

Multidisciplinaire Richtlijn

Congenitale Melanocyttaire Naevi

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Deelnemende verenigingen en organisaties:

Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)

Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie (NKVN)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Verpleegkundig Specialist (V&VN VS)

Nevus Netwerk Nederland (NNN)

Financiering

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Colofon

© 2017, Nederlandse Vereniging van Dermatologie

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Tel: 030-2823 180 Fax: 030-2823 189

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Alle rechten voorbehouden

Niets uit deze uitgave mag worden veeleelvoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Samenstelling werkgroep

Wergroepleden	Vereniging
Prof.dr. Suzanne Pasmans (voorzitter)	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Drs. Céline Eggen (secretaris)	Promovendus kinderdermatologie Erasmus MC (NVDV)
Prof.dr. Wilma Bergman	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Dr. Nicole Kukutsch	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Dr. Albert Wolkerstorfer	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Dr. Simone Stadhouders-Keet	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Dr. Marianne Crijns	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Drs. Annelies Lommerts	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Prof.dr. Chantal van der Horst	Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
Dr. Corstiaan Breugem	Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
Prof.dr. Wolter Mooi	Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Dr. Hanneke Rijk-van Gent	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
Prof.dr. Michèl Willemsen	Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) en Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie (NVKN)
Mw. Anja Ebus	Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Verpleegkundig Specialist (V&VN VS) en V&VN Dermatologie.
Mw. Marjolein van Kessel	Nevus Netwerk Nederland (NNN)

Verder hebben aan deze richtlijn meegewerkt drs. Joep Wijnand en drs. Michèle Hennekam.

Inhoud

Samenstelling werkgroep	2
Inhoud.....	3
Algemene introductie: richtlijn en werkgroep	5
Aanbevelingen uit deze richtlijn	17
H1. Achtergrond	17
H2. Risico op melanoom en neurocutane melanocytose (NCM)	17
H3. Classificatie	19
H4. Diagnostiek.....	19
H5. Behandeling.....	21
- grootte van de CMN	21
- lokalisatie van de CMN	21
- ervaring van de chirurg	21
H6. Psychosociale consequenties.....	22
H7. Organisatie van zorg.....	22
H8. Voorlichting en zelfmanagement	23
H1. Achtergrond	23
1.1. Definities	23
1.2. Klinisch beeld.....	24
1.3. Symptomen.....	25
1.4. Benigne cutane complicaties	26
1.5. Differentiaal diagnose	26
1.6. Epidemiologie.....	27
1.7 Pathogenese	27
1.8 Histologie	28
1.9 Familiair voorkomen.....	29
H2. Risico op melanoom en neurocutane melanocytose (NCM)	31
2.1 Melanoom	31
2.2 Neurocutane melanocytose (NCM)	35
2.3 Andere maligne complicaties	41
H3. Classificatie.....	44
H4. Diagnostiek	47
4.1 Stellen van de diagnose CMN.....	47
4.2 Follow-up van CMN.....	47
4.2.1 Moeilijkheden bij opsporen maligne degeneratie in CMN	47
4.2.2 Diagnostische modaliteiten bij follow-up	48
H5. Behandeling	55
5.1 Wel/niet behandelen?.....	55
5.1.1 Veranderend denkkader	55
5.1.2 Advies	56
5.2 Invasieve behandelingen.....	57
5.2.1 'Full thickness' behandeling	57
5.2.2 'Partial thickness' behandeling.....	62

5.3 Leidraad chirurgische behandeling (bij behandelindicatie).....	69
H6. Psychosociale consequenties	74
Pathogenese (blz. 22)	88
Histologie (blz. 23)	89
Stellen van de diagnose CMN (blz. 42)	89
Biopsie/excisie focale verandering naevus (blz. 46).....	90
Excisie nieuwe nodus (blz. 47)	91
Routing biopt (blz. 47)	91
Echografie (+punctie/excisie) lymfeklieren (blz. 48)	92
Bijlagen.....	93
Bijlage 1: Zoekstrategieën uitgangsvragen	94
Bijlage 2: Evidencetabel melanoom	96
Bijlage 3: Evidencetabel neurocutane melanocytose	101
Bijlage 4: Evidencetabel excisie	105
Bijlage 5: GRADE-tabel en evidencetabel dermabrasie en curettage	117
Bijlage 6: toelichting lasermodaliteiten	122
Bijlage 7: GRADE-tabel lasertherapie	123
Bijlage 8: protocol classificatie CMN	131
Bijlage 9: Instructies voor de medisch fotograaf	135
Bijlage 10: kwaliteit van leven vragenlijsten	136
Bijlage 11: instructies voor zelfonderzoek (om mee te geven)	141
Bijlage 12: Spreekkamerprotocol	142

Algemene introductie: richtlijn en werkgroep

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering in de begeleiding van patiënten met congenitale melanocytair naevi (CMN) en hun directe omgeving. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming, door experts, gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De financiering van deze richtlijn is tot stand gekomen met gelden die de NVDV uit zijn SKMS-programma heeft vrijgemaakt.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor leden van de medische en paramedische beroepsgroepen, waartoe tenminste behoren: dermatologen, plastisch chirurgen, pathologen, kinderartsen, neurologen, huisartsen, verpleegkundigen en huidtherapeuten. Tevens is in een samenwerking tussen patiëntenvereniging NNN en de VSOP een huisartsbrochure ontwikkeld.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordiging van de bij CMN betrokken disciplines. Bij het samenstellen van de werkgroep is getracht rekening te houden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en met een evenredige vertegenwoordiging van academische en niet-academische werkgroepleden. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel werkgroeplid ontving gunsten met het doel de richtlijn te beïnvloeden.

Werkwijze van de werkgroep

De richtlijn congenitale melanocytair naevi is een geheel nieuwe richtlijn. In de richtlijn melanoom (goedgekeurd op 13.08.2012) wordt reeds verwezen naar de in wording zijnde richtlijn CMN. De richtlijnwerkgroep is opgestart in het najaar van 2011, maar heeft tussendoor enkele malen stil gelegen onder andere vanwege een andere prioritering op de richtlijnagenda van de NVDV.

In de eerste vergadering(en) werden de knelpunten en wensen ten aanzien van het onderwerp CMN geïnventariseerd binnen de werkgroep. De werkgroep formuleerde aan de hand hiervan in de richtlijn vermelde uitgangsvragen. Ook werd aan de start van het traject een enquête uitgezet onder dermatologen en plastisch chirurgen in Nederland om het huidige beleid omtrent CMN te inventariseren. De doelen van deze enquête waren het vastleggen van de uitgangssituatie om tot een richtlijn te komen die aansluit op de werkvloer, en het identificeren van aanvullende knelpunten.

De uitgangsvragen werden op het bureau van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) uitgewerkt tot PICO-zoekvragen. Via systematische zoekopdrachten en reference checking is bruikbare literatuur verzameld. De secretaris van de richtlijn en studenten hebben samen met de werkgroepleden de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens zijn er teksten geschreven waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten, op basis van de evidencietabellen met de verwerkte literatuur, zijn tijdens een tweedaagse vergadering besproken en van nuances en aanbevelingen voorzien. Na verdere discussie binnen de gehele richtlijnwerkgroep is de tekst verder afgestemd.

De uiteindelijke tekst werd in september 2016 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen aangeboden. Men is in staat gesteld om via websites van de betrokken verenigingen commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn, voor zover mogelijk, gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

Relevante artikelen zijn gezocht via een systematische, oriënterende zoekopdracht in Pubmed, overkoepelend voor het onderwerp congenitale melanocytair naevi (van 1987 tot november 2014, talen Nederlands, Engels, Frans, Duits). Voor specifieke uitgangsvragen werd nog een aanvullende systematische search verricht met meer specifieke zoektermen voor de desbetreffende vraag, en in aanvullende databases (zoals Embase, CENTRAL, Cochrane library etc). Tevens is voor enkele uitgangsvragen en passages de search meer recent herhaald (2014–2016). Zie bijlage 1 voor de zoekacties.

De zoekacties zijn met behulp van de PICO-systematiek opgebouwd. Dit houdt in dat voor elke uitgangsvraag een zoekvraag is geformuleerd waarbij zoveel mogelijk de volgende structuur is gehanteerd: Patiënt-Interventie-Controle-Outcome. De zoekvragen hebben de P als gemeenschappelijk onderdeel, de overige onderdelen van de PICO zijn geformuleerd op basis van de uitgangsvraag. Het merendeel van de zoekcriteria is afhankelijk van de uitgangsvraag.

Algemeen werden de volgende zoek- en selectiecriteria opgesteld:

Taal	Engels, Nederlands, Duits, Frans
Populatie	Congenitale melanocytaire naevi (in alle synoniemen), alle groottes, alle leeftijden (exclusie van verworven melanocytaire naevi, of als niet gespecificeerd was of de naevi congenitaal waren)
level of evidence	Literatuurselectie volgens piramide van bewijs (EBRO-methode). Vanwege het veelal ontbreken van studies van goede kwaliteit (gerandomiseerd of prospectief) is er niet beperkt op de fundamentele opzet van de studie
grootte van de studies	Hier is in het algemeen geen limiet aangesteld, omdat voor de meeste uitgangsvragen slechts caseries met enkele patiënten beschikbaar zijn. Wel zijn bij meerdere uitgangsvragen casereports en caseries met <5 patiënten geëxcludeerd, omdat deze een nog grotere selectiebias geven en daarmee een mogelijk te vertekend beeld van de werkelijkheid.

Van de geselecteerde referenties op basis van titel en/of abstract werd de full-text aangevraagd. Op basis van full-text artikelen is vervolgens verder geselecteerd en zijn artikelen zonder informatie over de betreffende uitgangsvraag geëxcludeerd. De overgebleven artikelen zijn full-text beoordeeld op kwaliteit en inhoud.

Tijdens de search werden geen (buitenlandse) richtlijnen over dit onderwerp geïdentificeerd, maar wel enkele relevante en betrouwbare 'learning articles', waarin op gedegen wijze relevante literatuur over het onderwerp CMN in zijn totaliteit is samengebracht. Deze artikelen vormen deels de basis voor de enkele richtlijnteksten [Alikhan 2012, Ibrahim 2012, Viana 2013], aangevuld met andere relevante literatuur.

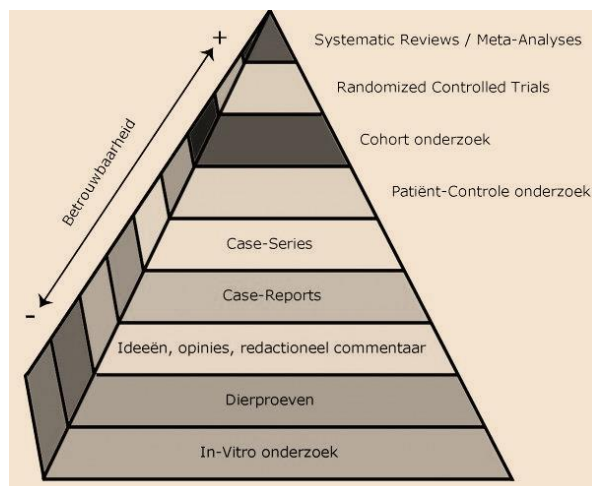


Fig. 1: Piramide van wetenschappelijk bewijs

Methode van literatuurbewerting

De richtlijn is ontwikkeld volgens de EBRO-methode (Evidence-based Richtlijn Ontwikkeling). Per deelonderwerp is van de relevante artikelen een 'evidencetabel' opgesteld, waarin de literatuur is samengevat en beoordeeld op kwaliteit. De beschrijving en beoordeling van de artikelen staan in de verschillende hoofdstukken onder het kopje 'wetenschappelijke onderbouwing', en de literatuur is vervolgens samengevat in 'conclusies'. De kwaliteit van de artikelen en het niveau van het relevante bewijs is volgens de EBRO-methode gegradeerd, aan de hand van de indeling in tabel 1.

Daarnaast is voor de beoordeling van uitgangsvraag 12 gekozen voor de GRADE methodiek (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), waarbij per uitkomstmaat het beschikbare bewijs is 'gepooled' en beoordeeld op de kwaliteit van het bewijs, zie tabel 2. De toepassing van GRADE voor deze richtlijn was lastig omdat er alleen observationele studies zijn, geen vergelijkende studies, en de studies erg heterogeen zijn qua patiënt- en naevuskenmerken. Deze methodiek is daarom alleen toegepast bij behandelmodaliteiten waarbij 'pooling' van resultaten volgens de werkgroep mogelijk was.

Tabel 1: EBRO methode; A. niveau van conclusies volgens EBRO; B. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

A.

niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

B.

Kwaliteit	Interventie	Diagnostisch onderzoek	accuratesse	Schade / bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau			
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad		Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd		Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek			
D	Mening van deskundigen			

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 2: GRADE methode; A. niveau van bewijs volgens GRADE; C. wijze van beoordelen niveau van bewijs per uitkomstmaat

A.

GRADE Working Group grades of quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

B.

Startpunt van beoordelen kwaliteit van bewijs	
RCT's	Beginnen als 'high quality'
Observationele studies	Beginnen als 'low quality'
Per uitkomstmaat over de studies heen evt quality of evidence één of twee niveaus downgraden (1-5) of upgraden (6-8)	
1.	risk of bias
2.	inconsistency
3.	indirectness
4.	imprecision
5.	publication bias
6.	large effect
7.	plausible confounding
8.	dose response gradient

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de conclusie(s) onder 'overige overwegingen'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen vanuit expert opinion. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit format heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen.

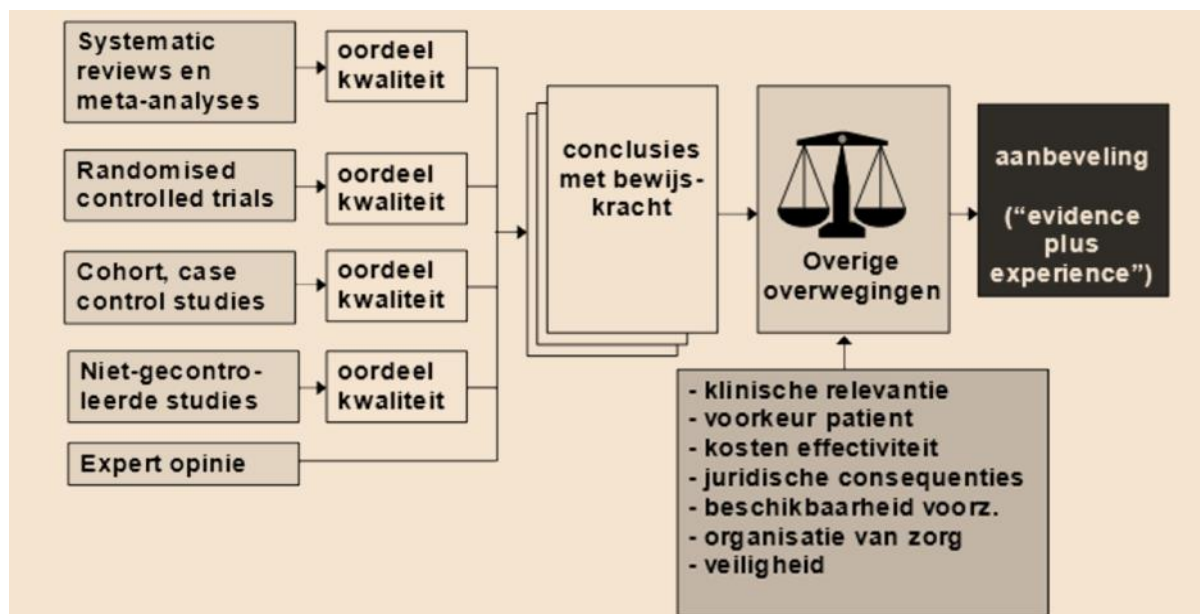


Fig. 2: Schematisch weergave methodiek van evidence-based richtlijnontwikkeling

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van de conceptrichtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt gepubliceerd op de website van de NVDV, de website van de richtlijnen database en wordt tevens verspreid onder alle bij CMN betrokken beroepsgroepen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht aan worden besteed. Daarnaast wordt de richtlijn onder de aandacht gebracht via de betrokken patiëntenvereniging. De richtlijn is ondergebracht in huidhuis.nl (vanuit de NVDV) en gekoppeld aan het persoonlijk gezondheidsdossier van Patient1 in huidhuis.nl voor mensen met een huidafwijking en de betrokken professionals.

Patiëntenparticipatie

Reeds sinds de start van het richtlijntraject is de patiëntenvereniging Nevus Netwerk Nederland (NNN) zeer betrokken geweest bij de totstandkoming van deze richtlijn, door afvaardiging van een bestuurslid in de werkgroep. Zij zijn in deze hoedanigheid tijdens het gehele richtlijntraject betrokken geweest, door actieve participatie tijdens werkgroepvergaderingen, en het aandragen van knelpunten die vanuit patiëntenperspectief van groot belang zijn, evenals het deelgenoot maken van lopende initiatieven in het veld. Nevus Netwerk Nederland heeft ook zijn fiat verleend aan de inhoud van de richtlijn.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer bewust van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en waar nodig in overleg met de patiënt worden gedaan.

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door (beoogd):

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

Herziening

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn is afgesproken één keer per jaar de literatuur te evalueren om nieuwe ontwikkelingen te volgen. Bij essentiële ontwikkelingen kan besloten worden om een gehele richtlijnwerkgroep bij elkaar te roepen en tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Om de richtlijn 'levend' te houden is modulaire herziening mogelijk, waarbij slechts een deel of delen van de richtlijn kunnen worden gereviseerd.

Innovatie

Het veld van de congenitale melanocytair naevi is in beweging. Enerzijds wordt langzamerhand de moleculaire signatuur van CMN ontrafeld, hetgeen belangrijke nieuwe aanknopingspunten geeft voor nieuwe (genetische) diagnostiek en (niet-chirurgische) therapieën. Daarnaast is er in de loop der jaren een verschuiving opgetreden van invasief en agressief behandelen om zoveel mogelijk naevusweefsel te verwijderen in het kader van een vermeend hoog melanoomrisico, naar minder agressief en meer oppervlakkig of partieel ingrijpen met meer oog voor het cosmetisch resultaat. Verder is er in het verleden veelal slechts retrospectief onderzoek verricht met een hoog risico op bias. Er zijn inmiddels enkele prospectieve studies verschenen over melanoomrisico, maar nog niet over therapie in CMN.

