

# Beleid MALIGNE MELANOOM van de huid

## 1. Inleiding

Incidentie in Europa: 20-25/100.000 per jaar, blijft toenemen

## 2. Histologische subtypes

### 2.1. Superficieel spreidend maligne melanoma

- frequentst voorkomend type (70%); 1/4 uit voorafbestaande naevus
- meer bij vrouwen dan bij mannen
- vooral op onderbenen (vrouw) en rug (man en vrouw)
- maculair/variabele pigmentatie (rood, blauw, zwart, grijs en wit)
- dikwijls regressie
- leeftijdsgroep: 20-60j
- geassocieerd aan intermitterende zonblootstelling

### 2.2. Lentigo maligna melanoma

- 15%
- leeftijdsgroep: 65-80 j
- geen voorkeur voor geslacht
- ontstaat uit lentigo maligna (=in situ!)
- geassocieerd aan chronische zonexpositie bij oudere patiënten met een lichte huid
- grillig begrensde macula, variabele pigmentatie, nodulaire component mogelijk

### 2.3. Acraal lentiginous melanoma

- maligne melanoma van de handpalmen, vingers, voetzolen, tenen, subunguaal, zelden mucosaal
- <5% van alle melanomen, maar meest frequente bij donkere huid
- diagnose meestal (te) laat/slechte prognose

## 2.4. Nodulair melanoma

- 15%-35% van alle maligne melanomen
- meer bij mannen, vooral op de romp
- klinische presentatie: snel groeiende (ulcererende) bruin-zwart gepigmenteerde nodule (zelden amelanotisch DD pyogeen granuloom); groeit vaak verticaal van in het begin

## 2.5. Varia

- Desmoplastisch (collageen depositie) en neurotroop (groei langs zenuwbundels) maligne melanoom: vaak amelanotisch, bleek, nodule of plaque, lijkt op litteken
- Naevocytoid maligne melanoom: lijkt erg op benigne naevus, zowel klinisch als pathologisch
- **MELTUMP**: Melanocytic Tumor of Uncertain Malignant Potential = een uit melanocyten opgebouwde tumor van onzekere kwaadaardige potentie; zien er klinisch uit als melanomen apo toont onrustig aspect, maar toch te weinig aanknopingspunten om de diagnose melanoom te stellen.

Gerelateerd: **STUMP** (spitzoïd tumor of uncertain malignant potential) en **SAMPUS** (superficial atypical melanocytic proliferations of uncertain significance).

### 3. Moleculaire pathways

	Low UV radiation exposure / CSD				High UV radiation exposure / CSD	
Pathway	I				II	III
Endpoint of pathway	Low-CSD melanoma / SSM				High-CSD melanoma / LMM	Desmoplastic melanoma
Benign neoplasms (naevi)	Naevus				?	?
Intermediate / low-grade dysplasias and melanocytomas	Low-grade dysplasia	BIN	DPN		IMP	IMP
Intermediate / high-grade dysplasias and melanocytomas	High-grade dysplasia / MIS	BAP1-inactivated melanocytoma / MELTUMP	Deep penetrating melanocytoma / MELTUMP	PEM / MELTUMP	IAMP / dysplasia	IAMP / dysplasia
Malignant neoplasms	Low-CSD melanoma / SSM (VGP)	Melanoma in BIN (rare)	Melanoma in DPN (rare)	Melanoma in PEM (rare)	LMM (VGP)	Desmoplastic melanoma
Common mutations <sup>a,b</sup>	<b>BRAF p.V600E</b> or <b>NRAS</b>  TERT; CDKN2A; TP53; PTEN	<b>BRAF</b> or <b>NRAS</b> + <b>BAP1</b>	<b>BRAF, MAP2K1,</b> or <b>NRAS</b> + <b>CTNNB1</b> or <b>APC</b>	<b>BRAF +</b> <b>PRKAR1A</b> or <b>PRKCA</b>	<b>NRAS; BRAF</b> (non-p.V600E); <b>KIT;</b> or <b>NF1</b>  TERT; CDKN2A; TP53; PTEN; <b>RAC1</b>	<b>NF1;</b> <b>ERBB2; MAP2K1;</b> <b>MAP3K1; BRAF;</b> <b>EGFR; MET</b>  TERT; NFKBIE; <b>NRAS; PIK3CA;</b> <b>PTPN11</b>

