Oncologisch handboek dermatologie

2016

Van De Voorde Gill

GzA

1-1-2016

[1 Pathologiewerkgroep 3](#_Toc462389605)

[1.1 Doel 3](#_Toc462389606)

[1.2 Samenstelling 3](#_Toc462389607)

[1.3 MOC 3](#_Toc462389608)

[1.3.1 Doel 3](#_Toc462389609)

[1.3.2 Samenstelling MOC 3](#_Toc462389610)

[1.3.3 Frequentie 3](#_Toc462389611)

[1.3.4 Procedure MOC 3](#_Toc462389612)

[1.4 Kankerregistratie 4](#_Toc462389613)

[1.4.1 Incidentiemeting: via MOC 4](#_Toc462389614)

[1.4.2 Opvolging: behandelplan 4](#_Toc462389615)

[1.4.2.1 Indicatoren 4](#_Toc462389616)

[1.4.2.2 Extra registratie-items (op aanraden van de pathologiewerkgroep) 4](#_Toc462389617)

[1.4.2.3 Verwijzingen 4](#_Toc462389618)

[1.4.2.3.1 Externe verwijzingen: 4](#_Toc462389619)

[1.4.2.3.2 Interne verwijzingen: 5](#_Toc462389620)

[1.5 Medische en niet-medische omkadering dermatologische oncologie 5](#_Toc462389621)

[1.5.1 Lijst geneesheren te raadplegen bij medische urgentie: 6](#_Toc462389622)

[1.5.2 Structuur 6](#_Toc462389623)

[1.5.2.1 Hospitalisatieafdelingen 6](#_Toc462389624)

[1.5.2.2 Daghospitalisatieafdeling 6](#_Toc462389625)

[2 Multidisciplinair handboek: diagnose- en behandelingsprotocols 7](#_Toc462389626)

[2.1 Maligne melanoma van de huid 7](#_Toc462389627)

[2.1.1 Risico 7](#_Toc462389628)

[2.1.2 Anamnese 7](#_Toc462389629)

[2.1.3 Klinisch onderzoek 7](#_Toc462389630)

[2.1.3.1 Dermatoscopie 7](#_Toc462389631)

[2.1.3.1.1 Melanocytair versus niet melanocytair 8](#_Toc462389632)

[2.1.3.1.2 Differentiëren tussen goedaardige en kwaadaardige pigmentcelletsels 9](#_Toc462389633)

[2.1.3.1.3 Conclusie 10](#_Toc462389634)

[2.1.4 Diagnose 10](#_Toc462389635)

[2.1.4.1 Diagnostische excisie 10](#_Toc462389636)

[2.1.4.2 Histologie 10](#_Toc462389637)

[2.1.4.2.1 Het maligne melanoom van de huid: pathologische anatomie 10](#_Toc462389638)

[2.1.4.2.2 Locoregionale ziekte en lokaal recidief 15](#_Toc462389639)

[2.1.5 Staging 16](#_Toc462389640)

[2.1.6 Behandeling 16](#_Toc462389641)

[2.1.6.1 Heelkunde 17](#_Toc462389642)

[2.1.6.1.1 Diagnostische excisie (zie 2.1.4.1) 17](#_Toc462389643)

[2.1.6.1.2 Therapeutische re-excisie 17](#_Toc462389644)

[2.1.6.1.3 Locoregionale ziekte en lokaal recidief 19](#_Toc462389645)

[2.1.6.1.4 Systemische ziekte 20](#_Toc462389646)

[2.1.6.2 Radiotherapie 21](#_Toc462389647)

[2.1.6.2.1 Radiotherapie in curatieve setting 21](#_Toc462389648)

[2.1.6.2.2 Radiotherapie in adjuvante setting 21](#_Toc462389649)

[2.1.6.2.3 Radiotherapie in palliatieve setting 21](#_Toc462389650)

[2.1.6.3 Algemene behandeling: Chemotherapie / Targeted Therapie / Immuuntherapie 21](#_Toc462389651)

[2.1.6.3.1 Adjuvante setting 21](#_Toc462389652)

[2.1.6.3.2 Palliatieve setting 22](#_Toc462389653)

[2.1.7 Follow up 23](#_Toc462389654)

[2.2 Het basocellulair carcinoom 24](#_Toc462389655)

[2.2.1 Diagnose 24](#_Toc462389656)

[2.2.2 Therapie 24](#_Toc462389657)

[2.2.2.1 Chirurgie 25](#_Toc462389658)

[2.2.2.2 Radiotherapie: 25](#_Toc462389659)

[2.2.2.2.1 Radiotherapie in curatieve setting 25](#_Toc462389660)

[2.2.2.2.2 Radiotherapie in adjuvante setting 25](#_Toc462389661)

[2.2.2.2.3 Radiotherapie in palliatieve setting 25](#_Toc462389662)

[2.2.2.3 Cryotherapie: 25](#_Toc462389663)

[2.2.2.4 Lokale chemotherapie: 25](#_Toc462389664)

[2.2.2.5 Lokale immunotherapie: 25](#_Toc462389665)

[2.2.2.6 Photodynamische therapie 25](#_Toc462389666)

[2.2.2.7 Hedgehog pathway inhibitoren 26](#_Toc462389667)

[2.2.3 Follow-up 26](#_Toc462389668)

[2.3 Het plaveiselcelcarcinoom 26](#_Toc462389669)

[2.3.1 Diagnose 26](#_Toc462389670)

[2.3.2 Staging 29](#_Toc462389671)

[2.3.3 Therapie 30](#_Toc462389672)

[2.3.3.1 Chirurgie 30](#_Toc462389673)

[2.3.3.2 Radiotherapie: 30](#_Toc462389674)

[2.3.3.2.1 Radiotherapie in curatieve setting 30](#_Toc462389675)

[2.3.3.2.2 Radiotherapie in adjuvante setting 30](#_Toc462389676)

[2.3.3.2.3 Radiotherapie in palliatieve setting 30](#_Toc462389677)

[2.3.3.3 Transplantatie/ immuungecompromitteerde patiënt 31](#_Toc462389678)

[2.3.3.4 Algemene therapie in palliatieve setting: 31](#_Toc462389679)

[2.3.4 Follow-up 31](#_Toc462389680)

[3 Bibliography 32](#_Toc462389681)

# Pathologiewerkgroep

## Doel

Bijdrage tot het structureren van het zorgprogramma oncologie van het AZ Sint-Augustinus, met inbegrip van samenwerkingsafspraken, kankerregistratie en evaluering/verbetering van dit zorgprogramma

## Samenstelling

Dr. A. Rutten

Dr. C. De Pooter

Dr .H. Rens

Dr. L. Blindeman

Dr. C. Coenen

Dr. N. Verhelle

Dr. K. Spaepen

Dr. M. Huyghe

Dr. Ph. Boons

Dr. C. Colpaert

Dr. M. Luijks

Dr. A. Bernaerts

Dr. A. Schoofs

Dr. A. Verbist

Dr. P. De Merlier

Dr. T. Roelandt

Dr. S. Rombouts

Dr. D. Reynders

Dr. H. Vansteenland

Dr. P. Cools

Geert Torney

Coördinator pathologiewerkgroep: Dr. L. Blindeman

## MOC

### Doel

1. Het multidisciplinair bespreken van het meest optimale behandelings- en verzorgingsplan conform de richtlijnen van het oncologisch handboek.
2. Het vervolledigen van de kankerregistratie.

### Samenstelling MOC

De leden van de pathologiewerkgroep + vervangers (vide infra)

### Frequentie

Wekelijks op vrijdag van 12.30 tot 13.00 uur.

### Procedure MOC

Coördinator: Dr. L. Bindeman

Alle patiënten met een dermatologisch oncologisch probleem worden in het MOC besproken. Om zulk een volledige inventarisatie te bekomen worden alle pathologieverslagen door de patholoog-anatoom ook naar de cel “kankerregistratie” gestuurd. De coördinator van het MOC ontvangt via deze cel voor de vergadering een planning van te bespreken patiënten (nieuwe patiënten: na diagnostiek of heelkunde; gekende patiënten: in follow-up om de registratie te vervolledigen (minstens 1x per jaar)). De huisartsen van deze patiënten worden automatisch op de hoogte gebracht van plaats en tijdstip van bespreking van hun patiënt(en). (Procedure in voorbereiding in de werkgroep kankerregistratie)

Een vertegenwoordiger van het secretariaat van de cel kankerregistratie is aanwezig tijdens de MOC-vergadering om de werkdocumenten te beheren (kankerregistratieformulier, registratie deelnemende geneesheren, voorschrift MOC voor mutualiteit, brief huisarts, brief patiënt, publicatie MOC-verslag in C2M). (Procedure in voorbereiding in de werkgroep kankerregistratie)

De kankerregistratie omvat a) incidentiemeting en b) registratie van indicatoren van belang voor de evaluering van kwaliteit van behandeling en follow-up (bijvoorbeeld belangrijke verwikkelingen van heelkunde, radiotherapie of chemotherapie). Deze indicatoren worden bij de desbetreffende specifieke pathologie in het handboek vermeld en worden doorgegeven aan de werkgroep kankerregistratie.