Advies voor onderzoek

Over de gehele linie ontbreekt het aan goed uitgevoerde studies op het gebied van CMN. Veelal zijn er alleen caseries en casereports verschenen, met een hoog risico op bias. Dit is ergens inherent aan het onderwerp, waarbij met name grotere CMN zeldzaam zijn, en CMN daarnaast nog in grote mate interindividueel verschillen. Met name op het gebied van therapieën ontbreekt het aan betrouwbaar onderzoek. Bijna alle auteurs meten verschillende of niet-gevalideerde uitkomstmaten, en 'patient-important outcomes', zoals kwaliteit van leven, patiënttevredenheid maar ook veiligheid, worden vrijwel niet onderzocht. In de studies over melanoomrisico ontbreekt het aan studies in volwassen patiënten en kleinere CMN, en studies met langere follow-up duur (>10 jaar). Dit geldt ook voor studies naar het risico op NCM, hierbij zijn tevens veel verschillende definities voor NCM gehanteerd.

Onderzoek naar CMN zou moeten bestaan uit prospectief onderzoek, met nauwkeurige en gestandaardiseerde registratie van patiëntkenmerken, en gevalideerde en gestandaardiseerde registratie van uitkomsten, over een lange tijd. Hierbij moet er ten aanzien van behandeling ook meer aandacht komen voor de patiënt belangrijke uitkomsten en veiligheid. Op het gebied van melanoomrisico is dit internationaal reeds opgepakt, door het in diverse landen opzetten van (nationale) prospectieve registries. De werkgroep is van plan op korte termijn een dergelijke registry op te zetten in Nederland (via huidhuis.nl vanuit de NVDV), waarbij ook de uitkomsten van therapieën zullen worden meegenomen. Later zal deze gekoppeld worden aan internationale registries.

Daarnaast is meer en beter onderzoek nodig naar diagnostische modaliteiten bij CMN, zoals dermatoscopie en MRI, en diagnostische technieken om melanoom in CMN te ontdekken en te kunnen onderscheiden van benigne naevusweefsel of proliferaties.

Inleiding: aanleiding richtlijn, uitgangsvragen

Aanleiding voor deze richtlijn

Congenitale melanocytair naevi (CMN) komen voor bij 1-2% van de bevolking, hoe groter de CMN hoe zeldzamer. Het hebben van een (m.n. grotere) CMN brengt drie hoofdproblemen met zich mee voor patiënten en hun naasten:

1. Onzeker risico op complicaties (m.n. melanoom, neurocutane melanocytose)
2. Cosmetische gevolgen
3. Psychosociale gevolgen

Congenitale melanocytair naevi zijn 'core business' voor elke dermatoloog. Dit geldt zeker voor de kleinere, maar ook middelgrote CMN, deze komt elke dermatoloog in zijn carrière geregeld tegen. Iedereen staat regelmatig voor het dilemma wat met deze CMN te doen. Wel of niet verwijderen en wanneer? Hoe vaak controleren? Grotere moedervlekken en zeker reuze moedervlekken zijn zeldzamer, maar stellen de clinicus voor nog grotere dilemma's.

Momenteel bestaat er grote variatie in beleid binnen en tussen zorginstellingen. Voor grotere CMN zijn er maar een aantal experts op dit gebied in Nederland, maar regelmatig komen patiënten hier niet terecht. Voor patiënten en hun ouders is het essentieel goed geïnformeerd te worden over de aandoening en gestructureerde zorg te ontvangen. Om ervoor te zorgen dat patiënten op de juiste plek terechtkomen, de juiste informatie krijgen en het juiste beleid wordt toegepast, heeft de NVDV het initiatief genomen tot de ontwikkeling van deze richtlijn met als ultieme doel de zorg voor patiënten met CMN en hun naasten te verbeteren.

Afbakening onderwerp

De richtlijn richt zich op CMN van alle groottes, van kleine tot reuze moedervlekken. We richten ons in deze richtlijn bovendien op actuele diagnostiek en behandeling voor CMN. Behandelingen die in het verleden nog wel eens gebruikt werden, zoals bijvoorbeeld cryotherapie ('CO2 sneeuw'), worden buiten beschouwing gelaten omdat deze in de huidige tijd niet meer worden toegepast in de behandeling van CMN.

Doelstelling

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie wil met deze richtlijn bereiken dat diagnostiek en beleid rondom CMN in Nederland meer uniform wordt. Daarnaast willen we bereiken dat de informatievoorziening aan patiënten met CMN verbetert, zoals ten aanzien van de hoogte van het risico op complicaties, en tevens dat zowel artsen als patiënten weten op welke symptomen of tekenen ze alert moeten zijn. Dit alles zal bijdragen aan een verbetering van de kwaliteit van zorg voor de patiënten met CMN en hun naasten.

Knelpunten

Richtlijnen zijn vooral van belang bij zaken waar veel onduidelijkheid of verschil van mening over bestaat en waar consensus kan bijdragen aan duidelijkheid. Rond CMN zijn er verschillende zaken waar een richtlijn duidelijkheid kan verschaffen. Door expliciet op knelpunten in te gaan, geeft de richtlijn antwoord op een aantal vragen waar behandelaars dagelijks mee worden geconfronteerd. Op basis van de knelpunten werden uitgangsvragen geformuleerd die in deze richtlijn worden beantwoord, zie onderstaand:

Uitgangsvragen

1. Wat is de hoogte van het risico op melanoom?
2. Welke patiënten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van melanoom?
3. Wat is de hoogte van het risico op neurocutane melanocytose (NCM)?
4. Welke patiënten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van neurocutane melanocytose (NCM)?
5. Welke classificatie kan het beste worden gebruikt?
6. Wat is de waarde van fotografie in de follow-up?
7. Wat is de meerwaarde van dermatoscopie in de follow-up?
8. Bij welke patiënten is MRI van meerwaarde bij het opsporen van neurocutane melanocytose (NCM)?
9. Dient een CMN het beste wel of niet profylactisch te worden verwijderd?
10. Is excisie (chirurgie) een veilig en effectief voor behandeling van congenitale naevi?
11. Welke van de excisie/reconstructie technieken kan het beste worden toegepast?
12. Zijn superficiële therapieën veilig en effectief voor de behandeling van congenitale naevi?
13. Wat is de psychosociale belasting voor patiënten/ouders?
14. Welke zorg is aanbevolen, door wie en waar?
15. Over welke onderwerpen dient de arts tenminste voorlichting te geven aan patiënt/ouders?
16. Welke adviezen kunnen worden meegegeven voor de dagelijkse praktijk aan patiënt/ouders?

Op bovenstaande vragen is zoveel mogelijk op basis van systematische zoekacties antwoord proberen te vinden, aangevuld met expert opinion van de werkgroepleden. Enkele vragen zijn alleen op basis van expert opinion beantwoord. Daarnaast worden in deze richtlijn enkele andere onderwerpen behandeld om een volledig beeld van het onderwerp te geven (zoals klinisch beeld, epidemiologie, lichamelijke onderzoek etc). Hier is geen systematische search naar gedaan.

Samenvatting

Deze nieuwe richtlijn is tot stand gekomen in 2017. Aanleiding was de grote variatie in beleid t.a.v. congenitale melanocytaire naevi (CMN) binnen en tussen zorginstellingen. Doel is diagnostiek en beleid rondom CMN in Nederland meer te uniformeren en de informatievoorziening aan patiënten met CMN te verbeteren.

Het hebben van een (m.n. grotere) CMN brengt drie hoofdproblemen met zich mee voor patiënten en hun naasten:

1. Onzeker risico op complicaties (m.n. melanoom, neurocutane melanocytose)
2. Cosmetische gevolgen
3. Psychosociale gevolgen

Definities

CMN zijn benigne melanocytaire proliferaties die aanwezig zijn bij de geboorte of verschijnen in de eerste levensweken tot en met de leeftijd van 3 maanden. Ze worden ingedeeld op basis van verwachte grootte op volwassen leeftijd ('projected adult size', PAS):

Kleine CMN	<1,5cm PAS	1 op 100 pasgeborenen	1%
Middelgrote CMN	1,5-20cm PAS	1 op 1000 pasgeborenen	0,1%
Grote CMN	20-40cm PAS	1 op 20.000 pasgeborenen	0,005%
Reuze CMN	>40cm PAS	1 op 500.000 pasgeborenen	0,0002%

Daarbij kunnen CMN volgens de volgende verdeling voorkomen:

1. Solitair
2. Een (grotere) 'moedernaevus', gepaard gaand met satellietnaevi
3. Multipele (≥3) middelgrote CMN (1,5~20cm PAS) verspreid over het lichaam, zónder duidelijke moedernaevus, al dan niet samengaan met kleine CMN (<1,5cm PAS). Dit fenotype wordt in de richtlijn aangeduid als 'multipele kleinere CMN'

Bij CMN kan de overmatige aanwezigheid van naevuscellen in de huid ook in het centraal zenuwstelsel voorkomen. Bij symptomatische betrokkenheid van zowel huid als zenuwstelsel spreekt men van neurocutane melanocytose (NCM). Mogelijke ernstige complicaties bij NCM zijn progressieve leptomeningeale melanocytose en primair melanoom in het centraal zenuwstelsel.

Klinisch beeld

CMN

CMN kunnen op elke locatie op de huid voorkomen en ook de mucosa (o.a. mondholte) kan aangedaan zijn. CMN zijn vaak groter dan verworven naevi en hebben een meer heterogene morfologie, met vaak ook sterkere beharing en donkerdere pigmentatie. Het uiterlijk van CMN kan sterk variëren.

Het typische uiterlijk van CMN is een (wisselend) gepigmenteerde bruine plaque, rond tot ovaal van vorm, met goed gedefinieerde randen. Naast een bruine tot zwarte kleur, komen ook roze of rood en tinten blauw en grijs voor. Bij de geboorte zijn CMN vaak maculeus, maar kunnen later verheven of geplooid worden. CMN kunnen dermale papels bevatten en/of noduli die zich dermaal of subcutaan bevinden. CMN <5cm op volwassen leeftijd zijn meestal niet behaard, maar ongeveer 75% van de grotere wel. CMN kunnen ook 'naevus spilus-like' van karakter zijn ('NSL-variant'). Men spreekt van deze variant bij een café-au-lait macula met daarin een gespikkeld patroon.

CMN veranderen qua uiterlijk spontaan met toenemende leeftijd, met name tijdens de eerste levensjaren. Ze worden vaak donkerder, verhevener, er kan zich hypertrichose ontwikkelen en noduli. Daarentegen kunnen CMN ook juist spontaan lichter worden (resolutie, regressie), vaker partieel dan compleet (bij ongeveer 17~35%).

Een CMN groeit mee met de huid in proportie met het kind. De groeifactor waarmee CMN van geboorte tot volwassen leeftijd groeien is afhankelijk van de lichaamsregio: 1,7 voor het hoofd, 2,8 voor romp en armen en 3,4 voor de benen [zie ook 'Classificatie'].

Melanoom

Cutane melanomen in CMN presenteren zich overwegend als hyper- of hypopigmentatie, een papel of nodus en soms ulceratie. Het lijkt erop dat melanomen in kleinere CMN (<20cm PAS) vaker oppervlakkig ontstaan, en in grotere CMN vaker dieper in de huid, en vaker nodulair zijn.

Neurocutane melanocytose (NCM)

De belangrijkste alarmsymptomen zijn verschijnselen van:

- Verhoogde intracraniele druk (hydrocephalus): bijv. hoofdpijn, braken, bewustzijnsstoornissen, te hard groeiende schedelomvang (bij hele jonge kinderen)
- Focale afwijkingen: bijv. epileptische aanvallen, stoornissen van het bewegen in de zin van halfzijdige uitval bij afwijkingen in de contralaterale hersenhelft
- Tekenen van ruggenmergcompressie: bijv. combinatie van loopstoornissen, gevoelsstoornissen benen, problemen met mictie/defaecatie
- Stagnatie in de ontwikkeling

Symptomen

Er is maar weinig bekend over klachten bij CMN. Empirisch gaat het hebben van een CMN niet gepaard met symptomen, maar dit kan (zeker bij grotere CMN) wel het geval zijn, o.a. kwetsbare huid, droge huid, jeuk, ulceratie of bloeding en verstoorde zweetregulatie (met als risico oververhitting).

Daarnaast kunnen er soms benigne cutane complicaties optreden in CMN (m.n. in grotere): hypotrofie of atrofie ter plaatse van de naevus of qua omvang van een extremiteit, plexiforme overgroeiingen of proliferatieve noduli (PN's). **PN's** ontwikkelen zich tijdens de kinderjaren en groeien dan vaak snel, waarbij het onderscheid met melanoom zowel klinisch als histopathologisch lastig is.

Differentiaal diagnose

Een congenitale melanocytair naevus is vrijwel altijd goed te diagnosticeren door de clinicus (zie ook 'Diagnostiek'), de differentiaal diagnose is beperkt. In de DD staan verworven naevus, café-au-lait macula, de mongolenvlek, naevus van Ota, naevus van Ito, naevus van Becker, naevus spilus en complexe/plexiforme neurofibromen.

Histologie

Naevi bestaan uit een neoplastische populatie melanocyten, aanwezig in de epidermis en/of dermis. In het algemeen kunnen CMN van verworven naevi worden onderscheiden door een grotere omvang en de verspreiding van naevuscellen in diepere lagen van de huid en zelfs de subcutis. Het voorkomen van naevuscellen in talgklieren, zenuwen en bloedvaten diep in de reticulaire dermis is vrijwel bewijzend voor congenitale (i.p.v. verworven) naevus. In kleine naevi zijn deze karakteristieke kenmerken vaak niet aanwezig, kleine naevi bevinden zich ook vaak oppervlakkiger.

Zowel proliferatieve noduli (PN's) als melanomen kunnen zich histologisch presenteren met verhoogde mitotische activiteit, nucleaire atypie en de aanwezigheid van atypische mitosefiguren en necrose. Er zijn wel enkele kenmerken die bij de ene of de andere vaker voorkomen, maar er zijn geen eenduidige criteria. De laatste jaren worden moleculaire technieken (CGH-array, FISH) vaker ingezet om benigne melanocytair laesie van melanomen te onderscheiden.

Pathogenese

Volgens recente inzichten krijgen vroeg in de embryogenese voorlopercellen van melanocyten een enkele somatische mutatie, resulterend in een mozaïek patroon van melanocyten die de huid en leptomeningen kunnen koloniseren. Waarschijnlijk bepaalt 'timing' van de mutatie voor een belangrijk deel de uitgebreidheid van CMN: een vroege mutatie leidt tot bredere verspreiding van naevuscellen naar de huid en ook het centraal zenuwstelsel (ontstaan beide uit het ectoderm). Hierbij worden identieke mutaties gevonden in de aangedane weefsels van huid en centraal zenuwstelsel in eenzelfde patiënt. Een late mutatie geeft kleinere, alleen cutane CMN in een omschreven gebied, zonder satellieten.

In de meeste studies zijn NRAS (codon 61) en BRAF (V600E) mutaties beschreven in CMN. Hoe bij CMN vanuit naevuscellen in de huid en het centraal zenuwstelsel melanoom ontstaat is nog niet opgehelderd.

De recente ontdekkingen t.a.v. de pathogenese van CMN veranderen langzaam het beeld hoe we naar CMN kijken, we zitten nu in feite middenin dat proces. Verdere kennis over pathogenetische mechanismen zal duidelijkere of nieuwe aangrijpingspunten voor therapie en diagnostiek kunnen geven, zoals mogelijk de toepassing van BRAF/NRAS remming bij progressieve leptomeningeale melanose.

Familiair voorkomen

CMN ontstaan over het algemeen sporadisch, en op basis van de pathogenese van CMN (een postzygotische somatische mutatie in utero) zijn CMN in principe niet erfelijk.

Risico op melanoom en neurocutane melanose (NCM)

Hoogte van het melanoomrisico

In kleinere CMN (<20cm PAS) lijkt het risico op melanoom in een CMN niet of nauwelijks verhoogd ten opzichte van de algehele bevolking (<1%). In patiënten met grote CMN (>20cm PAS of $\geq 2\%$ lichaamsoppervlakte) wordt in de literatuur een risico op melanoom gevonden van 2–3%. De meeste melanomen (cutaan + extracutaan) lijken op te treden in of bij reuze CMN (>40cm PAS), in deze groep stijgt het risico. Op basis van één studie lijkt het melanoomrisico in kinderen met CMN >60cm PAS $\pm 14\%$ te zijn (cutaan + extracutaan, cutaan max. 10%) en lijkt laag in CMN <60cm PAS (geen melanoom na ± 9 jaar follow-up). In patiënten met meerdere kleinere CMN is het melanoomrisico in deze studie $\pm 8\%$ (extracutaan).

Het ontbreekt in de literatuur aan cohortstudies in alle leeftijden (ook volwassenen), alle groottes (kleinere CMN) en met voldoende follow-up duur en aantallen patiënten.

Hoogte van het risico op NCM

In de literatuur varieert het risico op symptomatische NCM van 2,4–15%. Dit is echter geen betrouwbare schatting van het risico op NCM, o.a. vanwege de niet heldere definitie (afwijkingen of MRI of symptomen en welke) en selectiebias (risicogroep geselecteerd). Het risico op NCM met een ernstig beloop, door progressieve leptomeningeale melanose of primair melanoom in het centraal zenuwstelsel, lijkt in patiënten met CMN >20cm PAS rond de 2% te liggen. In patiënten met uitgebreidere CMN (>40cm PAS, meerdere kleinere CMN) ligt dit risico hoger, een getal is op basis van de huidige literatuur niet te geven.

Prognostische factoren melanoom en NCM

Een duidelijke prognostische factor voor het ontwikkelen van cutaan melanoom in CMN is de grootte, en daarmee samenhangend de aanwezigheid van satellietnaevi. In het algemeen geldt hoe groter de CMN hoe hoger het risico op cutaan melanoom, ze treden met name op in reuze CMN (>40cm PAS). Melanomen in CMN worden het vaakst gevonden op de romp.

Patiënten at risk voor neurocutane melanocytose of extracutaan melanoom zijn met name:

1. Patiënten met een grotere CMN (>20cm PAS met satellietnaevi), of:
2. Patiënten met ≥ 3 middelgrote CMN (1,5–20cm PAS) zonder 'moedernaevus', al dan niet samengaan met meerdere kleinere CMN (<1,5cm PAS)

Deze risicofenotypen kunnen pathogenetisch worden verklaard (zie 'Pathogenese').

