

desnoods gebiopteerd te worden. Gezien het verhoogde risico van anesthesie in de eerste zes levensmaanden, dient de ingreep zo lang mogelijk uitgesteld te worden. De in de chirurgische literatuur aanbevolen dermabrasie in een vroege levensfase levert weliswaar een cosmetisch fraai resultaat op, maar de kans op maligne ontanding blijft aanwezig, omdat met deze methode dieper gelegen pigmentcellen niet verwijderd worden. Derhalve is deze methode niet aan te bevelen.

De gegeven beleidsadviezen berusten voornamelijk op praktijkervaringen. Misschien zullen in de toekomst betere gegevens, gebaseerd op biologische kenmerken, beschikbaar komen. Thans in ontwikkeling zijnde technieken, zoals DNA-flow-cytometrie en immunocytochemie met behulp van monoklonale antilichamen, lijken hierbij veelbelovend.<sup>14 15</sup>

#### LITERATUUR

- 1 Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 123-30.
- 2 Nickoloff BJ, Walton R, Pregerson-Rodan K, Jacobs AH, Cox AJ. Immunohistologic patterns of congenital nevocellular nevi. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1263-8.
- 3 Consensus conference. Precursors to malignant melanoma. *JAMA* 1984; 251: 1864-6.
- 4 Special symposia. The management of congenital nevocytic nevi. *Pediatr Dermatol* 1984; 2: 143-56.
- 5 Elder DE. The blind man and the elephant. Different views of small congenital nevi. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1263-5.

- 6 Walsh MY, MacKie RM. Histological features of value in differentiating small congenital melanocytic nevi from-acquired nevi. *Histopathology* 1988; 12: 145-54.
- 7 Illig L, Weidner F, Hundeiker M, et al. Congenital nevi less than or equal to 10 cm as precursors to melanoma. 52 cases, a review and a new conception. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1274-81.
- 8 Rhodes AR, Melski JW. Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J Pediatr* 1982; 100: 219-24.
- 9 Castilla EE, Graça Dutra M da, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented nevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol* 1981; 104: 307-15.
- 10 Rhodes AR, Sober AJ, Day CL, et al. The malignant potential of small congenital nevocellular nevi. An estimate of association based on a histologic study of 234 primary cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 230-41.
- 11 Rhodes AR, Weinstock MA, Fitzpatrick TB, Mihm Jr MC, Sober AJ. Risk factors for cutaneous melanoma. *JAMA* 1987; 258: 3146-54.
- 12 Rhodes AR, Wood WC, Sober AJ, Mihm Jr MC. Nonepidermal origin of malignant melanoma associated with a giant congenital nevocellular nevus. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 782-90.
- 13 Hendrickson MR, Ross JC. Neoplasms arising in congenital giant nevi: morphologic study of seven cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 109-35.
- 14 Ruiters DJ, Dingjan GM, Steijlen PM, et al. Monoclonal antibodies selected to discriminate between malignant melanomas and nevocellular nevi. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 4-8.
- 15 Steijlen PM, Erp PEJ van, Ruiters DJ, et al. Immunohistologic evidence for the malignant potential of congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 366-70.

Een uitvoeriger literatuurlijst is op aanvraag verkrijgbaar bij de auteurs.

Aanvaard op 10 september 1990

## Oorspronkelijke stukken

# Herziene consensus melanoom van de huid

F. H. J. RAMPEN, D. J. RUITER, B. B. R. KROON EN PH. RÜMKE\*

Op 15 september 1984 vond de eerste consensusbijeenkomst over het melanoom van de huid plaats in Amsterdam. De resultaten hiervan werden gerapporteerd in dit tijdschrift.<sup>1</sup> Sindsdien zijn de standpunten met betrekking tot de diagnostiek en de behandeling van het melanoom uitgekristalliseerd en naar elkaar toegegroeid. Dit heeft geresulteerd in een tweede consensus-

\*Rapporteurs namens de Nederlandse Melanoom Werkgroep, die de herziening van de consensus tekst voorbereidde.

St. Anna Ziekenhuis, afd. Dermatologie, Oss.  
F.H.J. Rampen, dermatoloog.  
Sint-Radboudziekenhuis, Instituut voor Pathologische Anatomie, Nijmegen.  
Prof. dr. D.J. Ruiters, patholoog-anatoom.  
Het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoekhuis, Amsterdam.  
Afd. Chirurgie: dr. B.B.R. Kroon, chirurg.  
Afd. Immunologie: prof. dr. Ph. Rümke, internist.  
Correspondentie-adres: dr. J.J.E. van Everdingen, stafmedewerker Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, Postbus 20064, 3502 LB Utrecht.

