

Een onderzoek naar de kans dat een suspecte gepigmenteerde laesie in de fundus een melanoom is.



Figuur 1

Kloos D., Lokhorst M.C.M.

Datum: 15-01-2012

daniella.kloos@student.hu.nl

marline.lokhorst@student.hu.nl

Hogeschool Utrecht, Optometrie, Uitvoeren Van Onderzoek

Figuur 1 Oog en adnexa: Maligne melanoom, gedeeltelijk gepigmenteerde paddenstoelvormige choroidale tumor heeft een membraan van Bruch doorbroken en groeit in de subretinale ruimte (en.wikipedia.org/wiki/File:Malignant_melanoma.jpg)

Samenvatting

Doel: Een melanoom is een zeldzaam fenomeen. Het valt onder de meest kwaadaardige vormen van kanker. Daarom is het belangrijk om een melanoom te tijdig te diagnosticeren en te behandelen. In dit onderzoek wordt de kans onderzocht dat een suspecte gepigmenteerde laesie in de fundus een melanoom is. Optometristen kunnen hierdoor een suspecte gepigmenteerde laesie mogelijk beter herkennen en zo patiënten een grotere overlevingskans geven.

Materiaal en Methoden: Dit onderzoek is een literatuurstudie. Er wordt gebruik gemaakt van artikelen in de periode 2002 - 2011 die informatie geven over de kenmerken en hoe vaak oculaire (choroidale) melanomen en pseudomelanomen voor komen.

Resultaten: Uit een onderzoek met totaal 1831 patiënten is de kans dat een suspecte gepigmenteerde laesie een choroidaal melanoom is 38,50%. De kans is dat een suspecte gepigmenteerde laesie posterior gelegen is, is 84%. Hoe groot de kans is dat een suspecte gepigmenteerde laesie ergens in het oog een melanoom is komt uit op 81%.

De kans dat een posterioere gepigmenteerde laesie een choroidaal melanoom is, is 46%. Het uiteindelijke totaalbeeld van de kans dat een suspecte gepigmenteerde laesie in de fundus een melanoom is komt uit op 38,50%.

Conclusie: De kans dat een suspecte gepigmenteerde laesie een melanoom is, is 38,50%. Dat wil zeggen 38,50% van het totaal aantal doorverwezen patiënten met een verdenking van een maligniteit op de retina. De optometristen die deze patiënten doorverwijzen maken een redelijke inschatting van wanneer een laesie goed- of kwaadaardig is. Onderzoek bij verdenking van een gepigmenteerde laesie de patiënt altijd goed en verwijs spoedig door zodat eventuele behandeling kan worden gestart.

Abstract

Aim: A melanoma is a rare phenomenon. It is one of the most malignant cancers. Therefore it is important to diagnose and treat melanoma in an early state. During this study the possibility is examined that a suspicious pigmented lesion in the fundus is a melanoma. Optometrists may be more able to recognize a suspicious pigmented lesion that will give patients a greater chance of survival.

Material and Methods:

For this study literature has been used. Articles in the period from 2002 to 2011 are used to provide information about the characteristics and frequency of ocular (choroidal) melanoma's and pseudomelanoma's.

Results: A total of 1831 patients are included in this study, the probability that a suspicious pigmented lesion is a choroidal melanoma is 38,50%. The probability that a suspicious pigmented lesion is posteriorly located, is 84%. The probability that a suspicious pigmented lesion located anywhere in the eye is a melanoma is 81%.

The chance that a posterior pigmented lesion is a choroidal melanoma is 46%. Summarized, the probability that a suspicious pigmented lesion in de fundus is a melanoma amounts to 38,50%.

Conclusion: The probability that a suspicious pigmented lesion is a melanoma is 38,50%. Thus 38,50% of the total number of referred patients with a suspicion of malignancy on the retina. The optometrist who refers patients make a reasonable estimation when a lesion is benign of malignant. Always inspect the patient thoroughly when a pigmented lesion is present and refer to an ophthalmologist. So that possible treatment can be started.

Inleiding

In de oogheelkunde wordt veel gebruik gemaakt van een fundusonderzoek in mydriasis. Tijdens deze onderzoeken kan de optometrist of oogarts een laesie op het netvlies ontdekken. Een gevreesde laesie is het choroideaal melanoom die in relatief korte tijd kan uitzaaien en de dood tot gevolg kan hebben. Melanomen vallen onder de meest kwaadaardige vormen van kanker. Het choroideaal melanoom een zeldzaam fenomeen maar wel de meest voorkomende oculaire maligne tumor bij volwassenen en telt zo'n 90% van alle oculaire melanomen (figuur 2) (Kanski, 2007). Het diagnosticeren van een melanoom is moeilijk, omdat verschillende aandoeningen een melanoom simuleren, de zogenoemde pseudomelanomen. Ook voor ervaren oogartsen is het niet eenvoudig om met fundusscopie alleen de definitieve diagnose te stellen. Gelet op de behandelingsopties, de visus en de levensprognose is de meest vroegtijdige ontdekking en behandeling hier van doorslaggevend belang.

In eerdere onderzoeken werden deze pseudomelanomen besproken en de incidentie van een melanoom. In dit onderzoek worden de kenmerken van een choroideaal melanoom bestudeerd en de kans dat een suspecte gepigmenteerde laesie in de fundus een melanoom is wordt berekenend. Optometristen kunnen hierdoor een suspecte gepigmenteerde laesie mogelijk beter herkennen en zo patiënten een grotere overlevingskans geven.



