

Aanbevelingen richtlijn uveamelanoom (oogmelanoom)

N.B.: de nummering van de aanbevelingen is (t.o.v. de oorspronkelijke - Britse - versie) veranderd, omdat een aantal aanbevelingen door de Nederlandse werkgroep, mede naar aanleiding van de consultatiefase, is geschrapt.

Module 1

Aanbeveling 1

Alle gespecialiseerde oogheelkundige oncologische multidisciplinaire teams dienen informatie te verschaffen over de beschikbare opties.

Aanbeveling 2

Alle beschikbare procedurele- en behandelingsopties - lokaal, nationaal en internationaal - moeten met de patiënt besproken worden.

Aanbeveling 3

De risico's en voordelen van elke overwogen procedure en behandeling moeten volledig worden besproken met de patiënt, met inbegrip van hun effect op de kwaliteit van het leven.

Module 2

Aanbeveling 4

Er moeten (onderling samenwerkende) supra-regionale gespecialiseerde multidisciplinaire teams worden opgericht, die een gecoördineerde aanpak bevorderen voor de zorg en follow-up van alle patiënten met uveamelanoom. Voor gevorderde ziekte moet zo'n team bestaan uit een radiotherapeut-oncoloog, een medisch oncoloog, een interventieradioloog, een diagnostisch radioloog, een patholoog, een leverchirurg en een verpleegkundig specialist, die allemaal ervaring hebben met het behandelen van uveamelanoom patiënten en met directe lijnen naar oogheelkundige oncologische centra. Het team moet aanbevelingen doen over de tumor stadiëring en het beleid van individuele patiënten, en (zelf/lokaal of door verwijzing) beschikken over alle behandelingen en trials.

Module 3

Aanbeveling 5

Alle lokale recidieven van het primaire uveamelanoom dienen te worden gemeld aan het oogheelkundig oncologisch centrum waar behandeling voor de primaire tumor plaatsvond.

Aanbeveling 6

Elk gespecialiseerd oogheelkundig oncologisch centrum moet zijn resultaten evalueren en ze nationaal delen (NOG symposia).

Aanbeveling 7

Bij verdenking op uveamelanoom door de verwijzende arts moeten vergelijkbare wegen worden gevolgd als voor elke andere verdenking op kanker. Het gespecialiseerd oogheelkundig oncologisch centrum dient bij voorkeur

binnen 48 uur na de presentatie te worden geïnformeerd en de patiënt dient binnen twee weken door de specialist te worden gezien.

Aanbeveling 8

Verdachte laesies of laesies gediagnosticeerd als uveamelanoom moeten worden verwezen naar een consultant oogheekundige oncologie in een van de oogheekundige oncologische centra voor oogheekundige maligniteiten.

Aanbeveling 9

Ingezonden weefsels dienen te worden beoordeeld door een ophthalmologisch gespecialiseerd patholoog in een gespecialiseerd ziekenhuis.

Aanbeveling 10

Patiënten moeten zo veel mogelijk worden geïnformeerd over en geworven voor deelname aan klinische trials.

Aanbeveling 11

Patiënten moeten de kans krijgen om deel te nemen aan specifiek op uveamelanoom gericht onderzoek. Met toestemming van patiënten, moeten extra monsters kunnen worden afgenomen en opgeslagen in een door een medisch-ethische commissie goedgekeurde biobank voor onderzoeksdoeleinden.

Module 4 Primaire behandeling

Submodule 4.1 Preoperatieve onderzoeken

Aanbeveling 12

Diagnosticeer een uveamelanoom met behulp van ophthalmoscopie, fundusfotografie en conventionele oculaire echografie.

Aanbeveling 13

Voor beeldvorming van corpus ciliare melanomen moet bij voorkeur ultrasone biomicroscopie (UBM) worden verricht.

Aanbeveling 14

Als de klinische diagnose na bovengenoemde techniek onzeker is, dient een diagnostische biopsie te worden overwogen en afgewogen te worden tegen mogelijke risico's van deze procedure.

Aanbeveling 15

Fijne naald aspiratie biopsie of aspiratie biopsie kan worden uitgevoerd met een direct transsclerale benadering of via een transvitreale benadering.

Submodule 4.2 Stadiëring voor primaire behandeling

Aanbeveling 16

Een beslissing over stadiëring dient te geschieden op basis van de individuele omstandigheden van de patiënt, maar stadiëring moet niet tot uitstel van de primaire behandeling van de tumor leiden.

Aanbeveling 17

Stadiëring moet in de volgende omstandigheden worden overwogen:

- de patiënt heeft een bijzonder verhoogd risico vanwege de klinische kenmerken van zijn/haar presentatie;
- de patiënt is bijzonder angstig en behoeft geruststelling.

