MelaFind®, een nieuwe tool voor een betere opsporing van melanomen

In 2010 heeft de FDA (Amerikaans agentschap voor de registratie van geneesmiddelen) het MelaFind®-systeem goedgekeurd, een nieuw instrument voor beeldvorming van de huid en computeranalyse van de gegevens bij melanocytaire huidletsels. SKIN sprak met de huidige gebruikers van het eerste MelaFind®-platform dat in België werd geïnstalleerd en met professor Uwe Reinhold.

Uwe Reinhold is één van de belangrijkste Duitse experts inzake huidkanker. Hij is medeoprichter van "Onkoderm", een Duits netwerk van privécentra die gespecialiseerd zijn in de behandeling en de follow-up van patiënten met huidkanker. Hij is ook oprichter en directeur van het medisch centrum *'Medizinisches Zentrum Bonn'* in de voormalige hoofdstad van Duitsland en beschikt er over verschillende technieken voor beeldvorming van de huid, waarmee alle vormen van huidkanker op niet-invasieve wijze kunnen worden gediagnosticeerd.

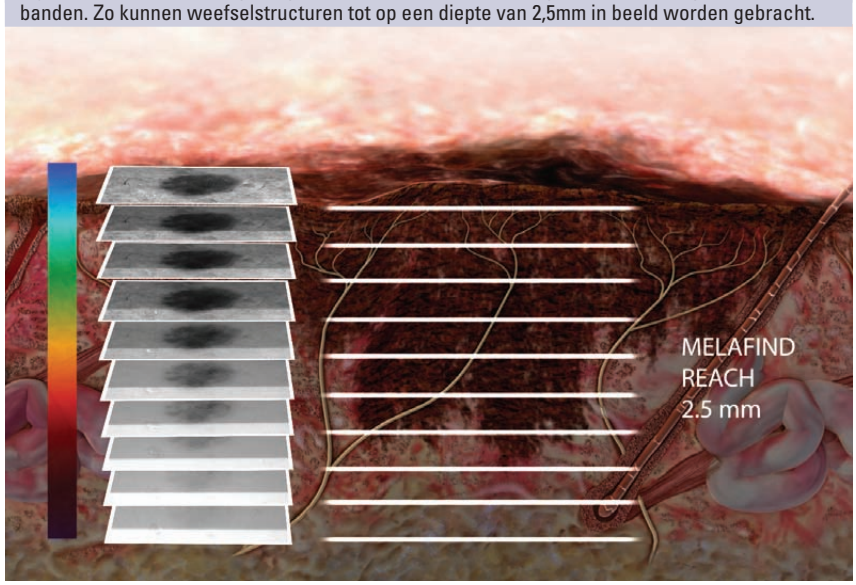
Pierre Vereecken is gespecialiseerd in dermatologie en kanker en behaalde een PhD voor zijn onderzoek naar melanomen. Hij is de oprichter van *CLIDERM dermatological medical offices* in Brussel en van het EIDPR *(European Institue for Dermatology Practice and Research)*. Cliderm is een instelling die via een internationaal netwerk samenwerkt met andere extramurale centra voor de behandeling van patiënten met huidkanker. Pierre Vereecken draagt ertoe bij met zijn wetenschappelijke en klinische ervaring inzake huidkanker.

Wolfram Fink behaalde zijn diploma geneeskunde in Duitsland, waar hij zich ook specialiseerde in dermatologie. Hij is al vele jaren actief in de klinische dermatologische oncologie en voert ook wetenschappelijk onderzoek uit. Hij werkt in het UVC Brugmann, Brussel, en werkt privé onder meer in het CLIDERM, in samenwerking met dr. Vereecken. Hij is ook verbonden aan het EIDPR en houdt zich bezig met de verdere ontwikkeling van dat netwerk van referentiecentra voor dermatologie.

SKIN: WAT IS MELAFIND®?