## Kankerregistratie

### Incidentiemeting: via MOC

### Opvolging: behandelplan

#### Indicatoren

* verwijzing gebruikte richtlijn
* verantwoording afwijking
* follow-up plan
* bijwerkingen
* ziektevrije overleving
* overleving

#### Extra registratie-items (op aanraden van de pathologiewerkgroep)

* tijd tussen diagnose en definitieve behandeling (kwaliteitsindicator)
* tumorvrije snijranden (kwaliteitsindicator)
* tijdstip locaal recidief (kwaliteitsindicator)
* huidtype/zonbelasting
* familiale belasting
* andere maligniteiten in persoonlijke voorgeschiedenis

#### Verwijzingen

##### Externe verwijzingen:

**A) Totale lichaamsbestraling
Centrum:** UZ Leuven
**Verantwoordelijke:** Prof. W. Van den Bogaert

**B)** **Geïsoleerde lidmaatperfusie
Centrum**: UZ Leuven
**Verantwoordelijke:** Prof. M. Stas

**C) Immunotherapie
Centrum:** UCL
**Verantwoordelijke:** Prof. Th. Boon

**D) Gespecialiseerde anatoom-pathologische diagnostiek
Centrum:** VU Medisch Centrum Amsterdam
**Verantwoordelijke**: Prof. WJ Mooi

##### Interne verwijzingen:

1. **Schildwachtlymfeknoopprocedure:
Dienst:** Heelkunde
**Verantwoordelijke:** (SA) Dr. M. Huyghe, Dr. C. Coenen , (SV/SJ) Dr. P. Cools, Dr. H. Vansteenland
**Dienst: Pathologische Anatomie**
**Verantwoordelijke:** Dr. C. Colpaert
2. **Moleculaire diagnostiek**

Laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie GZA

Voor de overige interne verwijzingen: zie medische en niet-medische omkadering

## Medische en niet-medische omkadering dermatologische oncologie

* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst inwendige geneeskunde –medische oncologie

Dr. L. Dirix

Dr A Rutten

* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst dermatologie:

Dr. H. Rens

Dr. L. Blindeman

Dr. A. Schoofs

Dr. S. Rombouts

Dr. P. De Merlier

Dr. T. Roelandt

* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst radiotherapie:

Dr. C. De Pooter

Dr. J-L. Dugardyn

* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst algemene heelkunde:

Dr. M. Huyghe

Dr. P. Leyman

Dr. F. Vanden Borre

Dr. P. Boons

Dr. D. Reynders

Dr. P. Cools

Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst reconstructieve heelkunde:
Dr. C. Coenen

Dr. N. Verhelle

Dr. F. Van Genechten

Dr. R. Van Look

Dr. L. Vanrenterghem

Dr. A. Verbist

Dr. H. Vansteenland

* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst pathologische anatomie:

Dr. C. Colpaert

Dr. M. Luijks (vervangend)

* Geneesheer-specialist van de dienst medische beeldvorming:
Dr. A. Bernaerts
* Geneesheer-specialist van de dienst nucleaire geneeskunde:

Dr. Ph. Homans
Dr. G. Eggenstein (vervangend)

* Geneesheer-specialist van de dienst neurochirurgie:

Dr. D. Berghmans

* Psychosociale ondersteuning:
	+ klinisch psycholoog: Olivia Serruys, Ellen Verhaegen
	+ sociaal werker: Annelore Gabriel, Karen Moerman
	+ psychiater:Dr. M. Peeters
	+ pijntherapie:Dr. E. Vanduynhoven
	+ palliatie: Dr. B. Van den Eynden

### Lijst geneesheren te raadplegen bij medische urgentie:

Dr. H. Rens

Dr. L. Blindeman

Dr. L. Dirix

Dr. A. Rutten

Dr. M. Huyghe

Dr. P. Boons

Dr. C. De Pooter

Dr. J.L. Dugardyn

Drs. J. Raemaekers en Van Leemput (Intensieve Zorg)

Dr. R. de Soir (Spoed)

###  Structuur

####  Hospitalisatieafdelingen

- verpleegafdeling 401

- verpleegafdeling 407

- Verpleegafdeling 411

- verpleegafdeling D14

- verpleegafdeling C1

####  Daghospitalisatieafdeling

- Oncologisch dagziekenhuis (Oosterveld)

- CDC (chirurgisch dagziekenhuis)

# Multidisciplinair handboek: diagnose- en behandelingsprotocols

Diagnose- en behandelingsprotocols**:**

Incidentie en risicofactoren / dossiergegevens en klinische stadiëring / TNM / Pathologische Anatomie/ Heelkunde / Adjuverende behandeling / gemetastaseerde ziekte / FU na primaire behandeling met curatieve intentie / lokaal recidief / specifieke tumoren en problemen / moleculaire diagnostiek / klinische studies.

De huidlymfomen worden besproken in het handboek hemato-oncologie

## Maligne melanoma van de huid

Lifetime risk voor ontwikkelen van een huidtumor: 1/6 belgen waarvan 10% melanoma

### Risico

Verhoogd risico bij :

1) Continu veranderende nevus : ABCD (E) F

2) Voorgeschiedenis : familiaal/ persoonlijk van dysplasie of melanoma

3) De aanwezigheid van meer dan 100 gewone verworven nevi

4) Congenitale nevus (small, medium, giant)

4) Huidtype I en II

5) Herhaaldelijk zonnebrand in de kinderjaren, zonnebankgebruik bij mensen jonger dan 35 jaar.

6) Immuunsuppressieve toestanden.

### Anamnese

Belangrijke factoren :

Hoe lang staat het huidletsel er ?

Is het snelgroeiend ?

Is het veranderd van vorm, grootte, kleur ?

Heeft het gebloed? Constant jeuken ?

Persoonlijk / familiaal de aanwezigheid van dysplastische naevi syndroom of andere huidtumoren?

Beroep ? Blootstelling ?

PUVA ?

Medicatie?

### Klinisch onderzoek

Algemeen

Huidtype

Al/dan niet meer dan 100 naevi

ABCDEF

Zonneschade: lentigo’s, aktinische keratosis, …

#### Dermatoscopie

Doel is de betrouwbaarheid van de klinische diagnose van gepigmenteerde letsels verhogen :

I) Melanocytair versus niet melanocytair letsel.

II)Goedaardige versus kwaadaardige melanocytaire letsels.

Dermatoscoop is een microscoop met vergrotingsfactor 10, een draagglaasje en een halogene bron. Een druppel olie, ethanol 70% of H20 wordt aangebracht op het te onderzoeken huidletsel. Dermatoscoop wordt gedrukt op het te onderzoeken huidletsel en alzo wordt er minder licht gereflecteerd t.h.v. de huid zodat een groter gedeelte van de lichtbundel de huid kan penetreren. Stratum corneum wordt translucent en alzo kunnen verschillende structuren en kleuren worden waargenomen tot in de dermis (met het blote oog niet zichtbaar).

##### Melanocytair versus niet melanocytair

1. Criteria voor een melanocytair letsel :

1) Pigmentnetwerk

2) globulen

3)Branched streaks

4) structuurloze zone

Histologische overeenkomst met dermatoscopisch beeld bij melanocytaire letsels

* + Pigmentnetwerk : Netwerk zelf : superpositie van melanine in keratinocyten t.h.v.van de rete ridges. Openingen van het netwerk : minder gepigmenteerde/dunnere laag keratinocyten boven de toppen van de dermale papillen.
	+ Geaggregeerde globulen : Zwaar gepigmenteerde nesten melanocyten laag in het epiderm en oppervlakkig derm.
	+ Branched streaks : Confluerende junctionele melanocyten.
	+ Homogene blauwe pigmentatie : sterk gepigmenterde melanocyten diep in de dermis.
	+ Parallel patroon : ophoping pigment in de groeven tussen de dermale papillen.)

Uitzonderingen op dermatoscopisch beeld bij melanocytaire letsels

* Pigmentnetwerk kan voorkomen bij niet melanocytaire letsels nl dermatofibroom en verruca seborroïca
* Homogene blauwe pigmentatie : haemangioom, BSC, intradermale melanoom)
1. Criteria voor niet- melanocytaire letsels :
* Verruca seborrhoïca :
	+ comedo like openingen
	+ milia like cysten
	+ fingerprint like structures
	+ brain like appearance
	+ hairpin like vessels
* Gepigmenteerd BSC :
	+ mapleleaf-like area’s
	+ blue –gray ovoid nests and globules
	+ spoke wheel areas
	+ Arborizing vessels
	+ ulceratie
* Vasculair letsel :
	+ red-blue lacuna’s
	+ red-black homogenous area’s
* Vasculaire criteria voor niet gepigmenteerde letsels
	+ hairpinlike : keratoacanthoma / spino
	+ glomerulair : bowen
	+ stringlike : clearcell acanthoma
	+ strawberry : aktinische keratosis
* Vasculaire criteria voor melanocytaire letsels
	+ Comma like vessels = dermale naevi
	+ Dotted vessels : spitz naevus
	+ Irregular vessels : amelanotisch of hypomelanotisch melanoma
* NONE : afwezigheid van alle dermatoscopische criteria suggereert een melanocytair letsel

##### Differentiëren tussen goedaardige en kwaadaardige pigmentcelletsels

***ABCD regel***

* + **A**symmetrie in 1 as score 1,3 en in 2 assen score 2,6
	+ **B**order : 8 segmenten x 0,1
	+ **C**olor : lichtbruin, donkerbruin, zwart, rood, blauw, wit : per kleur score 0,5
	+ **D**ifferential structures : netwerk, branched streaks, globules, dots, structuurloze zone : per structuur score 0,5

Total score < 4,75 : mogelijks benigne

4,8-5,45 : mogelijks dysplastisch

> 5,45 : mogelijks maligne melanoma

###### Lokalisatie afhankelijke kenmerken bij kwaadaardige pigmentcelletsels : gelaat

Gelaat heeft geen gewoon netwerk gezien geen rete ridge pattern.

Dunne huid : bloedvat en granulatie gemakkelijk zichtbaar

Pseudonetwerk door follikelopeningen

Algorythme

1. Lentigo : pseudonetwerk, annulaire openingen, fingerprint, moth eaten appearance
2. Seborroïsche keratosis : comedo like, milia like, cerebriform, fat finger
3. Lentigo maligna, lentigo maligna melanoma : annulair- granulair patroon, asymmetrische follikel openingen , rhomboïdale structuren

*(StolzW, Schiffner R, Burgdorf WH. Dermatoscopie for facial pigmented skin lesions . Clinic Dermatol 2002, 20: 276-278)*

###### Lokalisatie afhankelijke kenmerken bij pigmentcelletsels : acraal

* Goedaardig acraal melanocytair letsels
	+ Parallel –furrow patroon : pigmentatie langsheen de groeven
	+ Lattice-like patroon : pigmentatie die de oppervlakkige groeven volgt en kruist
	+ Fibilar = Fibrillar patroon : talrijke gepigmenteerde filamenten , loodrecht op de groeven
* Kwaadaardige acrale melanocytaire letsels nl in situ maligne melanoma
	+ Parallel ridge pattern : (gepigmenteerde melanocyten die uitbreiden naar de toppen van de dermale papillen).

