



De waarde van familieanamnese als risicostratificatie voor melanoompatiënten

Marnix Jansen¹, Peter van den Akker², Emőke Rácz³

Periodieke huidscreening wordt in Nederland nauwelijks verricht en is voorbehouden aan mensen met een zeer hoog risico voor het ontwikkelen van een melanoom. Het juist selecteren van deze patiënten draagt bij aan het voorkomen van vergevorderde ziekte. Aan de hand van een illustratieve casus en recent onderzoek wordt het belang van familieanamnese als persoonlijke risicostratificatie voor screening voor melanoom toegelicht.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 69-jarige patiënt met in de voorgeschiedenis hypertensie en hypercholesterolemie werd door de huisarts, op advies van de klinisch geneticus, naar de dermatoloog verwezen. Deze patiënt had een positieve familieanamnese voor melanoom aangezien twee van zijn broers en zijn zus een melanoom na hun 60e levensjaar ontwikkelden. Genetisch onderzoek bij zijn broer en zus toonde echter geen erfelijke aanleg aan voor het ontwikkelen van melanoom.

Dermatologisch onderzoek

Inspectie van de huid toonde circa 40 symmetrische, egaal bruin gepigmenteerde maculae en papels die dermatoscopisch niet verdacht waren voor een maligniteit. Op de rechter schouder werd een irregulair gepigmenteerde, scherp begrensde ronde plaque van 10×9 mm gezien, met een excentrisch structuurloos zwart gebied, dikke zwarte lijnen segmentaal aan de periferie en centraal witte lijnen, welke wel suspect voor een melanoom. Lymfeklieren cervicaal en axillair waren niet palpabel.

Diagnose en beleid

Na diagnostische excisie van de laesie op de schouder bleek deze te berusten op een superficiael spreidend melanoom. De Breslow-dikte was 0,7 mm. Ulceratie was niet aanwezig. Het betrof hier een pT1a (AJCC 8th) melanoom. Volgens de huidige Nederlandse richtlijn was er een indicatie voor re-excisie met 1 cm marge. Er werd geen resttumor aangetroffen in het re-excisie preparaat. De snijvlakken waren vrij.

Er werd uitleg gegeven over het belang van zelfinspectie en ultraviolette (UV) straling protectie.

In de familie was er al sprake van familiair melanoom vanwege melanoom bij de twee broers en zus van patiënt; nu

werd hij ook als aangedane familielid beschouwd waarbij zijn eerstegraads familieleden ook in aanmerking kwamen voor periodieke dermatologische screening.

Beloop

In het eerste jaar na de diagnose werd een lentigo maligna melanoom (pT1a) verwijderd van de romp van patiënt; sindsdien wordt hij jaarlijks gecontroleerd waarbij alleen enkele basaalcelcarcinomen zijn gevonden en behandeld.

BESPREKING

Melanoom incidentie en risicofactoren

Het aantal personen met een melanoom is wereldwijd sterk toegenomen, met jaarlijks 3,9 nieuwe gevallen per 100.000 mensen, en een stijging van 4,1% per jaar in Nederland. [1] Belangrijke risicofactoren zijn blootstelling aan UV-straling, meerdere atypische naevi, een licht huidtype, en een persoonlijke of familiäre voorgeschiedenis van melanoom. [2] Tot 12% van de melanomen komen voor in familiäre setting, waarbij in maximaal 40% een genetische mutatie wordt gevonden. [3] In Nederland is de cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) p16-Leiden mutatie een bekende oorzaak van erfelijke melanoom. Individuen met een CDKN2A mutatie hebben tot wel 70% kans om gedurende het leven een melanoom te krijgen. [3,4]