**BIN**, BAP1-inactivated naevus; **BN**, blue naevus; **CBN**, cellular blue naevus; **CN**, congenital naevus; **CSD**, cumulative sun damage; **DPN**, deep penetrating naevus; **IAMP**, intra-epidermal atypical melanocytic proliferation; **IAMPUS**, intraepidermal atypical melanocytic proliferation of uncertain significance; **IMP**, intraepidermal melanocytic proliferation without atypia; **LMM**, lentigo maligna melanoma, low / high-CSD melanoma, melanoma in skin with a low / high degree of cumulative sun damage; **MELTUMP**, melanocytic tumour of uncertain malignant potential; **MIS**, melanoma in situ; **PEM**, pigmented epithelioid melanocytoma; **SSM**, superficial spreading melanoma; **STUMP**, spitzoid tumour of uncertain malignant potential; **UV**, ultraviolet; **VGP**, vertical growth phase (tumorigenic and/or mitogenic melanoma).

Low to no (or variable/incidental) UV radiation exposure / CSD					
IV	V	VI	VII	VIII	IX
Malignant Spitz tumour / Spitz melanoma	Acral melanoma	Mucosal melanoma	Melanoma in CN	Melanoma in BN	Uveal melanoma
Spitz naevus	?	?	CN	Blue naevus	?
Atypical Spitz tumour (melanocytoma)	Acral naevus	Melanosis	Nodule in CN (melanocytoma)	(Atypical) CBN (melanocytoma)	Naevus
STUMP / MELTUMP	IAMP / dysplasia	Atypical melanosis / dysplasia / IAMPUS	MIS in CN	Atypical CBN	?
Malignant Spitz tumour / Spitz melanoma (tumorigenic)	Acral MIS	Mucosal MIS	MIS in CN	Atypical CBN	?
Malignant Spitz tumour / Spitz melanoma (tumorigenic)	Acral melanoma (VGP)	Mucosal lentiginous melanoma (VGP)	Melanoma in CN (tumorigenic)	Melanoma in blue naevus (tumorigenic)	Uveal melanoma
<b>HRAS;</b> <b>ALK; ROS1; RET; NTRK1;</b> <b>NTRK3; BRAF; or MET</b>  CDKN2A	<b>KIT; NRAS; BRAF;</b> <b>HRAS; KRAS;</b> <b>NTRK3; ALK;</b> or <b>NF1</b>  CDKN2A TERT; <b>CCND1; GAB2</b>	<b>KIT, NRAS, KRAS,</b> or <b>BRAF</b>  <b>NF1;</b> CDKN2A; <b>SF3B1;</b> <b>CCND1; CDK4; MDM2</b>	<b>NRAS;</b> <b>BRAF p.V600E</b> (small lesions); or <b>BRAF</b>	<b>GNAQ;</b> <b>GNA11;</b> or <b>CYSLTR2</b>  BAP1; <b>EIF1AX; SF3B1</b>	<b>GNAQ, GNA11,</b> <b>CYSLTR2,</b> or <b>PLCB4</b>  BAP1; <b>SF3B1; EIF1AX</b>

**Definitions:** *Melanocytoma* is a tumorigenic neoplasm of melanocytes that generally has increased cellularity and/or atypia (compared with a common naevus) and an increased (although generally still low) probability of neoplastic progression; *Tumorigenic* means forming a mass of neoplastic cells.

<sup>a</sup> Common mutations in each pathway are listed; mutations already identified in benign or borderline low lesions are shown in bold.

<sup>b</sup> Blue, loss-of-function mutation; red, gain-of-function mutation; green, change-of-function mutation; orange, amplification; purple, rearrangement; grey, promoter mutation.

