Melanoom

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Datum Goedkeuring: 13-08-2012

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Nederlandse Melanoom Werkgroep

Inhoudsopgave

Algemeen **1**
- Epidemiologie 2

Preventie **5**

Screening **6**
- Screening van de algemene bevolking 7
- Personen met een verhoogd risico 7
- Genetisch verhoogd risico 9

TNM classificatie **12**

Diagnostiek **15**
- Gelokaliseerde ziekte 15
- Diagnostische excisie 16
- Primair melanoom met verdenking op metastasen 17
- Schildwachtklierprocedure 17
- Aanvullend onderzoek 20
- Onbekende primaire tumor 24
- Systemische ziekte 24

Behandeling **26**
- Gelokaliseerde ziekte 26
- Therapie van lentigo maligna 28
- In opzet curatieve radiotherapie 28
- Gemetastaseerde ziekte 29
- Chirurgische behandeling van systemische ziekte 32
- Radiotherapie 32

Adjuvante systemische behandeling na initiële behandeling **34**

Pathologie **36**
- Diagnostische excisie 36
- Procedure bij onzekerheid 37
- Re-excisiepreparaat 38
- Schildwachtklier 40
- Lymfeklierdissectiepreparaten 43
- Afstandsmetastasen 44

Nazorg en Nacontrole **45**
- Algemeen 45
- Gevolgen en aanpak 1e jaar 45
- Detectie nieuwe kankermanifestaties 47
  - Behandeling 50
  - Vroegdetectie 50
  - Diagnostiek 51
- Evaluatie medisch handelen 51
- Zwangerschap, hormonale anticonceptiva en hormonale substitutiemiddelen 52

Organisatie van zorg **53**
- Maximaal aanvaarbare wachttijden 53
- Multidisciplinair overleg (MDO) voor stadium III en IV melanoom 53
- Organisatie van zorg 54

Lokaal/locoregionaal recidief **56**
- Diagnostiek 56
- Behandeling 56
  - Adjuvante radiotherapie na lymfeklierdissectie 58
  - Regionale geïsoleerde perfusie 58

Inhoudsopgave

Palliatieve zorg....60

Samenvatting....61

Referenties....62

Bijlagen....86

Notities....96

Disclaimer....97

Algemeen

Literatuurbespreking:

Aanleiding

Het melanoom van de huid is een vorm van kanker met een sterke neiging tot metastaseren reeds bij geringe tumorload. De afgelopen decennia is het voorkomen van deze aandoening fors gestegen (zie paragraaf 1: epidemiologie). Mede doordat het melanoom tegenwoordig in een relatief vroeg stadium wordt gediagnosticeerd en verwijderd, is de sterfte minder toegenomen dan de incidentie. Sterfte treedt op als gevolg van gemetastaseerde ziekte, omdat de behandelingsmogelijkheden in dat stadium beperkt zijn. Vroege diagnostiek en behandeling van het melanoom zijn dus van groot belang voor de prognose van de betrokken patiënten.
Dit vereist een multidisciplinaire aanpak en een goede samenwerking tussen de zorgverleners van de eerste en tweede lijn. De richtlijn biedt hiertoe een aantal handvatten. Nieuwe inzichten en ontwikkelingen nopen ertoe dat de richtlijn regelmatig wordt bijgesteld. De voorlaatste herziening dateert uit 2005. In 1985 werd de eerste richtlijn over het melanoom opgesteld. Deze werd in 1990, 1997en 2004 herzien, waarbij de in 1986 opgerichte Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW) een belangrijke rol vervulde. De richtlijn is in beginsel ‘evidence-based' opgesteld. De huidige revisie betreft een deels evidence based, deels consensus based update. De procesbegeleiding is verzorgd door het IKNL.

Doelstelling

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. Deze richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te zijn voor de dagelijkse praktijk van de preventie, diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met een melanoom van de huid. Melanomen op andere plaatsen in het lichaam zijn in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten. De richtlijn omvat alle stadia van de ziekte.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een melanoom van de huid, zoals dermatologen, pathologen, chirurgen, radiotherapeuten, internist-oncologen, huisartsen, oncologieverpleegkundigen, IKNL-consulenten, maatschappelijk werkers en psychologen.

Werkwijze werkgroep evidence based richtlijn 2012

De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer twee jaar gewerkt aan de revisie van de richtlijn. De richtlijn is deels evidence based gereviseerd en deels consensus based gereviseerd. Begin 2010 is met een groep van vier medisch specialisten (medisch-oncoloog, patholoog, chirurg en dermatoloog), allen lid van de Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW) een aantal knelpunten benoemd die voor revisie in aanmerking zouden moeten komen. Deze knelpunten zijn voorgelegd aan de overige leden van de NMW en uitgewerkt tot negentien uitgangsvragen (zie bijlage 8). Voor drie van deze uitgangsvragen (5, 7 en 13) werd een systematisch literatuuronderzoek verricht (evidence based update). Daarbij werd uitgangsvraag 7 opgesplitst in twee subvragen. Voor zestien uitgangsvragen (1-4, 6, 8-12, 14-19) is naar studies gerefereerd die door de werkgroepleden zelf werden aangedragen (consensus based update). Er zijn aparte hoofdstukken opgenomen in de gereviseerde richtlijn voor pathologie, nazorg en nacontrole en organisatie van zorg. Om de richtlijn Herstel na kanker te integreren in de richtlijn melanoom zijn bij uitgangsvraag 13, twee subvragen nader evidence based uitgezocht (zie bijlage 8).
Voor iedere uitgangsvraag werd een subgroep geformeerd met vertegenwoordigers van relevante disciplines. De werkgroepleden schreven tekst, conclusies, overwegingen en aanbevelingen die tijdens plenaire vergaderingen werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. Voor de evidence based uitgangsvragen heeft bureau Medical Evaluation Technology Assessment (ME-TA) de literatuursearch uitgevoerd, de tekst geschreven en de evidencetabellen gemaakt. De methodologisch expert van het IKNL heeft samen met één van de werkgroepleden de literatuursearch, de tekst en de evidencetabellen voor subvraag 7.2 gedaan.
De werkgroep is vijfmaal bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door de procesbegeleider samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Het concept werd naar alle binnen deze werkgroep vertegenwoordigde verenigingen en organisaties evenals naar alle regionale tumorwerkgroepen gestuurd voor commentaar. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn door de voltallige werkgroep vastgesteld en ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd. De voorzitter van de

werkgroep en de procesbegeleider van het IKNL zorgden voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen.

Meer informatie over:
Samenstelling werkgroep (zie bijlage 1)
Leden van de werkgroep richtlijn 2012 (zie bijlage 2)
Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie bijlage 3)
Betrokken en autoriserende verenigingen (zie bijlage 4)
Wetenschappelijke onderbouwing (zie bijlage 5)
Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht (zie bijlage 6)
Format 'Overwegingen' en 'Formuleren van aanbevelingen' (zie bijlage 7)
Uitgangsvragen (zie bijlage 8)
Literatuursearches (zie bijlage 9)
Evidencetabellen (zie bijlage 10)
Tabellen 'Overwegingen' (zie bijlage 11)
Actualisatie (zie bijlage 12)
Houderschap richtlijn (zie bijlage 13)
Juridische betekenis van richtlijnen (zie bijlage 14)
Verantwoording (zie bijlage 15)
Implementatie en evaluatie (zie bijlage 16)
Format nazorgplan melanoom (zie bijlage 17)
Kennislacunes (zie bijlage 18)
Referenties (zie bijlage 19)

Epidemiologie

Literatuurbespreking:
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[121]]. De sterfte aan melanoom stijgt enigszins in Nederland, in tegenstelling tot de ons omringende landen [Hollestein 2011[121]; Vries de, 2003[273]], samenhangend met een stijging in incidentie van melanomen met een hoge Breslow dikte [Hollestein 2011[121]].

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) [Karim-Kos 2008[134]; Vries de, 2003[273]]. 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 [Whiteman 2010[283]; Lock-Andersen 1999[311]]. 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 [Khlat 1992[306]]. 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; Bataille, 2005[23]].

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), [Vries de, 2005[275]]. De incidentie is in de periode 1989-2008 jaarlijks met 4,1% toegenomen.[Hollestein, 2011[121]] 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 [Hollestein 2011[121]].

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[134]; Siesling, 2011[240]]. Daar heeft de

verhoogde bewustwording in de periode na de campagne met de sproetenbus vermoedelijk aan bijgedragen [Berrino, 2003[25]].

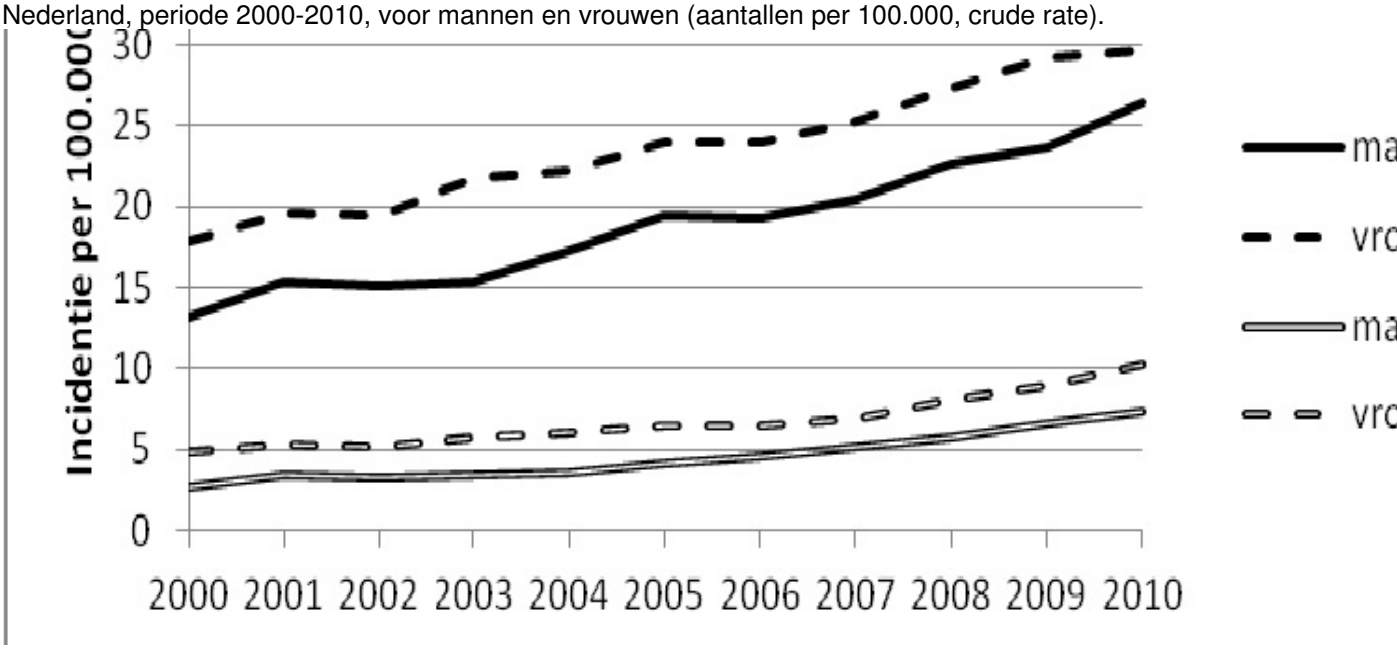
In de Nederlandse kankerregistratie (NKR) is vanaf 1994 van elke patiënt met melanoom de breslowdikte vastgelegd. In tegenstelling tot wat in veel andere landen wordt waargenomen, stijgt in Nederland de incidentie van zowel dikke als dunne melanomen ongeveer even snel [Hollestein, 2011[121]]. Toch is 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[121]].

De relatieve overleving van patiënten met melanomen dunner dan 1 mm ligt rond de 98% [Vries de, 2007[276]] 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).

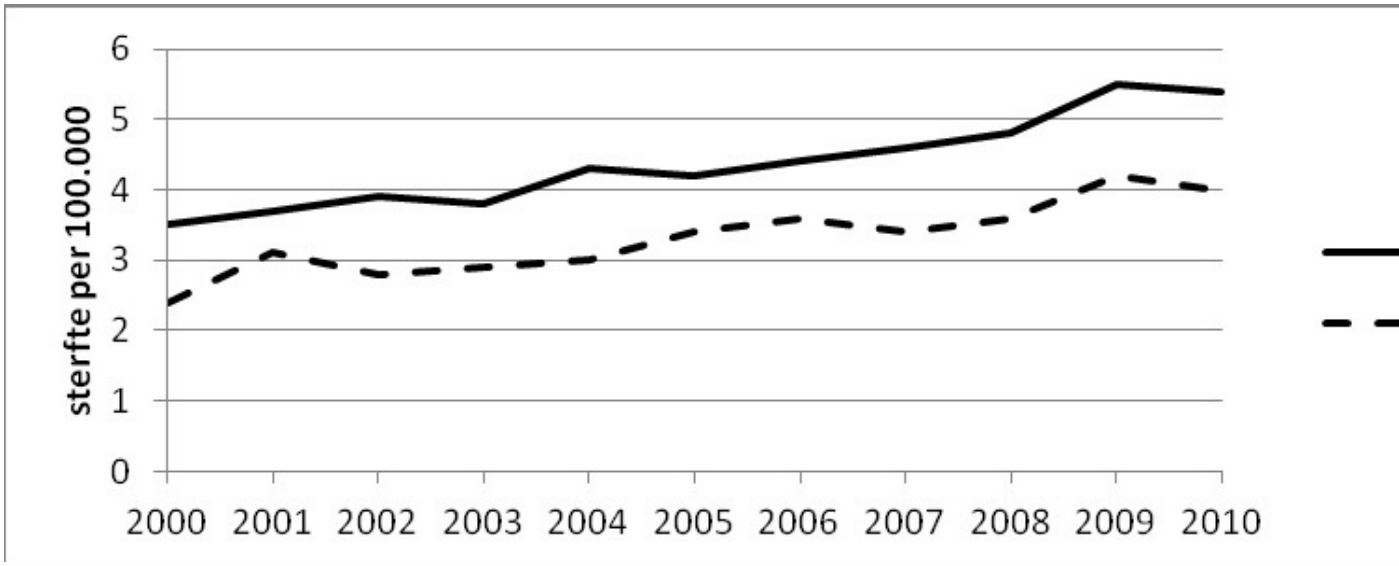
Tabel 1: Trends in incidentie van nieuwe patiënten met een invasief of in situ huidmelanoom in Nederland, periode 2000-2010, voor mannen en vrouwen (aantallen per 100.000, crude rate).

	incidentie				**sterfte**	
jaar	*In situ melanoom*		*Invasief melanoom*		*Invasief melanoom*	
	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).

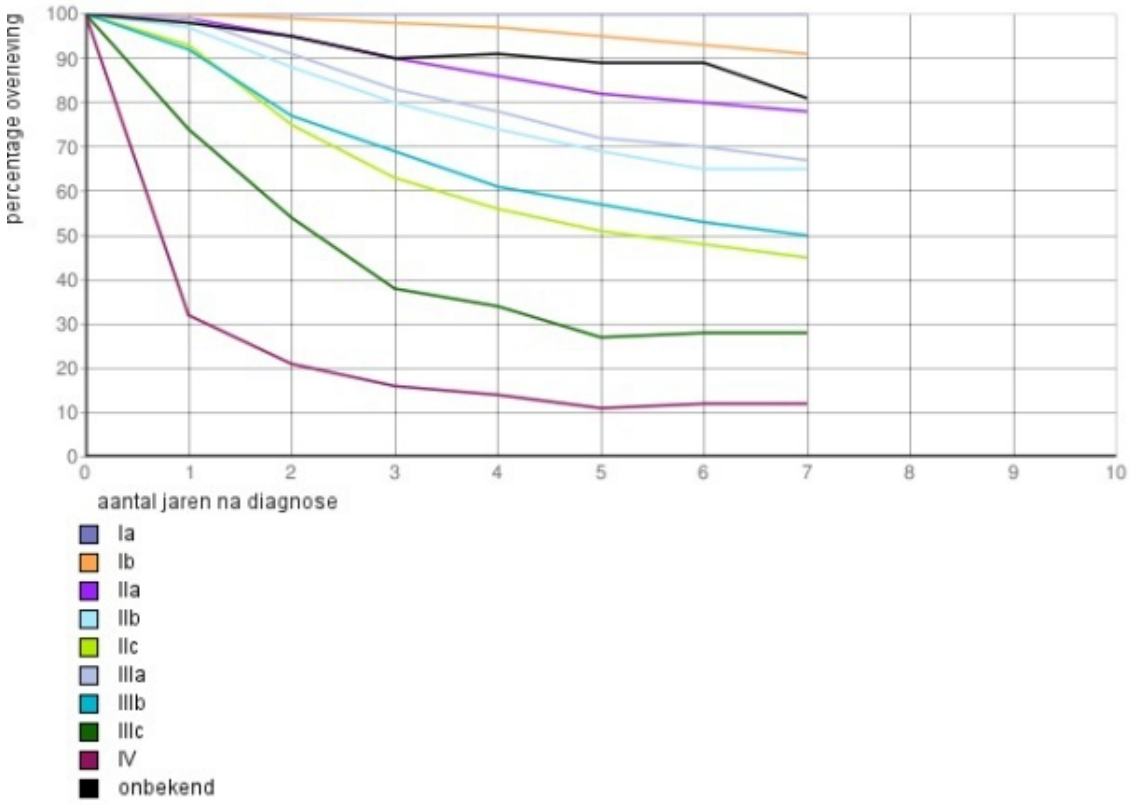


Figuur 2: Sterftecijfers voor invasief huidmelanoom in Nederland, periode 2000-2010, voor mannen en vrouwen (aantallen per 100.000, crude rate).



Figuur 3

Overleving | Melanoom, huid; Stadium; TNM 6e editie (2003-2008)



<u>Samenvattend</u>

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.

Preventie

Aanbevelingen:
Voor primaire preventie van melanoom dient zonverbranding te worden voorkomen.

Zonnebankgebruik dient te worden afgeraden ter primaire preventie van melanoom.

Literatuurbespreking:
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[75]]. Meta-analyses van case-control studies geven overtuigend weer dat een melanoom voornamelijk wordt veroorzaakt door intermitterende, intense zonblootstelling [Marks 1994[166]; Whiteman 1994[282]; Armstrong 1988[7]]. Mensen met een lichte huid moeten worden geadviseerd hun zonblootstelling te matigen gedurende het gehele leven [Gandini 2005[94]]. De belangrijkste preventieve maatregel om melanoom te voorkomen is het voorkomen van zonverbranding, vooral bij kinderen [Autier 1998[9]]. Voor een subcategorie melanomen wordt een ander mechanisme verantwoordelijk gesteld: dat van cumulatieve UV blootstelling [Whiteman2010[283]]. Ook zonnebankgebruik verhoogt het risico op melanoom; dit werd significant aangetoond voor de leeftijdsgroep jonger dan 35 jaar [Cust 2011[60]; Héry 2010[116]; Lazovich 2010[153]; IARC, 2006].

Conclusies:
Het is aangetoond dat zonverbranding een risicofactor is voor het krijgen van melanoom.
Niveau 1, A1: Gandini 2005[94]

Het is aangetoond dat zonnebankgebruik door mensen jonger dan 35 jaar een risicofactor is voor het krijgen van melanoom.
Niveau 1, A1: Cust 2011[60]; Héry 2010[116]; Lazovich 2010[153]; IARC 2007

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

Screening

Aanbevelingen:
Er dient geen systematisch bevolkingsonderzoek op melanoom plaats te vinden.

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 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 melanocytaire 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 currettage. 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.

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.

Literatuurbespreking:
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:

1. de algemene bevolking
2. personen met een verhoogd melanoomrisico op grond van:
   a) fenotypische kenmerken
   b) congenitale nevi
3. personen met een genetisch verhoogd melanoomrisico

Screening van de algemene bevolking

Literatuurbespreking:
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[262]; Wolff 2009[285]].

Conclusies:
De wenselijkheid van systematisch bevolkingsonderzoek is niet aangetoond.
Niveau 1, A1: US Preventive Services Taskforce 2001[262], Wolff 2009[285]

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.

Personen met een verhoogd risico

Literatuurbespreking:
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[93]; Gandini 2005b[94]]. 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 http://fab.oncoline.nl/schermen/tekst_nav_richtlijn/www.huidarts.ino.
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[151]]. In twee recente reviews worden de bevindingen bevestigd [Kovalyshyn 2009[150]; Price 2010[207]].
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[151]; Kovalyshyn 2009[150]; Price 2010[207]].

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 multipele satellietnevi (>20) en lokalisaties boven de posteriore 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.

Conclusies:
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[93], 2005b[94]

Het is aangetoond dat congenitale nevi met een voorziene diameter van 20 cm of kleiner bijna nooit tot maligne ontaarding leiden op de kinderleeftijd.
Niveau 1 A1: Krengel 2006[151]

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[151]; Kovalyshyn 2009[150]; Price 2010[207]

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.

Genetisch verhoogd risico

Literatuurbespreking:

Naast de literatuurbespreking zijn er tijdens de revisie zijn er nieuwe overwegingen toegevoegd en staan de aanbevelingen van alle submodulles geklusterd weergegeven in de hoofdmodule screening.

Bij een genetisch verhoogd risico moet onderscheid worden gemaakt tussen de aanwezigheid van:
a) hoogrisico melanoomgeassocieerde genmutaties: familair 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.