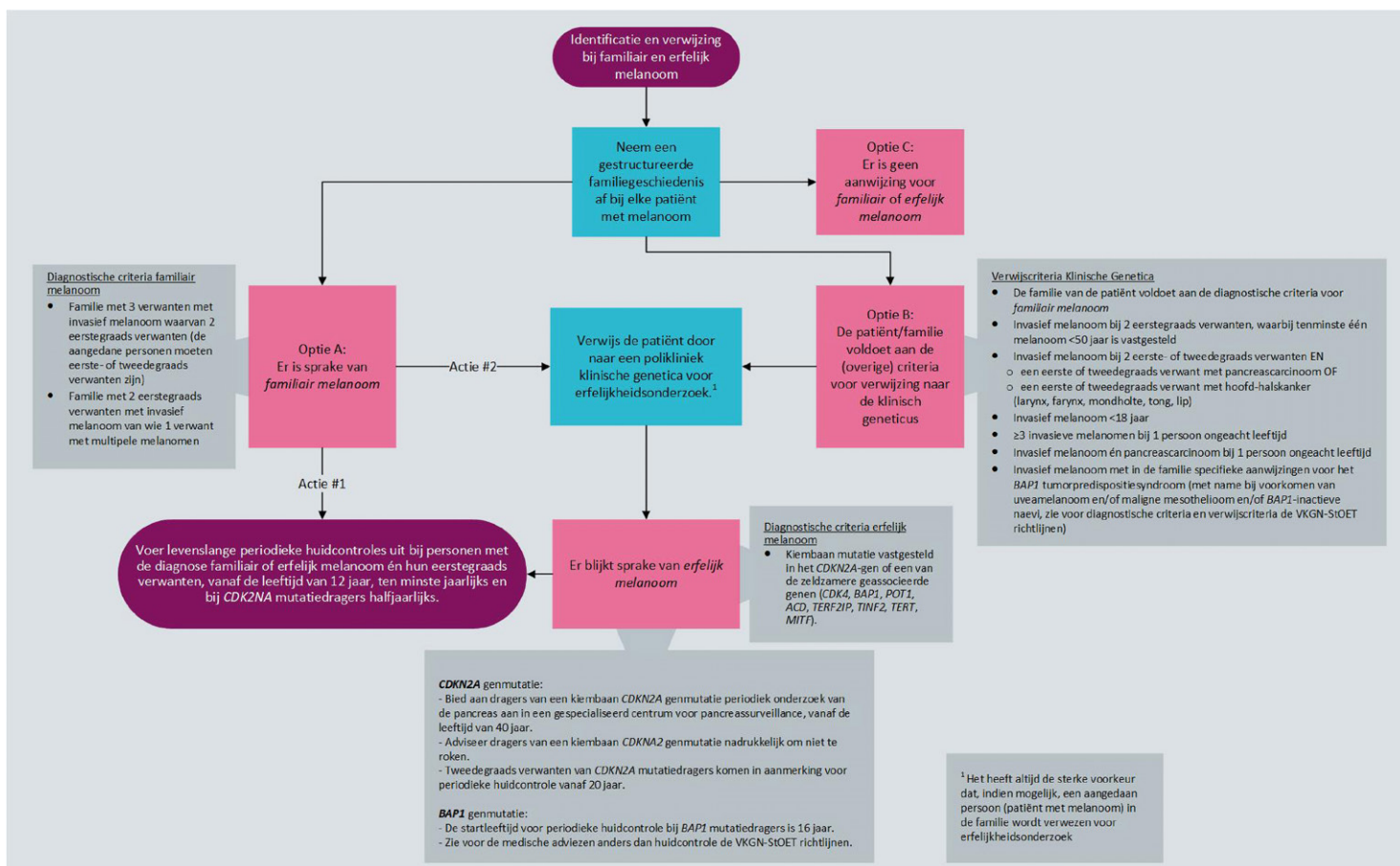
Het belang van een gedegen familieanamnese

De kans op een mutatie neemt toe bij meerdere melanoompatiënten in de familie, jonge leeftijd bij diagnose, meerdere primaire melanomen in de voorgeschiedenis, of een positieve familieanamnese voor pancreascarcinoom. [5] Toch blijft bij ruim 60% van de families de genetische oorzaak onbekend. [3] Het afnemen van een precieze familieanamnese is essentieel

