

Revisie van de landelijke richtlijn 'Melanoom'

Laetitia Veerbeek, Wim H.J. Kruit, Johannes H.W. de Wilt, Wolter J. Mooi en Wilma Bergman*

Het melanoom staat in de top 10 van meest voorkomende kankersoorten in Nederland; de incidentie van het melanoom stijgt ieder jaar gestaag met ongeveer 4%.

De relatieve 5-jaarsoverleving van patiënten met melanomen die een Breslow-dikte < 1 mm hebben is circa 98%.

De landelijke richtlijn 'Melanoom versie 2.0' is het resultaat van een evidencebased revisie die gebaseerd is op de belangrijkste knelpunten in de klinische praktijk. De belangrijkste aanpassingen betreffen de indicatiestelling voor de schildwachtprocedure (patiënten met stadium 1b-tumoren of hoger) en het multidisciplinair overleg (patiënten met stadium 3- of 4-tumoren).

De richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een melanoom van de huid.

Samenvattingskaarten van de richtlijn en het 'Zorgpad Melanoom' zijn verkrijgbaar via www.iknl.nl.

In 2010 werd bij 4665 Nederlanders – 2171 mannen en 2494 vrouwen – een nieuw melanoom ontdekt. Daarmee staat het melanoom in de top 10 van meest voorkomende kankersoorten in Nederland. De incidentie stijgt ieder jaar met ongeveer 4%. Risicofactoren voor het ontstaan van een melanoom zijn intermitterende zonblootstelling, zonverbranding vooral op de kinderleeftijd, lichte huidtypen en erfelijke aanleg.

Vroege opsporing en snelle behandeling vergroten de kans op overleving aanzienlijk. Patiënten met een melanoom met een Breslow-dikte < 1,0 mm zijn doorgaans goed te genezen door het volledig verwijderen van het melanoom. Bij dikkere melanomen bestaat er een grotere kans op lymfogene of hematogene metastasering.

De gereviseerde landelijke richtlijn 'Melanoom' brengt verdere nuancering aan in het afzonderlijke beleid voor patiënten met gelokaliseerde ziekte of patiënten met gemetastaseerd melanoom en beoogt daarmee meer zorg op maat te leveren.¹ De richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een melanoom van de huid. De richtlijn is goedgekeurd door alle autoriserende verenigingen. Het revisietraject werd begeleid en gefinancierd door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).

De richtlijn is het resultaat van een evidencebased revisie die gebaseerd is op de belangrijkste knelpunten in de klinische praktijk. Vóórdat nieuwe aanbevelingen werden geformuleerd en oude eventueel herzien, werd er een

* Namens de leden van de multidisciplinaire richtlijnwerkgroep Melanoom, die aan het eind van dit artikel worden genoemd.

Integraal Kankercentrum Nederland, afd. Richtlijnen, Groningen.

Dr. L. Veerbeek, gezondheidswetenschapper.

Erasmus MC-Daniel den Hoed, afd. Interne Geneeskunde, Rotterdam.

Dr. W.H.J. Kruit, internist-oncoloog.

UMC St Radboud, afd. Chirurgie, Nijmegen.

Prof.dr. J.H.W. de Wilt, chirurg.

VUmc, afd. Pathologie, Amsterdam.

Prof.dr. W.J. Mooi, patholoog.

LUMC, afd. Dermatologie, Leiden.

Prof.dr. W. Bergman, dermatoloog.

Contactpersoon: dr. L. Veerbeek (l.veerbeek@iknl.nl).

systematisch literatuuronderzoek verricht naar recente studies over de indicatiestelling voor de schildwacht-klierprocedure, aanvullende diagnostiek en nazorg en nacontrole. De overige tekst en aanbevelingen in de richtlijn werden indien wenselijk op basis van consensus aangepast.

FAMILIAIR MELANOOM

Het is mogelijk om personen met een genetisch verhoogd risico op melanoom beter te identificeren. Er worden 2 risicogroepen onderscheiden: (a) patiënten met genmutaties die geassocieerd zijn met een hoog risico op melanoom, en (b) patiënten met een clustering van meerdere genmutaties of genvarianten die een laag risico geven op melanoom. Laagrisicogenen hebben op dit moment nog geen consequenties voor de klinische praktijk. Voor het geadviseerde screeningsbeleid bij patiënten met hoogrisicogenmutaties is een stroomdiagram ontwikkeld dat het geadviseerde screeningsprotocol inzichtelijk maakt (bron: www.oncoline.nl).

'Familiaal melanoom', of 'familial atypical multiple melanoma'(FAMMM)-syndroom, is in Nederland als volgt gedefinieerd: 3 of meer melanomen, waarvan 2 bij eerstegraadsverwanten, waarbij 2 tumoren mogen voorkomen bij 1 individu mits deze persoon een eerstegraadsverwant is. Sommigen reserveren de term 'familiaal melanoom' voor die 40% van de families waarbij daadwerkelijk een genmutatie is aangetoond. Daarbij gaat het vooral om mutaties in het CDKN2A-gen; CDK4-mutaties zijn nog niet vastgesteld in Nederland. Het risico dat mutatie dragers een melanoom ontwikkelen is sterk verhoogd; het 'life-time'-risico loopt op tot 70% op 80-jarige leeftijd. Het life-timerisico van CDKN2A-mutatie dragers op multipole primaire cutane melanomen is 40%.

SCHILDWACHTKLIERPROCEDURE

De schildwachtklierprocedure is een techniek waarbij pathologisch onderzoek wordt verricht van 1 of meerdere lymfeklieren die specifiek draineren in het gebied van het melanoom. 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. Het is wel aangetoond dat patiënten met metastasen in 1 of meerdere schildwachtklieren een slechtere prognose hebben dan patiënten bij wie geen metastasen worden aangetroffen. Vanwege de belangrijke prognostische waarde van de schildwachtklierstatus, is deze opgenomen in de nieuwe TNM-classificatie van de American Joint Committee on Cancer (AJCC). Om patiënten optimaal te stadiëren en te informeren over de prognose

wordt geadviseerd om de schildwachtklierprocedure te verrichten bij patiënten met stadium 1b-tumoren of hoger. Er wordt geadviseerd om geen schildwachtklierprocedure te verrichten bij patiënten met stadium 1a-tumoren, omdat bij deze groep de kans op metastasering zeer klein is. De werkgroep is van mening dat getwijfeld kan worden aan de zin van een aanvullende lymfeklierdissectie bij patiënten met kleine (diameter < 0,1 mm) of subcapsulair gelegen metastasen in de schildwachtklieren. Daarom kan overwogen worden af te zien van een aanvullende lymfeklierdissectie. Alternatief is om deze patiënten te includeren in een trial waarin een aanvullende klierdissectie wordt vergeleken met alleen verwijderen van de schildwachtklier (MSLT II-trial; MSLT staat voor 'Multicenter selective lymphadenectomy').

PATHOLOGIE

De paragrafen over pathologie zijn in de gereviseerde richtlijn gebundeld in 1 hoofdstuk, zodat de patholoog in 1 oogopslag de aanbevelingen kan raadplegen. De tekst is op basis van consensus gewijzigd en aangevuld met een aantal nieuwe aanbevelingen. Zo wordt nu geadviseerd om zoveel mogelijk pigmentafwijkingen van de huid die om diagnostische redenen verwijderd worden, te fotograferen en de foto's beschikbaar te stellen aan de patholoog. Het is aannemelijk dat nauwkeurige documentatie van de klinische bevindingen – in woord en beeld – een meerwaarde heeft voor de pathologische diagnostiek van deze pigmentafwijkingen. In het verslag van de diagnostische excisie dient voortaan ook de aan- of afwezigheid van intradermale mitotische activiteit vermeld te worden; het Clark-level hoeft daarentegen niet meer vermeld te worden. Er wordt geadviseerd om in de conclusie van het pathologieverslag van de schildwachtklier de diameter van de grootste tumordepositie te vermelden en eventueel ook extranodale uitbreiding van een melanoommetastase. Er zijn aanwijzingen dat niet-morfologische methoden voor detectie van melanoommetastasen, zoals 'reverse'-transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR), soms fout-positieve resultaten opleveren die niet als zodanig herkenbaar zijn. Meerwaarde van RT-PCR voor de prognostiek lijkt niet aannemelijk. Daarom wordt deze methode voor detectie van melanoommetastasen of voor de prognose vooralsnog niet geadviseerd.

SYSTEMISCHE THERAPIE

Met de ontwikkeling van nieuwe groepen van medicijnen, zoals monoclonale antilichamen, BRAF-remmers, MEK-remmers en PI3K/AKT/mTOR-remmers, is de situatie voor de systemische behandeling van patiënten met irresectabele stadium 3-tumoren en gemetastaseerde stadium 4-tumoren in belangrijke mate aan het veranderen. De laatste 2 jaar zijn de resultaten van grote geran-

domiseerde fase 3-studies met de BRAF-remmer vemurafenib en het monoclonale anti-CTLA-4-antilichaam ipilimumab bekend geworden. Beide middelen zijn inmiddels in Nederland geregistreerd. Op basis hiervan zijn in de richtlijn belangrijke veranderingen aangebracht.

Bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom dat een V600-mutatie in het BRAF-gen bevat, kan behandeling met de vemurafenib nu als standaard worden beschouwd. Als tweedelijnsbehandeling van patiënten die een progressieve ziekte hebben na een eerdere behandeling is ipilimumab nu beschikbaar. Om de positie van deze middelen nader te bepalen, de patiënten te identificeren die werkelijk baat bij de behandeling hebben, en om nog effectievere behandelingschema'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. De hoge kosten die aan een behandeling met ipilimumab of vemurafenib zijn verbonden, zijn een bron van zorg.

Bij toepassing van deze middelen moet ook het bijwerkingenprofiel worden betrokken. Ipilimumab kan ernstige, soms levensbedreigende toxiciteit geven. Ook vemurafenib kan ongebruikelijke bijwerkingen hebben zoals het induceren van plaveiselcarinomen 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 melanomen. Daarnaast vereist de moleculaire analyse van het melanoom, de indicatiestelling en de timing van behandeling speciale expertise.

Omdat de nieuwe middelen zo kostbaar zijn en ernstige bijwerkingen kunnen teweegbrengen, is een gestructureerde implementatie van deze middelen in Nederland uiterst wenselijk. Diverse gremia zoals de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), de Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O) en de Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW) hebben zich ingespannen om te komen tot centralisatie van zorg. Hierin is ook het bijhouden van een register opgenomen om uiteindelijk de werkzaamheid in een algemene populatie goed te kunnen beoordelen. Om dit te realiseren is in nauw overleg met de beroepsgroep van de medisch-oncologen het volgende model ontwikkeld. De behandeling van het gemetastaseerde melanoom wordt nog slechts in 15 centra – academische ziekenhuizen, Antonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis en een klein aantal topklinische ziekenhuizen – gedaan. Deze melanoomcentra moeten aan een aantal criteria voldoen. Alleen de aangewezen ziekenhuizen krijgen de kosten van het voorschrijven van vemurafenib en ipilimumab vergoed, tot een maximum van 95%. Alle patiënten met

een gemetastaseerd melanoom worden in ieder geval 1 maal in een melanoomcentrum gezien. Als patiënten met een van de nieuwe middelen behandeld gaan worden, gebeurt dat in het melanoomcentrum. Wanneer besloten wordt om een patiënt niet te behandelen met vemurafenib of ipilimumab of als behandeling met een van deze middelen is beëindigd, wordt de patiënt terugverwezen naar het oorspronkelijke ziekenhuis. De melanoomcentra hebben de verplichting tot het bijhouden van het register, ook van de patiënten die niet worden behandeld met vemurafenib en ipilimumab. De andere ziekenhuizen hebben de verplichting om alle patiënten met een gemetastaseerd melanoom in ieder geval 1 maal in het melanoomcentrum te laten zien. Sinds 1 januari 2013 is het beleid zoals omschreven.

MULTIDISCIPLINAIR OVERLEG

De richtlijnwerkgroep vindt dat patiënten met stadium 3- en 4-tumoren in een multidisciplinair overleg besproken moeten worden, óf binnen een aparte multidisciplinaire werkgroep voor melanoompatiënten, óf tijdens de algemene oncologiebespreking nadat een expert in een melanoomcentrum is geraadpleegd. Het doel is tot optimale behandelresultaten te komen en patiënten de mogelijkheid te geven te participeren in klinische trials. Het overleg dient op regelmatige basis, maar tenminste eens in de 2 weken plaats te vinden en daarbij dient altijd een chirurg of oncologisch chirurg en een klinisch internist-oncoloog aanwezig te zijn en bij voorkeur ook een oncologieverpleegkundige of verpleegkundig specialist die als casemanager kan optreden. Het multidisciplinaire overleg vindt bij voorkeur plaats in of met een melanoomcentrum, eventueel via een audio-videoverbinding.

HERSTEL BIJ KANKER

De landelijke richtlijn 'Herstel na kanker' uit 2011 is geïntegreerd in de gereviseerde richtlijn 'Melanoom' in de vorm van een nieuw hoofdstuk met de titel 'Nazorg en nacontrole'. In dit hoofdstuk wordt de aandacht gevestigd op vroege en late gevolgen van behandeling die kunnen optreden tijdens de behandeling of in het eerste jaar daarna. Nazorg start direct na de diagnosestelling en richt zich op vroege opsporing en behandeling van klachten. Het heeft als doel de ziektebelasting van de patiënt te beperken en de kwaliteit van leven te vergroten. Het hoofdstuk adviseert daarnaast over de instructie aan patiënten over zelfdetectie en zelfmanagement en bevat een follow-upschema dat op basis van de beschikbare literatuur werd herzien en dat is afgeslankt ten opzichte van de vorige versie. De richtlijn adviseert om bij patiënten met stadium 1b-tumoren of hoger een nazorgplan op te stellen. Een voorbeeld van een nazorgplan is als bijlage 17 opgenomen in de richtlijn. Het nazorgplan beoogt de

interdisciplinaire overdracht en begeleiding van de patiënt te bevorderen. Patiënten kunnen ter informatie een kopie van het nazorgplan mee naar huis nemen.

IMPLEMENTATIE

Sinds 13 augustus 2012 is de gereviseerde richtlijn 'Melanoom' beschikbaar via www.oncoline.nl/melanoom. Daarnaast heeft de NMW met ondersteuning van IKNL het 'Zorgpad Melanoom' ontwikkeld (zie: http://www.iknl.nl/uploaded/docs/Landelijk/organisatievanzorg/IOZP/IKNLformat_zorgpadmelanoom_def.docx). Samenvattingskaarten van de richtlijn zijn te bestellen op de website van het IKNL (www.iknl.nl). De toepassing van de richtlijn in de klinische praktijk zal geëvalueerd worden in 2014; de resultaten daarvan worden eind 2014 verwacht.

Naast de auteurs droegen de volgende leden van de multidisciplinaire richtlijnwerkgroep bij aan de revisie van de richtlijn:

Dr. C.U. Blank, internist-oncoloog (NKI-AvL, Amsterdam); dr. W.A.M. Blokk, patholoog (UMC St Radboud, Nijmegen); drs. H.J. van Doorne-Nagtegaal, adviseur (IKNL, Leiden); dr. N.A. Gruis, senior onderzoeker (LUMC); H.W.G. Hamelers-Paulus, secretaresse (IKNL, Maastricht); dr. M.C.C.M. Hulshof, radiotherapeut-oncoloog (AMC, Amsterdam); dr. G.A.M. Krekels, dermatoloog (Catharina Ziekenhuis, Eindhoven); I.G.M. Meijer-Vlaskamp, verpleegkundig specialist dermatologie (Ziekenhuisgroep Twente, Almelo); dr. H.J. van der Rhee, dermatoloog (HagaZiekenhuis, Den Haag); A. Verbruggen, patiëntenvertegenwoordiger (Stichting Melanoom, Purmerend).

Belangenconflict: formulieren met belangenverklaringen zijn beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A6136; klik op 'Belangenverstrengeling'). Financiële ondersteuning voor dit artikel: de auteurs ontvingen een onkostenvergoeding van het IKNL voor het opstellen van de richtlijn.

Aanvaard op 25 februari 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6136



KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK

LITERATUUR

- 1 Richtlijn melanoom. Versie 2.0. Utrecht: IKNL; 2012.