Submodule 4.3 Behandeling van de primaire tumor

Aanbeveling 18

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat er geen bewezen overlevingsvoordeel bestaat voor een van de aangeboden behandelmodaliteiten.

Aanbeveling 19

Behandel patiënten met behulp van onderstaande tabel:

<i>Behandeling</i>	<i>Indicatie</i>	<i>Resultaten</i>	<i>Complicaties</i>	<i>Opmerkingen</i>
RADIOTHERAPIE				
<i>Brachytherapie Ruthenium 106</i>	<i>Kleine en middelgrote tumoren Diameter <16 mm Prominentie <7,5 mm</i>	<i>Goede lokale tumorcontrole</i>	<i>Visus-verlies (afhankelijk van locatie) RT retinopathie</i>	<i>Laagste % secundaire enucleatie</i>
<i>Protonenbestraling</i>	<i>Medium en grote tumoren Juxtapapillair gelegen tumoren</i>	<i>Goede lokale tumorcontrole</i>	<i>Visus-verlies RT retinopathie Neovasculair glaucoom Secundaire enucleatie Droog oog Wimper-verlies</i>	
<i>Stereotactische radiotherapie</i>	<i>Medium en grote tumoren Juxtapapillair gelegen tumoren Diameter <16 mm Prominentie <12 mm</i>	<i>Goede lokale tumorcontrole</i>	<i>Visus-verlies RT retinopathie Neovasculair glaucoom Secundaire enucleatie Droog oog Wimper-verlies</i>	
FOTOTHERAPIE				
<i>Transpupillaire thermotherapie</i>	<i>Aanvullende therapie op indicatie bij radiotherapie</i>		<i>Direct visus-verlies</i>	<i>Niet geschikt voor monotherapie</i>
<i>Fotodynamische therapie</i>	<i>Geen</i>	<i>Onzeker</i>		<i>Nieuwe behandeloptie, experimentele therapie</i>

CHIRURGIE				
<i>Enucleatie</i>	<i>Grote tumoren Tumoren geassocieerd met neovasculair glaucoom of uitgebreide netvliesloslating</i>	<i>Goede tumorcontrole (indien compleet verwijderd)</i>	<i>Socket gerelateerde complicaties</i>	
<i>Endoresectie</i>	<i>Middelgrote tumoren (bij toxic tumor syndrome na radiotherapie)</i>	<i>Variabel</i>	<i>Glasvocht bloeding Ablatio retinae Visus-verlies Secundaire enucleatie Tumor seeding in orbita</i>	
<i>Exo- (transsclerale) resectie met brachytherapie</i>	<i>Medium tot grote tumoren met smalle basis</i>	<i>Variabel</i>	<i>Ablatio retinae Visus-verlies Secundaire enucleatie Tumor seeding in orbita</i>	<i>Altijd in combinatie met een vorm van bestraling / brachytherapie om seeding / recurrence te voorkomen</i>
<i>Exenteratie</i>	<i>Grote tumoren met extra-oculaire uitbreiding die niet met enucleatie behandeld kunnen worden</i>	<i>Goede tumorcontrole (indien complete verwijderd)</i>	<i>Wondproblematiek Cosmetisch minder gunstig</i>	

Submodule 4.4 Follow-up na primaire behandeling

Aanbeveling 20

Patiënten die behandeld worden met plaque brachytherapie, protonenbestraling of stereotactische radiotherapie, moeten gedurende de eerste twee jaar na de behandeling intensief worden gecontroleerd op tumorregressie. De lange-termijn follow-up intervallen zijn afhankelijk van de reactie van de tumor op brachytherapie en de ervaren complicaties van radiotherapie.

Module 5

Aanbeveling 21

Prognostische factoren van uveamelanoom zijn multifactorieel en omvatten klinische, morfologische en genetische eigenschappen. De volgende kenmerken moeten worden opgenomen:

- leeftijd;
- geslacht;
- tumor-locatie;
- tumorprominentie;
- grootste basale diameter van de tumor;
- betrokkenheid van het corpus ciliare;

- extra-oculaire doorgroei van het melanoom (macroscopisch).

De volgende eigenschappen moeten worden opgenomen als weefsel beschikbaar is:

- celttype (aangepaste systeem van Callender);
- mitotische index (aantal mitosen / 8 mm²);
- aanwezigheid van extracellulaire matrixpatronen ('connective tissue loops', versterkt met 'Periodic Acid Schiff' kleuring);
- aanwezigheid van extra-oculaire melanoomgroei (grootte, radicaliteit resectievlak).

Aanbeveling 22

Er moet een - op volledige informatie gebaseerde - discussie met alle patiënten zijn, waarin de rol van biopsie, inclusief de voordelen en risico's, wordt uitgelegd. De discussie zou moeten omvatten:

- risico van het doen van de biopsie;
- beperkingen van het onderzoek;
- voordelen voor toekomstige behandelingen (inclusief mogelijke werving voor deelname aan trials);
- impact op de kwaliteit van het leven;
- werving voor deelname aan trials;
- follow-up.

Aanbeveling 23

De minimale dataset voor uveamelanoom uit het PALGA Protocol moet worden geregistreerd in het pathologie-verslag bij een weefseldiagnose.

Aanbeveling 24

Tests voor nieuwe serologische bio-markers mogen alleen gebruikt worden in klinische studies of onderzoeksprogramma's.

Aanbeveling 25

Overweeg het verzamelen van moleculaire genetische en / of cytogenetische gegevens voor onderzoeks- en prognostificatie doeleinden, wanneer tumormateriaal beschikbaar is en waar de patiënt toestemming is verkregen als onderdeel van een ethisch goedgekeurd onderzoeksprogramma.

Aanbeveling 26

Gebruik van de huidige (d.w.z. 8e) editie van het TNM-stagesysteem voor prognostificatie wordt sterk aanbevolen.

Aanbeveling 27

Het gebruik van multifactoriële prognostificatie-modellen die klinische, histologische, immunohistochemische en genetische tumorkenmerken bevatten, dient te worden overwogen.

Module 6

Aanbeveling 28

Prognostificatie en surveillance moeten geleid worden door een gespecialiseerd multidisciplinair team dat expertise omvat van oogheelkunde, radiologie, pathologie, radiotherapie, chirurgische en medische oncologie, verpleegkundig specialist en hepatologie.

Aanbeveling 29

Prognostificatie en risico-voorspelling moeten gebaseerd zijn op het best beschikbare bewijs, waarbij rekening wordt gehouden met klinische, morfologische en genetische kankerkenmerken.

Aanbeveling 30

Alle patiënten, ongeacht het risico, moeten holistisch benaderd worden om het risico, de voordelen en de gevolgen van de toegang tot een surveillance programma te bespreken. De discussie moet het risico op vals positieven, de emotionele impact van het screenen, alsmede de frequentie en duur van het screenen overwegen. Er moet een individueel plan worden gemaakt.

Aanbeveling 31

Patiënten dienen zesmaandelijks surveillance aangeboden te krijgen, inclusief beeldvorming van de lever met een niet-ioniserende modaliteit, tenzij patiënten hier zelf van af zien.

Aanbeveling 32

Leverfunctietests zijn ontoereikend voor surveillance.

Module 7 Gemetastaseerde ziekte

Submodule 7.1 Stadiëring

Aanbeveling 33

Patiënten moeten 'whole body staging' krijgen (borst, buik en bekken) met contrast-enhanced CT scan of PET-CT.

Aanbeveling 34

Beeldvorming van de hersenen moet niet worden uitgevoerd bij afwezigheid van symptomen.

Aanbeveling 35

Contrast-enhanced MRI met 'diffusion weight imaging' moet gebruikt worden om levermetastasering te stadiëren bij het beoordelen van lokale behandelingsopties.

Aanbeveling 36

PET / CT of contrast-enhanced CT-scan moet worden gebruikt om extra-hepatische ziekte te stadiëren.

Submodule 7.2 Methode prognostificatie

Aanbeveling 37

Deze minimale dataset moet worden verzameld voor alle patiënten met systemische ziekte (fase IV) voor toekomstige validatie:

- metastatische tumorload (plaats, diameter en aantal);
- LDH;
- ALAT en ASAT;

- GGT;
- alkalische fosfatase;
- bilirubine;
- nierfunctie;
- bloedwaarden;
- aan- of afwezigheid van ascites;
- geslacht;
- leeftijd;
- performance score;
- ziektevrije overleving na primaire therapie.

Aanbeveling 38

Een weefselmonster (biopsie of cytologie) dient te worden genomen om de diagnose van gemetastaseerd uveamelanoom te bevestigen, tenzij gecontra-indiceerd of als patiënten dat zelf niet willen.

Aanbeveling 39

Curatieve (R0) resectie is de belangrijkste positieve prognostische factor na leverresectie.

Submodule 7.3 Management van systemische en oligometastatische-extra-hepatische ziekte

Aanbeveling 40

Waar mogelijk dient deelname van patiënten aan klinische trials te worden overwogen en dienen patiënten te worden geïnformeerd over beschikbare trial-opties, ook in andere centra.

Aanbeveling 41

Patiënten met een performance score van 0-2 die deelname aan trials afwijzen of voor wie geen geschikte klinische trials beschikbaar zijn, moeten de beste ondersteunende zorg aangeboden krijgen.

Aanbeveling 42

Gespecialiseerde centra moeten betrokken zijn bij behandelbeslissingen en -beoordeling, maar een patiënt kan ervoor kiezen ondersteunende zorg lokaal te ontvangen.

Aanbeveling 43

Bij patiënten met alleen levermetastasen moet percutane leverperfusie worden overwogen als regionale behandeling.

Aanbeveling 44

Locoregionale behandeling van oligometastatische ziekte (dat wil zeggen wanneer metastasen beperkt zijn tot een enkel of beperkt aantal organen) moet overwogen worden. Dit kan chirurgie, stereotactische radiotherapie, andere vormen van ablatie of percutane leverperfusie omvatten.

Aanbeveling 45

Er is op dit moment niet voldoende bewijs voor het gebruik van 'checkpoint inhibitors' bij gemetastaseerde uveamelanoom patiënten.

Submodule 7.4 Management van levermetastasen

Aanbeveling 46

Bij patiënten met resectabele levermetastasen, dient de beoordeling voor curatieve leverresectie te worden aangeboden.

Aanbeveling 47

Preoperatieve diagnostische laparoscopie kan worden uitgevoerd bij patiënten met radiologisch resectabele levermetastasen, aangezien veel van deze patiënten een 'miliary pattern' van ziekte hebben.

Aanbeveling 48

Percutane leverperfusie kan overwogen worden bij patiënten met alleen levermetastasen waarbij resectie niet mogelijk is.

Submodule 7.5 Surveillance na behandeling lever

Aanbeveling 49

Patiënten die in opzet curatief behandeld zijn, dienen te worden gevolgd met regelmatige (3-4 maandelijks) MRI van de lever en CT van de borst, of CT van borst, buik en bekken.

Aanbeveling 50

De uitkomsten van zorg voor deze geselecteerde patiëntengroep moeten centraal en prospectief worden verzameld.

Toegevoegde referenties

Aanbeveling 19 (schema behandeling primaire tumor)

Bosch T van den, Vaarwater J, Verdijk R, et al. *Risk factors associated with secondary enucleation after fractionated stereotactic radiotherapy in uveal melanoma*. Acta Ophthalmol 2015;93:555-560.

Marinkovic M, Horeweg N, Fiocco M, et al. *Ruthenium-106 brachytherapy for choroidal melanoma without transpupillary thermotherapy: similar efficacy with improved visual outcome*. Eur J Cancer 2016 Nov;68:106-113.

Sikuade MJ, Salvi S, Rundle PA, et al. *Outcomes of treatment with stereotactic radiosurgery or proton beam therapy for choroidal melanoma*. Eye 2015;29:1194-1198.

Aanbeveling 43 / 48 (percutane leverperfusie)

Hughes MS, Zager J, Faries M, et al. *Results of a randomized controlled multicenter phase III trial of percutaneous hepatic perfusion compared with best available care for patients with melanoma liver metastases*. Ann Surg Oncol 2016 (23):1309-1319.

Aanbeveling 45 (checkpoint inhibitors)

Ipilimumab

Danielli R, Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, et al. *Ipilimumab in pretreated patients with metastatic uveal melanoma: safety and clinical efficacy*. *Cancer Immunol Immunother* 2012 Jan;61(1):41-48.

Kelderman S, van der Kooij MK, van den Eertwegh AJ, et al. *Ipilimumab in pretreated metastatic uveal melanoma patients. Results of the Dutch Working Group on Immunotherapy of Oncology (WIN-O)*. *Acta Oncol* 2013 Nov; 52(8):1786-1788.

Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, et al. *Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience*. *Cancer* 2013 Oct 15;119(20):3687-3695.

Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, et al. *Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma*. *Ann Oncol* 2013 Nov;24(11):2911-2915.

Moser JC, Pulido JS, Dronca RS, et al. *The Mayo Clinic experience with the use of kinase inhibitors, ipilimumab, bevacizumab, and local therapies in the treatment of metastatic uveal melanoma*. *Melanoma Res* 2015 Feb; 25(1):59-63.

Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. *Phase II De-COG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma*. *PLoS One* 2015 Mar 11;10(3):e0118564.

Anti-PD/anti-PDL1

Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. *Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies*. *Cancer* 2016 Nov 15;122(21):3344-3353.

Karydis I, Chan PY, Wheeler M, et al. *Clinical activity and safety of Pembrolizumab in Ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma*. *Oncoimmunology* 2016 Feb 18;5(5):e1143997.

Kooij MK van der, Joosse A, Speetjens FM, et al. *Anti-PD1 treatment in metastatic uveal melanoma in the Netherlands*. *Acta Oncol* 2017 Jan;56(1):101-103.

Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, et al. *The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma*. *Melanoma Res* 2016 Jun;26(3):300-303.

Piperno-Neumann S, Servois V, Mariani P, et al. *Activity of anti-PD1 drugs in uveal melanoma patients*. *Journal of Clinical Oncology* 2016 May;34(15):9588.