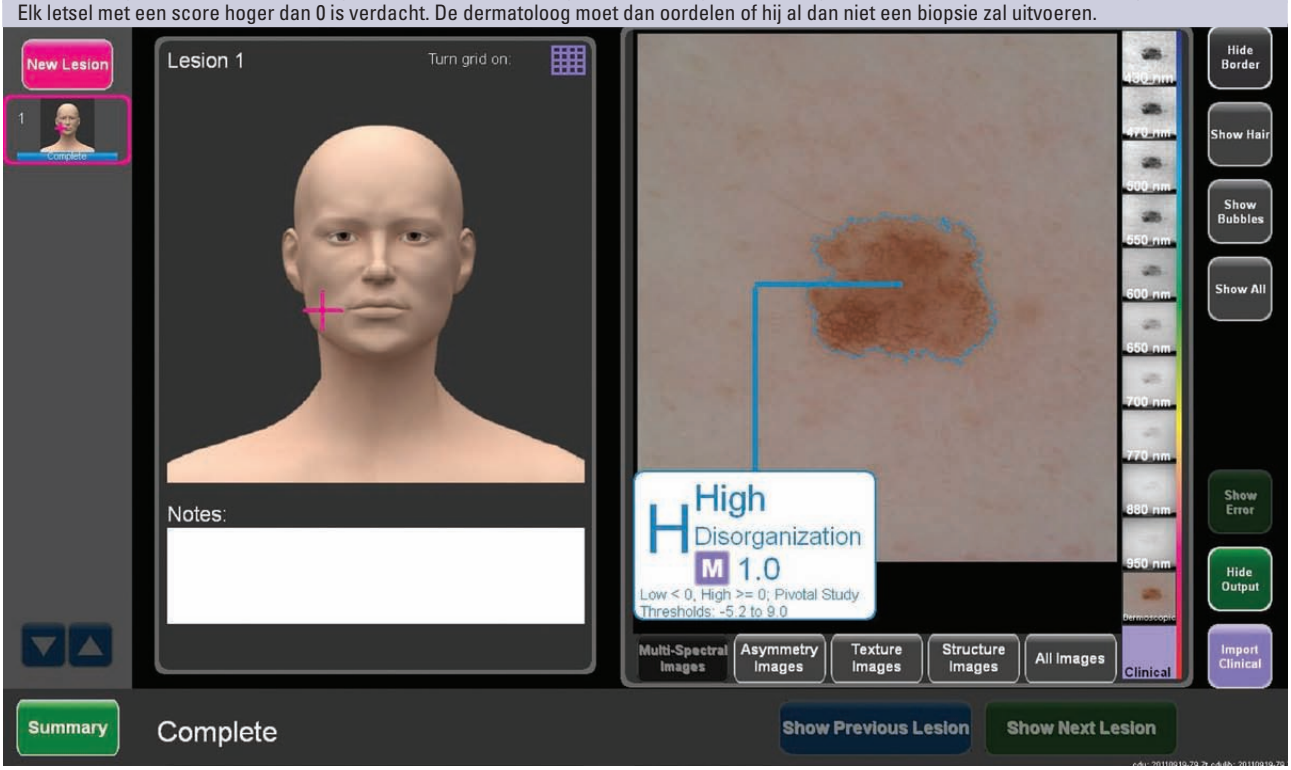
Pierre Vereecken: Het MelaFind®-systeem is een systeem van multispectrale analyse, *'Multispectral Digital Skin Lesion Analysis System'* (MSDSLA). Het werd ontwikkeld voor analyse van atypische melanocytaire letsels met een diameter van 2 tot 22mm. Het geeft informatie over de mate van weefselsdesorganisatie in een melanocytair letsel aan de hand

Figuur 1: Schema van het principe van foto's van een melanocytair letsel in 10 spectrale banden. Zo kunnen weefselstructuren tot op een diepte van 2,5mm in beeld worden gebracht.