Algorythme

Parallel ridge like pattern : BIOPSIE

Parallel latice like pattern / not typical regular fibrillar pattern, not typical furrow like pattern :

> 7mm : BIOPSIE

< of = 7mm : co 1 à 2x/jaar

Arch dermatol 2011, 147 : 742

###### Crystalline structuren

Aanwezig in huidletsels met gestegen aantal collageen : dermaal fibroma, litteken en melanoom in regressie met dermale fibrosis.

Aanwezig in invasief melanoma in 84%.

*(Balagula et al JAAD 2012; 67 : 194 , 1-8)*

###### Spitz naevus

* Reticulaire depigmentatie , reversed netwerk
* Vasculaire dots
* grijs pigment
* starbust sign
* dots, globuli

Alle spitzoïde naevi moeten worden geëxciseerd , uitgezonderd bleke papels in het gelaat bij het kind

##### Conclusie

Dermatoscopie is een hulpmiddel bij

* DD tussen melanocytaire en niet-melanocytaire huidletsels
* DD benigne- verdacht – maligne huidletsel
* bevestiging klinisch/macroscopisch verdacht letsel tot excisiebiopsie of optimale localisatie van incisiebiopsie

Doch

* zekerheidsdiagnose blijft histologisch
* Correcte interpretatie vergt een goede kennis van de dermatoscopie
* Dermatoscopische evaluatie staat niet op zichzelf : klinisch onderzoek en anamnese maken deel van de algemene evaluatie van pigmentletsels

### Diagnose

#### Diagnostische excisie

Excisie-biopsie geniet de voorkeur bij een huidletsel verdacht op melanoom. Enkel omwille van esthetiek of functie, kan een incisiebiopsie gebeuren.

Aandacht voor volgende factoren :

* + **anesthesie** : bij lokale anesthesie infiltratie ruim rondom afwijking (field-block anesthesie) **richting van excisie** : ellipsvormig in richting van het regionale klierstation. Richting vlgs lengterichting van de extremiteiten (uitz : thv gewrichten)
	+ marge omgevende huid : 2 mm
	+ diepte excisie : tot in subcutis
	+ **ondermijnen** : ondermijnen wondranden dient vermeden
	+ **primair melanoom met verdenking op meta’s** : idem benadering. Eventueel biopsie van satellietletsels, of van in transit letsels.
	+ **Sluiten van de huid** : met fijne afzonderlijke punten (ifv re-excisie), of met intradermo-hechting

Het aanvraagformulier vermeldt de lokalisatie, de klinische diagnose, summiere beschrijving van het letsel, aard van de ingreep, de excisiemarge, tekening met plaats van markering, vraagstelling

#### Histologie

##### Het maligne melanoom van de huid: pathologische anatomie

Dit hoofdstuk is gebaseerd op de meest recente (juni 2012) versie (3.2.0.0) van het CAP (College of American Pathologists) protocol, op de 7de uitgave van AJCC/UICC TNM en op de geldende procedures in het Laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie GZA. De ‘Gids voor aanvragers’ van het laboratorium bevat aanvullende belangrijke informatie en is consulteerbaar op de webstek van GZA Ziekenhuizen.

**Pathologisch onderzoek is van belang bij:**1. gelokaliseerde ziekte:
1.1. pathologisch onderzoek diagnostische excisie
1.2. pathologisch onderzoek schildwachtlymfeknoop
1.3. pathologisch onderzoek re-excisiepreparaat

2. locoregionale ziekte en lokaal recidief:
2.1. pathologisch onderzoek lymfeknoopdissectiepreparaten

3. systemische ziekte:
3.1. cytopathologisch onderzoek ter bevestiging van metastatische laesie
3.2. pathologisch onderzoek metastasectomiepreparaten

###### Gelokaliseerde ziekte

Elke verwijderde gepigmenteerde huidlaesie moet ingestuurd worden voor histopathologische onderzoek.
(in 0,5 % van klinisch niet verdachte verwijderde huidlaesies luidt de diagnose maligne melanoom)

***Pathologisch onderzoek diagnostische excisie***

*Te vermelden klinische inlichtingen op aanvraagformulier pathologie*

* Patiëntgegevens
* plaats laesie (tekening)
* aard van de ingreep (liefst excisiebiopten: laat toe de gehele laesie histopathologisch te beoordelen (dikte!), vermijdt contaminatie door in de laesie te snijden)
* oriëntatie laesie (tekening in overeenkomst met de markeerdraden in excisiepreparaat)
* gemeten excisiemarge in millimeters
* twijfel benigniteit (j/n) en zo ja, waarom
* vraagstelling

*Weefselverwerking*

* Macroscopische beschrijving:
grootte preparaat (3 afmetingen), grootte laesie (opp.: 2 afmetingen en eventueel diepte na lamelleren), afstand laesie tot verschillende snijvlakken, uitzicht laesie (vooral “ulceratie of niet” is belangrijk gezien sterke prognostische waarde, verder: verruceus, nodulair, sessiel, pigmentatie of niet, halo, satellietlaesies, littekenvorming), grens: onregelmatig of scherp begrensd.
* Huidbiopsiepreparaten worden steeds *in toto* verwerkt:
Steeds inkten van chirurgische snijvlakken en inbedden met behoud van oriëntatie-informatie.

Diagnostische/prognostische aanvullende onderzoeken: Histochemie: melaninekleuring (Fontana); Immuunhistochemie: S100, MAA(HMB45), MelanA, Ki67

*Verslaglegging*

Het besluit van het verslag van de patholoog-anatoom verschaft de clinicus informatie nodig voor de keuze van het beleid.

Essentiële elementen van het pathologisch-anatomisch verslag zijn:

* anatomische localisatie
* aard ingreep
* macroscopische tumorgrootte
* macroscopisch zichtbare satellietnoduli
* excisiemarges voor invasief melanoom en voor in situ melanoom component (vermelding van afwezigheid van oriëntatie zo nodig)
* histologisch type melanoom (zie lager)
* Breslow-diktemeting in mm tot op een tiende van een mm nauwkeurig (vanaf granulaire laag of ulcusbodem; indien melanoom reikt tot in de basis van de biopsie, vermelden “tenminste x mm”)
* invasieniveau volgens Clark:
	+ I melanoma in situ
	+ II melanoma in papillaire derm zonder opvulling of expansie van papillaire derm
	+ III melanoma in papillaire derm met opvulling of expansie van papillaire derm
	+ IV melanoma in reticulaire derm
	+ V melanoma in hypoderm
* aanwezigheid/afwezigheid van ulceratie
* mitotische activiteit: kleiner dan 1/mm2 of aantal mitosen per mm2
* aanwezigheid/afwezigheid van microsatellietlaesies (microscopisch vastgestelde tumornesten groter dan 0,05 mm doormeter gelegen in reticulair derm, hypoderm of in vaten gescheiden van de primaire tumor door minstens 0,3 mm normaal weefsel op de weefselsnede gebruikt voor Breslow meting.
* aanwezig/afwezigheid van regressie
* lymfovasculaire invasie
* perineurale invasie
* Opmerking: in het kader van klinische studies kan het vermelden van aanvullende informatie, eventueel na uitvoeren van aanvullende onderzoeken, vereist zijn. Te overleggen met de oncoloog.



*Histopathologische subtypes*

* Melanoom  *in situ* (SSM, LMM en ALM zonder (micro)invasie) (Lentigo maligna is per definitie *in situ*. Wel expliciet *in situ* melanoom te vermelden!)
* Maligne melanoom NOS (zonder bijkomende specifiëring)
* Superficieel spreidend melanoom (met microinvasie of verticale groei)
* Nodulair melanoom (geen oppervlakkig spreidende component)
* Lentigo maligna melanoma\*
* Acraal lentigineus melanoom\*
* Desmoplastisch melanoom en desmoplastisch neurotropisch melanoom\*
* Maligne melanoom ontstaan in blauwe naevus
* Maligne melanoom ontstaan in een grote congenitale naevus
* Melanoma bij kinderen
* Nevoid melanoma
* Andere

\* opmerking: deze subtypes kunnen een ander verloop hebben dan aangegeven door de TNM-stadiëring.
Een expert in de diagnostiek van melanocytaire tumoren wordt geraadpleegd bij twijfel aan de pathologische diagnose.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| T-classificatie | Diepte | Ulceratie/mitosen | stadium | T | N | M |
| Tis (in situ) |   |   |   |   | N0 |   |
| T1 | <= 1.0 mm | a: zonder ulceratie of mitosen <1mm²b: met ulceratie of mitosen >= 1mm² | IAIB | T1aT1b | N0 |   |
| T2 | 1.01 - 2.0 mm | a: zonder ulceratieb: met ulceratie | IBIIA | T2aT2b | N0 |   |
| T3 | 2.01- 4.0 mm | a: zonder ulceratieb: met ulceratie | IIAIIB | T3aT3b | N0 |   |
| T4 | > 4mm | a: zonder ulceratieb: met ulceratie | IIBIIC | T4aT4b | N0 |   |
| N-classificatie |   |   |   |   |   |   |
| N1 | 1 lymfeklier | a: micrometastaseb: macrometastase | IIIA | T1-4aT1-4a | N1aN1b |   |
| N2 | 2-3 lymfeklieren | a: micrometastaseb: macrometastasec: in transit metastase/satelliet micrometastase zonder klierinvasie (op APD) | IIIB | T1-4bT1-4bT1-4aT1-4aT1-4a/b | N1aN2aN1bN2bN2c |   |
| N3 | - >= 4  of  fusie van klieren-in transit metas/ satelliet  micrometas met klierinvasie |   | IIIC | T1-4bT1-4bAlle T | N2bN2bN3 |   |
| M-classificatie | Plaats | LDH serumgehalte |    IV  |   Alle TAlle NAlle M |
| M1a | Cutane metas op afstand Subcutane of lymfekliermeta | Normaal |
| M1b | Longmetastasen | Normaal |
| M1c | Alle andere metastasen van ingewanden of alle andere metastasen op afstand  | NormaalVerhoogd  |

*Prognostische factoren gelokaliseerde ziekte*

Breslow dikte geeft de prognose nauwkeuriger weer dan het niveau van invasie (Clark).
De overlevingskansen voor patiënten met een geulcereerd melanoom zijn te vergelijken met de overlevingskansen van een patiënt met een niet-geulcereerd melanoom van een hoger T-stadium.
Minder belangrijk maar significant: leeftijd, localisatie, niveau, geslacht, aantal mitosen.