Figuur 2 Choroideaal melanoom met veel pigment
(www.aao.org/theeyeshaveit/non-trauma/choroidal-melanoma.cfm)

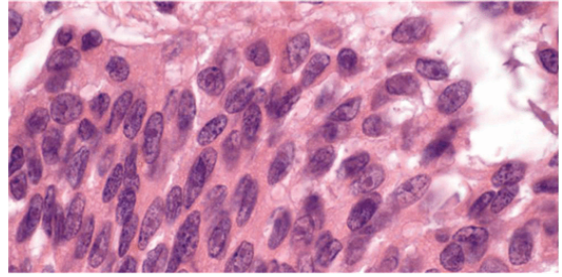
Histopathologie

Op www.medicinfo.nl en www.huidinfo.nl is te lezen dat melanomen ontstaan als gevolg van een ontregelde groei van bepaalde cellen die melanocyten worden genoemd. Deze cellen zijn verantwoordelijk voor de vorming van het pigment melanine. Melanomen kunnen schade toebrengen aan de visus en metastaseren via het bloed, in 90% van de gevallen naar de lever. Meer dan 50% van de patiënten met een intra-oculair melanoom ontwikkelt metastase. (Damato, 2010; Laver *et al.*, 2010).

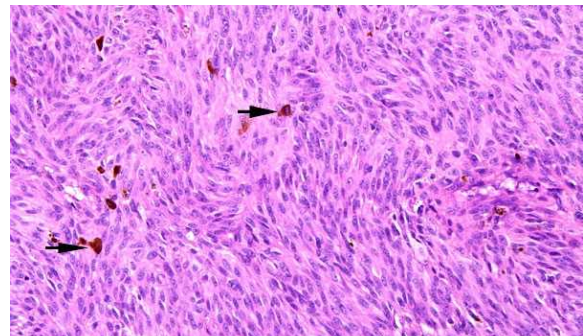
Er zijn twee typen van oculaire melanomen, de spoelvormige cellen melanomen (figuur 4) en de gemengde cellen melanomen (figuur 3). De eerst genoemde bestaan alleen uit spoelvormige cellen en de gemengde cellen melanomen bestaan uit spoelvormige- en epitheel cellen.

Op www.pathpedia.com staat dat de spoelvormige cellen gewoonlijk lineair of in groepen cellen. Deze kunnen tumor cellen bevatten die melanine produceren. Melanomen zonder melanine zijn amelanotische melanomen.

Verspreiding van het melanoom gaat door penetratie in het membraan van Bruch en het retinaal pigment epitheel door de subretinale ruimte (Kanski, 2007).



Figuur 3 Histopathologie van het type gemengde cel uveaal melanoom
(www.revophth.com/content/d/wills_resident_case_series/i/1225/c/23056/)



Figuur 4 Oculair melanoom, spoelvormige cellen met melanine producerende cellen (pijlen)
(www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/eye_and_ocular_adnexa/melanoma.aspx)

Kenmerken en oculaire symptomen van een melanoom

Om de diagnose melanoom te kunnen stellen is het belangrijk om te weten wat de kenmerken van een melanoom zijn. Laver *et al.* (2010) en Hemmendinger *et al.* (2008) beschrijven een melanoom als een geëleveerde, subretinale koepelvormige massa, die gepigmenteerd of niet gepigmenteerd is. Een melanoom kan ook paddenstoelvormig zijn (figuur 6). Verder schrijft Laver *et al.* (2010) dat een gepigmenteerde melanoom grijsbruin van kleur is.

Een melanoom kan diffuus zijn met een minimale dikte van de tumor of scherp begrensd. Bij kleinere posterioere melanomen zie je vaak klompjes oranje pigment (lipofuscine) in het retinaal pigment epitheel dat over de tumor ligt (figuur 5). Een oculair melanoom komt vaak unilateraal voor. Volgens Johnson (2011) zijn melanomen meestal kleiner dan 10mm en 2,5 tot 3mm dik en de tumorranden liggen binnen 3mm van de nervus opticus.

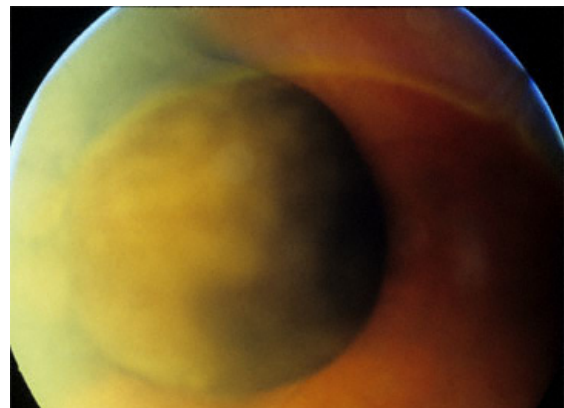


Figuur 5 Choroideaal melanoom met oranje pigment (eyecancer.com)

De ezelsbrug MELANOMA kan helpen bij het onthouden van de kenmerken en symptomen van een intra-oculaire tumor.

- M** Melanoma visible externally
- E** Eccentric visual phenomena
- L** Lens abnormality (cataract)
- A** Afferent pupillary defect
- N** No optical correction
- O** Ocular hypertension
- M** Melanocytosis
- A** Assymetrical episcleral vessels

(Hemmendinger *et al.*, 2008)



Figuur 6 Choroideaal melanoom, paddestoelvormig met een kleine geassocieerde retinale ablatio (www.eyecancer.com/Doctor/Gallery.aspx?nID=3&Category=Choroidal+Tumors)

Patiënten met een intra-oculaire tumor kunnen verschillende symptomen hebben. Dit zijn onder andere wazig zien, gezichtsveldverlies, floaters metamorfopsie en pijn. (Damato, 2010; Hemmendinger *et al.*, 2008).

Wazig zien, gezichtsveldverlies en metamorfopsie kunnen veroorzaakt worden door de laesie zelf of door een geassocieerde netvliesloslating. Laesies op de macula geven meer problemen met het zien. De symptomen die minder vaak voorkomen bij een melanoom zijn floaters door glasvochtbloedingen en pijn door een verhoogde intra-oculaire druk of een uveïtis. (Damato, 2010; Laver *et al.*, 2010). Een melanoom kan cataract en secundair glaucoom veroorzaken en de tumor kan doorgroeien in de orbita. Ook kan er een netvliesloslating ontstaan of een scheur in het membraan van Bruch door tumorgroei. (Laver *et al.*, 2010).

Pseudomelanomen

De differentiaal diagnose van een choroidaal melanoom volgens Kanski (2007).