S1249N

Figuur 2: De software lokaliseert het onderzochte letsel op een lichaamsschema. Bij het begin van de multispectrale analyse wordt een dermoscopisch beeld van het letsel gemaakt en dat beeld wordt tijdens de analyse op het scherm weergegeven. Er is geen toegang tot de brutogegevens van de analyse. De software geeft een score van 'weefseldesorganisatie'. Een waarde lager dan 0 wordt beschouwd als 'lichte desorganisatie' en waarden hoger dan 0 als 'sterke desorganisatie'. Er is geen verdere gradatie in de mate van 'sterke desorganisatie'. Elk letsel met een score hoger dan 0 is verdacht. De dermatoloog moet dan oordelen of hij al dan niet een biopsie zal uitvoeren.



Het systeem is gebaseerd op een techniek waarbij melanocytaire letsels digitaal in beeld worden gebracht en geanalyseerd, en waarbij de beelden worden gereconstitueerd in 10 spectrale banden tussen 430nm (blauw) en 950nm (bijna infrarood). De techniek geeft informatie over het weefsel tot een diepte van 2,5mm.

van de distributie van het collageen, het melaninegehalte en de organisatie van de vaatstructuren (1, 2). Het systeem is gebaseerd op een techniek waarbij melanocytaire letsels digitaal in beeld worden gebracht en geanalyseerd, en waarbij de beelden worden gereconstitueerd in 10 spectrale banden tussen 430nm (blauw) en 950nm (bijna infrarood). De techniek geeft informatie over het weefsel tot een diepte van 2,5mm (**Figuur 1**). Uitgaande van een wiskundig algoritme, dat werd gevalideerd op een groot aantal histologisch bewezen melanocytaire letsels, onderscheidt het systeem 'licht gedesorganiseerde' en 'sterk gedesorganiseerde' letsels (**Figuur 2**). Zo kan je zeer verdachte letsels als melanomen, dysplastische naevi, atypische woekeringen van melanocyten en atypische melanocytaire hyperplasie gemakkelijk onderscheiden van weinig verdachte letsels.

SKIN: WAT IS HET NIEUWE AAN HET MELAFIND®-SYSTEEM EN WELK VOORDEEL BIEDT HET SYSTEEM TEN OPZICHTE VAN ANDERE DERMATOLOGISCHE BEELDVORMINGSONDERZOEKEN ZOALS DERMOSCOPIE VAN DE VINGERS/TENEN, CONFOCALE LASERMICROSCOPIE (CLM) EN OPTISCHE COHERENTIETOMOGRAFIE (OCT)?

Uwe Reinhold: Het MelaFind®-systeem werd niet ontwikkeld om andere technieken te vervangen, maar als extra instrument om snel een melanoom te diagnosticeren. Het systeem wordt gebruikt door ervaren dermatologen, niet als screeningtechniek, maar om een klinisch vermoeden te bevestigen als een letsel er atypisch uitziet (bv. volgens de ABCD-criteria of volgens het teken van het 'lelijke eendje') en als hij moet kiezen tussen excisie of verdere follow-up.

De dermatoloog kan een pigmentletsel evalueren met dermoscopie, een techniek van epiluminescentiemicroscopie waarmee verdachte kenmerken van een melanocytair letsel zoals een melkachtige sluier of pathologische vaatstructuren in beeld kunnen worden gebracht. Je kan de dermoscoop aansluiten op een digitale camera en dan de beelden registreren. Zo kan je eventuele veranderingen tijdens de follow-up herkennen. Maar de precisie bij de detectie van een melanoom met dermoscopie is beperkt, zelfs als de techniek wordt toegepast door ervaren dermatologen. Meerdere studies tonen aan dat de sensitiviteit van dermoscopie niet hoger is dan 70-80% (3-6).

MelaFind® werkt anders. Het systeem genereert beelden die te vergelijken zijn met een mini-MRI. Het capteert en registreert op niet-invasieve wijze een reeks beelden van de verschillende lagen van een melanocytair letsel in horizontale coupes. Een multicentrische studie heeft aangetoond dat het MelaFind®-systeem een sensitiviteit van 98,3% heeft bij de detectie van een melanoom en andere sterk verdachte letsels zoals dysplastische naevi. De specificiteit van MelaFind® is 9,9% (tegen slechts 3,7% bij dermatologen) (1). De sensitiviteit van dermatologische lezers bedroeg volgens een begeleidende studie 78%.

