



Atypische melanocyttaire laesies

W.A.M. Blokk

Het onderscheid tussen benigne en maligne melanocyttaire tumoren kan grote gevolgen hebben voor de patiënt. In de meeste gevallen kan de patholoog een duidelijke diagnose stellen. Echter, soms is de diagnose niet eenduidig en zijn melanocyttaire tumoren moeilijk te classificeren als goedaardig of kwaadaardig.

In de World Health Organization (WHO) classificatie van 2023 is er erkenning van het bestaan van een tussengroep van intermediaire melanocyttaire laesies, melanocytoom genaamd. [1,2] In deze WHO classificatie wordt een melanocyttaire laesie op basis van lokalisatie, klinische context, cumulatieve zonneschade en moleculaire diagnostiek ingedeeld in een specifieke pathogenetische route ook wel 'pathway' genoemd. Er worden nu negen subtypen onderscheiden met in elk subtype diverse progressiestappen, van een benigne afwijking via laag- en hooggradige intermediaire afwijkingen (melanocytomen) naar het melanoom als eindpunt. Deze progressie is echter niet altijd lineair en een melanoom kan ook ontstaan zonder een pre-existente naevus.

MELANOCYTOOM

Melanocytomen hebben genetische en histopathologische kenmerken die niet meer passen bij een benigne afwijking, maar op zichzelf niet de diagnose 'melanoom' rechtvaardigen. Een correcte classificatie heeft echter belangrijke implicaties voor zowel de behandeling als de prognose.

Melanocytomen hebben overwegend een laag risico op progressie en als dit optreedt, blijft dit veelal beperkt tot locoregionale uitbreiding met zelden afstandsmetastasering. Melanocytomen zijn relatief zeldzaam en leiden zowel klinisch als histologisch nogal eens tot een misdiagnose van melanoom.

Enkele voorbeelden zijn het WNT-geactiveerd melanocytoom, BAP1-geïnactiveerd melanocytoom, gepigmenteerd epithelioid melanocytoom (PEM), en het Spitz melanocytoom.

Laaggradige melanocytomen zijn tegenwoordig met aanvullende immunohistochemische technieken en moleculaire diagnostiek veelal goed te diagnosticeren.

Het graderen van melanocytomen is echter niet altijd mogelijk en het onderscheid met melanoom kan zeer lastig of niet goed mogelijk zijn in de hooggradige groep van melanocytomen. Objectieve histopathologische en moleculaire criteria voor het graderen van melanocytomen, en voor differentiatie van melanoom en consensus over criteria ontbreken op dit moment nog.

Als zekere differentiatie van een atypische melanocyttaire laesie met melanoom niet goed mogelijk is kan een differentiaal diagnose van hooggradig melanocytoom dan wel melanoom

worden afgegeven (waarbij het subtype gespecificeerd dient te worden indien bekend). [3]

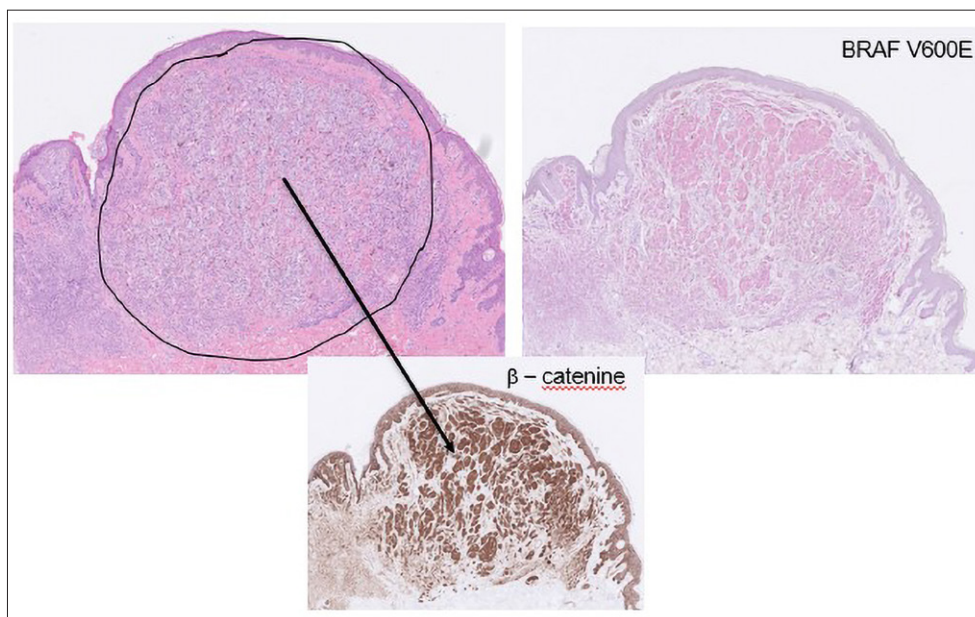
SAMPUS/ MELTUMP/STUMP AANVULLENDE DIAGNOSTIEK VAN ATYPISCHE MELANOCYTTAIRE LAESIES.

