Beleid MALIGNE MELANOOM van de huid

1. Inleiding

Incidentie in België: 30-40/100.000 per jaar, blijft toenemen

2. Histologische subtypes

2.1. Superficieel spreidend maligne melanoma

- frequentst voorkomend type (70%); 1/4 uit vooraf bestaande 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: 20-60 jaar
- geassocieerd aan intermittente zonblootstelling

2.2. Lentigo maligna melanoma

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

2.3. Acraal lentigineus 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

Goedgekeurd op MCO 23 juni 2026

- 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

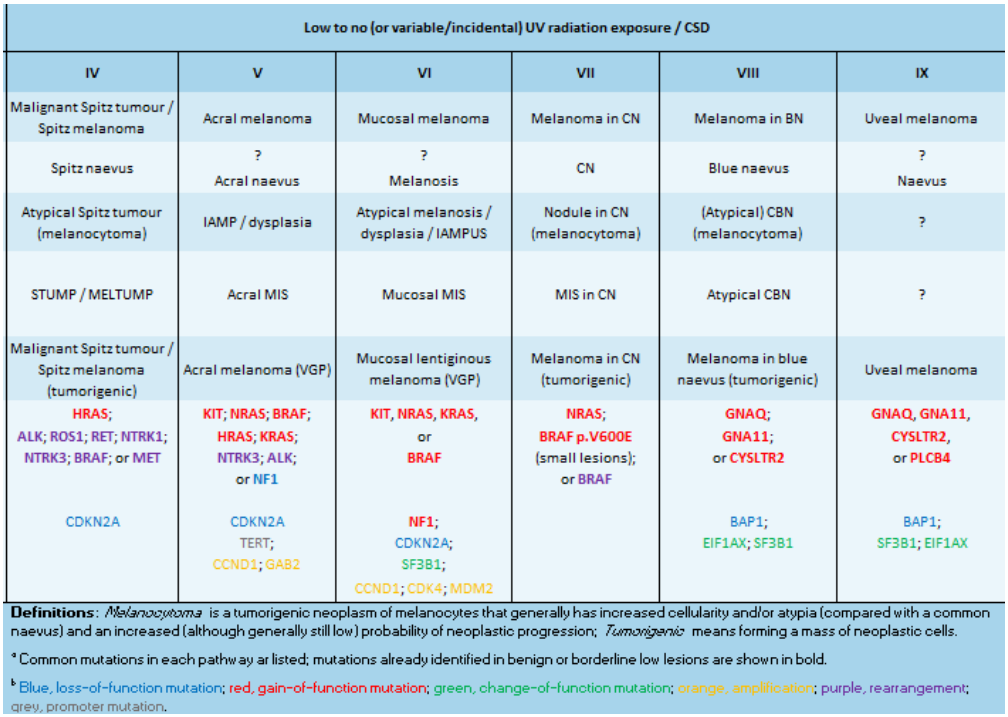
- **MELTUMP**: Melanocytic Tumor of Uncertain Malignant Potential = een uit melanocyten opgebouwde tumor van onzekere kwaadaardige potentie; zien er klinisch uit als melanomen. Apo toont onrustig aspect, maar toch te weinig aanknopingspunten om de diagnose melanoom te stellen.

Gerelateerd: **AST** (Atypische Spitzoide Tumor) 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				? IMP	? IMP
Intermediate / low-grade dysplasias and melanocytomas	Low-grade dysplasia	BIN	DPN		? IAMP / dysplasia	? IAMP / dysplasia
Intermediate / high-grade dysplasias and melanocytomas	High-grade dysplasia / MIS	*BAP1* -inactivated molanocytoma / MELTUMP	Deep penetrating melanocytoma / MELTUMP	PEM / MELTUMP	Lentigo maligna (MIS)	MIS
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[a,b]	**BRAF** p.V600E or **NRAS** TERT; CDKN2A; TP53; PTEN	**BRAF** or **NRAS** + **BAP1**	**BRAF**, **MAP2K1**, or **NRAS** + **CTNNB1** or **APC**	**BRAF** + **PRKAR1A** or **PRKCA**	**NRAS**; **BRAF** (non-p.V600E); **KIT**; or **NF1** TERT; CDKN2A; TP53; PTEN; RAC1	**NF1**; ERBB2; MAP2K1; MAP3K1; BRAF; EGFR; MET TERT; NFKBIE; NRAS; PIK3CA; PTPN11

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	? Acral naevus	? Melanosis	CN	Blue naevus	? Naevus
Atypical Spitz tumour (melanocytoma)	IAMP / dysplasia	Atypical melanosis / dysplasia / IAMPUS	Nodule in CN (melanocytoma)	(Atypical) CBN (melanocytoma)	?
STUMP / MELTUMP	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
HRAS; ALK; ROS1; RET; NTRK1; NTRK3; BRAF; or MET	KIT; NRAS; BRAF; HRAS; KRAS; NTRK3; ALK; or NF1	KIT, NRAS, KRAS, or BRAF	NRAS; BRAF p.V600E (small lesions); or BRAF	GNAQ; GNA11; or CYSLTR2	GNAQ, GNA11, CYSLTR2, or PLCB4
CDKN2A	CDKN2A TERT; CCND1; GAB2	NF1; CDKN2A; SF3B1; CCND1; CDK4; MDM2		BAP1; EIF1AX; SF3B1	BAP1; SF3B1; EIF1AX

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.