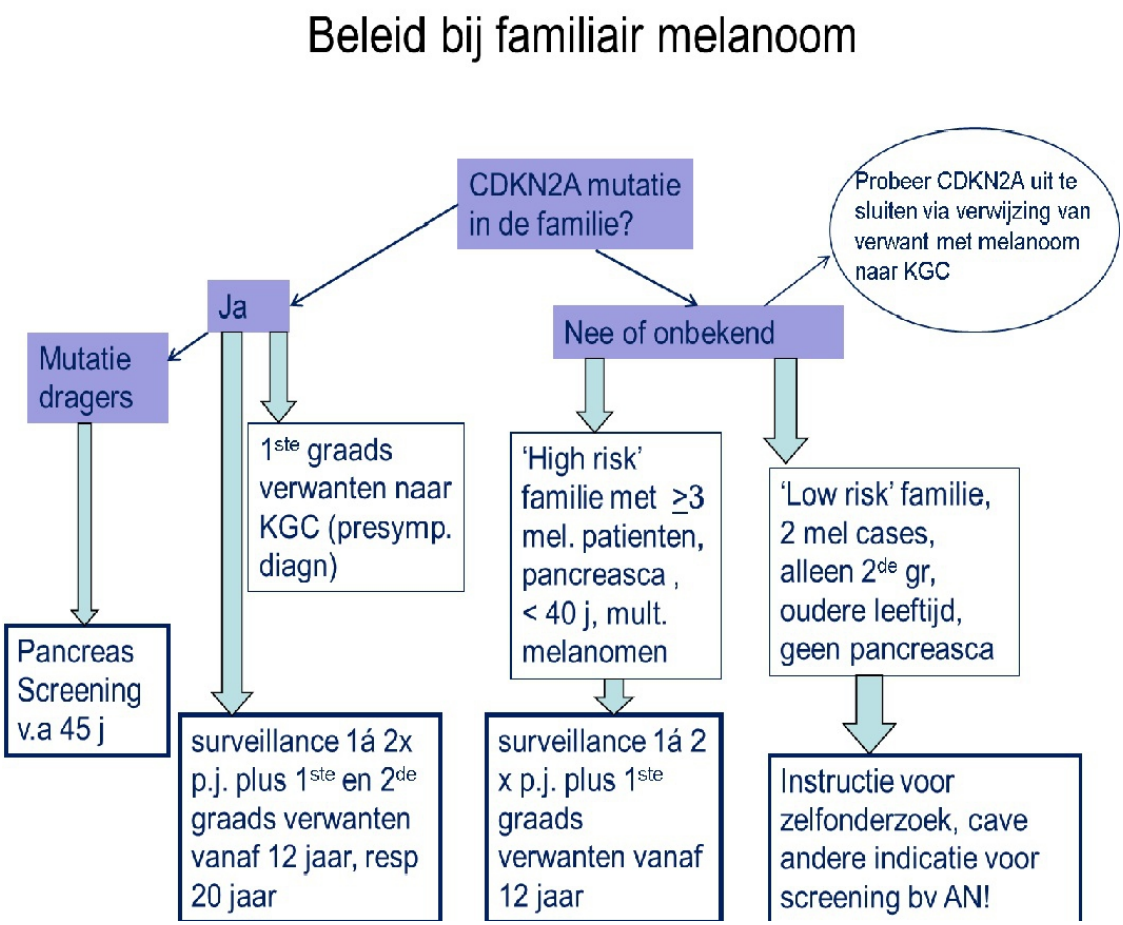
a) Hoogrisico genmutaties
Hoogrisico mutaties kunnen worden aangetoond in 40% van de families bij aanwezigheid van drie of meer melanoom patiënten in een familie (in dezelfde bloedlijn) [Goldstein 2006]. De definities wisselen wereldwijd op grond van waargenomen kansen op het vinden van mutaties [Leachman, 2009[154]].
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 familiaire 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[29]]. Het life time risico van CDKN2A mutatiedragers op multipele primair cutane melanomen is 40%. Patiënten met drie tot vijf melanomen worden regelmatig gezien in deze setting [van der Rhee, 2011[217]]. 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[264]]. 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[263]; Hansson 2007[110]; Masri 1990[169]].
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.



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[28]]. Met melanoom geassocieerde mutaties (of beter genetische "variaties" 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[212]; Demenais 2010[64]]. Het hebben van een of meer varianten in het MC1R-gen geeft volgens een meta-analyse een dubbel melanoomrisico voor CDKN2A mutatiedragers [Fargnoli 2010[82]]. 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.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat CDKN2A mutatiedragers een sterk verhoogd risico hebben op multipele melanomen.

Niveau 3, B: Van der Rhee 2011[217]

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[264], Vasen 1989[263], Hanson 2007[110], Masri 1990[169]

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[117], Vasen 2000[264], de Snoo 2008[245]

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

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 multipele 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. Dragers 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).

TNM classificatie

Aanbevelingen:
De werkgroep is van mening dat de AJCC-stadiumindeling (versie 2009) in Nederland moet worden gebruikt.

Literatuurbespreking:
In 2009 werd een nieuwe AJCC classificatie en stadiëring gepubliceerd op grond van gegevens van meer dan 30.000 patiënten met stadium I, II, en III melanomen en bijna 8.000 patiënten met stadium IV melanomen, verzameld gedurende 20 jaar in 17 grote melanoomcentra, verspreid over de wereld [Balch 2009].De nieuwe stadiëring werd reeds begin 2010 geëffectueerd in de Verenigde Staten.

In Tabel 1 staat de TNM-classificatie weergeven en in Tabel 2 de AJCC stadiumindeling [Balch 2009[17]]. Figuur 1 uit de publicatie van de nieuwe stadiëring is illustratief voor de overleving van de verschillende stadia [Balch 2009[17]]. Nieuw in de classificatie is het gebruik van de mitose-index bij T1a en T1b (primaire melanomen met een breslowdikte van 1mm of minder). Deze mitose-index bleek aanvullende prognostische informatie op te leveren in de multivariaatanalyse, daarbij het niveau volgens Clark voorbijstrevend. Het clarkniveau is daarom verdwenen uit de classificatie. Het vinden van één mitose in de dermale component van een melanoom betekent voor de stadiumindeling tenminste stadium T1b.
Een belangrijk ander verschil is de definitie van de mate van aantasting van de lymfklieren in de stadia N1 en N2. In stadium N1a en stadium N2a betreft dit micrometastasen, zoals vastgesteld kunnen worden middels de schildwachtklierprocedure. Dit betekent dat voor een volledige stadiëring de schildwachtklierprocedure moet zijn uitgevoerd, want dat is de enige manier om eventuele micrometastasen te vinden. Patiënten met één kleine metastase in één schildwachtklier worden nu ingedeeld in de classificatie bij N1 en komen uiteindelijk in stadium III terecht. De schildwachtklierprocedure wordt aanbevolen bij patiënten met stadium IB of hoger. Zie verder ‘indicatie schildwachtklierprocedure'.

Tabel 1 TNM-classificatie voor melanoom [Balch 2009[17]].

Classificatie	Tumordikte (mm)	Ulceratie/mitosen
T		
Tis	n.v.t.	n.v.t.
T1	≤ 1.0	a: Zonder ulceratie en mitosen < 1/mm^2 b: Met ulceratie of mitosen ≥1/mm^2
T2	>1.0-2.0	a: Zonder ulceratie b: Met ulceratie
T3	2.0-4.0	a: Zonder ulceratie b: Met ulceratie
T4	³ 4.0	a: Zonder ulceratie b: Met ulceratie
N	Aantal kliermetastasen	Mate van aantasting van de lymfklier
N0	0	NVT
N1	1	a: Micrometastase[1] b: Macrometastase[2]
N2	2-3	a: Micrometastase[1] b: Macrometastase[2] c: In transit metastasen of satellieten zonder aangedane lymfklieren
N3	4 of meer aangedane klieren, of conglomeraat van klier-metastasen of in-transit metastasen en / of satellieten met aangedane klieren	
M	Lokatie van de metastasen	Serum LDH

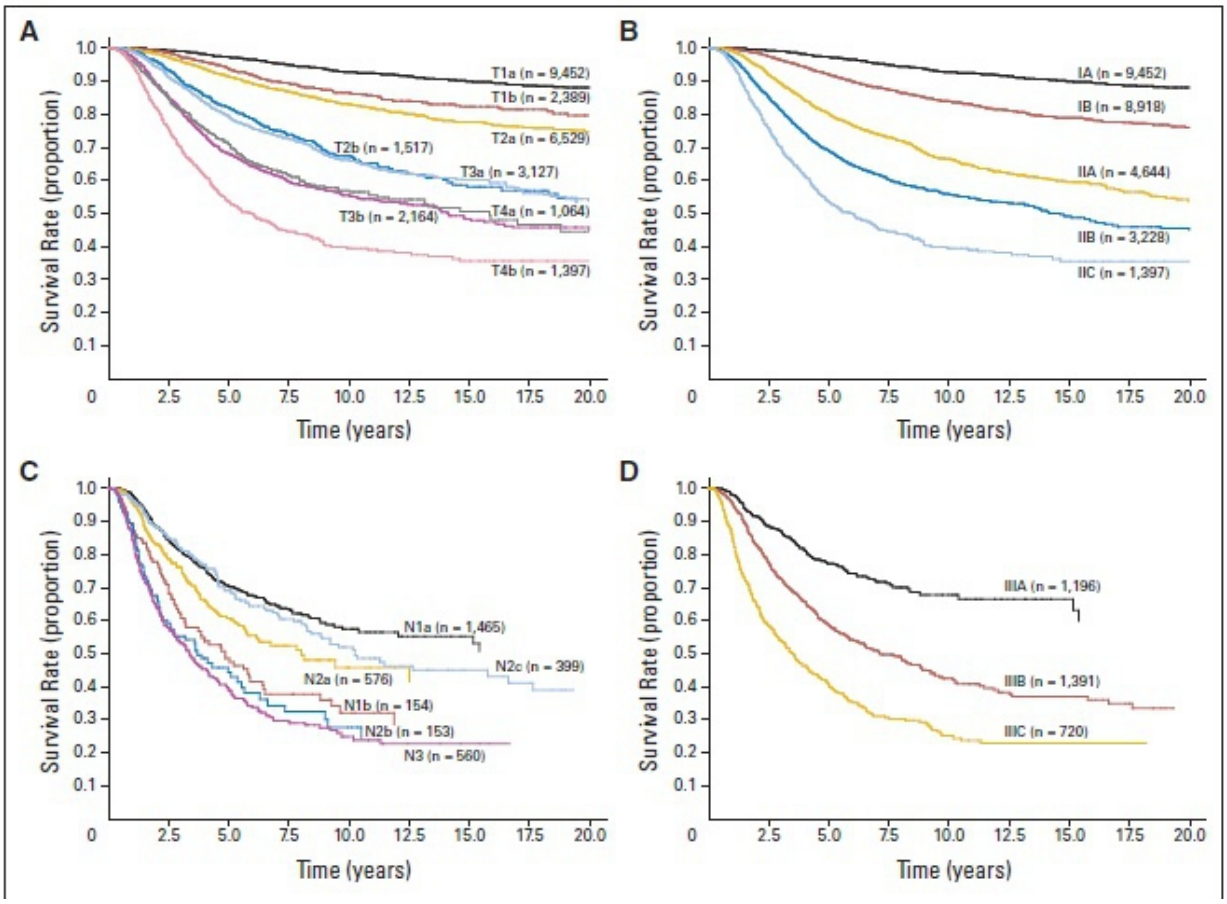
M0	Geen metastasen op afstand	NVT
M1a	Huid-, subcutane of kliermetastasen op afstand	Normaal
M1b	Long metastasen	Normaal
M1c	Alle andere viscerale metastasen of elke vorm van metastasering op afstand	Normaal verhoogd

Afkortingen: NVT, niet van toepassing; LDH, lactaatdehydrogenase.
[1]Micrometastasen gediagnostiseerd na schildwachtklierprocedure of electieve kliердissectie.
[2]Macrometastasen gedefinieerd als klinisch detecteerbare lymfkliermetastasen (histologisch bevestigd).
Tabel 2 Stadiëring voor Melanoom [Balch 2009[17]].

Klinische stadiëring[1]				Pathologische stadiëring[2]			
AJCC	T	N	M	AJCC	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	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	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Alle T	N3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1	IV	Alle T	Alle N	M1

Klinische stadiëring: histologie van het primaire melanoom en klinisch onderzoek naar metastasen.
Pathologische stadiëring: histologie van het primaire melanoom en histologische informatie over de regionale lymfklieren na schildwachtklierprocedure en eventuele completerende lymfadenectomie.

Figuur 1 Overlevingscurves van de verschillende stadia uit de AJCC database [Balch 2009[17]]



Conclusies:
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[17]

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 schildwachtklierprocedure is uitgevoerd. Patiënten klinisch zonder palpabele metastasen worden genoteerd als CN0 en na een negatieve schildwachtklierprocedure als PN0. Patiënten zonder palpabele metastasen bij wie geen schildwachtklierprocedure wordt verricht worden ook genoteerd als CN0.

Bij patiënten met klinisch stadium I/II melanoom, die afzien van een schildwachtklierprocedure, kan voor de prognose gebruik worden gemaakt van de overlevingsgrafieken van de AJCC groep bereikbaar via internet: http://www.melanomaprognosis.org/ [Soong 2010[246]].

Diagnostiek

Literatuurbespreking:
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.

Gelokaliseerde ziekte

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

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

Literatuurbespreking:
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[170], Bafounta 2001[11], Kittler 2002[144]; 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 multipele 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[220]; Salerni 2011[228]].

Conclusies:
Er is aangetoond dat dermatoscopie de diagnostische accuratesse bij de beoordeling van gepigmenteerde laesies significant verbetert.
Niveau 1, A1: Mayer 1997[170], Bafouta 2001[11], Kittler 2002[144]

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 clinici leidt tot een vermindering van de klinische accuratesse [Binder 1997[27]].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[161]].

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[103]; Braun2009[34]]. Ter informatie: een kritische positionering van dermatoscopie is die van Lee en Hirowaka [Lee 2010[155]].

Diagnostische excisie

Aanbevelingen:
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).

Literatuurbespreking:
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[129]; Collas 1999[52]].

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[24]; Ferrera 2009[84]; Ferrera 2004[85]; Ferrera 2005[86]; Ferrera 2008[87]; Zalaudek 2004[289]].

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.

Conclusies:
Er zijn aanwijzingen dat de prevalentie van melanoom in klinisch niet verdachte ge-ëxcideerde huidlaesies circa 0,5% betreft.
Niveau 3, C: Izikson 2002[129]; Collas 1999[52]

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[84], Bauer 2001[24], Zalaudek 2004[289], Ferrera 2004[85]

Primair melanoom met verdenking op metastasen

Literatuurbespreking:
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.

Schildwachtklierprocedure

Uitgangsvraag
Wat is het effect van de schildwachtklier procedure bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd melanoom met breslowdikte ≥ 1 mm op de (ziektevrije) overleving in vergelijking met een wait and see aanpak?

Aanbevelingen:
Er wordt geadviseerd om de schildwachtklierprocedure te verrichten bij patiënten met een melanoom stadium IB en hoger om patiënten optimaal te stadiëren en te informeren over de prognose.

Er wordt geadviseerd om geen schildwachtklierprocedure te verrichten bij patiënten met een melanoom stadium IA.

De werkgroep is van mening dat getwijfeld kan worden aan de zin van een aanvullende lymfklierdissectie

bij patiënten met kleine (<0.1mm) of subcapsulair gelegen metastasen in de schildwachtklieren. Daarom kan overwogen worden af te zien van een aanvullende lymfklierdissectie of patiënten te includeren in een hiervoor bestemde trial.

Literatuurbespreking:
Het concept van de sequentiële progressie van metastasen in het lymfekliersysteem is voor melanoom aangetoond [Reintgen1994[216]]. Kennis van de tumorstatus van dit systeem wordt bereikt door met een kleine 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. Morton en Cochran - vormgevers van het moderne sentinel node concept - definiëren een schildwachtklier als een lymfeklier waar het primaire melanoom rechtstreeks op draineert: de eerste-echelonklier [Morton 1992[177]]. Diverse onderzoekers hebben variaties op deze definitie ontwikkeld, vaak ingegeven door de techniek die men hanteert en het specialisme waaruit men afkomstig is [Nieweg 2001[185]; Morton 1999[178]; Balch 1999[13]; Thompson 2000[259]]. De werkgroep prefereert het aanhouden van Morton's definitie omdat die het concept van de sequentiële disseminatie fraai weergeeft [Nieweg 2001[185]].

In de praktijk wordt de eerste klier die zichtbaar wordt op het scintigram als schildwachtklier beschouwd en dat geldt tevens voor de eventuele andere klieren waar rechtstreeks een lymfebaan naar toe loopt. Er kunnen dus meerdere schildwachtklieren in verschillende lymfeklierregio's worden gevonden.
Techniek
De techniek van de schildwachtklierprocedure bij patiënten met melanoom heeft een snelle ontwikkeling doorgemaakt [Nieweg 1998[184]; Nieweg 2001[185]; Cochran 2000[50]].Meestal vindt de biopsie plaats na de diagnostische excisie van de primaire tumor. Preoperatieve lymfoscintigrafie verschaft inzicht in het patroon van de lymfedrainage. Een radioactief gemerkt colloïdaal eiwit wordt toegediend op de plaats waar het melanoom zich bevond. Scintigrafie toont de lymfebaan die de huidzone van het melanoom verbindt met de klier(en) waar deze op draineert. Drainage blijkt nogal variabel te zijn en lymfoscintigrafie kan schildwachtklieren tonen die zich in onverwachte klierregio's bevinden of zelfs buiten klierregio's [Uren 2000[261]; Roozendaal 2001[225]; Sumner 2002[253]].De schildwachtklierprocedure wordt meestal gecombineerd met de therapeutische excisie van de primaire tumor. Bij de operatie wordt gebruikgemaakt van een blauwe kleurstof en een gammastralendetector waarmee de schildwachtklier(en) kunnen worden gevonden. In vrijwel alle gevallen wordt de klier gevonden [Pijpers 1997[201]; Morton 1999[178]; Morton 2006[181]; Harlow 2001[112]]. Aanvankelijk leek het een gevoelige methode om lymfeklierdisseminatie aan te tonen. Met een langere follow-up, worden percentages fout-negatieve schildwachtklierprocedure beschreven van 9-27% [Vuylsteke 2003[277]; Estourgie 2003[77]; Clary 2001[47]; Harlow 2001[112]; Cascinelli 2000[36]; Nieweg 2001[185]]. Fout-negatieve bevindingen kunnen worden veroorzaakt door variabiliteit in de lymfestroom,[Kapteijn 1996[132]] door een onjuiste techniek en door gebrek aan ervaring. Hoe lang de leerfase moet zijn voordat men adequaat een schildwachtklierbiopsie kan verrichten is onduidelijk.[Tanis 2002[255]]. Hoewel de schildwachtklierprocedure een minimaal invasieve techniek is, dient men rekening te houden met mogelijk nadelige gevolgen van de schildwachtklierprocedure. Zo nu en dan treden er complicaties op, zoals (mild) lymfoedeem (ongeveer 10%), lymfefisteling (<2%) of een allergische reactie op de gebruikte kleurstof (<0,5%) [Estourgie 2003[77]].

Indicatie
De schildwachtklierprocedure vergroot de nauwkeurigheid van stadiëren [Essner 1999[76]; Dessureault 2001[65]].Recente 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 [Morton 2006[181]; Vuylsteke 2003[277]; Estourgie 2003[77]; Gershenwald 1998[97]; Wagner 2000[278]].Nederlandse onderzoeken 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[277]; Estourgie 2003[77]; van Akkooi 2006[3]]. Het belang van de schildwachtklier voor stadiëring is groot en in het huidige stadiëringssysteem is hiermee rekening gehouden (zie AJCC).

Er wordt aangenomen dat in opzet curatief behandelbare lymfekliermetastasen voorafgaan aan hematogene disseminatie. In deze redenering schuilt de potentiële waarde van schildwachtklierprocedure, namelijk het verwijderen van micrometastasen. In de Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I wordt getracht om het antwoord hierop te geven. In deze multicenter gerandomiseerde studie is ruime excisie alleen vergeleken met ruime excisie en 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

[Morton 2005[180]; Morton 2006[181]]. Patiënten met een melanoom dikker dan 1 mm werden geïncludeerd in deze studie. Patiënten met dunnere melanomen werden niet onderzocht gezien de geringe kans op lymfekliermetastasen.[Balch 1980[12]]. In de in 2006 beschreven analyse van het onderzoek werden 'slechts' de 1269 patiënten beschreven met een primair melanoom van 1.2-3.5 mm. De melanoom-specifieke 5-jaars overleving was gelijk voor beide groepen (87.1% (95% BI 85.8-88.4%) vs. 86.6% (95% BI 85.0-88.2%)). In een subgroep analyse werd een betere 5-jaarsoverleving gevonden voor patiënten met een positieve schildwachtklier, in vergelijking met patiënten die na observatie een lymfeklierrecidief kregen (72.3% (95%BI 67.7-76.9%) vs. 52.4% (95%BI 46.5-58.3%)). Dit grote verschil in overleving is onverwacht, aangezien er in de totale studiepopulatie geen verschil in overleving werd gevonden. Waarschijnlijk speelt detectie bias hier een rol. Immers, de patienten in de observatiearm werden niet allen onderzocht op lymfeklier(micro)metastasen terwijl een deel van hen daar wel -onopgemerkt- mee leeft. Deze groep patiënten is niet meegenomen in de subgroep analyse, waardoor er een vertekening in overleving ten gunste van de patiënten met een positieve schildwachtklier kan ontstaan. De ziektevrije 5-jaars overleving werd in de MSLT gedefinieerd als overleving zonder recidief, op welke plaats dan ook. Deze ziektevrije overleving was beter voor de groep met schildwachtklierprocedure (78.3% (95%BI 76.7-79.9%)), in vergelijking met de controlegroep (73.1% (95%BI 71.0-75.2%)) [Morton 2006[181]]. 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 er daarom sprake is van bias door het ontwerp van de trial. Een kliierrecidief zou geëxcludeerd moeten worden uit de definitie van recidief of de uitkomst zou een recidief op afstand moeten zijn [Thomas 2009[258]].
Vier andere studies vergeleken patiënten behandeld vóór introductie van de schildwachtklierprocedure, met patiënten die werden behandeld na de introductie van de schildwachtklierprocedure als standaard behandeling in een bepaald instituut [Starz 2004[249]; Gutzmer 2005[106]; Koskivuo 2007[149]; Leiter 2010[157]].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[206]]. In drie studies werd geen verschil gevonden in melanoom-specifieke overleving [Gutzmer 2005[106]; Koskivuo 2007[149]; Leiter 2010[157]]. 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[248]]. 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 schildwachtklier-procedure onderging [Gutzmer 2005[106]; van Poll 2005[206]; Koskivuo 2007[149]; Leiter 2010[157]]. Drie studies vonden geen verschil in metastasen op afstand [Gutzmer 2005[106]; Koskivuo 2007[149]; Leiter 2010[157]]. 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[248]]. In deze studie was er echter een groot verschil in follow-up: een mediane follow-up van 45.5 maanden in de schildwachtklierprocedure groep vs. 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.