*Nieuwe concepten*

MIN-laesie: melanocytaire intra-epitheliale dysplasie (dysplastische naevus en *in situ* melanoom)

***Pathologisch onderzoek van de schildwachtlymfeknoop (SWK)***

Hoog percentage vals-negatieve schildwachtknopen (tot ongeveer 25%, afhankelijk van de studie). Prognostische waarde duidelijk. Therapeutische implicaties onduidelijk.

*Vriescoupeonderzoek*

Contra-indicatie omwille van beperkte gevoeligheid (40-60%) en het aanzienlijke materiaalverlies. Deppreparaten zijn ook weinig gevoelig.

###### Weefselverwerking

###### De schildwachtlymfeknopen (SWK) worden verwerkt volgens het GZA werkvoorschrift ‘Schildwachtlymfeknoop maligne melanoom’.

1. Patholoog snijdt de SWK in schijven van maximaal 0,3 centimeter. Omgevende vetweefsel wordt in de mate van het mogelijke verwijderd

2. Er wordt van elke blok 1 paraffinecoupe voor HE-kleuring vervaardigd en afgegeven.

3. Indien geen tumor in deze paraffinecoupes vraagt de patholoog diepere coupes op 5 niveaus telkens op 50 micron van elkaar. Van elk niveau wordt een coupe HE gekleurd en wordt 1 reserve coupe op SUPERFROST + glaasjes opgevangen voor latere immuunhistochemie.

4. Immuunhistochemie voor S 100, NKIC3, MAA en Melan A wordt uitgevoerd op de door de patholoog aangeduide de coupes (1 coupe per antilichaam)

*Verslaglegging* *(TNM,* 7de uitgave van AJCC/UICC*) zie onder 2.1.3.*

*Nieuwe concepten*

RT-PCR detectie van mRNA van melanocytaire differentiatiegenen in schildwachtknopen: cave vals-positiviteit door naevuscellen, weefsel benut voor PCR is verloren voor microscopische evaluatie.

***Pathologisch onderzoek re-excisiepreparaat***

*Te vermelden klinische inlichtingen op aanvraagformulier pathologie*

**Indien het diagnostisch pathologisch onderzoek niet in GZA gebeurd is, dient de chirurg te vermelden waar (ziekenhuis of onafhankelijk laboratorium pathologie) dit wel gebeurd is, zodat het verslag, en zo nodig de weefselsneden en de blokken, opgevraagd kunnen worden.**

Verder:
- patiëntgegevens
- resultaat diagnostische excisie en/of vermelding betrokken pathologie-labo (zie hierboven)
- plaats laesie (tekening)
- aard van de ingreep
- oriëntatie laesie (tekening in overeenkomst met de markeerdraden in excisiepreparaat)
- gemeten excisiemarge in millimeters
- vraagstelling

*Weefselverwerking*

* Macroscopische beschrijving:
* plaats (t.o.v. oriëntatiemarkeringen) en afmetingen van het litteken
* afstand van litteken tot snijvlakken (zowel aan het oppervlak als in de diepte)
* afwijkingen van huid en subcutis (en hun relatie tot het litteken en de snijranden)
* Versnijden:Lamellatie in schijven van 2 tot 3 mm dwars op de huid ter inspectie van abnormale haarden. Het litteken wordt volledig ingebed; indien dit echter meer dan 10 paraffineblokken vereist, worden de schijven van het litteken alternerend wel en niet ingebed. Haardvormige afwijkingen worden altijd ingebed.
Indien irradicaliteit of twijfel aan radicaliteit: alle snijranden (ook bodem) inbedden en litteken volledig inbedden, met onderverdeling.

*Verslaglegging*

Het besluit van het verslag van de patholoog-anatoom bevat:

* de localisatie van de re-excisie
* de eventuele aanwezigheid van resterend melanoomweefsel
* de plaats van dit residu (afstand tot snijvlakken) (definitie satellietmetastase tot 2 cm van het primaire melanoom; definitie *in-transit* metastase > 2cm verwijderd, maar voor het eerste regionale lymfeklierstation: belangrijk voor N2- en N3-stadium)
* de aan- of afwezigheid van melanoomcellen in de verschillende snijvlakken.

##### Locoregionale ziekte en lokaal recidief

Het bevestigen van de diagnose dmv pathologisch onderzoek is wenselijk indien een ingrijpende behandeling wordt overwogen.

###### Pathologisch onderzoek lymfeknoopdissectiepreparaten

**Indien het diagnostisch pathologisch onderzoek niet in GZA gebeurd is, dient de chirurg te vermelden waar (ziekenhuis of onafhankelijk laboratorium pathologie) dit wel gebeurd is, zodat het verslag, en zo nodig de weefselsneden en de blokken, opgevraagd kunnen worden.**

*Te vermelden klinische inlichtingen op aanvraagformulier pathologie*

* hals-, oksel- of lieslymfeknoop (LN)dissectiepreparaat
* markering verschillende regio’s van het preparaat en benoemen van de regio’s
* aanduiding meest distale klier
* vermelding topografische indeling (tekening zo nodig)

*Weefselverwerking*

* Macroscopische beschrijving:
Inkten van het preparaat is wenselijk.
Elke LN (per regio) wordt volledig ingebed, tenzij er een evidente metastase is (in LN of vetweefsel): diameter van de metastase meten en één snede inbedden.
Best één blok per regio en aantal LN per regio noteren.
Aangetast lijkende LN op minder dan 3mm van een snijvlak afzonderlijk vermelden.
* Microscopisch onderzoek:
Letten op kapseldoorbraak en extranodale tumorgroei.
Immuunhistochemisch onderzoek bij twijfel.

*Verslaglegging*

Het besluit van het verslag van de patholoog-anatoom bevat:

* aard van het lymfeklierdissectiepreparaat
* het aantal aangetaste en het totaal aantal onderzochte lymfeklieren, opgesplitst per regio
* aanwezigheid of afwezigheid van kapseldoorbraak en/of extranodale tumorgroei
* status van de snijvlakken

*N-categorie (TNM,* 7de uitgave van AJCC/UICC*)*

De N-stadia zijn gebaseerd op het aantal aangetaste regionale LN en de hoeveelheid tumor (microscopisch of macroscopisch). De grootte van de metastasen bepaalt het N-stadium niet.
“Microscopisch” betekent niet klinisch of radiologisch waarneembaar.
“Regionaal” betekent 1 LN station of 2 aanpalende LNstations (bijv. de combinaties van femoraal/iliacaal, axillair/supraclaviculair, cervicaal/supraclaviculair, axillair/femoraal, **maar ook** bilateraal axillair of bilateraal femoraal)

**NX** regionale lymfeklieren kunnen niet beoordeeld worden
**N0** geen regionale lymfekliermetastasen
**N1** metastase(n) in **1 regionale LN**
**N1a** klinisch niet te detecteren (microscopische) metastase(n)
**N1b** klinisch te detecteren (macroscopische) metastase(n)
**N2** metastasen in **2 tot 3 regionale LN** of intralymfatische regionale metastasen (**satelliet of *in-transit***) onder LNmetastasen
**N2a** klinisch niet te detecteren (microscopische) metastasen
**N2b** klinisch te detecteren (macroscopische) metastasen
**N2c** satelliet of *in-transit* metastasen zonder LNmetastasen
**N3** metastasen in **4 of meer regionale lymfeklieren**, of een tumorpakket van **aangetaste en verkleefde lymfeklieren**, of **satelliet of *in-transit*** **metastasen in combinatie met regionale LNmetastasen**

### Staging

**Melanoma in situ**

Geen aanvullende onderzoeken

**Stadium I – II**

**.** echo abdomen/klieren

**.** Rx thorax

**Stadium IIc – III – IV**

**.** zie stadium I – II

**.** Pet scan/ Ct hersenen

sentinel vanaf Breslowdikte 1 mm. Als Breslowdikte tussen 0.75 en 1 mm te overwegen als extra risifocatoren: ulceratie – mitotische index ≥ 1

### Behandeling

* + - * Heelkunde
			* Radiotherapie
			* Chemotherapie
			* Targeted Therapie / Immuuntherapie

#### Heelkunde

*Literatuur :*

* *Het maligne melanoom, I.De Wever, M.Stas (Universitaire Pers 1995)*
* *Nederlandse conceptrichtlijn Melanoom van de Huid (CBO 2012)*

#####  Diagnostische excisie (zie 2.1.4.1)

##### Therapeutische re-excisie

###### De reëxcisie

Omdat bij een melanoom van de huid (micro-) satelliet letsels kunnen voorkomen in de onmiddellijke nabijheid van de primaire tumor dient na een diagnostische excisie een re-excisie (=de definitieve excisie) te worden uitgevoerd. De kans op deze satellieten is groter naarmate de Breslow-dikte toeneemt.

