

De excisie van een verdachte pigmentlaesie: problemen, valkuilen en aanbevelingen

W. J. Mooi

INLEIDING

In geval van een verdachte pigmentlaesie van de huid is pathologisch weefselonderzoek vereist voor de definitieve diagnose; het is de basis waarop de diagnose melanoom wordt gesteld of uitgesloten.

Gezien de consequenties van de diagnose melanoom is er alle reden om het aantal onjuiste pathologische diagnoses tot een minimum terug te dringen. Gelukkig is het aantal foutieve diagnoses laag – al weet niemand precies, hoe laag. Dat laatste heeft te maken met het feit dat de pathologische diagnose zelf fungeert als gouden standaard. De enige nog betere indicator van de juiste diagnose betreft het verdere klinische beloop. Echter, dat beloop blijkt uiteraard pas later, en het verschaft bovendien een incompleet beeld: alleen als zich later metastasen manifesteren, is de diagnose melanoom ondubbelzinnig bevestigd of alsnog gesteld. Bij het uitblijven daarvan zijn uiteraard zowel de diagnose naevus als de diagnose melanoom nog mogelijk.

De pathologische diagnostiek is zeker niet onfeilbaar, maar gebleken ‘missers’ zijn, zoals gezegd, gelukkig zeldzaam. [1,2] Desalniettemin is de vraag of het aantal ‘gemiste’ melanomen en van naevi die als melanomen werden geïnterpreteerd, niet verder kan worden teruggedrongen. Met andere woorden: welke onzorgvuldigheden en fouten kunnen klinici en pathologen aanpakken en vermijden, om dat doel te bereiken? In dit artikel wordt hierover een aantal beargumenteerde aanbevelingen gedaan.

AANBEVELING 1: VERRICHT, ZO MOGELIJK, ALTIJD EEN EXCISIEBIOPSIE IN PLAATS VAN EEN INCISIEBIOPSIE

Het nemen van een incisiebiopsie (stansbiopsie, shave-biopsie) voor pathologische diagnostiek van een melanocytair laesie wordt – met enkele uitzonderingen, zie onder – afgeraden. Sommige melanomen kunnen histologisch verraderlijk veel lijken op een naevus, waardoor een kleine stans eruit gemakkelijk de onjuiste diagnose van naevus kan opleveren (figuur 1). Sommige melanomen zijn alleen als zodanig te herkennen op basis van het histologische beeld in de rand van de laesie, of in het diepste deel. Een stans of een oppervlakkige shave-biopsie zet in zo’n geval de patholoog op het verkeerde been.

In geval van een stansbiopsie, of andere onvolledige biopsie

van een klinisch verdachte melanocytair laesie, doet de patholoog er verstandig aan om ten aanzien van de diagnose een slag om de arm houden. Alleen als het microscopische beeld evident melanoom is, is een ondubbelzinnige uitslag mogelijk. In geval van een laesie met het histologische beeld van een naevus blijft er namelijk altijd nog de vraag naar de representativiteit van het biopsie. Immers, er kan een naevusrest naast een melanoom aanwezig zijn en deze kan ongelukkigerwijs zijn gebiopsieerd. Om deze redenen wordt dan ook in de landelijke richtlijn melanoom gesteld dat een excisiebiopsie noodzakelijk is voor histologisch onderzoek van een klinisch verdachte pigmentlaesie. [3]

De belangrijkste uitzondering op deze regel betreft de lentigo maligna. Die diagnose kan in het algemeen wel met een stansbiopsie worden bevestigd, in geval van een klinisch voor lentigo maligna verdachte pigmentlaesie in chronisch zombeschadigde huid. Ook kan met een stansbiopsie het ontstaan van een invasief focus van lentigo maligna melanoom worden aangetoond of uitgesloten, wanneer in een lentigo maligna een papel is ontstaan.