#### SAMENVATTING

Op 15 juni 1990 werd een tweede consensusbijeenkomst gehouden over het melanoom van de huid. In het verslag hiervan worden in het kort de beleidsadviezen besproken met betrekking tot de diagnostiek en de behandeling van deze tumor. Speciale aandacht wordt geschonken aan de veranderingen in het beleid in vergelijking tot de eerste consensusbijeenkomst in 1984.

bijeenkomst op 15 juni 1990 te Amsterdam. Ofschoon niet op alle punten consensus werd bereikt, zijn diverse veranderingen aangebracht in de oude consensus tekst. Onderstaande samenvatting geldt als aanvulling op het verslag uit 1985.

DIAGNOSTISCHE EN THERAPEUTISCHE EXCISIE  
Bij de diagnostische excisie van een huidafwijking waarbij men denkt aan een melanoom, dient een excisiemarge van 0,5 cm in acht te worden genomen. Bij gering vermoeden kan de excisiemarge krappert zijn. Bij sterk

vermoeden gaat, indien men een dun melanoom vermoedt en indien er voldoende ruimte is, de voorkeur uit naar een marge van 1 cm; dit kan de patiënt een tweede ingreep besparen.

Na het stellen van de diagnose dient eventueel een ruimere definitieve excisie te worden verricht. Over de marges van de therapeutische excisie bestaat deels wel, deels geen consensus. De volgende richtlijnen worden geadviseerd:

- dikte tumor  $\leq 1,0$  mm: excisie met een marge van 1 cm;
- dikte tumor 1,1-2,0 mm: excisie met een marge van 2 cm;
- dikte tumor 2,1-3,0 mm: excisie met een marge van 3 cm;
- dikte tumor  $> 3$  mm: excisie met een marge van minimaal 3 cm (sommigen volstaan met een marge van 3 cm, anderen geven, afhankelijk van de dikte boven de 3 mm, de voorkeur aan een ruimere excisie, tot maximaal 5 cm).

Bij dunne melanomen wordt een ruime excisie als obsoleet beschouwd. Een uitzondering wordt gemaakt voor dunne melanomen met regressiekenmerken. Hierbij wordt aangenomen dat de tumordikte vóór het intreden van de regressie een ruimere excisie rechtvaardigt.

#### HISTOPATHOLOGIE

Een huidpreparaat met een afwijking die aan een melanoom doet denken, moet bij de pathologisch-anatomische bewerking in zijn geheel worden onderzocht. Indien het preparaat vers is ingezonden en de tumor groter is dan 0,8 cm, wordt een paracentraal plakje (ongeveer 2 mm) uitgesneden en ingevroren voor eventueel immunohistologisch onderzoek.

Het verrichten van vriescoupe-onderzoek tijdens de operatie is in het algemeen niet zinvol. Er zijn meer nadelen dan voordelen:

- soms wordt onnodig narcose gegeven;
- de beoordeling is onvolledig;
- de diktemeting volgens Breslow is onbetrouwbaar;
- er gaat relatief veel materiaal verloren.

In de conclusie van het verslag dienen behalve type melanoom en dikte volgens Breslow invasieniveau volgens Clark, eventueel aanwezige ulceratie, regressie, micro-satellieten en radicaliteit te worden vermeld. De conclusie wordt integraal opgenomen in het pathologisch-anatomisch landelijk geautomatiseerd archief (PALGA).

Indien enigerlei twijfel bestaat over de diagnose, dient dit te worden toegelicht:

- Het betreft weliswaar een melanocytair afwijking, maar het is niet zeker of deze goedaardig, pre-maligne, in situ maligne of maligne is; aangeraden wordt het geval voor te leggen aan het pathologenpanel van de Nederlandse Melanoom Werkgroep.

- Het betreft weliswaar een maligne tumor, maar deze is amelanotisch en kan niet met zekerheid worden onderscheiden van een weinig gedifferentieerd carcinoom, sarcoom of lymfoom; aangeraden wordt om aanvullend

immunohistologisch en eventueel elektronenmicroscopisch onderzoek te verrichten.

- Het betreft weliswaar een cutaan melanoom, maar een uitspraak over de classificatie en (of) de micro-staging kan slechts onder voorbehoud worden gedaan (meestal bij partiële bipten).