Classificatie

Vanuit de behoefte aan gestandaardiseerde en meer volledige classificatie beveelt de werkgroep aan patiënten met CMN te classificeren volgens de internationale classificatie van Krengel et al. [Krengel 2013 JAAD, www.nevus.org/CMN-classification], in principe éénmalig (alleen wijzigen bij grote morfologische veranderingen). Deze classificatie is gemakkelijk toe te passen in de spreekkamer, men heeft hierbij alleen een meetlint nodig.

In deze cutane classificatie zijn opgenomen verwachte grootste diameter op volwassen leeftijd (PAS, categorie 'small' tot 'giant2'), lokalisatie, aantal satellietnaevi ('S0-S2'), kleurheterogeniteit ('C0-C2'), ruwheid van het oppervlak ('R0-R2'), aanwezigheid van hypertrichose ('H0-H2') en aanwezigheid van dermale of subcutane noduli ('N0-N2').

Men kan het formulier in bijlage 8 van de richtlijn (of via www.huidhuis.nl/huidaandoening/moedervlek-aangeboren) invullen en inscannen in het dossier. Hierin staan tevens de instructies hoe de verschillende items te scoren. Voor het bepalen van de verwachte grootte op volwassen leeftijd hebben Krengel et al. speciale diagrammen ontwikkeld waarin per lokalisatie op elke leeftijd de verwachte grootte kan worden afgelezen.

Men noteert de classificering in de status (bv. Krengel 2013 classificatie: onbehandelde status, leeftijd 1 jaar: L1, heup+bovenbeen, S1, C0, R1, H1, N0), tevens noteert men lengte en breedte van de (grootste) CMN.

Diagnostiek en follow-up

De diagnose CMN wordt gesteld op basis van anamnese (aanwezigheid bij of in eerste 3 maanden na de geboorte) aangevuld met lichamelijk onderzoek (grootte, typische klinische kenmerken).

CMN zijn door de morfologie en natuurlijk beloop lastig te vervolgen op maligne degeneratie. Belangrijkste is in de follow-up alert te zijn op veranderingen. Nieuwe laesies, snel groeiende laesies en ulceraties of bloeding

verdiene extra aandacht. Anamnese, inspectie en palpatie zijn hierbij van groot belang, waarbij de patiënt in toto wordt geïnspecteerd op de aanwezigheid van verdachte naevi. Dermatoscopie is alleen bij kleine CMN (<1,5cm) van meerwaarde, of voor het bepalen van de meest informatieve plaats voor het nemen van een biopsie bij focale verandering. Bij biopsie wordt een diagnostische excisie of incisiebiopsie geadviseerd boven een stansbiopsie. Bij een nieuwe ontstane of veranderende nodus dient een patiënt binnen 2 weken te worden gezien, waarbij in principe altijd diagnostische excisie van de nodus geldt. Bij patiënten met grotere CMN (>20cm PAS) met satellietnaevi adviseert de werkgroep jaarlijks de lymfeklieren te palperen op lymfadenopathie. De werkgroep stimuleert het gebruik van foto's in de verslaglegging, tevens als screeningsinstrument.

Indien er geen neurologische symptomen zijn wordt geen screenende MRI hersenen/ruggenmerg geadviseerd. MRI met contrast dient wel te worden verricht bij patiënten met enige aanwijzing voor het bestaan of ontwikkelen hiervan. De MRI-beelden worden tevens beoordeeld in een expertisecentrum in de context van de aandoening door een neuroradioloog/neuroloog die bekend is met NCM. Bij ernstige neurologische verschijnselen wordt de patiënt met spoed verwezen naar een kinderneurologisch centrum.

Behandeling

Wel/niet behandelen

Bij een **verdenking op een melanoom** in CMN wordt de laesie (tenminste het verdachte deel) **zo spoedig mogelijk verwijderd**. De werkgroep is van mening dat bij een **benigne ogende CMN** profylactische verwijdering in principe **niet** is aangewezen, dit geldt voor CMN van alle groottes. Achterliggende reden hiervoor is dat het melanoomrisico tegenwoordig veel lager wordt ingeschat dan vroeger, met het hoogste risico in de (chirurgisch complexe of soms onmogelijk te verwijderen) grotere CMN. Indicaties om wel te verwijderen zijn bv. een moeilijk te vervolgen aspect of op cosmetische indicatie. Hierbij dienen o.a. verwacht cosmetisch resultaat en risico's van de ingreep te worden afgewogen.

Invasieve behandeling

Er zijn 2 soorten chirurgische behandeling van CMN:

- 'full thickness' behandeling waarbij de naevus in de gehele diepte kan worden verwijderd (d.m.v. (seriële) excisie met sluiting primair, met flap of huidtransplantaat al dan niet na 'tissue expansion')
- 'partial thickness' behandeling waarbij alleen oppervlakkige naevuscellen kunnen worden verwijderd (dermabrasie, curettage, lasertherapie).

Er is slechts weinig en weinig betrouwbare literatuur voorhanden om een uitspraak te kunnen doen over het cosmetisch resultaat en het risico op complicaties van de verschillende behandelingen. Bij 'full thickness' behandeling heeft in principe (seriële) excisie met primaire sluiting of een rotatie flap de voorkeur, mits de grootte en lokalisatie dit toelaten. Bij dermabrasie en curettage wordt in het algemeen vermindering van pigment verkregen met deels repigmentatie als resultaat op de lange termijn. Van belang is zich te realiseren dat met deze technieken een groot wondoppervlak wordt gecreëerd, en dat het postoperatieve beloop intens is (o.a. pijn, risico op infectie). Als voorkeureleeftijd voor curettage geldt de leeftijd van 1-3 maanden. Hoewel de resultaten van lasertherapie bij CMN wisselend en lastig te voorspellen zijn, is de werkgroep van mening dat in de handen van een ervaren expert lasertherapie effectief en veilig kan worden toegepast bij CMN. Ter behandeling van (donkere) hypertrichosis kan lasertherapie of 'Intense Pulsed Light' therapie een oplossing bieden.

Leidraad chirurgische behandeling

Op basis van de literatuur en expert opinion is de werkgroep van mening dat indien er een indicatie bestaat voor behandeling in principe excisie (evt met reconstructie) de voorkeur heeft. Pas in tweede instantie dient 'partial thickness' behandeling te worden overwogen, indien excisie niet mogelijk (CMN te groot) of niet wenselijk is (waarschijnlijk zeer ontsierende littekens of functieverlies geeft, bv. op cosmetisch kwetsbare lokalisaties). Het is van belang dat behandeling van complexe CMN in ervaren handen gebeurt, liefst in een expertisecentrum.

Het advies van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie luidt: liefst geen electieve ingrepen voor de leeftijd van 3 jaar. Kleinere CMN kunnen in principe op elke leeftijd behandeld worden, maar voor grotere CMN kan de leeftijd een belangrijke rol spelen (liefst jong). Verwacht resultaat en risico op complicaties dienen goed met de patiënt/ouders te worden doorgesproken. Vroegtijdige voorlichting vanuit een expertisecentrum is van belang voor het openhouden van alle behandelopties.

Ook na chirurgische behandeling blijft levenslange follow-up bij bepaalde (zie 'Organisatie van zorg') risicofenotypen van belang, omdat de verwijdering van alle naevuscellen niet gegarandeerd is (ook bij excisie) en er een (laag) risico blijft bestaan op neurologische complicaties.

Psychosociale consequenties

Patiënten met CMN en hun ouders hebben een verhoogd risico op psychosociale problematiek (sociale, gedrags-, emotionele problemen). Dit lijkt onafhankelijk te zijn van de zichtbaarheid van de aandoening. Het is van belang hier alert op te zijn. Men kan korte screenende vragen stellen, bijvoorbeeld uit de CDLQI, DLQI of FDLQI (zie

bijlage 10 richtlijn). Bij verminderd psychosociaal welbevinden dient verwijzing voor psychologische counseling bij een (kinder)psycholoog laagdrempelig te worden overwogen. Ook o.a. lotgenotencontact (via patiëntenvereniging Nevus Netwerk Nederland (NNN)) kan helpen in het leren omgaan met het hebben van een CMN.

Organisatie van zorg

Indeling in risicotypen

Op basis van de hoogte van het risico op complicaties, prognostische factoren daarbij en chirurgische complexiteit heeft de werkgroep een indeling gemaakt in groepen patiënten die meer of minder standaard zorg nodig hebben (zie onderstaand schema).

	solitaire CMN			multipale CMN	
	I	II	III	IV	V
	CMN <10cm PAS	CMN 10-20cm PAS	CMN >20cm PAS	CMN >20cm PAS + satellieten	≥3 CMN 1,5-20cm PAS*
risico cutaan melanoom	lijkt niet verhoogd (<1%)	lijkt niet verhoogd (<1%)	mogelijk iets verhoogd	verhoogd (2~3%, >60cm PAS ±9%)	onbekend
risico neurologische complicaties (NCM, melanoom)	laag	laag	laag	verhoogd**	verhoogd**
chirurgische complexiteit	laag	complex	zeer complex	zeer complex	mogelijk complex
* het risicofenotype is ≥3 middelgrote laesies, deze kunnen dan nietsamengaan met kleinere laesies van <1,5cm PAS ** de hoogte van het risico op NCM is vanwege verschillende definities voor NCM en verschillende classificaties van CMN niet goed uit de literatuur af te leiden. Het risico op NCM met fatale afloop is in de grote groep met grote (>20cm PAS) ±2%. In CMN >40cm lijkt dit risico hoger, analoog aan cutaan melanoom. Ook het hebben van multipale kleinere CMN (≥3 middelgrote) is een prognostische factor voor neurologische complicaties, een getal is niet te noemen.					

Follow-up schema

De werkgroep heeft onderstaande leidraad voor een follow-up schema opgesteld, ingedeeld volgens bovenstaande risicoklassen. Patiënten met multipale CMN (IV+V) worden tenminste jaarlijks gezien in een expertisecentrum door in ieder geval de dermatoloog. In een expertisecentrum is multidisciplinaire zorg voorhanden. De lijst met expertisecentra is bekend bij de patiëntenvereniging NNN. Patiënten met solitaire CMN (I-III) kunnen voor controle bij de dermatoloog in het dichtstbijzijnde ziekenhuis terecht. Vanaf 10cm PAS geldt periodieke controle (van 0-1 jaar 2x/jaar, >2 jaar 0,5-1x/jaar), onder 10cm PAS alleen op indicatie.

Voor de risicogroepen II, III, IV en V geldt daarnaast dat patiënten tenminste éénmalig advies krijgen van de plastisch chirurg in het expertisecentrum, in risicogroep IV wordt verder jaarlijkse controle door de plastisch chirurg geadviseerd in het expertisecentrum. Voor deze risicogroepen geldt verwijzing binnen 1 (als >20cm PAS) tot 3 maanden (als <20cm PAS) na de geboorte, om alle therapeutische opties (incl. curettage) open te houden.

Bij multipale CMN (risicotypen IV+V) is tot de leeftijd van 5 jaar jaarlijkse controle bij de perifere kinderarts aangewezen vanwege het mogelijke risico op neurologische complicaties.

Psycholoog of huidtherapeute kunnen op indicatie worden ingeschakeld in de periferie dan wel het expertisecentrum.

		enkele CMN			multiplete CMN	
		I	II	III	IV	V
		CMN <10cm P.A.S.	CMN 10-20cm P.A.S.	CMN >20cm P.A.S.	CMN >20cm P.A.S. + satellieten	≥3 CMN 1,5-20cm P.A.S.
dermatoloog (of andere hoofdbehandelaar)						
ja/nee?		niet standaard, wel bij verandering of zorgen	periodieke controle	periodieke controle	periodieke controle	periodieke controle
expertisecentrum/ perifeer?		i.p. perifeer	éénmalig in expertisecentrum, ema in periferie*	éénmalig in expertisecentrum, ema in periferie*	blijvend in expertisecentrum	blijvend in expertisecentrum
frequentie?		zo nodig	0-1jaar: 2x/jr >1jaar: 0,5-1x/jr**	0-1jaar: 2x/jr >1jaar: 0,5-1x/jr**	0-1 jaar: 3,6,12 mndn >1 jaar: 1-2x/jr, levenslang	0-1 jaar: 3,6,12 mndn >1 jaar: 1-2x/jr, levenslang
plastisch chirurg***						
ja/nee?		niet standaard, alleen bij chirurgische vraag	voorzichting behandelopties binnen 3 maanden p.n.	voorzichting behandeloptie binnen 1 maand p.n. ****	voorzichting behandelopties binnen 1 maand p.n. ****	voorzichting behandelopties binnen 3 maanden p.n.
expertisecentrum/ perifeer?		i.p. perifeer	perifeer of expertisecentrum (advies in e.c.)	expertisecentrum	expertisecentrum	perifeer of expertisecentrum (advies in e.c.)
frequentie?		zo nodig	tenminste éénmalig advies	tenminste éénmalig advies	naast advies kort na geboorte jaarlijks evaluatie	tenminste éénmalig advies
kinderarts						
ja/nee?		nee, consultatiebureau volstaat			periodieke controle, tot de leeftijd van 5 jaar	
expertisecentrum/ perifeer?		n.v.t.			perifeer	
frequentie?		n.v.t.			1x/jaar	
psycholoog						
of en waar?		op indicatie, kan in periferie of in expertisecentrum				
huidtherapeute						
of en waar?		op indicatie, kan in periferie				
neuroloog, patholoog, radioloog, oncoloog						
of en waar?		op indicatie (bij complicaties), meestal in expertisecentrum				
* tenzij lastige lokalisatie/aspect, dan eventueel expertisecentrum ** afhankelijk van klinisch beeld (eigen inzicht behandelaar of levenslange follow-up nodig is *** indien een CMN zich op een lastige lokalisatie bevindt (zoals gelaat, behaarde hoofd, genitaalstreek etc.) schuift een patiënt een klasse omhoog qua chirurgische complexiteit **** snelle verwijzing is nodig om alle behandelopties open te houden (bv. curettage kan alleen op zeer jonge leeftijd worden verricht); p.n. = post natum						

Voorlichting en zelfmanagement

Goede voorlichting aan patiënten/ouders met CMN is belangrijk om hen meer 'in the lead' te laten zijn ten aanzien van het beloop van de aandoening, een deel van de zorgen weg te kunnen nemen en vroegsignalering van complicaties mogelijk te maken.

Artsen dienen aan patiënten/ouders tenminste voorlichting te geven over de volgende zaken:

1. Risico op en herkennen van complicaties (incl. zelfonderzoek, frequentie 1x/maand)
2. Therapeutische opties en overwegingen
3. Kenmerken en verzorging van de naevushuid
4. Support, informatie en contact

Zie ook de richtlijn en www.huidhuis.nl/huidaandoening/moedervlek-aangeboren

Aanbevelingen uit deze richtlijn

H1. Achtergrond

Definities

Congenitale melanocytair naevi (CMN) zijn benigne melanocytair proliferaties die aanwezig zijn bij de geboorte of verschijnen in de eerste levensweken tot en met de leeftijd van 3 maanden. Ze kunnen al dan niet samengaan met satellietnaevi (kleinere naevi verspreid over het lichaam) die nog in de loop van de eerste levensjaren kunnen verschijnen. De meeste satellietnaevi zullen op de leeftijd van één jaar zichtbaar zijn, de werkgroep hanteert daarom verschijnen tot één jaar als afkappunt.

Bij de beschrijvingen in deze richtlijn zijn CMN ingedeeld in grootte volgens de classificatie van Krengel et al [Krengel 2013], naar verwachte grootte op volwassen leeftijd ('projected adult size', 'PAS') [zie ook H3]:

- kleine CMN <1,5 cm PAS
- middelgrote CMN 1,5-20 cm PAS
- grote CMN >20-40 cm PAS
- reuze CMN >40 cm PAS

Indien in de richtlijn wordt gesproken over kleinere CMN wordt CMN <20cm PAS bedoeld, bij grotere CMN van >20cm PAS. Een exactere indeling is dan vaak niet te geven, omdat in de literatuur verschillende classificaties en afkappunten voor grootte zijn gehanteerd.

CMN kunnen volgens de volgende verdeling voorkomen:

1. Solitair (één enkele laesie)
2. Een (grotere) 'moedernaevus', gepaard gaand met satellietnaevi
3. Multipiele (≥3) middelgrote CMN (1,5~20cm PAS) verspreid over het lichaam, zónder duidelijke moedernaevus. Deze kunnen al dan niet samengaan met kleine CMN (<1,5cm PAS). In de richtlijn wordt dit fenotype veelal aangeduid als 'multipiele kleinere CMN'

Bij CMN kan de overmatige aanwezigheid van naevuscellen in de huid ook in het centraal zenuwstelsel voorkomen, omdat in het embryo beide zich uit het ectoderm ontwikkelen. Bij symptomatische betrokkenheid van zowel huid als zenuwstelsel spreekt men van neurocutane melanocytose of neurocutane melanose (NCM).

Klinisch beeld

CMN zijn vaak groter dan verworven naevi en hebben een meer heterogene morfologie, met vaak donkerdere en wisselende pigmentatie, hypertrichose en soms een verdikt en/of gerimpeld oppervlak. Met name in grotere CMN kunnen tevens noduli (dermaal of subcutaan) in de CMN voorkomen.

CMN veranderen met de leeftijd, met name in de eerste levensjaren. CMN groeien mee met de huid, in elke lichaamsregio (hoofd, romp+armen, benen) volgens een andere groeifactor (1,7~3,4).

In grotere CMN kunnen o.a. proliferatieve noduli (PN's) aanwezig zijn of ontstaan. Bij PN's is het onderscheid met melanoom lastig.

Pathogenese

Een enkele postzygotische somatische mutatie in NRAS of BRAF kan aanleiding geven tot CMN. De timing van deze mutatie speelt een rol bij de uitgebreidheid van CMN, zowel cutaan als extracutaan (centraal zenuwstelsel). Hoe vroeger de mutatie in de embryogenese, hoe uitgebreider het beeld.

H2. Risico op melanoom en neurocutane melanocytose (NCM)

Melanoom

Klinisch beeld

Cutane melanomen in CMN presenteren zich overwegend als hyper- of hypopigmentatie, een papel of nodus en soms ulceratie. Beperkte data in de literatuur suggereren dat melanomen in kleinere CMN (<20 cm PAS) vaker oppervlakkig ontstaan, en in grotere CMN vaker dieper in de huid, en vaker nodulair zijn.