Het algemeen geaccepteerde beleid is om bij patiënten, die een schildwachtklierprocedure hebben ondergaan en waarbij de schildwachtklier positief is (bij hematoxyline-eosine kleuring of immunohistochemie) een aanvullende lymfeklierdissectie uit te voeren. Omdat er nog geen overlevingswinst is aangetoond in studies die lymfeklierpositieve patiënten randomiseerden (directe dissectie vs. afwachtend beleid) is dit advies niet gebaseerd op solide wetenschappelijk bewijs. De eerder genoemde subgroep analyse, waarbij een betere 5-jaars overleving werd gevonden voor patiënten met een positieve schildwachtklier, in vergelijking met patiënten die na observatie een lymfeklierrecidief kregen, lijkt te zijn vertekend door detectie bias [Morton 2006[181]]. Momenteel is er een gerandomiseerde trial (MSLT II trial) die de waarde van de aanvullende klierdissectie onderzoekt. In verschillende studies is aangetoond dat patiënten met minimale metastasering of subcapsulair 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 [Akkooi 2008[4], de Wilt 2008[284]]. In de EORTC-Minitub-trial worden patiënten met dergelijke beperkte metastasen in de lymfeklieren geregistreerd indien ze geen aanvullende klierdissectie ondergaan. Het zal nog een aantal jaren duren voordat duidelijk wordt wat het lokaal recidief percentage is in deze groep patiënten.

Conclusies:

Het is aangetoond dat patiënten met metastasen in de schildwachtklier(en) een slechtere prognose hebben dan patiënten bij wie geen metastasen worden aangetroffen.
Niveau 2, A2: Morton 2006[181]; B Gutzmer 2005[106]; Koskivuo 2007[149]; Leiter 2010[157]

Het is niet aangetoond dat de schildwachtklierprocedure, direct gevolgd door lymfeklierdissectie als metastasering wordt aangetroffen, de ziektespecifieke overleving van patiënten met een primair melanoom verbetert, in vergelijking met observatie en lymfeklierdissectie als zich een regionaal lymfeklierrecidief voordoet.
Niveau 2, A2: Morton 2006[181]; B Gutzmer 2005[106]; Koskivuo 2007[149]; Leiter 2010[157]

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 leidt tot een juiste AJCC stadiëring. De waarde van een aanvullende lymfeklierdissectie bij patiënten met metastasen in de schildwachtklier is niet onomstotelijk aangetoond. Dit betekent dat een completerende lymfklierdissectie niet automatisch hoeft te volgen op een positieve schildwachtklier. Bij patiënten met kleine micrometastasen of subcapsulair gelegen metastasen worden zelden metastasen aangetroffen in andere klieren. De voor- en nadelen van een lymfklierdissectie moeten met de patiënt besproken worden en de patiënt moet bij voorkeur worden geïncludeerd in een hiervoor bestemde trial.

Indien uit nieuwe studies blijkt dat er een effectieve adjuvante behandeling beschikbaar is voor patiënten met regionaal gemetastaseerd melanoom kan dit aanleiding vormen om de indicatie voor de schilwachtklierprocedure tussentijds te herzien. Het verdient aanbeveling om de schildwachtklierprocedure en een eventuele lymfeklierdissectie tenminste tweemaal met de patiënt te bespreken, met tussenpozen van tenminste een week. Bij het eerste gesprek kan een second opinion als mogelijkheid naar voren worden gebracht. De behandelaar kan desgevraagd een second opinion regelen. Het verdient aanbeveling om te controleren of de patiënt de informatie goed heeft begrepen en al of niet hulp nodig heeft bij de verwerking en besluitvorming door de patient te informeren over lotgenotencontact via de patientenvereniging of anderszins.
Het verdient de voorkeur, wegens logistieke en patientvriendelijke redenen, om de schildwachtklierprocedure tijdens de re-excisie te laten plaatsvinden.
De schildwachtklierprocedure in het hoofd-halsgebied kent meer variaties en complicaties dan op andere locaties. Derhalve is het advies om in het hoofd-halsgebied alleen een schilwachtklierprocedure te verrichten indien er voldoende ervaring en kennis is over de potentiële complicaties van de ingreep.

Aanvullend onderzoek

Uitgangsvraag
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?

Aanbevelingen:
Er wordt geadviseerd om bij stadium I, II en IIIA geen routinematig aanvullend afbeeldend onderzoek (CT, PET of PET-CT) uit de voeren.

Er wordt geadviseerd om bij stadium IIIB, IIIC voor een goede stadiering een volledig afbeeldend onderzoek van borst, buik en bekken (bij voorkeur CT) uit te voeren en dit niet standaard te herhalen.

Er wordt geadviseerd om bij stadium IV voor een goede stadiering een volledig afbeeldend onderzoek van borst, buik en bekken (bij voorkeur CT) uit te voeren en afhankelijk van het te voeren beleid dit zo nodig te herhalen.

Voor stadiëringsonderzoek wordt geadviseerd om te volstaan met CT in plaats van PET of PET-CT, omdat PET of PET-CT in de meeste gevallen geen meerwaarde heeft.

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

Er wordt geadviseerd om asymptomatische patiënten niet routinematig te screenen op hersenmetastasen.

Literatuurbespreking:
Afbeeldend 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, PET en PET-CT.

Melanoom stadium I en II
Over de waarde en de diagnostische accuratesse van de PET of PET-CT scan zijn twee systematische reviews verschenen die de gegevens van respectievelijk tien en tweeëntwintig studies samenvatten [Krug et al., Xing et al.]. 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 PET en een sensitiviteit van 11% (CI 1-50%) en specificiteit van 97% (CI 78-100) voor PET of PET-CT. Voor de berekening voor PET of PET-CT is echter maar één studie beschikbaar. . Als de analyses beperkt worden tot studies waarbij de sentinelnodebiopsie 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 1.00 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 PET of PET-CT 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[55], Keil 2007[137], Klode 2010[147], Singh 2008[241]]. 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 et al.[305]] 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[118], Sanki 2009[229], van Rijk 2006[221], Voit 2010[272], Xing 2011[287]]. De sensitiviteit wisselt sterk ((23,2-71,4), de waardes van specificiteit en positieve likelihood ratio zijn meer consistent (80,1-97,3 en 2,3-8,6). In het systematische review van Xing et al. wordt een gepoolde sensitiviteit van 60% (CI 33-83) en een gepoolde specificiteit van 97% (CI 88-99) gemeld. 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/CT) 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[90]]. Van de 100 patiënten die in deze studie werden geïncludeerd, 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% (CI 1-52) respectievelijk 51% (CI 24-76) en een gepoolde specificiteit van 92% (CI 50-99) respectievelijk 69% (CI 30-92) beschreven.

Melanoom stadium III en IV
Bij het beoordelen van de rol van aanvullend afbeeldend onderzoek bij stadium III en IV patiënten zijn CT scan, PET scan en PET-CT scan het meest relevant. Voor de vergelijking van de diagnostische accuratesse van PET(of PET-CT) en CT zijn in de literatuur twee overzichtsartikelen beschikbaar [Facey 2007[80]; Xing 2010[287]]. Het Britse Health Technology Assessment (HTA) rapport van Facey is hierbij minder bruikbaar aangezien het uitsluitend een beschrijving geeft van de beschikbare literatuur tot augustus 2005 zonder meta-analyse [Facey 2007[80]]. Slechts een klein aantal geïncludeerde studies vergeleek PET en CT rechtstreeks. Voor de stadiëring van regionale lymfeklieren bij stadium III melanoom was de gerapporteerde diagnostische accuratesse van PET slecht (sensitiviteit van minder dan 20%). Een vergelijking met CT werd voor deze indicatie niet gerapporteerd. Voor de detectie van metastasen op afstand bij stadium IV melanoom werden zeer uiteenlopende resultaten gevonden voor PET; de sensitiviteit

varieerde van 40% tot 100% [Facey 2007[80]]. Vooral bij kleine laesies was de sensitiviteit laag. Eén studie rapporteerde betere resultaten met PET ten opzichte van conventionele beeldvorming (waaronder CT en MRI), met meer veranderingen in het behandelbeleid [Gulec 2005[104]].
Xing et al. includeerden in hun review 8 studies die CT rechtstreeks vergeleken met PET en/of PET-CT in het kader van stadiëring bij stadium IV melanoom [Swetter 2002[254], Finkelstein 2004[88], Brady 2006[33], Reinhardt 2006[215], Romer 2006[224], Iagaru 2007[127], Pfannenberg 2007[200], Veit-Haibach 2009[268]]. Een aparte meta-analyse werd niet uitgevoerd. Voor de opsporing van afstandsmetastasen werd geen significant verschil gevonden tussen de mediane sensitiviteit en specificiteit van CT (51% (95%BI 24-76%) en 69% (95%BI 30-92%)), PET (74% (95%BI 51-88%) en 75% (95%BI 45-91%)) en PET/CT (80% (95%BI 76-93%) en 87% (95%BI 54-97%)).

Verschillende van bovengenoemde studies zijn methodologisch zwak door de aanwezigheid van zogenaamde incorporation bias, i.e. vertekening doordat de indextest deel uitmaakt van de referentietest [Brady 2006[33], Reinhardt 2006[215], Romer 2006[224], Pfannenberg 2007[200]]. Deze studies worden hier dan ook buiten beschouwing gelaten. In de studie van Finkelstein et al. werd de diagnostische accuratesse van PET vergeleken met die van conventionele beeldvorming (CT en MRI), maar konden de resultaten voor CT niet apart beoordeeld worden. De drie kwalitatief goede studies worden hieronder apart besproken [Iagaru 2007[127], Swetter 2002[254], Veit-Haibach 2009[268]].
Iagaru et al. rapporteerden een betere sensitiviteit van PET en PET-CT ten opzichte van CT voor de herstadiëring van melanoom (89.5% (95%BI 78.9-95.1), 89.3% (95%BI 78.5-95%) en 68.5% (95%BI 55.3-79.3)) respectievelijk), maar een slechtere specificiteit (81.6% (95%BI 68.6-90.1), 88% (95%BI 76.2-94.4%) en 94.2% (95%BI 84.4-98.1%) respectievelijk) [Iagaru 2006[127]]. Deze verschillen waren niet significant. Voor PET of PET-CT werden de beste resultaten bereikt bij patiënten met een stadium IIIC of IV melanoom (sensitiviteit 100% (95%BI 82.4-100%) en specificiteit 83.3% (95%BI 55.2-95.3%)). Voor deze subgroepen gebeurde echter geen vergelijking tussen CT en PET of PET-CT [Iagaru 2006[127]].

Swetter et al. rapporteerden voor het detecteren van metastasen, op basis van een niet-vergelijkende analyse, een significant hogere sensitiviteit en specificiteit van PET (85% (95%BI 78-89) en 97% (95%BI 91-99%)) ten opzichte van CT (58% (95%BI 49-66%) en 70% (95%BI 51-84%)) [Swetter 2002[254]]. Op basis van een directe vergelijking bleek de sensitiviteit van PET ook hoger dan die van CT (81% vs. 57%). Specificiteit en betrouwbaarheidsintervallen werden echter niet gerapporteerd voor deze directe vergelijking.

In de studie van Veit-Haibach et al. werden geen significante verschillen gevonden tussen PET en CT. Voor het detecteren van lymfekliermetastasen werd voor PET een sensitiviteit gevonden van 38.5% (95%BI 14-68%) en een specificiteit van 100% (95%BI 92-100%). Voor CT was de sensitiviteit 23.1% (95%BI 5-53%) en de specificiteit 100%(95%BI 92-100%). Ook voor het detecteren van metastasen op afstand werden geen significante verschillen gevonden tussen PET en CT (sensitiviteit 33.3% (95%BI 9-65%) vs. 25.0% (95%BI 5-57%); specificiteit 90.9% (95%BI 78-97%) vs. 93.2% (95%BI 81-99%)) [Veit-Haibach, 2009[268]].
In een studie van Bastiaannet et al. werden ook geen grote verschillen gevonden tussen de sensitiviteit (86% vs. 78%) en specificiteit (94% beiden) van PET en CT [Bastiaannet 2009[22]].Betrouwbaarheidsintervallen werden niet gerapporteerd. Met PET werden wel meer metastasen op afstand gevonden dan met CT (133 vs. 120; p=0.03). Vooral het aantal gedetecteerde botmetastasen en subcutane metastasen lag bij PET significant hoger dan bij CT (27 vs. 10, p< 0.0001; 11 vs. 5, p=0.03, respectievelijk). In een aantal gevallen droegen PET en CT bij tot een verandering in het behandelbeleid: 17% van de therapiewijzigingen was toe te schrijven aan PET alleen, 4% aan CT alleen en 79% aan een combinatie van beide.

Effect op mortaliteit
Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die het effect van het toevoegen van beeldvorming aan de initiële stadiëring van stadium I-II patiënten hebben onderzocht. Het is dan ook onbekend of het toevoegen van deze onderzoeken een effect heeft op de overleving van de patiënt.

Conclusies:
Het is aangetoond dat PET of PET-CT 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 PET of PET-CT voor deze indicatie zeer beperkt. In het algemeen hebben bij het uitvoeren van stadiëringsonderzoek PET en PET-CT geen meerwaarde boven CT.

Niveau 1, A2: Krug 2008[152], Cordova 2006[55], B; Kell 2007[137], Klode 2010[147], Singh 2008[241]

Het is aangetoond dat echografie een hoge specificiteit heeft voor positieve regionale lymfeklieren.
Niveau 1, A2: Xing 2011[287], Van Rijk 2006[221], Voit 2010[272]; B; Hocevar 2004[118], Kahle 2003, Sanki 2009[229]

Er zijn aanwijzingen dat de kans dat MRI hersenmetastasen aantoont bij patiënten met stadium I-II klein is, ook bij suggestieve symptomen.
Niveau 3, B: Fogarty 2006[90]

Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van echografie voor positieve regionale lymfeklieren afhankelijk is van de echo-grafische kenmerken die gehanteerd worden om een abnormale test te definiëren, en dat perifere perfusie en/of verlies van centrale echo's en/of ballonvorm de hoogste sensitiviteit heeft.
Niveau 3, A2: Voit 2010[272]

Er is geen bewijs dat het toevoegen van beeldvormend onderzoek aan de initiële stagering de overleving van patiënten verbetert.
Niveau 4, D: Mening van deskundigen

Overwegingen:
Patiëntenperspectief
Bij het toepassen van onderzoeken (X-thorax, CT, PET, PET-CT, MRI) zal het aantal werkelijke metastasen klein zijn, terwijl er een hoge frequentie van foutpositieve bevindingen is. Dit leidt vaak tot verder onderzoek, wat zelden kosteneffectief is, maar onrust bij de patiënt veroorzaakt.

Stadium IV patiënten hebben een veel groter risico op hersenmetastasen, maar het routinematig screenen op hersenmetastasen bij asymptomatische patiënten heef veelal geen zin vanwege het in de meeste gevallen ontbreken van therapeutische consequenties.
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 karakteristieken die bepalen welke lymfeklieren pathologisch zijn. Een beperking van de echografie is dat de interpretatie van het onderzoek erg afhankelijk is van de ervaring van de uitvoerder. 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.

De literatuur over PET en PET-CT wordt verschillend geïnterpreteerd door richtlijnschrijvers in Europa. De Duitse richtlijnschrijvers zien in de literatuur over PET en PET-CT een grotere rol weggelegd dan de richtlijnwerkgroep in Nederland. De Engelse richtlijnschrijvers zijn pro- PET en PET-CT.
Kosteneffectiviteit
CT heeft lagere kosten dan PET-CT en doet niet onder voor PET-CT en is vooralsnog beter beschikbaar. 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 het maken van een keuze moeten de meerkosten van PET en PET-CT in ogenschouw worden genomen. In incidentele gevallen heeft PET of PET-CT de voorkeur. Zo kan het bij het overwegen van chirurgische resectie van een geïsoleerde metastase in een stadium IV patiënt belangrijk zijn om overige afstandsmetastasen uit te sluiten en daarbij gebruik te maken van de hoge sensitiviteit van PET of PET-CT.
Het screenen op hersenmetastasen door middel van een MRI bij stadium I, II en III patiënten is niet nodig omdat de kans op aanwezigheid van intracerebrale metastasen bij patiënten zonder klachten minimaal is.
Organisatorische factoren:
- Een beperking van PET of PET-CT is de beschikbaarheid van deze modaliteit in slechts een klein aantal ziekenhuizen.

Onbekende primaire tumor

Literatuurbespreking:
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 anamnestisch 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).

Systemische ziekte

Literatuurbespreking:
Diagnostiek en stadiëring [Hwu, 2003[126]; Balch, 2001[14]]
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.

Behandeling

Literatuurbespreking:
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.

Gelokaliseerde ziekte

Aanbevelingen:
Therapeutische re-excisie

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.

Literatuurbespreking:
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[63]; Kelly 1984[138]].

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[189]],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 verschaffen zes prospectieve gerandomiseerde onderzoeken gegevens [Veronesi1991[270]; Khayat 2003[139]; Cohn-Cedermark 2000[51]; Balch 2001[14]; Thomas 2002[257]; Gillgren 2011[99]]. 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[270]].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[139]], 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 [Balch2001[14]]. Wederom werd er geen verschil gevonden in overleving en lokale recidivering. Een vijfde onderzoek werd in Groot-Brittannië uitgevoerd [Thomas 2002[257]].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[158]; Haigh 2003[108]].
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[244]].
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[114]; 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.

Conclusies:
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[188]

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[159]; Haigh 2003[108]

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[14]

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[114]; Ng 2001

De werkgroep is van mening dat er geen optimale excisiemarge aangegeven kan worden. Niveau 4, D: Sladden 2009[244]

Overwegingen:
De werkgroep is van mening dat krappere marges dan in de aanbeveling weergegeven, overwogen moeten worden wanneer het excisies 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.

Therapie van lentigo maligna

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

Literatuurbespreking:
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 hoofdhals 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 [Weinstoch 1987[280]].
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[46]; Veronesi 1991[270]].
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[279]]

Conclusies:
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[279]

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[213]].
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[176]].

In opzet curatieve radiotherapie

Aanbevelingen:
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).

Literatuurbespreking:
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 (Dubreuihl) 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 x 8 Gy vergeleken werd met 20 x 2.4 Gy, geen verschil aan in overall response rate, wat overeenkomt met een lage intrinsieke stralengevoeligheid (/ = + 8 Gy) [Overgaard 1985[193]]. 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 x 9 Gy en 5 x 8 Gy werd gebruikt. Ook een kleine retrospectieve studie liet geen effect van een hoge dagfractie gezien [Chang 2006[40]]. Verhoging van de totale dosis van 3 x 8 Gy naar 3 x 9 Gy in een klinische studie gaf wel een verbetering van de lokale controle [Overgaard 2009[195]]. 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[6]]. 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[6]], Overgaard 2009[195]].

Conclusies:
Er zijn aanwijzingen dat er bij radiotherapie van het melanoom een dosis-effect relatie is boven een dosis van 3 x 8 Gy.
Niveau 3, A2: Overgaard 2009[195]

Er zijn geen aanwijzingen dat het melanoom radiobiologisch een lage / kent.
Niveau 2, B: Overgaard 1985[193], Chang 2006[40]

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 / van + 8. Dagfracties van 5 t/m 9 Gy worden daarbij vaak gebruikt.

Gemetastaseerde ziekte

Aanbevelingen:
De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom met een activerende BRAF mutatie behandeling met een BRAF remmer moet worden overwogen en besproken worden met de patiënt.

De werkgroep is van mening dat voor patiënten met een melanoom zonder activerende BRAF mutatie en die niet in aanmerking komen voor een behandeling in studieverband er geen beter alternatief is dan dacarbazine.

De werkgroep is van mening dat na falen op een eerstelijns behandeling toepassing van ipilimumab (Yervoy) als tweedelijns behandeling moet worden overwogen en besproken worden met de patiënt.

De werkgroep is van mening dat indien men therapie met ipilimumab wenst te geven deze behandeling uitgevoerd dient te worden in een centrum met expertise in het gebruik van dit middel.

De werkgroep is van mening dat patiënten met een hematogeen of een op afstand gemetastaseerd melanoom bij voorkeur behandeld moeten worden in onderzoeksverband.

Literatuurbespreking:
Patiënten met een op afstand uitgezaaid (gemetastaseerd) melanoom zijn onder te verdelen in drie verschillende categorieën, patiënten met:

- niet-viscerale metastasen
- longmetastasen
- overige viscerale metastasen en/of verhoogd serum-LDH [Balch 2001[14]].

De prognose ten aanzien van overleving is voor deze subgroepen verschillend, dit kan van invloed zijn op de selectie van patiënten voor behandeling in onderzoeksverband.