- (Grote) nevus
- Melanocytoma (van de nervus opticus)
- Congenitale hypertrofie van het retinaal pigment epitheel (CHRPE)
- Subretinale of suprachoroidale bloeding
- Uitzaaing van een dermaal melanoom

Er zijn een aantal choroidale laesies die erg op een melanoom lijken en het stellen van de diagnose moeilijk maken. Deze laesies worden pseudomelanomen genoemd. Enkele pseudomelanomen zijn hier uitgelicht namelijk: nevus, congenitale hypertrofie van het retinaal pigment epitheel (CHRPE) en een melanocytoom van de nervus opticus.

Nevus:

Kenmerken

Nevi ontstaan in de buitenste lagen van de retina als goedaardig weefsel bestaand uit melanocyten. Groepjes melanocyten die al aanwezig zijn bij de geboorte, worden gepigmenteerd of groeien tijdens de puberteit (figuur 7).

Een oculaire nevus is een ronde / ovale tumor en bruingrijs of groengrijs van kleur.

De begrenzing van de tumor is zichtbaar maar niet altijd scherp (Hui *et al.*, 2009;

Eichhorn-Mulligan *et al.*, 2008; Rennie, 2002). De diameter is 0,5 – 4,5mm en de nevus kan drusen bevatten. (Rennie, 2002). Eichhorn-Mulligan *et al.* (2008) beschrijft dat een nevus die zich bij de fovea bevindt visueel functieverlies kan veroorzaken. Gezichtsvelddefecten komen veel voor bij mensen met een nevus, maar omdat het defect vaak perifeer ligt, geeft dit meestal geen klachten. Complicaties die wel klachten veroorzaken zijn een sereuze loslating van het netvlies of het retinaal pigment epitheel en choroidale neovascularisatie. (Tabel 1).



Figuur 7 Choroideale nevus
(www.westcoastretina.com/WestCoastRetina/Nevus-v2.html)

Prevalentie

Volgens de literatuurstudie van Rennie (2002) is de prevalentie van oculaire nevi 1 - 9%. De prevalentie verschilt niet tussen mannen en vrouwen en ligt het hoogst tussen de 55 - 64 jaar. De prevalentie van nevi bij niet blanke personen ligt een stuk lager dan bij de blanke populatie. (Hui *et al.*, 2009)

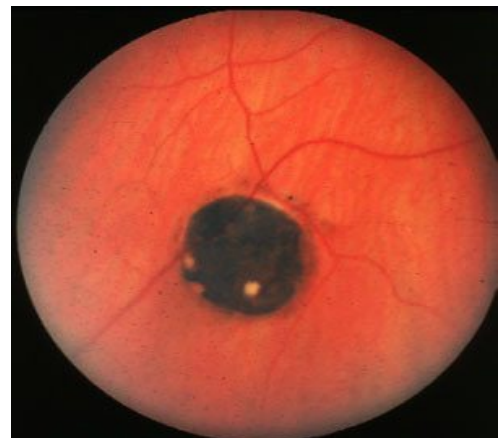
Greenstein *et al.* (2011) deed een onderzoek naar choroidale nevi bij 4 verschillende mensenrassen, dit kwam uit op een gemiddelde van 2,1%. (Tabel 1).

Congenitaal hypertrofie van het retinaal pigment epitheel (CHRPE)

Kenmerken

Een CHRPE is een aangeboren, gepigmenteerde, ronde, platte laesie die unilateraal en goedaardig is (figuur 8). (Hemmendinger *et al.*, 2008; Coleman *et al.*, 2007).

Volgens Hemmendinger *et al.* (2008), Coleman *et al.* (2007) en Rennie (2002) is de laesie scherp begrensd, kan groeien en bevat depigmentaties. Volgens Coleman *et al.* (2007) zijn de randen glad of gekarteld. De CHRPE is asymptomatisch (Hemmendinger *et al.*, 2008). De kleur van de laesie is lichtbruin of grijs tot zwart en de grootte is variabel (Coleman *et al.*, 2007). Rennie (2002) beschrijft Bear tracks, dit zijn meerdere CHRPE's van verschillende grootte. (Tabel 1).



Figuur 8 CHRPE
(www.mrcophth.com/retinacases/rpehypertrophyh.html)

Prevalentie

De prevalentie van CHRPE is onder andere onderzocht door Coleman *et al.* (2007). Hij vond een prevalentie van 1,20%. Leeftijd is niet van belang omdat een CHRPE congenitaal is. (Tabel 1).

Melanocytoma van de nervus opticus

Kenmerken

Melanocytoma is een zeldzame, zwaar gepigmenteerde, goedaardige tumor die overal in het oog voor kan komen maar voornamelijk in de nervus opticus (figuur 9). Melanocytoma's komen vaker voor bij donkere mensen, met name vrouwen. In de meeste gevallen is de tumor stabiel met een kleine mogelijkheid op veranderingen. (Kanski, 2007, Zografos



Figuur 9 Melanocytoma van de nervus opticus
(www.sciencephoto.com/media/256910/enlarge)

et al., 2004). Een melanocytoma is asymptomatisch in 76% van de gevallen. De visus is normaal bij 70% van de mensen met een melanocytoma. (Zografos *et al.*, 2004). (Tabel 1).

Tabel 1 Kenmerken pseudomelanomen

Kenmerken	Melanoom	Nevus	CHRPE	Melanocytoma van de nervus opticus
Prevalentie	Onbekend Incidentie: 2 - 8 per miljoen	1 - 9% Meer bij mannen Meer bij ouderen	1,2%	Onbekend
Unilateraal of bilateraal	Unilateraal	Unilateraal of Bilateraal	Unilateraal	Unilateraal
Kleur	Grijsbruin	Grijsbruin of grijsgroen	Lichtbruin of grijs tot zwart	Licht gepigmenteerd tot zwart
Vorm	Koepel- of paddenstoelvormig	Rond of ovaal	Rond	Rond of diffuus
Diameter	Kleiner dan 10mm	0,5 - 4,5mm	Varieert	Varieert
Begrenzing	Diffuus of scherp begrenst	Zichtbaar, maar niet altijd scherp	Scherp begrenst	Diffuus of scherp begrenst
Positie van de laesie	Varieert, bij voorkeur liggen de tumorranden binnen 3mm van de nervus opticus	Varieert	Varieert	Met name op de nervus opticus
Hoeveel verheven	Plat tot 3mm	Varieert	Plat	Varieert
Andere kenmerken	Lipofuscine	Drusen	-	-
Symptomen aanwezig	Asymptomatisch of symptomatisch	Asymptomatisch, mogelijk gezichtsveld defecten	Asymptomatisch	76% asymptomatisch

Diagnostiek

Hemmendinger *et al* (2008) vertelt welke onderzoeken gedaan moeten worden bij verdenking van een melanoom. De retina moet onderzocht worden door middel van een fundusonderzoek in mydriasis. De onderzoeken die de optometrist kan doen zijn visusbepaling, pupilreacties en het meten van de intra-oculaire druk.

