

# MALIGNE MELANOMA (HUID): BELEIDSLIJNEN

## 1. VOORKOMEN

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 zonneëxpositie bij oudere patienten met een lichte huid
- grillig begrensde macula met variabele pigmentatie, kan nodulaire component ontwikkelen

### 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
- meer bij mannen, vooral op de romp
- klinische presentatie: snel groeiende (ulcerende) bruin-zwart gepigmenteerde nodule (zelden amelanotisch DD pyogeen granuloom); groeit vaak vertikaal 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. RISICOFACTOREN

<b>ZWAK VERHOOGD RISICO</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Laag fototype: bleke huid, haarkleur blond/hogrood, 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>- Immuunsuppressie (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></ul>

#### 4. SYMPTOMEN: ABCDE REGEL

- **Assymetry:** 2 helften passen niet op elkaar
- **Border irregularity:** onregelmatige en gekartelde boord
- **Color:** 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.

#### 5. BIOPSIENAME: EXCISIEBIOPT

- marges: 2 mm; field block anesthesie
- excisie biopsie met 1-2mm marge geniet de voorkeur, bredere excisie vermijden om later adequate lymfeklierstatus te kunnen opmaken.
- richting van het biopt volgens lymfedrainage; op lidmaat in de lengterichting; elliptisch
- diepte tot in de subcutis
- incisiebiopt ENKEL als:
  - zeer groot letsel
  - moeilijk gelegen primaire tumor vb. op de acra

CAVE Lentigo maligne melanoom: “skipping areas”

#### 6. 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.
- 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 (specificeer snedevlakken)
- **Ulceratie:** aanwezigheid of afwezigheid
- Aanwezigheid van **regressie**
- Aanwezigheid van bloedvat- en/of lymfevatinvase
- Mitosen/mm<sup>2</sup>
- Microsatellieten: aanwezigheid of afwezigheid
- Tumor infiltrating lymfocytes (TIL) (optioneel): afwezig, niet-brisk, brisk

## 7. STADIËRING

- Steeds: klinisch onderzoek met volledig nazicht van huid en slijmvliezen door een ervaren dermatoloog en palpatie van loco-regionale klierstreken en abdomen
- Rx thorax en echo lever; echo klierstreken (niet bij in situ melanomen)
- Labo: complet, leverset + LDH (niet bij in situ melanomen)
- Sentinelprocedure: Nieuwe ASCO guidelines: DOI: 10.1200/JCO.2017.75.7724 Journal of Clinical Oncology 36, no. 4 (February 2018) 399-413.
  - o Routine SLN biopsy is not recommended for patients with thin melanomas that are T1a (nonulcerated lesions < 0.8 mm in Breslow thickness).
  - o SLN biopsy may be considered for thin melanomas that are T1b (0.8 to 1.0 mm Breslow thickness or < 0.8 mm Breslow thickness with ulceration) after a thorough discussion with the patient of the potential benefits and risk of harms associated with the procedure.
  - o SLN biopsy is recommended for patients with intermediate-thickness melanomas (T2 or T3; Breslow thickness of > 1.0 to 4.0 mm).
  - o SLN biopsy may be recommended for patients with thick melanomas (T4; > 4.0 mm in Breslow thickness), after a discussion of the potential benefits and risks of harm.

- o In the case of a positive SLN biopsy, CLND or careful observation are options for patients with low-risk micrometastatic disease, with due consideration of clinicopathological factors. For higher-risk patients, careful observation may be considered only after a thorough discussion with patients about the potential risks and benefits of foregoing CLND.

Bij klinisch palpabele klieren of positieve sentinel:

- PET scan: zo geen captatie, geen andere onderzoeken. Zo positief: aanvullende onderzoeken op geleide van de bevindingen
- MR hersenen

Staging volgens AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017):

### **Eighth edition AJCC melanoma TNM definitions**

<b>Primary tumor (T)</b>		
<b>T category</b>	<b>Thickness</b>	<b>Ulceration status</b>
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

<b>Regional lymph nodes (N)</b>		
<b>N category</b>	<b>Extent of regional lymph node and/or lymphatic metastasis</b>	
	<b>Number of tumor-involved regional lymph node</b>	<b>Presence of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases</b>
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 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



<b>Distant metastasis (M)</b>		
<b>M category</b>	<b>M criteria</b>	
	<b>Anatomic site</b>	<b>LDH level</b>
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.

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

*Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.*

## Seventh TNM stage groupings for cutaneous melanoma

Stage	Primary tumor (T)	Regional lymph nodes (N)	Distant metastasis (M)
<b>Clinical staging*</b>			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any T	N1, N2, or N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

<b>Pathologic staging ¶</b>			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
Stage IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
Stage IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

\* Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic evaluation for metastases. By convention, it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.

¶ Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial or complete lymphadenectomy. Pathologic Stage 0 or Stage IA patients are the exception; they do not require pathologic evaluation of their lymph nodes.

## 8. THERAPIE EN FOLLOW-UP IN FUNCTIE VAN DE HISTOLOGIE VAN DE PRIMAIRE TUMOR

### 8.1. THERAPIE

<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 (eventueel slow MOHS chirurgie)

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

Ook deze niet-melanoma in situ letsels worden best met een marge van 0,5 cm weggenomen:

- ernstig dysplastische naevus
- AIMP (atypische intra epidermale melanocyten proliferatie)
- MELTUMP (melanocytic tumor of uncertain malignant potential)
- SAMPUS (superficial atypical melanocytic proliferation of unknown significance)
- STUMP (spitzoid tumor with unknown malignant potential); ook atypische Spitz tumor.