Het chemotherapeuticum dacarbazine (DTIC) is het meest gebruikte middel bij hematogeen gemetastaseerd melanoom. Behandeling met dacarbazine geeft een remissiepercentage van rond de 5-20, waarvan minder dan 1-5% complete remissie [Huncharek 2001[125]; Eggermont 2004[70]; Agarwala 2009[1]; Robert 2011[223]]. Bij een zeer beperkt deel van de patiënten in complete remissie wordt een meerjarige overleving bereikt. Er zijn geen gegevens uit onderzoeken waarin behandeling met dacarbazine is vergeleken met observatie, waardoor de invloed van behandeling met dacarbazine op de overleving niet bekend is. Omdat veelal toch een systemische therapie aan deze patiënten wordt aangeboden, had dacarbazinetot nu toe om pragmatische overwegingen de voorkeur, aangezien dit de meest eenvoudige en minst belastende therapie betrof [Cochrane Database Syst Rev 2000[50]]. Andere chemotherapeutica met ten opzichte van dacarbazine vergelijkbare effectiviteit zijn cisplatinum, nitrosurea-derivaten, vinca-alkaloïden en taxanen. Onderzoeken met combinatiechemotherapie tonen hogere remissiepercentages, maar een verbetering van de overleving is niet aangetoond [Huncharek 2001[125]; Cochrane Database Syst Rev 2000[50]; Chapman 1999[42]].De toevoeging van tamoxifen aan chemotherapie heeft geen aanvullende waarde [Falkson, 1998[81]; Creagan 1999[57]].Het orale middel temozolomide wordt omgezet tot de actieve metaboliet van dacarbazine, dat heeft op grond van dierexperimenteel onderzoek een betere penetratie van de bloed-hersenbarrière. Vergelijkende onderzoeken met dacarbazine toonden geen significant verschil in respons of overleving [Middleton 2000[174]; Patel 2009[198]]. In Nederland is temozolomide voor deze indicatie niet geregistreerd.
Immunotherapie met interferon-alfa (IFN-) of interleukine-2 (IL-2) geeft vergelijkbare remissiepercentages ten opzichte van dacarbazine [Middleton 2000[174]].Hoewel een retrospectieve analyse van behandeling met hoge dosis IL-2 een betere overleving van de subgroep patiënten met een complete remissie suggereert, [Chapman 1998[41]]. is dit mogelijk te verklaren uit een selectiebias. Behandeling met cytokinen gaat vaak gepaard met een aanzienlijke toxiciteit. IFN- noch IL-2 zijn met dacarbazine vergeleken in prospectief gerandomiseerd onderzoek.
De combinatiechemo-immunotherapie heeft vooralsnog geen winst in overleving getoond ten opzichte van chemotherapie of immunotherapie [Huncharek 2001[125]; Chapman 1999[42]; Keilholz 1997[136]; Rosenberg 1999[227]; Eton 2002[78]]. Wel neemt de toxiciteit van de behandeling hiermee toe.
Op grond van de immunogeniciteit van het melanoom wordt veel klinisch onderzoek verricht met behulp van verschillende vaccins. Deze behandelingen dienen nog als experimenteel te worden beschouwd. Ditzelfde geldt voor allogene stamceltransplantaties en donorlymfocyteninfusies.
Een nieuw middel dat onder de immunotherapeutica valt is ipilimumab (Yervoy), een monoclonaal antilichaam gericht tegen het CTLA-4 eiwit. In een fase III studie met patiënten met gemetastaseerd melanoom die nog niet behandeld waren, werd de combinatie ipilimumab en dacarbazinevergeleken met dacarbazine en een placebo [Robert 2011[223]]. De dosis ipilimumab in deze studie bedroeg 10 milligram/kg. De combinatie ipilimumab en dacarbazine resulteerde in een significant betere overleving (mediane overleving 11.2 maand versus 9.1 maand ($p < 0.001$), De overlevingspercentages in de groep ipilimumab en DTIC waren hoger dan in de groep dacarbazine met placebo (1 jaar: 47,3% versus 36,3%; twee jaar: 28,5% versus 17,9%; drie jaar: 20,8% verus 12,2%). In een andere fase III studie met voorbehandelde patiënten, die HLA-A2 positief waren, liet behandeling met ipilimumab (dosis 3 milligram/kg) na falen van dacarbazine een remissiepercentage van 11%, ziektestabilisatie van 17,5% en een overleving langer dan twee jaar van 21% [Hodi 2010]. Vergeleken met de controle-arm van de studie resulteerde behandeling met ipilimumab in verdubbeling van de overleving. Een beperking van de studie was dat de controlearm niet bestond uit best-supportive care maar uit experimentele immunisatie met gp100.
De behandeling met ipilimumab kan tot ernstige, vaak immuun-gerelateerde, bijwerkingen voeren met tot 2% mortaliteit. Meest frequent voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid, pruritis, dermatitis, colitis, hepatitis, hypofysitis, adrenalitis. Er wordt daarom aanbevolen de behandeling met ipilimumab alleen in ervaren centra, met expertise in behandelen van deze bijwerkingen, uit te voeren.
Mutaties in het BRAF-gen leidend tot ongecontroleerde signaaltransductie komen bij 50-70% van de huidmelanomen voor [Curtin 2009[59]; Viros 2008[271]]. Fase I, en II studies met selectieve BRAF-remmers (vemurafenib, GSK2118436) bij patiënten met gemetastaseerd melanoom met een BRAF600E- mutatie lieten remissie percentages zien van 50-70% en een progressievrije overleving van 6,5 (fase I) en 6,8 (fase II) maanden [Flaherty 2010[89], Sosman 2012[247], Kefford ASCO 2010[135], abstr 8503]. Deze gunstige resultaten zijn recent bevestigd in een fase III studie [Chapman 2011[43]]. In deze studie met niet eerder behandelde patiënten met een gemetastaseerd melanoom met activerende BRAF mutatie werd de BRAF-remmer vemurafenib vergeleken met dacarbazine. Respons percentages waren 48% voor vemurafenib en 5% voor dacarbazine. De hazardratio voor sterfte in de vemurafenib groep was 0,37 in vergelijking met de dacarbazine groep ($p < 0,001$). Voor bepaling van de mediane overleving was de follow-up nog te kort. Voor de progressievrije-overleving was de hazardratio 0,26 ($p < 0.001$) voor de vemurafenib groep 5,3 maanden in vergelijking met 1,6 maanden in de dacarbazine groep.

Conclusies:
Het is aangetoond dat behandeling met chemotherapie met dacarbazine een remissiepercentage geeft van minder dan 20%, waarvan minder dan 5% complete remissie. Bij een beperkt deel van de patiënten in complete remissie wordt een meerjarige overleving bereikt.
Niveau 1, A1: Eggermont 2004[70], Agarwala Exp Rev Anticancer Ther 2009[1]

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met ipilimumab in combinatie met dacarbazine een significant betere overleving geeft dan dacarbazine alleen.
Niveau 3, A2:Robert NEJM 2011[223]

Er zijn aanwijzingen dat tweedelijns behandeling met ipilimumab na progressieve ziekte waarbij behandeld is met dacarbazine overlevingswinst geeft in vergelijking met het voeren van een afwachtend beleid.
Niveau 3, A2: Hodi[120] NEJM 2010

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met de BRAF-remmer vemurafenib een significante verbetering geeft in de progressievrije overleving van patiënten met een gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600E mutatie.
Niveau 3, A2: Flaherty NEJM 2010[89], Chapman 2011 NEJM[43]

Overwegingen:
Met de ontwikkeling van nieuwe klassen van medicijnen (monoclonale antilichamen, BRAF-remmers, MEK-remmers, PI3K/AKT/mTOR remmers) is de situatie ten aanzien van de systemische behandeling van gemetastaseerd melanoom drastisch aan het veranderen. De veelbelovende resultaten van de eerste studies met ipilimumab en vemurafenib geven aan dat in de directe toekomst nieuwe modaliteiten als standaard behandeling beschikbaar kunnen zijn. Om de positie van deze middelen nader te bepalen, de patiënten te identificeren die werkelijk baat bij de behandeling hebben en om nog effectievere (combinatie) behandelschema's te ontwikkelen zijn verdere studies noodzakelijk. Het verdient daarom nog steeds de voorkeur dat patiënten met een gemetastaseerd melanoom zoveel mogelijk in onderzoeksverband worden behandeld. Beide middelen zijn inmiddels in Nederland geregistreerd. De hoge kosten die aan een behandeling met ipilimumab of vemurafenib zijn verbonden zijn een bron van zorg. Bij toepassing van ipilimumab en vemurafenib moet ook het bijwerkingenprofiel worden betrokken. Ipilimumab kan ernstige, soms levensbedreigende, toxiciteit geven. Ook vemurafenib kan ongebruikelijke bijwerkingen hebben als bijvoorbeeld het induceren van plaveiselcarcinomen van de huid. Het gebruik van deze middelen zou dan ook moeten geschieden in centra met een goede infrastructuur en met uitgebreide ervaring in het behandelen van patiënten met melanoom. Daarnaast vereist de moleculaire analyse van het melanoom, indicatiestelling en timing van behandeling speciale expertise.
Omdat de nieuwe middelen zo kostbaar zijn en ernstige bijwerkingen kunnen teweeg brengen, waarvoor ervaring in herkenning en omgaan met deze bijwerkingen nodig is, is een gestructureerde implementatie van deze middelen in Nederland noodzakelijk. Diverse gremia als NVMO, WINO en NMW hebben zich ingespannen om te komen tot centralisatie van zorg.
De minister van VWS heeft besloten om ipilimumab en vemurafenib voor 95% te vergoeden en heeft daarvoor extra budget vrijgemaakt. Aan deze vergoeding is de uitdrukkelijke voorwaarde gekoppeld dat de behandeling van patiënten met gemetastaseerd melanoom in een beperkt aantal centra plaatsvindt en dat van alle patiënten met een gemetastaseerd melanoom een register wordt bijgehouden. Op basis van criteria opgenomen in het multidisciplinair normeringsrapport oncologie van SONCOS (zie voor het gehele rapport http://www.soncos.org/) zijn zogenaamde melanoomcentra geselecteerd waarbij naast expertise ook naar geografische verspreiding is gekeken. Als melanoomcentrum fungeren: Erasmus Medisch Centrum, Leids Universitair Medisch Centrum, NKI/AVL, Universitair Medisch Centrum Groningen, Universitair Medisch Centrum Nijmegen, Universitair Medisch Centrum Maastricht, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Vrije Universiteit Medisch Centrum. Naast deze centra zijn een aantal partnerziekenhuizen geselecteerd te weten : Amphia Ziekenhuis (Breda), Isala Klinieken (Zwolle), Medisch Centrum Leeuwarden, Maxima Medisch Centrum (Veldhoven), Medisch Spectrum Twente en Orbis Medisch Centrum (Heerlen). Zowel centra als partnerziekenhuizen moeten jaarlijks minstens 20 patiënten met een gemetastaseerd melanoom kunnen behandelen met ipilimumab of vemurafenib. Partner ziekenhuizen overleggen met het melanoomcentrum voorafgaande aan de primaire behandeling om ervoor te zorgen dat de patiënten de juiste behandeling krijgen. Ook kan dan worden beoordeeld of een patiënt voor een experimentele studiebehandeling in aanmerking komt.
De nu geldende afspraak houdt in dat vanuit alle ziekenhuizen in Nederland alle patiënten met een gemetastaseerd melanoom worden overlegd met een melanoomcentrum of een partnerziekenhuis. Bij

voorkeur worden patiënten ook een keer in het centrum gezien. Als patiënten met één van de nieuwe middelen behandeld gaan worden, gebeurt dat in een melanoomcentrum of een partnerziekenhuis. Indien dat niet het geval is, of wanneer de behandeling beëindigd is, wordt de patiënt terugverwezen naar het oorspronkelijke ziekenhuis. De centra en partnerziekenhuizen hebben de verplichting tot het bijhouden van een register, ook van de niet behandelde patiënten. De andere ziekenhuizen hebben de verplichting om behulpzaam te zijn bij het in het register opnemen van de patiënten die niet met de dure middelen zijn behandeld.

Chirurgische behandeling van systemische ziekte

Literatuurbespreking:
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[286]; Hsueh 2002[124]; Karakousis 1994[133]].

Radiotherapie

Aanbevelingen:
De werkgroep is van mening dat voor klachten gevende metastasen een korte gehypofractioneerde 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.

Literatuurbespreking:
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 [[195]].
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 www.oncoline.nl.
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[195]].

Conclusies:
Er zijn aanwijzingen dat hyperthermie toegevoegd aan radiotherapie de tumorcontrole verhoogt bij palliatie van cutane en lymfogene recidieven.
Niveau 3, A2: Overgaard 2009[195]

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.

Adjuvante systemische behandeling na initiële behandeling

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

Literatuurbespreking:
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[14]]. 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[269]; Meyskens 1994[173]; Barth 1995[20]].

Nadere beschouwing verdient het geneesmiddel interferon-a (IFN-). 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- met elkaar vergeleken worden. Uiteindelijk blijven er veertien studies (met meer dan 8000 patiënten) over waarin behandeling met IFN- wordt vergeleken met de standaard benadering van expectatief beleid [Pehamberger 1998[199]; Grob 1998[102]; Cameron 2001[36]; Cascinelli 2001[38]; Hancock 2004[109]; Kirkwood 2000[140]; Creagan 1995[56]; Kirkwood 1996[141]; Kirkwood 2001[142]; Kirkwood2001[143]; Kleeberg 2004[146]; Eggermont 2005[71]; Garbe 2008[96]; Eggermont 2008[72]]. 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- per toediening.
Drie [Pehamberger 1998[199]; Grob 1998[102]; Garbel 2008[96]]. van de zeven gerandomiseerde onderzoeken met een lage dosering IFN- tonen een significante winst in de ziektevrije overleving. In twee van de onderzoeken is een winst in de totale overleving waargenomen [Pehamberger 1998[199]; Grob 1998[102]; Cameron 2001[36]; Cascinelli 2001[38]; Hancock 2004[109]; Kirkwood 2000[140]; Kleeberg 2004[146]; Garbe 2008[96]]. Met een intermediaire dosis IFN- 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[71]].

Behandeling met hoge doses IFN- is bestudeerd in vijf gerandomiseerde onderzoeken [Kirkwood 2000[140]; Creagan 1995[56]; Kirkwood 1996[141]; Kirkwood 2001[142]; Kirkwood 2001[143]].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- 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[72]].

Drie meta-analysen hebben geprobeerd een conclusie uit de niet consistente resultaten te trekken. [Pirard 2004[202]; Wheatly 2003[281]] (updated ASCO 2007, abstr 8526); Mocellin2010] Alle drie komen tot conclusie dat IFN adjuvant winst bij ziektevrije overleving bereiken kan. [Pirard 2004[202]; Wheatly 2003[281]] 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- niet consistent zijn en dat een duidelijk voordeel van IFN- -therapie op de overleving van patiënten met melanoom alleen in een van drie meta-analyses aangetoond is [Pirard 2004[202]; Wheatley 2003[281]; Mocellin, 2010[175]].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 stadiëringtechnieken. Ook moet de toxiciteit die met behandeling met IFN- gepaard kan gaan (chronische vermoeidheid, algemene malaise en neuropsychiatrische bijwerkingen), niet worden onderschat, met name niet omdat IFN- 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- . Dit zal echter bevestigd moeten worden in goed uitgevoerde prospectieve fase III onderzoeken.

Conclusies:
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[210]; Lens 2002[158]; Wheatley 2003[281]; Mocellin 2010[175]

Overwegingen:
In het algemeen kan worden gesteld dat er thans geen argumenten zijn om patiënten met melanoom buiten onderzoeksverband met IFN- 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.

Pathologie

Literatuurbespreking:
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.

Diagnostische excisie

Aanbevelingen:
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 melanocytaire 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 ulcusbodem 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.

Literatuurbespreking:
'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 melanocytaire 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[266]].

Conclusies:
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[84]

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.

Procedure bij onzekerheid

Aanbevelingen:
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 melanocytaire 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.

Literatuurbespreking:
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[39]], illustreert dit.
Eén en ander leidt ertoe, dat bij sommige melanocytaire tumoren de diagnose melanoom niet met zekerheid kan worden gesteld, maar ook niet kan worden uitgesloten. Deze groep van melanocytaire tumoren wordt veelal aangeduid met de term MELTUMP (melanocytic tumor of uncertain malignant potential, melanocytaire tumor van onzekere digniteit) [Elder 2004[73]]. 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 aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid aan, dat de laesie benigne is [van Dijk 2005[67]; van Engen-van Grunsven 2010[74]; Da Forno 2009[61]]. In vele gevallen zal mutatieanalyse echter niet conclusief zijn, namelijk wanneer een BRAF-mutatie, of geen mutatie wordt gevonden.

Conclusies:
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[67]; van Engen-van Grunsven 2010[74]; Da Forno 2009[61]

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 melanocytaire 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 melanocytaire laesie wordt beschouwd als MELTUMP of STUMP, is tenminste consultatie van een ervaren patholoog op het gebied van melanocytaire 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[234]].

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.
Schildwachtklierprocedure
Er is gerede twijfel mogelijk of uitbreiding van een MELTUMP of STUMP naar de schildwachtklier mag worden beschouwd als een bewijs van maligniteit en of de prognose dan overeenkomt met die van stadium III melanoom. Benigne melanocytaire kapselnaevi kunnen heel wel in schildwachtklieren aanwezig zijn en een review van 5 studies van schildwachtklierbiopsiën bij STUMP (totaal 71 patiënten, van wie 26 een positieve schildwachtklier hadden) leverde geen enkel geval op van overlijden door metastatisch melanoom. [Busam 2008[35]] 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 schildwachtklier bij STUMP moet worden beschouwd als indicatief voor stadium IIIA melanoom.

Re-excisiepreparaat

Aanbevelingen:
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).

Literatuurbespreking:
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[168]]. 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 [Johnson1998[130]]. McGoldrick et al. (2008[171]) 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 bevalen 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[32]].

Incidentele gevallen van melanoomresidu in re-excisiepreparaten worden gemeld, en hebben in geval van satellitose aanzienlijke prognostische consequenties [Patel 2010[197]]. In het Verenigd Koninkrijk is het uitnemen van één blokje voor histologisch onderzoek momenteel de standaard [Boon 2008[32]].

Conclusies:
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[168]

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[171]

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 geïnkt 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.

Schildwachtklier

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

Er wordt geadviseerd om de schildwachtklier in toto te fixeren en volledig voor histopathologisch onderzoek te verwerken.
Er wordt geadviseerd om een kleine schildwachtklier 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 schildwachtklier 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 schildwachtklier bij melanoom.

Literatuurbespreking:
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[250]; Koopal 2000[148]; Prieto 2010[208]]. Intra-operatieve vriescoupeanalyse en peroperatieve cytologische beoordeling van de schildwachtklier tijdens operatie heeft een sensitiviteit van slechts maximaal 75% [Creager 2002[58]; Soo 2007[243]; Badgwell 2007[10], Badgwell 2011[10]]. Het materiaalverlies is aanzienlijk bij de vriescoupeprocedure, waardoor bij de definitieve beoordeling op paraffinecoupes metastasen verloren kunnen zijn gegaan [Stojadinovic 2002[250]; Koopal 2000[148]; Prieto 2010[208]]. Peroperatieve cytologische beoordeling van deppreparaten heeft dit laatste nadeel niet, maar is eveneens weinig sensitief [Creager 2002[58]; Soo 2007[243]; Badgwell 2011[10]].

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[48]]. 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[219]]. Met betrekking tot het snijden en kleuren van de gehalveerde schildwachtklier bevestigen meerdere studies dat onderzoek van meerdere niveaus van de lymfklier en gebruik van immuunhistochemie 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[53]; Cook 2003[54]]. 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 bijschildwachtklieren 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[54]].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[48]; Messina 1999[172]; Yu 1999[288]; Shidham 2001[235]; Mahmood 2002[164]].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[164]]. Een studie vond dat een cocktail van antilichamen met MART-1/ Melan-A en tyrosinase betere resultaten gaf dan uitsluitend MART-1 [Shidham 2003[235]].
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[98]; van Akkooi 2006[4]; Sheri 2007[231]; Govindarajan 2007[101]].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[3]] en oppervlak 0.1 mm2 [Gershenwald 2008[98]] 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 schildwachtklier voorspellend is voor de betrokkenheid van niet-schildwachtklieren [Dewar, 2004[66]].
Patiënten met alleen subcapsulair gelokaliseerde metastasen in de schildwachtklier hadden nooit positieve niet-schildwachtklieren. Terwijl in lymfklieren met een parenchymateuze, multifocale of uitgebreide metastase in de schildwachtklier in 22,2% positieve niet-schildwachtklieren aanwezig waren. Deze studie toonde tevens een correlatie tussen invasiediepte van de schildwachtkliermetastase en aanwezigheid van melanoom in niet-schildwachtklieren, maar deze factor alleen bleek onvoldoende om betrouwbaar de aanwezigheid van tumorpositieve niet-schildwachtklieren te voorspellen.
In een multicenterstudie [van der Ploeg 2011[203]]. bleek de combinatie van de grootste diameter en micro-anatomische lokatie de beste predictieve parameter voor zowel survival als niet-schildwachtklier positiviteit. Patiënten met zeer kleine micrometastasen<0.1mm, alleen subcapsulair, hadden een niet-schildwachtklier positiviteit van 2% en een 5- en 10-jaars overleving van 95% (vergelijkbaar met patiënten met een negatieve schildwachtklier). 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-schildwachtklier positiviteit en voorspelde invasiediepte het best survival [van der Ploeg 2009[204]]. Alle lymfklieren werden volgens het EORTC protocol onderzocht. Bij een invasiediepte <0.4mm werden geen positieve niet-schildwachtklieren gevonden.
Deze data vormen de basis voor de aanbeveling om in de rapportage van de schildwachtklier 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[167]].
Detectie van mRNA van melanocytaire differentiatiegenen, zoals gp-100, MART-1 en tyrosinase - als indicatie van de aanwezigheid van melanoomcellen - is mogelijk met behulp van RT-PCR [Shivers 1998[238]; Blaheta 1999[31]; Shivers 2001[237]; Blaheta 2001[30]; Palmieri 2001[196]; Hochberg 2002[119]]. 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[105]]. 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 schildwachtklieren opleveren in vergelijking tot alleen histologie. Maar dat bij langduriger follow-upRT-PCR geen prognostische meerwaarde heeft met betrekking tot het voorspellen van recidiefkans ten opzichte van histologie alleen [Kammula 2004[131]; Mangas 2006[165]].

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[53]].

Conclusies:
Het is aannemelijk dat de sensitiviteit van de intra-operatieve vriescoupeanalyse en van de peroperatieve cytologische beoordeling van de schildwachtklier tijdens operatie laag is.
Niveau 2, B: Creager 2002[58], Soo 2007[243], Badgwell 2007[10]

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[167]; Cook 2008[53]

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[54]

Het is aannemelijk dat immunohistochemisch onderzoek de gevoeligheid verhoogt van detectie van melanoommetastasen in schildwachtklieren.
Niveau 2, B: Cochran 1988[48], Messina 1999[172], Yu 1999[288], Shidham 2001[236], Mahmood 2002[164].

Het is aannemelijk dat histologisch onderzoek van meerdere niveaus van de schildwachtklier leidt tot detectie van meer metastasen.
Niveau 2, B: Cook 2008[53], Cook 2003[54]

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[98], van Akkooi 2006[3], Scheri 2007[231], Govindarajan 2007[101], Dewar 2004[66], van der Ploeg 2009[204], van der Ploeg 2011[205]

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[105]

Het is aannemelijk dat het gebruik van RT-PCR voor detectie van melanoommetastase vooralsnog geen prognostische meerwaarde heeft.
Niveau 2, B: Kammula 2004[131], Mangas 2006[165]

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

Lymfeklierdissectiepreparaten

Aanbevelingen:
Er wordt geadviseerd om zoveel mogelijk alle lymfeklieren in te sluiten, waarbij de clinicus op de pathologie-aanvraagbrief de regio's van de klierdissectiepreparaten (hals, oksel of lies) en de zijdigheid vermeldt.

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

- de aard en zijdigheid van het lymfeklierdissectiepreparaat;
- het aantal positieve en het totaal aantal onderzochte lymfeklieren, en zo mogelijk de locatie van de positieve klieren per regio;
- de aan- of afwezigheid van kapseldoorgroei/ extranodale tumoruitbreiding;
- de aan- of afwezigheid van extranodale tumor;
- de aan- of afwezigheid van melanoom in de chirurgische snijvlakken.