WHO classification of Skin tumours; 4 th edition ( 2018) 74-75

Goedgekeurd op MCO 30 november 2021

## 4. Risicofactoren

<b>ZWAK VERHOOGD RISICO</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Laag fototype: bleke huid, haarkleur blond/hoogrood, blauwe of groene ogen, sproeten</li><li>- Voorgeschiedenis van zonverbranding (vooral in jeugd)</li><li>- Intermittente intensieve zonexpositie</li><li>- Zonnebank &lt;35j</li><li>- Immunosuppressie (AIDS, posttransplant)</li></ul>
<b>MATIG VERHOOGD RISICO</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hoog aantal banale naevi</li><li>- Talrijke dysplastische naevi (3-20x verhoogd risico en 10-20% van melanomen ontstaat uit dysplastische naevus)</li><li>- Melanoom in voorgeschiedenis</li><li>- Familiale incidentie van melanoma (10% van melanomen)</li></ul>
<b>STERK VERHOOGD RISICO</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Melanoom in 3 of meer eerstegraadsverwanten (in 20-40% is CDKN2a gen uitgeschakeld; mogelijk ook pancreas- en hersentumoren)</li><li>- Genetische syndromen (xeroderma pigmentosum)</li></ul>

## 5. Symptomen: ABCDE regel

- **Asymmetry:** 2 helften passen niet op elkaar
- **Border irregularity:** onregelmatige en gekartelde boord
- **Colour:** niet uniforme pigmentatie; verschillende tinten bruin, doch ook grijs, blauw, zwart, wit en rood komen samen in een letsel voor
- **Diameter:** groter dan 6mm
- **Evolution:** groeiend of veranderend van vorm/kleur

“The ugly duckling”: alle naevi bij één persoon hebben de neiging op elkaar te lijken, maar een melanoom lijkt er niet bij te passen.

Cave: Snelgroeïende melanomen die niet uit een bestaande naevus groeien, voldoen niet aan de ABCD-regel.

## 6. Diagnostische excisie

- marges: 2 mm; field block anesthesie
- excisie biopsie met 2 mm marge geniet de voorkeur, bredere excisie vermijden om later adequate lymfeklierstatus te kunnen opmaken.
- gemarkeerd (voor de oriëntatie)
- richting van het biopt volgens lymfedrainage; op lidmaat in de lengterichting; elliptisch
- diepte tot in de subcutis
- incisiebiopt (punch) ENKEL als:
  - zeer groot letsel (lentigo maligna)
  - moeilijk gelegen primaire tumor vb. op de acra

CAVE Lentigo maligne melanoom: “skipping areas”

## 7. Anatomopathologisch onderzoek

- Leeftijd, geslacht, anatomische lokalisatie van het letsel
- Histologisch subtype
- **Breslow** dikte (mm): de tumor dikte volgens de grootste verticale diameter van de tumor in mm uitgedrukt: afstand vanaf stratum granulosum tot diepst gelegen melanoma cel. NB: tot 2 cijfers na de komma bij microscopisch onderzoek, maar afronding tot 1 cijfer na de komma in het besluit (afronding naar boven vanaf 0.05)
- Clark-level: geen statistisch significante prognostische factor bij multivariaat analyse en wordt niet meer gebruikt bij bepalen van prognose

- Snedevlakken:
  - vrij (in toto)
  - niet vrij (specifieer snedevlakken)
- **Ulceratie:** aanwezigheid of afwezigheid
- Aanwezigheid van **regressie**
- Aanwezigheid van bloedvat- en/of lymfevatinvasie
- Mitosen/mm<sup>2</sup>
- Microsatellieten: aanwezigheid of afwezigheid
- Tumor infiltrating lymfocytes (TIL) (optioneel): afwezig, niet-brisk, brisk

## 8. TNM stadiëring

AJCC UICC 8ste editie, 2017

Primary tumor (T)		
T category	Thickness	Ulceration status
Tx: Primary tumor thickness cannot be assessed (eg, diagnosis by curettage)	Not applicable	Not applicable
T0: No evidence of primary tumor (eg, unknown primary or completely regressed melanoma)	Not applicable	Not applicable
Tis (melanoma <i>in situ</i> )	Not applicable	Not applicable
T1	≤ 1.0 mm	Unknown or unspecified
T1a	<0.8 mm	Without ulceration
T1b	<0.8 mm	With ulceration
	0.8 to 1 mm	With or without ulceration
T2	>1 to 2 mm	Unknown or unspecified
T2a	>1 to 2 mm	Without ulceration
T2b	>1 to 2 mm	With ulceration
T3	>2 to 4 mm	Unknown or unspecified
T3a	>2 to 4 mm	Without ulceration
T3b	>2 to 4 mm	With ulceration
T4	>4 mm	Unknown or unspecified
T4a	>4 mm	Without ulceration
T4b	>4 mm	With ulceration

Regional lymph nodes (N)		
N category	Extent of regional lymph node and/or lymphatic metastasis	
	Number of tumor-involved regional lymph nodes	Presence of in-transit, satellite, and/or micrometastases
NX	Regional nodes not assessed (eg, SLN biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason). <b>Exception:</b> Pathological N category is not required for T1 melanomas, use cN.	No
N0	No regional metastases detected	No
N1	One tumor-involved node or in-transit, satellite, and/or micrometastases with no tumor-involved nodes	
N1a	One clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N1b	One clinically detected	No
N1c	No regional lymph node disease	Yes
N2	Two or three tumor-involved nodes or in-transit, satellite, and/or micrometastases with one tumor-involved node	
N2a	Two or three clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N2b	Two or three, at least one of which was clinically detected	No
N2c	One clinically occult or clinically detected	Yes
N3	Four or more tumor-involved nodes or in-transit, satellite, and/or micrometastases with two or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or micrometastases	
N3a	Four or more clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N3b	Four or more, at least one of which was clinically detected, or presence of any number of matted nodes	No
N3c	Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes	Yes

## Bron: UpToDate

Distant metastasis (M)		
M category	M criteria	
	Anatomic site	LDH level
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable
M1	Evidence of distant metastasis	See below
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node	Not recorded or unspecified
M1a(0)		Not elevated
M1a(1)		Elevated
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not recorded or unspecified
M1b(0)		Not elevated
M1b(1)		Elevated
M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	Not recorded or unspecified
M1c(0)		Not elevated
M1c(1)		Elevated
M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not recorded or unspecified
M1d(0)		Normal
M1d(1)		Elevated

Suffixes for M category: (0) LDH not elevated, (1) LDH elevated. No suffix is used if LDH is not recorded or is unspecified.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; TNM: tumor, node, metastasis; SLN: sentinel lymph node; LDH: lactate dehydrogenase; CNS: central nervous system.

## AJCC 8th edition melanoma TNM prognostic stage groups

Clinical (cTNM)			
Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic/biopsy evaluation for metastases. By convention, clinical staging should be used after biopsy of the primary melanoma, with clinical assessment for regional and distant metastases. Note that pathological assessment of the primary melanoma is used for both clinical and pathological classification. Diagnostic biopsies to evaluate possible regional and/or distant metastasis also are included. Note there is only one stage group for clinical Stage III 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

  

Pathological (pTNM)			
Pathological staging includes microstaging of the primary melanoma, including any additional staging information from the wide-excision (surgical) specimen that constitutes primary tumor surgical treatment and pathological information about the regional lymph nodes after SLN biopsy or therapeutic lymph node dissection for clinically evident regional lymph node disease.			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the pathological stage group is...
Tis	N0	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

Pathological Stage 0 (melanoma *in situ*) and T1 do not require pathological evaluation of lymph nodes to complete pathological staging; use cN information to assign their pathological stage.

