

Melanoom

P. Bol

Het melanoom is de meest kwaadaardige van de huidtumoren, uitgaande van de pigmentvormende melanocyten in de opperhuid. De laatste tientallen jaren neemt de incidentie toe. De belangrijkste oorzakelijke factor lijkt de ultraviolette fractie van het zonlicht, vooral indien er acute zonnebrand heeft plaatsgevonden voor het vijftiende jaar. Ook zonnebanken en lichttherapie tegen psoriasis zouden een bijdrage kunnen leveren. Dankzij voorlichting en alertheid onder bevolking en artsen worden melanomen steeds vroeger gediagnosticeerd hetgeen de prognose verbetert.

Samenvatting

Trefwoorden:

- Kanker
- Melanoom

Datum van acceptatie:

31 november 1998.

Adres:

P. Bol

Cliostraat 26-I

1077 KH Amsterdam

Inleiding

Melanomen zijn tumoren die uitgaan van pigmentvormende cellen in de opperhuid, de melanocyten (Rivers, 1996; Sober *et al.*, 1998). Zij vormen ongeveer 10% van de nieuwe gevallen van huidkanker die jaarlijks in Nederland ontdekt worden (Bergman *et al.*, 1997). De sterfte aan deze meest kwaadaardige van de huidtumoren vormt ruim 1% van de jaarlijkse kankersterfte (ruim 400 van de bijna 40.000 doden door kanker).

Epidemiologie en etiologie

In Nederland bedroeg de incidentie (het aantal nieuwe gevallen) van het melanoom 1.580 gevallen in 1994, 930 bij vrouwen en 650 bij mannen (Bergman *et al.*, 1997). Dit komt neer op respectievelijk 12 en 9 per 100.000 vrouwen en mannen. De prevalentie (het aantal bestaande plus nieuwe gevallen) bedroeg toen 7.300 voor vrouwen en 3.700 voor mannen, ofwel respectievelijk 93 en 49 per 100.000 vrouwen en mannen.

Merkwaardigerwijs neemt de incidentie van het melanoom al tientallen jaren fors toe (Bergman *et al.*, 1997). In Nederland trad vanaf 1970 tot begin jaren negentig een verdubbeling in incidentie op, vanaf de jaren vijftig zelfs een verdrievoudiging. Dezelfde ontwikkeling wordt gemeld voor Canada en de Verenigde Staten (Rivers, 1996; Sober *et al.*, 1998). Vrijwel zeker is voornamelijk de invloed van zonnestraling, vooral het UV-licht, hier debet aan (Bergman *et al.*, 1997; Rivers, 1996; Sober *et al.*, 1998). Ernstige verbranding door acute blootstelling voor het vijftiende jaar lijkt een factor van grote betekenis. De kans daarop is inderdaad toegenomen. Want waren het vroeger vooral de welgestelden die zich vakanties naar zonovergoten landen konden veroorloven, de laatste decennia zijn grote delen van de bevolking in staat zelfs meerdere vakanties per jaar daar door te brengen. Maar ook binnenlands is het risico verhoogd: de ozonlaag nam vanaf 1970 met 10-15% af en daarmee een belangrijke lichtfilter, vooral voor de UV B-fractie.

Mondiaal zien we een beeld dat de etiologische vermoedens versterkt (Bergman *et al.*, 1997; Rivers, 1996; Sober *et al.*, 1998). Rijk bezonde landen als Australië en Nieuw-Zeeland, waar veel inwoners van Britse of Ierse oorsprong zijn en een licht huidtype hebben, kennen hoge incidenties voor melanoom, evenals het

Zuiden van de Verenigde Staten. Op elke breedtegraad hebben donker gepigmenteerde bevolkingsgroepen een veel lagere incidentie. Onafhankelijk van de bezonning moet er echter ook een genetische component zijn. Zo is in Europa de incidentie en sterfte in de Scandinavische landen het hoogst en in de Mediterrane landen het laagst (afb. 1). Er is ook een familiale component: in 6-10% van de gevallen blijkt de patiënt familieleden met de kwaal te hebben (Rivers, 1996; Bergman *et al.*, 1997). Het familiale atypische multiple melanoma-syndroom gaat gepaard met groepen moedervlekken over het hele lichaam. De genetische basis zou het dragerschap van een melanoom-gen zijn; de overerving zou autosomaal dominant zijn met incomplete penetrantie (niet iedere drager wordt ziek).