Een multicentrische studie heeft aangetoond dat het MelaFind®-systeem een sensitiviteit van 98,3% heeft bij de detectie van een melanoom en andere sterk verdachte letsels zoals dysplastische naevi.

De grote uitdagingen bij onderzoek van pigmentletsels zijn atypische naevi en patiënten met een groot aantal naevi of persoonlijke of familiale antecedenten van een melanoom. Aangezien een melanoom bij die patiënten veeleer evolueert op een gezonde huid dan op een voorafbestaande naevus, is een ander principe van follow-up zoals mapping van de huid geïndiceerd. Met een systeem bestaande uit een digitaal fototoestel en computersoftware voor vergelijking van de beelden bij de latere visites kunnen nieuwe letsels worden gedetecteerd en kunnen eventuele veranderingen van al bestaande letsels worden herkend.

Er zijn nog andere optische diagnostische onderzoeken die de diagnostische precisie van de dermatoloog kunnen verhogen, zoals hogeresolutie-echografie en confocale lasermicroscopie. Die technieken vergen evenwel veel training om een goede specificiteit en sensitiviteit en te verkrijgen. Bovendien zijn ze duur en slechts zelden beschikbaar in een privépraktijk.

De techniek van optische coherentietomografie (OCT) leent zich beter voor onderzoek van niet-melanocytaire letsels. Met een OCT kunnen de typische structuren van niet-melanocytaire huidkankers in beeld worden gebracht zodat de huidarts gemakkelijker kan beslissen om een verdacht letsel weg te snijden.

SKIN: BESTAAT DE KANS DAT HET MELAFIND®-SYSTEEM EEN MELANOOM NIET HERKENT?

Wolfram Fink: In principe behaalt het MelaFind®-systeem betere resultaten dan de dermatologen. Maar de sensitiviteit bedraagt slechts 98,3%. Er zijn in de literatuur gevallen gerapporteerd van een histologisch bewezen melanoom dat niet was herkend door het MelaFind®-systeem. Dat roept natuurlijk twijfel op over het nut van het systeem (7, 8), maar het bewijst ook dat alleen ervaren dermatologen het systeem zouden mogen gebruiken. De beslissing om een naevus weg te snijden, moet worden genomen op grond van een geheel van verdachte klinische kenmerken (met inbegrip van informatie over een eventuele verandering, vergroting of een ander uitzicht dan andere naevi bij dezelfde patiënt.)

SKIN: ZOU HET MELAFIND®-SYSTEEM DE DERMATOLOOG KUNNEN VERVANGEN?

Uwe Reinhold: Het MelaFind®-systeem is niet ontworpen om de dermatoloog te vervangen, maar om hem een extra middel aan te reiken om zijn diagnostische precisie te verhogen. Met dat toestel kan je bovendien niet alle naevi van een patiënt onderzoeken. Je moet een preselectie maken van klinisch verdachte letsels waarover je meer informatie zou willen krijgen (informatie over de organisatie van het weefsel). Het MelaFind®-systeem laten gebruiken door niet-dermatologen of weinig ervaren dermatologen lijkt me geen goede zaak. Dat zou een negatief effect kunnen hebben op de diagnostische precisie, zoals werd aangetoond bij gebruik van een dermoscoop bij de screening op een melanoom. Een arts die pas begint met dermoscopie zal zijn juiste klinische beslissing gemaakt op grond van een onderzoek met het blote oog vaak herzien als hij daarna een dermoscopie uitvoert.

SKIN: WELKE PATIËNTEN ZOUDEN MOETEN WORDEN ONDERZOCHT MET HET MELAFIND®-SYSTEEM EN WANNEER MOET JE ANDERE BEELDVORMENDE TECHNIEKEN GEBRUIKEN?