¹ Arts-onderzoeker, afdeling chirurgische oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Klinisch geneticus, afdeling klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 1. Stroomdiagram voor identificatie en verwijzing bij familiair en erfelijk melanoom in de nieuwe Nederlandse richtlijn.

om mensen met verhoogd risico te herkennen. Vroeger werden individuen waarbij melanoom in de familie voorkwam standaard jaarlijks gecontroleerd, maar dit leidde vaak tot overdiagnostiek, onnodige ingrepen en hoge kosten. Daarom pleiten richtlijnen nu voor een gerichtere screening. De Europese richtlijn adviseert jaarlijkse controle van alle eerstegraads familieleden, terwijl onder andere de Nederlandse, Britse, en Duitse richtlijnen screening beperken tot families met meerdere aangedane personen en/of specifieke risicokenmerken.

Indicaties voor periodieke dermatologische screening

De huidige Nederlandse richtlijn adviseert bij alle melanoompatiënten uitgebreide familieanamnese af te nemen en de criteria voor erfelijk melanoom, familiair melanoom, en de 'verwijscriteria klinische genetica' te doorlopen (figuur 1). [6] Individuen met erfelijk melanoom zijn dragers van een genetische mutatie. Criteria voor familiair melanoom families zijn (1) ten minste drie melanoompatiënten van wie er twee eerstegraads familie van elkaar zijn, of (2) twee eerstegraads melanoompatiënten van wie één ten minste twee primaire melanomen heeft. Deze individuen moeten worden verwezen naar de afdeling klinische genetica voor genetische counseling en DNA-diagnostiek. Dat geldt ook voor individuen die niet aan deze criteria, maar wel aan de overige 'verwijscriteria klinische genetica' voldoen.

Levenslange periodieke dermatologische screening is geïndiceerd bij individuen met zowel de diagnose erfelijk als familiair melanoom én hun eerstegraads verwanten (vanaf de leeftijd van 12 jaar). De follow-up gebeurt idealiter ten minste jaarlijks, en halfjaarlijks bij CDKN2A mutatiëdragers. Als er geen mutatie wordt gevonden bij individuen die aan de 'verwijscriteria voor klinische genetica' voldoen, dan is er ook geen indicatie voor periodieke dermatologische screening.

Verschillen met de voormalige Nederlandse richtlijn

In het verleden adviseerde de Nederlandse richtlijn ook periodieke dermatologische screening voor individuen die voldeden aan de criteria, dat destijds 'mogelijk familiair melanoom' genoemd werd. Dit zijn families met (1) één patiënt met ten minste drie primaire melanomen, (2) twee eerstegraads melanoompatiënten van wie één gediagnosticeerd vóór de leeftijd van 40 jaar, of (3) twee eerstegraads melanoompatiënten en een familielid met pancreascarcinoom. [6] Tegenwoordig worden individuen die voldoen aan deze criteria voor 'mogelijk familiair melanoom' niet meer gescreend, maar wel verwezen naar de afdeling klinische genetica voor genetische counseling en DNA-diagnostiek (aangezien deze criteria wel onder 'verwijscriteria klinische genetica' vallen).

Individen met ook een verhoogd risico

Recent onderzoek van Jansen MR et al. heeft het melanoomrisico onderzocht bij individuen uit het periodieke dermato-

Uitkomsten onder risicogroepen in het periodieke screeningsprogramma van het Universitair Medisch Centrum Groningen (n = 224).