#### - Stadium 3

- **Mutatieanalyse van BRAF (40-60% mutant), NRAS en eventueel c-kit (gemuteerd in 15-20% van acrale/ mucosale melanomen), zodat geen tijd verloren wordt bij diagnose van stadium IV ziekte**
- Volledig lymfeklier-evidement:
  - \* Algemeen is verwijdering en onderzoek nodig van minstens 10 liesklieren nodig, minstens vijftien okselklieren, minstens 15 lymfeklieren in de hals (level II-V), overweeg level I (submandibulaire klieren) of parotidectomie wanneer dat klinisch nodig is.

\* Voor letsels in de lies is electieve iliacale en obturator lymfeklierresectie nodig indien er meer dan drie oppervlakkige liesklieren klinisch verdacht zijn of meer dan 3 oppervlakkige klieren aangetast blijken te zijn na anatomopathologisch onderzoek.

- Adjuvante therapie:
  - RT (48 Gy/2.4 Gy/4weken) overwogen als:
    - o Cervicale klierstreken:
      - extra capsulaire extensie
      - $\geq 2$  aangetaste klieren
      - $\geq 2$ cm
      - klierrecidief
    - o Axillaire klierstreken:
      - extra capsulaire extensie
      - $\geq 4$  aangetaste klieren
      - $\geq 3$ cm
      - klierrecidief
    - o Inguinale klierstreken:
      - **BMI < 25**
        - extra capsulaire extensie
        - $\geq 2$  aangetaste klieren
        - $\geq 2$ cm
        - klierrecidief
      - **BMI  $\geq 25$** 
        - minimum 2 criteria
  - Radiotherapie: steeds met patiënt te bespreken (geeft impact op lokale controle, niet op overleving, meer kans op lymfoedeem)

- Stadium 3 (in transit meta's )

- **Mutatieanalyse van BRAF (40-60% mutant), NRAS en eventueel c-kit (gemuteerd in 15-20% van acrale/ mucosale melanomen)**
- Indien geen andere metastasen:
  - o excisie indien enkele letsels en operabel
  - o indien niet operabel: geïsoleerde lidmaatperfusie of systemische therapie

- Sentinel node opzoeken en verwijderen. Zo sentinel node positief aanvullend volledig lymfeklier-evidement.

#### - Stadium 4 (meta's)

- **Mutatieanalyse van BRAF (40-60% mutant), NRAS en eventueel c-kit (gemuteerd in 15-20% van acrale/ mucosale melanomen)**
- aanpak: zie verder: relaps op afstand

#### - Relaps in situ (in het litteken)

- reëxcisie tot tumorvrije marge
- adjuvante therapie (geen consensus)

#### - Relaps in de klieren:

- klierevidement
- adjuvante therapie (geen consensus)

#### - Relaps op afstand:

##### \* solitaire meta:

- chirurgie
- adjuvante therapie: studie/IF te overwegen

##### \* gemetastaseerde ziekte

- **Immuuntherapie**

- monotherapie nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®) of ipilimumab (Yervoy®)
- combinatietherapie: ipilimumab (Yervoy®) + nivolumab (Opdivo®)
- zowel voor BRAF wild-type als BRAF mutant melanoom
- heeft tijd nodig; werkt meestal traag
- fenomeen van pseudoprogressie

**CAVE:** Immuungerelateerde nevenwerkingen kunnen nog ontstaan maanden na stoppen van de behandeling. Goede follow-up noodzakelijk

- **Targeted therapy:**  
 BRAF + MEK inhibitor bij BRAF mutant (50%) melanoom:
  - >50% respons ratio, meestal snelle respons
  - patiënt met hoge tumorload en BRAF mutatie is goede kandidaat gezien snelle respons te verwachten is
- **Chemotherapie onder vorm van DTIC of DTIC-cisplatinum:** <20% respons ratio, geen overall survival data; wordt meer en meer verlaten

---

## 8.2. FOLLOW-UP

Stadium 0 = in situ = Clark level I

- geen stagingonderzoeken
- dermatologisch onderzoek drie- tot zesmaandelijks eerste 5 jaar, nadien jaarlijks

Stadium I

- dermatologisch onderzoek drie- tot zesmaandelijks eerste 5 jaar, daarna jaarlijks
- eventueel echo abdomen/perifere klierstreken in follow-up

Stadium II

- multidisciplinair overleg sterk aangeraden
- dermatologisch onderzoek drie- tot zesmaandelijks eerste 5 jaar, daarna jaarlijks
- LDH bepalingen en eventueel echo abdomen/perifere klierstreken, PET optioneel

Stadium III

- dermatologisch onderzoek drie- tot zesmaandelijks eerste 5 jaar, daarna jaarlijks
- LDH bepalingen en echo abdomen/perifere klierstreken of PET-CT

---

### NOOT:

Adjuvante therapie met BRAF/MEK inhibitoren of immunotherapie zal vermoedelijk in de loop van 2018 terugbetaald worden.