Pierre Vereecken: Het MelaFind®-systeem is bijzonder nuttig bij de follow-up van patiënten die een hoog risico lopen op een melanoom. Op die manier kan een zinloze resectie worden vermeden. Het is bijvoorbeeld nuttig bij een patiënt met een atypische naevus als je niet beschikt over vergelijkende foto's. Het MelaFind®-systeem kan ook informatie geven over de weefseldesorganisatie in een naevus als het dermatoscopische beeld niet zo duidelijk is. We hebben allemaal al ooit meegemaakt dat een patiënt een resectie van een naevus die wij verdacht vinden, weigert. Als het MelaFind®-systeem wijst op een sterke desorganisatie van de naevus, kan dat een extra argument zijn om de patiënt ervan te overtuigen het letsel te laten verwijderen. Hier speelt de psychologie van de moderne mens mee, die een blind vertrouwen heeft in 'het toestel'.

SKIN: IS HET MELAFIND®-SYSTEEM AL TE VERKRIJGEN IN BELGIË?

Wolfram Fink: Nog niet, maar een eerste toestel werd zeer onlangs geïnstalleerd in CLIDERM in Brussel met de steun van het EIDPR *(European Institute for Dermatology Practice and Research)*.

SKIN: WAAR IN EUROPA WORDT HET MELAFIND®-SYSTEEM GEBRUIKT?

Uwe Reinhold: De Verenigde Staten beschikken over het grootste aantal toestellen (ongeveer 100). In Duitsland zijn er ongeveer 40. Er werd één toestel geïnstalleerd in Zwitserland en één in België.

Het MelaFind®-systeem is bijzonder nuttig bij de follow-up van patiënten die een hoog risico lopen op een melanoom. Op die manier kan een zinloze resectie worden vermeden. Het MelaFind®-systeem kan ook informatie geven over de weefseldesorganisatie in een naevus als het dermatoscopische beeld niet zo duidelijk is.

SKIN: WORDEN DE KOSTEN VAN EEN ONDERZOEK MET HET MELAFIND®-SYSTEEM IN BELGIË TERUGBETAALD?

Pierre Vereecken: De Belgische ziekenfondsen betalen de bovenvermelde technieken voor beeldvorming van de huid niet terug. Als gevolg van de budgettaire problemen zijn zelfs de nomenclatuurcodes die geregeld werden voor de verschillende vormen van dermoscopie, nog niet operationeel. Het is dus weinig waarschijnlijk dat de Belgische overheden die nieuwe techniek in de nabije toekomst zullen erkennen.

SKIN: WAT DOEN DE BELGISCHE DERMATOLOGEN DAN OM MELANOCYTAIRE LETSELS TE ONDERZOEKEN EN TE VOLGEN?

Wolfram Fink: Er is nog geen onderzoek uitgevoerd om daar een precies antwoord op te geven. Er zijn maar weinig privépraktijken die beschikken over een mappingsysteem of digitale dermoscopie. Sommige ziekenhuizen, vooral universitaire, beschikken over CLM en HD-OCT, maar er zijn maar heel weinig privépraktijken die over die onderzoeken beschikken. De meeste dermatologen zullen dus met het blote oog en een klassieke dermoscoop onderzoeken.

MelaFind® werkt anders. Het systeem genereert beelden die te vergelijken zijn met een mini-MRI. Het capteert en registreert op niet-invasieve wijze een reeks beelden van de verschillende lagen van een melanocytair letsel in horizontale coupes.

Een goede dermatologische praktijk stoelt uiteraard niet in de eerste plaats op een gesofistikeerd toestel, maar op de competentie en de ervaring van de dermatoloog. Maar natuurlijk zouden wij, dermatologen, ook de sterfte bij onze patiënten willen verlagen, sterfte die vooral toe te schrijven is aan het melanoom. De klinische studies van de laatste jaren bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom hebben de levensverwachting van bepaalde subgroepen van patiënten maar weinig verbeterd. Daarom moeten we verder inspanningen leveren om melanomen vroeg te diagnosticeren. Alle nieuwe beeldvormende technieken, met inbegrip van het MelaFind®-systeem, kunnen daartoe bijdragen.