Overwegingen:
Macroscopisch onderzoek
Inspectie:
Afhankelijk van de lokalisatie van de primaire tumor betreft het een hals-, oksel- of liesklierdissectiepreparaat. De verschillende regio's van het preparaat worden gemarkeerd; de okseltopklier of diepste inguinale klier wordt zo mogelijk gemarkeerd. Bij de macroscopische beschrijving wordt speciaal gelet op:

- de maximale afmeting en plaats van eventuele macroscopisch afwijkende lymfeklieren
- de beweeglijkheid van dergelijke klieren ten opzichte van de omgeving
- de minimale afstand van dergelijke klier(en) tot de snijranden van het preparaat.

Uitsnijden
Het preparaat wordt zorgvuldig gelamelleerd en geïnspecteerd op lymfeklieren en haardvormige afwijkingen. Iedere klier wordt volledig ingesloten, behalve wanneer een evidente metastase aanwezig is. In die gevallen wordt volstaan met vermelding van de diameter van de metastase en uitname van een of enkele stukjes (bevestiging diagnose en beoordeling eventuele extranodale uitbreiding; radicaliteitsbeoordeling). De uitgesneden stukjes afkomstig uit eenzelfde regio kunnen onder dezelfde onderverdeling ingesloten worden. Het aantal lymfeklieren per regio wordt genoteerd. Op de plaats(en) waar positief lijkende lymfeklieren tot minder dan 3 mm van een snijrand reiken, worden stukjes uitgenomen nadat het buitenoppervlak van het preparaat ter plaatse met inkt is gemarkeerd.

Microscopisch onderzoek
Gelet wordt op:

- het celtype (epithelioïd, spoelcellig, kleincellig)
- aanwezigheid van melanine
- eventueel aanwezige kapseldoorgroei/ extranodale tumoruitbreiding.

Afstandsmetastasen

Aanbevelingen:
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 geïnkt. 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, spoelcellig, kleincellig)
- aanwezigheid van melanine
- relaties met pre-existente structuren en snijvlakken.

Nazorg en Nacontrole

Literatuurbespreking:
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.

Algemeen

Literatuurbespreking:
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.

Gevolgen en aanpak 1e jaar

Aanbevelingen:
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[225]]
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 hoofdstuk Diagnostiek lokaal en locoregionaal recidief).
Individueel nazorgplan (zie voorbeeld in Bijlage 17)
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.

Literatuurbespreking:
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 schildwachtklierprocedure 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 schildwachtklierprocedure 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.

Lichamelijk	*Psychisch*	*Sociaal*
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 schildwachtklierprocedure 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 gevallendoor de patiënt zelf opgemerkt [Jillella 1995, Garbe 2003[96]; Poo-Hwu, 1999; Ruark 1993; Baughan 1993; Hofmann 2002; DiFronzo 2001; Kittler 2002[144]]. 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[96]], waarbij de breslowdikte ongeveer de helft bedraagt van het eerste melanoom [DiFronzo 2001; Kittler 2002[144]]. 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 Bijlage 17, voorbeeld 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 opgenomen in Bijlage 17.
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.

Detectie nieuwe kankermanifestaties

Uitgangsvraag
Op welke termijn kunnen nieuwe kankermanifestaties (lokale of regionale recidieven, afstandsmetastasen dan wel tweede primaire tumoren) optreden?

Aanbevelingen:
Er wordt geadviseerd om bij patiënten met melanomen t/m stadium IA als volgt aandacht te besteden aan de instructie voor zelfonderzoek:
een eenmalig controlebezoek een maand na de behandeling van een primair melanoom. Hierin kan de patiënt zijn vragen stellen en geïnstrueerd worden voor zelfonderzoek. Er wordt aan de patiënt uitgelegd dat er geen bewijs voorhanden is waaruit blijkt dat regelmatige controle tot een betere kans op overleving leidt, maar dat bij klachten steeds een afspraak op korte termijn kan worden gemaakt.
Schriftelijke instructie voor zelfonderzoek en schriftelijke contactinformatie in geval van ontdekken verdachte afwijking meegeven.
Er wordt geadviseerd om bij patiënten met melanomen vanaf stadium IB het onderstaande schema te volgen dat het best aansluit op het onderliggende wetenschappelijke bewijs.
1e jaar: een keer per drie maanden controle;
2e jaar: een keer per zes maanden controle;
3e tot 5de jaar: één controle per jaar.

Aanvullend onderzoek op indicatie.

Literatuurbespreking:
Recidief melanoom (Evidence based tekst, uitgangsvraag 13.1: termijn van optreden)
Eén grote (n=33.384) cohort studie berekende het aantal patiëntjaren dat nodig is om één recidief te vinden, op verschillende tijdstippen na de primaire behandeling (tabel 1) [Leiter, Buettner 2011[157]]. Voor AJCC stadium IA was het aantal patiëntenjaren, nodig om één recidief te vinden, redelijk constant over tien jaar follow-up en hoog (steeds boven de 115 patiëntenjaren). Voor AJCC stadia Ib, II en III werden steeds minder recidieven gevonden naarmate de follow-up tijd vorderde, maar bleef het aantal gevonden recidieven per patiëntenjaren hoog. (Zie hoofdstuk TNM classificatie)

Tabel 1 Incidentie van recidieven per patiëntjaren observatie, op verschillende tijdstippen na primaire behandeling (Leiter, Buettner et al. 2011[157])

AJCC stadium	Aantal jaren na primaire behandeling			
	1	3	5	10
IA	1/ 152	1/167	1/167	1/115
IB	1/37	1/40	1/58	1/67
II	1/7	1/13	1/23	1/79
III	1/3	1/10	1/14	1/47

Afkortingen: AJCC: American Joint Committee on Cancer

In de studie van Bernengo et al. werd beschreven dat de incidentie van recidieven op afstand laag was (ongeveer 1/100 patiënten) en zo bleef gedurende een follow-up van meer dan twintig jaar [Bernengo 2005[291]]. De incidentie van lokale recidieven lag in het eerste jaar hoog (ongeveer 1/6 patiënten) en daalde naar ongeveer 1/20 patiënten in het vijfde jaar om gedurende meer dan twintig jaar lager dan 1/20 patiënten te blijven. In deze analyse werd geen onderscheid gemaakt naar stadiering.

Vier studies beschreven het percentage recidieven dat binnen een bepaalde tijdsperiode werd gevonden (tabel 2) [Bernengo 2005[291]; Francken 2008[295]; Romano 2010[317]; Hohnheiser 2011[302]]. Uit deze studies komt naar voren dat meer dan twee-derde van alle recidieven binnen vijf jaar na de primaire behandeling werd gevonden, behalve voor AJCC stadium IA. In één studie die patiënten met stadium IA evalueerde werd de helft van alle (zeldzame) recidieven binnen vijf jaar na primaire behandeling gevonden en de helft van zes tot tien jaar na primaire behandeling [Francken, Accortt et al. 2008[295]]. Het percentage recidieven van alle recidieven wat binnen vijf jaar wordt gevonden is een overschatting in studies met een relatief korte follow-up [Francken 2008[295]; Romano 2010[317]].

Tabel 2 Percentage recidieven (van alle gevonden recidieven) per tijdsperiode na primaire behandeling

Studie	N (% met recidief)	Follow-up	AJCC stadia	% recidieven van alle gevonden recidieven			
				≤ 5 jaar	6-10 jaar	11-15 jaar	16-20 jaar
(Bernengo, Quaglino et	3174 (43%)	Mediaan 10 jaar	I 54%, II 46%	77%	12%	5%	7%

al. 2005)[291]							
(Francken, Accortt et al. 2008)[295]	4748 (19%)	Mediaan 6 jaar	IA 39%	50% #	50% #	N.a.	N.a.
			IB 30%	68% #	32% #	N.a.	N.a.
			IIA 16%	74% #	26% #	N.a.	N.a.
			IIB 11%	83% #	17% #	N.a.	N.a.
			IIC 4%	88% #	12% #	N.a.	N.a.
(Hohnheiser, Gefeller et al. 2011)[302]	2487 (21%)	Mediaan 13 jaar	I 52%, II 23%, III 8% *	82%	12%	7%	-
(Romano, Scordo et al. 2010)[317]	340 (100%)	Mediaan 6 jaar	IIIA 28%	92% #	Na	N.a.	N.a.
			IIIB 46%	98% #	Na	N.a.	N.a.
			IIIC 26%	100% #	Na	N.a.	N.a.

Data afgelezen uit recidief-vrije overlevingscurven
*cijfers van de Union for International Cancer Control (IUCC) stadiëring
Als percentages niet tot 100% optellen, dan komt dat door afrondingsverschillen
Afkortingen: AJCC: American Joint Committee on Cancer
N.a.: niet afgelezen wegens zeer kleine aantallen patiënten

Eén studie beschreef het percentage recidieven per tijdseenheid bij een dikte van de primaire tumor ≤1 mm [Bernengo 2005]. Tot en met het vijfde jaar na primaire behandeling werden 43% van alle recidieven gevonden, van zes tot tien jaar 14%, van elf tot vijftien jaar 21% en van zestien tot twintig jaar ook 21%.
In de twee studies die late recidieven beschreven (recidieven die tien jaar of langer na de primaire behandeling optreden) werden bij 0,7-1,1% van de patiënten late recidieven gevonden [Leman2003; Hansel 2010]. In deze studies werden alleen patiënten met een follow-up van tien jaar of langer geïncludeerd, wanneer de gemiddelde follow-up relatief kort was, bijvoorbeeld elf of twaalf jaar, dan zijn de genoemde percentages een onderschatting van de werkelijke late recidieven. De gemiddelde follow-up werd niet beschreven.

Tweede melanoom
De incidentie van een tweede melanoom werd in drie studies beschreven [McCaul 2008; Bradford 2010; Leiter 2011]. Na het eerste jaar na primaire behandeling was de incidentie vrij constant en laag (steeds lager dan 1/166 persoonsjaren). De in het eerste jaar gevonden hogere incidentie kan verklaard worden door het begin van screening. Zie voor behandeling van een tweede melanoom, hoofdstuk Behandeling.

Tabel 3 Incidentie van een tweede melanoom per tijdsperiode na primaire behandeling

Study	Setting	N	Aantal jaren na primaire behandeling					
			≤1	3	(1-)5	(5-)10	10-20	>20
(Bradford, Freedman et al. 2010)	United States	89.515	1/158	-	1/261	1/287	1/310	1/299
(Leiter, Buettner et al. 2011)	Germany, Austria, Switzerland	33.384	1/122	1/769	1/526	1/1000	-	-
(McCaul, Fritschi et al. 2008)	Australia	52.997	1/79	1/166				-

Conclusies:
Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van recidieven bij AJCC stadium IA melanomen laag is en constant gedurende follow-up, met minder dan een recidief per 100 patiëntenjaren.
Niveau 3, C: Leiter 2011[309]

Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van recidieven in de AJCC stadia IB, II en III hoog is (meer dan een recidief per 40 patiëntenjaren in het eerste jaar na primaire behandeling) en langzaam afneemt gedurende de follow-up.
Niveau 3, C: Leiter 2011[309]

Er zijn aanwijzingen dat meer dan tweederde van alle recidieven in de eerste vijf jaar na de primaire behandeling wordt gevonden, (behalve bij AJCC stadium IA)

Niveau 3, C: Bernengo 2005[291], Francken 2008[295], Romano 2010[317], Hohnheiser 2011[302]

Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van tweede melanomen, vanaf het tweede jaar na de behandeling van een eerste melanoom, vrij constant en laag is, met minder dan één gevonden tweede melanoom per 166 patiëntenjaren.
Niveau 3, C: Mc Caul 2008; Bradfort 2010; Leiter 2011

Behandeling

Aanbevelingen:
Zie aanbevelingen hoofdstuk ‘Diagnostiek en behandeling lokaal/locoregionaal recidief'.

Literatuurbespreking:
Zie literatuurbespreking hoofdstuk ‘Diagnostiek en behandeling lokaal/locoregionaal recidief'.

Conclusies:
Zie conclusies hoofdstuk ‘Diagnostiek en behandeling lokaal/locoregionaal recidief'.

Overwegingen:
Zie Overwegingen hoofdstuk ‘Diagnostiek en behandeling lokaal/locoregionaal recidief'.

Vroegdetectie

Uitgangsvraag
Is de behandeleffectiviteit hoger naarmate de kanker eerder wordt gedetecteerd?

Aanbevelingen:
Er is geen overtuigend bewijs voor een overlevingsvoordeel geassocieerd met vroegtijdige detectie van afstandsmetastasen na behandeling van een primair melanoom.

Literatuurbespreking:
Behandeling van vroegtijdig gedetecteerde nieuwe kankermanifestaties, bijv. op basis van strikte follow-up, werd niet in een gerandomiseerde studie vergeleken met behandeling van laattijdig gedetecteerde nieuwe kankermanifestaties, bijv. op basis van klinische tekenen of symptomen. Sinds 2002 werden zes observationele studies gepubliceerd die een idee geven van het verschil in overleving tussen vroegtijdig en laattijdig gedetecteerde nieuwe kankermanifestaties.

Eén prospectieve studie [Francken 2007[294]]en twee retrospectieve studies [Hofmann 2002[301], Meyers 2009[313]]. vonden geen overlevingsverschil tussen nieuwe kankermanifestaties gedetecteerd door de patiënt zelf enerzijds en de arts of beeldvorming anderzijds, of tussen symptomatische en asymptomatische nieuwe kankermanifestaties. Deze drie studies vertoonden echter belangrijke methodologische beperkingen, wat de bevindingen weinig betrouwbaar maakt. Geen van deze studies rapporteerde de exacte overlevingscijfers of voerde een risicocorrectie uit. Met lead-time bias werd geen rekening gehouden. Bovendien werden uiteenlopende in- en exclusiecriteria gehanteerd. Zo includeerden Meyers et al. enkel stadium II en III patiënten [Meyers 2009[313]], terwijl Francken et al [Francken 2007[294]] en Hofmann et al [Hofmann 2002[301]]. ook een aanzienlijk aantal stadium I patiënten includeerden. Hofmann et al. gaven geen duidelijke definitie van de verschillende detectiewijzen.
Drie studies vonden wel significante overlevingsverschillen, maar vergeleken telkens andere patiëntengroepen. Dit maakt een vergelijking tussen deze drie studies moeilijk.
In een prospectieve studie volgden Garbe et al.patiënten met stadium I-IV melanoom gedurende vijfentwintig maanden [Garbe 2003[296]]. In 46 en112 patiënten met een stadium I-III melanoom werd respectievelijk een tweede primaire tumor of recidief vastgesteld. Vroegtijdige detectie werd door de auteurs gedefinieerd op basis van ziektekenmerken: orgaan- of lymfekliermetastasen van hoogstens 2 cm, minder dan tien aangetaste lymfeklieren, en een indicatie voor chirurgie met curatief opzet. De 3-jaarsoverleving was significant beter in patiënten met een vroegtijdige detectie (stadium I/II: 76% vs. 38%, p<0.0001; stadium III: 60% vs. 18%, p<0.0001) [Garbe 2003[296]]. Ook de 10-jaarsoverleving was significant beter in de groep met vroegtijdige detectie, ook na correctie voor lead-time bias (41% vs. 26%) [Leiter 2010[308]]. Een selectiebias kan in deze studie desondanks niet uitgesloten worden. Bij patiënten die

intensief gevolgd werden met beeldvorming kan een deel van de recidieven ontdekt zijn in een vroegtijdig stadium.
Twee andere retrospectieve studies werden gepubliceerd door onderzoekers van het Memorial-Sloan Kettering Cancer Center. Moore Dalal et al. volgden 1062 patiënten met een stadium I en II melanoom die een schildwachtklierbiopsie ondergingen [Moore Dalal 2008[314]]. Hiervan werd bij 203 patiënten een recidief vastgesteld. Patiënten bij wie het recidief werd vastgesteld door zelfonderzoek hadden een significant betere overleving (mediaan 37 maanden) dan patiënten bij wie het recidief werd vastgesteld op basis van symptomen (7 maanden), door lichamelijk onderzoek door een arts (29 maanden), of door beeldvorming (9 maanden). Romano et al. volgden 340 patiënten met een stadium III melanoom die een recidief kregen na een curatieve behandeling [Romano 2010[317]]. Patiënten met een symptomatisch recidief (nieuwe tumor door patiënt vastgesteld of nieuwe symptomen) hadden een significant slechtere overleving dan patiënten bij wie het recidief werd vastgesteld door lichamelijk onderzoek door een arts of beeldvorming (RR 0.67, 95%BI 0.50-0.88, p=0.004).

Conclusies:
Er is geen overtuigend bewijs voor een overlevingsvoordeel geassocieerd met vroegtijdige detectie van afstandsmetastasen na behandeling van een primair melanoom.
Niveau 2, B: Francken 2007[294], Hofmann 2002[300], Meyers 2009[313], Garbe 2003, Moore Dalal 2008[314], Romano 2010[317]

Diagnostiek

Aanbevelingen:
Zie Aanbeveling hoofdstuk ‘Diagnostiek lokaal/locoregionaal recidief'.

Literatuurbespreking:
Zie literatuurbespreking hoofdstuk ‘Diagnostiek lokaal/locoregionaal recidief'.

Conclusies:
Zie Conclusies hoofdstuk ‘Diagnostiek lokaal/locoregionaal recidief'

Overwegingen:
Zie Overwegingen hoofdstuk ‘Diagnostiek lokaal/locoregionaal recidief'

Evaluatie medisch handelen

Aanbevelingen:
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.

Literatuurbespreking:
Het rapport van de Gezondheidsraad[297] (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 Herstel 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.

Zwangerschap, hormonale anticonceptiva en hormonale substitutiemiddelen

Literatuurbespreking:
Melanomen die tijdens de zwangerschap ontstaan, zijn gemiddeld dikker dan die welke erbuiten optreden [Travers 1995[260]]. 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[162]; Daryanani 2003[62]].Zwangerschap hoeft dan ook niet te worden ontraden. Hetzelfde geldt voor het gebruik van hormonale anticonceptiva en van hormonale substitutiemiddelen [Holly 1994[122]; Holly 1995[123]].

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.

Organisatie van zorg

Literatuurbespreking:
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.

Maximaal aanvaarbare wachttijden

Aanbevelingen:
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 schildwachtklierprocedure 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 (aanbevolen 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 in Bijlage 17).

Multidisciplinair overleg (MDO) voor stadium III en IV melanoom

Aanbevelingen:
De werkgroep is van mening dat melanoom patienten met stadium III en IV in een MDO dienen te worden

besproken óf op een aparte multidiciplinaire werkgroep voor melanoompatienten 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 botscintigrafie); 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.

Organisatie van zorg

Aanbevelingen:
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.

Literatuurbespreking:
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 eerstelijn' (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[214]]. 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.

Lokaal/locoregionaal recidief

Literatuurbespreking:
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.

Diagnostiek

Aanbevelingen:
Er wordt geadviseerd om geen laboratoriumonderzoek of beeldvormend onderzoek te verrichten naar recidieven en metastasen wanneer bij lichamelijk onderzoek geen suspecte bevindingen worden gedaan.

De werkgroep is van mening dat indien er een ingrijpende behandeling wordt overwogen, het wenselijk is om de diagnose te bevestigen door middel van pathologieonderzoek.

Literatuurbespreking:
Incidentie en diagnose (redactionele update)
Lokaal recidief, satellietmetastasen en in-transitmetastasen komen elk bij een paar procent van de patiënten voor. De kans op lymfekliermetastasen bedraagt ongeveer 20%. In opzet curatieve behandeling is in deze situaties mogelijk. Patiënten worden daarom geïnstrueerd naar deze metastasen te zoeken. Ook bij eventuele controlebezoeken wordt in het bijzonder aandacht besteed aan de plaats van de primaire tumor en het betreffende gebied waarvan de lymfe draineert op de klierregio van 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 en de andere locaties waar regionale lymfeklieren zich kunnen bevinden wordt gepalpeerd [Roozendaal 2000[226]].
Bij dubieuze bevindingen bij lichamelijk onderzoek kan men de diagnostiek uitbreiden met echografie en dunnenaald punctie van een verdacht ruimte-innemend proces voor cytologisch onderzoek.

Hoewel laboratoriumonderzoek en beeldvormend onderzoek worden aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie en in de richtlijnen van de ons omringende landen, is er geen onderzoek verricht naar het nut van röntgenonderzoek van de thorax, buikechografie, computertomografie van de buik en de hersenen en lymfeklierechografie voor de overleving [Orfanos 1994[191]; Bassères 1995[21]; Mackie WHO; Newton Bishop 2002[182]]. De opbrengst is in het algemeen laag en er zijn frequent fout-positieve bevindingen die patiënten nodeloos kunnen verontrusten [Hoffman 2002[300]].

Conclusies:
Er zijn geen aanwijzingen dat laboratoriumonderzoek en beeldvormend onderzoek naar recidieven en metastase tot een betere kans op overleving leiden.
Niveau 3, C: Baughan 1993[290]; Ruark 1993[318]; Po Hwu 1999[316]; Hofmann 2002[300]

Overwegingen:
Het bevestigen van de diagnose door middel van pathologieonderzoek is wenselijk indien een ingrijpende behandeling wordt overwogen.

Onderzoek naar hematogene metastasering is meestal niet nodig. Immers, ook in geval van hematogene metastasering zal een lokaal recidief of een regionale tumoruiting vaak toch worden verwijderd om problemen zoals ulceratie, bloedingen of zenuwingroei ter plaatse te voorkomen. De waarde van S-100 bepaling en van de polymerasekettingreactie op circulerende tumorcellen in het serum is nog niet duidelijk.

Behandeling

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat lokaal recidief, satellietmetastasen, in transitmetastasen en regionale lymfekliermetastasen in opzet curatief behandeld kunnen worden.