[a] Common mutations in each pathway listed; mutations already identified in benign or borderline low lesions are shown in bold.

[b] 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

4. Risicofactoren

ZWAK VERHOOGD RISICO	- Laag fototype: bleke huid, haarkleur blond/hoogrood, blauwe of groene ogen, sproeten - Voorgeschiedenis van zonverbranding (vooral in kindertijd) - Intermittente intensieve zonexpositie - Zonnebank <35j - Immuun suppressie (AIDS, posttransplant)
MATIG VERHOOGD RISICO	- Hoog aantal banale naevi - Talrijke dysplastische naevi (3-20x verhoogd risico en 10-20% van melanomen ontstaat uit dysplastische naevus) - Melanoom in voorgeschiedenis - Familiale incidentie van melanoma (10% van melanomen)
STERK VERHOOGD RISICO	- Melanoom in 3 of meer eerstegraadsverwanten (in 20-40% is CDKN2a gen uitgeschakeld; mogelijk ook pancreas- en hersentumoren) - Genetische syndromen (xeroderma pigmentosum)

5. Klinische beoordeling: 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 (NB: wordt vooral gebruikt bij dysplastisch naevus syndroom)

6. Diagnostische excisie

- excisie biopsie met 2 mm marge
- 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

  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)

- Snedevlakken:
    - vrij (in toto)
    - niet vrij (specifieer snedevlakken)
- Ulceratie: aanwezigheid of afwezigheid
- Aanwezigheid van regressie
- Aanwezigheid van bloedvat- en/of lymfevatinvasie
- Mitosen/mm²
- Microsatellieten: aanwezigheid of afwezigheid
- Tumor infiltrating lymfocytes (TIL) (optioneel): afwezig, niet-brisk, brisk

8. TNM stadiëring

AJCC UICC 9de editie, 2025

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 *in situ*)	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 microsatellite metastases
NX	Regional nodes not assessed (eg, SLN biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason). **Exception:** 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 microsatellite metastases 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 microsatellite metastases 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 microsatellite metastases with two or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases	
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.

Goedgekeurd op MCO 23 juni 2026

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
- Technische onderzoeken afhankelijk van het stadium:
  - pT1a met Breslow <0.8 mm: geen technische onderzoeken als klinisch negatief
  - pT1b, pT2a, pT2b, pT3a: echo abdomen en perifere klierstreken om macroscopische klieraantasting uit te sluiten
  - pT3b, pT4: PET-CT en MRI hersenen

Goedgekeurd op MCO 23 juni 2026

- Sentinel procedure:
    - moet voorgesteld worden vanaf pT1b melanoom (rekening houdend met resultaten van beeldvorming en performantie status van de patiënt)
    - moet gebeuren op hetzelfde moment als de brede excisie om wijzigingen in lymfedrainage te voorkomen
- Bij positieve sentinel: PET-CT + MRI schedel
- Bij klinisch palpabele klieren of locoregionaal recidief: PET-CT en MRI hersenen

10. Behandeling

10.1. Brede excisie primaire tumor

Tumordikte	Aanbevolen klinische marges:
In situ	0.5 cm
<2.0 mm	1.0 cm
>2mm	2.0 cm

NB:

- De re-excisie marge omvat de initiële klinische excisie marge

- In het gelaat mag afgeweken worden van deze marges.

- Eerder tendens naar verkleinen van de marges. Studies nog onderweg.

* Bij klinische verdenking lentigo maligna:
    - Diagnostische excisie
    - Indien bevestigde lentigo maligna: re-excisie middels **slow Mohs** micrografische chirurgie met 0.5 tot 1 cm marge rond het litteken van de diagnostische excisie voor evaluatie (= excisie van de tumor onder een hoek van 90°, tumor wordt gefixeerd in formaline en ingebed in paraffine, alle snijvlakken (periferie en bodem) worden postoperatief beoordeeld).

NB: Indien lentigo maligna melanoma: bredere excisie ook via slow Mohs (met 1 cm marge)

* Re-excisie met 2-5 mm marge:

- 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 benamingen worden meer een meer verlaten en vervangen door 'melanocytomas'. Het zijn intermediaire letsels die minimale volledige excisie vereisen.
- Low-Grade melanocytoma: BAP1-inactivated melanocytoma, pigmented epithelioid melanocytoma (PEM), and WNT-activated deep penetrating/plexiform melanocytoma. Vrije marges zijn nodig, bredere excisie 2- 5 mm kan worden overwogen.