**- Anesthesie** : meestal kan een “field block”. Narcose en opname is meestal nodig bij wanneer het defect vermoedelijk niet primair kan gesloten

**- Marge omgevende huid**:

* In situ melanoma : 0,5 cm
* Breslow dikte tot en met 1 mm: 1 cm
* Breslow dikte tot en met 2 mm : 1 tot 2 cm
* Breslow dikte meer dan 2 mm : 2 cm
* Krappere marges kunnen enkel overwogen, wanneer esthetisch of functioneel probleem
* Vingers of tenen : amputatie kan nodig zijn, doch daarom niet volledig (subunguale melanomen).

**- Diepte van excisie** : tot aan de onderliggende fascia. Indien erg dunne subcutis, kan de fascia meegenomen, cave dan huidzenuwen en pezen. Bij in situ melanoma volstaat tot in de subcutis.

**- Sluiten of bedekken van defect** :

* Primair sluiten geniet de voorkeur (zonodig met ondermijnen van de omliggende huid)
* Indien primair niet mogelijk : vrij huidtransplant. Vrij weefselverplaatsing (verschuivingsplastie) te overwegen igv functioneel of esthetisch belangrijk.

######  Plaats van de sentinel node biopsie

Het is tot nu toe onduidelijk of door vroegtijdige lymfeklierdissectie na SN-procedure een betere regionale tumorcontrole en een overlevingswinst geboekt kan worden tov. dissectie op het moment dat klieren palpabel zijn. Het verwachte effect op de overleving zou echter maar maximaal 7% zijn (afwachten resultaten MSLT-II trial !).

Bovendien is er geen bewezen benefit voor adjuverende chemo/immunotherapie bij SN+ patiënten.
Interim analyse van de MSLT -I (4,5y follow-up) toont evenwel reeds een overall melanoma-specific survival van 55% igv. klinische lymfemeta en wide-excision-only versus 71% igv. wide excision na SN+ (niet gepubliceerde informatie, voorgesteld op SN2004 International Meeting).

Wel kan op basis van de SN een accurate staging (cfr AJCC) en belangrijke prognostische informatie worden verkregen (groot verschil in 5-jaars overleving tussen stadia N0 versus N1/2a versus N1/2b en N3).

De 5y-survivalrate is ongeveer 90% bij SN- versus 60% bij SN+. De SN-status is de meest krachtige predictor van survival, maar een SN-gerelateerde vroege klierdissectie heeft dus waarschijnlijk weinig invloed op de survival. M.a.w. de waarde van een aanvullende lymfeklierdissectie bij patiënten met metastase in de schildwachtklier is niet onomstotelijk bewezen.

Recente studies tonen dat patiënten die in de SN-klier een zéér beperkte hoeveelheid melanoomcellen vertonen, een zeer lage kans hebben op metastasering in de NIET-SN-klieren. Deze patiënten lijken dezelfde prognose the hebben als patiënten met een negatieve SN. Bepalende criteria zijn de grootte van de metastase in de SN (<0,1 mm of 100 micrometer = submicrometastase) én de localisatie (subcapsulair gelegen) in de SN. Een aanvullende klieruitruiming levert bij deze patiënten met submicrometastasen dus geen voordeel op.

Het zou dus mogelijk moeten zijn op basis van de tumor burden en localisatie in de SN klier te bepalen welke patiënten géén kliermetastasering buiten de SN vertonen en dus een klieruitruiming bespaard kan worden. Deze resultaten dienen echter nog bevestigd aan de hand van enkele lopende studies. In de MSLT II-trial wordt specifieke aandacht besteed aan de grootte en localisatie van melanoomcellen binnen de SN klier. Aan de hand van deze trial zullen we binnen enkele jarden de prognostische en klinische relevantie van deze submicrometastasen kennen. Ook de EORTC 1208 (Minitbu trial) onderzoekt dezelfde gegevens.

In de toekomst kan nadere moleculaire typering van de tumorcellen in de SN de prognose mogelijk nog meer preciseren.

Dus de SN-procedure is geïndiceerd bij primair melanoma stadium II (≥1mm of Clark level 4) zonder klinisch palpeerbare klieren.

Enkele publicaties vermelden ook het potentiële nut bij “thin melanomas” (0,75-1mm), zeker igv. Ulceratie (stadium I B) en ingeval van mitotische index ≥ 1.

Indien positieve SN of indien klinische evidentie voor lymfekliermeta’s, is een aanvullende radicale klierdissectie aan te raden.

Contra-indicaties SN-procedure: gekende metastasen, uitgebreide chirurgie thv. primaire tumorbed (>2cm perilesioneel) of het klierstation.

De schildwachtklierprocedure in het hoofd-halsgebied is moeilijker en kan dan ook gepaard gaan met meer complicaties. Aangeraden om deze procedure enkel te verrichten indien voldoende ervaring aanwezig is, en bovendien voldoende kennis van eventuele complicaties.

###### Sentinel node procedure: techniek

**A. Definitie**

Eerste lymfeklier(en) die zichtbaar wordt en rechtstreeks met een lymfebaan verbonden is met de tumorregio. Mogelijk drainage naar meer dan 1 SN in zelfde of verschillend klierstation met soms verschillend tijdstip van visualisatie.

Gemiddeld 1-2 SN voor melanoma’s in extremiteiten en 3-4 SN voor melanoma’s in hoofd-hals-gebied en romp.

Dus niet altijd de meest nabij gelegen of meest intens tracercapterende klier en ook niet elke radioactieve klier is een SN (deels tracermigratie vanuit SN naar secundaire lymfeklieren, dit in functie van de lymfeflow).

**B. Vals negatieve resultaten**

Uit enkele publicaties varieert het aantal FN van 5-9% (meest recente studies) tot zelfs 27%.

Tumorrecidief in een kliergebied waaruit tevoren een tumorvrije SN was verwijderd is evenwel beduidend lager (1-5%). In de MSLT-I trial werd een FN-rate (recidief in SN-kliergebied) van 5,2% vastgesteld na een leerfase van 55

casussen (versus 18% recidief in de observatiegroep, dit is vergelijkbaar met de SN+ rate). Een recente studie met gebruik van isotoop en blue dye bekwam een FN-rate van 1,7%.

Belang van een zorgvuldige en gestandaardiseerde ‘nucleaire’ en ‘chirurgische’ en ‘anatomopathologische’ techniek (leercurve).

Cave variabele en onvoorspelbare lymfatische drainage, meest uitgesproken thv. het hoofd- en halsgebied en thv. de romp : omwille de minder goede prognose van deze hoofd en hals melanoma, en omwille van een hoog percentage SN – klieren bij deze, is het in sommige centra de houding om bij deze lokalisaties géén SN uit te voeren. We moeten we hier wachten op de definitieve resultaten van de MSLT trial, en op meer eigen ervaring met de romp en lidmaat lokalisaties.

Vermoedelijk minder FN in geval van gecombineerd gebruik radioactieve tracer en blauwe kleurstof , een goede identificatie van ‘interval nodes’ (lymfeklieren gelegen tussen primaire tumor en klassiek klierstation: bv. popliteaal of epitrochleair) en dankzij een meer ‘doorgedreven’ histopathologie (seriële coupes, immunokleuringen, RT-PCR. NB : bij deze laatste techniek gaat wel weefsel verloren voor microscopie).

Vals positief resultaat: de klinische significantie van micrometastasen of RT-PCR+ is nog onduidelijk. De SN-tumorload kan zelfs een indicatie zijn voor de aanwezigheid van tumorpositieve non-SN. Afwachten resultaten van MSLT-II.

**C. Technische procedure**

Belang van een accurate map van de lymfatische drainage vanuit het primaire tumorbed door middel van **sentinel-scintigrafie met aanvullend SPECT/lage dosis CT voor anatomische lokalisatie,** best gecombineerd met perioperatieve injectie van patent blue (in functie van lokalisatie, leeftijd).

1. planning van sentinel-scan op de dienst nucleaire geneeskunde 1-3 uur vóór de operatie (liefst niet >4uur gezien toename non-SN)
2. intradermale injectie van Tc99m-nannocolloïd: binnen 1cm van het excisielitteken 2 à 4 depots van max. 0,2ml (50 MBq traceraktiviteit), evt lichte huidmassage
3. onmiddellijk dynamische acquisitie van lymfatische tracermigratie gedurende 10-20 minuten
4. laattijdige statische scan 30 min tot max. 2uur pi. Zo mogelijk positionering ifv.chirurgie. Indien een sentinelcode wordt gevisualiseerd, gebeurt aanvullend een SPECT-CT opname voor anatomische lokalisatie. De beelden worden in PACS gezet voor de operatie.
5. chirurgie:

- injectie patent blue intradermaal, kort voor (30’) starten ingreep (bvb in verbeddingsruimte) uitprepareren van afferent lymfevat

- confirmatie met gamma-probe van SN: percutane lokalisatie; bevestiging ‘hot node’ in vivo (>3x background) en ex vivo (>10x background); controle resectiebed (niet >3x background). Cave storende scatter door radioactiviteit rond primaire tumor (evt. eerst ruime lokale excisie en nadien SN-excisie)

- mogelijk detectie van ‘blue only nodes’ (zelden)

- indien meerdere klieren: deze met maximum blauwkleuring of radioactief signaal markeren

- geen vriescoupe van de SN!

Complicaties (+/-10%): seroma*, lymfelek*, wondinfectie, allergische reacties (op patent blue)

NB. Radioprotectie: vingerdosis voor de chirurg en anatomopatholoog is verwaarloosbaar laag tov. de natuurlijke achtergrondstraling, dus geen specifieke maatregelen. De peroperatief ‘gecontamineerde’ watten worden gedurende 1 dag gestockeerd vooraleer met het afval te worden meegegeven.

##### Locoregionale ziekte en lokaal recidief

###### Onbekende primaire tumor

- huid, subcutis, lymfeklier : idem in opzet curatieve behandeling chirurgisch (cfr 3.2)

###### Beleid en behandeling

Beleid : lokaal recidief , satellietmetastasen, in-transit meta’s, regionale lymfekliermeta’s = in opzet curatieve chirurgie.

