

# Vroegdiagnostiek van melanomen door huisarts en dermatoloog

Wilma Bergman, Klaas Reenders

## Inleiding

Bij de vroegdiagnostiek van melanomen speelt de huisarts een centrale rol. Daarom moet hij beschikken over een gedegen kennis van alle in de differentiële diagnose opgenomen gepigmenteerde benigne en maligne tumoren. De beoordeling van gepigmenteerde afwijkingen vormt een belangrijke reden tot verwijzing van nieuwe patiënten naar de dermatoloog. Op de polikliniek in het LUMC was het percentage van doorverwezen patiënten in 2006 ruim 10%.

Het belang van vroegdiagnostiek is zeer groot omdat er nog geen therapeutische doorbraak heeft plaatsgevonden in de behandeling van gevorderd melanoom en omdat de incidentie nog steeds stijgt. Momenteel ligt deze in Nederland op 2500 nieuwe patiënten per jaar.<sup>1</sup>

## Samenvatting

Bergman W, Reenders K. Vroegdiagnostiek van melanomen door huisarts en dermatoloog. *Huisarts Wet* 2008;51(10):501-4. Bij de vroegdiagnostiek van melanomen speelt de huisarts een belangrijke rol. Na het afnemen van de anamnese en inspectie van de huid krijgt de huisarts soms het vermoeden dat er sprake is van een melanoom. Vervolgens kan hij de patiënt voor aanvullend onderzoek doorverwijzen naar de dermatoloog, die dankzij zijn kennis, ervaring en instrumentarium (dermatoscoop) ook een belangrijke bijdrage kan leveren. In dit artikel belichten we de vroege herkenning van melanomen vanuit de wetenschap dat een therapeutische doorbraak in de behandeling van een gevorderd melanoom nog steeds uitblijft, terwijl de incidentie toeneemt. Behalve de klacht van de patiënt speelt de aanwezigheid van risicofactoren bij die vroege herkenning een belangrijke rol. Intrinsieke risicofactoren zijn een licht huidtype met rood haar en de aanwezigheid van veel naevi, in het bijzonder atypische naevi, al dan niet in combinatie met familiair melanoom. De belangrijkste extrinsieke risicofactor is zonverbranding, vooral vóór het twintigste jaar. Wanneer een patiënt met een te beoordelen lesie bij de huisarts komt, moet deze in staat zijn de risicofactoren te herkennen en te integreren in de besluitvorming.

Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Huidziekten B1-92, Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden: mw prof.dr. W. Bergman, dermatoloog. Hoogveen: dr. K. Reenders, huisarts np.

Correspondentie: wbergman@lumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

In dit artikel bespreken wij de vroegdiagnostiek door de huisarts en gaan we in op diens samenwerking met de dermatoloog.

## Anamnese

Voordat de huisarts de vlek bij de patiënt bekijkt moet hij een inschatting maken van het risico op het krijgen van een melanoom.<sup>2,3</sup>

De belangrijkste reden waarom de patiënt komt is een verandering die deze in een bestaande naevus heeft waargenomen. Een aantal veranderingen is verdacht: groei, verandering in oppervlak, kleurverschuiving, toename van asymmetrie, alsook verandering in gevoel (jeuk, steken, enzovoort). Kleurverschuivingen betreffen vaak het (gedeeltelijk) donkerder worden van de laesie, maar deze kan ook lichter worden: er ontstaan roze of witte gebieden. Spontaan bloeden past meer bij een reeds gevorderd melanoom. Uit onderzoek blijkt dat er een tot twee jaren verstrijken tussen het moment waarop de patiënt voor het eerst een verandering in een bestaande naevus opmerkt en het moment waarop er een klinisch herkenbaar (vroeg) melanoom ontstaat. In de regel gaat het dus niet zo snel. Bij snel groeiende (in de orde van enkele maanden) nieuwe naevi bij oudere patiënten kan sprake zijn van een nodulair melanoom, een verraderlijk snel groeiend, zeldzaam type melanoom met een slechte prognose.

Naast deze door de patiënt gemelde veranderingen van de huid moet de huisarts het risico op melanoom inschatten aan de hand van de in *tabel 1* genoemde risicofactoren.

- Bij mensen met een licht huidtype en rood haar is de kans op een melanoom verhoogd (RR 2,1) doordat er bij deze groep varianten van het gen voor de melanocortine-1-receptor (MC1R-gen) voorkomen. Daardoor krijgt de productie van het reactieve feomelanine voorrang boven de productie van het stabiele eumelanine. Feomelanine kan vrije zuurstofradicalen produceren, waardoor DNA-schade ontstaat.
- Ook de aanwezigheid van verschillende atypische naevi (AN) is een risicofactor met een hoog relatief risico van 5 à 6, zoals bleek uit een meta-analyse.<sup>4</sup> Deze AN noemde men vroeger

**Tabel 1** Risicofactoren voor melanoom

Patiënt heeft een lichte huid/rood haar en sproeten (varianten van het MC1R-gen)	Risico op melanoom verhoogd
Patiënt heeft verschillende AN	Risico op melanoom verhoogd
Patiënt heeft heel veel banale naevi	Risico op melanoom verhoogd
Patiënt heeft één familielid met een melanoom	Risico op melanoom verhoogd
Patiënt is lid van een FAMMM-familie	Risico op melanoom sterk verhoogd

### De kern

- ▶ Vroegdiagnostiek is uitermate belangrijk omdat melanomen meer voorkomen en de prognose van vergevorderde melanomen nog steeds somber is.
- ▶ Vraag bij de anamnese naast de klachten naar het voorkomen van melanomen in de familie.
- ▶ Bekijk niet alleen de huidafwijking op kenmerken die op maligniteit kunnen wijzen, maar ook de overige huid.
- ▶ Raadpleeg bij twijfel de dermatoloog die via de dermatoscoop de diagnostiek kan verfijnen en kan adviseren over excideren en/of verdere follow-up.

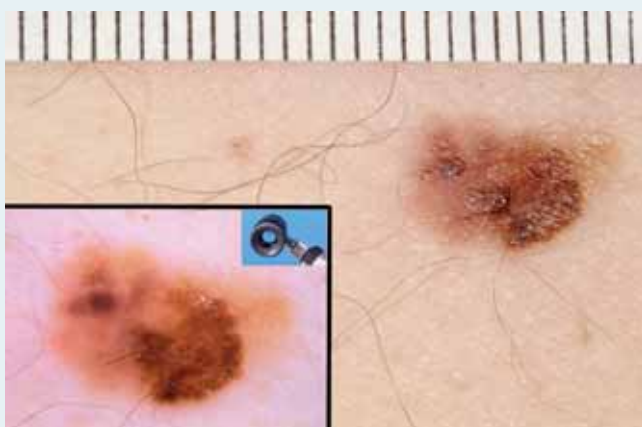
dysplastische naevi op grond van hun histologische kenmerk dysplasie: onregelmatige celproliferatie. Later moest men erkennen dat de klinische diagnose van de laesie relevanter is en veranderde men de benaming in klinisch atypische naevi, later verkort tot atypische naevi. Het zijn maculeuze of in elk geval vlakke naevi, met de volgende kenmerken: een diameter van 5 mm of groter, asymmetrie, vage begrenzing, niet-egale bruine pigmentatie en een rode wegdrukbare bijtint (erytheem) (figuur 1 en 2). Men verschilt van mening over de vraag hoeveel van deze kenmerken aanwezig moeten zijn om de diagnose te mogen stellen en over de vraag of kenmerken verplicht aanwezig moeten zijn. Internationaal hecht men veel waarde aan de diameter (5 mm of groter), omdat dit een reproduceerbaar gegeven is dat men gemakkelijk kan gebruiken in epidemiologisch onderzoek.

- Indien één patiënt 5 of meer AN heeft, wijst dit op een verhoogd risico op een melanoom. Soms komt het klassieke bonte beeld van AN voor met aantallen van 30 tot 100 naevi (figuur 3). AN in aantallen van 5 of meer komen bij 2 tot 5% van de volwassen bevolking voor.<sup>4</sup>
- De incidentie is sterk afhankelijk van de gebruikte criteria. Tijdens een onderzoek in de huisartsenpraktijk bleek bij 15% van de bevolking een of meer AN aanwezig te zijn.<sup>5</sup> AN komen

bij mannen en vrouwen evenveel voor; bij mannen vooral op de romp en bij vrouwen op romp en benen. Het meest ziet men ze op huiddelen die aan de zon zijn blootgesteld, maar ze komen ook voor op bedekte huiddelen, zoals billen, voeten en het behaarde hoofd. Er bestaat een sterke relatie tussen de aanwezigheid van een grote hoeveelheid gewone maculeuze naevi en het voorkomen van een aantal AN. Het is niet aan de AN te zien of ze van familiale aard zijn. Daarom moet men een familieanamnese afnemen om het voorkomen van melanomen in de naaste familie te achterhalen.

- Behalve AN vormt ook de aanwezigheid van veel (meer dan 50) gewone maculeuze ('banale') moedervlekjes een risicofactor, zo blijkt uit verschillende casuscontroleonderzoeken.<sup>4</sup> Banale naevi zijn maculeuze of nét palpabele naevi met diameters van 2 tot 4 mm, die ovaal of rond van vorm en egaal bruin gepigmenteerd zijn. Afhankelijk van de pigmentatiegraad van de huid van de patiënt kan de kleur variëren van lichtbruin tot bijna zwart. Gewone dermale naevuscelnaevi in het gezicht (figuur 4) en papillomateuze naevi (figuur 5) worden nooit maligne. Omdat patiënten vaak vanwege de naevi op het spreekuur komen, is het van belang dat de huisarts deze typen benigne naevi herkent. Dergelijke naevi behoeven nooit te worden doorverwezen. Bovendien geven ziektekostenverzekeraars geen vergoeding voor verwijdering op grond van cosmetische bezwaren.
- Bij een familiair melanoom: één familielid heeft melanoom.
- Bij een lid van een familie met het FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma) syndroom. Tien procent van alle melanomen komt voor in een familiale context. Bij FAMMM hebben per definitie ten minste twee eerstegraadsverwanten of drie tweedegraadsverwanten een melanoom. Opmerkelijk hierbij is dat de aan- of afwezigheid van AN geen rol speelt voor de diagnose. Bij ongeveer de helft van de FAMMM-families is sprake van een specifiek Nederlandse genmutatie in het CDKN2A-gen: de p16-Leiden-mutatie. Gendragers hebben een risico op melanoom van 70%.<sup>6,7</sup>

**Figuur 1** Detailopname van een atypische naevus met in de inzet het beeld zoals men het door de dermatoscoop ziet. Het pigmentnetwerk is onregelmatig en vervaagt naar perifeer, de rode achtergrond is goed zichtbaar. Er zijn geen argumenten die pleiten voor een melanoom.



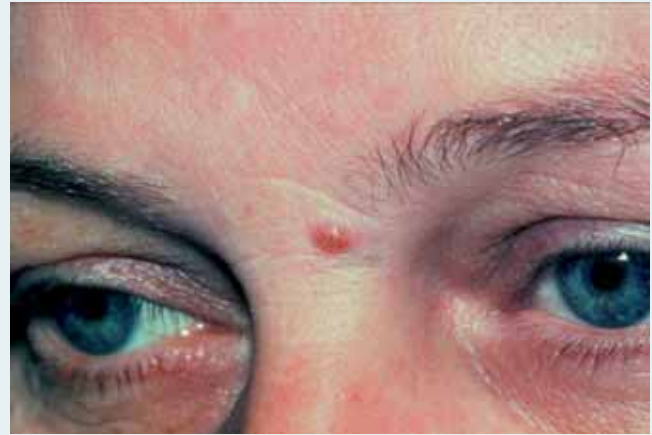
**Figuur 2** Detailopnamen van enkele klinisch atypische naevi, waarbij goed zichtbaar is dat de naevi groot, vlak en onderling sterk verschillend zijn.



**Figuur 3** Overzicht van de naevi op de voorzijde van de romp van een dertigjarige man, waarbij het grote aantal naevi en de grootte ervan opvallen. Dit is het klassieke 'bonte' naevusfenotype. Fenotypes met (veel) minder naevi komen ook vaak voor.



**Figuur 4** Klassieke dermale naevus, huidkleurig tot lichtbruin, zoals deze vaak in het gezicht voorkomt.



**Figuur 5** De papillomateuze naevus kan verspreid over de hele huid voorkomen en varieert van kleur van roze via lichtbruin tot zwart.



### Inspectie

De diagnostiek van huidafwijkingen berust vooral op inspectie van zowel de verdachte laesie als de totale huid. Bij de vroegdiagnostiek van melanomen inspecteert de huisarts de huidafwijking op kenmerken die op maligniteit kunnen wijzen. Hierbij komen veel kenmerken uit de klinische diagnostiek van AN aan bod, die men echter anders moet wegen:

- Asymmetrie: grilligheid van vorm pleit voor een melanoom.
- Begrenzing: als vage en scherpe begrenzing afwisselen is dat verdacht.
- Kleurvariatie: andere kleuren dan bruin: grijs, wit, roze, blauw. Hoe meer kleuren en tinten, des te sterker het vermoeden op een melanoom.
- Diameter: melanomen zijn slechts in 2% van de gevallen kleiner dan 5 mm. Meestal zijn ze eerder 1 cm.

Daarnaast bekijkt de huisarts de rest van de huid: meer dan 5 AN en/of meer dan 50 banale naevi vergroten het vermoeden dat er sprake is van een melanoom, net als tekenen van zonneshade, zoals sproeten (lentiginos solares) op armen, rug en schouders.<sup>8</sup>

### Aanvullend onderzoek

Als de huisarts vermoedt dat er sprake is van een melanoom, is zonder uitstel nader onderzoek gewenst. De huisarts kan zelf de verdachte naevus met 2 mm marge uitsnijden en opsturen voor p.a.-onderzoek of kan de patiënt naar de dermatoloog doorverwijzen. Patiënten met grote, overduidelijk gevorderde melanomen kan hij direct doorverwijzen naar de chirurg.

Bij de beoordeling van gepigmenteerde laesies maakt men sinds halverwege de jaren negentig gebruik van een aanvullende techniek: de dermatoscopie. Als men de accuratesse van de diagnostiek daadwerkelijk wil verbeteren, moet men een formele training in deze techniek volgen.<sup>9</sup> Daarom hebben dermatologen hierin de laatste jaren bijscholing gekregen. De dermatoscoop is een apparaatje op zakformaat met een vergrootglas (10x) en een lampje. Eerst moet men olie op de huid aanbrengen, waarna men het vergrootglas op de laesie zet. De olie maakt de hoornlaag enigszins doorschijnend, waardoor er in de pigmentlaesie extra structuren te zien zijn.<sup>10</sup> Zo verkrijgt men extra argumenten voor de beoordeling van de laesie, nadat men deze eerst met het blote oog heeft bekeken. *Figuur 1* bevat een illustratie van de extra informatie

die de dermatoscoop biedt. In de literatuur beschrijft men verschillende algoritmen voor de vele dermatoscopische criteria. De bekendste (de ABCD-score) is uitgewerkt in een 'dermatoscopie-score', die het melanoomrisico aangeeft.<sup>11</sup> In een Schots onderzoek op een tweedelijnsmoedervlekkenpolikliniek is gebleken dat men dankzij het gebruik van de dermatoscoop 50% minder naevi hoeft weg te halen. Het ging hierbij vooral om donkere, zwaar gepigmenteerde laesies, die men voorheen met alleen het blote oog niet goed kon beoordelen.<sup>12</sup>

Indien men op grond van het risicoprofiel en/of het aspect vermoedt dat een pigmentlaesie een melanoom is (ook al is het maar in geringe mate), dan snijdt men deze met een marge van 2 mm in zijn geheel uit voor histologisch onderzoek. Als men denkt dat er geen sprake is van een melanoom hoeft men de (atypische) naevus niet preventief te verwijderen.<sup>13</sup> Als de p.a.-uitslag bekend is, bespreekt de dermatoloog de diagnose en de prognose met de patiënt, waarna hij de patiënt voor de re-excisie doorverwijst naar de (oncologisch) chirurg. Informatie over de therapeutische re-excisie, stadiëring, eventuele schildwachtprocedure en follow-up is te vinden in de CBO Richtlijn Melanoom 2005 en op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).

### Follow-up

In sommige ziekenhuizen doet de dermatoloog de follow-up, in andere doet de chirurg dat of vindt deze (idealiter) tijdens een multidisciplinair spreekuur plaats. Als de patiënt vijf of meer AN heeft of als er sprake is van een positieve familieanamnese op melanoom, is er (naast de oncologische follow-up) een indicatie voor periodieke screening van de gehele huid door de dermatoloog. Bij het FAMMM-syndroom is er volgens de Richtlijn Melanoom 2005 een absolute indicatie voor periodieke screening van alle eerste- en tweedegraadsverwanten van gendragers/melanoompatiënten vanaf de leeftijd van twaalf jaar.

### Conclusie

De vroegdiagnostiek van melanomen berust op een combinatie van anamnestiche gegevens, inventarisatie van risicofactoren en beoordeling van de kenmerken van de verdachte laesie. Allereerst vraagt men naar de reden van komst, die meestal ongerustheid betreft over een naevus. Men moet de patiënt om verduidelijking vragen: wat is hem precies opgevallen?

Om het risico op melanoom verder in te kunnen schatten bekijkt men vervolgens niet alleen zorgvuldig de huidafwijking, maar ook de totale huid op aard en aantal van de naevi. Als de huisarts vermoedt dat er sprake is van een melanoom kan de dermatoloog de diagnostiek aanvullen door middel van dermatoscopie. Bij een blijvend vermoeden is chirurgische excisie gewenst, aan de hand waarvan men histologisch een definitieve diagnose kan stellen. Behandelings- en follow-upschema staan vermeld in de CBO Richtlijn Melanoom 2005, die men gemakkelijk kan raadplegen via Oncoline: [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).

### Literatuur

- 1 Brewster DH, Horner MJ, Rowan S, Jelfs P, De Vries E, Pukkala E. Left-sided excess of invasive cutaneous melanoma in six countries. *Eur J Cancer* 2007;43:2634-7.
- 2 Meyskens FL, David F. Predicting risk for the appearance of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3522-3.
- 3 Fears TR, Guerry D 4<sup>th</sup>, Pfeiffer RM, Sagebiel RW, Elder DE, Halpern A, et al. Identifying individuals at high risk of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3590-6.
- 4 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41:28-44.
- 5 Bishop JA, Bradburn M, Bergman W, Osterlind A, Pinney E, Rosdahl I, et al. Teaching non-specialist health care professionals how to identify the atypical mole syndrome phenotype: a multinational study. *Br J Dermatol* 2000;142:331-7.
- 6 Gruis NA, Bergman W. Van gen tot ziektebeeld: van p16 tot melanoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2100-2.
- 7 Hille ET, Van Duijn E, Gruis NA, Rosendaal FR, Bergman W, Vandembroucke JP. Excess cancer mortality in six Dutch pedigrees with the familial atypical multiple mole-melanoma syndrome from 1830. *J Invest Dermatol* 1998;110:788-92.
- 8 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma II: Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41:45-60.
- 9 Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermatoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3:159-65.
- 10 Bergman W. Dermatoscopie, een aanwinst bij de klinische beoordeling van gepigmenteerde laesies. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1574-8.
- 11 Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cognetta AB, Vogt T, Landthaler M, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:551-9.
- 12 MacKie RM, Fleming C, McMahon AD, Jarrett P. The use of the dermatoscope to identify early melanoma using the three-colour test. *Br J Dermatol* 2002;146:481-4.
- 13 Tsao H, Berona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles: a population based estimate. *Arch Dermatol* 2003;129:282-8.