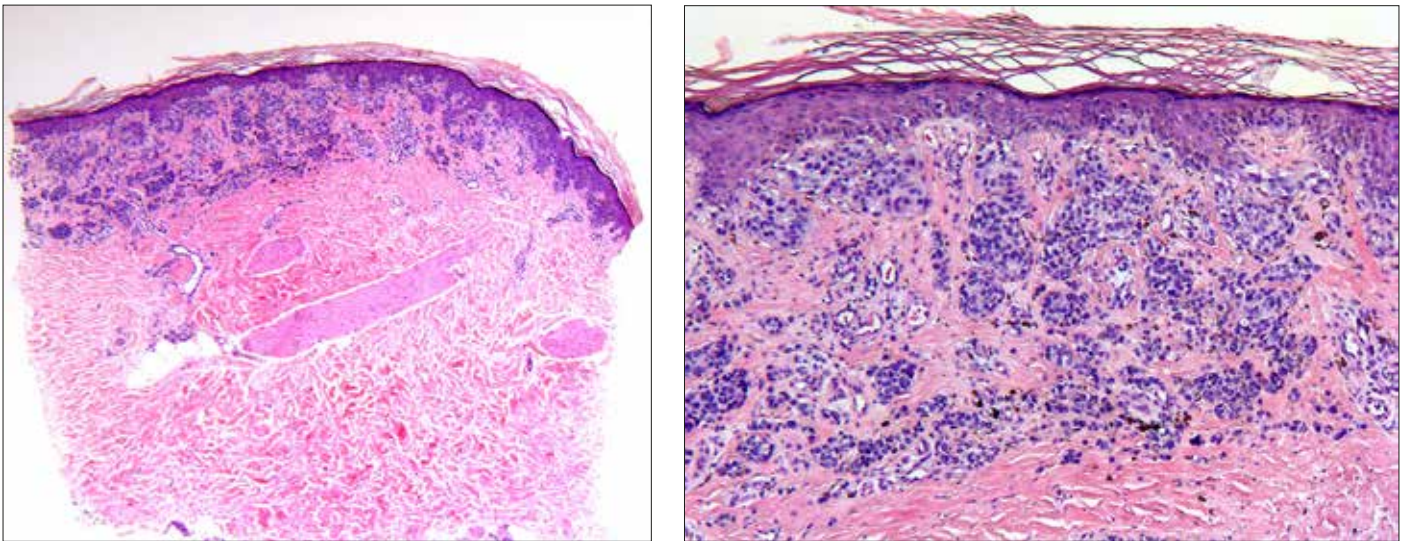
Het probleem van een onterecht stans- of shave-biopsie is uiteraard niet te vermijden, als de clinicus geen melanocytair laesie had overwogen. Is dit wel het geval, dan had, zoals gezegd, primair voor een volledige excisie gekozen moeten worden.

Een pathologie-uitslag van een melanocytair laesie die niet betrouwbaar als naevus of melanoom geclassificeerd kan worden (resulterend in de uitslag ‘SAMPUS’ of ‘MELTUMP’/‘STUMP’, zie onder), impliceert dat de rest van de laesie alsnog geëxideerd moet worden. De beoordeling van zo’n aanvullende excisie is niet zelden ook weer problematisch, doordat in de laesierest reactieve veranderingen zijn geïnduceerd door het biopsietrauma en een deel van de laesie al is ‘weggebiopsieerd’. Zo kan een te klein biopsie gevolgd door een aanvullende excisie tweemaal een onzekere diagnose opleveren, terwijl een enkele, volledige excisie van de laesie wellicht de gewenste zekerheid had opgeleverd.

Als na een stans- of shavebiopsie geen laesierest van de verdachte pigmentlaesie meer te zien is, is een re-excisie uiteraard alsnog vereist. Immers, de diagnose melanoom kon niet worden uitgesloten, en het biopsiesnijkvlak was niet vrij.