* **lokaal recidief, sattelietmeta’s, in-transitmeta’s** : excisie met zo mogelijk marge van 1 cm. Resectie van onderliggende fascia te overwegen bij lokaal recidief.
* **uitgebreide lokale recidief thv lidmaat** : lidmaatsparing in gedrang : geïsoleerde regionale perfusie (cfr 3.4.) te overwegen. Zo medisch of technisch inoperabel : radiotherapie
* **kliermetastasen regionaal** : therapeutisch regionaal lymfeklierdissectie. Indien operatie niet mogelijk moet behandeling bekeken worden in functie van ziekteuitgebreidheid, status van patiënt en beschikbare therapeutische opties (bv. Aanwezigheid van BRAF status)

###### Operatie-techniek

* klierbiopsie onvoldoende !!
* en-bloc resectie
* en-bloc excisie van eventueel litteken biopsie
* partieel of onvolledig evidement is in de regel tegenaangewezen
* bij primair St III : zo mogelijk in continuiteitsresectie primaire tumor + klierevidement
* **therapeutisch halsklierevidement** :
* Radicaal evidement of gemodifieerd radicaal (sparen van de N.Accesorius en/of M.Sternocleidomastoiedus en/of V.Jugularis Interna)
* Zonodig : subtotale parotidectomie met sparen van de N.Facialis
* Posterolateraal evidement bij melanomen van ahterhoofd en nek
* **therapeutisch okselevidement** :
* volledig evidement, met in principe sparen van de N.Thor Longus, N.Thoracodorsalis, A.V.Subscapularis
* melanomen arm : laterale kliergroepen mee exciseren
* zonodig uitbreiden (M.Pectoralis minor ; ventraal en dorsaal van V.Axillaris)
* **therapeutisch liesklierevidement** :
* femoro-inguinale klieren
* iliacale klieren tot iliacabifurcatie
* klieren in obturator-fossa tot langsheen de N.Obturatorius
* bedekken van femorale vaten dmv M.Sartoriusplastie.

**Adjuverende radiotherapie** kan overwogen bij ongunstige factoren lokaal (kapseldoorbraak) en igv afwezigheid van hematogene meta’s én bij gunstige levensexpectantie.

###### Geïsoleerde lidmaatperfusie

Het voordeel van regionale geïsoleerde lidmaatperfusie is het toedienen van een hoge dosis cytostaticum in een regio met tumor, zonder systemische neveneffecten te veroorzaken.

**Indicatie** :

* NIET bij primaire melanoom van het extremiteit
* lokaal inoperabele melanomen

= uitgebreide locale recidieven

= in-transit metastasen, te uitgebreid en te snel recidiverend.

**Type** :

* Irresecabele in-transitmeta’s : Melphalan
* “Bulky” disease : Melphalan + TNFα

Zal enkel in overleg met en door een gespecialiseerd centrum (bvb. Prof M.Stas te Leuven)

##### Systemische ziekte

Hematogene metastasering = essentieel palliatieve therapie, hoewel de evolutie in behandelingsopties de voorbije jaren, de prognose aanzienlijk verbeterd heeft.

###### Indicaties voor chirurgie bij systemische ziekten

* Uitzonderlijk kan chirurgie in deze setting leiden tot langdurige ziektecontrole, in andere gevallen tot uitstel van systematische behandeling.
* beperkt aantal cutane of subcutane metastasen
* lymfeklieren voorbij de regionale stations
* beperkte viscerale metastasering
	+ - long (solitaire meta, mits beperkte resectie)
		- gastro intestinale tractus (puur palliatief : anemie, obstructie)
		- hersenen (solitaire meta, makkelijk bereikbaar)
* Tevens motivatie igv residuele ziekte na mooie respons op systematische therapie.

#### Radiotherapie

* Literatuur : Nederlandse conceptrichtlijn Melanoom van de Huid (CBO 2004)
* Externe radiotherapie

##### Radiotherapie in curatieve setting

Primair melanoma of recidief in loco waar geen resectie mogelijk of wenselijk is.

Positieve regionale klieren waar geen resectie mogelijk of wenselijk is.

Satelliet en in transit metastasen waar geen resectie mogelijk of wenselijk

is.

Dosis : 9 x 5Gy - 6 x 6Gy

##### Radiotherapie in adjuvante setting

Na resectie van regionale klieren

Dwz na chirurgische klierstationuitruiming met op APO kapseldoorbraak of bij meer dan 4 positieve klieren of met tumor in vrij vetweefsel, waarbij twijfel over de radicaliteit van de resectie bestaat.

Dosis : 13 x 3Gy – 25 x 2Gy

##### Radiotherapie in palliatieve setting

Locaal hygiënisch

• Locale recidieven

• Locaal hygiënisch probleem

Dosis : 8Gy - 3 x 6Gy - 5 x 4Gy - 13 x 3Gy

Metastasen op afstand

• Bot / Hersenen / Long / Huid en Subcutis

Dosis : 8Gy - 3 x 6Gy - 5 x 4Gy - 13 x 3Gy

Oligo-Metastasen (tot 3) op afstand

* Hersenen / Long

Dosis : SBRT 3 x 18Gy – 4 x 12Gy – 8 x 7.5Gy

* Bot

Dosis: SBRT 3x10 Gy – 4x12 Gy – 8x7.5 Gy

* Lever

Dosis: 10x4 Gy

#### Algemene behandeling: Chemotherapie / Targeted Therapie / Immuuntherapie

##### Adjuvante setting

* Stadium II (pT3)
* Stadium III (pT4 – N1/2)
* Inclusie in klinische trials als beschikbaar.
* High-dose Interferon alfa-2b
* Multicentrische gerandomiseerde studie
* Significant relapse-free survival voordeel
* Belangrijke toxiciteit
* Geen standaardbehandeling
* Stadium II (pT3) – III (pT4 – N1/2)

20ME/M2 IV d1-5 4w + 10ME/M2 SC 3/w 48w

##### Palliatieve setting

* + - Stadium IV (M1)
		- Recidief
* Keuze van behandeling in functie van uitgebreidheid van ziekte, algemene toestand van patiënt en mutatie analyse.
* Bij elke patiënt met gemetastaseerd maligne melanoma dient analyse van BRAF mutatie te gebeuren. Daarnaast is analyse van dit mutatie nuttig in geval van mucosaal, anaal en zeldzaam ook cutaan melanoma . (NRAS mutatie, voorlopig enkel in kader van klinische studies).
* Inclusie in klinische trials altijd te overwegen.

###### Targeted therapy

1. MAP kinase pathway inhibitor

**BRAF inhibitoren**

* BRAFV600 mutatie bij 40-60% van melanomen
* Beschikbare BRAF inhibitoren; oraal
	+ Vemurafenib (Zelboraf), 2x960 mg/d
	+ Dabrafenib (Tafinlar), 2x150 mg/d
* Eerstelijnsbehandeling van BRAF gemuteerd melanoma
* Fase III gegeven: snelle respons met significante verbetering van progressie vrije overleving en overall survival
* Soms echter snelle progressie onder behandeling. Als beperkte progressie: overwegen van lokale therapie en verderzetten van BRAF inhibitoren.
* Ook belangrijke activiteit thv.hersenen
* Goede tolerantie. Potentieel huidtoxiciteit met rash en zeldzaam ontwikkeling van spinocellulair carcinoma/kerato acanthoma waarvoor actieve surveillance noodzakelijk is.

**MEK inhibitoren**

* Trametinib (Mekinist), 2 mg/dag
* Downstream inhibitie
* Activiteit in monotherapie
* Voornamelijk mooie fase III gegevens in combinatie met BRAF inhibitoren: verbetering van response rate, progressie vrije overleving en overall survival in vergelijking met monotherapie.
* Combinatietherapie: minder toxiciteit
* Overweeg combinatietherapie volgens beschikbaarheid, vooralsnog geen terugbetaling in België.

**C-kit inhibitoren**

* C-kit mutatie in 15-20%. Anale, mucosale en zeldzaam cutaan melanoma.
* Imatinib (Glivec), 400 mg/dag

###### Chemotherapie

* Voor patiënten met een niet BRAF gemuteerd maligne melanoma is volgens de huidige terugbetalingscriteria chemotherapie nog steeds de enige optie in 1ste lijn.
* DTIC monotherapie (of in combinatie met cisplatinum, indien goede algemene toestand).
* 20% respons rate, mediane responsduur van 6 maanden, geen winst in overal survival
* Goede tolerantie.

###### Immunotherapie: immuun checkpoint inhibitoren

1. **Anti-CTLA4 monoclonale antilichamen of Ipilimumab (Yervoy)**
* In België terugbetaling in 2de lijn.
* 3 mg/kg, IV toediening, 4 toedieningen/3w
* Fase III gegevens: verbetering van overall survival, beperkte groep responders doch zeer diepe en langdurige remissies.
* CAVE tragere responsen – soms initiële verslechtering met schijnbare toename van ziekte of verschijnen van nieuwe letsels, alvorens stabilisatie of afname. Soms pas afname van ziekte na beëindigen van behandeling.
* Geen onmiddellijke toxiciteit doch CAVE auto-immuun fenomenen, soms laattijdig. Snelle en adequate behandeling van auto-immuun verschijnselen noodzakelijk.
1. **Anti PD-1 antilichamen (Nivolumab-Pembrolizumab)**
* Nog geen terugbetaling in België
* Te gebruiken in functie van beschikbaarheid
* Fase III gegevens preliminair na falen/progressie onder Ipilimumab

### Follow up

Elke patiënt komt, ongeacht het stadium, gedurende 2 jaar om de 3 maanden, tot en met 5 jaar om de 6 maanden en blijvend jaarlijks, op controle bij de dermatoloog.

**Stadium IA**:
Geen bloedonderzoek vereist

Echografie klierregio 6-maandelijks (op klinische indicatie)

Radiologische onderzoeken enkel op indicatie.

