelling aan zon of kunstmatig UV-licht.
- Advies om zichzelf levenslang te onderzoeken op verdachte huidletsels en eventuele klieren.
- Familieleden hebben een verhoogd risico op melanoma, maar er zijn geen aanbevelingen voor genetische testen.
- 8% van alle patiënten met een melanoma ontwikkelen een tweede melanoma binnen de 2 jaar na de initiële diagnose.
- Melanoma patiënten hebben een verhoogd risico op andere huidtumoren.
- Bij patiënten met lentigo maligna melanoma (LMM) ontwikkelen 35% van de patiënten een andere cutane maligniteit binnen de 5 jaar.

- Momenteel bestaat er geen consensus over de frequentie van opvolgingsonderzoeken en het gebruik van beeldvorming: aanbevelingen variëren van 3-maandelijkse onderzoeken gedurende de eerste 3 jaren en elke 6 tot 12 maanden erna, tot helemaal geen georganiseerde opvolging.
- De frequentie van controle dient op maat van de patiënt te gebeuren in functie van de individuele risico's en persoonlijke behoeften van de patiënt.
- Aangezien patiënten met een dun primair melanoma een kleiner risico hebben op herval, wordt routine beeldvorming hier zeker niet aanbevolen.
- Bij patiënten met een hoog risico kan het uitvoeren van echo, CT of PET-CT resulteren in een vroegere diagnose van plaatselijk of systemisch herval.