Een raadselachtig gegeven is melanoomvorming op de bedekte huid (zoals de romp bij vooral mannen) en bij personen met een binnenberoep, terwijl in Nederland bij mensen met een buitenberoep het risico lager zou liggen (Bergman *et al.*, 1997). Gezien de theorie van de vroege overmatige acute blootstelling aan UV-straling zou dit een verklaarbare paradox zijn. Moeilijker te verklaren is dat toch altijd nog 20% van de melanomen voorkomen bij Afrikanen en Aziaten (ruim de helft van de wereldbevolking) zonder een duidelijke associatie met UV-licht en acute zonnebrand (Rivers, 1996).

Indeling, diagnose en therapie

Men onderscheidt vier typen melanomen (Bergman *et al.*, 1997; Rivers, 1996; Sober *et al.*, 1998). In Nederland komen het 'superficial spreading melanoma' (SSM) en het nodulair melanoom (NM) het meest frequent voor; ze vertegenwoordigen respectievelijk 65% en 25% van de melanomen. Wellicht zijn ze de respectievelijk vroege en late vorm van een zelfde type. Zeldzaam zijn het lentigo-maligna-melanoom (LMM) en het acrolentigineuze melanoom (ALM) die elk 5% van de melanomen vertegenwoordigen.

In 30% van de gevallen gaan de melanomen van moedervlekken uit; in de overige gevallen van nieuwgevormde pigmentvlekken (Bergman *et al.*, 1997). De groeistadia tussen moedervlek tot melanoom zijn dysplasie en een in situ-vorm (vergelijkbaar met het cervixcarcinoom; Bol, 1998a).

Het veranderen in vorm, grootte, dikte en kleur van een pigmentvlek, bijvoorbeeld een moedervlek, kan

opgemerkt worden door de patiënt of zijn omgeving (Rivers, 1996). Momenteel worden weliswaar steeds meer melanomen ontdekt maar ze zijn in toenemende mate in een vroeg (dun) stadium, hetgeen prognostisch gunstig is. Dit wijst op een stijgende alertheid bij het publiek. Vrouwen inspecteren hun lichaam beter en bovendien krijgen zij melanomen meer op de benen (mannen vooral op de romp, hetgeen de detectie bemoeilijkt).

Biopsie van de tumor is niet schadelijk voor het verdere beloop (Rivers, 1996). Röntgenonderzoek van de borstkas en bepaling van lactaatdehydrogenase in het bloed kunnen vergevorderde stadia van het melanoom aantonen en ook CT- en PET-scan en MRI zijn beeldvormende technieken die daarbij ingezet kunnen worden.

De therapie wordt geïndiceerd door de indeling van Breslow inzake dikte van de tumor en aanwezigheid van metastasen (Breslow, 1970; Rivers, 1996; Sober *et al.*, 1998). De stadia zijn: I tumor $\leq 1,5$ mm (nog verder te onderscheiden in IA $< 0,75$ mm en IB $0,76-1,5$ mm); II tumor $1,5-4$ mm; III tumor > 4 mm en metastasen in regionale lymfeklieren en IV, metastasen op afstand. In eerste instantie kan een diagnostische verwijdering plaatsvinden met een ruime marge normaal ogende huid. Na constatering van een melanoom kan therapeutische verwijdering van de wond plus een marge normale huid plaatsvinden; de marge moet toenemen van minimaal 0,5 cm tot 3 cm naargelang het stadium (Rivers, 1996). Soms is radiotherapie geëigend, voornamelijk bij LMM (Bergman *et al.*, 1997).

Lokale behandeling hangt verder af van metastasering in de regionale lymfeklieren (Bergman *et al.*, 1997). Als daar geen metastasen in worden aangetroffen, bepaalt de dikte van de tumor verdere chirurgische behandeling. Dunne (< 1 mm) en dikke (> 4 mm) melanomen komen niet in aanmerking wegens de geringe, respectievelijk overgrote kans op het bestaan van metastasen. Zoals eerder hier besproken aangaande het mammacarcinoom, is ook bij melanomen het detecteren van de schildwachtklier in de regionale lymfeklieren een werkbaar concept (Rivers en Roof, 1997; Bol, 1998b). Inmiddels is in veel Westerse behandelcentra de schildwachtklier-aanpak van de regionale lymfeklieren bij het melanoom de standaard. Er blijft echter discussie over de uiteindelijke verbetering van de vijfjaarsoverleving. Bij vermoeden van uitzaaiing voorbij het lokale gebied is alleen nog cytostatische of radiotherapie mogelijk. De resultaten daarvan zijn voorlopig nog teleurstellend (Rivers, 1996).