AANBEVELING 2: VERMIJD TRAUMA VAN DE LAESIE

Pincetrauma is een frequente en belangrijke oorzaak van verminderde beoordeelbaarheid van een excisiebiopsie. Het pincet mag tijdens de excisie nooit in of vlakbij de pigment-



Figuur 1. Stansbiopsi (links) van een klinisch verdachte pigmentlaesie van het onderbeen van een 59-jarige vrouw. Histologisch wordt een licht onregelmatige, in nestjes en dissociërende celgroepjes gelegen populatie kleine melanocyten aangetroffen (rechts). In een dergelijk geval is de kans reëel aanwezig dat de patholoog meent, dat het beeld nog wel past bij een naevus. In dit geval vertrouwde de patholoog het niet en drong aan op een excisie van de laesierest. Deze laesierest toonde ontegenzeggelijk het beeld van een superficiael spreidend melanoom, met een geringe dikte (Breslow 0,8 mm). Het dreigende probleem van verdere melanoom-uitgroei en toenemende breslowdikte was in dit geval voorkomen.

laesie geplaatst worden. Dit leidt onherroepelijk tot verknijpsartefacten, die de histologische beoordeling van de afwijking sterk bemoeilijken en zo de diagnose minder betrouwbaar of zelfs onmogelijk maken. Melanocyten zijn kwetsbare cellen, snel ‘verknepen’, en het celrijke weefsel van een naevus of melanoom wordt dan ook, zelfs bij relatief geringe compressie, gemakkelijk vervormd tot een massa onbeoordeelbare paarse sliertjes (de kapotgeknepen kernen van de naevuscellen of melanoomcellen). Dit probleem komt relatief veel voor; aanzienlijk vaker dan blijkt uit de pathologieverslagen. Het pincet mag alleen vlakbij de rand van de excisie, aan het uiteinde van de ellipsexcisie, geplaatst worden, in macroscopisch normale huid.

Het is een goede gewoonte om samen met de patholoog af en toe de coupes van excisiepreparaten microscopisch te bekijken; dat is een belangrijke terugkoppeling en vormt een stimulans om de excisietechniek te perfectioneren.

AANBEVELING 3: SPECIFICEER DE KLINISCHE BEVINDINGEN

Een pathologieaanvraag moet vergezeld gaan van alle informatie die voor de patholoog relevant kan zijn. De patholoog die deze klinische gegevens tot zijn beschikking heeft, kan deze met zijn microscopische bevindingen in verband brengen. Dit verhoogt de trefzekerheid van de diagnostiek en heeft ook voor de clinicus meerwaarde, omdat deze een ‘terugkoppeling’ kan krijgen over specifieke verdachte bevindingen zoals groei, jeuk, asymmetrie en kleurverschillen. De vereiste klinische gegevens, in geval van een pigmentlaesie, zijn:

- Leeftijd en geslacht van de patiënt; lokalisatie van de laesie;
- Het aspect van de laesie:
 - Afmeting;

- Vorm;
- Begrenzing;
- Kleur en eventuele kleurvariaties;
- Overige macroscopische bevindingen (schilfering; ulceratie);
- Anamnestiche bevindingen (groei, andere veranderingen in de tijd; jeuk; andere sensaties; eventuele eerdere ‘behandelingen’ door de patiënt of anderen);
- Samenvatting van de dermatoscopische bevindingen.

De impact die klinische gegevens hebben op de pathologische diagnose werd onderzocht door Ferrara en medewerkers. [4] Van 99 ‘klinisch atypische’ pigmentlaesies werden de coupes beoordeeld door tien pathologen, en wel eerst zonder en later met volledige klinische informatie. Per patholoog werd de diagnose gemiddeld van maar liefst zeven laesies gewijzigd, nadat de volledige klinische informatie beschikbaar kwam. Ook verlaagde de beschikbaarheid van klinische informatie de variatie tussen de diagnoses van de tien pathologen.

AANBEVELING 4: STEL MACROSCOPISCHE EN DERMATOSCOPISCHE FOTO’S BESCHIKBAAR

Voorafgaand aan diagnostische excisie van een pigmentlaesie is het gewenst dat macroscopische en dermatoscopische foto’s genomen worden. Deze foto’s zijn niet alleen voor de clinicus, maar zeker ook voor de patholoog van waarde. [2,4,5] De correlatie van de foto’s met het histologische beeld biedt extra mogelijkheden; de foto’s bieden als het ware een ‘plaatgrond’ van de laesie, waarin verschillende aspecten die ook histologisch beoordeeld worden, op verschillende plaatsen in de laesie vergeleken kunnen worden. Het verdient dan ook sterk aanbeveling dat de foto’s aan de patholoog ter beschikking wordt gesteld.