Bij voorkeur worden alle atypische melanocyttaire laesies waarbij geen classificerende diagnose kan worden gesteld in het initiële beoordelende centrum en waarbij classificatie consequenties heeft voor het te volgen beleid ter consult aangeboden aan een expert patholoog die beschikking heeft over aanvullende immunohistochemische kleuringen en moleculaire diagnostiek om een zo zeker mogelijke diagnose te stellen. Als ook na aanvullende immunohistochemie en moleculaire diagnostiek geen passende classificatie kan worden afgegeven volgens de WHO is er nog beperkte ruimte voor gebruik van de term SAMPUS (superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance) in oppervlakkige atypische melanocyttaire laesies of MELTUMP/STUMP (melanocytic tumor of uncertain malignant potential/ Spitz tumor of uncertain malignant potential) in dikkere melanocyttaire laesies. Bij voorkeur wordt echter een differentiaal diagnose gegeven in plaats van gebruik van deze terminologie.

Gezien het belang van een accurate diagnose bij atypische melanocyttaire laesies is zorgvuldige diagnostiek vereist. In geval van een atypische melanocyttaire laesie waarbij het onderscheid tussen een eenduidig benigne of maligne laesie niet kan worden gemaakt op basis van enkel histologisch onderzoek dient aanvullend immunohistochemisch en eventueel moleculair onderzoek te worden verricht.

Bij kleine atypische melanocyttaire laesies (<5mm) dient men voorzichtig om te gaan met het beperkte weefsel en wordt het maken van vele doorsnijdingen of opsnijden voor radicaliteit ontraden om weefselverlies voor eventueel later benodigde aanvullende diagnostische technieken te voorkomen.

Bij laaggradige melanocytomen is het Europese advies om bij re-excisie een vrije klinische marge van 2 mm aan te houden en bij hooggradige laesies een marge van 5-10 mm. [3] Deze marge bij hooggradige melanocytomen is ingegeven doordat



Voorbeeld van een WNT-geactiveerd melanocytoom met in de HE coupe een gecombineerde melanocyttaire laesie met centraal omcirkeld een duidelijk meer gepigmenteerde kloon en aan de randen een gewone naevus component. Beide componenten tonen expressie van BRAF V600E. De centrale omcirkelde kloon toont aberrante expressie van β -catenine. Dit duidt op de aanwezigheid van een tweetal mutaties in respectievelijk BRAF en het CTNNB1 gen. Gezien de aanwezigheid van twee mutaties wordt dit type laesies in de laatste WHO classificatie van 2023 per definitie als melanocytoom geclassificeerd, in dit geval een WNT-geactiveerd melanocytoom omdat de CTNNB1 mutatie leidt tot activatie van de WNT-pathway.

dit vaak dikke en diep dermaal uitbreidende laesies zijn in tegenstelling tot een melanoma in situ. Bij goed afgrensbare laaggradige intermediaire laesies met een vrije marge van ten minste 1 mm is een expectatief beleid ook goed verdedigbaar. Bij histologische marges van duidelijk minder dan 1 mm, zeker in combinatie met onscherpe histologische afgrenzing, wordt wel een re-excisie met 2 mm marge geadviseerd. Indien het onderscheid hooggradig melanocytoom of melanoom onzeker blijft dient de therapiekeuze (excisiemarge, wel of geen schildwachtklierprocedure) in interdisciplinair overleg en in samenspraak met de patiënt gemaakt te worden.

2. Van den Broeke LR, Ebbelaar CF, Hayes DP, Bousema MT, Blokx WAM. Melanocytoom, intermediair tussen naevus en melanoom: implicaties van de WHO indeling van melanocyttaire huidtumoren. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2023; 16
3. de la Fouchardière A, Blokx W, van Kempen LC, et al. ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch.* 2021(479):3–11. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-03005-1>

LITERATUUR

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023 [cited 2024-10-10]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 12). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>.

CORRESPONDENTIEADRES

Willeke Blokx

E-mail: W.A.M.Blokx@umcutrecht.nl