De visus moet bepaald worden, omdat deze lager kan zijn door aantasting van de macula, cataract, glasvochtbloedingen of een netvliesloslating. De pupilreacties



Figuur 10 Sentinel vaten op de sclera (www.sarawakeyecare.com/Atlasofophthalmology/anteriorsegment/anteriorsegmentpicture10another Sentinelvessels.htm)

worden getest omdat bij een melanoom een afferent pupildefect voor kan komen. De intra-oculaire druk kan verhoogd zijn door een glasvochtbloeding, rubeosis iridis of secundair gesloten kamerhoek glaucoom door de laesie. Een choroidaal melanoom kan zichtbaar zijn buiten het oog door extra-sclerale uitbreiding. In het anteriore oogsegment kan men sentinel vaten zien. Dit zijn gedilateerde episclerale bloedvaten die de tumor voeden. Sentinel vaten zijn te herkennen aan asymmetrie (figuur 10). (Hemmendinger *et al.*, 2008). Echografie is de meest betrouwbare methode voor het onderbouwen van diagnoses en het vaststellen van de tumor grootte bij het behouden van het oog. (Laver *et al.*, 2010).

Het diagnosticeren van een melanoom is zelfs voor een ervaren optometrist of oogarts moeilijk. Op grond van alleen de klinische kenmerken kan zelden of niet de diagnose melanoom gesteld worden. Men schakelt daarom vaak een patholoog-anatoom in. Deze neemt een biopt van de tumor en onderzoekt of het weefsel kankercellen bevat. Dit kan ook na enucleatie om met zekerheid vast te stellen of het daadwerkelijk om een melanoom gaat.

Behandeling

Het doel van het behandelen van een (oculair) melanoom is verlenging van het leven, als het mogelijk is met sparen van het oog en bruikbare visus.

Er zijn verschillende soorten behandelingen. Als het oog behouden kan worden en er is nog bruikbare visus wordt er gekozen voor bestraling, zo niet word het oog geënuceerd.

De keuze voor de behandeling hangt onder andere af van de plaats en grootte van de tumor en eventuele metastasen.

Ruthenium bestraling / Brachytherapie

Deze behandeling heeft vaak de eerste keus. Er wordt een radio-actief schildje op de buitenkant van het oog geplaatst, op de plek waar het melanoom zich bevindt. Het schildje geeft dan een constante hoeveelheid straling af, de hoeveelheid straling die nodig is bepaald hoe lang het schildje moet blijven zitten. (Figuur 11) (Damato, 2010).



Figuur 11 Ruthenium schildje
(www.kennislink.nl/publicaties/haken-en-ogen)

Stereotactische bestraling

Dit is een uitwendige bestraling die gebruikt wordt voor de behandeling van kleine en middelgrote oculaire melanomen tot 16mm. De tumor moet wel op een bereikbare plaats zitten. (www.kwfkankerbestrijding.nl).

Protonen bestraling

Protonen bestraling is een uitwendige bestraling die voornamelijk gebruikt wordt bij oculaire melanomen op moeilijk bereikbare plaatsen.

Volgens www.kwfkankerbestrijding.nl wordt deze behandeling in Nederland niet uitgevoerd.

Enucleatie

Bij enucleatie word de oogbol verwijderd, hierbij blijven de oogspieren behouden. Enucleatie word toegepast als andere behandelingen niet mogelijk zijn of onvoldoende werken.

Singh *et al.* (2010) deed in 2010 een onderzoek naar de incidentie, behandeling en overlevingspercentages na 5 jaar. Hiervoor werd gebruik gemaakt van gegevens uit de SEER database die de statistieken over kanker in de Verenigde Staten beheerd. Dit is een onderzoek over een periode van 36 jaar, van 1973 - 2008.

Behandeling met alleen chirurgie werd steeds minder toegepast, namelijk 93,8% van 1973-1975 versus 28,3% van 2006 – 2008. Er worden steeds meer patiënten behandeld met bestraling, 1,8% van 1973 - 1975 versus 62,5% van 2006 - 2008. De overlevingskansen zijn in deze periode niet veranderd, volgens Singh *et al.* (2010) blijft deze 81,6%. Enucleatie als de melanoom nog klein is, geeft de grootste overlevingskans. Verschillende niet-gerandomiseerde onderzoeken geven aan dat er geen statistisch verschil is tussen oogbehoudende of niet behoudende behandelingen. Overlevingskansen dalen als de behandeling uitgesteld wordt en als lokale behandeling niet effectief genoeg is.

Wat zijn de risicofactoren voor het ontwikkelen van een melanoom?

Er zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van een melanoom. Dit zijn leeftijd van 55 tot 60 jaar en zonlicht. (Damato, 2010; Virgili *et al.*, 2007). Een melanoom komt vaker voor bij mannen en de blanke populatie.

Mensen met Xeroderma pigmentosum, een erfelijke fout in repareren van het DNA, hebben meer kans op het ontwikkelen van verschillende soorten kanker. Het risico op het ontwikkelen van een oculair melanoom ligt bij deze mensen 23 keer hoger dan bij de normale populatie. (Laver *et al.*, 2010).