Een interessante mogelijkheid ligt in de ontwikkeling van vaccins voor patiënten die ontdekt worden met een melanoom in een reeds vergevorderd stadium (Lancet, 1996). De nog experimentele vaccins trachten een respons op te roepen tegen melanoomantigenen. Wellicht zullen meerdere vaccins tegelijk of in volgorde nodig blijken te zijn, gericht tegen diverse antigenen. Ook het toedienen van genetisch gemanipuleerde melanomacellen wordt geprobeerd; deze cellen presenteren antigene structuren die immuno-modulatoren als cytokines aantrekken (Rivers, 1996).

Prognose en preventie

De jaarlijkse sterfte bedraagt in Nederland circa 25-30% van de incidentie; in 1994 waren er 435 sterfgevallen door het melanoom (Bergman *et al.*, 1997). In de Verenigde Staten ziet men een jaarincidentie van bijna 40.000 en 7.300 sterfgevallen (Sober *et al.*, 1998). De vijfjaarsoverleving voor alle stadia tezamen is meer dan 80%. De laatste 30 jaar verbeterde deze van 50 tot 80% bij mannen en van 60 tot 90% bij vrouwen.

De prognose is sterk afhankelijk van het bestaan van metastasen. Metastasering op afstand geschiedt lymfogeen of hematogeen, veelal naar de longen, het centrale zenuwstelsel, de lever, de maag en darmen (Bergman *et al.*, 1997). Nog lang na de diagnose kunnen metastasen optreden, tot wel tien jaar later. De diagnose van stadium IV biedt een overleving van slechts gemiddeld zeven maanden. Voor de andere stadia is de vijfjaarsoverleving gunstiger, van meer dan 95% voor stadium IA via ruim 85% voor stadium IB en ongeveer 70% voor stadium II tot minder dan 50% voor stadium III (Sober *et al.*, 1998).

Hoewel de relatie melanoom-zonlicht nog niet geheel opgehelderd is, zijn alle deskundigen het erover eens dat maatregelen tegen excessieve blootstelling aan UV-straling de methode bij uitstek is om op individueel en bevolkingsniveau het risico terug te dringen (Rivers, 1996; Bergman *et al.*, 1997; Sober *et al.*, 1998). In Australië wordt veel werk gemaakt van voorlichting over bescherming van huid, slijmvliezen en ogen door onder andere kleding, en door gebruik van zonnebrandcrèmes met een hoge beschermingsfactor (10 of hoger). De bevolking wordt gewaarschuwd tegen blootstelling in de uren rond de middag en maximale expositieduren worden dagelijks gepubliceerd. Ook in Nederland geschiedt dit laatste in meerdere kranten gedurende de zomer. Het belangrijkste is wellicht het teruggaan naar een ander ideaalbeeld van schoonheid en gezondheid; witte mensen zouden niet meer moeten streven naar een bruine huid.

Literatuur

- BERGMAN L, KROON BBR, COEBERG JWW, LEEUWEN FE VAN. Huidkanker. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, deel I: De gezondheidstoestand: een actualisering. IAM Maas *et al.*, red. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.
- BOL P. Cervixdysplasie en cervixcarcinoom. Ned Tijdschr Tandheelkd 1998a; 105: 455-456.
- BOL P. Borstkanker. Ned Tijdschr Tandheelkd 1998b; 105: 330-331.
- BRESLOW A. Thickness, cross-sectional areas, and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 1970; 172: 902-908.
- RIVERS JK. Skin cancer quartet; melanoma. Lancet 1996; 347: 803-806.
- RIVERS JK, ROOF MI. Commentary. Sentinel lymph-node biopsy in melanoma: is less surgery better? Lancet 1997; 350: 1336-1337.
- SCIENCE AND MEDICINE (EDITORIAL). Getting under the skin with melanoma vaccines. Lancet 1996; 348: 396.
- SOBER AJ, KOH HK, TRAN NLT, WASHINGTON CV. Melanoma and other skin cancers. In: Harrison's principles of internal medicine. AS Fauci, K Isselbacher, *et al.*, red. New York: McGraw-Hill, 1998.