#### KLIERDISSECTIE

Het verwijderen van een kliergebied indien er klinisch geen aanwijzingen zijn voor lymfkliermetastasering, wordt electieve (profylactische) klierdissectie genoemd. Bij patiënten met een primair melanoom met een dikte volgens Breslow  $\leq 1,5$  mm worden klinisch niet als maligne aangemerkt klieren in het algemeen in situ gelaten. Bij patiënten met een melanoom  $> 4,0$  mm dik heeft electieve dissectie waarschijnlijk ook nauwelijks invloed op de overlevingsduur, daar bij hen de veelvuldig voorkomende hematogene uitbreiding de prognose bepaalt. Over het beleid aangaande electieve dissectie voor melanomen van 1,5-4,0 mm dik bestaat geen consensus. Sommigen adviseren hierbij een electieve dissectie, een beleid dat gebaseerd is op de uitkomsten van enkele retrospectieve studies. Anderen propageren een afwachtende houding, waarbij men zich beroept op de resultaten van de gerandomiseerde studie van de Wereldgezondheidsorganisatie.<sup>2</sup> Tegen deze studie zijn echter nogal wat bezwaren ingebracht.

Indien op klinische gronden regionale lymfkliermetastasering wordt vermoed, dient steeds een therapeutische klierdissectie te worden verricht; solitaire klierextirpatie is onjuist. Bij dubieuze klinische bevindingen kan men de diagnostiek uitbreiden met een cytologische punctie. Indien een therapeutische dissectie is geïndiceerd, is in de regel uitgebreid pre-operatief onderzoek naar hematogene metastasen overbodig. Ook bij hematogene metastasering zal immers vaak het aangetaste kliergebied palliatief worden verwijderd om lokale problemen (ulceratie, bloeding, zenuwingroei) te voorkomen.

#### REGIONALE PERFUSIE

In Nederland worden in drie klinieken (Academisch Ziekenhuis, Groningen, Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam en Dr. Daniel den Hoed Kliniek te Rotterdam) regionale perfusies uitgevoerd. De indicaties zijn in de drie klinieken dezelfde. Onderscheid wordt gemaakt tussen adjuvante en therapeutische perfusies. Perfusie als adjuvante therapie bij stadium I-melanomen is niet algemeen geaccepteerd en wordt in Nederland slechts in trial-verband uitgevoerd.

Als belangrijkste indicatie voor een therapeutische perfusie geldt uitgebreide tumorgroei in een extremitet (lokaal recidief, satellitosis, 'in-transit'-metastasen). Door middel van perfusie kan bij ongeveer 1/3 deel van de patiënten een complete remissie worden verkregen, bij 1/3 deel een partiële remissie en bij het resterende 1/3 deel een tijdelijke stabilisatie. Amputatie van een extremitet kan vrijwel altijd worden voorkomen.

#### RADIOTHERAPIE

Indien er een indicatie bestaat voor radiotherapie, dienen

hoge fractiedoses te worden gegeven. Curatieve radiotherapie komt in aanmerking bij patiënten met een primair melanoom, een lokaal recidief of regionale kliermetastasen bij wie (curatieve) resectie niet mogelijk is of die een chirurgische ingreep weigeren. Het volgende schema wordt geadviseerd:  $9 \times 5$  Gy, 2 fracties per week. Eenzelfde schema wordt aangeraden bij gegronde twijfel over de radicaliteit van het lymfkliertoilet of bij contaminatie van tumorcellen tijdens de operatie (adjuvante radiotherapie).

Palliatieve radiotherapie kan geïndiceerd zijn bij pijngevendende metastasen, inoperabele recidieven in huid of lymfklieren, hersenmetastasen, etc. Het volgende schema wordt geadviseerd: 1 tot  $3 \times 8$  Gy op dagen 0, 7 en 21. Bij hersenmetastasen:  $10 \times 3$  Gy, 5 fracties per week; eventueel een surdosage van  $3 \times 3$  Gy op een beperkt tumorgebied.

#### CHEMOTHERAPIE

Voor het hematogeen gemetastaseerde melanoom bestaat geen standaardtherapie. Behandeling dient zoveel mogelijk in klinische trials te gebeuren. Indien de patiënt een sterke wens tot behandeld worden heeft en dit niet in een trial kan geschieden, is dacarbazine (DTCI) het middel van keuze:  $800 \text{ mg/m}^2$  intraveneus op dag 1, 22, etc. Het remissiepercentage bedraagt 20-25. Dosisreductie vindt plaats op geleide van het hematologische beeld.

#### FOLLOW-UP-ONDERZOEK

De patiënt met een melanoom zal na behandeling in de regel gedurende 10 jaar gecontroleerd worden. Bij de controle zijn inspectie en palpatie van het behandelde gebied en het regionale klierstation een eerste vereiste. Bij een recidief in deze gebieden is behandeling met curatieve intentie meestal nog mogelijk.