Oculaire melanocytose is ook een risicofactor. Bij oculaire melanocytose zijn het oogoppervlak, iris, corpus cilliaire en choroidea extra gepigmenteerd. Het wordt oculodermale melanocytosis of nevus van Ota genoemd als de huid van de oogleden en het gezicht betrokken zijn. Het komt voornamelijk bij Aziaten voor, maar wanneer het voorkomt bij blanke personen, stijgt de incidentie van een oculair melanoom ongeveer 30 keer. (Laver *et al.*, 2010).

Incidentie oculaire melanomen

Het voorkomen van oculaire melanomen neemt aanzienlijk toe na de leeftijd van 55 jaar. Na de leeftijd van 75 jaar blijft het stabiel. Incidentie verhoogt ook per breedtegraad, deze neemt toe van zuid naar noord. Met een minimum van < 2 gevallen per miljoen tot > 8 gevallen per miljoen (Virgili *et al.*, 2007). Damato (2010) noemt deze 2 - 8 per miljoen per jaar bij blanke mensen ook. Volgens Singh *et al.* (2010) kwam 97,8% van de oculaire melanomen voor in de blanke populatie.

Materiaal en Methoden

Beschrijving van de onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een literatuurstudie, omtrent de verdenking van een mogelijk maligne verandering in op het netvlies. De keuze voor het onderwerp 'melanomen' is gekomen door de zeldzaamheid van dit fenomeen. Tijdens de opleiding optometrie wordt er aandacht aan besteed omdat het zo'n gevaarlijke gepigmenteerde laesie is die een fatale afloop kan hebben. Het is belangrijk om onderzoek te doen naar dit onderwerp omdat de optometrist een essentiële rol kan spelen in het ontdekken van een melanoom.

Materiaalverzameling

De gebruikte artikelen zijn gevonden in de volgende databanken: Ebsco Host, Pubmed en Google.

Inclusiecriteria: Artikelen in de periode van 2002 - 2011 die informatie geven over de kenmerken en hoe vaak melanomen en pseudomelanomen voor komen.

Exclusiecriteria: Veel artikelen over oculaire melanomen zijn niet gebruikt, omdat er alleen ingegaan wordt op laesies op een andere specifieke locatie dan het choroidea in het oog. Ook artikelen waar in geen choroidale melanomen vermeld worden zijn geëxcludeerd.

Er zijn drie artikelen gebruikt om het voorkomen van choroidale melanomen te berekenen. In deze studies wordt beschreven hoeveel mensen die doorverwezen zijn met een pigmentatie in het oog en / of het vermoeden op een choroidaal melanoom, daadwerkelijk deze aandoening hebben of dat het om een andere verandering in de retina gaat. Met deze informatie is de prevalentie van choroidaal melanoom te berekenen bij patiënten die een 'vlekje' hebben in het oog.

Met behulp van statistische berekeningen hebben we een antwoord op de onderzoeksvraag kunnen extrapoleren. Dit houdt in dat er op basis van voorgaande onderzoeken gegevens gebruikt worden om missende datapunten in andere onderzoeken te kunnen aanvullen.

Zo is uiteindelijk een antwoord gekomen op de onderzoeksvraag: 'Wat is de kans dat een choroidale gepigmenteerde laesie een melanoom is? De cijfers die uit deze berekeningen komen zijn gebaseerd op de getallen die vermeld worden in de artikelen. Er wordt dus aangenomen dat de berekende percentages / cijfers niet veel zullen afwijken van de onderzoeken.

Statistische berekeningen zijn gemaakt met behulp van het programma Excel. Verdere uitleg van de berekeningen volgt in het hoofdstuk Resultaten.

Hier volgen de zoekgegevens die zijn gebruikt bij het zoeken van literatuur voor dit onderzoek. (Tabel 2).

Tabel 2 Zoekboom

Databank	Zoekwoord	Aantal hits Full tekst	Limieten	Artikelen
Ebsco Host	Diagnosis AND Choroidal melanoma	261	2006- 2011	Kahn, J. <i>et al.</i> (2007)
Ebsco host	Incidence AND Uveal melanoma	35	-	Virgili, G. <i>et al.</i> (2007)
Ebsco Host	Uveal melanoma AND Diagnosis	49	2006- 2011	Laver, N.V. <i>et al.</i> (2010) Johnson, R.N. (2011)
Ebsco Host	Melanoma AND Nevus AND Differentiate	11	2006- 2011	Eichhorn-Muligan, K. <i>et al.</i> (2008)
Ebsco Host	Reactive hyperplasia of the RPE	4	-	Rennie, I.G. (2002)
Ebsco host	Pigmented lesions AND Choroid	10	2006- 2011	Hemmendinger, C. <i>et al.</i> (2008)
Ebsco- host	Uveal melanoma AND Treatment AND Survival	34	2006- 2011	Singh A.D. <i>et al.</i> (2011)
Ebsco- host	Melanocytoma AND Optic disc	13	2004- 2011	Zografos L. <i>et al.</i> (2004)
Pubmed	Pseudomelanomas	5	2006- 2011	Stoffelns, B.M. <i>et al.</i> (2007)
Pubmed	Prevalence AND Choroidal nevus	23	-	Hui, C. <i>et al.</i> (2009)
Pubmed	Prevalence AND Characteristics AND Choroidal Nevi	5	-	Greenstein, M.B. <i>et al.</i> (2011)

Pubmed	Prevalence AND CHRPE	18	-	Coleman, P. <i>et al.</i> (2007)
Pubmed	Uveal melanoma AND Treatment	70	2006- 2011	Damato B. (2010)

Resultaten

Om te berekenen of een choroidale gepigmenteerde laesie een melanoom is moeten eerst andere statistische berekeningen gemaakt worden. Dit is gedaan door het bij elkaar leggen van de cijfers genoemd in de volgende onderzoeken. (Khan *et al.*, 2007; Stoffelns *et al.*, 2007; Rennie, 2002).