Bij melanomen in CMN geldt (net als bij de novo melanomen) dat deze snel kunnen groeien en zich snel in het lichaam kunnen verspreiden.

Voor symptomen van primair melanoom in het centraal zenuwstelsel wordt verwezen naar par. 2.2.1

Melanoom in CMN treedt in grotere CMN (>20cm PAS) veelal reeds op de kinderleeftijd op, echter volwassenen zijn in studies ondervertegenwoordigd.

Hoogte van het risico

Hoewel het hebben van een CMN een precursor is voor het mogelijk ontwikkelen van melanoom, lijkt het risico hierop ten opzichte van de algehele bevolking niet of nauwelijks verhoogd (<1%), tenzij het een grotere CMN betreft (>20cm PAS, 2~3% risico). De meeste melanomen (cutaan en in centraal zenuwstelsel) lijken op te treden in/bij reuze CMN (>40cm PAS), in deze groep stijgt het risico.

Op basis van één studie lijkt het melanoomrisico in kinderen met CMN >60cm PAS $\pm 14\%$ te zijn (zowel cutaan als extracutaan melanoom, cutaan max. 10%), en lijkt laag in kleinere CMN (geen melanoom na ± 9 jaar follow-up in CMN <60cm PAS). Bij het fenotype met meerdere kleinere CMN is het melanoomrisico in deze studie $\pm 8\%$ (extracutaan melanoom) [Kinsler 2009]. Deze getallen dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, ze zijn slechts op één studie en een klein aantal patiënten gebaseerd.

Het ontbreekt in de literatuur aan cohortstudies in alle leeftijden (ook volwassenen) en alle groottes (ook kleinere) van CMN. Bovendien is de follow-up duur vaak kort en de sample size mogelijk te klein voor het optreden van de uitkomstmaat melanoom. Meer en grotere prospectieve studies, met gestandaardiseerde classificatie van grootte, zijn nodig.

Prognostische factoren

Een duidelijke prognostische factor voor het ontwikkelen van cutaan melanoom in CMN is grootte (>20/>40cm PAS), en daarmee samenhangend de aanwezigheid van satellietnaevi. Melanomen in CMN worden het vaakst gevonden op de romp.

In het algemeen geldt hoe groter de CMN hoe hoger het risico op cutaan melanoom, ze treden met name op in reuze CMN (>40cm PAS). Een exact afkappunt vanaf welke grootte het risico verhoogd is is niet bekend, mede vanwege het eerder ontbreken van een gestandaardiseerde classificatie voor grootte.

Voor de prognostische factoren t.a.v. een melanoom in het centraal zenuwstelsel zie par. 2.2.3 (neurocutane melanocytose)

Neurocutane melanocytose

De werkgroep spreekt in de richtlijn van neurocutane melanocytose (NCM) indien er klinische neurologische symptomen zijn, en deze veroorzaakt worden door intracraniële of intraspinale lokalisatie van melanocytaire celpartijen.

Klinisch beeld

Patiënten met CMN kunnen tevens melanocytair deposities in het centraal zenuwstelsel hebben, die al dan niet symptomen kunnen geven (neurocutane melanocytose), en al dan niet kunnen leiden tot ernstige complicaties. Ernstige complicaties bij NCM zijn progressieve leptomeningeale melanocytose en primair melanoom in het centraal zenuwstelsel.

Het beloop van NCM kan mild zijn en blijven maar kan ook tot progressieve neurologische ziekte leiden, in het laatste geval vaak met fataal beloop. Het is van groot belang om neurologische symptomen vroeg op het spoor te komen, om tijdig het juiste beleid te kunnen instellen (zie par. 4.2.2.7).

Men dient alert te zijn op symptomen van o.a. stagnatie in de ontwikkeling. Alarmsymptomen waarbij spoedverwijzing gebonden is zijn focale neurologische afwijkingen, epilepsie, verhoogde intracraniële druk of ruggenmergcompressie.

Symptomen van NCM kunnen op alle leeftijden ontstaan, maar openbaren zich meestal voor de leeftijd van 5 jaar (het vaakst in de eerste 2 levensjaren).

Hoogte van het risico

Het risico op NCM met een ernstig beloop, door progressieve leptomeningeale melanocytose of primair melanoom in het centraal zenuwstelsel lijkt in patiënten met CMN >20cm PAS rond de 2% te liggen. In patiënten met uitgebreidere CMN (>40cm PAS, meerdere kleinere) ligt dit risico hoger, een getal is op basis van de huidige literatuur niet te geven.

Patiënten kunnen tevens neurologische symptomen ontwikkelen zonder ernstig beloop. De hoogte van het risico hierop is op basis van de huidige literatuur lastig vast te stellen.

Prognostische factoren

Patiënten at risk voor neurocutane melanocytose of extracutaan melanoom zijn met name:

1. Patiënten met een grotere CMN (>20 cm PAS) met satellietnaevi, of:
 2. Patiënten met ≥ 3 middelgrote CMN (1,5–20 cm PAS) zonder ‘moedernaevus’, al dan niet samengaand met multiple kleinere CMN (<1,5cm PAS)
- Deze risicofenotypen kunnen pathogenetisch worden verklaard.

Overig

In grotere CMN zijn er sporadisch andere maligne associaties beschreven, waarvan rhabdomyosarcoom de meest voorkomende is. Het is daarom van belang bij onverklaarbare veranderingen of symptomen alert te zijn op mogelijke andere complicaties.

H3. Classificatie

Gestandaardiseerde classificatie is van belang voor het kunnen bepalen van prognostische factoren en resultaten van behandeling, en daarmee van belang in het bepalen van beleid en voorlichting bij de individuele patiënt. De werkgroep beveelt aan aan te sluiten bij de internationaal voorgestelde cutane classificatie van Krengel et al. [Krengel 2013 JAAD, www.nevus.org/CMN-classification]. Deze is gemakkelijk toe te passen in de spreekkamer, men heeft hierbij alleen een meetlint nodig.

De werkgroep beveelt aan elke patiënt met CMN éénmalig te classificeren volgens deze classificering, waarbij moet worden uitgegaan van de **onbehandelde** status en het aantal satellietnaevi in het eerste levensjaar (indien bekend). Alleen bij duidelijke morfologische veranderingen (spontaan, niet door behandeling) dient de classificatie hier tussentijds op te worden aangepast. Deze verandering dient bij de classificatie te worden vermeld.

Voor de classificering van CMN kan men het formulier in bijlage 8 invullen en vervolgens inscannen in het dossier. Een voorbeeld van het vervolgens noteren van de volledige classificatie in de status:
“Krengel 2013 classificatie: onbehandelde status, leeftijd 1 jaar: L1, heup+bovenbeen, S1, C0, R1, H1, N0.”
Daarnaast noteert men maximale diameter van de CMN in lengte en breedte in centimeters, bijvoorbeeld: “maximale afmeting 12x10cm”

H4. Diagnostiek

Stellen van de diagnose CMN

De diagnose CMN wordt gesteld op basis van anamnese (aanwezigheid bij of in eerste 3 maanden na de geboorte) aangevuld met lichamelijk onderzoek (grootte, typische klinische kenmerken). Dermatoscopie en biopsie dragen niet bij aan het stellen van de diagnose CMN.

Bij een melanocytair naevus van >1,5cm grootste diameter bij een kind of >3cm bij een volwassene kan men ervanuit gaan dat deze congenitaal is.

Follow-up van CMN

CMN zijn door de morfologie en natuurlijk beloop lastig te vervolgen op maligne degeneratie vanwege de evolutie die ook in het natuurlijk beloop optreedt. Belangrijkste in de follow-up is alert te zijn op **veranderingen**, elke verandering is verdacht totdat het tegendeel is bewezen. Nieuwe laesies, snel groeiende laesies en ulceratie of bloeding verdienen extra alertheid.

Anamnese

Een goede anamnese is essentieel bij het opsporen van veranderingen of symptomen die zouden kunnen wijzen op maligne degeneratie of NCM. Daarnaast is de anamnese van belang bij het inventariseren van zorgen of vragen en om inzicht te verkrijgen in het psychosociaal welbevinden.

Lichamelijk onderzoek

Bij een patiënt met CMN dient de uitgebreidheid en morfologische kenmerken van de CMN laesie(s) in kaart te worden gebracht. Zie hiervoor H3: classificatie.

Een patiënt met CMN dient in de follow-up **in toto** geïnspecteerd te worden op de aanwezigheid van naevi, voor het opsporen van maligne degeneratie in CMN, maar ook extralaesionale of de novo melanomen.

Bij de beoordeling van CMN is, naast een goede inspectie, palpatie aangewezen om ook dieper gelegen aspecten (benigne danwel maligne) op te kunnen sporen. Dit geldt met name bij grotere (>20cm PAS) of niet-maculeuze CMN.

Bij patiënten met grotere CMN (>20 cm PAS) met satellietnaevi verdient het aanbeveling bij de follow-up jaarlijks de lymfeklieren te palperen op lymfadenopathie.

Fotografie

De werkgroep is van mening dat het gebruik van foto's moet worden gestimuleerd als onderdeel van professionele verslaglegging en als screeningsinstrument voor het opsporen van veranderingen, indien er een indicatie is voor follow-up.

Bij het maken van foto's is het wenselijk zowel een overzichtsfoto als detailfoto(s) te maken, en een schaalverdeling mee te fotograferen. Bij grote CMN adviseert de werkgroep gestandaardiseerde fotografische verslaglegging liefst door een medisch fotograaf. Instructies voor de fotograaf zijn te vinden in bijlage 9.

Dermatoscopie

De werkgroep is van mening dat de voorspellende waarde van dermatoscopie ten aanzien van het opsporen van atypische veranderingen in CMN van >1,5cm onvoldoende is voor routinematige toepassing bij CMN. Dermatoscopische kenmerken die bij verworven naevi verdenking geven op een melanoom kunnen wél worden toegepast bij kleine CMN (<1,5cm).

Dermatoscopie is daarnaast wél zinvol voor het bepalen van de meest informatieve plaats voor het nemen van een biopt bij een focale verandering.

Biopsie/excisie verdachte naevi of noduli

De werkgroep adviseert bij focale en suspecte veranderingen in een CMN een of meerdere biopten voor histologisch onderzoek af te nemen. Vanwege een risico op melanoom wordt bij kleine CMN een diagnostische excisie geadviseerd, bij CMN die te groot zijn om in één keer te excideren adviseert de werkgroep een **incisiebipt** boven een stansbipt, van de focale verandering. Hierbij dient het meest afwijkende deel in toto te worden verwijderd.

Bij de histopathologische aanvraag van een bipt uit CMN is het **essentieel** de patholoog volledig te informeren over de volgende items:

- Betreft een congenitale naevus
- De plaats van de biopsie
- Directe aanleiding voor het nemen van het bipt
- Beschrijving van het dermatoscopische beeld

Bovenstaande is van essentieel belang gezien de moeilijkheidsgraad van het beoordelen van deze laesies. Tevens is het gewenst een foto bij te voegen met daarop welk deel geëxcideerd is, én een foto van het dermatoscopisch beeld van het verdachte deel (morfologische informatie).

De werkgroep adviseert bij een nieuw ontstane of veranderende nodus de patiënt binnen 2 weken te zien. In principe geldt altijd diagnostische excisie van de nodus, omdat het onderscheid tussen een benigne en maligne nodus klinisch niet is te maken. Alléén bij patiënten met reuze CMN (>40cm PAS) die bekend meerdere benigne proliferatieve noduli hebben kan soms na uitgebreide beoordeling en alleen onder strikte voorwaarden nog 4 weken worden afgewacht.

De werkgroep is van mening dat biopten uit CMN door een reguliere patholoog kunnen worden beoordeeld. Bij resterende twijfel over atypie (clinicus en/of patholoog) dient het bipt te worden medebeoordeeld door een patholoog met speciale expertise op dit terrein, al dan niet na bespreking in een regionaal melanoompanel.

Echografie (+punctie/excisie) lymfeklieren

Bij lymfadenopathie is aanvullend onderzoek met behulp van echografie aangewezen. Bij afwijkende lymfeklier(en) dient histologisch materiaal te worden verkregen, hierbij volgt men de richtlijn melanoom.

MRI hersenen/ruggenmerg

Indien een patiënt met CMN géén neurologische symptomen heeft is een screenend MRI-onderzoek niet aangewezen.

De werkgroep adviseert bij patiënten met enige aanwijzing voor het bestaan of ontwikkelen van neurologische symptomen laagdrempelig een MRI van hersenen én ruggenmerg, inclusief series met contrasttoediening.

Bij ernstige neurologische klachten zoals tekenen van epilepsie, hersenzenuwuitval, verhoogde intracraniele druk of van ruggenmergcompressie dienen patiënten met spoed naar een kinderneurologisch centrum te worden doorverwezen.

De MRI-beelden dienen te worden beoordeeld in een expertisecentrum, in de context van de aandoening door een neuroradioloog/neuroloog die bekend is met NCM.

H5. Behandeling

Wel/niet behandelen?

Bij een **verdenking op een melanoom** in CMN (bij atypisch aspect of verandering) dient de laesie (tenminste het verdachte deel) **altijd** te worden verwijderd, zo spoedig mogelijk.

De werkgroep is van mening dat bij een **benigne ogende CMN** profylactische verwijdering in principe **niet** is aangewezen, dit geldt voor CMN van alle groottes. Indicaties om wel te verwijderen zijn bijv. een moeilijk te vervolgen aspect of op cosmetische indicatie. Hierbij dienen o.a. verwacht cosmetisch resultaat en risico's van de ingreep te worden afgewogen.

Invasieve behandelingen

'Full thickness' behandeling

Op basis van de huidige literatuur (onvoldoende gegevens) kan geen wetenschappelijke uitspraak worden gedaan over het cosmetisch resultaat en het risico op complicaties van de verschillende technieken van excisie en reconstructie. In het algemeen is te verwachten dat een primaire sluiting of een rotatie lap (na bijv. 'tissue expansion') een beter cosmetisch resultaat zal geven dan bij het plaatsen van een huidtransplantatie.

De werkgroep acht het van belang dat de mogelijk complexe ingrepen worden verricht door chirurgen met ervaring in de kinder plastische chirurgie.

Geen enkele van de huidige chirurgische technieken is geschikt voor alle CMN. Welke techniek van sluiting wordt toegepast is in grote mate afhankelijk van:

- grootte van de CMN
- lokalisatie van de CMN
- ervaring van de chirurg

(Seriële) excisie met primaire sluiting heeft in principe de voorkeur bij het verwijderen van CMN, mits de grootte en lokalisatie dit toelaten. Bij grotere CMN en specifieke lokalisaties geeft een combinatie van reconstructietechnieken een beter resultaat.

'Partial thickness' behandeling

De werkgroep is van mening dat in alleen ervaren handen de toepassing van dermabrasie en curettage kan worden overwogen in grotere CMN, zich niet bevindend op het behaarde hoofd. Het cosmetisch resultaat van deze technieken wordt beïnvloed door de repigmentatie die bij vrijwel iedereen optreedt. Van belang is zich te realiseren dat met deze technieken een groot wondoppervlak wordt gecreëerd, en dat het postoperatieve beloop intens is (o.a. pijn, risico op infectie).

De werkgroep adviseert als voorkeursleeftijd voor de toepassing van curettage de leeftijd van 1-3 maanden na de geboorte. Curettage op latere leeftijd is wellicht mogelijk maar is op basis van praktijkervaring beduidend lastiger en geeft daarmee cosmetisch minder goed resultaat.

De werkgroep heeft geen voorkeur als leeftijd voor de toepassing van dermabrasie, tenzij dermabrasie als vervanging van curettage wordt gezien (dan ook de leeftijd van 1-3 maanden).

Na toepassing van deze technieken is nauwe follow-up postoperatief essentieel voor het bereiken en behouden van optimale wondcondities, en op de langere termijn vanwege een blijvend risico op melanoom.

De werkgroep acht een vermeend verhoogd maligniteitsrisico mogelijk geïnduceerd door laserbehandeling van CMN niet bewezen. Frequentie herhaling van laserbehandelingen van CMN acht de werkgroep echter niet wenselijk.

Hoewel de resultaten van lasertherapie bij CMN wisselend en lastig te voorspellen zijn, is de werkgroep van mening dat in de handen van een ervaren expert lasertherapie effectief en veilig kan worden toegepast bij CMN op cosmetisch kwetsbare lokalisaties, of bij CMN die te groot zijn om met excisie te verwijderen.

Ter behandeling van (donkere) hypertrichosis kan lasertherapie of 'Intense Pulsed Light' therapie een oplossing bieden.

Na toepassing van deze technieken is nauwe follow-up postoperatief essentieel voor het bereiken en behouden van optimale wondcondities, en op de langere termijn vanwege een blijvend risico op melanoom.

Bij voorkeur wordt behandeling met superficiële technieken toegepast binnen landelijk onderzoek, gecoördineerd vanuit een expertisecentrum.

Leidraad behandeling

De werkgroep is van mening dat indien er een indicatie bestaat voor behandeling in principe excisie (evt met reconstructie) de voorkeur heeft. Pas in tweede instantie dient 'partial thickness' behandeling te worden overwogen, indien excisie niet mogelijk of niet wenselijk is.

Het advies van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie luidt: liefst geen electieve ingrepen voor de leeftijd van 3 jaar. Kleinere CMN kunnen in principe op elke leeftijd behandeld worden, maar voor grotere CMN kan de leeftijd een belangrijke rol spelen (liefst jong). Verwacht resultaat en risico op complicaties dienen goed met de patiënt/ouders te worden doorgesproken. Vroegtijdige voorlichting is van belang voor het openhouden van alle behandelopties.

Na verwijdering met alle chirurgische technieken geldt dat **in uitgebreidere CMN** levenslange follow-up nodig blijft, omdat de verwijdering van alle naevuscellen niet gegarandeerd is (ook bij excisie) en er een (laag) risico blijft bestaan op neurologische complicaties bij CMN. Of hierbij zelfonderzoek kan volstaan of follow-up in een ziekenhuis nodig is is afhankelijk van het risicofenotype (zie follow-up schema in par 7.3.4).