Variabelen	Totaal	Risicogroep ^a						P-waarde [*]
		1	2	3	4	5	0	
Aantal patiënten	224	33 (14.7%)	52 (23.1%)	42 (18.8%)	30 (13.4%)	20 (8.9%)	47 (21.0%)	
Duur van de follow-up in jaren (IQR)	5.6 (3.7 – 7.8)	6.8 (4.0 – 10.6)	4.5 (3.3 – 7.5)	5.6 (3.8 – 7.2)	5.7 (3.3 – 10.3)	4.6 (3.9 – 7.5)	5.9 (4.9 – 7.3)	0.262
Aantal patiënten met minstens een melanoom gedurende de follow-up	38 (17.0%)	4 (12.1%)	15 (28.8%)	4 (9.5%)	9 (30.0%)	1 (5.0%)	5 (10.6%)	
Aantal melanomen gediagnosticeerd gedurende de follow-up	61	10	22	7	13	1	8	
Invasief	39 (63.9%)	8	13	5	6	0	7	
In situ	22 (36.1%)	2	9	2	7	1	1	
Breslow-dikte, mm (IQR)	0.35 (0.00 – 0.60)	0.35 (0.15 – 0.43)	0.55 (0.00 – 0.70)	0.60 (0.00 – 0.95)	0.10 (0.00 – 0.39)	0.00 (0.00 – 0.00)	0.45 (0.23 – 0.58)	
Melanoom incidentiedichtheid per 60 maanden ^b	0.24	0.22	0.47	0.15	0.38	0.05	0.14	
Gestandaardiseerde incidentie ratio (SIR), (95% CI) ^c	73 (51-100)	47 (13-121)	118 (66-159)	59 (16-150)	105 (48-199)	30 (0-164)	40 (13-94)	

Gegevens zijn weergegeven als n (%), of mediaan (IQR). a Gebaseerd op genetisch onderzoek en familieanamnese bij intake, zoals uitgelegd in de tekst. b Gedefinieerd door het aantal melanomen / follow-up duur in maanden x 60 / aantal patiënten in de groep. c Gestandaardiseerde incidentie ratio's (SIRs) zijn berekend voor het gehele cohort en de afzonderlijke risicogroepen, door het delen van het aantal gedetecteerde melanomen gedurende de follow-up in ons cohort door het aantal melanomen die te verwachten zouden zijn op basis van cijfers van de IKNL gebaseerd op leeftijd, geslacht en jaar van de diagnose. 95% confidence intervals zijn berekend door het gebruik van Poisson-regressie. * Follow-up duur van de risicogroepen werd vergeleken met de Kruskal-Wallis test.

logische screeningsprogramma van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) tussen 1995 en 2017. [7] De risicoclassificatie werd gebaseerd op de voormalige Nederlandse richtlijn, aangezien de individuen destijds op basis daarvan werden geïncludeerd in het periodieke dermatologische screeningsprogramma. Individuen werden onderverdeeld in de volgende risicogroepen; erfelijk melanoom (1), melanoompatiënten en eerstegraads verwanten uit familiair melanoom families (2 en 3), melanoom patiënten en eerstegraads verwanten uit 'mogelijk familiair melanoom' families (4 en 5), en overige indicaties (0). De melanoom incidentie per 60 maanden follow-up werd berekend voor de genoemde risicogroepen. De incidentie werd vergeleken met de Nederlandse bevolking, zoals bijgehouden in de Nederlandse Kanker Registratie, en uitgedrukt in standardized incidence ratio (SIR), gecorrigeerd voor confounders.

Het totale studiecohort bestond uit 224 individuen, de gemiddelde leeftijd was 45 jaar, en 57% waren vrouwen. Gedurende een mediane follow-up van 5,6 jaar werden 61 melanomen ontdekt onder 38 (17%) van de participanten. Van deze individuen had 54.9% een melanoom in de voorgeschiedenis en 27.2% meerdere atypische nevi. Van de patiënten met erfelijk melanoom bleek 78,8% een mutatie in het CDKN2A gen te hebben. Het melanoomrisico van het studiecohort was significant verhoogd ten opzichte van de Nederlandse bevolking