In eerste instantie is berekend wat de kans is dat een suspecte gepigmenteerde laesie posterior gelegen is. Daarna wordt bepaald



Figuur 12 Choroideaal melanoom

(www.jhu.edu/wctb/coms/general/about-mm/coms1b.htm)

hoe groot de kans is dat een suspecte gepigmenteerde laesie een melanoom is. Dan volgt de kans dat een posteriore gepigmenteerde laesie een choroideaal melanoom is (figuur 12). Tot slot wordt een totaalbeeld gegeven van de melanomen en een antwoord gegeven op de hoofdvraag: 'Wat is de kans dat een suspecte gepigmenteerde laesie in de fundus melanoom is?'

In het onderzoek van Khan *et al.* (2007) kregen de patiënten die doorverwezen waren met een klinische diagnose van een choroideaal melanoom een volledig onderzoek en een B-scan van het verdachte oog. De uiteindelijke diagnose werd klinisch gesteld bij patiënten die bestraald werden. Deze werd bevestigd met histopathologisch onderzoek door een biopsie te nemen of na enucleatie. Er werden 132 patiënten onderzocht, hiervan waren er 21 met een verdenking van een anteriore maligniteit. Onder anterior wordt verstaan, de conjunctiva, iris of corpus ciliare. Van de 132 patiënten bleken er 50 een choroideaal melanoom te hebben.

Rennie (2002) bestudeerde de dossiers van 1154 patiënten die waren doorverwezen op verdenking van een oculair melanoom. Van deze mensen waren er 936 gediagnosticeerd met een oculair melanoom. Hier is niet beschreven waar het melanoom zich in het oog bevindt.

Stoffelns *et al.* (2007) onderzocht de gegevens van 458 ogen van patiënten die vermoedelijk een oculair melanoom hadden. De patiënten kregen een echo, fundus angiografie of fundus fotografie, deze werden geanalyseerd. Van de 458 ogen die verdacht werden van een choroideaal melanoom, werd de diagnose in 212 bevestigd.

Hier volgt een samenvatting van de gegevens (tabel 3).

Tabel 3 Gegevens bekend uit de literatuur

	Khan <i>et al.</i> (2007)	Rennie (2002)	Stoffelns <i>et al.</i> (2007)
Totaal aantal patiënten	132	1154	458
Anteriore suspecte laesie	21	Onbekend	0
Posteriore suspecte laesie	Onbekend	Onbekend	458
Gediagnosticeerd oculair melanoom	Onbekend	936	Onbekend
Gediagnosticeerd choroidaal melanoom	50	Onbekend	212

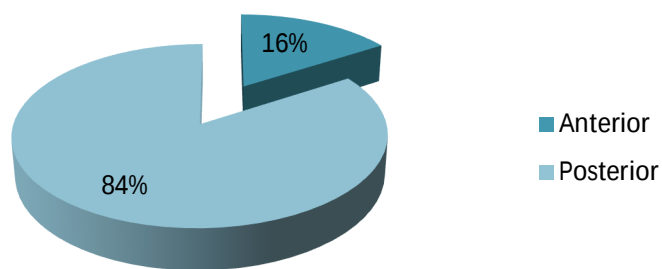
Wat is de kans dat het een suspect gepigmenteerde laesie posterior gelegen is?

In het onderzoek van Khan *et al.* (2007) wordt beschreven dat van de 132 patiënten de suspecte laesie zich anterior bevindt bij 21 patiënten die doorverwezen zijn voor verder onderzoek. Dat betekent dat bij $132 - 21 = 111$ patiënten de verdachte laesie zich posterior in het oog bevindt. Dus bij $\frac{111}{132} \times 100 = 84,09\%$ patiënten ligt de laesie posterior, dat wil zeggen in de retina, choroidea of de nervus opticus.

Als we dit gegeven gebruiken in het onderzoek van Rennie (2002) komen we op

$$\frac{1154}{100} \times 84,09 = 970 \text{ patiënten met een posterior gelegen suspecte laesie.}$$

In het onderzoek van Stoffelns *et al.* (2007) worden het aantal ogen (458) gegeven met een verdenking van een choroidaal melanoom. Als 458 ogen 84% is, dus het aantal posteriore verdachte laesies, zou het totaal onderzochte patiënten in dat onderzoek $\frac{458}{84} \times 100 = 545$ ogen zijn. Dat houdt in dat het aantal ogen met een anteriore suspecte laesie $100\% - 84\% = 16\%$ is. Wat in dat onderzoek $\frac{458}{84} \times 16 = 87$ ogen zijn. (Figuur 13, tabel 4).



Figuur 13 Locatie suspecte oculaire laesies

Tabel 4 Aantal patiënten, anteriore- en posteriore suspecte laesies

* = Extrapolaties

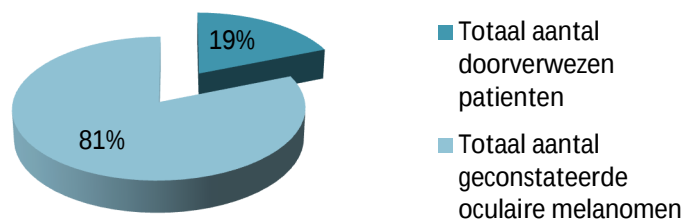
	Khan <i>et al.</i> (2007)	Rennie (2002)	Stoffelns <i>et al.</i> (2007)	Totaal
Totaal aantal patiënten	132	1154	545*	1831
Anteriore suspecte laesie	21	184*	87*	291
Posteriore suspecte laesie	111	970*	458	1539
Posterior%	84%	84%*	84%*	84%

Wat is de kans dat een suspecte laesie in het oog een melanoom is?

Van de 1154 doorverwezen patiënten met een suspecte gepigmenteerde laesie in het oog, beschreven in het onderzoeksartikel van Rennie (2002), werden 936 patiënten

daadwerkelijk gediagnosticeerd met een melanoom. Dit houdt in dat $\frac{936}{1154} \times 100 = 81,11\%$ van de doorverwezen patiënten een melanoom had, ergens in het oog.

Voor het onderzoek van Khan *et al.* (2007) betekend dit dat er $\frac{132}{100} \times 81,11 = 107$ oculaire melanomen gediagnosticeerd zouden zijn. Bij de vorige vraag is berekend dat het totale aantal patiënten in het onderzoek van Stoffelns *et al.* (2007) 545 patiënten zijn. Dit betekent dat er in dat onderzoek $\frac{545}{100} \times 81,11 = 442$ gediagnosticeerde oculaire melanomen zouden zijn. (Figuur 14, tabel 5).