H6. Psychosociale consequenties

Psychosociale belasting

Zorgverleners dienen zich ervan bewust te zijn dat patiënten met CMN een verhoogd risico hebben op psychosociale problematiek (sociale, gedrags-, emotionele problemen). Dit lijkt onafhankelijk te zijn van zichtbaarheid van de aandoening. Ook ouders van patiënten blijken geregeld moeite te hebben met de aandoening bij hun kind.

In kaart brengen psychosociale belasting

Het is van belang alert te zijn op mogelijke psychosociale problematiek bij patiënten en/of ouders. Men kan dit inventariseren aan de hand van korte screenende vragen, bijvoorbeeld uit de CDLQI, DLQI of FDLQI [zie bijlage 10].

Generieke of dermatologie-specifieke kwaliteit van leven vragenlijsten kunnen worden ingezet (dan liefst herhaald) om maat en getal te geven aan de impact van de aandoening, maar de werkgroep beveelt deze niet standaard aan voor de dagelijkse praktijk.

Interventie

Verwijzing voor psychologische counseling bij een psycholoog dient laagdrempelig te worden overwogen bij patiënten/ouders bij wie er sprake is van verminderd psychosociaal welbevinden, voor het aanleren van copingsmechanismen. Bij kinderen dient dit een kinderpsycholoog te zijn.

Ook kunnen lotgenotencontact (via patiëntenvereniging NNN) en voorlichtingmateriaal (folders Stichting Eigen Gezicht) ondersteunen in het leren omgaan met het hebben van een CMN. Alle patiënten en ouders dienen te worden geïnformeerd over het bestaan van de patientenvereniging.

H7. Organisatie van zorg

Indeling in risicoklassen

De werkgroep heeft o.a. ten aanzien van het risico op complicaties (melanoom, neurocutane melanose) een indeling gemaakt in solitaire vs. multipele CMN (CMN >20cm PAS met satellietnaevi of alleen ≥3 middelgrote laesies al dan niet met multipele kleine laesies). Patiënten met multipele CMN hebben uitgebreidere zorg nodig.

Beleid ten aanzien van follow-up

Patiënten met multipele CMN (CMN >20cm PAS met satellietnaevi of ≥3 CMN 1,5-20cm PAS) dienen tenminste jaarlijks te worden gezien in een expertisecentrum. Aanvullende zorg of controles tussendoor kunnen ook dichtbij huis. Patiënten met solitaire CMN kunnen indien geïndiceerd in de periferie gevolgd worden.

Bij alle patiënten met chirurgisch complexe CMN (arbitraire indeling >10cm PAS, maar bij lastige lokalisatie evt kleiner) wordt tenminste éénmalig voorlichting over behandeling in een expertisecentrum geadviseerd.

De expertisecentra zijn bekend bij de patiëntenvereniging Nevus Netwerk Nederland (NNN)

In de zorg voor patiënten met CMN is de dermatoloog veelal de hoofdbehandelaar en adviseert de plastisch chirurg ten aanzien van de behandelopties.

Aandachtspunten bij de reguliere follow-up (anamnese, lichamelijk onderzoek, classificatie) zijn samengebracht in fig. 12.

Bij patiënten met multipale CMN wordt jaarlijkse neurologische follow-up door een perifere kinderarts geadviseerd om de ontwikkeling van het kind goed in de gaten te houden. Dit wordt standaard geadviseerd tot de leeftijd van 5 jaar. Bij problemen contacteert de kinderarts de kinderneuroloog in een expertisecentrum.

De werkgroep heeft een follow-up schema opgesteld voor de standaard zorg voor de patiënt met CMN per risicoklasse, te vinden in fig. 13 (welk specialisme, in welke frequentie, in expertisecentrum of perifeer).

H8. Voorlichting en zelfmanagement

Het is van belang aan patiënten/ouders met CMN goede voorlichting te geven over de aandoening. Belangrijke redenen zijn om patiënten/ouders meer 'in the lead' te laten zijn ten aanzien van het beloop van de aandoening en een deel van de zorgen weg te kunnen nemen. Daarnaast is goede voorlichting essentieel om patiënten/ouders actief bij de follow up te betrekken en zo vroegsignalering van complicaties mogelijk te maken.

Voorlichting

Artsen dienen tenminste voorlichting te geven over de volgende zaken:

1. risico op en herkennen van complicaties (incl. zelfonderzoek)
2. therapeutische opties en overwegingen
3. kenmerken en verzorging van de naevushuid
4. support, informatie en contact

Regelmatig zelf-onderzoek van de naevus/naevi wordt geadviseerd om eventuele veranderingen tijdig op te sporen. De werkgroep adviseert een frequentie van **1x per maand**. Het maken van foto's kan ondersteunend zijn bij het opsporen van veranderingen in de tijd. Instructies voor zelfonderzoek zijn te vinden in bijlage 11. De arts instrueert patiënten/ouders bij veranderingen in de naevus of andere zorgwekkende symptomen (bijvoorbeeld neurologisch) contact op te nemen met de arts.

Zelfmanagement

Adviezen voor zelfmanagement, zoals bv. hoe om te gaan met de droge naevushuid of beharing, zijn te vinden in tabel 10.

H1. Achtergrond

1.1. Definities

Congenitale melanocytair naevi (CMN) zijn benigne melanocytair proliferaties die aanwezig zijn bij de geboorte of verschijnen in de eerste levensweken tot en met de leeftijd van 3 maanden. Ze kunnen al dan niet samengaan met satellietnaevi (kleinere naevi verspreid over het lichaam) die nog in de loop van de eerste levensjaren kunnen verschijnen. De meeste satellietnaevi zullen op de leeftijd van één jaar zichtbaar zijn, de werkgroep hanteert daarom verschijnen tot één jaar als afkappunt.

Bij de beschrijvingen in deze richtlijn zijn CMN ingedeeld in grootte volgens de classificatie van Krengel et al [Krengel 2013], naar verwachte grootte op volwassen leeftijd ('projected adult size', 'PAS') [zie ook H3]:

- kleine CMN <1,5 cm PAS
- middelgrote CMN 1,5-20 cm PAS
- grote CMN >20-40 cm PAS
- reuze CMN >40 cm PAS

Indien in de richtlijn wordt gesproken over kleinere CMN wordt CMN <20cm PAS bedoeld, bij grotere CMN van >20cm PAS. Een exactere indeling is dan vaak niet te geven, omdat in de literatuur verschillende classificaties en afkappunten voor grootte zijn gehanteerd.

CMN kunnen volgens de volgende verdeling voorkomen:

1. Solitair (één enkele laesie)
2. Een (grotere) 'moedernaevus', gepaard gaand met satellietnaevi
3. Multipale (≥ 3) middelgrote CMN (1,5-20cm PAS) verspreid over het lichaam, zonder duidelijke

moedernaevus. Deze kunnen al dan niet samengaan met kleine CMN (<1,5 cm PAS). In de richtlijn wordt dit fenotype veelal aangeduid als 'multipele kleinere CMN'

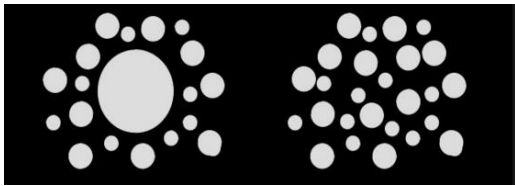


Fig. 3: CMN fenotypen bij uitgebreidere CMN: links. satellietnaevi bij 'moedernaevus', rechts. multipel CMN zónder moedernaevus [bron: oral presentation dr. V. Kinsler]

Bij CMN kan de overmatige aanwezigheid van naevuscellen in de huid ook in het centraal zenuwstelsel voorkomen, omdat in het embryo beide zich uit het ectoderm ontwikkelen. Bij symptomatische betrokkenheid van zowel huid als zenuwstelsel spreekt men van neurocutane melanocytose of soms van neurocutane melanose (NCM).

1.2. Klinisch beeld

Presentatie CMN

Congenitale melanocytair naevi zijn vaak groter dan verworven naevi en hebben een meer heterogene morfologie, met vaak ook sterkere beharing en donkerdere pigmentatie [Lyon 2010]. De meest voorkomende CMN zijn solitair, van kleine of middelgrote grootte. Het typische uiterlijk is een (wisselend) gepigmenteerde bruine plaque, rond tot ovaal van vorm, met goed gedefinieerde randen [Alikhan 2012].

Het uiterlijk van CMN kan sterk variëren, zowel intra- als interindividueel. Er is een spreiding in grootte, aantal en lokalisatie (primaire kenmerken), daarnaast kan de morfologie van CMN sterk variëren qua vorm, begrenzing, kleur, aspect/textuur en beharing (secundaire kenmerken). [Lyon 2010].

Primaire kenmerken

- **Grootte:** De grootte van een CMN kan enorm variëren, van enkele millimeters tot een reuze CMN die grote delen van het lichaam bedekt. Ook satellietnaevi kunnen van kleine en middelgrote grootte zijn. Hoe groter de naevus hoe zeldzamer. Grootte is een belangrijk kenmerk bij de classificatie van CMN.
- **Aantal:** CMN kunnen solitair voorkomen als enkele laesie, maar ook multipel. Multipel laesies kunnen elkaar ook soms overlappen (conflueren). Ongeveer 3% van de patiënten heeft meerdere CMN [Alikhan 2012]. Het aantal satellietnaevi kan enorm variëren, van enkele tot incidenteel wel >200. Vaak geldt hoe groter de CMN, hoe meer satellietnaevi, maar dit is geen 1 op 1 verband [Ruiz-Maldonado 1992]. Ongeveer 75% van de patiënten met een grotere CMN heeft satellietnaevi.
- **Lokalisatie/verdeling over het lichaam:** CMN kunnen op elke locatie op de huid voorkomen, inclusief de behaarde hoofdhuid, voetzolen, handpalmen en nagelapparaat. Ook de mucosa (o.a. mondholte) kan aangedaan zijn. Een speciale en zeldzame vorm en lokalisatie van CMN is de zogenaamde 'divided naevus' ('panda naevus', 'kissing naevus'). Deze bevindt zich meestal op de oogleden (boven- en onderooglid), en heel incidenteel op de geslachtsdelen of tussen de vingers.

Secundaire kenmerken

Tot de secundaire kenmerken behoort het morfologisch spectrum van CMN:

- **Vorm:** CMN zijn meestal rond tot ovaal, met de lange as georiënteerd aan de huidlijnen. Alle vormen zijn echter mogelijk;
- **Begrenzing:** Randen van een CMN kunnen alle verschijningsvormen hebben, van vaag tot scherp, maar wel voornamelijk scherp begrensd;
- **Kleur:** Meestal hebben CMN een bruine tot zwarte kleur, alle bruinschakeringen zijn mogelijk. Soms kan een CMN ook iets roze- of roodkleurig zijn, en tinten grijs en blauw komen ook voor. Kleuren kunnen ook binnen en tussen CMN verschillen. In de eerste levensjaren zijn CMN vaak minder sterk gepigmenteerd (soms lijkend op café-au-lait maculae). CMN kunnen ook 'naevus spilus-like' van karakter zijn ('NSL-variant'). Men spreekt van deze variant bij een café-au-lait macula met daarin een gespikkeld patroon;
- **Aspect/Textuur:** Bij de geboorte zijn CMN vaak maculeus, maar later zijn ze vaker verheven en/of hebben een geplooid (rimpelig) oppervlak;
- **Noduli en papels:** Het oppervlak van een CMN kan bobbelig zijn ('lumpy and bumpy') door dermale noduli of papels, en/of noduli die zich subcutaan bevinden. Uitgebreide en of grotere noduli komen niet vaak voor en worden met name gezien bij reuze CMN, daar komen ze ongeveer bij 19% van de patiënten voor [Ruiz-Maldonado 1992]. Deze noduli zijn dan vaak gelokaliseerd op de rug, billen, genitalia of meer zelden op het hoofd [Krengel 2012b];

- **Beharing/hypertrichose:** CMN <5 cm PAS zijn meestal niet behaard, maar ongeveer 75% van grotere CMN wel. De haarkleur kan alle varianten aannemen, meestal gehyperpigmenteerd, soms hetzelfde als het hoofdhaar van het kind, soms lichter of zelden zelfs zonder pigment (wit/grijs). Ook lagunobeharing kan voorkomen. De haargroei kan zeer dicht zijn, of meer diffuus verspreid over een CMN. Vaak groeien haren in een CMN sneller dan de haren op de rest van het lichaam. CMN op het behaarde hoofd hebben vrijwel altijd hypertrichose [Lyon 2010].

Evolutie

CMN veranderen qua uiterlijk spontaan met toenemen van de leeftijd, met name tijdens de eerste levensjaren. Bij de geboorte zijn CMN vaak maculeus en bruin, de kleur wordt later vaak donkerder bruin. Verder is er regelmatig vorming van terminale haren (bij grotere CMN), op de hoofdhuid is beharing vaak direct bij de geboorte al aanwezig. Ook verschijnen vaak platte of licht verheven, kleine donkerbruine maculae of papels binnen de moederlaesie. De meeste CMN worden verheven en vormen plaques. In oudere CMN worden dan regelmatig verruceuze veranderingen gezien, en een geplooid uiterlijk. Met name in grotere CMN kunnen zich subcutaan ook grote noduli en papels ontwikkelen. Satellietnaevi kunnen aanwezig zijn of in het eerste levensjaar verschijnen of in aantal toenemen. Verder kunnen als secundaire verschijnselen hyperkeratose, erosies en ulceraties ontwikkelen.

Daarentegen kunnen CMN ook juist spontaan lichter worden (**resolutie, regressie**). Resolutie van CMN is vaker partieel dan compleet. Enkele studies suggereren dat resolutie bij 17~35% van de CMN optreedt [Dawson 1996, Kinsler 2009II]. Dit fenomeen van resolutie kan optreden bij CMN van alle typen en groottes, complete regressie wordt vaker gezien bij CMN op het hoofd [Ruiz-Maldonado 1992, Strauss 2008]. Resolutie kan zich presenteren als een geleidelijk lichter worden van de naevus. Soms presenteert resolutie zich met het 'halo fenomeen', het optreden van een gedepigmenteerde halo rond de naevus [Strauss 2008]. Depigmentatie kan gepaard gaan met dermatitis en/of fibrose in of rondom de naevus [Mundinger 2014, Ruiz-Maldonado 2003].

Groei

Een CMN groeit over het algemeen mee met de huid in proportie met het kind, dus bedekt meestal naar verhouding hetzelfde lichaamsoppervlak als bij de geboorte het geval was. De groeifactor waarmee CMN van geboorte tot volwassen leeftijd groeien is afhankelijk van de lichaamsregio [Krengel 2013, Marghoob 1996], zie onderstaande tabel.

Tabel 3: groeifactor CMN per lichaamsregio [Krengel 2013]

Lichaamsregio	Groeifactor vanaf geboorte	Grootte bij geboorte in cm als grote CMN (≥20 cm PAS)
Hoofd	1,7x	≥ 12 cm
Romp + armen	2,8x	≥ 7 cm
Benen	3,4x	≥ 6 cm

Aanbevelingen

CMN zijn vaak groter dan verworven naevi en hebben een meer heterogene morfologie, met vaak donkerdere en wisselende pigmentatie, hypertrichose en soms een verdikt en/of gerimpeld oppervlak. Met name in grotere CMN kunnen tevens noduli (dermaal of subcutaan) in de CMN voorkomen.

CMN veranderen met de leeftijd, met name in de eerste levensjaren. CMN groeien mee met de huid, in elke lichaamsregio (hoofd, romp+armen, benen) volgens een andere groeifactor (1,7~3,4).

1.3. Symptomen

Er is maar weinig bekend over klachten bij CMN, hier is geen goed onderzoek naar gedaan. Empirisch gaat het hebben van (kleinere) CMN in principe niet gepaard met symptomen, als ook niet bij verworven melanocyttaire naevi.

Het hebben van een CMN kan wel gepaard gaan met symptomen, zeker bij grotere CMN:

- **Kwetsbare huid:** de CMN huid is vaak kwetsbaarder dan normale huid, met name bij pasgeborenen. Door wrijving/trauma kan een CMN dus gemakkelijk beschadigen.
- **Droge huid:** een CMN is vaak droger dan normale huid door een verminderde aanleg van talgklieren en/of zweetklieren (laatste is zelden). Soms kan secundair aan de droge huid hyperkeratose/eczeem ontstaan [Rolland 2009].

- **Jeuk:** jeuk kan voorkomen bij (grotere) CMN [Price, personal communication]. Dit treedt mogelijk secundair op aan de droge huid, maar er zijn ook aanwijzingen dat zich in de CMN-huid meer mastcellen bevinden die de jeuk zouden kunnen veroorzaken [Salgado 2014].
- **Ulceratie/bloeding:** in CMN (m.n. in grotere) kunnen erosies of ulceraties optreden, deze kunnen gaan bloeden.
- **Verstoorde zweetregulatie:** In grotere CMN zijn soms de zweetklieren ter plaatse van de naevus minder goed aangelegd/ontwikkeld dan in normale huid, met name wanneer er subcutane noduli aanwezig zijn. Om toch de lichaamswarmte kwijt te kunnen zullen patiënten via de normale huid soms meer transpireren en zal de huid daar vochtig zijn, terwijl de naevushuid eerder droog blijft. Indien patiënten door het verminderde aantal zweetklieren hun warmte niet kwijt kunnen bestaat er (met name op warme dagen) een kans op oververhitting.

1.4. Benigne cutane complicaties

Er kunnen soms benigne cutane complicaties optreden binnen de CMN, met name in grotere. Dit zijn o.a.:

- **Hypotrofie/atrofie:** In de naevushuid kan het voorkomen dat er minder subcutaan vet aanwezig is ter plaatse van de naevus, hierdoor kan de CMN lager komen te liggen dan de omringende huid, of een extremiteit dunner van omvang zijn.
- **Proliferatieve noduli (PN's):** Meestal zijn subcutane noduli in CMN aanwezig vanaf de geboorte dan blijven ze relatief stabiel, maar soms kunnen ze tijdens de kinderjaren ontwikkelen en groeien dan vaak snel (proliferatieve noduli, PN's). Ze kunnen zacht of hard zijn, variërend van enkele millimeters tot een paar centimeter. Klinisch is het onderscheid met melanoom zeer lastig, het is meestal nodig deze PN's te verwijderen om maligniteit uit te sluiten.
- **Plexiforme overgroeiingen:** er kunnen overgroeiingen van naevusweefsel ontstaan, lijkend op plexiforme neurofibromin

Proliferatieve noduli en overgroeiingen lijken voor te komen bij respectievelijk $\pm 20\%$ en 5% van de patiënten met reuze CMN [Ruiz-Maldonado 1992]. Naast bovenstaande zijn andere goedaardige complicaties die kunnen voorkomen o.a. lipoom, hamartoom of cutis verticis gyrata (de laatste bij CMN op het hoofd) [Alikhan 2012].