AANBEVELING 5: OVERLEG MET DE PATHOLOOG, WANNEER DE PATHOLOGISCHE DIAGNOSE TWIJFEL OPROEPT

Als de diagnose melanoom klinisch als een verrassing komt, of als een klinisch sterk verdachte pigmentlaesie door de patholoog als naevus wordt beoordeeld, is nader overleg met de patholoog vereist. Nauwkeurige vergelijking van de klinische en histologische bevindingen is dan essentieel, en kan leiden tot bijstelling van de pathologische diagnose of tot het besluit om de preparaten voor een tweede mening voor te leggen aan een collega met speciale expertise op dit terrein. Het is bekend dat de pathologische diagnose van melanoom klinisch soms als een verrassing komt [6], maar dit neemt niet weg dat er alle reden is om een onverwachte diagnose onderling te bespreken en opnieuw nauwkeurig te bezien.

SAMPUS, MELTUMP, STUMP

Niet in alle gevallen is de patholoog in staat om een zekere diagnose te stellen. Soms wijzen de bevindingen onvoldoende éénduidig op een classificerende diagnose; soms is het biopt suboptimaal (incompleet, getraumatiseerd). In dergelijke gevallen wordt de laesie door de patholoog gerubriceerd als MELTUMP (*melanocytic tumour of uncertain malignant potential; melanocytair tumor van onzekere digniteit*) of SAMPUS (*superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance; superfcieële atypische melanocytair proliferatie van onzekere betekenis*). [7,8] Als de differentiaaldiagnose gaat tussen Spitz naevus en spitzoïd melanoom (een melanoom dat histologisch sterk lijkt op een Spitz naevus), dan wordt wel gesproken van STUMP (spitztumor van onzekere digniteit) of spitzoïde SAMPUS. [7]

Het verschil tussen MELTUMP/STUMP en (al dan niet spitzoïde) SAMPUS is gelegen in de dikte van de afwijking en de aan- of afwezigheid van ulceratie. Als de afwijking dunner dan 0,8 mm is, en ulceratie en microsatellitose afwezig zijn (de twijfel derhalve gaat tussen een T1a melanoom en een naevus), wordt de laesie een SAMPUS genoemd. In andere gevallen van onzekere digniteit (dus bij grotere dikte en/of de aanwezigheid van ulceratie) wordt het MELTUMP of STUMP.

Het moge duidelijk zijn dat SAMPUS en MELTUMP/STUMP geen pathologische entiteiten zijn. [9,10] Het zijn vergaarbakken van gevallen waarbij – door welke oorzaak dan ook – de diagnose melanoom niet gesteld en niet uitgesloten kon worden. Suboptimale biopten en lacunaire klinische informatie zijn belangrijke en vermijdbare bronnen van deze frustrerende pathologie-uitslagen.

Ten aanzien van de keuze voor re-excisie na een dergelijke onzekere uitkomst van het pathologisch onderzoek spelen uiteraard diverse factoren een rol: de mate van verdenking (deze kan de patholoog in het algemeen wel inschatten: het ene geval is hoogstwaarschijnlijk benigne, maar er is geen absolute zekerheid; het andere geval is sterker verdacht) en de consequenties van de eventuele re-excisie (uiteraard altijd noodzakelijk als het biopsievlak niet vrij bleek; niet altijd noodzakelijk in geval van ruim vrije snijvlakken), en de marge daarvan.

