

RICHTLIJNEN HUIDTUMOREN 2023

Inhoud

I Richtlijnen maligne melanoom	2
1. Inleiding	2
2. TNM classificatie	2
3. Diagnostiek	5
A. Algemene richtlijnen.....	5
B. Workup	5
4. Chirurgische behandeling.....	6
A. Brede excisie marges	6
B. Sentinel node procedure	6
C. Klieruitruiming	7
5. Adjuvante behandeling voor maligne melanoma	9
A. Low risk patiënten (stadium I –IIA).....	9
B. High-risk, kliernegatieve ziekte (stadium IIB of IIC).....	9
C. High risk, klierpositieve ziekte (stadium IIIA-D).....	10
D. Stadium IV met complete resectie	12
6. Gemetastaseerd melanoma	13
A. THERAPEUTISCHE OPTIES	13
B. BELEID BIJ HERSENMETASTASEN.....	18
7. Follow up	21
II Richtlijnen merkel cel carcinoom	22
1. Inleiding	22
2. Diagnose	22
3. TNM classificatie	24
4. Behandeling.....	25
A Klinisch kliernegatieve ziekte	25
B Klinisch klierpositieve ziekte	27
C Gemetastaseerde ziekte.....	28
D. Herval	29
5. Follow-up.....	30
Referenties	31

I Richtlijnen maligne melanoom

1. Inleiding

*De richtlijn behandelt enkel het huidmelanoom en niet het uveaal of mucosaal melanoom. Het behandelt tevens niet de preventieve screening bij risicopatiënten (dysplastisch naevussyndroom etc.).

* < 10 van alle huidkankers

2. TNM classificatie

Tabel: TNM classificatie

T - PRIMAIRE TUMOR

De uitgebreidheid van de primaire tumor wordt geclassificeerd na excisie (pT).

pTX Primaire tumor kan niet vastgesteld worden*

pT0 Geen bewijs van primaire tumor

pTis Melanoma in situ (Clark level I) (atypische melanocytische hyperplasie, zware melanocytische dysplasie, geen invasief maligne letsel) *

pTX omvat shave biopsies en geregresseerde melanomas.

pT1 Tumor van 1 mm dikte of minder

pT1a minder dan 0.8 mm dikte zonder ulceratie

pT1b minder dan 0.8 mm dikte met ulceratie, of 0.8 mm dikte of meer, maar niet meer dan 1 mm dikte, met of zonder ulceratie

pT2 Tumor van meer dan 1 mm maar niet meer dan 2 mm dikte

pT2a Zonder ulceratie

pT2b Met ulceratie

pT3 Tumor van meer dan 2mm maar niet meer dan 4 mm dikte

pT3a Zonder ulceratie

pT3b Met ulceratie

pT4 Tumor van meer dan 4 mm dikte

pT4a Zonder ulceratie

pT4b Met ulceratie

N - REGIONALE LYMFEEKLIJEREN

NX Regionale lymfeklieren kunnen niet worden beoordeeld

N0 Geen regionale lymfekliermetastasen

N1 Metastase in 1 regionale lymfeklier of intralymfatische regionale metastasen zonder nodale metastasen

N1a Enkel microscopische metastase (klinisch occult)

N1b Macroscopische metastase (klinisch detecteerbaar)

N1c Satelliet of in-transit metastasen zonder regionale kliermetastasen*

N2 Metastase in 2 of 3 regionale lymfeklieren of intralymfatische regionale metastasen met nodale metastasen

N2a Enkel nodale micrometastasen

N2b Nodale macrometastasen

N2c Satellietletsel(s) of in-transit metastase met enkel 1 regionale nodale* metastase

N3 Metastasen in 4 of meer regionale lymfeklieren, of conglomeraat van regionale lymfekliermetastasen, of satellietletsel(s) of in-transit metastase met metastasen in 2 of meer regionale lymfeklieren

N3a Enkel nodale micrometastasen

N3b Nodale macrometastasen

N3c Satellietletsel(s) of in-transit metastase met twee of meer regionale nodale metastasen*

* Satelliet metastase (afstand tot 2 cm van de primaire tumor)

In-transit metastases (gelokaliseerd in de huid tussen 2 cm van de plaats van de primaire tumor en de eerste drainerende klier)

M - METASTASEN OP AFSTAND

M0 Geen metastasen op afstand

M1 Metastasen op afstand*

M1a Thv. huid, subcutaan weefsel of lymfeklieren op afstand

M1b Thv. long

M1c Thv. andere lokalisaties behalve het centraal zenuwstelsel

M1d Thv. centraal zenuwstelsel

**Suffix voor M categorie:*

(0) Lactaat dehydrogenase (LDH) niet verhoogd

(1) LDH verhoogd

Geen suffix indien LDH niet bepaald of niet gespecificeerd

Tabel: stadia op basis van TNM classificatie

Klinisch stadium op basis van **cTNM**

cTNM Staging for Melanoma*

When T is...	And N is...	And M is...	Then the clinical stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Any T, Tis	≥N1	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

KNOW[®]
MELANOMA

*Information based on AJCC 8th edition staging manual

Pathologisch stadium op basis van pTNM

WHEN T IS...	AND N IS...	AND M IS...	THEN THE PATHOLOGICAL STAGE GROUP IS...
Tis	N0 ^b	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any N ≥N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

* Indien lymfeklieren zonder duidelijke primaire tumor, worden volgende stadia gebruikt:

Stadium IIIB	T0	N1b, N1c	M0
Stadium IIIC	T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0

3. Diagnostiek

A. Algemene richtlijnen

- Excisiebiopsie van een verdacht letsel met onmiddellijk voldoende marge (minimaal 2 mm aan dwarse zijde van ellips en voldoende diep (tot in subcutis)) en met mogelijk definitieve behandeling in gedachten (nl. met huidtensielijnen mee, in de extremiteiten in de lengterichting, indien in de buurt van mogelijk klierevidement longitudinale ellips in die richting leggen)
- Minimale vereisten van het APD: conform de meest recente TNM-classificatie:
 - Diagnose melanoom met vermelding van het histologische subtype
 - Uitkomst Breslow-diktemeting
 - Clark level
 - Aanwezigheid/ afwezigheid van ulceratie
 - Aanwezigheid/ afwezigheid van microsatellitose
 - Aanwezigheid/ afwezigheid van (partiële) regressie
 - Volledigheid van de resectie zowel perifeer als in de diepte
 - Aantal mitosen/mm²
 - TILS (tumour infiltrating lymfocytes)
 - pTNM
- Next generation sequencing met BRAF, NRAS, KIT, CDKN2A en MEK1 mutatie-analyse (volledig panel cfr. Labgids.be): uit te voeren bij alle patiënten met stadium III en IV.
 - Cutaan melanoma:
 - 50% BRAF-mutatie (80-90% V600E mutatie, 10-20% V600V of V600K)
 - 15-20% NRAS-mutatie
 - 0.6% BRAF + NRAS-mutatie
 - 32% wildtype
 - Acraal melanoma:
 - 10% BRAF-mutatie
 - 15% c-KIT-mutatie
 - Mucosaal melanoma
 - 5% BRAF-mutatie
 - 15% c-KIT-mutatie
- NTRK immunohistochemie kan overwogen worden vanaf stadium IV. Bij positieve immunohistochemie wordt RNA-analyse uitgevoerd.

B. Workup

1. Anamnese:

Familiaal: dermato-oncologisch
 Huidtype
 Zon blootstelling

Vorige melanomen – vorige wegnames
Vorige maligniteiten en eventueel immuno-modulerende behandelingen

2. Klinisch onderzoek:

Volledige huidinspectie: naevi, verdachte letsels
Palpatie regionale en andere klierregio's
Palpatie huid tussen primaire tumor en regionale lymfeklierstation (satelliet en/of in-transit metastasen)

3. Labo: PBO, LDH, CRP, hepatitisserologie

4. Medische beeldvorming

Zie tabel (cfr. Infra)
Consensus werkgroep: vanaf pT3b raden we whole body PET-CT en MRI hersenen aan. Bij lagere stadia kan PET-CT en MRI hersenen overwogen worden.
PET-CT bij voorkeur uit te voeren voorafgaand aan de sentinelklierprocedure.

4. Chirurgische behandeling

A. Brede excisie marges

IS:	0.5 cm
≤ 2 mm:	1 cm
> 2 mm:	2 cm

Indien cosmetisch of functioneel een brede resectie niet mogelijk is, is 1 cm waarschijnlijk voldoende in alle gevallen.

Bij lentigo maligna dient men bedacht te zijn op 'skipping areas' en is extra aandacht nodig voor tumorvrije snijranden door histologisch georiënteerd onderzoek met o.a. immunohistochemische kleuringen.

Bij lentigo maligna melanoma in situ is een volledige excisie voldoende, met negatieve snijvlakken (geen minimale marge).

Voor een invasief lentigo maligna melanoma: idem zie hierboven.

B. Sentinel node procedure

Algemeen:

De sentinelklier is de eerste klier in een regionaal lymfekliergebied waarheen het tumorale proces wordt gedraineerd. De histologische status van deze sentinelklier wordt gebruikt als predictor voor de status van de rest van het klierbassin: indien de sentinelklier histologisch vrij is van micrometastasen, wordt aangenomen dat dit ook geldt voor de rest van het klierstation. Het voorkomen van zogenaamde 'skip' metastasen wordt geschat op < 4%. Indien de sentinelklier is ingenomen, is het mogelijk dat ook andere klieren zijn aangetast. Deze techniek vermijdt nutteloze klieruitruiming en is geassocieerd aan een lage morbiditeit. De histologische status van de sentinelklier blijft de belangrijkste prognostische factor bij patiënten zonder evidentie voor macrometastasen.

Technisch:

De sentinelprocedure wordt steeds met SPECT/lokalisatieCT uitgevoerd.

Indicatie:

Bij Breslow < 0.8mm zonder ulceratie, met negatieve echografie van de klierstreken: geen sentinelklierprocedure.

Bij Breslow ≥ 0.8mm of Breslow < 0.8mm met ulceratie (pT1b): sentinelklierprocedure.

Bij melanomen in hoofdhalsgebied: zo geen duidelijke sentinelklier wordt aangetoond bij onderzoek zal de sentinelklier niet worden geresceerd.

Zie onderstaande tabellen.

Opmerking:

PET-CT wordt best uitgevoerd voorafgaand aan sentinelklierprocedure.

C. Klieruitruiming

- Bij positieve sentinelklierprocedure (aanwezigheid van micrometastase ter hoogte van de sentinelklier): geen indicatie voor klieruitruiming gezien geen survival benefit.

- Een klieruitruiming wordt uitgevoerd in geval van 'high risk' nodale metastasen zo tijdens oppuntstelling bewezen wordt door punctie dat het klierstation is aangetast. Dan wordt geen sentinelklierprocedure uitgevoerd.

- Criteria voor uitvoeren klieruitruiming:

- Bij macrometastase (op echo en/of (PET)-CT aangetoonde kliermetastasen), bewezen met FNAC of true cut)
- Extracapsulaire extensie
- Multipole positieve sentinelklieren
- Bij positieve sentinelklierprocedure en weinig compliante patiënt
- Bij vaststellen verdachte klieren bij opvolging na positieve sentinelklierprocedure

– NB:

- Micro-metastase in sentinellymfeklier: in tegenstelling tot macrometastasen zijn micrometastasen niet te detecteren bij klinisch onderzoek of beeldvorming.
- Macro-metastase: klinisch of radiologisch vastgestelde regionale lymfekliermetastase

Voorstel AZ Sint-Lucas

	pTis	pT1a	pT1b	pT2a	pT2b	pT3a	pT3b	pT4a	pT4b
Dikte en Ulceratie-status	Not applicable	<0.8mm zonder ulceratie	<0.8mm met ulceratie OF 0.8-1.0mm met/zonder ulceratie	>1-2mm zonder ulceratie	>1-2mm met ulceratie	>2-4mm zonder ulceratie	>2-4mm met ulceratie	>4mm zonder ulceratie	>4mm met ulceratie

Beeldvorming	-	Eventueel Echo draineren de klieren+ echografie abdomen + RX thorax + labo incl.LDH	Rx thorax + echografie abdomen + echo draineren de klieren + labo incl. LDH	Rx thorax + echografie abdomen + echo draineren de klieren + labo incl. LDH	Rx thorax + echografie abdomen + echo draineren de klieren + labo incl. LDH	Rx thorax + echografie abdomen + echo draineren de klieren + labo incl. LDH	(PET)CT + echo draineren de klieren + MR hersenen + labo incl. LDH	(PET)CT + echo draineren de klieren + MR hersenen + labo incl. LDH	(PET)CT + echo drainerende klieren + MR hersenen + labo incl. LDH
Marges brede resectie	0.5cm (subcutis)	1cm (tot fascia)	1cm (tot fascia)	1-2 cm (tot fascia)	1-2cm (tot fascia)	2cm (tot fascia)	2cm (tot fascia)	2cm (tot fascia)	2cm (tot fascia)
Sentinel	-	-	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

	IN-TRANSIT METASTASIS	MICROSCOPICALLY INVADED LYMPH NODE	MACROSCOPICALLY INVADED LYMPH NODE
Pre-operative	Confirm with biopsy CT brain/thorax/abdomen or PET-CT + MR brain	Staging upgrade with CT brain/thorax/abdomen or PET-CT + MR brain	Confirm with FNAC or tru-cut CT brain/thorax/abdomen or PET-CT + MR brain
	staging excludes stage IV	staging excludes stage IV	staging excludes stage IV
Treatment	Excision if possible; if excision is not possible consider isolated limb infusion/perfusion, (tamilogene laherparepvec (Tvec))* or systemic therapy as in stage IV	For microscopic metastasis : follow-up with ultrasonography; surgery in case of suspected lymph nodes **	Total lymph node excision
Post-surgery	adjuvant therapy with anti-PD1 or BRAF/MEKi	adjuvant therapy with anti-PD1 or BRAF/MEKi	adjuvant therapy with anti-PD1 or BRAF/MEKi

* not available in Belgium

** 2 RCTs showed no survival benefit from total lymph node excision versus observation in case of positive sentinel (PMID: 27161539; PMID: 28591523)

5. Adjuvante behandeling voor maligne melanoma

Bij patiënten met hoge kans op recidief wordt een adjuvante behandeling met immunotherapie of doelgerichte therapie voorgesteld.

De beslissing voor het geven van een adjuvante therapie hangt af van:

- Risico op recidief (gebaseerd op TNM-stadium)
- Mutatie-status (BRAF)
- Leeftijd en performance status
- Comorbiditeiten (vb. auto-immuunziekte, innemen van immuunsuppressiva,...)
- Voorkeur van de patiënt

A. Low risk patiënten (stadium I –IIA)

Geen adjuvante systemische therapie. Observatie.

B. High-risk, kliernegatieve ziekte (stadium IIB of IIC)

Adjuvante behandeling met immunotherapie op basis van Pembrolizumab (Keytruda®) (= anti-PD1-antilichaam) kan overwogen worden, rekening houdende met leeftijd, comorbiditeiten, wens van de patiënt. (Rationale: IIB en IIC hebben zelfde risico op relapse als IIIB).

Wetenschappelijke data:

Keynote-716: Fase III studie (6)

Pembrolizumab (200mg IV driewekelijks gedurende 17 cycli) versus placebo

Inclusie:

Patiënten met gereseceerd stadium IIB, IIC (TNM pT3b of pT4 met negatieve sentinel) (AJCC8)

Patiënten met cutaan melanoma

Zowel BRAF-mutant en wildtype

Geen patiënten met acraal, mucosaal of uveaal melanoma

Resultaten:

Relapse-free survival op 27 maand: 81 versus 72%

Distant metastases free survival op 2 jaar: 88% versus 82%

Pembrolizumab: 16% graad 3-4 toxiciteit

OS data: immatuur

Praktisch:

Dosis: 200mg om de drie weken

Alternatieve dosis: 400mg iedere 6 weken (gebaseerd op farmacologische analyses en nazicht bijwerkingen...)

Bij jongeren van 12 jaar en ouder: 2mg/kg lichaamsgewicht (met max. 200mg)

Duur: 1 jaar

Op te starten binnen de 12 weken na resectie.

C. High risk, klierpositieve ziekte (stadium IIIA-D)

Therapeutische opties

a. Observatie

Observatie is een optie bij patiënten met stadium IIIA en sn <1mm. Deze patiënten waren niet geïncludeerd in studie met Nivolumab, Pembrolizumab of dabrafenib/trametinib.

Alternatief: immunotherapie op basis van Pembrolizumab of dabrafenib/trametinib (cfr. infra).

b. Adjuvante immunotherapie

Nivolumab (Opdivo®) (= anti-PD1-antilichaam)

Wetenschappelijke data:

Checkmate238: Fase III studie (1-2)

Nivolumab (3mg/kg IV tweewekelijks gedurende 1 jaar) versus Ipilimumab (10mg/kg IV driewekelijks 4 toedieningen, nadien om de 12 weken tot 1 jaar in totaal)

Inclusie:

Patiënten met gereseceerd stadium IIIB, IIIC, gereseceerd stadium IV (geen stadium IIIA)

Patiënten met cutaan melanoma maar ook acraal en mucosaal melanoma

Zowel BRAF-mutant en wildtype

Geen patiënten met uveaal melanoma

Resultaten:

Relapse-free survival op 5 jaar: 50 versus 39% (zelfde trend in alle subgroepen: BRAF, ulceratie,...)

Minder bijwerkingen in vergelijking met Ipilimumab: graad 3/4: 14 versus 46%

Overall survival op 5 jaar: 76 versus 72%: niet statistisch significant

Praktisch:

Terugbetaling is ruimer dan geïncludeerde stadia in studie gezien ook stadium IIIA terugbetaling heeft. Ook mogelijkheid om Nivolumab te geven bij klierrecidief na resectie.

Dosis: 240mg om de twee weken

Alternatieve dosis 480mg iedere 4 weken (gebaseerd op farmacologische analyses en nazicht bijwerkingen...)

Duur: 1 jaar

Op te starten binnen de 12 weken na resectie.

Pembrolizumab (Keytruda®) (= anti-PD1-antilichaam)

Wetenschappelijke data:

Keynote-054: Fase III studie (3)

Pembrolizumab 200mg IV driewekelijks 18 toedieningen) versus placebo

Inclusie:

Patiënten met gereseceerd stadium III cutaan melanoma (IIIA >1mm sn, IIIB, IIIC)

Resultaten:

Recurrence-free survival op 3.5 jaar: 60% versus 41%

Distant metastasis free survival op 3.5 jaar: 65% versus 49 %

Expressie van PD-L1 was geen predictor voor respons!

Overall survival: immature data

Meer bijwerkingen bij Pembrolizumab versus placebo: 14.7 versus 3.4%

Praktisch:

Geen terugbetaling bij patiënten met gereseceerd stadium IV.
Ook mogelijkheid om Pembrolizumab te geven bij klierrecidief na resectie.

Dosis: 200mg IV iedere 3 weken

Alternatieve dosis 400mg IV iedere zes weken (gebaseerd op farmacologische analyses en nazicht bijwerkingen...)

Duur: 1 jaar

Op te starten binnen de 12 weken na resectie

Ipilimumab (Yervoy®) (= antilichaam tegen CTLA-4)

Ipilimumab werd vervangen door Nivolumab en Pembrolizumab gezien deze een betere werking en beter toxiciteitsprofiel hebben (1).

Enkel bij patiënten die BRAF wild-type zijn met ziekterecidief onder Nivolumab of Pembrolizumab en die een volledige resectie ondergaan, kan Ipilimumab (3mg/kg ipv 10mg/kg!) na reresectie overwogen worden.

Terugbetaling: geen terugbetaling in adjuvante setting!

c. Adjuvant doelgerichte therapie

Dabrafenib/Trametinib

Wetenschappelijke data:

COMBI-AD-studie: Fase III studie (4-5)

Dabrafenib (Tafinlar®) (peroraal 150mg tweemaal daags) plus trametinib (Mekinist®) (peroraal 2mg eenmaal daags) versus placebo gedurende 1 jaar

Inclusie: Patiënten met gereseceerd stadium III cutaan melanoma (IIIA >1mm sn, IIIB, IIIC)

Resultaten:

Relapse-free survival na 5 jaar 52 versus 36%

Distant metastasis free survival na 5 jaar: 65% versus 54%

Voordeel in alle subgroepen

Overall survival na 3 jaar: 86% versus 77%

Praktisch:

Zowel terugbetaald bij BRAF V600E als V600K mutatie.

Ook mogelijk om dabrafenib/trametinib te geven bij klierrecidief na resectie.

Dosis: Dabrafenib (150mg tweemaal daags) plus trametinib (2mg eenmaal daags)

Duur: 1 jaar

Op te starten binnen de 12 weken na resectie

d. Adjuvante radiotherapie:

Adjuvante bestraling t.h.v. positieve klierstations vermindert het risico op recidief in loco, doch geeft geen voordeel qua RFS of OS. Bovendien verhoogt het risico op complicaties (lymfedeem). Slechts bij lokale uitbreidheid van de klierinvasie wordt deze optie nog weerhouden.

Indien adjuvante radiotherapie gegeven wordt, dient deze binnen de 13 weken postoperatief en voor het opstarten van de adjuvante systemische therapie beëindigd te zijn (3).

Conclusie:

- BRAF wildtype:
Adjuvante behandeling met anti-PD1 antilichaam (Nivolumab of Pembrolizumab).
- BRAF mutatie V600E/K:
Immuuntherapie of doelgerichte therapie dabrafenib/trametinib. Geen studie met rechtstreekse vergelijking.

	Targeted therapy	aPD1 therapy
“Patient friendly”	✓	~
Permanent toxicity	✓	–
Molecular testing	–	✓
Treatment resistance	–	?
Early occurring relapse	✓	–
Patient compliance	–	✓
Efficacy in stage II	?	✓
Immunological memory	?	✓

D. Stadium IV met complete resectie

Adjuvante behandeling met immunotherapie

- Nivolumab (cfr. supra).
- Combinatie Ipilimumab/Nivolumab (niet terugbetaald)

Wetenschappelijke data:

IMMUNED-studie: Fase III studie

Nivo 1mg/kg q3w + Ipilimumab 3mg/kg 4 cycli gevolgd door Nivolumab 3mg/kg q2w x20 versus

Nivo 3mg/kg q3w 4 cycli gevolgd door Nivolumab 3mg/kg q2w x20 versus

Placebo

Inclusie: Patiënten met stadium IV NED na resectie of radiotherapie

Zowel BRAF-mutant als -wildtype

Resultaten:

Relapse-free survival na 48 maanden: 64% versus 31% versus 15%

Overall survival op 48 maanden: 84% versus 73% versus 63%

Voordeel ook bij BRAF-mutant

Praktisch:

Geen terugbetaling

Op te starten binnen de 8 weken na resectie of radiotherapie

E. Opmerkingen

- Bedenkingen bij de adjuvante studies in stadium III en IV:
 - o Voor studies werd AJCC 7 gebruikt ipv AJCC 8. Voor Combi-AD en Keynote-054 werden patiënten herstaged en data zijn even overtuigend.
 - o Er gebeurde bij deze patiënten een volledige klieruitruiming (volledige klieruitruiming geeft upstaging in 5-6% van de patiënten).

6. Gemetastaseerd melanoma

A. THERAPEUTISCHE OPTIES

I. Chirurgische metastasectomie

Dit kan overwogen worden bij:

- Geselecteerde patiënten met oligometastasen
- Geselecteerde patiënten met hersenmetastasen
- Patiënten met beperkte residuele ziekte na goede respons op systemische therapie

Dit is enkel zinvol indien complete resectie wordt bekomen. De rol van chirurgische metastasectomie is minder duidelijk door de komst van meer efficiënte systemische therapieën.

Indien chirurgische metastasectomie plaatsvindt, komt patiënt in aanmerking voor 'adjuvante' systemische therapie op basis van Nivolumab (+/- Ipilimumab) nadien (cfr. supra). Pembrolizumab of targeted therapy hebben momenteel geen plaats in deze setting.

II. Radiotherapie

Indicaties:

- Geselecteerde patiënten met oligometastasen en verhoogd operatief risico
- Palliatieve radiotherapie: ter hoogte van symptomatische metastasen. Een optimale fractionatie staat niet vast. Verschillende fractionatieregimes zijn voorhanden.
- Plaats van radiotherapie bij hersenmetastasen (zie beleid bij hersenmetastasen)

Opmerking: onderbreken systemische therapie.

- Bij BRAF/MEK-inhibitoren minimum drie dagen voor start en drie dagen na einde radiotherapie onderbreken. Bij eenmalige SRS volstaat een interval van minstens 1 dag voor en na.
- Voor de combinatie met immunotherapie blijken ernstige graad toxiciteiten zelden voor te komen. Voorzichtigheid blijft evenwel geboden.

III. Systemische behandeling:

Bij vaststellen gemetastaseerde ziekte moet er steeds een uitgebreide NGS-analyse plaatsvinden met oa. BRAF-mutatieanalyse. Ook bepaling NRAS en NF1 wordt aanbevolen, hoewel voor deze laatste momenteel nog geen doelgerichte therapie voorhanden is (NF1 zit momenteel niet in het NGS panel).

Bij patiënten met een mucosaal of acraal melanoma zonder BRAF/NRAS-mutatie, alsook bij patiënten met cutaan melanoom op plaatsen van chronic skin damage (sun exposure), moet er ook een c-KIT mutatie analyse gebeuren.

Bij BRAF/NRAS wildtype acrale en mucosale melanomen dient immuunhistochemie voor NTRK te gebeuren (aan te vragen aan dienst pathologie). Bij positieve immuunhistochemie wordt een RNA-analyse uitgevoerd.

Prognostische ongunstige factoren

- Hoog LDH
- Slechte performance status
- Meer dan 3 aangetaste organen

Behandelingsmogelijkheden

a. Immunotherapie

- Algemeen
 - i. Optreden van respons kan traag zijn.
 - ii. Gemiddeld 45% van patiënten hebben respons. Zelfde efficiëntie bij asymptomatische hersenmetastasen (Nivolumab + Ipilimumab).
 - iii. Patiënten kunnen transiënte toename van metastasen of ontstaan van nieuwe metastasen hebben alvorens ziektestabilisatie of respons wordt bekomen.
 - iv. Respons kan laattijdig optreden.
 - v. Gebruik immune-related respons criteria.
 - vi. Duur van de behandeling: Stoppen na 2 jaar behandeling kan overwogen worden bij negatieve PET-CT, maar dit moet nog bevestigd worden door gerandomiseerde studies. Deze zijn momenteel lopende.
- Mogelijkheden
 - i. Anti-PD1 antilichamen
 - Nivolumab (Opdivo®)

Praktisch:

Dosis: 240mg IV iedere twee weken

Alternatieve dosis 480mg IV iedere 4 weken (gebaseerd op farmacologische analyses en nazicht bijwerkingen...)

- Pembrolizumab (Keytruda®)

Praktisch:

Dosis: 200mg IV iedere 3 weken

Alternatieve dosis 400mg IV iedere zes weken (gebaseerd op farmacologische analyses en nazicht bijwerkingen...)

- ii. Anti-CTLA4 antilichamen: Ipilimumab (Yervoy®)

Praktisch:

Dosis: 3mg/kg IV iedere drie weken, 4 cycli

- iii. Combinatie checkpoint-inhibitor en anti-CTLA4 antilichaam: Nivolumab (Opdivo®) + Ipilimumab (Yervoy®)

Praktisch:

Dosis: Data Checkmate 511: Nivolumab 3mg/kg + Ipilimumab 1mg/kg om de 3 weken IV gedurende 4 cycli, na drie weken start Nivolumab 240mg iedere twee weken IV of 480mg iedere vier weken

b. Doelgerichte therapie: BRAF- plus MEK-inhibitoren

- Algemeen
 - i. Enkel te geven indien aanwezigheid van BRAF-mutatie V600E/K
 - ii. BRAF-inhibitie geeft meestal snelle respons.
 - iii. Het toevoegen van MEK-inhibitie aan BRAF-inhibitie vermindert de resistentie op therapie en vermindert de toxiciteit.
 - iv. Combinatie BRAF/MEK: Hoge kans op respons (66%). 19% heeft complete respons. 10% heeft langdurige respons. Gelijkaardige activiteit bij hersenmetastasen.
 - v. Wetenschappelijke data suggereren dat resistente aan BRAF- plus MEK-inhibitie gedeeltelijk reversibel is door een drug holiday. Herbehandeling met BRAF plus MEK-inhibitie is een optie na progressie op eerder behandeling met BRAF- plus MEK-inhibitie èn immunotherapie.
 - vi. Bij progressie van geïsoleerde metastasen en ziektecontrole van andere metastatische sites kan een lokale therapie overwogen worden in combinatie met verderzetten van de systemische therapie

- Mogelijkheden

- i. Dabrafenib (Tafinlar®)+ Trametinib (Mekinist®)

Praktisch:

Bij V600E en V600K mutaties

Dosis: Dabrafenib (150mg tweemaal daags) plus trametinib (2mg eenmaal daags)

- ii. Vemurafenib (Zelboraf®) + Cobimetinib (Cotellic®)

Praktisch:

Dosis: Vemurafenib 960mg 2 maal daags (dagelijks, geen rustweek), Cobimetinib 60mg 1 maal daags (21 dagen, 7 dagen rust)

- iii. Encorafenib (Braftovi®) + Binimetinib (Mektovi®)

Praktisch:

Dosis: encorafenib 450mg (6co van 75mg) 1 keer per dag, binimetinib 45mg (3x15mg) 2 maal daags

c. Doelgerichte therapie: c-KIT-inhibitor

- Enkel te geven bij aanwezigheid van c-KIT mutatie. Geen respons bij amplificatie van c-KIT.
- Imatinib®

d. T-VEC

Intralesioneel toedienen van T-VEC (oncolytic virus talimogene laherparepvec (cave besmetting)) kan een lokale immuunrespons veroorzaken. Deze lokale respons kan ook een effect hebben op niet geïnjecteerde tumor sites. Dit wordt gebruikt in expertise-centra bij injecteerbare ziekte (IIIB-IV, geen viscerale ziekte) en is een zeer goede behandeling voor in transit metastasen.

Let op: In België is deze behandeling niet terugbetaald.

Dit wordt momenteel bestudeerd in combinatie met anti-CTLA4-antilichamen en anti-PD1-antilichamen.

e. Chemotherapie

- Respons rates minder dan 20%
- Geen verbetering in overall survival
- Enkel te overwegen bij fitte patiënten die geen andere therapeutische opties meer hebben en bij wie inclusie in studieverband niet mogelijk is.
- Mogelijkheden:
 - o Dacarbazine: 800-1000mg/m² IV om de drie à vier weken. RR 10-20%
 - o Temozolomide: 150-200mg/m² dag 1 tem dag 5 om de 4 weken: (geen terugbetaling)
 - o Carboplatinum + Paclitaxel: Carboplatin AUC6 i.v. dag 1, na 4 cycli verminderen naar AUC4 Paclitaxel 225 mg/m² i.v. dag 1 q3w, na 4 cycli verminderen naar 175 mg/m²
 - o Cisplatinum: RR 15-20%
 - o Fotemustine IV: 100mg/m² op dag 1-8-15, dan 4 weken pauze en dan verder om de 3 weken. RR 13-18%, geen voordeel in PFS in vergelijking met Dacarbazine
 - o Nab-Paclitaxel: RR 22% in eerste lijn, RR 3% zo reeds behandeling gekregen

f. Toekomstige behandelingsopties

- PD1-antilichaam + Relatlimab (Opdualag®) (LAG3 checkmate inhibitor): RELATIVITY-047 studie
 - o LAG3 co-expressie op TIL's, draagt bij tot T-cell exhaustion
 - o Nivolumab 480 mg + Relatlimab 160mg IV om de 4 weken versus Nivolumab monotherapie
 - o RR en PFS beter met combinatie, mOS not reached, minder toxiciteit dan Ipi/Nivo: dus goed alternatief voor Ipi/Nivo!

Overzicht

	Ipi	Pembro	Nivo	Nivo+ipi	BraF/MEK	TVEC
ORR	11-19%	42%	44%	58%	64-68%	26%
PFS	2,8-3,3	8,3	6,9	11,5	12,6	NR
(m)OS	13-16	32	36	Not reached	25,6	23,3
1j OS	58	68-74	74	73	73	74
3j OS	26	50	52	58	44	39
3-4	19-27%	17%	11-20%	54-58%	48-62%	11%

Behandelingsequenties

Er is nood aan prospectieve studies om de juiste sequentie van behandelingen te bepalen. De keuze van behandeling hangt af van

- Uitbreidheid van de ziekte
- BRAF/NRAS- en c-KIT-mutatieanalyse, eventueel TRK
- WHO Performance status
- Comorbiditeiten
- Voorafgaande behandelingen

Verschillende situaties

- Bij recidief na eerdere adjuvante behandeling (beperkte retrospectieve data, geen duidelijke richtlijnen)
 - o Patiënten die eerder adjuvant anti-PD1 antilichamen kregen
 - Zo BRAF-mutatie: mogelijkheden (afhankelijk van tijd tot recidief)
 - ✓ Relapse < 6 maand: BRAF- plus MEK-inhibitor
 - ✓ Relapse > 6 maand
 - Nivolumab + Ipilimumab

- BRAF- plus MEK-inhibitor
 - Zo geen BRAF-mutatie: Ipilimumab
- Patiënten die eerder BRAF- plus MEK-inhibitor kregen: (response rates vergelijkbaar met metastatische setting)
 - Relapse < 6 maand:
 - ✓ Nivolumab+ Ipilimumab
 - ✓ Anti-PD1-antilichamen in monotherapie
 - Relapse > 6 maand
 - ✓ Nivolumab+ Ipilimumab
 - ✓ Anti-PD1-antilichamen in monotherapie
 - ✓ Rechallenge BRAF- plus MEK-inhibitor
- Eerste lijnsbehandeling
 - anti-PD1-antilichamen = eerste keuze
 - Combinatie Nivolumab en Ipilimumab
 - Combinatie geeft benefit in PFS en trend in OS (niet significant), maar winst in OS is beperkt en meer toxiciteit.
 - Meeste winst is te zien bij BRAF-mutatie!
 - Electief stopzetten van de behandeling met immunotherapie
 - [Data van Keynote-006:](#)
 - ESMO board consensus voor optimale duur van behandeling
 - ✓ CR: bevestiging van CR en minstens 6 maand behandelen (expert opinion liefst 1 jaar)
 - ✓ PR: behandeling stoppen moet overwogen worden na 2 jaar
 - ✓ SD: behandeling stoppen kan overwogen worden na 2 jaar
 - ✓ CMR: behandeling stoppen na minstens zes maanden (expert opinion liefst 1 jaar), ongeacht radiologische respons
 - ✓ Herbehandeling met IT na electief stopzetten van de behandeling is een optie (nog steeds mogelijke respons te bekomen)
 - Patiënten met BRAF-mutatie
 - Voorkeur: eerste lijn anti-PD1-antilichamen (+/- anti-CTLA4-antilichamen) (cfr. supra)
 - BRAF- plus MEK-inhibitoren zijn eerste keuze bij patiënten als
 - Ineligible voor immunotherapie of
 - Slechte performance status, symptomen, agressief verloop van de ziekte, bulky disease (o.a. M1c) en LDH > 2ULN. (Bij immunotherapie kan je immers initieel ziekteprogressie hebben hetgeen bij deze patiënten moet vermeden worden.)
 - Symptomatische hersenmetastasen (cfr. infra)
 - Voorkeur van patiënt voor perorale behandeling
- Tweede lijnsbehandeling
 - BRAF-wildtype:
 - Indien reeds behandeld met Nivolumab of Pembrolizumab:
 - Ipilimumab + Nivolumab
 - Minder goed alternatief: Ipilimumab monotherapie
 - Klinische studie
 - Indien reeds behandeld met Nivolumab/Ipilimumab en geen andere actionable mutaties:
 - Klinische studie

- Chemotherapie
- BRAF-mutant
 - Indien reeds behandeld met Ipilimumab + Nivolumab:
 - BRAF/MEK-inhibitor
 - Indien reeds behandeld met Nivolumab of Pembrolizumab: afhankelijk van duur en respons eerste lijn:
 - Ipilimumab + Nivolumab
 - BRAF/MEK-inhibitor
 - Indien reeds behandeld met BRAF/MEK-inhibitor:
 - Ipilimumab + Nivolumab
 - Nivolumab of Pembrolizumab
 - Rechallenge met BRAF/MEK-inhibitor (als langer dan 3 maanden geleden), echter geen duurzame respons
- Derde lijnsbehandeling
 - BRAF-wildtype
 - Klinische studie
 - Chemotherapie
 - BRAF-mutant
 - Rechallenge met BRAF/MEK-inhibitor (als langer dan 3 maanden geleden), echter geen duurzame respons
 - Klinische studie

B. BELEID BIJ HERSENMETASTASEN

De aanwezigheid van hersenmetastasen is prognostisch zeer ongunstig.

Behandelingsmodaliteiten:

- Stereotactische radiochirurgie (SRS)
 - Mogelijke potentieel curatieve optie bij solitaire hersenmetastase of oligometastasen (tot 5-10 metastasen) en kleinere letsels (tot 3cm in diameter)
 - Geen verschil met chirurgie voor lokale controle hersenmetastasen
 - SRS van solitaire letsels kan meerdere keren plaatsvinden en lijkt PFS te verbeteren, maar werd nog niet aangetoond in gerandomiseerde studies.
- Neurochirurgie
 - Mogelijke potentieel curatieve optie bij solitaire hersenmetastase of oligometastasen (tot 5-10 metastasen) en kleinere letsels (tot 3cm in diameter)
 - Zeker indien pauci-symptomatisch en aanwezigheid van oedeem: bij deze patiëntengroep wordt initiële toename van oedeem op immunotherapie best vermeden
 - Eerste keuze in urgente situaties met acute neurologische symptomen (bijvoorbeeld bloeding in hersenmetastase)
 - Chirurgie van solitaire letsels kan meerdere keren plaatsvinden en lijkt PFS te verbeteren, maar werd nog niet aangetoond in gerandomiseerde studies.
- Pancraniële radiotherapie
 - Wordt best vermeden wegens het gebrek aan efficiëntie, de laattijdige bijwerkingen en het bestaan van immunotherapie (PD-1 antilichamen in combinatie met anti-CTLA4-antilichamen). Recente studie toont aan dat bij patiënten met 1-3 metastasen na lokale therapie (chirurgie of SRS) er geen plaats meer is voor pancraniële radiotherapie.

- Systemische therapie
 - Doelgerichte therapie met BRAF-MEK-inhibitoren
 - Immunotherapie
 - Opm: Huidige systemische therapieën kunnen veilig toegediend worden bij patiënten met hersenmetastasen.

De optimale sequentie van de verschillende behandelingsmodaliteiten is tot op heden niet gekend.

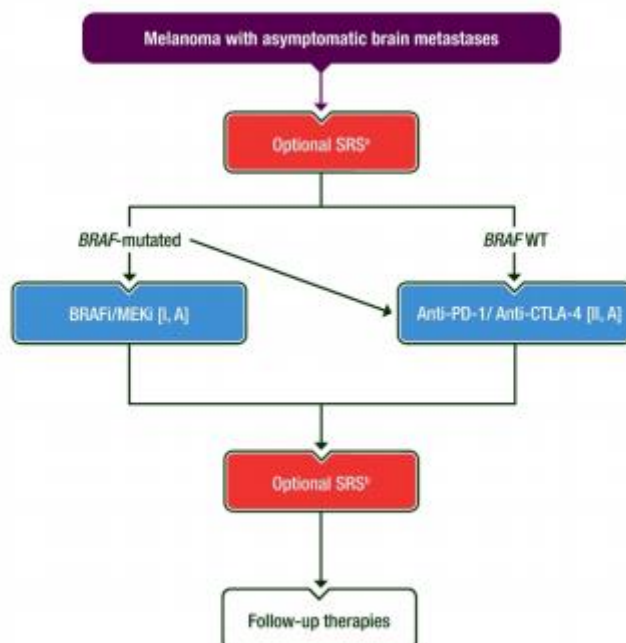
Overzicht studies:

SUMMARY*	Asymptomatic brain metastases			Symptomatic brain metastases		
	NIVO + IPI	NIVO	DAB/TRA	NIVO + IPI	NIVO	DAB/TRA
Intracranial ORR	51-54%	20%	44-58%	17%	6%	59%
mDOR, mo	NR	NR	6.5-8.3	NR	NR	4.5
Extracranial ORR	49-57%	29%	55-75%	22%	25%	41%
Global ORR	52% (not reported for ABC)	Not reported for ABC	44-58%	22%	Not reported for ABC	65%
Median intracranial PFS, mo	5.4-NR	2.5	5.6 (global PFS)	1.2	2.6	5.5 (global PFS)
Median OS, mo	45-NR	26.1	10.1-10.8	8.7	5.1	11.5

* Data from CheckMate 204, ABC and COMBI-MB (Cohort A, C and D)

I. Asymptomatische hersenmetastasen

Algoritme voor asymptomatische hersenmetastasen



a. Bij patiënten met een klein aantal asymptomatische hersenmetastasen (<5-10), non-bulky disease (<3cm), is stereotactische radiochirurgie een optie. Een klassiek schema is 5 x 6 Gy over 2 weken.

Bij andere patiënten geeft men beter systemische therapie eerst en houdt men SRS voor de behandeling van niet-responderende letsels.

b. Voor patiënten die falen onder systemische therapie, wordt SRS overwogen als salvage therapy als het totaal aantal progressieve letsels <5-10 is en de maximale diameter <3cm.

Versie april 2023

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

- Nivolumab in combinatie met Ipilimumab

Wetenschappelijke evidentie: fase 2- studie

Patiënten met asymptomatische hersenmetastasen, low tumor burden: RR 46%, PFS op 18 maanden 50%.
(Patiënten met symptomatische hersenmetastasen: lagere respons, slechts 22%)

- Dabrafenib en Trametinib

Wetenschappelijke evidentie: COMBI-MB (fase 2 studie), PS 0-1, asymptomatische hersenmetastasen zonder voorafgaande behandeling, RR 58%, PFS 5.6 maanden

Deze data suggereren dat combinatie Nivolumab/Ipilimumab de voorkeur heeft, zelfs bij asymptomatische patiënten met BRAF-mutatie. Bij patiënten met BRAF-mutatie kan bij ziekteprogressie onder Nivolumab/Ipilimumab overgegaan worden naar BRAK/MEK-inhibitor.

Bij beste respons kan overgegaan worden op stereotactische radiotherapie van de residuele letsels.

II. Symptomatische hersenmetastasen

Neurochirurgische resectie kan overwogen worden bij een solitaire grote hersenmetastase (>3 cm), metastase in de fossa posterior met druk op het 4de ventrikel of aquaduct en bij uitgebreide oedeemvorming. De rol van postoperatieve SRS staat momenteel ter discussie.

Bij symptomatische patiënten kan de systemische behandeling er anders uitzien door de nood aan corticoïden. Behandeling bij deze groep is afhankelijk van performance status, al dan niet progressieve ziekte buiten de hersenen en voorgaande behandelingen.

- De kans op respons op combinatie Nivolumab/Ipilimumab is klein (22%). De kans is nog lager bij patiënten onder corticotherapie en dus geen goede optie.
- Zo BRAF-mutant, gaat de voorkeur uit naar BRAF-MEK-inhibitoren (responskans is bewaard maar PFS is teleurstellend)!

Indien lokale therapie faalt, bij patiënten onder corticotherapie of bij patiënten met leptomenigeale metastasen, kan pancraniële radiotherapie overwogen worden. Een klassiek schema is bvb. 10 x 3 Gy over 2 weken. Dit kan dan gecombineerd worden met BRAF/MEK-inhibitoren bij BRAF-mutatie of temozolomide bij BRAF-wildtype.

Best supportive care is in deze populatie ook een optie.

7. Follow up

Momenteel is er geen consensus over de frequentie van follow up consultatie, noch over het gebruik van beeldvorming en bloedanalyse.

Praktisch voorstel werkgroep:

Opmerkingen:

- Voor interpretatie van de stadia cfr. Tabel klinische stadia
- Zo een whole body PET-CT wordt uitgevoerd, kan hierbij CT low dose gevraagd worden om de stralingsbelasting te beperken.
- Alternatief: DWI Total body MRI

VOORSTEL opvolging volgens EADO-richtlijnen

Table 8
Example of follow-up schedule examinations in melanoma by stage.

Stage	Clinical-dermatological examination			Lymph node sonography		Laboratory examination: LDH, S-100		CT neck, thorax, abdominal, pelvic or PET-CT - MRI head	
	1 to 3	4 to 10	>10	1 to 3	4 to 10	1 to 3	4 to 10	1 to 3	4 to 10
IA	6 m	12 m	12 m	–	–	–	–	–	–
IB-IIIB	3–6 m	6 m	12 m	6 m	–	3–6 m	–	–	–
IIC-IIIC	3 m	6 m	12 m	3–6 m	–	3–6 m	–	6 m	–
IIID	3 m	6 m	12 m	3–6 m	–	3–6 m	–	3–6 m	–
IV NED (Resected, CR under therapy)	3 m	6 m	12 m	3–6 m	–	3–6 m	–	3 m	–
IV (M1a - M1d) (Distant metastasis)	Individually - depends on examinations, therapy and symptoms; otherwise staging every 12 weeks								

II Richtlijnen merkel cel carcinoom

Deze richtlijnen zijn gebaseerd op de richtlijnen EADO 2022.

1. Inleiding

Merkel cel carcinomen zijn zeldzame agressieve huidtumoren.

Enkele cijfers:

- | | |
|------------------------------|-----------------|
| - Incidentie | 0,6/100000/jaar |
| - Kans op lokaal herval | 25-30% |
| - Kans op regionaal herval | 52-59% |
| - Ontwikkelen van metastasen | 35% |
| - Globale 5-jaarsoverleving | 48-63 % |

Risicofactoren

- Oudere leeftijd , vnl ouder dan 65j (mediane leeftijd 77 jaar)
- Voorgeschiedenis van extensieve UV-expositie
- Kaukasische populatie
- Mannen meer dan vrouwen
- Komt meer voor bij immuungedeprimeerde patiënten (bv. na orgaantransplantatie, lymfoproliferatieve ziekte, HIV,...)
- Merkel cel polyomavirus (betere prognose dan MCC door UV-expositie)

2. Diagnose

Bij vaststellen van een verdacht letsel:

- Uitgebreid klinisch onderzoek met inspectie van de huid en onderzoek van de klierregio's
- Primair letsel: excisiebiopsie
- Vergrote klieren: fijne naald aspiraats en/of open biopsie

Anatomopathologisch verslag:

Minimale elementen te vermelden in anatoompathologisch verslag:

- Tumorgrootte
- Perifere en diepe marges
- Lymfovasculaire invasie
- Extracutane extensie naar bot, fascia van spieren, kraakbeen

Zo mogelijk eveneens vermelden van:

- Diepte (in mm)
- Mitotische index
- Tumor-infiltrating lymfocyten
- Tumoraal groeipatroon (nodulair of infiltratief)
- Aanwezigheid van secundaire tumoren (concurrent spinocellulair carcinoma)

Diagnose door H&E kleuring en bevestigd door immunohistochemie (IHC)

(Differentieel diagnose: small round blue cell, small cell lung carcinoma)

Staging:

1. Sentinelklierbiopsie

Bij patiënten met bevestigd primair Merkel Cel carcinoom wordt een sentinelklierbiopsie uitgevoerd ter detectie van kliermetastasen.

Diagnose door H&E kleuring en bevestigd door immunohistochemie (IHC)

Elementen te vermelden in anatomopathologisch verslag conform de meest recente TNM classificatie:

Micro/macrometastase

Locatie

Aan- of afwezigheid van kapseldoorbraak

2. Beeldvorming

A. Bij klinisch verdacht letsel:

Tumorstaging: echografie met vermelding van de maximale afmeting van het letsel en evaluatie van klierstations.

B. Staging: Stadium II en III

a. ¹⁸F DG PET-CT scan

b. Of CT scan van hals – thorax – abdomen

c. MRI voorbehouden voor evaluatie weke delen metastase (bv. thoraxwand, buikwand, sino-nasale regio) en botmetastase.

d. MRI hersenen

i. bij neurologische symptomen.

ii. Vanaf stadium III. Niet routinematig bij asymptomatische patiënten met stadium I-II

e. Verdachte klier of niet palpabele massa: echografie geleide fijne naald aspiratie/biopsie.

3. Bepaling NSE kan nuttig zijn

3. TNM classificatie

AJCC TNM Staging Classification for Merkel Cell Carcinoma (8th ed.)

Table 3

TNM classification and staging (8th edition) for Merkel cell carcinoma of the skin (*Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of malignant tumours. Eighth edition. Merkel cell carcinoma. Oxford: WILEY Blackwell; 2017.*)AJCC 8th edition 2017 (AJCC Cancer Staging Manual. Eighth Edition. In: Amin MB *et al.*, 2017).

Clinical stage groups (cTNM) ^a			Pathological stage groups (pTNM) ^b				
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
IIA	T2, T3	N0	M0	IIA	T2, T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0	IIB	T4	N0	M0
III	Any T	N1-3	M0	IIIA	T0	N1b	M0
					T1-T4	N1a, N1a (sn)	M0
				IIIB	T1-T4	N1b, N2, N3	M0
IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1

c/pT – Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
T1	2 cm or less in greatest dimension
T2	More than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	More than 5 cm in greatest dimension
T4	Tumour invades deep extra dermal structures, i.e. cartilage, skeletal muscle, fascia or bone
cN- Regional lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot clinically be assessed
N0	No clinically or radiologically detected regional lymph node metastasis
N1	Clinically or radiologically detected regional lymph node metastasis
N2	In-transit metastasis ^c without lymph node metastasis
N3	In-transit metastasis ^c with lymph node metastasis
pN – Regional lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
N1a (sn)	Clinically occult (microscopic) metastasis detected on sentinel node biopsy
N1a	Clinically occult (microscopic) metastasis detected on node dissection
N1b	Clinically and/or radiologically detected (macroscopic) regional lymph node metastasis, microscopically confirmed
N2	In-transit metastasis ^c without lymph node metastasis
N3	In-transit metastasis ^c with lymph node metastasis
cM – Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Skin, subcutaneous tissues or non-regional lymph node(s)
M1b	Lung
M1c	Other site(s)
pM- Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis microscopically confirmed
M1a	Skin, subcutaneous tissues or non-regional lymph node(s), microscopically confirmed
M1b	Lung, microscopically confirmed
M1c	Other site(s), microscopically confirmed

c: clinical, p: pathological.

^a Clinical staging is defined by microstaging the primary Merkel cell carcinoma (MCC) with clinical and/or radiological evaluation for metastasis.

^b Pathological staging is defined by microstaging the primary MCC and pathological nodal evaluation of the regional lymph node basin with sentinel lymph node biopsy or complete lymphadenectomy or pathologic confirmation of distant metastasis.

^c In transit metastasis: a discontinuous tumour distinct from the primary lesion and located between the primary lesion and the draining regional lymph nodes or distal to the primary lesion.

Table 4
AJCC 8th edition, 2017 clinical and pathological staging for Merkel cell carcinoma [63] with the prognosis of stage groups (adapted from Harms *et al.*, 2016 [27]).

Stage	TNM	5-year OS (%)
0	Tis N0 M0	
cI	T1 N0 M0	45
pI	T1 N0 M0	62.8
cIIA	T2/T3 N0 M0	30.9
pIIA	T2/T3 N0 M0	54.6
cIIB	T4 N0 M0	27.3
pIIB	T4 N0 M0	34.8
cIII	AnyT N1-3 M0	26.8
pIII		39.7
IIIA	AnyT N1a (sn) or N1a M0	40.3
	T0 N1b M0	26.8
IIIB	T1-4 N1b-3 M0	
cIV	AnyT AnyN M1	
pIV	AnyT AnyN M1	13.5

c: clinical, p: pathological, T0: no primary tumour, Tis: in situ, OS: overall survival.

Other abbreviations are detailed in the text.

Table 5
Clinical and histological features associated with high-risk MCC versus low-risk MCC.

Risk of recurrence	Clinical features
High-risk MCC: any of the criteria is sufficient to classify as high-risk tumour	<ul style="list-style-type: none"> - Tumour size ≥ 2 cm, - Chronic immunosuppression - Head/neck primary site - Pathologically positive lymph nodes or no correct assessment of the lymph node status - Lymphovascular invasion

4. Behandeling

A. Klinisch kliernegatieve ziekte

1. Primaire chirurgie

Heelkunde is gouden standaard bij klinisch kliernegatieve ziekte (2) en bestaat uit verschillende stappen:

1. Excisiebiopt van het volledige primaire letsel
 - met nauwe vrij sectievlakken
 - Doel: diagnosestelling
2. Sentinelklierbiopsie
 - Doel: een accurate bepaling van N-stadium.
 - De sentinelklierbiopsie dient plaats te vinden voor de definitieve heelkunde gezien heelkunde de lymfatische drainage kan veranderen.

- In de praktijk wordt de sentinelklierbiopsie intraoperatief uitgevoerd tijdens de definitieve brede lokale excisie.
 - Sentinelklierbiopsie is minder betrouwbaar bij patiënten met een primair letsel in het hoofd- en halsgebied (vals negatief resultaat). Deze patiënten krijgen best sowieso adjuvant radiotherapie thv klierstreken.
3. Definitieve brede lokale excisie (2)
- Met resectiemarges van 1-2cm (optimale resectiemarges nog niet goed gedefinieerd in klinische studies)
 - Negatieve chirurgische marges moeten nagestreefd worden indien klinisch mogelijk.
 - Mohs chirurgie, modified Mohs chirurgie of complete circumferential perpheral and deep-marging assessment (CCPDMA) kan overwogen worden indien weefselsparende chirurgie nodig is bvb. bij MCC van het aangezicht.
 - Negatieve sectievlakken moeten niet nagestreefd worden door extensieve heekunde die de tijd tot adjuvante radiotherapie significant zou verlengen (indien er een indicatie is voor adjuvante radiotherapie).
4. Reconstructie
- Meestal vindt de reconstructie onmiddellijk na heekunde plaats.
 - Indien adjuvante radiotherapie wordt gepland, wordt de reconstructie zoveel mogelijk beperkt om de radiotherapie snel van start te kunnen laten gaan en het targetvolume zo weinig mogelijk te beïnvloeden.

2. Primaire radiotherapie

Bij geselecteerde gevallen: vb:

- Als volledige resectie niet mogelijk is
- Als patiënt heekunde weigert

3. Adjuvante radiotherapie

☒ Indien sentinelklier negatief:

- Observatie:
 - enkel bij patiënten met kleine letsels (<2cm), waarvoor brede resectie (en R0-resectie) plaatsvond, én
 - bij afwezigheid van risicofactoren (vb. lymfovasculaire invasie, aangetaste lymfeklieren, pT in hoofd- en halsgebied, lymfoproliferatieve ziekte, immuunsuppressie).
- Adjuvante radiotherapie ter hoogte van de primaire tumorbed:
 - Alle andere patiënten: minder local recurrence, betere DFS, DMFS en OS
 - Bij nauwe of positieve sectievlakken
- Adjuvante radiotherapie ter hoogte van de klierstreken:
 - Bij positieve sectievlakken ter hoogte van de primaire tumor
 - Bij MCC ter hoogte van hoofd- en halsgebied gezien sentinelklierbiopsie mogelijks valsnegatief

☒ Indien sentinelklier positief:

- Tumorbed: steeds adjuvante radiotherapie
- Klierstreken:

Lymfeklieruitruiming en radiotherapie klierstreken.

Indien chirurgie geen optie (bijvoorbeeld fraile patiënten): radiotherapie klierstreken.

Adjuvante radiotherapie wordt best gestart binnen de 8 weken na heekunde.

4. Adjuvante chemotherapie

Geen plaats voor adjuvante chemotherapie bij kliernegatieve ziekte.

B. Klinisch klierpositieve ziekte

Klinisch positieve klieren moeten bevestigd worden door fijne naaldaspiratie of open biopsie.

Indien er geen metastasen op afstand zijn, wordt er een lymfeklierdissectie uitgevoerd en radiotherapie klierstreken. Indien heekunde niet mogelijk is: radiotherapie ter hoogte van de klierstreken.

Adjuvante chemotherapie is geen standaardbehandeling. Er zijn geen gerandomiseerde studies die een overlevingsvoordeel aantonen.

Adjuvante chemotherapie kan overwogen worden bij geselecteerde gevallen, hoewel retrospectieve studies geen survival benefit konden aantonen. Het meest gebruikte chemotherapieschema is Cisplatinum (of Carboplatinum) +/- Etoposide. (3,4)

Combinatie radiochemotherapie is evenmin standaard. Dit kan overwogen worden in geselecteerde gevallen.

Mogelijke schemata indien concomitant met radiotherapie:

- Carboplatinum (AUC 4,5) dag 1+ Etoposide 80 mg/m² IV dag 1-3 (week 1, 4, 7 en 10)(5).
- Carboplatinum (AUC 2) wekelijks (6)

C. Gemetastaseerde ziekte

De behandeling van gemetastaseerde ziekte vereist een geïndividualiseerde aanpak waarbij er een plaats is voor systemische therapie, palliatieve radiotherapie, palliatieve chirurgie (of een combinatie hiervan) of best supportive care.

1. Systemische therapie

Immunotherapie

Table 6
Summary of 4 Phase II anti PD-1/PD-L1 trials.

Trial	Pembrolizumab [136]	Avelumab [135] updated in SITC2019	Nivolumab [138]	Avelumab [134] Updated in ASCO2021
N	50	116	25	88
Line	1st	1st	1st, 2nd and 3rd	>2nd
ORR (CR)	56% (24%)	39.7 (16.4%)	68% (14%)	33.0% (11.4%)
Median PFS (months) (95%CI)	16.8 (4.6 – NR)	4.1 (1.4–6.1)	NA	2.7 (1.4,6.9)
Median OS (months) (95%CI)	NR (26-NR)	20 (12.4-NR)	NA	12.6 (7.5–17.1)
1-year OS %, (95%CI)	~ 73 (NA)	60 (50–68)	NA	50 (39–60)
2-year OS %, (95%CI)	68.7% (NA)	NA	NA	36 (26–46)
3-year OS %, (95%CI)	NA	NA	NA	32 (23–42)
5-year OS % (95%CI)	NA	NA	NA	26 (17–36)
Follow-up (months) (range)	14.9 (0.4–36.4+)	21.2 (14.9–36.6)	6.5 (1.3–8.8)	65.1 (60.8–74.1)

Avelumab (anti-PD-L1 antilichaam BAVENCIO®) is momenteel terugbetaald in gemetastaseerde setting (JAVELIN studie)

Chemotherapie

Chemotherapie kan gebruikt worden als er geen respons is op immunotherapie, bij intolerantie of contra-indicatie voor immunotherapie.

Enkele cijfers (7):

- Chemotherapie geeft een respons rate tot 68%, maar deze responsen zijn meestal van korte duur.
- Een duidelijke winst in overleving kon niet aangetoond worden.
- De mediane overleving bedraagt 22 maand.
- 5-jaarsoverleving 17%

De voorkeur Cisplatinum-Etoposide (Grade 2B recommendation) (7, 8)

- Cisplatin 60-80 mg/m² IV op dag 1 plus etoposide 80-120 mg/m² IV op dag 1-3 q3-4w

Alternatief:

- Carboplatinum-Etoposide: Carboplatin AUC 5 IV op dag 1 plus etoposide 80-100 mg/m² IV op dag 1-3 q4w
- Topotecan (eerder bij ouderen)
- Cyclofosfamide-Doxorubicine (of Epirubicine)-Vincristine (CAV): cave toxiciteit

Deelname aan klinische studie

2. Palliatieve radiotherapie en/of heekunde

Dit kan overwogen worden bij symptomen of in geval van oligometastasen

D. Herval

1. Locoregionaal herval

Locoregionaal herval komt frequent voor. Dit is geassocieerd met een slechtere prognose. Optie: salvage multimodale therapie (immunotherapie, hemothérapie, bestraling en/of heekunde). (10)

2. Gemetastaseerde ziekte (cfr. 3.)

5. Follow-up

- Enkele cijfers: De gemiddelde tijd tot herval is 8 maanden. 90% van de recidieven treden op binnen de eerste 24 maanden. Bij herval: 40-50% nodale metastasen, 33% afstandsmetastasen (huid, weke delen, lever, bot, pancreas, long en hersenen).
- Prognose berekenen: <https://merkelcell.org/prognosis/recur/>
- Risico op ontwikkelen van secundaire maligniteiten (vooral CLL, huidtumoren: melanoma en non-melanoma)
- Welke onderzoeken?
 - Klinisch onderzoek (volledige huidinspectie en klinisch onderzoek van de klierregio's)
 - Zelfonderzoek is aangewezen gezien hoger risico op andere huidtumoren.
 - Het bepalen van NSE (neuron-specifiek enolase) kan nuttig zijn voor vroegtijdige detectie van herval.
 - Beeldvorming dient te worden verricht bij klachten. Bij hoogrisico patiënten is routine beeldvorming aangewezen.

Voorstel EADO 2022 (echter geen duidelijke wetenschappelijke evidentie beschikbaar)

Table 7
Recommended follow-up for patients with MCC.

Stage	Clin			Nodal sonography			Contrast-enhanced neck/thorax/ abdomen/pelvis CT or FDG PET/CT whole-body, Brain MRI		
	1-3	4-5	6-10	1-3	4-5	6-10	1-3	4-5	6-10
Year	1-3	4-5	6-10	1-3	4-5	6-10	1-3	4-5	6-10
Baseline	Full body clinical examination 8-14 megahertz ultrasound of regional nodal basin Whole body imaging FDG PET/CT (preferred)/contrast-enhanced neck/thorax/abdomen/pelvis CT Brain MRI for stage \geq III or symptomatic patients								
stage Tis-II	3-6 mo	12 mo	X	3-6 mo	x	x	x	x	x
\geq III	3mo	6 mo	12 mo	3mo	6 mo	x	3-6 mo	6-12 mo	x
IV**	Adapt clinical visits, laboratory examinations and imaging according to treatment and symptoms								

Referenties

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. <http://www.nccn.org> (accessed June 2014)
2. Tai P. A practical update of surgical management of merkel cell carcinoma of the skin. ISRN Surg 2013; 2013: 850797.
3. Garneski KM et al. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. J Am Acad Dermatol 2007; 57 : 166-169.
4. Tai P. Merkel cell cancer: update on biology and treatment. Curr Opin Oncol 2008;20:196-200.
5. Poulsen M et al. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposid and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study – TROG 96:07. J Clin Oncol 2003; 21:4371.
6. Poulsen M, Walpole E et al. Weekly carboplatin reduces toxicity during synchronous chemoradiotherapy for Merkel cell carcinoma of the skin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72: 1070.
7. Tai et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkelcell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. J Clin Oncol 2000; 18: 2493.
8. Pectasides D et al. Cisplatin-based chemotherapy for Merkel cell carcinoma of the skin. Cancer Invest 2006;24:780-785.
9. Cirillo et al. Merkel cell tumor. Report of case and treatment with octreotide. Minerva Chir 1997; 52: 1359.
10. Eng TY, Naguib M et al. Treatment of recurrent Merkel cell carcinoma an analysis of 46 cases. Am J Clin Oncol 2004; 27:576.