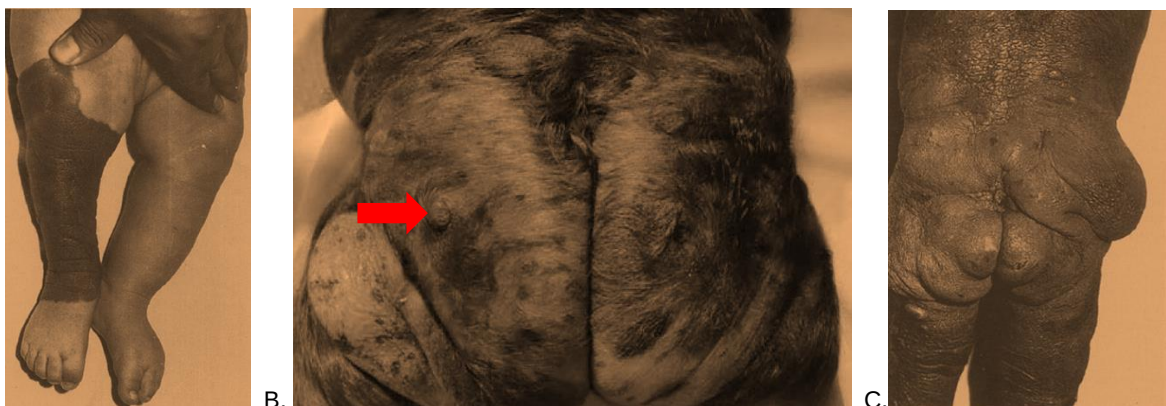


Fig. 4: Benigne complicaties in grotere CMN: A. hypotrofie van een extremiteit **B.** proliferatieve nodus **C.** plexiforme neurofibroom-achtige overgroeiing; [bron: Ruiz-Maldonado 1992 J of Pediatrics, Viana 2014 Ann Bras Dermatol]

Aanbevelingen

In grotere CMN kunnen o.a. proliferatieve noduli (PN's) aanwezig zijn of ontstaan. Bij PN's is het onderscheid met melanoom lastig.

1.5. Differentiaal diagnose

Een congenitale melanocytaire naevus is vrijwel altijd goed te diagnosticeren door de clinicus (zie ook par. 3.1), de differentiaal diagnose is daarmee beperkt.

Op jonge leeftijd kan het soms lastig zijn een CMN van een café-au-lait macula te onderscheiden. De mongolenvlek, naevus van Ota en naevus van Ito kunnen soms iets weg hebben van een CMN, maar bij deze naevi staat de blauwverkleuring duidelijk op de voorgrond. De naevus van Becker kan op een CMN lijken door de hypertrichose, maar is slechts zelden al bij de geboorte aanwezig deze ontstaat meestal pas bij jongvolwassenen. Ook kan het onderscheid met een naevus spilus lastig zijn, daarbij kan een CMN ook 'naevus spilus-like' van

karakter zijn ('NSL'-variant, zie ook par. 1.2). Verder kunnen complexe/plexiforme neurofibromen op jonge leeftijd klinisch vergelijkbaar zijn.

1.6. Epidemiologie

In pasgeborenen varieert de incidentie van CMN van internationale studies van 0,4~2,7%, vrijwel allen van kleine en hoogstens middelgrote grootte [Kanada 2012]. De meeste studies rapporteren een incidentie van kleine CMN rond 1% [Krengel 2008]. Er is één grotere studie (500.000 pasgeborenen) die ook een uitspraak kon doen over de prevalentie van grotere laesies [Castilla 1981]: een ratio van 15:100.000 voor CMN van ≥ 4 cm in diameter en 5:100.000 voor CMN van ≥ 10 cm. Reuze CMN hebben een geschatte incidentie van 1:500.000.

Hamm en Höger publiceerden de volgende getallen als leidraad voor incidentie van [Hamm 2011]:

Tabel 4.: Geschatte incidentie verschillende groottes CMN

Classificatie grootte	Grootte in 'projected adult size'	Geschatte incidentie
Kleine CMN	<1,5cm	1:100
Middelgrote CMN	1,5-20cm	1:1000
Grote CMN	20-40cm	1:20.000
Reuze CMN	>40cm	1:500.000

CMN komen voor bij alle ethniciteiten en elk huidtype. Er zijn aanwijzingen dat (kleine) CMN vaker voorkomen in kinderen met een donkere huid [Kanada 2012, Laude 1996] en in Aziatische kinderen [Shpall 1994]. Andere studies beweren dat de incidentie onafhankelijk is van huidskleur/huidtype of andere factoren gerelateerd aan ethniciteit [Castilla 1981, Krengel 2008].

In klinische studies wordt vaak gerapporteerd dat CMN vaker voorkomen bij vrouwen dan bij mannen. In de grootste populatiestudie is echter geen verschil gevonden [Castilla 1981].

1.7 Pathogenese

Naevi zijn benigne clonale proliferaties van melanocyten. Naevuscellen zijn afkomstig van melanocyten in de neurale lijst, van waaruit ze migreren naar het overliggende ectoderm. Proliferatie, differentiatie en migratie van melanocyten wordt gereguleerd door een complex netwerk van signaalmoleculen. Bij CMN kan alleen de huid zijn aangedaan (zowel epidermis, dermis als het subcutane weefsel kunnen geïnfilteerd zijn met naevuscellen), of ook het centraal zenuwstelsel.

De pathogenese van CMN is nog niet geheel opgehelderd, maar recent zijn wel belangrijke nieuwe inzichten verschenen.

Kinsler et al. onderzochten en vergeleken in patiënten met multipale CMN meerdere weefsels van zowel huid als centraal zenuwstelsel met elkaar [Kinsler 2013]. Bij 80% werd een NRAS-mutatie gevonden, en bleek in dezelfde patiënten dezelfde mutatie aanwezig in meerdere aangedane gebieden van de huid ÉN het centraal zenuwstelsel (zowel melanocytair als niet-melanocytair), terwijl deze afwezig was in de niet-aangedane gebieden en in het bloed. Bovenstaande bevindingen wijzen op:

- **somatisch mosaïcisme**; er is sprake van een lethale mutatie die overleefd door mosaïcisme (theorie van Happle 1987);
- indien er sprake is van zowel betrokkenheid van huid als hersenen, deze mutaties optreden in het zich ontwikkelend **neuro-ectoderm** vroeg in de embryogenese;

Charbel et al. vonden met 'whole-exome sequencing' in grote CMN dat somatische NRAS mutaties voldoende zijn om te zorgen voor melanocytair proliferatie in utero, er werden geen andere mutaties gevonden naast NRAS [Charbel 2014].

De heersende gedachte is nu dat postzygotisch, vroeg in de embryogenese voorlopercellen van melanocyten een enkele somatische mutatie krijgen, resulterend in een mozaïek patroon van melanocyten die de huid en leptomeningen kunnen coloniseren [van Engen-van Grunsven 2014]. Deze ontstaanswijze is voor NRAS aangetoond in een muismodel [Pedersen 2013].

Waarschijnlijk bepaalt '**timing**' van de mutatie voor een belangrijk deel hoe uitgebreid een CMN zich presenteert. Een mutatie vroeg in de embryonale ontwikkeling leidt tot wijde verspreiding van naevuscellen naar de huid (reuze CMN en satellieten of enkel multipale CMN) en ook het centraal zenuwstelsel, structuren die beide uit het ectoderm ontstaan. Een mutatie pas laat in de embryogenese geeft kleinere, alleen cutane CMN, in een omschreven gebied, zonder satellieten [Fernandez 2016, oral communication Kinsler]. Zie ook fig. 5.

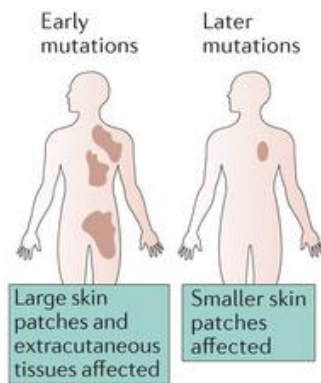


Fig. 5: 'Timing' van de postzygotische somatische mutatie bepaalt het fenotype van CMN [Bron: Fernandez 2016 Nature Reviews]

In de meeste studies zijn **NRAS** (codon 61) of **BRAF** (V600E) mutaties beschreven in CMN. NRAS en BRAF zijn beide onderdeel van de RAS/RAF/MEK/ERK 'pathway', betrokken bij o.a. celgroei, -differentiatie en -overleving. Beide mutaties zijn bekend van melanomen, mogelijk daarom zijn deze ook het meest onderzocht in naevi. Er lijkt een genotype-fenotype correlatie te zijn tussen grootte van CMN en het type mutatie [van Engen-van Grunsven 2014]. Grotere CMN hebben vaker NRAS-mutaties, kleinere naevi zijn minder vaak NRAS gemuteerd en hebben (net als verworven naevi) vaker een BRAF mutatie [Roh 2015]. Van NRAS-mutaties was reeds bekend dat dezelfde mutatie zich in zowel aangedane huid als zenuwweefsel bevindt [Kinsler 2013], dit blijkt ook te gelden voor incidentele BRAF-mutaties in grotere CMN hoewel dit slechts zelden voorkomt [Salgado 2015]. Niet in alle patiënten kan een NRAS of BRAF mutatie worden gevonden. Eerdere studies beschrijven andere mutaties: in MC1R, TP53, GNAQ [Kinsler 2014]. Mogelijk dat deze de expressie van NRAS/BRAF moduleren, of nog een andere rol spelen in de pathogenese. Er zullen meerdere 'pathways' betrokken zijn in de pathogenese van CMN dan nu beschreven of bekend.

Hoe vanuit naevuscellen in de huid en het centraal zenuwstelsel melanoom ontstaat is nog niet opgehelderd. Theoretisch is in CMN een eerste 'hit' reeds aanwezig (BRAF/NRAS mutatie), er is nog een tweede 'hit' nodig voor het ontstaan van melanoom. Daarvoor zijn additionele 'driver' mutaties nodig. Deze theorie is aangetoond voor verworven naevi [Shain 2015]. Welke mutaties dit zijn bij CMN is nog onduidelijk, er wordt o.a. een mogelijke rol toebedacht aan 'Wnt signaling' [Pawlikowski 2015, Shakhova 2012].

In recente studies blijkt in vitro en in muismodellen verder dat de naevuscellen in CMN zowel cutaan als in het centraal zenuwstelsel na de geboorte en tot op latere leeftijd nog verscheidene proliferatieve, klonogene en tumorigene eigenschappen bevatten [Charbel 2015, Basu 2015]. Guégan vergeleken dit tussen middelgrote CMN (1,5–10cm PAS) en grote CMN (20–40cm PAS). De hoeveelheid stamcelachtige cellen lijken per zelfde oppervlakte significant meer aanwezig in grote CMN dan in kleinere CMN [Guégan 2016]. De hypothese hierbij is dat om deze reden in grotere CMN eerder een tweede somatische activatie ('second hit') kan optreden die leidt tot melanoom (of mogelijk proliferatieve leptomeningeale melanocytose). Ook is denkbaar dat repigmentatie en de vorming van proliferatieve noduli hier mogelijk verband mee houden.

Verder onderzoek naar zowel de pathogenese van CMN, als van het ontstaan van melanoom uit CMN is nodig.

Aanbevelingen

Een enkele postzygotische somatische mutatie in NRAS of BRAF kan aanleiding geven tot CMN. De timing van deze mutatie speelt een rol bij de uitgebreidheid van CMN, zowel cutaan als extracutaan (centraal zenuwstelsel). Hoe vroeger de mutatie in de embryogenese, hoe uitgebreider het beeld.

1.8 Histologie

Histologisch gezien is het onderscheid tussen congenitale en verworven naevi lastig, met name met betrekking tot kleine congenitale naevi. Naevi bestaan uit een neoplastische populatie melanocyten, aanwezig in de epidermis en/of dermis. In de epidermis worden veelal nesten en/of lentigineuze verdeelde proliferaties langs het dermo-epidermale grensvlak aangetroffen, terwijl de dermale component vaak bestaat uit nesten en meer verspreid verdeelde cellen, in oppervlakkige delen vaak wat groter en vaker pigment houdend dan in diepere delen [Viana 2013].

In het algemeen kunnen CMN van verworven naevi worden onderscheiden door een grotere omvang en de verspreiding van naevuscellen in diepere lagen van de huid en zelfs de subcutis. Het voorkomen van naevuscellen in talgklieren, zenuwen en bloedvaten diep in de reticulair dermis is vrijwel bewijzend voor congenitale (i.p.v. verworven) naevus [Mark 1973, Rhodes 1985]. Hoewel deze kenmerken aanwezig kunnen zijn

in CMN van alle groottes zijn ze aanzienlijk frequenter in reuze CMN. In grotere CMN reiken naevuscellen bij vrijwel 100% tot in de reticulair dermis, en bij 75% tot in de subcutis [Barnhill 1995]. In kleine naevi zijn deze karakteristieke kenmerken vaak niet aanwezig, deze bevinden zich ook vaak oppervlakkiger [Magana 2015].

Er doet zich een moeilijkheid voor bij het beoordelen van noduli in CMN. Bij geboorte of in het spontane beloop kunnen in CMN proliferatieve noduli (PN's) ontstaan. Het is lastig deze (klinisch en) histopathologisch te onderscheiden van melanomen, hetgeen grote consequenties kan hebben. Beide kunnen zich histologisch presenteren met verhoogde mitotische activiteit, nucleaire atypie en zelfs de aanwezigheid van atypische mitosefiguren en van necrose. Er zijn wel enkele kenmerken die bij benigne PN's vaker lijken voor te komen dan bij melanomen (zoals multifocaliteit) en andersom, maar er zijn geen eenduidige criteria om deze entiteiten van elkaar te onderscheiden [Leech 2004, Yelamos 2015]. De laatste jaren worden moleculaire technieken vaker ingezet om benigne melanocytaire laesies van melanomen te onderscheiden, zoals CGH-array ('comparative genomic hybridization') en FISH ('fluorescence in situ hybridization'). Hierbij geldt in het algemeen dat in PN's vaker complete 'copy number gains en 'losses' van chromosomen worden gezien, terwijl dit in melanomen (soms naast numerieke afwijkingen) vaak meer complexe structurele en partiële afwijkingen zijn [Yelamos 2015, Bastian 2002].

1.9 Familiair voorkomen

CMN ontstaan over het algemeen **sporadisch**, en komen dan bij slechts één lid in de familie voor. Bij grotere CMN is slechts zeer incidenteel familiaire clustering beschreven. In de Nederlandse studie van de Wijn et al. vonden zij bij 1,7% van patiënten met grote of reuze CMN (2/120) familiair voorkomen [de Wijn 2010]. Zij consulteerden tevens diverse internationale 'registries', hier waren destijds geen familiaire gevallen bekend. Kinsler et al. beschrijven in 301 families met CMN van alle groottes bij 25% van de ouders een positieve familie-anamnese voor CMN van eenzelfde grootte bij tweedegraads familieleden [Kinsler 2009 part I]. Het ging hier over het algemeen om kleinere CMN, zonder satellietnaevi.

Op basis van de de pathogenese van CMN, een postzygotische somatische mutatie in utero, is CMN in principe **niet erfelijk**. Dit wordt onderstreept doordat er casus bekend zijn van eenenige tweelingen waarvan slechts één kind is aangedaan [Amir 1982, Cantu 1973, Morganroth 1991].

Referenties

- Alikhan A, Ibrahimi OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):495 e1-17; quiz 512-4.
- Amir J, Metzker A, Nitzan M. Giant pigmented nevus occurring in one identical twin. *Arch Dermatol*. 1982;118(3):188-9.
- Bastian BC, Xiong J, Frieden IJ, Williams ML, Chou P, Busam K, et al. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: differences between nodular proliferations and melanomas. *Am J Pathol*. 2002;161(4):1163-9.
- Basu D, Salgado CM, Bauer BS, Johnson D, Rundell V, Nikiforova M, et al. Nevospheres from neurocutaneous melanocytosis cells show reduced viability when treated with specific inhibitors of NRAS signaling pathway. *Neuro Oncol*. 2016;18(4):528-37.
- Cantu JM, Urrusti J, Hernandez A, Del Castillo V, Macotella-Rutz E. Discordance for giant pigmented nevi in monozygotic twins. *Ann Genet*. 1973;16(4):289-92.
- Castilla EE, da Graca Dutra M, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol*. 1981;104(3):307-15.
- Castilla EE, da Graca Dutra M, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented naevi: II. Risk factors. *Br J Dermatol*. 1981;104(4):421-7.
- Charbel C, Fontaine RH, Kadlub N, Coulomb-L'Hermine A, Rouille T, How-Kit A, et al. Clonogenic cell subpopulations maintain congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*. 2015;135(3):824-33.
- Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, Picard A, Kadlub N, El-Murr N, et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):1067-74.
- Dawson HA, Atherton DJ, Mayou B. A prospective study of congenital melanocytic naevi: progress report and evaluation after 6 years. *Br J Dermatol*. 1996;134(4):617-23.
- de Wijn RS, Zaai LH, Hennekam RC, van der Horst CM. Familial clustering of giant congenital melanocytic nevi. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(6):906-13.
- Fernandez LC, Torres M, Real FX. Somatic mosaicism: on the road to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(1):43-55.
- Guegan S, Kadlub N, Picard A, Rouille T, Charbel C, Coulomb-L'Hermine A, et al. Varying proliferative and clonogenic potential in NRAS-mutated congenital melanocytic nevi according to size. *Exp Dermatol*. 2016.
- Hamm H, Hoyer PH. Skin tumors in childhood. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(20):347-53.

- Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr*. 2012;161(2):240-5.
- Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for Congenital Melanocytic Naevi: prospective study 1988-2007. Part 2--Evaluation of treatments. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):387-92.
- Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol*. 2009;160(1):143-50.
- Kinsler VA, Thomas AC, Ishida M, Bulstrode NW, Loughlin S, Hing S, et al. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2229-36.
- Kinsler VA. An update on congenital melanocytic naevi in children. *Nederlands Tijdschrift Dermatologie en Venereologie*. 2014(8).
- Kinsler VA. Spinoza lecture: Congenital melanocytic nevi. In: Academic Medical Center Amsterdam, 2015 Okt. (oral communication)
- Krengel S, Breuninger H, Hauschild A, Hoyer P, Merl V, Hamm H. Installation of a network for patients with congenital melanocytic nevi in German-speaking countries. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(3):204-8.
- Krengel S, Marghoob AA. Current management approaches for congenital melanocytic nevi. *Dermatol Clin*. 2012;30(3):377-87.
- Krengel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):441-51.
- Laude TA. Skin disorders in black children. *Curr Opin Pediatr*. 1996;8(4):381-5.
- Leech SN, Bell H, Leonard N, Jones SL, Geurin D, McKee PH, et al. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules: a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):83-8.
- Lyon VB. Congenital melanocytic nevi. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57(5):1155-76.
- Magana M, Sanchez-Romero E, Magana P, Beck-Magana A, Magana-Lozano M. Congenital melanocytic nevus: two clinicopathological forms. *Am J Dermatopathol*. 2015;37(1):31-7.
- Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, Orlow SJ, Nossia R, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol*. 1996;132(2):170-5.
- Mark GJ, Mihm MC, Liteplo MG, Reed RJ, Clark WH. Congenital melanocytic nevi of the small and garment type. Clinical, histologic, and ultrastructural studies. *Hum Pathol*. 1973;4(3):395-418.
- Morganroth GS, Taylor RS, Izenberg PH. Congenital giant pigmented nevus presenting in one identical twin. *Cutis*. 1991;48(1):53-5.
- Mundinger GS. Images in clinical medicine. Halo phenomenon. *N Engl J Med*. 2014;370(3):262.
- Pawlikowski JS, Brock C, Chen SC, Al-Olabi L, Nixon C, McGregor F, et al. Acute Inhibition of MEK Suppresses Congenital Melanocytic Nevus Syndrome in a Murine Model Driven by Activated NRAS and Wnt Signaling. *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2902.
- Pedersen M, Kusters-Vandeveld HV, Viros A, Groenen PJ, Sanchez-Laorden B, Gilhuis JH, et al. Primary melanoma of the CNS in children is driven by congenital expression of oncogenic NRAS in melanocytes. *Cancer Discov*. 2013;3(4):458-69.
- Price H. Oral presentation about results of a survey about itch in CMN. In: 2013 Large Nevus Expert Meeting Marseille. (oral communication)
- Rhodes AR, Silverman RA, Harist TJ, Melski JW. A histologic comparison of congenital and acquired nevocytic nevi. *Arch Dermatol*. 1985;121(10):1266-73.
- Roh MR, Eliades P, Gupta S, Tsao H. Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(6):661-72.
- Rolland S, Kokta V, Marcoux D. Meyerson phenomenon in children: observation in five cases of congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(3):292-7.
- Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias L, Ridaura-Sanz C, DurAn-McKinster C, Del Mar Saez De Ocariz Gutierrez M, Tamayo-Sanchez L. Desmoplastic hairless hypopigmented naevus: a variant of giant congenital melanocytic naevus. *Br J Dermatol*. 2003;148(6):1253-7.
- Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Laterza AM, Duran C. Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic, and therapeutic considerations. *J Pediatr*. 1992;120(6):906-11.
- Salgado CM, Basu D, Nikiforova M, Bauer BS, Johnson D, Rundell V, et al. BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18(1):1-9.
- Salgado CM, Silver RB, Bauer BS, Basu D, Schmitt L, Khakoo Y, et al. Skin of patients with large/giant congenital melanocytic nevi shows increased mast cells. *Pediatr Dev Pathol*. 2014;17(3):198-203.
- Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1926-36.
- Shakhova O, Zingg D, Schaefer SM, Hari L, Civenni G, Blunschi J, et al. Sox10 promotes the formation and maintenance of giant congenital naevi and melanoma. *Nat Cell Biol*. 2012;14(8):882-90.
- Shpall S, Frieden I, Chesney M, Newman T. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi in blacks. *Pediatr Dermatol*. 1994;11(3):204-8.

- Strauss RM, Newton Bishop JA. Spontaneous involution of congenital melanocytic nevi of the scalp. J Am Acad Dermatol. 2008;58(3):508-11.
- van Engen-van Grunsven A, Kusters-Vandeveld H, Groenen P, Blokx W. Update on Molecular Pathology of Cutaneous Melanocytic Lesions: What is New in Diagnosis and Molecular Testing for Treatment? Front Med (Lausanne). 2014;31(1):39.
- Viana AC, Gontijo B, Bittencourt FV. Giant congenital melanocytic nevus. An Bras Dermatol. 2013;88(6):863-78.
- Yelamos O, Arva NC, Obregon R, Yazdan P, Wagner A, Guitart J, et al. A comparative study of proliferative nodules and lethal melanomas in congenital nevi from children. Am J Surg Pathol. 2015;39(3):405-15.

H2. Risico op melanoom en neurocutane melanocytose (NCM)

Het hebben van een CMN kan gepaard gaan met benigne proliferaties, zoals proliferatieve noduli (PN's) maar er kunnen ook maligne proliferaties voorkomen. Het mogelijke risico op oncologische complicaties, soms al op jonge leeftijd, geeft veel onrust bij ouders/patiënten met CMN.

Het meest duidelijk vastgesteld is de relatie met cutaan melanoom. Daarnaast kan het hebben van een cutane CMN gepaard gaan met afwijkingen of melanocytose in het centraal zenuwstelsel (neurocutane melanocytose of neurocutane melanose, NCM). Dit is in principe een benigne aandoening, maar kan leiden tot ernstige complicaties (progressieve leptomeningeale melanocytose, melanoom) met een slechte prognose. Tevens zijn ander, meer incidentele, associaties beschreven.

In dit hoofdstuk worden het klinisch beeld en de hoogte van het risico op deze complicaties uiteengezet. Tevens worden prognostische factoren voor deze complicaties onderzocht, m.a.w. welke patiënten hebben een verhoogd risico hierop. Beide zijn van essentieel belang in de voorlichting en follow-up van patiënten met CMN.

2.1 Melanoom

2.1.1 Klinisch beeld

Expert opinion

Het hebben van een CMN is een precursor voor het krijgen van een melanoom, in CMN van alle groottes is melanoom beschreven [Neuhold 2014, Zaal 2005]. Omgekeerd, is een deel van de melanomen geassocieerd met CMN [Williams 1994].

Er is nauwelijks literatuur over het klinisch beeld van melanomen bij CMN. Ook in een recente systematische review met case reports en case series over melanomen met een fataal beloop in kinderen met CMN blijkt nauwelijks klinische informatie voorhanden [Neuhold 2014]. In een zeer recente Amerikaanse studie over melanomen in 'giant' CMN bij volwassenen (definitie onbekend, n=976) werd een gemiddelde Breslow-dikte gevonden van 1,40mm en was ulceratie beschreven bij 9,5% [Turkeltaub 2016]. De 1, 5 en 10-jaars overleving was respectievelijk 97, 85 en 74%, en bij 2,5% waren ten tijde van de diagnose metastasen op afstand aanwezig. In vele 'expert opinion' stukken wordt gemeld dat een cutaan melanoom in CMN zich kan presenteren als hyper- of hypopigmentatie, een papel of nodus en soms ulceratie. In grotere CMN lijken melanomen vaker nodulair van karakter [Alikhan 2012, Marghoob 2002]. De praktijk leert dat melanomen in (m.n. grotere) CMN snel kunnen groeien, en zich snel in het lichaam kunnen verspreiden.

In grotere CMN is het onderscheid tussen een cutaan melanoom in CMN en een benigne proliferatieve nodus (PN) lastig. Het onderscheid is klinisch vrijwel niet te maken, hiervoor is histologisch onderzoek nodig en zelfs dan is de diagnose nog moeilijk en is de uitkomst van het onderzoek soms onzeker [zie ook par. 1.8.].

In 50% presenteert het melanoom in kinderen en adolescenten zich anders dan in volwassenen, voldoet niet aan de standaard ABCD-criteria (asymmetrie, begrenzing, 'colour'/kleurheterogeniteit, diameter). Bij kinderen zijn de meest gescoorde kenmerken van melanomen: amelanose, bloeden, bolvormig, 'colour uniformity' en de novo ontstaan [van Santen 2016, Cordero 2014]. In hoeverre dit ook geldt bij melanomen in CMN is niet bekend (in het cohort van 70 kinderen slechts 3 een (grote) CMN. Net als bij melanomen in volwassenen is wel bij kinderen en CMN het criterium 'evolutie' van toepassing (snelle groei of verandering) [Scope 2016, Cordero 2014].

Melanomen in kleine en middelgrote CMN (<20 cm PAS) ontstaan vaker oppervlakkig, in tegenstelling tot melanomen in grotere CMN die vaker dieper zouden ontstaan [Marghoob 2002]. Data die deze hypothese bewijzen zijn beperkt [Illig 1985, Rhodes 1981, Trozak 1975, Reed 1965]. Een recente prospectieve histopathologische studie laat wel zien dat de naevuscellen bij grote CMN dieper infiltreren (epidermis, dermis,

subcutaan vetweefsel, spier, fascie en diepere structuren) dan kleinere solitaire CMN (dermo-epidermale overgang tot maximaal onderste gedeelte reticulair dermis) [Magana 2015]. Cutane melanomen in grotere CMN kunnen derhalve zeer diep in de huid ontstaan en snel ook tot in het subcutane weefsel doordringen. Om bovenstaande reden is elk melanoom dat ontstaat in CMN, zelfs als deze zich in het vetweefsel, fascie of spier bevindt, toch geacht een cutane oorsprong te hebben [Krengel 2012].

Patiënten met grote CMN kunnen zich soms ook presenteren met gemetastaseerde ziekte zonder dat de primaire tumor kan worden gevonden [Marghoob 2002].

Ook kan bij CMN en NCM een melanoom in het centraal zenuwstelsel ontstaan. Primair melanoom in het centraal zenuwstelsel uit zich vaak als snelle klinische achteruitgang, meestal met symptomen van verhoogde intracraniale druk en/of ruggenmergcompressie (zie ook par. 2.2.1 [Waelchli 2015]).

Melanomen in CMN worden vaak reeds op de kinderleeftijd gedetecteerd. In reviews over melanoomrisico in (m.n. grotere) CMN werd een gemiddelde leeftijd gevonden van 12,6 en 15,5 jaar (mediaan 7 jaar) [Vourc'h Jourdain 2012, Krengel 2006]. Melanomen kunnen al op zeer jonge leeftijd optreden [Neuhold 2014]. Echter: in veel studies zijn alleen kinderen en geen volwassenen geïnccludeerd, dit geeft mogelijk een vertekend beeld. We weten dat melanoom in CMN ook op volwassen leeftijd voorkomt, zowel in kleinere als in grotere CMN [Turkeltaub 2016, Alikhan 2012].

Aanbevelingen

Cutane melanomen in CMN presenteren zich overwegend als hyper- of hypopigmentatie, een papel of nodus en soms ulceratie. Beperkte data in de literatuur suggereren dat melanomen in kleinere CMN (<20 cm PAS) vaker oppervlakkig ontstaan, en in grotere CMN vaker dieper in de huid, en vaker nodulair zijn.

Bij melanomen in CMN geldt (net als bij de novo melanomen) dat deze snel kunnen groeien en zich snel in het lichaam kunnen verspreiden.

Voor symptomen van primair melanoom in het centraal zenuwstelsel wordt verwezen naar par. 2.2.1

Melanoom in CMN treedt in grotere CMN (>20cm PAS) veelal reeds op de kinderleeftijd op, echter volwassenen zijn in studies ondervetegenwoordigd.

2.1.2 Hoogte van het melanoomrisico

>> Uitgangsvraag 1. Wat is de hoogte van het risico op melanoom?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden na een systematische search (zie bijlage 1) 3 systematische reviews geïdentificeerd die het risico op melanoom in CMN hebben onderzocht, 2 alleen in grote CMN [Vourc'h Jourdain 2013, Watt 2004], één in CMN van alle groottes [Krengel 2006]. Zowel Vourc'h Jourdain als Krengel includeerden alleen studies met >20 patiënten. De resultaten van deze reviews en de onderliggende studies zijn samengebracht in de evidencetabel in bijlage 2 en worden hieronder samenvattend beschreven.

Vourc'h Jourdain et al. hanteerden als definitie voor grote CMN >20cm PAS of >2% van het lichaamsoppervlak, en includeerden 14 studies met daarin 2578 patiënten: 6 prospectieve studies [Kinsler 2009I, Kinsler 2009II, Hale 2005, Egan 1998, Dawson 1996, Ruiz-Maldonado 1992] en 8 retrospectieve studies [Warner 2008, Bett 2005, Ka 2005, Foster 2001, Quaba 1986, Arons 1983, Lorentzen 1977, Greeley 1965]. Patiëntenaantallen varieerden van 39 tot 1008 patiënten. Er werden na een gemiddelde follow-up duur van ±10 jaar bij 51 patiënten in totaal 52 melanomen beschreven: een melanoomrisico in grotere CMN van 2%, variërend in de studies van 0–11%. Exacte grootte van de CMN was van 38/52 melanomen bekend: 28 in CMN >40cm, 11 in >60cm en 2 in patiënten met multipole CMN. Van 44 patiënten was de origine bekend: in het merendeel cutaan (n=37, 84%), en in 7 niet-cutaan. Hiervan bevonden zich er 4 in het centraal zenuwstelsel (9%), de overige 3 in retroperitoneum, beenmerg of spier. Ongeveer 50% (22/40) van de patiënten waren ten tijde van publicatie overleden, de rest was nog in leven bij een follow-up duur van 1–47 jaar. Van 11 patiënten waren geen data over overleving bekend. In de eerdere review van Watt et al., met dezelfde definitie voor grotere CM maar met tevens inclusie van kleinere studies (6–265 patiënten) werd een melanoomrisico gevonden van 2,8%, na een gemiddelde follow-up duur van 6,2 jaar.

Krengel et al. hanteerden als extra inclusiecriteria tevens inclusie van patiënten met kleinere CMN en een minimale follow-up duur van 3 jaar. Zij includeerden 6571 patiënten, variërend in de studies van 39 tot 3922,

gevolgd voor een gemiddelde duur van 3–24 jaar. Zij vonden in totaal 49 melanomen bij 46 patiënten (melanoomfrequentie van **0,7%**). De origine was bij driekwart cutaan (33/44), bij 4 patiënten extracutaan en bij 7 met 'unknown primary', met fatale afloop in 50% van de patiënten. Van 1539 patiënten was bekend dat het tenminste grote CMN betrof, bij hen ontwikkelden zich 39 melanomen (**2,5%**). In de groep met CMN van het 'garment type' was dit risico **3,1%** (20/636). Krengel et al. vonden in de studies in kleinere CMN met in totaal ± 4350 patiënten met kleine en middelgrote CMN (gemiddelde follow-up 7–24 jaar) bij 4 patiënten melanoom [Berg 2003, Sahin 1998, Swerdlow 1995].

In de reviews wordt beschreven dat de geïnccludeerde literatuur veelal van lage kwaliteit is. Er is een hoog risico op bias in de meeste studies, met name door selectiebias (verwijscentra, retrospectieve studies). Bovendien is de literatuur zeer heterogeen, o.a. door studie-opzet, leeftijd van patiënten, naevusgrootte en follow-up duur. De naevusgrootte is vaak niet duidelijk omschreven, en er zijn veel verschillende classificaties toegepast.

Meer betrouwbare getallen kunnen worden verkregen uit de meest recente prospectieve studies van betere kwaliteit, tevens geïnccludeerd in (een van) de reviews [Kinsler 2009 I, Hale 2005]. Kinsler et al. vonden na gemiddeld ±9 jaar bij 5/301 patiënten een melanoom (**1,7%**): 2 cutaan, 2 in het CZS en 1 met 'unknown primary', alle patiënten overleden. De melanomen ontstonden in/bij CMN >60cm PAS (n=4) of bij multiële kleinere CMN (n=1 melanoom in CZS). Het risico op melanoom in CMN >20cm PAS is in deze studie **3,3%** (4/122), in >60cm PAS **13,8%** (4/29). In patiënten met enkel multiële kleinere CMN is het risico hier **8,3%** (1/12). Hale et al. vonden na een mediane follow-up duur van ±5 jaar bij 4 van 170 patiënten melanoom (**2,4%**), ook 2 cutaan en 2 in het CZS. De mediane diameter van de CMN in deze patiënten was 50cm PAS (39–89cm). Indien in deze studies alleen de cutane melanomen (of onbekende origine) worden geteld is het risico in de studie van Kinsler in de groep >20cm 1,6–2,5% en in de groep >60cm PAS 6,9–10,3%, en in de studie van Hale (>20cm PAS) 1,2%.

In geen van de reviews is de Nederlandse studie van Zaal et al. meegenomen [Zaal 2005]. Zij berekenden op basis van data uit PALGA (de nationale pathologie database) een 12,2 maal verhoogd risico op melanoom in CMN (alle groottes) ten opzichte van de algehele bevolking (95% CI 9,6-15,3). In patiënten met grotere CMN (>20cm PAS) vonden zij een 'standardized incidence rate' voor melanoom (gedefinieerd als ratio van gevonden en verwachte aantallen in de studepopulatie) van 51,6.

In de reviews werden op basis van data uit (enkele) onderliggende studies ook berekeningen gemaakt. Krengel et al. berekenden in hun review dat vergeleken met de melanoomincidentie in eenzelfde leeftijdsgroep, patiënten met CMN een 465-voudig verhoogd risico hebben op melanoom tijdens de kinderleeftijd of adolescentie. Vourc'h Jourdain et al. berekenden tenslotte een melanoomincidentie van 2,3 per 1000 (100 personen voor 10 jaar gevolgd).