Het verrichten van een schildwachtklierexcisie moet in geval van een onzekere diagnose worden ontraden. In tegenstelling tot wat vaak wordt gedacht, betekent het aantonen van uitbreiding van de laesie naar de schildwachtklier allerminst dat de diagnose melanoom daarmee gesteld is. Ook naevi kunnen zich soms naar regionale lymfeklieren uitbreiden. In geval van een STUMP is de kans op een ‘positieve’ schildwachtklier zelfs hoger dan in geval van bewezen melanoom, zeker bij kinderen, terwijl de prognose opvallend gunstig is en het al dan niet aangedaan zijn van de schildwachtklier niet correleert met de prognose. [11]

TOT SLOT

Pathologische diagnostiek van een verdachte pigmentlaesie vereist een excisiebiopsie, met het zorgvuldig vermijden van mechanisch trauma. De pathologieaanvraag moet specifieke detailinformatie over de laesie bevatten, en liefst vergezeld gaan van macroscopische en dermatoscopische foto's. Deze informatie blijkt een aanzienlijke invloed te hebben op de uiteindelijke pathologische diagnose en de variaties in beoordeling tussen pathologen te reduceren.

In geval van een onzekere of onverwachte pathologische diagnose is overleg tussen behandelaar en patholoog bijzonder nuttig. Het aantal onzekere pathologische diagnosen kan bij een optimale werkwijze worden verkleind, maar niet geëlimineerd. In voorkomende gevallen is het aan de behandelend arts om op basis van waarschijnlijkheden in plaats van zekerheden, de optimale nabehandeling te kiezen.

LITERATUUR

1. Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, Longton GM, Pepe MS, Piepkorn MW, et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *Br Med J* 2017;357:j2813.
2. Ferrara G, Argenziano G, Soyer HP, Corona R, Sera F, De Rosa G, et al. Dermoscopic and histopathologic diagnosis of equivocal melanocytic skin lesions: an interdisciplinary study on 107 cases. *Cancer* 2002;95:1094-100.
3. Integraal Kankercentrum Nederland: Richtlijn Melanoom. Laatste gewijzigd: 2016-03-01, versie 2:1. <https://www.oncoline.nl/melanoom>.
4. Ferrara G, Argenyi Z, Argenziano G, Cerio R, Cerroni L, Soyer HP, et al. The influence of clinical information in the histopathologic diagnosis of melanocytic skin neoplasms. *PLoS One* 2009;4:e5375.
5. Soyer HP, Massone C, Ferrara G, Argenziano G. Limitations of histopathologic analysis in the recognition of melanoma: a plea for a combined diagnostic approach of histopathologic and dermoscopic evaluation. *Arch Dermatol* 2005;141:209-11.
6. Andersen WK, Silvers DN. 'Melanoma? It can't be melanoma!' A subset of melanomas that defies clinical recognition. *J Am Med Assoc* 1991;266:3463-5.
7. Elder DE, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. *Pathology* 2004;36:428-34.
8. Pusiol T, Morichetti D, Pisciole F, Zorzi MG. Theory and practical application of superficial atypical melanocytic proliferations of uncertain significance (SAMPUS) and

- melanocytic tumours of uncertain malignant potential (MELTUMP) terminology: experience with second opinion consultation. Pathologica 2012;104:70-7.*
9. Gerami P, Busam K, Cochran A, Cook MG, Barnhill RL, et al. *Histomorphologic assessment and interobserver diagnostic reproducibility of atypical spitzoid melanocytic neoplasms with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 2014;38:934-40.*
 10. Menezes FD, Mooi WJ. *Spitz tumors of the skin. In: Surgical Pathology Clinics – Dermatopathology. Brenn T (ed.). Philadelphia: Elsevier, 2017; 281-98.*
 11. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, Kittler H, Apalla Z, Argenziano G, et al. *Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. Lancet Oncol 2014; 15: e178-83.*

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. W.J. Mooi, patholoog
Afdeling Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam
E-mail: wj.mooi@vumc.nl

SAMENVATTING

De chirurgisch-technische kwaliteit van de excisie van een verdachte cutane pigmentlaesie is van het grootste belang voor de diagnostiek. Hoe beter de excisie en de begeleidende klinische informatie zijn, hoe kleiner de kans is op een onjuiste of onze-

kere pathologische diagnose. In dit artikel worden de meestvoorkomende problemen besproken en worden enkele aanbevelingen gedaan.

Trefwoorden: melanoom – naevus – diagnose – excisie – biopsie – multidisciplinair overleg