

Supplement bij artikel D7095 van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*

Deze aanvullende informatie is zoals aangeleverd door de auteurs; ze is niet inhoudelijk of taalkundig bewerkt door de redactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.

Tabel

Signaaltransductieroutes volgens de WHO-classificatie 2018 met onderscheid tussen wel of geen invloed zonlicht

Signaaltransductieroute	Benigne laesie	Intermediaire laesie (melanocytoom)		Maligne laesie	Genetische afwijkingen
		Laaggradig	Hooggradig		
I Lage zonneschade					
Ia) Superficieel spreidend en nodulair melanoom	Naevus	Dysplastische naevus	Melanoma in situ	SSM/NM	BRAF(V600E) of NRAS TERT-p , CDKN2A , TP53 , PTEN
Ib) Diep penetrerend melanoom	Naevus	DPN	DPM	MDPT	BRAF , NRAS of MAP2K1 + CTNNB1 of APC
Ic) BAP1-geïnactiveerd melanoom	Naevus	BIN	BIM	Melanoom in BIN	BRAF of NRAS + BAP1
Id) Gepigmenteerd epithelioid melanoom	Naevus	-	PEM	Melanoom in PEM	BRAF + PRKAR1A of PRKCA
II + III hoge/chronische zonneschade					
II Lentigo maligna melanoom	IMP?	IAMP?	Lentigo maligna (MIS)	LMM	BRAF (non-V600E) , NRAS , KIT RAC1 , NF1 , CDKN2A , TP53 , PTEN , TERT-p
III Desmoplastisch melanoom	IMP?	IAMP?	MIS	Desmoplastisch melanoom	NF1 , ERBB2 , BRAF , EGFR , MET , MAP2K1 , MAP3K1 , TERT-p , NRAS , PIK3CA , PTPN11
IV t/m IX geen invloed zonlicht					
IV Spitz melanoom	Spitz naevus	AST	AST	MST (Spitz melanoom)	ALK , ROS1 , RET , NTRK , BRAF , MET , HRAS , CDKN2A
V Acraal melanoom	Acraale naevus	IAMPUS	MIS	Acraal melanoom	KIT ; NRAS ; BRAF ; HRAS ; KRAS ; NTRK3 ; ALK ; of NF1 , CDKN2A ; TERT-p ; CCND1 ; GAB2
VI Mucosaal melanoom	Melanosis	IAMPUS	MIS	Mucosaal melanoom	KIT ; NRAS ; KRAS of BRAF , NF1 ; CDKN2A ; SF3B1 ; CCND1 ; CDK4 ; MDM2
VII Melanoom in congenitale naevus	Congenitale naevus	Proliferatieve nodus in CN	MIS in CN	Melanoom in CN	NRAS ; BRAF (V600E) BRAF
VIII Melanoom in blauwe naevus	Blue naevus	Celrijke BN	Atypische celrijke BN	Melanoom in BN	GNAQ ; GNA11 ; of CYSLTR2 , BAP1 ; EIF1AX ; SF3B1
IX Uvea melanoom	Uveale naevus	?	?	Uveaal melanoom	GNAQ , GNA11 , CYSLTR2 , PLCB4 , BAP1 , EIF1AX , SF3B1

Kleurenlegenda: groen: toename van functie/activerende mutatie (oncogen), rood: verlies van functie mutatie (tumor suppressor gen), paars: verandering van functie mutatie, oranje: amplificatie, zwart: promotor mutatie, blauw: herrangschikking/fusie

Dikgedrukt zijn de genetische afwijkingen ook voorkomend in benigne laesies

Uitleg: De 9 signaaltransductieroutes volgens de WHO-classificatie 2018, welke van een benigne laesie (veelal naevus) overgaan in een intermediaire laag- tot hooggradige laesie (melanocytoom) tot het eindpunt melanoom. Route I a t/m d wordt beïnvloed door lage zonbeschadiging, route II en III door hoge/chronische zonbeschadiging en routes IV t/m IX worden niet beïnvloed door zonbeschadiging. De proliferatie naar een volgende fase ontstaat door genmutaties, die activerend werken (oncogenen), zorgen voor het niet meer functioneren van een tumorsuppressorgen, leiden tot amplificatie/ verandering in functie/ fusie of promotormutaties. In een benigne naevus komen enkele genetische afwijkingen voor (veelvoorkomend BRAF, NRAS), echter additionele pathogene mutaties leiden tot ontarding in een melanocytoom of melanoom.

Afkortingen: AST: atypische spitzoide tumor, BIN: BAP1-geïnactiveerde naevus, BIM: BAP1-geïnactiveerd melanocytoom, CN: congenitale naevus, DPM: diep penetrerend melanocytoom, DPN: diep penetrerende naevus, IAMP: intra-epidermale atypische melanocyttaire proliferatie, IAMPUS: intra-epidermale atypische melanocyttaire proliferatie van onzekere significantie, IMP: Intra-epidermale melanocyttaire proliferatie zonder atypie, LMM: lentigo maligna melanoma, MDPT: maligne diep penetrerende tumor, MIS: melanoma in situ, MST: maligne Spitz tumor, PEM: gepigmenteerd epithelioid melanocytoom, SSM: superficieel spreidend melanoom