SKIN: IN WELKE MATE BEÏNVLOEDT DE ANALYSE VAN EEN MELANOCYTAIR LETSEL MET HET MELAFIND®-SYSTEEM DE KLINISCHE BESLISSING VAN EEN DERMATOLOOG?

Uwe Reinhold: Een groep van 179 dermatologen heeft dat onderzocht. Ze moesten 24 melanocytaire letsels (5 melanomen en 19 goedaardige pigmentletsels) analyseren, en op grond van macroscopische en dermatoscopische beelden en klinische informatie beslissen of een resectie geïndiceerd was (9). De studie bevestigde enerzijds dat de gevoeligheid bij de detectie van een melanoom steeg van 69% naar 94% als ze beschikten over het MelaFind®-systeem. Maar anderzijds verminderde de specificiteit: van 54% zonder de extra informatie van het MelaFind®-systeem tot slechts 40% met die informatie. De dermatologen zouden dus meer goedaardige letsels hebben weggesneden op grond van de informatie die door het MelaFind®-systeem werd geleverd.

Die studie heeft ook aangetoond dat de dermatologen de aanbevelingen van het MelaFind®-systeem niet blindelings volgen. Nadat ze de informatie van het MelaFind®-systeem hadden gekregen, besliste 70% van de dermatologen om de 5 melanomen weg te snijden. Maar bij 25% van de letsels die volgens het MelaFind®-systeem 'onschuldig' waren, bleven de dermatologen bij hun beslissing tot resectie.

Als een melanoom niet wordt herkend, kan dat ernstige gevolgen hebben. Je kan dan ook stellen dat het MelaFind®-systeem de sensitiviteit van de detectie verhoogt en dat dat ruimschoots opweegt tegen het feit dat er meer onnodige resecties zullen worden uitgevoerd.

Het MelaFind®-systeem is niet ontworpen om de dermatoloog te vervangen, maar om hem een extra middel aan te reiken om zijn diagnostische precisie te verhogen.

Referenties

1. Monheit G, Cognetta AB, Ferris L, et al. The performance of MelaFind: a prospective multicenter study. Arch Dermatol 2011;147(2):188-94.
2. Gutkowicz-Krusin D, Elbaum M, Jacobs A, et al. Precision of automatic measurements of pigmented skin lesion parameters with a MelaFind(TM) multispectral digital dermoscope. Melanoma Res 2000;10(6):563-70.
3. Friedman RJ, Gutkowicz-Krusin D, Farber MJ, et al. The diagnostic performance of expert dermoscopists vs a computer-vision system on smalldiameter melanomas. Arch Dermatol 2008;144(4):476-82.
4. Witheiler DD, Cockerell CJ. Sensitivity of diagnosis of malignant melanoma: a clinicopathologic study with a critical assessment of biopsy techniques. Exp Dermatol 1992;1(4):170-5.
5. Grin CM, Kopf AW, Welkovich B, Bart RS, Levenstein MJ. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. Arch Dermatol 1990;126(6):763-6.
6. Carli P, Nardini P, Crocetti E, De Giorgi V, Giannotti B. Frequency and characteristics of melanomas missed at a pigmented lesion clinic: a registry-based study. Melanoma Res 2004;14(5):403-7.
7. Wells R, Gutkowicz-Krusin D, Veledar E, Toledano A, Chen SC. Comparison of diagnostic and management sensitivity to melanoma between dermatologists and MelaFind: a pilot study. Arch Dermatol 2012;148(9):1083-4.
8. Cukras AR. On the comparison of diagnosis and management of melanoma between dermatologists and MelaFind. Arch Dermatol 2013;149(5):622-3.
9. Rigel DS, Roy M, Yoo J, et al. Impact of guidance from a computer-aided multispectral digital skin lesion analysis device on decision to biopsy lesions clinically suggestive of melanoma. Arch Dermatol 2012;148(4):541-3.