(incidentie 0,24 per 60 maanden, SIR 73). Met name individuen die voldoen aan de criteria voor erfelijk melanoom (risicogroep 1; incidentie 0,22 per 60 maanden, SIR 47), melanoompatiënten met familiair melanoom (risicogroep 2; incidentie 0,47 per 60 maanden, SIR 118) en hun eerstegraads verwanten (risicogroep 3; incidentie 0,15 per 60 maanden, SIR 59), hadden een sterk verhoogd risico (tabel 1). Melanoompatiënten die voldeden aan de criteria 'mogelijk familiair melanoom' (risicogroep 4; incidentie 0,38 per 60 maanden, SIR 105) hadden in deze studie ook een verhoogd risico (tabel 1), terwijl hun eerstegraads verwanten (risicogroep 5) een vergelijkbaar risico met de algemene Nederlandse bevolking hadden. De fors verhoogde melanoom incidentie laat zien dat risicofactoren via familieanamnese patiënten met een zeer hoog risico op melanoom kan identificeren.

IMPLICATIES?

De patiënt in onze casus werd als een eerstegraads familielid uit een familiair melanoom-familie naar ons verwezen, wat leidde tot het vroegtijdig ontdekken van een door hemzelf niet opgemerkt melanoom. Dit illustreert dat een gedegen familieanamnese helpt bij het identificeren van patiënten die in aanmerking komen voor periodieke dermatologische screening.

LEERPUNTEN

- Een gedegen familieanamnese kan belangrijke aanvullende informatie bieden bij het bepalen van het risico op een melanoom.
- Individuen die voldoen aan de criteria voor erfelijk melanoom, en melanoompatiënten en hun eerstegraads familieleden die voldoen aan de criteria voor familiair melanoom hebben een aanzienlijk verhoogd risico op het ontwikkelen van melanoom. Periodieke dermatologische screening is momenteel alleen voor deze individuen geïndiceerd.
- In tegenstelling tot de huidige Nederlandse richtlijn laat recent onderzoek zien dat melanoompatiënten die voldoen aan de criteria voor 'mogelijk familiair melanoom', zoals genoemd in de voormalige Nederlandse richtlijn, ook een aanzienlijk risico hebben voor het ontwikkelen van een tweede melanoom. Dit zijn families met (1)

één patiënt met ten minste drie primaire melanomen, (2) twee eerstegraads melanoompatiënten van wie één gediagnosticeerd vóór de leeftijd van 40 jaar, of (3) twee eerstegraads melanoompatiënten en een familielid met pancreascarcinoom. Periodieke dermatologische screening kan daarom in deze individuen dus ook worden overwogen, met name in de aanwezigheid van andere risicofactoren van melanoom.

TREFWOORDEN

Erfelijk melanoom – familiair melanoom – familieanamnese – screening – risicofactoren – incidentie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Hollestein LM, van den Akker SA, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol.* 2012;23(2):524–30.
2. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet.* 2018;392(10151):971–84.
3. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Gillanders EM, Hayward NK, Avril MF, et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res.* 2006;66(20):9818–28.
4. Hille ET, van Duijn E, Gruis NA, Rosendaal FR, Bergman W, Vandenbroucke JP. Excess cancer mortality in six Dutch pedigrees with the familial atypical multiple mole-melanoma syndrome from 1830 to 1994. *J Invest Dermatol.* 1998;110(5):788–92.
5. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, Banks KC, Asgari MM, Bergman W, et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(4):677.e14–677.e11.
6. Richtlijn melanoom. Federatie Medisch Specialisten (FMS). 2024. Beschikbaar via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/melanoom/screening/genetisch_verhoogd_risico.html [Geraadpleegd 28 juni 2025].
7. Jansen MR, El Mounni M, van Leeuwen BL, van den Akker PC, Rácz E. Identifying high-risk melanoma patients: The importance of acquiring a detailed family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;00:1–9.

CORRESPONDENTIEADRES

Emőke Rácz

E-mail: e.racz@umcg.nl