In principe geen PET- en CT-onderzoeken

**Stadium IB:**
Geen bloedonderzoek vereist

Echografie klierregio 6-maandelijks (op klinische indicatie)

Radiologische onderzoeken enkel op indicatie

In principe geen Pet- en CT-onderzoeken

Jaarlijkse FU door huisarts

**Stadium IIA**:

Geen bloedonderzoek vereist

Echografie klierregio 6-maandelijks (op klinische indicatie)

Radiologische onderzoeken enkel op indicatie.

In principe geen PET- en CT-onderzoeken

**Stadium IIB**:

Geen bloedonderzoek vereist

Echografie klierregio 6-maandelijks (op klinische indicatie)

Radiologische onderzoeken enkel op indicatie.

In principe geen PET- en CT-onderzoeken

**Stadium IIc of meer**:

Op indicatie PET- en CT-onderzoeken

## Het basocellulair carcinoom

1/6 belgen ontwikkelt in zijn leven een huidtumor

75% hiervan zijn basocellulaire carcinomen

###  Diagnose

Dikwijls volstaat de klinische diagnose, bij elke twijfel is een biopsie aangewezen.

De WHO onderscheidt verschillende subtypes van basocellulair carcinoma (BCC):

* + Superficieel BCC
	+ Nodulair BCC
	+ Micronodulair BCC
	+ Infiltratief BCC
	+ Fibroepitheliaal BCC
	+ BCC met adnex differentiatie
	+ Basosquameus carcinoma
	+ Keratotisch BCC
	+ Andere varianten (< 10% van alle BCC’s):
		- Cystisch BCC
		- Adenoid BCC
		- Scleroserend / morfeiform BCC
		- Infundibulocystisch BCC
		- Gepigmenteerd BCC

Ongunstige prognostische factoren zijn:

* Infiltratieve, morfeïforme en micronodulaire subtypes
* Invasie in diep subcutaan vetweefsel, spier of kraakbeen
* Perineurale invasie
* Tumor in resectiemarges
* Aanwezigheid van een litteken in de tumor

Bijzondere vorm:

Basaalcel naevus syndroom of het syndroom van Gorlin en Goltz: autosomaal dominante genetische afwijking met multipele basocellulaire carcinomen en tevens botafwijkingen (odontogene cystes, spina bifida occulta, bifide ribben, kyphoscoliose etc.)

### Therapie

Factoren welke de prognose en dus de behandeling van het basocellulair epithelioma bepalen zijn :

* Tumor grootte
* Tumor lokalisatie (centrofaciaal, ogenn neus, lippen en oren)
* Slecht afgelijnd klinische begrenzing
* Histologisch subtype
* Immunosuppressie
* Huidtype I en II

Vandaar dat men kan spreken van low-risk (= superficieel, nodulair/ romp/ < 2cm/primaire tumor) en high-risk basaliomen (= sprieterig, micronodulair/ H zone/ > 2cm / recidief tumor)

#### Chirurgie

* Eerste keuze blijft heelkundige excisie met een marge van 4-5mm voor low-risk en 13-15mm voor high-risk baso’s met de laatste jaren een toenemend belang van Mohs’ chirurgie. Deze laatste vorm van chirurgie wordt voornamelijk aangewend bij recidieven of bij primaire tumoren die sprieterig groeien.

Op de GZA campus kan de Breuninger techniek toegepast worden.

Voor low-risk baso’s en indien geen chirurgie aangewezen is door de lokalisatie en afmeting van de tumor of door patiëntgebonden karakteristieken zoals leeftijd, algemene gezondheidstoestand of medicatie, kan voor één van de volgende alternatieve behandelingen geopteerd worden:

#### Radiotherapie:

##### Radiotherapie in curatieve setting

Primair letsel of recidief in loco waar geen resectie mogelijk of wenselijk is.

Dmv : Externe Radiotherapie

Dosis : Externe Radiotherapie : 8 x 5Gy - 12 x 4Gy -30 x 2Gy

##### Radiotherapie in adjuvante setting

Na macroscopische R1 resectie zo een afwachtende houding, of verdere heelkunde niet wenselijk is

Dmv : Externe Radiotherapie

Dosis : Externe Radiotherapie : 8 x 5Gy - 12 x 4Gy -30 x 2Gy

##### Radiotherapie in palliatieve setting

Locaal hygiënisch

* Locale recidieven
* Locaal hygiënisch probleem

Dosis : 8Gy - 3 x 6Gy - 5 x 4Gy - 13 x 3Gy

#### Cryotherapie:

voornamelijk voor superficiële of dunne letsels

#### Lokale chemotherapie:

Efudix crème (5-FU), handig bij multipele superficiële of dunne letsels zoals in het hoger vermeld syndroom van Gorlin en Goltz

#### Lokale immunotherapie:

Aldara (imiquimod) is bruikbaar voor primaire superficiële basocellulaire epitheliomen , niet terugbetaald in boor oppervalkkige baso’s in het gelaat(is een topische immuunmodulator, geregistreerd en terugbetaald voor de behandeling van genitale wratten. Ondanks heel wat positieve litteratuurgegevens blijft de behandeling voorlopig off-label use.)

#### Photodynamische therapie

Het nut van PDT oftewel photodynamische therapie in de behandeling van actinische keratosen en superficiële basaliomen staat buiten kijf. (de precieze indicatiestelling blijft voorlopig nog wat vaag.)

Toestel beschikbaar in Sint Vincentius, terugbetaald in ziekenhuissetting voor behandeling van oppervlakkige en kleine nodulair basocellulaire carcinomen

Het toedienen van retinoïden per os, Neotigason in lage dosis, beschermt ten dele tegen recidieven. Te overwegen bij patiënten met heliodermie en multipele basaliomen, tevens bij Gorlin-Goltz patiënten.

Het toedienen van systemisch 5-FU is mogelijk in een palliatieve opzet voor uitbehandelde patiënten.

#### Hedgehog pathway inhibitoren

* Vismodegib (Erivedge)
* Activiteit in lokaal uitgebreid niet resecabel BCC of gemetastaseerd BCC (zeldzaam)

### Follow-up

Het herhalingsrisico voor het ontwikkelen van een nieuw basocellulair carcinoom wordt geschat op ongeveer 15%. Het 3 jaar cumulatieve risico varieert van 33% tot 70%.

30 à 40% van de patiënten ontwikkelt binnen de 5 jaar een nieuwe baso. Patiënten met basocellulair carcinoom dienen dan ook het eerste jaar om de drie maanden op controle te komen, nadien volstaat een opvolging van minstens 1 x per jaar.

Opsplitsing follow up voor laag en hoogrisicovolle baso’s ?

##  Het plaveiselcelcarcinoom

Lifetime risk voor een huidtumor is 1/6 : 13% spinocellulaire carcinomen

### Diagnose

De diagnose wordt gesteld aan de hand van een biopsie.

Factoren welke het metastatisch potentieel van plaveiselcelcarcinomen bepalen zijn :

Anatomische lokalisatie (lip, oren, bestraalde huid, chronische ulcera)

Grootte en dikte van de tumor (>2cm doormeter, >4mm dikte) *volgens CAP 2 mm, doch volgens TNM en Nederlandse richtlijn* ***4 mm***

Graad van invasie en differentiatie (perineuraal, lymfovasculair, Clark III-IV, weinig of ongedifferentieerde spino)

Immunosuppressie

Dit hoofdstuk is gebaseerd op de meest recente (juni 2012) versie (3.1.0.1 ) van het CAP (College of American Pathologists) protocol, op de 7de uitgave van AJCC/UICC TNM en op de geldende procedures in het Laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie GZA.

***Te vermelden klinische inlichtingen op aanvraagformulier pathologie***

* Patiëntgegevens
* plaats laesie (tekening)
* aard van de ingreep (liefst excisiebiopten: laat toe de gehele laesie histopathologisch te beoordelen (dikte!), vermijdt contaminatie door in de laesie te snijden)
* oriëntatie laesie (tekening in overeenkomst met de markeerdraden in excisiepreparaat)
* gemeten excisiemarge in millimeters
* twijfel benigniteit (j/n) en zo ja, waarom
* vraagstelling

***Verwerking:***

De macroscopische beschrijving vermeldt grootte preparaat (3 afmetingen), grootte laesie (opp.: 2 afmetingen en eventueel diepte na lamelleren), afstand laesie tot verschillende snijvlakken, uitzicht laesie (ulceratie of niet, verruceus, nodulair, litteken …), grens: onregelmatig of scherp begrensd.
Huidbiopsiepreparaten worden steeds *in toto* verwerkt:
Steeds inkten van chirurgische snijvlakken en inbedden met behoud van oriëntatie-informatie.
Huidresecties met een doormeter van minstens 1,5 cm in 2 dimensies worden verwerkt volgens de Breuninger techniek; kleinere resecties worden gelamelleerd loodrecht op de langste as.