Figuur 14 Gediagnosticeerde oculaire melanomen

Tabel 5 Gediagnosticeerde oculaire melanomen

* = Extrapolaties

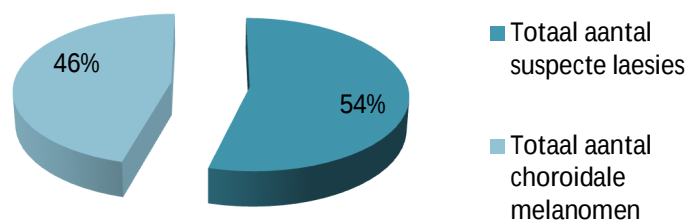
	Khan et al. (2007)	Rennie (2002)	Stoffelns et al. (2007)	Totaal
Totaal	132	1154	545	1831
Melanoom gediagnostiseerd	107*	936	442*	1485
Aantal melanomen %	81%*	81%	81%*	81%

Wat is de kans is dat een posterior gepigmenteerde laesie een choroidaal melanoom is?

Van de 111 patiënten met een suspecte posteriore laesie is bij 50 patiënten een choroidaal melanoom geconstateerd. Dit komt neer op $\frac{50}{111} \times 100 = 45,05\%$ van de doorverwezen patiënten met een suspecte posteriore laesie. (Khan et al., 2007).

In het onderzoek van Stoffelns *et al.* (2007) zijn patiënten doorverwezen met een verdenking van een choroideaal melanoom, een totaal 458 ogen. Van deze ogen is bij 212 daadwerkelijk een choroidaal melanoom vastgesteld. Wat neer komt op $\frac{212}{458} \times 100 = 46,29\%$. In deze berekening is het niet relevant of het om het aantal patiënten of om het aantal ogen gaat omdat er met procenten gewerkt word.

De gemiddelde kans dat een posteriore suspecte laesie een choroidaal melanoom is $45,05 + 46,29 = 91,34\%$, $\frac{91,34}{2} = 45,67\%$. Dit gegeven wordt gebruikt in het onderzoek van Rennie (2002). Het aantal gediagnosticeerde choroidale melanomen van de posteriore suspecte laesies is $970 \times 0,4567 = 443$. (Figuur 15, tabel 6).



Figuur 15 Choroidale melanomen versus suspecte laesies

Tabel 6 Choroidale melanomen versus suspecte laesies

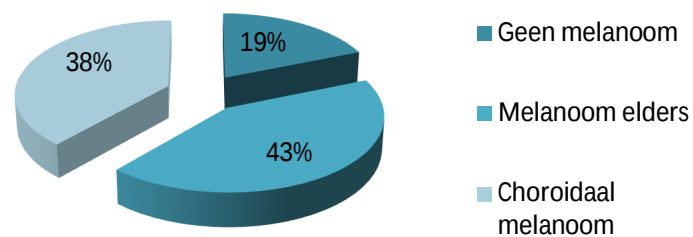
* = Extrapolaties

	Khan <i>et al.</i> (2007)	Rennie (2002)	Stoffelns <i>et al.</i> (2007)	Totaal
Aantal suspecte laesies posterior	111	970*	458	1539
Choroidale melanomen	50	443*	212	705
Choroidaal melanoom %	45%	46%	46%	Gemiddeld: 46%

Wat is de kans is dat een oculaire gepigmenteerde laesie een choroidaal melanoom is?

Hier volgt een overzicht van het totaal aantal doorverwezen patiënten.

Het totaal aantal doorverwezen patiënten met een suspecte laesie in het oog zijn 1831 patiënten naar aanleiding van de voorgaande berekeningen, dit is nu 100%. Bij 1485 patiënten is ergens in het oog een melanoom geconstateerd dat is $\frac{1485}{1831} \times 100 = 81,11\%$. Van de 1485 geconstateerde melanomen waren er 705 gelokaliseerd in het choroidea. Dus het aantal choroidale melanomen is $\frac{705}{1831} \times 100 = 38,50\%$ van het totale aantal suspecte laesies. De overige melanomen die zich niet in het choroidea bevindt is $81\% - 38\% = 42,61\%$. Het aantal patiënten wat overblijft zonder een oculair melanoom is $100\% - 81,11\% = 18,89\%$. (Figuur 16, tabel 7).



Figuur 16 Totaal overzicht melanomen

Tabel 7 Totaal overzicht melanomen

	Aantal %	Aantal patiënten
Totaal verdenkingen melanoom	100%	1831
Totaal geconstateerde melanomen	81,11%	1485
Totaal geconstateerde choroidale melanomen	38,50%	705
Melanoom elders	42,61%	780
Geen melanoom	18,89%	346

Conclusie

De berekening van de kans dat een suspecte gepigmenteerde laesie in de fundus een melanoom is, is belangrijk zodat optometristen beter de kans kunnen inschatten dat een suspecte laesie in het oog kwaadaardig is. Een melanoom in het oog is zeer zeldzaam maar ook levensbedreigend. Vaak wordt het bij toeval ontdekt tijdens screenings en / of optometrische onderzoeken. Het is dat de diagnose (choroidaal) melanoom zo snel mogelijk gesteld wordt zodat de behandeling gestart kan worden en daarmee de overlevingskansen zo groot mogelijk gehouden worden.

Uit een steekproef van 1831 patiënten die zijn doorverwezen met een suspecte gepigmenteerde laesie in het oog is berekend dat 38,50% daadwerkelijk een choroidaal melanoom had. Dat wil zeggen 38,50% van het totaal aantal doorverwezen patiënten met een verdenking van een maligniteit in het oog. Dit is voortgekomen uit voorgaande berekeningen. Eerst is bepaald wat de kans is dat een suspecte gepigmenteerde laesie posterior gelegen is. Dit kwam uit op 84%. Daarna werd bepaald hoe groot de kans is dat een suspecte gepigmenteerde laesie ergens in het oog een melanoom is. Deze berekening resulteerde in 81%. Vervolgens is de kans 46% dat een posterioere gepigmenteerde laesie een choroidaal melanoom is. Uit voorgaande berekeningen en extrapolaties is een totaalbeeld ontstaan van de kans dat een suspecte gepigmenteerde laesie in de fundus een melanoom is. Deze kwam uit op 38,50%.