Literatuurbespreking:
De behandeling van locoregionale ziekte is bij voorkeur chirurgisch. Lokaal recidief, satellietmetastasen en in-transitmetastasen worden zo mogelijk geëxcideerd met een marge van 1 cm. Geïsoleerde regionale perfusie kan worden overwogen bij tumormanifestaties op extremiteiten met een groot risico van recidivering. Uitgebreide locoregionale ziekte aan een extremiteit wordt eveneens bij voorkeur behandeld door middel van geïsoleerde regionale perfusie. Voor een meer gedetailleerde beschrijving van indicaties, techniek en resultaten van deze behandeling wordt de lezer verwezen naar het betreffende hoofdstuk. Radiotherapie is een optie indien om medische of technische redenen operatie niet mogelijk is. Toevoeging van hyperthermie aan radiotherapie verbetert de lokale controle bij een lokaal recidief of huidmetastasering. [Overgaard 1995[194]] Cryochirurgie, elektrocoagulatie, laser, intralesionale toediening van Bacille Calmette-Guérin (BCG) of dinitrochlorobenzeen (DNCB) kunnen worden toegepast bij de palliatieve behandeling van talrijke (sub)cutane metastasen [Strobbe 1998[251]]. Bij palpabele regionale lymfekliermetastasering is er een kans van 80% dat er ook niet-palpabele klieren zijn aangetast. Daarom wordt een therapeutische regionale lymfekliердissectie verricht, waarbij het regionale kliergebied in zijn geheel wordt verwijderd. Het is onjuist alleen de palpabele klier(en) te verwijderen. Radiotherapie is een optie indien operatie niet mogelijk is Radiotherapie is een optie indien operatie niet mogelijk is. Radiotherapie na lymfekliердissectie verbetert significant de regionale controle en wordt overwogen bij twijfel over de radicaliteit (zie adjuvante radiotherapie na lymfklierdissectie).

Operatietechniek (redactionele update)
Een therapeutische behandeling van de hals kan bestaan uit de verwijdering van de submentale en submandibulaire klieren (niveau I), de hoog-, midden- en laag-jugulaire klieren (niveau II -IV) en de klieren in de achterste halsdriehoek (niveau V), een gemodificeerde radicale halsklierdissectie genoemd. Afhankelijk van de uitbreiding van de metastasen kan deze worden uitgebreid met meenemen van de musculus sternocleidomastoïdeus en/of de vena jugularis interna en/of de nervus accessorius. Dit wordt een formele radicale halsklierdissectie genoemd, maar dat is vrijwel nooit geïndiceerd [Robbins 2002[222]]. Afhankelijk van de locatie en de mate van metastasering kan ook worden volstaan met een selectieve halsklierdissectie bij het melanoom, waarbij niet al de levels in de hals worden meegenomen. Indien de lymfeklieren in en rondom de glandula parotidea tot het drainagegebied van de primaire tumor behoren, dient ‘en bloc' met de dissectie een oppervlakkige parotidectomie te worden verricht met sparen van de nervus facialis. Bij faciale melanomen met metastasering in alleen de parotis zou men kunnen volstaan met een oppervlakkige parotidectomie en selectieve halsklierdissectie van levels II en III [Ch'ng S 2012[44]]. Bij melanomen die gelokaliseerd zijn op het achterhoofd en in de nek, worden de retro-auriculaire en suboccipitale klieren verwijderd, samen met de klieren van niveau II, III, IV en V (posterolaterale halsklierdissectie).

In de oksel wordt steeds een complete klierdissectie verricht (bergniveau I, II, III). Bijna steeds zullen hierbij de nervus pectoralis medialis, de nervus thoracicus longus, de nervus thoracodorsalis en de arteria en vena subscapularis kunnen worden gespaard. Bij uitgebreide kliermetastasering in de axilla kan de musculus pectoralis minor met het preparaat mee worden verwijderd. Uitbreiding van metastasering naar supraclaviculair geschiedt via de klieren die ventraal en dorsaal van de vena axillaris gelegen zijn. Ook deze kunnen mede worden verwijderd.

Bij een complete liesklierdissectie worden zowel de femoro-inguïnale klieren als de klieren langs de arteria en vena iliaca externa (tot de iliacabifurcatie en zo nodig tot de aortabifurcatie) verwijderd (ondersteund door preoperatieve beeldvorming, bijvoorbeeld een CT of een PET scan), samen met de klieren langs de arteria, vena en nervus obturatorius. Indien beeldvormend onderzoek geen metastasen laat zien in dieper gelegen klieren in het bekken, kan mogelijk afgeweken worden van een uitgebreide klierdissectie [van der Ploeg 2011[203]].

Conclusies:
Bij lokaal recidief, satellietmetastasen, in transitmetastasen en regionale lymfekliermetastasen is in opzet curatieve behandeling mogelijk.
Niveau 4, D: Mening van deskundigen

Overwegingen:
Indien er sprake is van een beperkte levensverwachting, kan men overwegen de operatie minder uitgebreid te doen plaatsvinden of een afwachtende houding aan te nemen.

Adjuvante radiotherapie na lymfeklierdissectie

Aanbevelingen:
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.

Literatuurbespreking:
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[156]]. Meerdere niet gerandomiseerde studies suggereren een betere regionale controle met adjuvante radiotherapie na een therapeutische lymfeklierdissectie bij klierpositieve melanomen [Agrawal 2009[2]; Ballo 2006[19], Ballo 2002[18], Bibault 2011[26]; Strojan 2010[252]]. 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[26]].
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[115]]

Conclusies:
Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie na het verrichten van een lymfeklierdissectie bij hoog risico patiënten de regionale tumorcontrole verbetert.
Niveau 3, A2: Henderson 2009[115]

Er zijn aanwijzingen dat adjuvante regionale radiotherapie na een lymfeklierdissectie geen invloed heeft op de overleving.
Niveau 3, A2: Henderson 2009[115]

Er zijn aanwijzingen dat doses >50 Gy nodig zijn om de regionale recidief kans na een lymfeklierdissectie te verlagen.
Niveau 2, B: Bibault 2011[26]; Henderson 2009[115]; Ballo 2002[18]

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.

Regionale geïsoleerde perfusie

Literatuurbespreking:
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[233]] 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[145]] Bij grote recidieven heeft het de voorkeur het cytokine tumorrnecrosefactor-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[92]; Eggermont 2003[68]].
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.

Conclusies:
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 .
Niveau 4, D: Mening van deskundigen

Palliatieve zorg

Literatuurbespreking:
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) vermoeidheidlijst 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.

Samenvatting

Literatuurbespreking:
Van de richtlijn bestaat een samenvattingskaartje welke u kunt bekijken en bestellen op iknl.nl.

Referenties

1 - Agarwala S
Agarwala S.S. (2009) Current systemic therapy for metastatic melanoma. Expert Rev Anticancer Ther 9: 587–95.

2 - Agrawal S
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 - Van AkkooiACJ
Van AkkooiACJ, De WiltJHW, VerhoefC, SchmitzPIM, Van Geel AN, EggermontAMM 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.

4 - van Akkooi ACJ
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.

5 - Ali L
Ali L, Helm T, Cheney R, Conroy J, Sait S, Guitart J, et al. Correlating array comparative genomic hybridization findings with histology and outcome in spitzoid melanocytic neoplasms, Int J Clin Exp Pathol. 2010;3:593-9.

6 - Ang KK
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.

7 - Armstrong BK
Armstrong BK. Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the sun? J Dermatol Surg Oncol 1988; 14: 835-49.

8 - Atkins MB
Atkins MB,Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K 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;17:2105-16.

9 - Autier P
Autier P, Doré JF. Influence of sunexposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. Int J Cancer 1998; 77: 533-7.

10 - Badgwell BD
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.

11 - Bafounta ML
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.

12 - Balch CM
Balch CM. Surgical management of regional lymph nodes in cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 1980;3:511-24.

13 - Balch CM
Balch CM, Ross MI. Sentinel lymphadenectomy for melanoma – is it a substitute for elective lymphadenectomy? Ann Surg Oncol 1999;6:416-7.

14 - Balch CM
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.

15 - Balch CM
Balch CM, Soong S-J, Smith T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. Ann Surg Oncol 2001 ;8:101-8.

16 - Balch CM
Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Staging Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001 ;19:3635-48.

17 - Balch CM
Balch CM, Gerschenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma staging and classification. J. Clin. Oncol. 2009; 27:6199-6206.

18 - Ballo MT
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.

19 - Ballo MT
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.

20 - Barth A
Barth A, Morton DL. The role of adjuvant therapy in melanoma management. Cancer 1995;75:726-34.

21 - Bassères N
Bassères N, Grob JJ, Richard MA, Thirion X, Zarour H, Noe C, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. Dermatology 1995; 191:199-203.

22 - Bastiaannet E
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: Diangnostic accuracy and impact on treatment. Jounal of Clinical Oncology. 2009:27(28): 4774-80.

23 - Bataille V
Bataille V, Boniol M, de Vries E, Severi G, Brandberg Y, Sasieni P, Cuzick J, Eggermont AM, Ringborg U, Grivergnee 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.

24 - Bauer J
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.

25 - Berrino F
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.

26 - Bibault JE
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.

27 - Binder M
Binder M, Puespoeck-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.

28 - Bishop DT
Bishop DT, et al., Genome-wide association study identifies three loci associated with melanoma risk. Nat Genet. 2009 Aug; 41(8):920-5.

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

30 - Blaheta HJ
Blaheta HJ, Schittek 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.

31 - Blaheta HJ
Blaheta HJ, Schittek B, Breuninger H, Sotlar K, Ellwanger U, Thelen MH, et al. Detection of melanoma micrometastasis in sentinal 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.

32 - Boon A
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.

33 - Brady MS
Brady MS, Akhurst T, Spankneber K, et al.Utility of preoperative [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography scanning in high-riks melanoma patients. Annals of Surgical Oncology. 2006;13 (4): 525-532.

34 - Braun RP
Braun RP, Rabinovitz H, Tzu JE, Marghoob AA. Dermoscopy Research-an update. Semin Cutan Med Surg 2009; 28: 165-71.

35 - Busam KJ
Busam KJ, Pulitzer M: Sentinel lymph node biopsy for patients with diagnostically controversial Spitzoid melanocytic tumors?, Adv Anat Pathol 2008, 15:253-62.

36 - Cameron DA
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.

37 - Cascinelli N
Cascinelli N, Belli F, Santinami M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO melanoma program experience. Ann Surg Oncol 2000;7:469-74.

38 - Cascinelli N
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.

39 - Cerroni L
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.

40 - Chang DT
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.

41 - Chapman PB
Chapman PB, Parkinson DR, Kirkwood JM. Biologic therapy. In: Cutaneous melanoma. 3rd ed. Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ (eds). QMP Inc, 1998:419-36.

42 - Chapman PB
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;17:2745-51.

43 - Chapman PB
Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2507-16. Epub 2011 Jun 5.

44 - Ch'ng S
Ch'ng S, Pinna A, Ioannou K, Juszczyk K, Shannon K, Clifford A, Uren R, Clark JR. Assessment of second tier lymph nodes in melanoma and implications for extent of elective neck dissection in metastatic cutaneous malignancy of the parotid. Head Neck. 2012 Jan 31. doi: 10.1002/hed.22948. [Epub ahead of print].

45 - Cho E
Cho E, Rosner BA, Feskanich D, Colditz GA. Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. J Clin oncol 2005;23:2669-75.

46 - Clark GS
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.

47 - Clary BM
Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. Ann Surg 2001;233:250-8.

48 - Cochran AJ
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.

49 - Cochran AJ
Cochran AJ, Balda BR, Starz H, et al. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. Cancer 2000;89:236-41.

50 - Cochrane DB
Cochrane DB. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD001215.

51 - Cohn-Cedermark G
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.

52 - Collas H
Collas H, Delbarre M, Preville PA de, Courville P, Neveu C, Dompmartin 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.

53 - Cook MG
Cook MG, Di Palma S: Pathology of sentinel lymph nodes for melanoma, J Clin Pathol 2008, 61:897-902.

54 - Cook MG
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.

55 - Cordova A et al.
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).

56 - Creagan ET
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.

57 - Creagan ET
Creagan ET, Suman VJ, Dalton RJ, et al. Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. J Clin Oncol 1999;17:1884-90.

58 - Creager AJ
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.

59 - Curtin JA
Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al.Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med. 2005 Nov 17;353(20):2135-47.

60 - Cust AE
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.

61 - Da Forno PD
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.

62 - Daryanani D
Daryanani D, Plukker JTh, Hullu de JA, Kuiper H, Nap RE, Hoekstra HJ. Pregnancy and early stage melanoma. Cancer 2003;97:2248-53.

63 - Day CL
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.

64 - Demenais F
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.

65 - Dessureault S
Dessureault S, Soong SJ, Ross MI, et al. Improved staging of node-negative patients with intermediate to thick melanomas (>1 mm) with the use of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol 2001;8:766-70.

66 - Dewar DJ
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.

67 - van Dijk MC
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.

68 - Eggermont AMM
Eggermont AMM, Suciu 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.

69 - Eggermont AMM
Eggermont AMM, Geel AN van, Wilt JHW de, Hagen TLM ten. The role of isolated limb perfusion for melanoma confined to the extremities. Surg Clin North Am 2003;83:371-84.

70 - Eggermont AM
Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? Eur J Cancer. 2004 Aug;40(12):1825-36. Review

71 - Eggermont AM
Eggermont AM, Suciu 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.

72 - Eggermont AM
Eggermont AM, Suciu 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.

73 - Elder DE
Elder DE, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. Pathology 2004; 36(5): 428-34.

74 - Engen van
Engen van, Grunsven van AC, Dijk van MC, Ruiter DJ, Klaasen A, Mooi WJ, Blokx WA. HRAS-mutated Spitz tumors: A subtype of Spitz tumors with distinct features, Am J Surg Pathol 2010;34:1436-41.

75 - El Ghissassi F
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.

76 - Essner R
Essner R, Conforti A, Kelley MC, et al. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. Ann Surg Oncol 1999;6:442-9.

77 - Estourgie SH
Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kroon BBR. A review and evaluation of sentinelnodebiopsies in 250 patients with cutaneous melanoma with a median follow up of six years. Ann Surg Oncol 2003;10:681-8.

78 - Eton O
Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2002;20:2045-52.

79 - van Everdingen JJE
van Everdingen JJE, van der Rhee HJ, Koning CCE et al. Richtlijn 'Melanoom' (3e herziening) Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149:1839-43.

80 - Facey K.
Facey K., Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of het clinical effecttiveness of positron emissoin

tomography imaging in selected cancers. Health Technology Assessment. 2007;11(44).

81 - Falkson CI
Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 1998;16:1743-51.

82 - Fargnoli MC
Fargnoli MC, Gandini S, Peris K, Maisonneuve P, Raimondi S. MC1R variant increase melanoma risk in families with CDKN2A mutaions: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2010; 46: 1413-20.

83 - Fears TR
Fears TR, DuPont Guerry IV, Pfeifer RM, Sagebiel RW, Elder DE, Halpern A et al. Identifying individuals at high risk of melanoma: a practical predictor of absolute risk. J Clin Oncol 2006; 24:3590-6.

84 - Ferrara G
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.

85 - Ferrara G
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.

86 - Ferrara G
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.

87 - Ferrara G
Ferrara G, Zalaudek, Argenziano G (2008) Lentiginous melanoma: a distinctive clinicopathological entity. Histopathology. 2008; 52: 523–5.

88 - Finkelstein SE
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.

89 - Flaherty KT
Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. NEJM 2010; 363:809-19.

90 - Fogarty GB
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.

91 - Fortes et al.
Fortes et al., Identifying individuals at high risk of melanoma: a simple tool. Eur J Cancer Prev 2010; 19:393–400.

92 - Fraker DL
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.

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

94 - Gandini S
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.

95 - Gandini et al
Gandini et al. Meta-analysis for risk factors for cutaneous melanoma: III: Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer 2005; 41: 2040-2059.

96 - Garbe C
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.

97 - Gershenwald JE
Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. J Clin Oncol 1998;16:2253-60.

98 - Gershenwald JE
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.

99 - Gillgren P
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.

100 - Goldstein AM
Goldstein AM, et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. Cancer Res. 2006;66(20):9818-28.

101 - Govindarajan A
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.

102 - Grob JJ
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.

103 - Guitera P
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.

104 - Gulec SA
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.

105 - Gutzmer R
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.

106 - Gutzmer R
Gutzmer R, Al Ghazal M, Geerlings H, Kapp A. Sentinel node biopsy in melanoma delays recurrence but does not change melanoma-related survival: a retrospective analysis of 673 patients. British Journal of

Dermatology 2005;153(6):1137-41.

107 - De Gruijl F
De Gruijl F. Signaleringscommissie Kanker van de Nederlandse Kankerbestrijding/Koningin Wilhelmina Fonds (KWF Kankerbestrijding). De relatie tussen kanker, zonnestraling en vitamine D. 2010, ISBN 978-90-71229-21-3.

108 - Haigh PI
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.

109 - Hancock BW
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.

110 - Hansson J
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.

111 - Harinck F et al
Harinck F et al. Is early diagnosis of pancreatic cancer fiction? Surveillance of individuals at high risk for pancreatic cancer. Dig.Dis. 2010; 28: 670-8.

112 - Harlow SP
Harlow SP, Krag DN, Ashikaga T, et al. Gamma probe guided biopsy of the sentinel node in malignant melanoma: a multicentre study. Melanoma Res 2001;11:45-55.

113 - Harvell JD
Harvell JD, Kohler S, Zhu S, Hernandez-Boussard T, Pollack JR, van de Rijn M: High-resolution array-based comparative genomic hybridization for distinguishing paraffin-embedded Spitz nevi and melanomas, Diagn Mol Pathol 2004, 13:22-25.

114 - Heaton KM
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.

115 - Henderson MA
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).

116 - Héry C
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.

117 - Hille ET
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.

118 - Hocevar M et al
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

119 - Hochberg M
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.

120 - Hodi FS
Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2010; 363:711-23.

121 - Hollestein LM
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].

122 - Holly EA
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.

123 - Holly EA
Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. III Reproductive factors and oral contraceptive use. Am J Epidemiol 1995;141:943-50

124 - Hsueh EC
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

125 - Huncharek M
Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials.Melanoma Res 2001;11:75-81

126 - Hwu WJ
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.

127 - Iagaru A
Iagaru A, Quon A, Johnson D et al. 2-Deoxy -2-[18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computd Tomography in the management of melanoma. Molecular Imaging and Biology. 2006;9: 50-7.

128 - International Ag
International Ag. Internationale Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolat light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneouas melanoma and other skin cancers: a systematic review. IARC Rapport, Lyon, 2006.

129 - Izikson L
Izikson 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.

130 - Johnson R
Johnson R, Sviland L. Is extensive histological examination of wide excision specimens necessary following a diagnosis of emlanoma? Histopathology 1998; 32: 379-80.

131 - Kammula US
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.

132 - Kapteijn BAE
Kapteijn BAE, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, et al. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with cutaneous melanoma. J Nucl Med 1996;37:972-5.

133 - Karakousis CP
Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, Takita H. Metastasectomy in malignant melanoma. Surgery

1994;115:295-302.

134 - Karim-Kos HE
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.

135 - Kefford et al
Kefford et al. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; 2010 ASCO Annual Meeting abstr 8503)

136 - Keilholz U
Keilholz U, Goey SH, Punt CJ, Proebstle TM, Salzmann R, Scheibenbogen C, et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol 1997;15:2579-88.

137 - Kell M
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.

138 - Kelly JW
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

139 - Khayat D
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.

140 - Kirkwood JM
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.

141 - Kirkwood JM
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.

142 - Kirkwood JM
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.

143 - Kirkwood JM
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.

144 - Kittler H
Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet oncol 2002; 3: 159-65.

145 - Klaase JM
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.

146 - Kleeberg UR
Kleeberg UR, Suciu 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.

147 - Klode J et al
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.

148 - Koopal SA
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.

149 - Koskivuo I
Koskivuo I, Talve L, Vihinen P, Maki M, Vahlberg T, Suominen E. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: a case-control study. Annals of Surgical Oncology 2007;14(12):3566-74

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

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

152 - Krug B et al
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.

153 - Lazovich D
Lazovich D, Isaksson Vogel R, Berwick M. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. Cancer Epidemiol Biomarkerss Prev. 2010; 19: 1557-1568.

154 - Leachman SA
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.

155 - Lee JB
Lee JB, Hirokawa D. Dermatoscopy: Facts and controversias. Clin Dermatol 2010; 28: 303-310.

156 - Lee RJ
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

157 - Leiter U
Leiter U, Buettner PG, Bohnenberger K, Eigentler T, Meier F, Moehrle M, et al. Sentinel lymph node dissection in primary melanoma reduces subsequent regional lymph node metastasis as well as distant metastasis after nodal involvement. Annals of Surgical Oncology 2010;17(1):129-37

158 - Lens MB
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.

159 - Lens MB
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.

160 - Lens MB
Lens MB, Dawes M. Interferon-alfa therapy for malignant melanoma: A systematic review of randomized controlled trials. J Clin Oncol 2002;20:1818-25.

161 - MacKie
MacKie, Fleming C, McMahon AD, et al. The use of the dermatocope to identify early melanoma using the three-colour test. Br J Dermatol 2002; 146: 481-4.

162 - Mackie RM
Mackie RM, Bufalino R, Morabito A, et al. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. Lancet 1991;I:653-5.

163 - Mackie RM
Mackie RM, Cascinelli N, Ross MI, Santinami M, McCarthy WH. Clinical management of melanoma. WHO Melanoma Programme. WHO Melanoma Programme Publications, 1996.

164 - Mahmood MN
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.

165 - Mangas C
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.

166 - Marks R
Marks R, Whiteman D. Sunburn and melanoma: how strong is the evidence? BMJ 1994; 308:75–6.

167 - Marsden JR
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.

168 - Martin HM et al
Martin HM et al. Malignant melanoma re-excision specimens – how many blocks? Histopathology 1998; 32: 362-7.

169 - Masri GD
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.

170 - Mayer J
Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. Med J Aust 1997; 167: 206-10

171 - McGoldrick et al
McGoldrick et al. Malignant melanoma re-excision specimens: is there a need for histopathological analysis? J Plast Reconstr Aesthet Surg 2008; 61:983-4.

172 - Messina JL
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.

173 - Meyskens FL
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.

174 - Middleton M
Middleton M, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000;18:158-66. Erratum in: J Clin Oncol 2000;18:2351.

175 - Mocellin S
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.

176 - Moehrle M
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

177 - Morton DL
Morton DL, Wen D, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127:392-9.

178 - Morton DL
Morton DL, Bostick PJ. Will the true sentinel node please stand? Ann Surg Oncol 1999;6:12-4.

179 - Morton DL
Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Ann Surg 1999;230:453-63.

180 - Morton DL
Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. Annals of Surgery 2005;242(3):302-11.

181 - Morton DL
Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N. Engl. J. Med 2006;355(13):1307-17.

182 - Newton Bishop JA
Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N, et al. UK guidelines for the management of cutaneous melanoma. Br J Plast Surg 2002;55:46-54.

183 - Ng AK
Ng AK, Jones WO, Shaw JH. Analysis of local recurrence and optimizing excision margins for cutaneous melanoma. Br J Surg 2001;88:137-42.

184 - Nieweg OE
Nieweg OE, Jansen L, Kroon BBR. Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma. Eur J Surg Oncol 1998;24:520-4.

185 - Nieweg OE
Nieweg OE, Jansen L, Tanis PJ, Vries JDH de, Kroon BBR. Verbeterde prognose van melanoma cutis door schildwacht- klierprocedure is nog niet aangetoond. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2001;11:246-8.

186 - Nieweg OE
Nieweg OE. A response to Lee M. Ellis's editorial: A perspective on sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer: the race between surgical technology and molecular oncology. Ann Surg Oncol 2001;8:271.

187 - Nieweg OE
Nieweg OE, Tanis PJ, Rutgers EJT. Summary of the second international sentinel node conference. Eur J Nucl Med 2001;28:646-9

188 - Nieweg OE
Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BBR. The definition of a sentinel node. Ann Surg Oncol 2001;9:538-41.

189 - NIH
NIH, Consensus Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. JAMA 1992;268:1314-9.

190 - Veronesi U
Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. Arch Surg 1991;126:438-41.

191 - Orfanos CE
Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C. Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnosik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. Hautarzt 1994;45:285-91.

192 - Otley CC
Otley CC, Zitelli JA. Review of sentinel lymph node biopsy and systemic interferon for melanoma: promising but investigational modalities. Dermatol Surg 2000;26:177-80.

193 - Overgaard J
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.

194 - Overgaard J
Overgaard J, Gonzales Gonzales D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. Lancet.1995;345:540-3.

195 - Overgaard J
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.

196 - Palmieri G
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.

197 - Patel NG et al
Patel NG et al. Malignant melanoma re-excision specimens: the need for analysis.J. Plast Reconstr Aesth Surg 2010; 63: e653-4.

198 - Patel et al
Patel et al. Ann Oncol, 2009 suppl

199 - Pehamberger H
Pehamberger H, Soyer P, Steiner A, et al. Adjuvant interferon _-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. J Clin Oncol 1998;16:1425-9.

200 - Pfannenberg C
Pfannenberg 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. European Journal of Cancer 2007;43: 557-64.

201 - Pijpers R
Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, Hoekstra OS, Hattum LH van, Teule GJ. Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. World J Surg 1997 Oct;21(8):788-92; discussion 793

202 - Pirard D
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.

203 - Van der Ploeg AP
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.

204 - Van der Ploeg IM
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.

205 - Van der Ploeg AP
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.

206 - Van Poll D
Van Poll D, Thompson JF, Colman MH, McKinnon JG, Saw RPM, Stretch JR, et al. A sentinel node biopsy does not increase the incidence of in-transit metastasis in patients with primary cutaneous melanoma. Annals of Surgical Oncology 2005;12(8):597-608.

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

208 - Prieto VG
Prieto VG. Sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: handling, examination, and clinical repercussion, Arch Pathol Lab Med 2010;134:1764-9.

209 - Psaty EL
Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at risk for melanoma. Intern J Dermatol 2010;49:362-76.

210 - Punt CJA
Punt CJA, Eggermont AMM. Adjuvant interferon-alpha for melanoma revisited: News from old and new studies. Ann Oncol 2001;12:1663-6

211 - Que´reux et al
Que´reux et al. Creation and test of a questionnaire for self-assessment of melanoma risk factors. Eur J Cancer Prev 2010; 19:48–54.

212 - Raimondi S
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.

213 - Rajpar S
Rajpar S, Marsden JR. Imiquimod in the treatment of lentigo maligna. Br J Dermatol 2006;155:653-6.

214 - IGZ
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

215 - Reinhardt MJ
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 consectutive patients.

Journal of Clinical Onology. 2006; 24 (7): 1178-86.

216 - Reintgen D
Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. Ann Surg 1994;220:759-67.

217 - van der Rhee JI
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.

218 - van der Rhee JI
van der Rhee JI, Krijnen P, Gruis NA, de Snoo FA, Vasen HF, Putter H, Kukutsch NA, Bergman W. Clinical and histologic characteristics of malignant melanoma in families with a germline mutation in CDKN2A. J Am Acad Dermatol. 2011 Aug;65(2):281-8. Epub 2011 May 12.

219 - Riber-Hansen R
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.

220 - Rice ZP
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 mesure for melanoma. Melanoma Research 2010; 20: 417-21.

221 - Van Rijk MC et al.
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.

222 - Robbins KT
Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 ;128:751-8.

223 - Robert C
Robert C, Thomas L, Bondarenko, O'Day S, Weber J, Garbe K, et al. (2011) Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Eng J Med Jun 5 [Epub ahead of print]

224 - Römer W
Römer W, Nörmayr A, Fiedler E et al . Retrospective interactive rigid fusion of 18F-FDG PET and CT. Nuklearmedzin. 2006;45: 88-95.

225 - Roozendaal GK
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.

226 - Roozendaal GK
Roozendaal GK, de Vries JDH de, Poll D van, Jansen L, Schraffordt Koops H, et al. Sentinel nodes outside lymph node basins in melanoma patients. Br J Surg 2000;88:305-8.

227 - Rosenberg SA
Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, et al. Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. J Clin Oncol 1999;17:968-75.

228 - Salerni G
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..

229 - Sanki A et al.
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.

230 - Sause WT
Sause WT, Cooper JS, Rush S et al. Fraction size in external beam radiation beam therapy in the treatment of melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:429-32.

231 - Scheri RP
Scheri RP, Essner R, Turner RR, Ye X, Morton DL: Isolated tumor cells in the sentinal node affect long-term prognosis of patients with melanoma, Ann Surg Oncol 2007, 14:2861-6.

232 - Schmid-Wendtner MH
Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B et al. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. J Am Acad Dermatol 2000;43:477-82.

233 - Schraffordt Koops H
Schraffordt Koops H, Vaglini M, Suciu 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.

234 - Scolyer RA
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.

235 - Shidham VB
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.

236 - Shidham VB
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.

237 - Shivers SC
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.

238 - Shivers SC
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.

239 - Shivers SC
Shivers SC, Wang X, Li W, et al. Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. JAMA 1998;280:1410-5.

240 - Siesling S
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 Geneeskd. 2011;155:A3169.

241 - Singh B et al.
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.

242 - Skin Neoplasms
Skin Neoplasms. PLoS ONE 4(4): e5375. doi:10.1371/journal.pone.0005375.

243 - Soo V
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.

244 - Sladden MJ
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

245 - de Snoo FA
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.

246 - Soong S
Soong S, Ding S, Coit D, Balch CM, Gerschenwald 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.

247 - Jeffrey A. Sosman
Sosman, M.D., Kevin B. Kim, M.D., Lynn Schuchter, M.D., Rene Gonzalez, M.D., Anna C. Pavlick, et al. Survival in BRAF V600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib.N Engl J Med 2012; 366:707-714, February 23, 2012.

248 - Starz H
Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. Annals of surgical oncology: the official journal of the Society of Surgical Oncology 2004;11 (3 Suppl):162S-8S.

249 - Starz H
Starz H, Balda BR, Kramer KU, Buchels H, Wang H: A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma, Cancer 2001, 91:2110-21.

250 - Stojadinovic A
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.

251 - Strobbe LJA
Strobbe LJA, Hart AAM, Rümke Ph, Israels SP, Nieweg OE, Kroon BBR. Topical dinitrochlorobenzene combined with systemic dacarbazine in the treatment of recurrent melanoma. Melanoma Research 1998;7:507-12.

252 - Strojan P
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.

253 - Sumner WE 3rd
Sumner WE 3rd, Ross MI, Mansfield PF, et al. Implications of lymphatic drainage to unusual sentinel lymph node sites in patients with primary cutaneous melanoma. Cancer 2002;95:354-60.

254 - Swetter S
Swetter S, Carroll LA., Johnson DL et al. Positron Emission Tomography is luperior to Computd Tomography for metastatic detection in melanoma patientsl. Annals of Surgical Oncology. 2002;9 (7): 646-53.

255 - Tanis PJ
Tanis PJ, Hart AAM, Nieweg OE, Kroon BBR. The illusion of a learning phase for lymphatic mapping.Ann

Surg Oncol 2002;9:142-7.

256 - Thomas JM
Thomas JM. Sydney Melanoma Unit patients in breach of multicentre selective lymphadenectomy trial protocol? (2). ANZ Journal of Surgery 2006;76 (11):1038-9.

257 - Thomas JM
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.

258 - Thomas JM
Thomas JM. Concerns relating to the conduct and statistical analysis of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-1) in patients with melanoma. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS 2009;62(4):442-6.

259 - Thompson JF
Thompson JF, Uren RF. What is a 'sentinel' lymph node?Eur J Surg Oncol 2000;26:103-4.

260 - Travers RL
Travers RL, Sober SJ, Berwick M, et al. Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. Br J Dermatol 1995;132:876-83.

261 - Uren RF
Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles R. Sentinel nodes. Interval nodes, lymphatic lakes, and accurate sentinel node identification. Clin Nucl Med 2000;25:234-6.

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

263 - Vasen HF
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.

264 - Vasen HF
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.

265 - Vasen HF
Vasen HF, et al., Magnetic Resonance Imaging Surveillance Detects Early-Stage Pancreatic Cancer in Carriers of a p16-Leiden Mutation. Gastroenterology. 2011;140(3):850-6.

266 - Veenhuizen KC
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.

267 - Veerbeek L
Veerbeek L, van de Poll-Franse LV, Bekkenk MW, et al. Betere navolging van de richtlijn 'Melanoom'. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A858.

268 - Veit-Haibach P
Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R et al. Diagnostic accuracy op contraxt-enhanced FDG-ET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma." Eur J Nucl Med Mol. 2009; Imaging 36: 1910-8.

269 - Veronesi U
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.

270 - Veronesi U
Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin) – a safe procedure for thin cuteanous melanoma. Arch Surg 1991;126:438-41.

271 - Viros A
Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, et al. Improving Melanoma Classification by Integrating Genetic and Morphologic Features. PLoS Med. 2008 Jun 3;5(6):e120.

272 - Voit C et al
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.

273 - Vries E de
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.

274 - Vries E de
Vries E de, Bray F, Coebergh JWW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality, but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia.Int J Cancer 2003;107:119-26.

275 - Vries E de
Vries E de, Poll-Franse LV van de, Louwman WJ, Gruijl FR de, Coebergh JW.Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. Br J Dermatol. 2005 Mar;152(3):481-8.

276 - Vries E de
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.

277 - Vuylsteke RJCLM
Vuylsteke RJCLM, Leeuwen PAM van, Statius Muller MG, Gietema HA, Kragt DR, Meijer S. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results. J Clin Oncol 2003;21:1057-65.

278 - Wagner JD
Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, et al. Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. Cancer 2000;89:453-62.

279 - Walling HW
Walling HW, Scupham RK et al. Staged excision versus Mohs micorgraphic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. J Am Acad Dermatol 2007;57:659-64.

280 - Weinstoch MA
Weinstoch MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. 1987 Br. J. Dermatol 116(3): 303-310.

281 - Wheatley K
Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suciu 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.

282 - Whiteman D
Whiteman D, Green A. Melanoma and Sunburn. Cancer Causes Control. 1994 Nov;5(6):564-72.

283 - Whiteman DC
Whiteman DC. Testing the divergent pathway hypothesis for melanoma: recent findings and future

challenges. Expert Rev Anticancer Ther 2010; 10: 615-8.

284 - De Wilt JHW
De Wilt JHW, van AkkooiACJ, Verhoef C, Eggermont AMM. Detection of melanoma micrometastases in sentinel nodes; the cons. Surg Oncol 2008; 17:175-81.

285 - Wolff T
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.

286 - Wood TF
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.

287 - Xing Y et al
Xing Y et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. J Natnl Canc Inst 2011;103(2):129-42.

288 - Yu LL
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.

289 - Zalaudek I
Zalaudek I, Argenziano G, Ferrara G, Soyer HP, Corona R, et al. Clinically equivocal melanocytic skin lesions withy features of regression: a dermoscopic-pathological study. Br J Dermatol. 2004;150: 64–71.

290 - Baughan CA
Baughan CA, Hall VL, Leppard BJ, Perkins PJ. Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: an audit. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1993;5(3):174-80.

291 - Bernengo
Bernengo, M. G., P. Quaglino, et al. (2005). Time course and pattern of first relapse in stage I-II primary cutaneous melanoma: A multivariate analysis of disease-free survival in 3174 patients followed-up at the Turin Melanoma Centre from 1975 to 2004. G Ital Dermatol Venereol 140(3): 191-200.

292 - Bradford
Bradford, P. T., D. M. Freedman, et al. (2010). "Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma." Arch Dermatol 146(3): 265-272.

293 - DiFronzo LA
DiFronzo LA, Wanek LA, Morton DL. Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. Cancer 2001;91:1520-4.

294 - Francken AB
Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong S-J, Hoekstra HJ, Thompson JF. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. Ann Surg Oncol. 2007;14(6):1924-33.

295 - Francken
Francken, A. B., N. A. Accortt, et al. (2008). "Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma." Br J Surg 95(11): 1401-1407.

296 - Garbe C
Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. J Clin Oncol. 2003;21(3):520-9.

297 - Gezondheidsraad
Gezondheidsraad. Nacontrole in de oncologie. Doelen onderscheiden, inhoud onderbouwen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/10.

298 - Hansel
Hansel, G., J. Schonlebe, et al. (2010). "Late recurrence (10 years or more) of malignant melanoma in south-east Germany (Saxony). A single-centre analysis of 1881 patients with a follow-up of 10 years or more." J Eur Acad Dermatol Venereol 24(7): 833-836.

299 - Hoffman B
Hoffman B, Stovall E. Survivorship perspective and advocacy. J Clin Oncol. 2006; 24(32): 5154-9.

300 - Hofmann U
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.

301 - Hofmann U
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(2):151-7.

302 - Hohnheiser
Hohnheiser, A. M., O. Gefeller, et al. (2011). "Malignant melanoma of the skin: long-term follow-up and time to first recurrence." World J Surg 35(3): 580-589.

303 - Jansen L
Jansen L, Nieweg OE, Peterse JL, Hoefnagel CA, Valdés Olmos RA, Kroon BBR. Reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma. Br J Surg 2000;87:484-9.

304 - Jillella A
Jillella A, Mani S, Nair B, Poo WJ, Bolognia J, Ariyan S, et al. The role for close follow-up of melanoma patients with AJCC stages I-III: a preliminary analysis. Proc ASCO 1995;14:413.

305 - Kahle B
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.

306 - Khlat M
Khlat 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.

307 - Kittler H
Kittler H, Weitzdorfer R, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Compliance with follow-up and prognosis among patients with thin melanomas. Eur J Cancer 2001;37:1504-9.

308 - Leiter U
Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Forschner A, Meier F, Garbe C. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? Melanoma Res. 2010;20(3):240-6.

309 - Leiter
Leiter, U., P. G. Buettner, et al. (2011). "Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: An analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry."J Am Acad Dermatol. 2012 Jan;66(1):37-45. Epub 2011 Jun 23.

310 - Leman
Leman, J. A. and R. M. Mac Kie (2003). "Late (> 10 years) recurrence of melanoma: the Scottish experience." Br J Dermatol 148(2): 372-373.

311 - Lock-Andersen J
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.

312 - McCaul
McCaul, K. A., L. Fritschi, et al. (2008). "The incidence of second primary invasive melanoma in Queensland, 1982-2003." Cancer Causes Control 19(5): 451-458.

313 - Meyers MO
Meyers MO, Yeh JJ, Frank J, Long P, Deal AM, Amos KD, et al. Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging. Ann Surg Oncol. 2009;16(4):941-7.

314 - Moore Dalal K
Moore Dalal K, Zhou Q, Panageas KS, Brady MS, Jaques DP, Coit DG. Methods of detection of first recurrence in patients with stage I/II primary cutaneous melanoma after sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol. 2008;15(8):2206-14.

315 - Parker PA
Parker PA, Youssef A, Walker S, Basen-Engquist K, Cohen L, Gritz ER, Wei QX, Robb GL. Short-term and long-term psychosocial adjustment and quality of life in women undergoing different surgical procedures for breast cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14(11): 3078-89.

316 - Poo-Hwu WJ
Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL, et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. Cancer 1999;86:2252-8.

317 - Romano E
Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol. 2010;28(18):3042-7.

318 - Ruark DS
Ruark DS, Shaw HM, Ingvar C, McCarthy WH, Thompson JF. Who detects the first recurrence in stage I cutaneous malignant melanoma: patient or doctor? Melanoma Research 1993(suppl 1):44.

319 - Stanton AL
Stanton AL. Psychosocial concerns and interventions for cancer survivors. J Clin Oncol. 2006; 24(32): 5132-7.

320 - Vestergaard ME
Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. Br J Dermatol. 2008 Sep;159(3):669-76. Epub 2008 Jul 4.

Bijlagen

1. Samenstelling werkgroep
Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng (zie bijlage 2). Bij de samenstelling van de werkgroep is getracht rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen en disciplines. De patiëntenvereniging is eveneens vertegenwoordigd door middel van afvaardiging van de voorzitter van de patiëntenvereniging Stichting Melanoom.
De volgende disciplines zijn in de werkgroep vertegenwoordigd: chirurgie, dermatologie, interne-geneeskunde, pathologie, verpleegkunde en radiotherapie.
Het literatuuronderzoek en het opstellen van de concept teksten is uitgevoerd door Dr. J. Vlayen (bureau ME-TA), Mw Dr. A. van den Bruel (bureau ME-TA), Mw. drs. Y. Smit (onafhankelijk onderzoeker) en Mw. drs. H.J. van Doorne-Nagtegaal (IKNL). Medewerkers van het IKNL waren verantwoordelijk voor de procesbegeleiding en secretariële ondersteuning. Mw. dr. E. de Vries en Prof. dr. J.W.W. Coebergh waren als inhoudelijk experts bij de paragraaf Epidemiologie betrokken.

2. Leden werkgroep richtlijn 2012
Mw. prof. dr. W. Bergman, dermatoloog Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, voorzitter
Dr. C.U. Blank, internist-oncoloog Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
Mw. dr. W.A.M. Blokx, patholoog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
Mw. drs. H.J. van Doorne-Nagtegaal, adviseur netwerken IKNL, Leiden, procesbegeleiding
Mw. dr. N.A. Gruis, senior onderzoeker en Universitair hoofddocent, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, voorzitter
Stichting Melanoom, Purmerend
Mw. H.W.G. Hamelers-Paulus, secretaresse IKNL, Maastricht, secretariële ondersteuning
Dr. M.C.C.M. Hulshof, radiotherapeut-oncoloog AMC, Amsterdam
Mw. dr. G.A.M. Krekels, dermatoloog Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
Dr. W.H.J. Kruit, internist-oncoloog, Erasmus MC - Daniel den Hoed Rotterdam, voorzitter Nederlandse Melanoom Werkgroep
Mw. I.G.M. Meijer-Vlaskamp, verpleegkundig specialist dermatologie, Ziekenhuisgroep Twente, locatie Almelo
Prof. dr. W.J. Mooi, patholoog, VU Medisch Centrum, Amsterdam
Dr. H.J. van der Rhee, dermatoloog, HagaZiekenhuis, Den Haag
Mw. dr. L. Veerbeek, adviseur richtlijnen IKNL, Groningen, procesbegeleiding
Mw. A. Verbruggen, patiëntenvertegenwoordiger, Stichting Melanoom, Purmerend
Prof. dr. J.H.W. de Wilt, chirurg, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW):
Dr. A.C.J. van Akkooi, chirurg i.o. Erasmus MC, Rotterdam
Mw. prof. dr. W. Bergman, dermatoloog Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
Dr. C.U. Blank, internist-oncoloog Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
Mw. dr. W.A.M. Blokx, patholoog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
Mw. M.M. de Boer-Dennert, senior adviseur netwerken IKNL, Rotterdam, ambtelijk secretaris
Prof. dr. J.W.W. Coebergh, sectorhoofd Onderzoek IKZ, Eindhoven
Dr. R. van Doorn, dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
Dr. A.J.M. van den Eertwegh, internist-oncoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam
Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog, adviseur patiënteninformatie Orde van Medisch Specialisten, Utrecht
Mw. dr. N.A. Gruis, senior onderzoeker en Universitair hoofddocent, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, voorzitter Stichting Melanoom, Purmerend
Prof. dr. H.J. Hoekstra, chirurg-oncoloog Universitair Medisch Centrum, Groningen
Dr. M.C.C.M. Hulshof, radiotherapeut-oncoloog AMC, Amsterdam
Mw. dr. M.J. Jager, oogarts Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
Dr. W.M.C. Klop, hoofd-halschirurg Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
Mw. dr. G.A.M. Krekels, dermatoloog Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
Dr. W.H.J. Kruit, internist-oncoloog, Erasmus MC - Daniel den Hoed, Rotterdam, voorzitter Nederlandse

Melanoom Werkgroep
Mw. dr. N.A. Kukutsch, dermatoloog Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
Prof. dr. G.P.M. Luyten, oogarts Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
Dr. H. Martijn, radiotherapeut Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
Drs. K. Meijer, verpleegkundig specialist chirurgie Universitair Medisch Centrum, Groningen
Prof. dr. W.J. Mooi, patholoog, VU Medisch Centrum, Amsterdam
Dr. O.E. Nieweg, chirurg Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
Mw. L.M.Th. Sterk, patholoog Diaconessenhuis, Leiden
Mw. dr. G.N. Relyveld, dermatoloog Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
J.P.W. van der Veen, dermatoloog AMC, Amsterdam
Mw. dr. L. Veerbeek, adviseur richtlijnen IKNL, Groningen, procesbegeleiding
Mw. dr. E. de Vries, epidemioloog Erasmus MC, Rotterdam
Mw. L.M. de Widt-Levert, chirurg Waterland Ziekenhuis, Purmerend
Mw. dr. L.A.E. Woerdeman, plastisch chirurg Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

3. Onafhankelijkheid werkgroepleden
Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn.

4. Betrokken en autoriserende verenigingen
Initiatief
Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW)

Organisatie
Integraal Kankercentrum Nederland(IKNL)
Betrokken verenigingen
Nederlandse Internisten Vereeniging (NIV) / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW)
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV)
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Patiëntenvereniging Stichting Melanoom
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

Autoriserende verenigingen
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV)
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

De volgende verenigingen stemmen in met de inhoud
Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW)
Patiëntenvereniging Stichting Melanoom
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Financiering
IKNL
Het literatuuronderzoek voor de subvragen 13.1 en 13.2 is mogelijk gemaakt met financiering door ZonMw.

5. Wetenschappelijke onderbouwing
Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, namelijk aanbevelingen, literatuurbespreking, conclusies, Overwegingen. De antwoorden op de uitgangsvragen (zie Bijlage 8) (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

Zoekstrategie
Voor uitgangsvraag 5, 7 en 13 werd gezocht in de databases Medline, Embase en de Cochrane database of systematic reviews naar artikelen in het Engels en Nederlands.
Voor iedere vraag werd een aparte zoekstrategie gebruikt (zie bijlage 9).
Voor de andere uitgangsvragen werd geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd maar werd gerefereerd naar studies die door de werkgroepleden zelf werden aangedragen.

Selectie
Aanbevelingen werden gebaseerd op 'beste evidence' en daarom werd naast selectie op relevantie tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht: meta-analyses en systematische reviews
gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)
gecontroleerde studies (CT's)
Waar deze niet voorhanden waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt controle-onderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek.

Critical appraisal
De geselecteerde artikelen zijn vervolgens beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs (zie bijlage 6). Voor de Evidencetabellen (zie ook bijlage 10). De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

Oorspronkelijke richtlijn versus revisie
Omdat deze richtlijn teksten bevat uit zowel de richtlijn uit het jaar 2005 als uit de revisie van de richtlijn in het jaar 2011 staat bij elke paragraaf weergegeven wat voor soort tekst het betreft:
Evidence based tekst tot het jaar 2011: hierbij is een systematisch literatuuronderzoek verricht voor een bepaalde uitgangsvraag.
De tekst naar aanleiding van dit literatuuronderzoek is nieuw of verwerkt in de evidence based tekst uit het jaar 2005.
Consensus based tekst tot het jaar 2011: hierbij is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Er wordt naar studies gerefereerd die door de werkgroepleden zelf zijn aangedragen.
Redactionele update tot het jaar 2011: hierbij is de tekst uit het jaar 2005 behouden en alleen redactioneel geactualiseerd. Er is geen nieuw systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd.

6. Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht
Tabel 1: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op	Formulering
1	Eén systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2	Het is aangetoond dat...; men dient...
2	Tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Het is aannemelijk dat...; men zou...moeten...
3	Eén onderzoek van niveau A2, B of C	Er zijn aanwijzingen dat...; men kan...
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)	De werkgroep is van mening dat...

Tabel 2: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)

C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

8. Uitgangsvragen

1. Heeft screening op huidmelanoom zin?
2. Welke stadiumindeling voor melanoom wordt in Nederland geadviseerd?
3. Verhoogt dermatoscopie de accuratesse van de klinische diagnose?
4. Pathologisch onderzoek diagnostische excisie.
5. Wat is het effect van de schildwachtklier procedure bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd melanoom met breslowdikte ≥ 1 mm op de (ziektevrije) overleving in vergelijking met een 'wait and see' aanpak?
6. Op welke wijze dient pathologisch onderzoek van de schildwachtklier te worden uitgevoerd?
7. Wat is het effect en de diagnostische 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?
7. 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?
8. Wat is de aanbevolen marge van therapeutische re-excisie van een primair melanoom?
9. Pathologisch onderzoek van re-excisie preparaten huid.
10. Wat zijn de indicaties voor adjuvante radiotherapie na lymfeklierdissectie?
11. Is er een systemische adjuvante therapie die bewezen effectief is voor een patiënt met een melanoom met prognostisch ongunstige kenmerken?
12. Welke systemische therapie heeft de voorkeur bij de behandeling van het melanoom met uitzaaiingen op afstand?
13. Wat is de adequate follow-up na een (primair) melanoom?
14. Beleid bij behandeling stadium III melanoom.
15. Omschrijving van de populatie die preventieve controle behoeft vanwege een verhoogd risico op melanoom [Gandini et al, 2005[95]].
16. Hoofdstuk over lentigo maligna: er blijkt nog veel overbehandeling voor deze variant van het melanoom.
17. Procedure bij moeilijk te interpreteren PA-uitslagen.
18. Rol Multidisciplinair overleg (MDO) bij diagnosticeren melanoom.
19. Maximaal aanvaardbare wachttijden in het diagnostisch en therapeutisch traject.

Subvragen bij uitgangsvraag 13:

13.1 Op welke termijn kunnen nieuwe kankermanifestaties (lokale of regionale recidieven, afstandsmetastasen dan wel tweede primaire tumoren) optreden?
13.2 Is de behandeleffectiviteit hoger naarmate de kanker eerder wordt gedetecteerd?

12. Actualisatie

Voorwaarden voor revisie en beoordelingsfrequentie zijn vastgelegd in de richtlijn. De geldigheidstermijn voor de richtlijn (maximaal vijf jaar na vaststelling) wordt vanuit het IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd nodig zijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

13. Houderschap richtlijn
De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.
Het Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

14. Juridische betekenis van richtlijnen
De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.
Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.
De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

15. Verantwoording
Het Integraal Kankercentrum Nederland bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod.
Het Integraal Kankercentrum Nederland is opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast heeft het een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Het Integraal Kankercentrum Nederland werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert het Integraal Kankercentrum Nederland ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:
Onderwerp en doel betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
Betrokkenheid van belanghebbenden richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
Methodologie hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
Helderheid en presentatie gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
Toepassing houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
Onafhankelijkheid van de opstellers betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

16. Implementatie en evaluatie (redactionele update)
<u>Implementatie</u>
Bij het ontwikkelen van de richtlijnen wordt rekening gehouden met de uitvoerbaarheid van de richtlijn. Daarbij wordt gelet op bevorderende of belemmerende factoren. Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt in principe een samenvattingskaart gemaakt. Daarnaast wordt de richtlijn gepubliceerd op Oncoline en/of Pallialine (de richtlijnwebsites van het IKNL). Tevens wordt de richtlijn verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de werkgroepen van het Integraal Kankercentrum Nederland.

Evaluatie
In principe worden tijdens het ontwikkelen van de richtlijn indicatoren voor de evaluatie van de aanbevelingen in de richtlijn opgesteld. Door middel van een documentatieproject kan met behulp van deze indicatoren worden vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De informatie uit het documentatieproject vormt input bij de revisie van richtlijn.
Om het behandelresultaat kwalitatief hoog te houden is het nodig de richtlijn regelmatig te monitoren en te evalueren. Hierbij kunnen ziektespecifieke kwaliteitsindicatoren als meetsysteem worden gebruikt. 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.

Indicatoren op basis van de richtlijn
Een van de manieren om inzicht te krijgen in de kwaliteit van de gezondheidszorg is het gebruik van indicatoren. Een indicator is een meetbaar element van de praktijkvoering en heeft een signalerende functie met betrekking tot de geleverde kwaliteit.
Indicatoren staan niet op zichzelf, maar zijn gerelateerd aan een doelstelling die men wil bereiken. Zij kunnen worden gebruikt voor zowel interne sturing als externe verantwoording.
Interne indicatoren zijn net als richtlijnen opgesteld en verzameld voor en door de zorgverleners zelf, gericht op verbetering van het eigen medisch handelen. Om indicatoren te ontwikkelen kan goed gebruik worden gemaakt van bestaande richtlijnen. Andersom kunnen indicatoren een hulpmiddel zijn om te evalueren in hoeverre de aanbevelingen in een richtlijn worden nageleefd.
Externe indicatoren zijn gericht op controle en vergelijking, en zijn meer van toepassing op patiënten en consumenten, zorgverzekeraars en de inspectie.
De noodzaak om het gebruik van indicatoren als maat voor de geleverde kwaliteit in de gezondheidszorg te bevorderen, is op de Leidschendamconferentie 2000 door alle deelnemende partijen onderschreven. Continue interne verbetering en extern verantwoording afleggen over het kwaliteitsbeleid t.a.v. patiënten laat zien dat de medische beroepsgroep zich actief inzet om de zorg voor patiënten voortdurend aan te passen en een zo hoog mogelijk niveau na te streven.

Soorten indicatoren
Er zijn drie soorten indicatoren:
- structuurindicatoren (voldoen aan de voorwaarden voor goede zorg: voldoende handen aan het bed, geschikte apparatuur, goede procedures en afspraken, aanwezigheid van protocollen)
- procesindicatoren (deze zeggen iets over het verloop van het zorgproces: doorstroomtijden, samenwerking, voorschrijfbeleid, toepassing van protocollen)
- resultaatindicatoren (is de zorg effectief, veilig, doelmatig, tijdig, en vooral patiëntgericht?)
Resultaatindicatoren laten zien of de zorg voor patiënten het juiste niveau heeft. Als dit niet zo is, kunnen proces en structuurindicatoren ons helpen om te ontdekken op welke gebieden verbetering noodzakelijk is.

Als interne en externe indicatoren door elkaar worden gebruikt, ontstaan problemen. Patiënten en consumenten hebben in het algemeen niet zoveel aan die resultaatindicatoren als ze de context niet kennen. Wat zegt een complicatiepercentage van 1,5?
Als dergelijke cijfers naar buiten worden gebracht, moeten ze betrouwbaar en valide zijn en gecorrigeerd zijn voor allerlei invloeden (zoals leeftijd, comorbiditeit, patiëntenselectie). Als dat niet gebeurt, ontstaan veel misverstanden en worden de cijfers door onwetendheid verkeerd geïnterpreteerd. Dat heeft weer tot gevolg dat de medewerking om de cijfers boven tafel te krijgen daalt of dat ze zelfs verkeerd worden aangeleverd.

Wil een indicator geschikt zijn om een aspect van kwaliteit te meten, dan moet deze aan een aantal eisen voldoen. Een geschikte indicator is in het algemeen relevant voor het klinisch handelen, geeft aanleiding tot verbeteracties, is voldoende specifiek en sensitief, gemakkelijk meetbaar, snel beschikbaar en breed toepasbaar.

Er zijn in Nederland drie onderzoeken gedaan naar de implementatie van de richtlijn voor melanoom van de huid. De parameters die hier voor zijn gebruikt, hadden al het karakter van interne indicatoren. In 2007 werd de navolging van de richtlijn geëvalueerd met 464 melanoom patiënten uit de IKZ en IKNL-Leiden regio's. Hieruit bleek dat 85% van de invasieve melanomen in twee sessies behandeld was. Voor 86% van de therapeutische excisies was de excisiemarge ruim genoeg. De marge, de breslowdikte en de aan- of

afwezigheid van ulceratie werden vermeld in het pathologieverslag voor respectievelijk 64%, 97% en 77% van de diagnostische excisies. Geconcludeerd werd dat ten opzichte van de vorige richtlijnevaluatie in 2001 het excisiebeleid verbeterd was. Verbetering van de rapportage in het pathologieverslag verdiende aanbeveling [267].

Indicator ontwikkeling
Op basis van de belangrijkste (geprioriteerde) aanbevelingen worden indicatoren opgesteld met behulp van de RAND Modified Delphi methode. Dit is een onderzoeksmethode waarbij de meningen van een groot aantal experts wordt gevraagd ten aanzien van een onderwerp waar geen consensus over bestaat. Door de antwoorden van de andere experts terug te koppelen wordt in een aantal rondes geprobeerd tot consensus te komen. De indicatoren moeten meetbaar zijn en verbeterpotentieel hebben.

Patiënt preferenties
Het opstellen van patiëntpreferenties door het patiëntenplatform de Stichting Melanoom helpt bij het duidelijk maken welke kwaliteiten patiënten verwachten aan te treffen bij de arts en welke verwachtingen de patiënt mag hebben van de logistiek van het behandeltraject (zie ook maximaal aanvaardbare wachttijden).
De patiëntenorganisatie Stichting Melanoom heeft door tussenkomst van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) de kwaliteit van zorg met betrekking tot melanoom beoordeeld. Op grond hiervan zijn, vanuit het perspectief van de patiënt met melanoom, de meningen en wensen samengevat in het boekje: Kwaliteitscriteria voor de zorg. In het boekje zijn de kwaliteitscriteria ingedeeld naar fasen van het (ziekte)proces dat een patent met een melanoom doorloopt of kan doorlopen. Daaraan voorafgaand wordt een aantal algemene kwaliteitscriteria beschreven die gelden in alle fasen voor alle betrokken disciplines.

Evaluatie als nazorg
Het rapport van de Gezondheidsraad [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 Herstel 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.

18. Kennislacunes
Bij de ontwikkeling van evidence based richtlijnen ontstaat inzicht op deelonderwerpen waarvoor onvoldoende evidence aanwezig is. Daar waar onvoldoende bewijs beschikbaar is, worden deze ‘uncertainties' (kennislacunes) gedocumenteerd door de werkgroepleden. De bundeling van deze kennishiaten op nationaal en international niveau kan richting geven aan de onderzoeksagenda. Met het verschijnen van de publicatie ‘Richtlijn voor richtlijnen' (april 2011) van de Regieraad is het verzamelen van deze kennishiaten een criterium geworden van goede richtlijnontwikkeling. Hieronder staan per onderdeel van de richtlijn de kennislacunes kort beschreven.

Uitgangsvraag	**Hoofdstuk**	**Kennislacune**
	H2: Preventie	1. Bestaat er verband tussen vitamine D defficiëntie en initiatie of progressie van melanoom? 2. Zo ja, hoe?
1: Heeft screening op huidmelanoom zin?	H3: Screening	1. Wat is het nut van systematisch bevolkingsonderzoek op melanoom en andere frequent voorkomende vormen van huidkanker (in termen van overlevingswinst en kosten-effectiviteit) voor de gehele bevolking? 2. Hoe groot is de belasting voor de pigmented lesion clinics in Nederland, wanneer systematisch alle mensen met risicofactoren voor melanoom periodiek gescreened zullen worden? 3. Kan periodieke screening worden vervangen door instructie voor zelfonderzoek? 4. Hoe ziet een kosten-effectieve screeningsmethode er uit qua frequentie, beginleeftijd, gebruik van digitale fotografie, patienteninstructie en bemensing?

2: Welke stadiumindeling voor melanoom wordt in Nederland geadviseerd?	H4: TNM classificatie	1. Welke stadiumindeling krijgen patiënten bij wie geen schildwachtklierprocedure is uitgevoerd?
3: Verhoogt dermatoscopie de accuratesse van de klinische diagnose?	H5: Diagnostiek	1. Wat is het nut van geavanceerde digitale foto-databases voor moedervlekken (mole-mapping) bij patienten met risicofactoren voor melanoom)in termen van overlevingswinst en kosteneffectiviteit?
4: Pathologisch onderzoek diagnostische excisie	H8: Pathologie	1. Worden er meer melanomen histologisch gediagnostiseerd die anders gemist zouden worden, wanneer de klinische foto's voor de patholoog ter inzage beschikbaar zijn? 2. Kan dit omgekeerd ook tot overdiagnose leiden?
5: Wat is de indicatie voor de sentinel node-procedure?	H5: Diagnostiek	1. In hoeverre hebben schildwachtklierpositieve patiënten overlevingsvoordeel bij een aanvullende lymfeklierdissectie? (afwachten resultaten MSLT II) . 2. Bij welke mate van micro-aantasting van de schildwachtklier is een aanvullende lymfklierdissectie zeker wel of juist niet geindiceerd? 3. Kan de indicatie voor schildwachtklier onderzoek worden vernauwd door gebruik van andere prognostische factoren (klinisch dan wel histochemisch)? 4. Kan de schildwachtklierprocedure overbodig worden gemaakt door gebruik van niet-invasieve prognostische factoren? 5. Hoe snel na de diagnostische excisie dient de schildwachtklierprocedure te worden uitgevoerd? 6. Als de re-excisie al gebeurd is, is het dan nog zinvol een schildwachtklieronderzoek te doen? 7. Na hoeveel tijd heeft het uberhaupt geen zin meer een schildwachtklierprocedure uit te voeren? 8. Is er een bovengrens van de breslowdikte aan te geven waarboven een schildwachtklierbiopsie geen zin heeft in verband met de grote kans op hematogene metasasen? 9. Is het zinvol voorafgaand aan de schildwachtklier biopsie een lymfklierecho te verrrichten?
6: Op welke wijze dient pathologisch onderzoek van de sentinel node te worden uitgevoerd?	H8: Pathologie	1. Bestaat er verband tussen de grootte en locatie van schildwachtkliermetastasen, de infiltratiediepte van de metastase gemeten vanaf het kapsel en overleving (afwachten resultaten MINITUB)? 2. Bestaat er verband tussen de grootte en locatie van schildwachtkliermetastasen, de infiltratiediepte van de metastase gemeten vanaf het kapsel en additionele positieve lymfklieren in de gevolgde complete lymfklierdissectie (afwachten resultaten MINITUB)? 3. Hoe zou een internationaal aanvaard protocol voor de wijze van macroscopische pathologische bewerking van een schildwachtklier bij melanoom eruit moeten zien?
7: Heeft het verrichten van aanvullend onderzoek (anders dan het sentinel	H5: Diagnostiek	1. Wat is de waarde van het routinematig uitvoeren van een MRI, CT scan of PET/CT voor de prognose bij stadium I en II patiënten? 2. Zijn er omstandigheden waar aanvullende

node-onderzoek) na diagnose van een gelokaliseerd (AJCC-stadium I en II) melanoom invloed op de prognose?		beeldvorming bij stadium I en II patienten is geindiceerd? 3. Wat is de waarde van routinematige echografie van de lymfklierstations bij stadium I en II patienten? 4. Hoe cruciaal is de expertise van de radiodiagnost bij echografie van pathologisch vergrote lymfklieren?
8: Wat is de aanbevolen marge van therapeutische re-excisie van een primair melanoom?	H6: Behandeling	1. Wat zijn adequate (minimale) re-excisiemarges in termen van overlevingswinst? 2. Wat zijn adequate (minimale) re-excisiedieptes (al dan niet met medeneming van de fascie) in termen van overlevingswinst?
9: Pathologisch onderzoek van re-excisie preparaten huid	H8: Pathologie	1. Is het achterwege laten van pathologisch onderzoek van re-excisie preparaten toegestaan bij in eerste opzet al radicaal verwijderde melanomen?
10: Wat zijn de indicaties voor adjuvante radiotherapie na lymfeklierdissectie?	H12 Behandeling lokaal/locoregionaal recidief	
11: Is er een systemische adjuvante therapie die bewezen effectief is voor een patiënt met een melanoom met prognostisch ongunstige kenmerken?	H6: Behandeling	1. Kan de overleving van stadium II en stadium III melanoompatienten worden verbeterd met adjuvante therapieën?
12: Welke systemische therapie heeft de voorkeur bij de behandeling van het melanoom met uitzaaiingen op afstand?	H6: Behandeling	1. Hoe is de overleving van stadium IV melanoompatienten na behandeling met Vemurafenib en Ipilimumap? 2. Wat is het optimale doseringsschema? 3. Zijn er combinaties mogelijk met verlengde overleving? 4. Zijn er maatregelen mogelijk ter beperking van de bijwerkingen?
13: Wat is de adequate follow-up na een (primair) melanoom?	H9 Nazorg en nacontrole	1. Welke patienten behoren tot de risicogroep voor een volgend primair melanoom? 2. Wat is een kosten efficient follow-up schema? Kan instructie voor zelfonderzoek follow-up bezoeken vervangen? 3. Hoe zijn de patient preferenties op gebied van follow-up? 4. Kunnen metastasen in een vroeger stadium ontdekt (bijvoorbeeld door aanvullende beeldvorming/echo), beter behandeld worden en leiden tot een langere overleving? 5. Wat levert de toepassing van de Lastmeter Richtlijn op voor melanoompatienten met stadium I en II melanoom met een uitstekende prognose?
14: Beleid bij behandeling stadium III melanoom	H6: Behandeling	1. Kan de overleving van stadium III melanoompatienten (relevant) worden verbeterd?
15: Omschrijving van de populatie die preventieve controle behoeft vanwege een verhoogd risico op melanoom	H2: Preventie	Zie onder screening) 1. Hoe groot is de belasting voor de pigmented lesion clinics in Nederland, wanneer systematisch alle mensen met risicofactoren voor melanoom periodiek gescreened zullen worden? 2. Kan periodieke screening worden vervangen

		door instructie voor zelfonderzoek? 3. Hoe ziet een kosten-effectieve screeningsmethode er uit qua frequentie, beginleeftijd, gebruik van digitale fotografie, patienteninstructie en bemensing? 4. Zijn er voldoende argumenten om aan te nemen dat families zonder aantoonbare CDKN2A mutaties een lager melanoom risico hebben? Geldt dit ook voor het risico op pancreascarcinoom? 5. Zijn er voldoende argumenten om in 2-case families geen indicatie te stellen voor periodieke screening?
16: Hoofdstuk over lentigo maligna: er blijkt nog veel overbehandeling voor deze variant van het melanoom	H6: Behandeling	1. Wat is de optimale behandeling voor Lentigo Maligna? 2. Zijn er indicaties voor behandeling met imiquimod? 3. Moet een Lentigo Maligna altijd behandeld worden?
17: Procedure bij moeilijk te interpreteren PA-uitslagen	H8: Pathologie	1. Is de diagnose MELTUMP en STUMP nog verder te versmallen door middel van aanvullend weefselonderzoek?
18: Rol Multidisciplinair overleg (MDO) bij diagnosticeren melanoom	H10 Organisatie van zorg	1. Welke samenstelling is gewenst voor het MDO van melanoom stadium III? 2. Kan bij stadium III worden volstaan met consulteren van een melanoomexpert werkzaam in een melanoomcentrum? 3. Welke basissamenstelling is gewenst voor het MDO van melanomen stadium IV? Wie bepaalt welke aanvullende specialisten moeten worden uitgenodigd voor het MDO van een bepaalde patient? 4. Moeten melanomen in het hoofd-halsgebied (ook nog) worden besproken in een Hoofd-HalsTeam? Of alleen op indicatie gesteld door het MDO?
19: Maximaal aanvaardbare wachttijden in het diagnostisch en therapeutisch traject	H10 Organisatie van zorg	1. Wat zijn aanvaardbare toegangstijden en wachttijden, vanuit medisch perspectief en vanuit patiëntenperspectief? 2. Wat is de meerwaarde van het patientennazorg plan, kan dat niet efficienter?

Notities

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de ‘gouden standaard’ moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies	
1	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Disclaimer

Disclaimer:
De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen
Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn
De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten
De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.
Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links
De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens
Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van http://www.oncoline.nl/ zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.