***Verslaglegging***:

Essentiële elementen van het pathologisch-anatomisch verslag van een plaveiselcelcarcinoom zijn:

|  |
| --- |
| **Type specimen:** *(voor biopten/resecties op verschillende dagen wordt een afzonderlijk rapport gemaakt;**rapportelementen kunnen afkomstig zijn van meer dan één specimen indien gereseceerd op zelfde dag)*  |
| [ ]  biopsie[ ]  excisie [ ]  herexcisie[ ]  lymfadenectomie[ ]  andere |
| **Tumorlokalisatie:** |  |  | [ ]  niet gespecifieerd |
| **Maximale doormeter van invasief carcinoom:** |       mm [ ]  niet te bepalen, zie opmerking |
| **Maximale tumordikte:**  |       mm [ ]  niet te bepalen, zie opmerkingMinstens       mm (zie opmerking)Minstens m (zie opmerking) |
| **Anatomische invasiediepte (Clark):** |  |
| [ ]  niveau I (alleen carcinoma in situ)[ ]  niveau II (carcinoom in papillaire derm, zonder opvulling of expansie)[ ]  niveau III (carcinoom vult het papillaire derm op)[ ]  niveau IV (carcinoom infiltreert het reticulaire derm ) [ ]  niveau V (carcinoom infiltreert subcutis)[ ]  niet te bepalen, zie opmerking |
| **Histologische graad:** |
| [ ] GX (niet te bepalen) [ ]  G1 (goed) [ ]  G2 (matig) [ ]  G3 (weinig gedifferentieerd) |
| **Resectiemarges perifeer:** |
| **[ ]  vrij van infiltrerend carcinoom:** [ ]  afstand tot meest nabije snijrand:       mm *[ ]  specifieer snijrand: [ ]  superior/craniaal [ ]  inferior/caudaal [ ]  lateraal* *[ ]  mediaal [ ]  anterior [ ]  posterior [ ]  oriëntatie niet gekend***[ ]  niet vrij van infiltrerend carcinoom (inkt op carcinoomcellen):** [ ]  specifieer snijrand: [ ]  superior/craniaal [ ]  inferior/caudaal [ ]  lateraal [ ]  mediaal [ ]  anterior [ ]  posterior [ ]  oriëntatie niet gekend**[ ]  vrij van in situ carcinoom:** [ ]  afstand tot meest nabije snijrand:       mm *[ ]  specifieer snijrand: [ ]  superior/craniaal [ ]  inferior/caudaal [ ]  lateraal* *[ ]  mediaal [ ]  anterior [ ]  posterior [ ]  oriëntatie niet gekend***[ ]  niet vrij van in situ carcinoom (inkt op carcinoomcellen):** [ ]  specifieer snijrand: [ ]  superior/craniaal [ ]  inferior/caudaal [ ]  lateraal [ ]  mediaal [ ]  anterior [ ]  posterior [ ]  oriëntatie niet gekend**[ ]  kan niet bepaald worden (zie opmerking)** |
| **Resectiemarges diep:** |
| **[ ]  vrij van infiltrerend carcinoom:** [ ]  afstand tot meest nabije snijrand:       mm**[ ]  niet vrij van infiltrerend carcinoom (inkt op carcinoomcellen)****[ ]  kan niet bepaald worden (zie opmerking)** |
| **Lymfovasculaire invasie:**  | [ ]  aanwezig [ ]  niet gezien |
| **Perineurale invasie:**  | [ ]  aanwezig [ ]  niet gezien |
| **Aantal LN onderzocht:** | n=       [ ]  geen[ ]  kan niet bepaald worden (zie opmerking) |
| **Aantal LN met carcinoom:**  | n=       [ ]  geen[ ]  kan niet bepaald worden (zie opmerking) |
| **Doormeter van grootste LN metastase:** |       mm |
| **Kapseldoorbraak:**  | [ ]  aanwezig [ ]  niet gezien |

|  |
| --- |
| **Pathologische stadiëring (pTNM 7de editie):** |
| [ ]  m-*multipel* [ ]  r-*recidief* [ ]  y-*na therapie***T**[ ]  pTX tumorgrootte kan niet beoordeeld worden[ ]  pT0 geen primaire tumor[ ]  pTis carcinoma in situ[ ]  pT1 tumor ≤ 2 cm doormeter met minder dan 2 hoog-risico factoren[ ]  pT2 tumor > 2 cm doormeter met of zonder een bijkomende hoog-risico factor of tumor van om het even welke doormeter met ≥ 2 hoog-risico factoren. [ ]  pT3 extra dermale invasie in spier, bot, kraakbeen, maxilla, mandibula, orbita of os temporale[ ]  pT4 directe of perineurale invasie van schedelbasis of axiaal skelet**N**[ ]  pNX lymfeknoopstatus kan niet beoordeeld worden[ ]  pN0 geen lymfeknoop (LN) metastase[ ]  pN1 metastase in één ipsilaterale LN ≤ 3 cm[ ]  pN2 één LN metastase > 3 cm tot 6 cm of multipele LN metastasen < 6 cm[ ]  pN3 LN metastase van meer dan 6 cm**M**[ ]  pM0 (klinisch) geen metastasen op afstand[ ]  pM1 metastase op afstand |

Hoog-risico factoren voor (T) tumor stagiëring:

* Klinisch: lokalisatie op oor of behaarde lip
* Histologisch:
* >4 mm tumordikte
* Clark niveau IV/V
* perineurale invasie
* lymfovasculaire invasie
* G3 weinig of ongedifferentieerd carcinoom

### Staging

* Bloedonderzoek: cyto, chemie met bepaling levertesten vanaf stadium II ?
* RX thorax wegens het risico op longmetastasen vanaf stadium II ?
* Bij alle plaveiselcelcarcinomen is het klinisch beoordelen van de lymfklieren aangewezen.
* Hoofd –hals gebied :

Bij stadium II of hoger is echografische ? screening van de hals inclusief parotisgebied aangewezen met cytologische punctie van verdachte klieren vanaf 5mm groot. Zo negatief histologisch en toch klinisch of radiologisch verdacht dient dit herhaald te worden , wederom onder echo geleide.

* Localisaties buiten het hoofd hals gebied :

een klinisch verdachte lymfklier : klinische palpatie met cytologische punctie

klinisch geen verdachte lymfklieren : vanaf stadium II : echografie

* MRI kan aangewezen zijn om de lokale uitbreiding van de tumor te evalueren
* CT IV contrast om de ossale betrokkenheid te evalueren

Bij de hoogrisicoplaveiselcelcarcinomen vanaf stadium II of hoger met bewezen metastasen (of een verdenking op metastasen ) in de hals kan een preoperatieve PET – CT bij voorkeur (of eventueel CT thorax op indicatie) overwogen worden.

### Therapie

#### Chirurgie

* De behandeling bestaat uit radicale exerese van de primaire tumor (<2cm stadium I 4mm marge, >2cm stadium II 6 of meer mm), eventueel met Breuninger of Mohs’ chirurgie (cfr. basaalcelcarcinoom). Het histologisch onderzoek dat uitgevoerd wordt op het excisiestuk is belangrijk om de mate van differentiatie van de tumor te bepalen.
* Noteren van de resectie-marges
* Zo positieve lymfeklieren : uitvoeren van evidement zo mogelijk

#### Radiotherapie:

##### Radiotherapie in curatieve setting

Primair letsel of recidief in loco waar geen resectie mogelijk of wenselijk is.

Bij positieve regionale lymfeklieren zo resectie/ evidement niet mogelijk is.

Dmv : Externe Radiotherapie

Dosis : Externe Radiotherapie : 8 x 5Gy - 12 x 4Gy -30 x 2Gy

##### Radiotherapie in adjuvante setting

Na R1 resectie van de primaire localisatie

Bij positieve regionale lymfeklieren zo resectie/evidement onvolledig is

Dmv : Externe Radiotherapie

Dosis : Externe Radiotherapie : 8 x 5Gy - 12 x 4Gy -30 x 2Gy

##### Radiotherapie in palliatieve setting

Locaal / Locoregionaal hygiënisch

* Locale/ locoregionale recidieven
* Locaal/ locoregionaal hygiënisch probleem

Dosis : 8Gy - 3 x 6Gy - 5 x 4Gy - 13 x 3Gy

Metastasen op afstand

* Bot / Hersenen / Long / Huid en Subcutis

Dosis : 8Gy - 3 x 6Gy - 5 x 4Gy - 13 x 3Gy

#### Transplantatie/ immuungecompromitteerde patiënt

Profylactische behandeling met retinoiden : acitretine lage dosis

#### Algemene therapie in palliatieve setting:

* Cisplatinum + 5-FU
* Iressa

###  Follow-up

75% van de lokale recidieven en metastasen worden ontdekt binnen 2 jaar en 95% binnen 5 jaar.

Patiënten met een plaveiselcelcarcinoom dienen het eerste jaar om de drie maanden op controle te komen, nadien a minima één keer per jaar.

Onderscheid laagrisico/ hoogrisico SSC ?

Medische beeldvorming enkele op klinische indicatie

# Bibliography

* *Bielamowicz S, Smith D, Abemayor E. Merkel cell carcinoma: an aggressive skin neoplasm. Laryngoscope. 1994;104:528-532.*
* *De Rosa G, Vetrani A, Zeppa P, et al. Comparative morphometric analysis of aggressive and ordinary basal cell carcinoma of the skin. Cancer. 1990;65:544-549.*
* *Elder DE, Guerry D IV, Epstein MN, et al. Invasive malignant melanomas lacking competence for metastasis. Am J Dermatopathol. 1983;6(suppl):55-61.*
* *Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. Cancer. 1995;75(Jan. 15 suppl):699-704.*
* *Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002;20:588-598.*
* *Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma: diagnosis and treatment. Dermatol Surg. 1995;21:669-683.*
* *Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). J Am Acad Dermatol. 1992;26:467-484.*
* *Kuflik AS, Schwartz RA. Actinic keratosis and squamous cell carcinoma. Am Fam Phys. 1994;49:187-201.*
* *Marghoob AA, Slade J, Salopek TG, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS. Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma: screening implications. Cancer. 1995;75(Jan 15 suppl):707-714.*
* *Park AJ, Strick M, Watson JD. Basal cell carcinomas: do they need to be followed up? J Royal Coll Surg Edinburgh. 1994;39:109-111.*
* *Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 1993;29:143-156.*
* *Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: applications for treatment modality selection. J Am Acad Dermatol. 1992;26:976-990.*
* *Schwartz RA, ed. Skin Cancer Recognition and Management. New York, NY: Springer-Verlag; 1988.*
* *Smith DE, Bielamowicz S, Kagan AR, Anderson PJ, Peddada AV. Cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma: a report of 35 cases. Am J Clin Oncol. 1995;18:199-203.Smith KJ, Skelton HG, Holland TT. Recent advances and controversies concerning adnexal neoplasms. Dermatol Clin. 1992;10:117-160*
* *Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M, Little V, Bilodeau E, Kimmel S. Nonmelanoma skin cancer mortality: a population-based study. Arch Dermatol. 1991;127:1194-1197*
* *Wick MR, Swanson PE. Cutaneous Adnexal Tumors. A Guide to Pathologic Diagnosis. Chicago, Ill: ASCP Press; 1991.*