Met deze gegevens wordt aangetoond dat veel van deze patiënten die worden doorverwezen daadwerkelijk een (choroidaal) melanoom in het oog hebben. Dit houdt in dat de optometristen die deze patiënten doorverwijzen voor verder onderzoek een redelijke inschatting kunnen maken wanneer iets goed- of kwaadaardig is. Ook geeft dit aan hoe belangrijk het is dat deze mensen verder worden onderzocht zodat deze behandeld kunnen worden gezien de ernstige gevolgen van deze aandoening.

Samenvattend, is er reden tot verdenking van een gepigmenteerde laesie in de retina, onderzoek deze patiënt dan goed en verwijs zo spoedig mogelijk door zodat de diagnose gesteld kan worden en een mogelijke behandeling word gestart.

Discussie

Om tot een antwoord op de onderzoeksvraag te komen, zijn slechts drie artikelen gebruikt. Dit komt omdat er niet meer artikelen gevonden zijn met informatie over de prevalentie van oculaire of choroidale melanomen.

Het onderzoek is gebaseerd op een steekproef met 1831 patiënten die verdacht worden van een maligniteit in het oog. Een gedeelte van de gegevens is een extrapolatie. Op deze manier kon het geheel in kaart gebracht worden.

Deze gegevens en berekeningen geven een redelijk beeld van hoe vaak een choroidaal melanoom voor komt bij patiënten met een verdachte laesie in de retina. Er bestaat een kans dat een gedeelte van de gegevens afwijken omdat dit is geëxtrapoleerd. Om deze reden zijn de resultaten niet heel gefundeerd en blijft het een schatting.

Aanbevelingen

Verder onderzoek zou gedaan kunnen worden naar de prevalentie van oculaire en choroidale melanomen. Op deze manier wordt het duidelijker hoe groot de kans is dat een willekeurige patiënt deze vorm van kanker kan hebben in het oog.

Referenties

Coleman, P. Barnard, N.A.S. (2007) Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: prevalence and ocular features in the optometric population. *Opthal. Physiol. Opt.*, (27), 547-555.

Damato, B. (2010) Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival? *British Journal of Cancer*, 103, 285-290.

Eichhorn-Mulligan, K. Kim, I.K. (2008) Nevus or melanoma? How to differentiate. *Review of ophthalmology*. 8(15), 94-97.

Greenstein, M.B. Myers, C.E. Meuer, S.M. Klein, B.E.K. Cotch, M.F. Wong, T.Y. Klein, R. (2011) Prevalence and characteristics of choroidal nevi: The Multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*, 118(12), 2468-2473.

Hemmendinger, C. Damato, B. (2008) Pigmented lesions of the choroid and retina. *Optician*, (2008), 22-26.

Hui, C. Wang, J.J. Mitchell, P. Islam, F.M.A. Wong, T.Y. (2009) Prevalence and Characteristics of Choroidal Nevi in an Asian vs White Population. *Arch Ophthalmol*, 127(3), 314-319.

Johnson, R.N. (2011) Advances & Challenges mark uveal melanoma. *Review of ophthalmology*, 7(6), 80-82.

Kanski, J. (2007) *Clinical Ophthalmology a systemic approach*. 6^{de} druk. Butterworth Heinemann, p 530-538.

Khan, J. Damato, B.E. (2007) Accuracy of choroidal melanoma diagnosis by general ophthalmologists: a prospective study, *Eye*. (21)15, 595 -597.

Laver, N.V. McLaughlin, M.E. Duker, J.S. (2010) Ocular melanoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, (134)12, 1778-1784.

Rennie, I.G. (2002) Things that go bump in the light. The differential diagnosis of posterior uveal melanomas. *Eye*, 16(4), 325-346.

Singh, A.D. Tunell, M.E. Topham, A.K. (2011) Uveal melanoma: Trends in incidence, Treatment and Survival. *Ophthalmology*, (118)9, 1881-1885.

Stoffelns, B.M. Schöpfer, K. Kramann, C. (2007) Pseudomelanomas of the choroid. *Klin Monbl Augenheilkd*, 224(4), 274-278.

Virgili, G. Gatta, G. Ciccolallo, L. Capocaccia, R. Biggeri, A. Crocetti, E, Lutz, J.M. Paci, E. EUROCARE Working Group (2007) Incidence of Uveal Melanoma in Europe. *Ophthalmology*, 114(12), 2305-2315.

Zografos, L. Bornet Othenin-Girard, C. Desjardins, L, Schallenberg, A. Chamot, L. Uffer, S. (2004) Melanocytomas of the optic disc. *American journal of ophthalmology*, 138(6), 964-969.

Websites

KWF Kankerbestrijding (jaartal onbekend) *Melanoom in het oog*.

Beschikbaar op: kanker.kwfkankerbestrijding.nl/soorten-kanker/Pages/melanoom-melanoom-in-het-oog.aspx [geopend 14 jan. 2012]

Informatie over huid en huidziekten geschreven door Nederlandse dermatologen (2011) *Melanoom*. Beschikbaar op: www.huidinfo.nl/melanoom.html [geopend 14 jan. 2012]

www.medicinfo.nl (2008) *Melanoom*.

Beschikbaar op: www.medicinfo.nl/%7Be166b0c7-8671-4085-a3ef-4d751e55f35d%7D/%7B95f5b599-c4a7-443a-8347-fd279373b0da%7D [geopend 14 jan. 2012]

www.pathpedia.com (2012) *Uveal melanoma spindle cell*.

Beschikbaar op:

www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/eye_and_ocular_adnexa/melanoma.aspx [geopend 14 jan. 2012]

Auteursrechten

De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Zij vrijwaren de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteurs zullen bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming.