

# Richtlijn Melanoom: modulaire revisie 2016

## Guideline Melanoma: modular revision 2016

drs. C.W.J. Ebben<sup>1</sup> en dr. A.H. Brouwers<sup>2</sup>, namens de werkgroep modulaire revisie van de richtlijn Melanoom 2016

### Samenvatting

De richtlijn Melanoom heeft in de periode 2014-2016 een modulaire revisie ondergaan. Voor 3 uitgangsvragen (1. De rol van de <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT-scan in de diagnostiek, 2. De rol van de <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT-scan in de follow-up en 3. De rol/plaats/indicatie van/voor de schildwachtklierprocedure) zijn systematisch literatuuronderzoeken verricht. Voor uitwerking van de uitgangsvraag over de procedure rondom de *BRAF*-genmutatie is gekozen voor een 'consensus-based' aanpak. Deze module beschrijft met name de organisatie van zorg omtrent deze test. De opgestelde conceptmodules voor de onderwerpen 'systemische therapie (ipilimumab)' en 'kosteneffectiviteit van de <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT-scan bij stadium IIIB- en IIIC-patiënten' zijn door de snelle ontwikkelingen op het gebied van de systemische therapie door de werkgroep (vooral nog) niet gepubliceerd.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2016;13:218-20)

### Summary

The guideline Melanoma was modular revised in 2014-2016. For 3 key questions (1. The role of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT at diagnosis, 2. The role of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT in follow-up and 3. The role of the sentinel node biopsy) systematic literature reviews were performed. For the key question about the process of the *BRAF* gene mutation test a consensus based approach was chosen. This module describes the organization of care of this test. The working group decided not to publish the concept modules for the topics 'systemic therapy (ipilimumab)' and 'cost-effectiveness of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT scan in irresectable stage IIIB and IIIC patients', due to the rapid developments in the area of systemic therapy for melanoma.

### Inleiding

Eind 2013 werd door de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) en de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP) het initiatief genomen tot revisie van de richtlijn Melanoom uit 2012. Dit initiatief betrof specifieke onderwerpen die op basis van voortschrijdend inzicht en grotere technische mogelijkheden een potentiële verbetering van de zorg voor patiënten met melanoom betekenen. Voor deze

revisie werd een werkgroep opgericht bestaande uit leden van 6 (wetenschappelijke) verenigingen (zie *Kader*). Patiënteninbreng werd georganiseerd door de patiëntenbeweging Levenmetkanker met afvaardiging aan de werkgroep vanuit de Stichting Melanoom.

### Bespreking inhoud

De rol van de <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT-scan is opgenomen in de module aanvullend onderzoek onder diagnostiek.

<sup>1</sup>senior adviseur oncologische zorg, IKNL en procesbegeleider modulaire revisie richtlijn Melanoom, <sup>2</sup>nucleair geneeskundige, UMC Groningen, en voorzitter werkgroep modulaire revisie richtlijn Melanoom. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. C.W.J. Ebben, afdeling Oncologische Zorg, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), postbus 1281, 6501 BG Nijmegen, tel.: 06 11 79 01 31, e-mailadres k.ebben@iknl.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: deze revisie is gefinancierd door SKMS, NVNG, NVVP en IKNL.

**Trefwoorden:** <sup>18</sup>F-FDG-PET, BRAF, CT, lymfeklierdissectie, metastasen, mutatieanalyse, PET, S100B, schildwachtklierprocedure, systemische therapie, vroegdetectie

**Keywords:** <sup>18</sup>F-FDG-PET, BRAF, CT, early detection, lymph node dissection, metastasis, mutation analysis, PET, S100B, sentinel node procedure, systemic therapy

**Tabel 1.** Aanbevelingen per gereviseerde module richtlijn Melanoom.

# Module	Aanbevelingen
<b>Diagnostiek</b>	
1. Aanvullend onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Er wordt geadviseerd om bij stadium I, II en IIIA geen routinematig aanvullend afbeeldend onderzoek uit te voeren.</li> <li>• Bij pathologisch vergrote lymfeklieren dient bij voorkeur een echografie met (zo nodig) echogeleide punctie te worden uitgevoerd.</li> <li>• Er wordt geadviseerd om bij stadium IIIB, IIIC en IV voor een goede stadiëring een volledig afbeeldend onderzoek van borst, buik en bekken (<sup>18</sup>F-FDG-PET/IdCT gecombineerd met ceCT ) uit te voeren.</li> <li>• De werkgroep is van mening dat het bij hoger stadium (IIIB-IV) melanoom te vroeg is voor routinematig stadiëringsonderzoek met 'whole body'-MRI.</li> </ul>
2. Schildwacht-klierprocedure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Er wordt geadviseerd om geen schildwachtklierprocedure te verrichten bij patiënten met een melanoom stadium IA.</li> <li>• 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.</li> <li>• Er wordt geadviseerd om bij patiënten met een positieve schildwachtklier de potentiële voor- en nadelen van een eventuele aanvullende lymfeklierdissectie te bespreken.</li> </ul>
3. <i>BRAF</i> -mutatie-analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De werkgroep adviseert dat <i>BRAF</i>-genmutatieanalyse (hierna te noemen: <i>BRAF</i>-test) alleen wordt uitgevoerd wanneer op basis van de klinische situatie <i>BRAF</i>-remmers een behandelmogelijkheid zijn. Dit betreft in de praktijk alleen stadium IV en niet of moeilijk te opereren stadium III-melanoompatiënten.</li> <li>• De <i>BRAF</i>-test dient bij voorkeur op een recente dan wel nog aanwezige melanoommetastase te worden bepaald (in verband met tumorheterogeniteit; er kan een discrepantie in mutatiestatus tussen het primaire melanoom en de metastasen zijn. Tevens is de diagnose melanoommetastase op die manier ook altijd histologisch of cytologisch bevestigd).</li> <li>• Het verrichten van een <i>BRAF</i>-test wordt alleen aanbevolen bij metastasen van primaire melanomen van de huid en in beperkte mate bij metastasen van primaire slijmvliesmelanomen. Indien geen mutatie wordt gevonden op grond van locatie van het primaire melanoom en de voorafkans op een <i>BRAF</i>-genmutatie op grond van locatie van het primaire melanoom wel hoog is, kan worden overwogen ander extra melanoomweefsel van dezelfde patiënt te testen. <i>BRAF</i>-testen bij metastasen van primair uvea- of centraalzuwstelselmelanoom zijn niet zinvol en worden niet aanbevolen.</li> <li>• De <i>BRAF</i>-test die wordt gebruikt, dient alle nu bekende en <i>BRAF</i>-remmerresponderende <i>BRAF</i><sup>V600</sup>-mutaties en ook niet-responderende <i>BRAF</i><sup>D594</sup>-mutaties te detecteren, en dient daarnaast het specifieke type mutatie te identificeren (<i>BRAF</i>-mutaties andere dan <i>BRAF</i><sup>V600E</sup> komen tot bij ongeveer 30% van melanomen met <i>BRAF</i>-mutaties voor).</li> <li>• Het verrichten van aanvullende bepalingen, waaronder de <i>NRAS</i>- en <i>KIT</i>-genmutatiestatus, wordt aanbevolen bij melanomen van de huid zonder <i>BRAF</i>-genmutatie, en bij acrolentigineuze en slijmvliesmelanomen, indien er een behandelconsequentie is.</li> <li>• De gebruikte <i>BRAF</i>-test dient gevalideerd te zijn en te worden uitgevoerd door een moleculair diagnostisch laboratorium dat hiertoe is uitgerust, deelneemt aan kwaliteitsronzendingen en daarbij goed scoort, en bij voorkeur verbonden is aan een melanoomcentrum.</li> <li>• Ten behoeve van de nationale registratie dient de uitslag van de moleculaire test de aangetoonde <i>BRAF</i>-genmutatie te specificeren volgens de vigerende HGVS (Human Genome Variation Society) nomenclatuur.</li> <li>• Het is wenselijk dat de uitslag van de <i>BRAF</i>-test binnen 5 dagen na binnenkomst van het tumormateriaal bij het uitvoerende laboratorium bekend is.</li> </ul>
<b>Behandeling</b>	
4. Gemetasteerde ziekte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen aanbevelingen. Voor adviezen over behandeling met systemische therapie wordt verwezen naar de werkafspraken van de internist-oncologen uit de melanoomcentra.</li> </ul>
<b>Follow-up</b>	
5. Diagnostiek regionaal/locoregionaal recidief	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De werkgroep is van mening dat, bij patiënten met in opzet curatief geopereerd stadium III/IV, screening op recidief dient te worden overwogen, en wel bij patiënten die in aanmerking komen voor een vervolgbehandeling (bijvoorbeeld immuuntherapie). Voor deze screening kunnen (seriële) S100B-bepalingen (eventueel aangevuld met LDH) dienen, gevolgd door <sup>18</sup>F-FDG-PET-ceCT bij verdenking op een behandelbaar recidief.</li> </ul>
<b>Kosten(effectiviteit)</b>	
6. Kosten van de <sup>18</sup> F-FDG-PET/CT stadium III B/C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen aanbevelingen (conceptmodule is niet gepubliceerd vanwege het beschikbaar komen van nieuwe systemische middelen. De daarmee gepaard gaande verschuiving in verdeling van de ingezette middelen maakt dat een doorberekening van kosten op dit moment een onjuist beeld geeft van de werkelijk gemaakte kosten.).</li> </ul>

Voor patiënten in de stadia I t/m IIIA wordt geen aanvullend onderzoek aanbevolen en blijven de aanbevelingen opgesteld in 2012 vigerend. Voor patiënten in de stadia IIIB en hoger (primair dan wel recidief) die in aanmerking komen voor in opzet curatieve/lokale behandeling resulteert <sup>18</sup>F-FDG-PET/IdCT (Id='low dose') gecombineerd met ceCT (ce='contrast enhanced') in de meest accurate opsporing van metastasen. Een update voor de module betreffende de schildwacht-klierprocedure is geïnitieerd in verband met de publicatie van de tienjaarsresultaten van de MSLT-I-studie. Deze en overige gevonden studies hebben geleid tot een nuancering in de aanbevelingen. Voor stadium IA wordt geen schildwacht-klierprocedure geadviseerd. Voor stadium IB en hoger wordt geadviseerd een schildwacht-klierprocedure te bespreken om patiënten zo optimaal mogelijk te stadiëren en te informeren over de prognose. Voor patiënten met een positieve schildwacht-klier wordt geadviseerd de potentiële voor- en nadelen van een eventuele aanvullende lymfeklierdissectie te bespreken. Overlevingswinst door een aanvullende lymfeklierdissectie is tot op heden niet aangetoond. In verband met de ontwikkelingen op het gebied van moleculaire diagnostiek is een nieuwe module opgenomen in de richtlijn betreffende de BRAF-genmutatie-analyse. Een test op de aanwezigheid van een BRAF-mutatie bij gemetastaseerd melanoom dient met verstand van zaken op het juiste moment en op het meest geëigende materiaal te worden ingezet, om patiënten optimaal te kunnen selecteren voor behandeling met BRAF-remmers. Het is van belang dat alle betrokkenen in de melanoomzorg goed op de hoogte zijn van de mogelijkheden en beperkingen van de diverse testen. Door de snelle ontwikkelingen op het gebied van systemische therapie voor het gemetastaseerd melanoom heeft de werkgroep besloten de betreffende opgestelde concepttekst niet te publiceren, maar te verwijzen naar een door de internist-oncologen uit de melanoomcentra opgesteld document over behandeling van gemetastaseerd melanoom. Uitwerking van de uitgangsvraag omtrent de rol van de PET/CT-scan in de follow-up heeft geleid tot een nieuwe module in de richtlijn. Screening van asymptomatische patiënten stadium III-IV in follow-up is vooral zinvol indien is aangetoond of tenminste aannemelijk is dat vroegdetectie van een recidief ook leidt tot een betere prognose na behandeling. Een advies/richtlijn berust dan op een afweging van plausibiliteit ('vroegdetectie, dat wil zeggen geringere tumorload bij diagnose recidief, leidt tot beter behandelresultaat') en opbrengst enerzijds, en nadelige effecten van screening anderzijds. Op het laagste niveau van complexiteit is 'opbrengst' van screening: het aantal potentieel behandelbare tumorrecidieven. Nadelen van screening om-

vatten de mate en gevolgen van test fout-positiviteit, psychologische effecten (van fout-positiviteit en langduriger besef van ziekzijn) en kosten. Indien beeldvormend onderzoek wordt geïnitieerd, adviseert de werkgroep <sup>18</sup>F-FDG-PET, gecombineerd met ceCT.

## Conclusie

De modulair gereviseerde multidisciplinaire richtlijn Melanoom bevat nieuwe aanbevelingen gericht op de verdere verbetering van de kwaliteit van zorg voor patiënten met melanoom. De werkgroep onderschrijft de meerwaarde van een continue modulaire update van de richtlijn. De Tumorfocusgroep Melanoom houdt zich momenteel bezig, in afstemming met betrokken wetenschappelijke verenigingen, met het opstellen van een 'onderhoudsplan' voor de richtlijn Melanoom.

## Referentie

De herziene versie van de richtlijn (inclusief bijbehorende referenties en overige onderbouwing) is terug te vinden op Oncoline (<http://www.oncoline.nl/melanoom>) en de Richtlijnen database (<http://richtlijnen-database.nl/richtlijn/melanoom>).

Ontvangen 10 mei 2016; geaccepteerd 12 mei 2016.

### Deelnemende en autoriserende verenigingen

Nederlandse Vereniging van Nucleaire Geneeskunde (NVNG)  
 Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)  
 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)  
 Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)  
 Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)  
 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)  
 Levenmetkanker (vertegenwoordigd door Stichting Melanoom)

### Werkgroepleden/auteurs modulaire revisie richtlijn Melanoom 2016 (in alfabetische volgorde)

Dr. A.C.J. van Akkooi, chirurg-oncoloog, NKI-AVL  
 Mw. dr. E. Bastiaannet, onderzoeker/epidemioloog, LUMC  
 Mw. dr. A.H. Brouwers (voorzitter), nucleair geneeskundige, UMC Groningen  
 Mw. dr. W.A.M. Blokk, patholoog, Radboudumc  
 Mw. dr. A. Fioule-Bruining, radioloog, NKI-AVL  
 Mw. dr. P. Groenen, klinisch moleculair bioloog in de pathologie, Radboudumc  
 Mw. dr. N.A. Gruis, patiëntvertegenwoordiger, Stichting Melanoom  
 Mw. mr. dr. E.R.M. de Haas, dermatoloog, Erasmus MC  
 Prof. dr. H.J. Hoekstra, chirurg-oncoloog, UMC Groningen  
 Prof. dr. O.S. Hoekstra, nucleair geneeskundige, VUmc  
 Prof. dr. W. Mooi, patholoog, VUmc  
 Dr. W. Kruit, internist-oncoloog, Erasmus MC