* Re-excisie met 5-10 mm cm marge:

- High-Grade melanocytoma: sommige atypical Spitz tumors/ STUMP

10.2. N0 ziekte

- Stadium I tot en met stadium IIA: geen aanvullende therapie na excisie

- Stadium IIB en IIC: indicatie voor adjuvante immunotherapie gedurende een jaar (mede in functie van leeftijd, co-morbiditeiten, wens van patiënt)

10.3. Locoregionale ziekte

- Steeds MOC overleg.

- Steeds NGS aan te vragen (oa. BRAF mutatie analyse).

10.3.1. Positieve sentinel (geen klieraantasting klinisch/bij beeldvorming)

- Geen indicatie voor aanvullend klierevidement

- Adjuvante immuuntherapie gedurende een jaar is mogelijk vanaf stadium IIIA mede in functie van leeftijd, co-morbiditeiten, graad van klieraantasting, wens van patiënt

- Indien BRAF mutatie aanwezig: adjuvante behandeling met een BRAF en MEK inhibitor gedurende een jaar is mogelijk vanaf stadium IIIA, mede in functie van leeftijd, co-morbiditeiten, graad van klieraantasting, wens van patiënt

10.3.2. Macroscopische klieraantasting

- Tenzij er een contra-indicatie bestaat, wordt neo-adjuvante immunotherapie aanbevolen. Dit kan gebeuren met drie kuren pembrolizumab (Keytruda®) of met twee kuren ipilimumab + nivolumab (Yervoy® + Opdivo®), gevolgd door een therapeutisch klierevidement.

In het geval van neo-adjuvant pembrolizumab, wordt na het klierevidement de behandeling verdergezet met adjuvant pembrolizumab monotherapie verder (in totaal 1 jaar therapie)

Wanneer neo-adjuvant ipilimumab + nivolumab wordt toegediend, is de nood aan adjuvante therapie afhankelijk van de pathologische respons:

- Bij een volledige pathologische respons wordt geen adjuvante therapie meer toegediend.
- Bij partiële respons of afwezigheid van respons worden 12 kuren adjuvant nivolumab (q4w) aanbevolen.

- Voor het evidement: nieuwe PET-CT om ziekteprogressie uit te sluiten

- Alternatief is klierevidement gevolgd door adjuvante behandeling met een BRAF en MEK inhibitor (indien BRAF mutatie aanwezig is)

10.4. Stadium IV

- Steeds MOC overleg
- NGS indien nog niet gebeurd in het verleden
- Indien solitaire metastase: heelkunde te overwegen gevolgd door adjuvante systeemtherapie (1-2 jaar)
- Indien meerdere metastasen: systeemtherapie

1. immuuntherapie: kan zowel bij BRAF wild-type als BRAF mutant melanoma

    - monotherapie met nivolumab of pembrolizumab

    - duale immuuntherapie:

        . ipilimumab + nivolumab (voorkeur indien cerebrale metastasen)

        . nivolumab + relatlimab (1ste lijn, enkel indien tumor-PD-L1-expressie < 1%)

2. Doelgerichte therapie tegen BRAF

    - enkel bij BRAF mutant melanoom

    - combinatietherapie van BRAF en MEK inhibitor

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

Algemene opmerkingen:

- Intensieve follow-up verbetert de overleving niet
- Zelfonderzoek van de huid wordt sterk aanbevolen
- Geen routinematig bloedonderzoek

11.1. Stadium IA

- Minstens jaarlijkse dermatologische opvolging gedurende 5 jaar (anamnese en volledig klinisch onderzoek van huid en klierstreken)

11.2. Stadium IB

- 6-maandelijkse tot jaarlijkse dermatologische opvolging de eerste 2 jaar, dan jaarlijks gedurende 3 jaar (anamnese en volledig klinisch onderzoek van huid en klierstreken)

11.3. Stadium IIA

- 6-maandelijkse dermatologische opvolging de eerste 3 jaar, dan jaarlijks gedurende 2 jaar (anamnese en volledig klinisch onderzoek van huid en klierstreken)

11.4. Stadium IIB

- 4-maandelijkse dermatologische opvolging de eerste 2 jaar, om de 6 maanden het derde jaar en 1x per jaar in jaar 4 en 5
- PET-CT en controle oncologie om de 4-6 maanden de eerste twee jaar en om de 6-12 maanden jaar 3 tot jaar 5
- MRI schedel om de 6-12 maanden tot jaar 5

11.5. Stadium IIC

- 4-maandelijkse dermatologische opvolging de eerste 3 jaar, dan jaarlijks in jaar 4 en 5
- PET-CT en controle oncologie om de 4-6 maanden de eerste drie jaar, om de 6-12 maanden in jaar 4 en 5
- MRI schedel om de 6-12 maanden tot jaar 5

11.6. Stadium III en IV met no evidence of disease na resectie

- 3-maandelijkse dermatologische opvolging de eerste 3 jaar, dan 6-maandelijks in jaar 4 en 5
- PET-CT en controle oncologie om de 4-6 maanden de eerste drie jaar, jaarlijks in jaar 4 en 5
- MRI schedel om de 6-12 maanden tot jaar 5

11.7. Stadium IV

- in functie van behandeling, status