Routinematig verrichten van röntgenologisch onderzoek van de thorax en van laboratoriumonderzoek wordt niet meer aanbevolen. De consequentie van het vinden van symptoomloze metastasen op afstand is immers gering zolang er geen curatieve algemene therapie is.

#### PRECURSOR-LAESIES

Personen met dysplastische naevi hebben een grotere kans op een melanoom. Bij het sporadisch voorkomende dysplastische naevus-syndroom (geen melanoom in de familie) zal het controleschema geïndividualiseerd moeten worden, afhankelijk van het aantal naevi en de mate van histologische atypie. Bij de familiale vorm (één of meer familieleden met een melanoom) is de kans op een melanoom sterk verhoogd; langdurige controle met een frequentie van 1 à 2 maal per jaar wordt aanbevolen. Sommigen adviseren levenslange controle.

De dysplastische naevus wordt histologisch gekenmerkt door architecturale en cellulaire atypie. Kenmerken van architecturale atypie zijn: toename van het aantal melanocyten in het grensvlak; afname van de preferentie van de melanocyten voor de toppen van de retelijsten; onregelmatige vorm en grootte van de grensvlaknesten; brugvorming tussen aangrenzende rete-

lijsten; ontbreken van uitrijping of wisselende uitrijping van de dermale component. Kenmerken van cellulaire atypie zijn: grote melanocyten; grote kernen; prominente nucleoli; kernpolymorfie; fijnstoffig melanine; opvallend retractie-artefact.

De vier belangrijkste criteria zijn:

- sterke toename van het aantal melanocyten in het grensvlak, waarbij 50% of meer van de cellen in het stratum basale melanocyten zijn, over ten minste drie aangrenzende retelijsten;
- onregelmatigheid van de melanocyttaire nesten;
- grote melanocyttaire kernen;
- fijnstoffig melanine.

Indien er vier kenmerken aanwezig zijn, is er sprake van sterke atypie, bij twee of drie kenmerken van matige atypie en bij één kenmerk van lichte atypie.

Verder wordt in wisselende mate een stroma-reactie gezien: lymfocytair infiltraat; toename van fibroblasten en collageen; toename van vaatjes; aanwezigheid van melanofagen.

In de voorbereidingswerkgroep hadden zitting: dr. W. Bergman, dermatoloog; prof. dr. G. H. Blijham, internist; dr. A. M. M. Eggermont, chirurg; dr. J. J. E. van Everdingen, stafmedewerker CBO; dr. A. N. van Geel, chirurg; prof. dr. D. Gonzalez Gonzalez, radiotherapeut; dr. E. L. Haagendoorn, onderwijscoördinator oncologie; mw. dr. S. C. Henzen-Logmans, patholoog-anatoom; C. Honing, hoofd afdeling voorlichting, Stichting Koningin Wilhelmina Fonds; S. P. Israëls, internist; prof. dr. P. T. V. M. de Jong, oogarts; dr. B. B. R. Kroon, chirurg; prof. dr. J. C. van der Leun, fysicus; dr. K. W. Marck, plastisch chirurg; dr. W. J. Mooi, patholoog-anatoom; dr. N. H. Mulder, internist; dr. H. Neering, dermatoloog; S. Osanto, internist; dr. A. S. Th. Planting, internist; dr. F. H. J. Rampen, dermatoloog; prof. dr. D. J. Ruiten, patholoog-anatoom; prof. dr. Ph. Rümke, internist; mw. C. C. E. Schaake-Koning, radiotherapeut; prof. dr. E. Scheffer, patholoog-anatoom; prof. dr. H. Schraffordt Koops, chirurg; dr. A. L. M. Verbeek, epidemioloog; prof. dr. A. Vermey, chirurg; prof. dr. W. A. van Vloten, dermatoloog; dr. P. C. van Voorst Vader, dermatoloog; prof. dr. K. Welvaart, chirurg.

De volledige consensustekst en de syllabus zijn verkrijgbaar bij het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, Postbus 20064, 3502 LB Utrecht.

#### SUMMARY

*Second consensus meeting on cutaneous melanoma.* - A second consensus meeting on cutaneous melanoma was held on June 15, 1990. The present report concisely discusses the recommended policy concerning the diagnosis and treatment of melanoma. The changes in melanoma management in comparison with the first consensus meeting in 1984 are emphasized.

#### LITERATUUR

- 1 Rampen FHJ, Rümke Ph. Consensus melanoom van de huid. Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 785-8.
- 2 Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. N Engl J Med 1977; 297: 627-30.

Aanvaard op 20 augustus 1990