## 9. Stadiëringsonderzoeken

- Klinisch onderzoek met volledig nazicht van huid en slijmvliezen door een ervaren dermatoloog en palpatie van locoregionale klierstreken en abdomen
- Rx thorax en echo lever/klierstreken: routinematig vanaf pT1b melanoom (voor de sentinel procedure)
- Vanaf pT4: PET-CT ipv rx en echo (voor de sentinel procedure)



- Sentinel procedure:
  - moet voorgesteld worden vanaf pT1b melanoom (rekening houdend met resultaten van beeldvorming en performantiestatus van de patiënt)
  - moet gebeuren op hetzelfde moment als de brede excisie om wijzigingen in lymfedrainage te voorkomen
- Bij positieve sentinel: PET-CT te overwegen (vooral indien ook 'dik' melanoom - >pT3)
- Bij klinisch palpabele klieren of locoregionaal recidief: PET-CT (evt MRI hersenen)

## 10. Behandeling

### 10.1. Brede excisie primaire tumor

<u>Tumordikte</u>	<u>Aanbevolen snijranden:</u>
In situ	0.5 cm
<2.0 mm	1.0 cm
>2mm	2.0 cm

Voor klinisch verdachte lentigo maligna patroon letsels van hoofd, hals, hand en voet is pathologische bevestiging van negatieve snijranden erg belangrijk.

**Nota: bij lentigo maligna streven naar 1 cm marge (dus marges 0.5 tot 1 cm ipv 0.5 cm)**

Deze letsels worden best met een marge van 0,5 cm gereëxcideerd:

- ernstig dysplastische naevus
- AIMP (atypische intra epidermale melanocyten proliferatie)
- MELTUMP (melanocytic tumor of uncertain malignant potential)
- SAMPUS (superficial atypical melanocytic proliferation of unknown significance)

Deze letsels worden best met een marge van 1 cm gereëxcideerd:

- STUMP (spitzoid tumor with unknown malignant potential)
- atypische Spitz

## 10.2. Locoregionale ziekte

- Volledig lymfeklierevidement is noodzakelijk bij macroscopische klieraantasting; voorafgaand PET-CT (+ evt MRI hersenen) om metastasen op afstand uit te sluiten
- Bij positieve sentinel is er geen indicatie voor aanvullend klierevidement
- Adjuvante systeemtherapie in principe vanaf 1 aangetaste (sentinel)klier
- Steeds BRAF mutatie analyse aan te vragen
- Belang van MOC overleg
- Adjuvante radiotherapie is niet langer standaard aanbevolen

## 10.3. Stadium IV

- Indien solitaire metastase: heerkunde te overwegen gevolgd door adjuvante systeemtherapie
- Indien meerdere metastasen: systeemtherapie

## 10.4. Systeemtherapie

### 10.4.1. Immunotherapie

- zowel voor BRAF wild-type als BRAF mutant melanoom
- in monotherapie of combinatietherapie
- 1 (tot 2) jaar in adjuvante setting
- in metastatische setting: kan verdergezet worden zolang respons aanhoudt en er geen belangrijke nevenwerkingen ontstaan

#### 10.4.1. Doelgerichte therapie tegen BRAF

- enkel bij BRAF mutant melanoom
- combinatietherapie van BRAF en MEK inhibitor
- 1 (tot 2) jaar in adjuvante setting
- in metastatische setting: kan verdergezet worden zolang respons aanhoudt en er geen belangrijke nevenwerkingen ontstaan

#### 10.5. Rol van radiotherapie

- Palliatie:
  - Pijnlijke botmetastasen
  - compressie van het ruggenmerg
  - hersenmetastase
  - metastase die pijn, bloeding of obstructie veroorzaakt
- Consolidatietherapie voor restziekte bij patiënten die geen significante respons bereiken op systemische behandeling.
- Stereotactische radiochirurgie (SRS) en stereotactische Radiotherapie (SBRT) bij (oligo)metastatische ziekte.
- Adjuvante setting bij locoregionale ziekte bij patiënten met zeer hoog risico op loco-regionaal herval en/of systemische therapie niet mogelijk (esmo consensus recommendations 2020).

## 11. Opvolging

Zelfinspectie maandelijks (de patiënt moet worden geïnstrueerd door de dermatoloog)

Dermatologische controle om de +- 4 maanden gedurende de eerste 3 jaar, om de 6 maanden jaar 4 en 5, nadien jaarlijks.

Stadium II: eventueel ook echo abdomen/perifere klierstreken jaarlijks

Stadium III: + regelmatige beeldvorming de eerste jaren