Conclusies

Niveau 3	Het risico op melanoom in patiënten met grote CMN (>20 cm PAS of >2% lichaamsoppervlakte) wordt geschat op ongeveer 2–3%. Dit risico is met name verhoogd in de groep met reuze CMN (>40cm PAS) waar de meeste melanomen in optreden. In de groep met reuze CMN stijgt het risico op melanoom. <i>C Vourc'h Jourdain 2012, Krengel 2006, Watt 2004</i>
Niveau 3	In een prospectieve studie werd een risico op melanoom (cutaan en in het centraal zenuwstelsel) in de groep kinderen met de grootste CMN (>60cm PAS) van 14% gevonden. Het risico op cutaan melanoom in deze groep was 7–10%, op CZS melanoom 4–7%. Tevens hadden kinderen met multiële kleinere CMN een verhoogd risico op CZS melanoom (8%). In patiënten met CMN <60cm PAS werd geen melanoom gevonden. <i>C Kinsler 2009I</i>
Niveau 3	Er is te weinig goed onderzoek verricht naar het risico op melanoom in kleinere CMN (<20cm PAS). Het risico op melanoom lijkt in de groep met kleinere CMN niet verhoogd ten opzichte van het melanoomrisico in de algehele bevolking (<1%). <i>C Krengel 2006</i>
Niveau 3	Het aandeel van melanomen in het centraal zenuwstelsel (CZS) in de hoogte van het risico is onduidelijk. In recente prospectieve studies lijkt dit risico ongeveer even hoog als op cutaan melanoom. In reviews over alle literatuur is dit slechts een klein deel. Dit is van belang bij de interpretatie van de hoogte van het risico. <i>C Vourc'h Jourdain 2012, Krengel 2006 C Kinsler 2009, Hale 2005</i>
Niveau 4	In de studies naar melanoom zijn vaak alleen jonge patiënten geïnccludeerd, voor max. 5–10 jaar gevolgd. Eventuele melanomen in volwassenen worden in deze studies veelal gemist.

Overige overwegingen

Het risico op melanoom blijkt in recente studies lager dan in oudere literatuur [Alihkan 2012]. Hoge maligniteitscijfers lijken gerelateerd aan selectiebias. Krengel et al. hebben in hun review aangetoond dat in de oudere, kleinere (en retrospectieve) studies een significant hoger risico op melanoom wordt beschreven dan in de nieuwere, grotere (en prospectieve) studies [Krengel 2006].

Ook kan er sprake zijn van overrapportage van melanomen door overdiagnostiek. Het diagnosticeren van melanoom is lastig in CMN, en lastig op de kindertijd. In het algemeen treedt bij melanomen in kinderen vaak misdiagnose op. Mogelijk worden uit angst om een melanoom te missen bij onduidelijkheid laesies eerder wel dan niet als melanomen worden geclassificeerd. In Amerika speelt dit duidelijk een rol. In CMN specifiek is daarnaast het onderscheid met benigne proliferatieve noduli vaak lastig. Het feit dat 'slechts' $\pm 50\%$ van de melanomen geïdentificeerd in de reviews een fatale afloop heeft, duidt op mogelijke overdiagnose.

Ook onderrapportage kan voorkomen, door lage patiëntenaantallen, inclusie van veelal jonge patiënten, korte follow-up duur en doordat CZS melanomen niet altijd zijn meegenomen in studies. In hoeverre verwijderen van kleinere CMN het ontwikkelen van melanoom voorkomt (en daarmee mogelijk lager gerapporteerd risico) is onduidelijk.

Grotere, prospectieve studies, met inclusie van alle leeftijden en groottes volgens een gestandaardiseerde classificatie, en vollediger weergave van patiënt- en naevuskenmerken zijn nodig.

Aanbevelingen

Hoewel het hebben van een CMN een precursor is voor het mogelijk ontwikkelen van melanoom, lijkt het risico hierop ten opzichte van de algehele bevolking niet of nauwelijks verhoogd ($<1\%$), tenzij het een grotere CMN betreft ($>20\text{cm PAS}$, $2\sim 3\%$ risico). De meeste melanomen (cutaan en in centraal zenuwstelsel) lijken op te treden in/bij reuze CMN ($>40\text{cm PAS}$), in deze groep stijgt het risico.

Op basis van één studie lijkt het melanoomrisico in kinderen met CMN $>60\text{cm PAS}$ $\pm 14\%$ te zijn (zowel cutaan als extracutaan melanoom, cutaan max. 10%), en lijkt laag in kleinere CMN (geen melanoom na ± 9 jaar follow-up in CMN $<60\text{cm PAS}$). Bij het fenotype met multipale kleinere CMN is het melanoomrisico in deze studie $\pm 8\%$ (extracutaan melanoom) [Kinsler 2009]. Deze getallen dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, ze zijn slechts op één studie en een klein aantal patiënten gebaseerd.

Het ontbreekt in de literatuur aan cohortstudies in alle leeftijden (ook volwassenen) en alle groottes (ook kleinere) van CMN. Bovendien is de follow-up duur vaak kort en de sample size mogelijk te klein voor het optreden van de uitkomstmaat melanoom. Meer en grotere prospectieve studies, met gestandaardiseerde classificatie van grootte, zijn nodig.

2.1.3 Prognostische factoren verhoogd risico op melanoom

>> Uitgangsvraag 2. Welke patiënten met CMN hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van melanoom?

Wetenschappelijke onderbouwing

De onderbouwing is gebaseerd op de systematische reviews waarin alle casus uit de literatuur zijn samengebracht [Neuhof 2014, Vourc'h Jourdain 2012, Krengel 2006] aangevuld met de meest recente prospectieve studies [Kinsler 2009, Hale 2005].

Qua naevuskenmerken is grootte een duidelijke prognostische factor gebleken voor melanoom: hoe groter, hoe hoger het risico op melanoom. Een verhoogd melanoomrisico lijkt met name te bestaan in reuze CMN ($>40\text{cm PAS}$) [zie ook par. 2.1.2]. In de studie van Hale et al. was de mediane diameter van de CMN groter in de patiënten die melanoom ontwikkelden vs. patiënten die geen melanoom ontwikkelden (50 vs. 39cm), in de studie van Kinsler et al. hadden alle patiënten met melanoom een CMN $>60\text{cm PAS}$, en ook in de review van Vourc'h Jourdain het merendeel boven de 40 en 60cm PAS .

Melanomen lijken meestal te ontstaan in patiënten met satellietnaevi, in de review van Vourc'h Jourdain et al. hadden $30/32$ patiënten satellietnaevi (van 20 niet bekend). Hierbij lijkt er een hoger risico te zijn in patiënten met een hoger aantal satellietnaevi [Hale 2005]. Het hebben van satellietnaevi hoort bij een uitgebreidere vorm van CMN, en hangt aldus samen met grootte van de CMN. In de review van Vourc'h Jourdain zijn $2/52$ melanomen ontstaan in patiënten met enkel multipale CMN zonder 'moedernaevus' (van 14 fenotype onbekend): één cutaan, één in het centraal zenuwstelsel. In het verleden is in de literatuur de aanwezigheid van satellietnaevi en het fenotype van alleen multipale CMN niet altijd vermeld.

Melanomen in CMN komen qua lokalisatie meestal op de romp voor: 68% van de melanomen werd gevonden op de romp in de review van Vourc'h Jourdain et al., ook bij het merendeel in de review van Neuhold et al. [Neuhold 2014, Vourc'h Jourdain 2012]. Tevens werden enkele melanomen in de review van Vourc'h Jourdain beschreven op het hoofd (n=4). Melanomen worden vrijwel nooit gezien op de extremiteiten. Hier is waarschijnlijk grootte de prognostische factor, reuze CMN bevinden zich vaak op de romp. Bovendien zijn deze reuze CMN vaak niet of lastig chirurgisch te verwijderen. Over de lokalisatie van melanomen in kleinere CMN is in de reviews niets beschreven.

Er is niets bekend over de prognostische waarde van morfologische kenmerken van de naevus, zoals ruwheid van het oppervlak, noduli en beharing. Deze zijn vrijwel niet genoemd in literatuur over CMN. Ook geslacht en ethniciteit als mogelijke prognostische factor in het risico op melanoom in CMN is onvoldoende onderzocht.

Conclusies

Niveau 3	De enige duidelijke prognostische factor voor het optreden van melanoom in CMN is grootte: hoe groter hoe hoger het risico. <i>C Vourc'h Jourdain 2012, Krengel 2006</i>
Niveau 3	Melanomen in CMN worden veelal beschreven bij patiënten met satellietnaevi, en komen vaak voor op de romp. Deze factoren gaan echter gepaard met het hebben van een grotere CMN (>20cm PAS), mogelijk zijn dit 'confounders' voor de risicofactor grootte. <i>C Vourc'h Jourdain 2012, Krengel 2006</i>
Niveau 4	Andere risicofactoren voor complicaties in CMN (bv. morfologische kenmerken) kunnen op basis van de huidige literatuur niet worden geïdentificeerd. Er is meer en beter onderzoek nodig (prospectief, gestandaardiseerde classificatie) om hier in de toekomst mogelijk uitspraken over te kunnen doen. <i>D Mening werkgroep</i>

Overige overwegingen

Er zijn geen grote epidemiologische studies verricht naar prognostische factoren in CMN, de studies (het aantal melanomen per studie) zijn te klein. De werkgroep heeft als beste benadering gekozen voor een beschrijving van de klinische kenmerken van patiënten met melanoom uit de reviews en recente prospectieve studies. Over grootte als prognostische factor bestaat echter geen twijfel. Waarschijnlijk is hier een genetische/moleculaire verklaring voor. Zeer recent is gevonden dat naevuscellen in grotere CMN meer 'activiteit' vertonen dan in kleinere CMN [zie par. 1.7]. Eerder werd aangenomen dat het verhoogde risico gelegen ligt in het absoluut hogere aantal melanocyten die maligne kunnen ontaarden. Verder onderzoek hiernaar is nodig.

Vanwege het eerder ontbreken van een gestandaardiseerde cutane classificatie van CMN is het lastig in detail prognostische factoren te identificeren ('exacte' grootte, morfologische kenmerken).

Hoewel de aanwezigheid van satellietnaevi een risicofactor voor melanoom is (gerelateerd aan grootte), zijn cutane melanomen overigens zelden gerapporteerd in een satellietnaevus zelf. Er is tot op heden slechts een enkele casus bekend [Bett 2005].

Aanbevelingen

Een duidelijke prognostische factor voor het ontwikkelen van cutaan melanoom in CMN is grootte (>20/>40cm PAS), en daarmee samenhangend de aanwezigheid van satellietnaevi. Melanomen in CMN worden het vaakst gevonden op de romp.

In het algemeen geldt hoe groter de CMN hoe hoger het risico op cutaan melanoom, ze treden met name op in reuze CMN (>40cm PAS). Een exact afkappunt vanaf welke grootte het risico verhoogd is is niet bekend, mede vanwege het eerder ontbreken van een gestandaardiseerde classificatie voor grootte.

Voor de prognostische factoren t.a.v. een melanoom in het centraal zenuwstelsel zie par. 2.2.3 (neurocutane melanocytose).

2.2 Neurocutane melanocytose (NCM)

De term neurocutane melanocytose (NCM) verwijst van oudsher naar de overmatige aanwezigheid van melanocytair cellen in zowel de huid ('cutaan') als in het zenuwstelsel ('neuro'; meestal in de hersenvliezen,

maar soms ook in de hersenen en het ruggenmerg zelf). De oorzaak is een overmatige proliferatie van de melanineproducerende cellen van de huid en de hersenvliezen (leptomeningen). De melanocytose kan nodulair of diffuus zijn.

Fox et al. stelden in 1972 histologische criteria voor NCM voor, in 1991 gereviseerd door Kadonaga et al. [Kadonaga 1991, Fox 1972]:

1.	Grote CMN (>20cm PAS) of multiple CMN (≥3 laesies, grootte niet gedefinieerd) samen met leptomeningeale melanocytose of meningeaal melanoom, én
2.*	Geen aanwijzingen voor cutaan melanoom in de CMN, tenzij is vastgesteld dat de leptomeningeale laesies benigne zijn, óf
3.*	Geen aanwijzingen voor meningeaal melanoom, tenzij de aanwezigheid van een cutaan melanoom is uitgesloten

* Criterium 2 en 3 zijn van belang omdat bij het tevens bestaan van een cutaan melanoom in CMN, maligne laesies van de leptomeningen meest waarschijnlijk metastasen van het cutane melanoom zijn.

Vroeger kwam men NCM alleen op het spoor wanneer deze patiënten neurologische symptomen ontwikkelden. Zij hadden dan bijna zonder uitzondering een zeer slechte prognose. NCM werd dan vaak bij autopsie geconstateerd.

Sinds de komst van MRI en hogere alertheid op neurologische symptomen zijn ook patiënten beschreven met milder beloop van NCM. Het spectrum van beschreven neurologische afwijkingen bij CMN is sinds de komst van MRI uitgebreid naar zowel aangeboren als verworven, melanocytair en niet-melanocytair laesies, met een brede variatie in klinische uitkomsten. Nieuwere beschreven afwijkingen op MRI zijn o.a. intraparenchymale melanocytose alleen, verscheidene benigne tumoren en aanlegstoornissen zoals Dandy-Walker en Arnold Chiari malformatie [Waelchli 2015]. Er worden daarbij ook in toenemende mate patiënten herkend die geen neurologische klachten hebben maar wel afwijkingen op MRI.

De variatie aan neurologische symptomen in de literatuur is breed, en het is niet altijd duidelijk of elk beschreven symptoom ook toe te schrijven is aan NCM. Dit was wel duidelijk volgens de oude definitie.

De werkgroep is van mening dat men alléén spreekt van NCM indien er klinische neurologische symptomen zijn, die in alle redelijkheid toe te schrijven zijn aan intracraniele of intraspinale lokalisatie van melanocytair celpartijen. Afwijkende bevindingen op MRI alleen, zonder symptomen, rekent de werkgroep niet tot NCM.

Aanbevelingen

De werkgroep spreekt in de richtlijn van neurocutane melanocytose (NCM) indien er klinische neurologische symptomen zijn, en deze veroorzaakt worden door intracraniele of intraspinale lokalisatie van melanocytair celpartijen.

2.2.1 Klinisch beeld

Expert opinion

Patiënten met CMN kunnen al dan niet tevens melanocytair deposities in het centraal zenuwstelsel hebben, die al dan niet symptomen kunnen geven, en al dan niet kunnen leiden tot ernstige (maligne) complicaties.

Indien de overmatige aanwezigheid van melanocyten in het centraal zenuwstelsel verstoring van hersenfuncties geeft spreekt men van neurocutane melanocytose (NCM). Neurologische verschijnselen die op kunnen treden zijn bijvoorbeeld epilepsie of achterstand in de ontwikkeling [Waelchli 2015, Ramaswamy 2012]. De aanwezigheid van melanocyten kan tevens verstoring van de liquorcirculatie geven (afvoer van liquor raakt geblokkeerd) en/of als ruimte-innemend proces fungeren en daarmee compressie van zenuwweefsel veroorzaken [Waelchli 2015, Kadonaga 1991]. Er zijn beelden die progressief verlopen en als maligne worden gezien: progressieve leptomeningeale melanocytose ('meningitis carcinomatosa') en primair melanoom in het CZS. Hierbij treedt er woekering van melanocyten op, en indien deze beelden optreden zijn ze meestal niet te stoppen, met snelle klinische achteruitgang en fatale afloop tot gevolg vaak al op jonge leeftijd [Waelchli 2015, Ramaswamy 2012, Kadonaga 1991]. Progressieve leptomeningeale melanocytose wordt naast melanoom als maligne gezien vanwege de destructie die het veroorzaakt aan het centraal zenuwstelsel, met veelal fatale afloop.

Neurologische symptomen kunnen tevens ontstaan bij patiënten met malformaties en benigne tumoren in het CZS (hersen/ruggenmerg). Het is niet altijd duidelijk of deze gerelateerd zijn aan CMN/NCM, maar mogelijk hangt de abnormale formatie van het centraal zenuwstelsel samen met de abnormale proliferatie en depositie van melanocyten tijdens de embryonale ontwikkeling [Ramaswamy 2012].

De meeste patiënten presenteren zich met neurologische symptomen voor de leeftijd van 5 jaar, met de grootste piek in de eerste twee levensjaren. NCM kan zich in de minderheid ook daarna nog ontwikkelen/uiten, ook nog op volwassen leeftijd [Ramaswamy 2012, Kinsler 2008, Kadonaga 1991].

In algemene termen kan men zeggen dat het optreden van neurologische symptomen bij elke patiënt met CMN, zeker bij een jong kind, aanleiding moet zijn tot grote oplettendheid en adequate verwijzing [zie par. 4.2.2.7]. De belangrijkste alarmsymptomen zijn neurologische verschijnselen van:

- **verhoogde intracraniele druk (hydrocephalus):** bijv. hoofdpijn, braken, bewustzijnsstoornissen, bij hele jonge kinderen kan verhoogde druk leiden tot een te hard groeiende schedelomvang;
- **focale afwijkingen:** bijv. met name epileptische aanvallen, stoornissen van het bewegen in de zin van halfzijdige uitval bij afwijkingen in de contralaterale hersenhelft;
- tekenen van **ruggenmergcompressie:** bijv. combinatie van loopstoornissen, gevoelsstoornissen in de benen en problemen met mictie en defaecatie.

Naast bovenstaande alarmsymptomen verdienen ook mildere neurologische symptomen, zoals ontwikkelingsstoornissen aandacht bij kinderen met CMN omdat dit ook op NCM kan wijzen.

Aanbevelingen

Patiënten met CMN kunnen tevens melanocytaire deposities in het centraal zenuwstelsel hebben, die al dan niet symptomen kunnen geven (neurocutane melanocytose), en al dan niet kunnen leiden tot ernstige complicaties. Ernstige complicaties bij NCM zijn progressieve leptomeningeale melanocytose en primair melanoom in het centraal zenuwstelsel.

Het beloop van NCM kan mild zijn en blijven maar kan ook tot progressieve neurologische ziekte leiden, in het laatste geval vaak met fataal beloop. Het is van groot belang om neurologische symptomen vroeg op het spoor te komen, om tijdig het juiste beleid te kunnen instellen (zie par. 4.2.2.7).

Men dient alert te zijn op symptomen van o.a. stagnatie in de ontwikkeling. Alarmsymptomen waarbij spoedverwijzing gebonden is zijn focale neurologische afwijkingen, epilepsie, verhoogde intracraniele druk, of ruggenmergcompressie.

Symptomen van NCM kunnen op alle leeftijden ontstaan, maar openbaren zich meestal voor de leeftijd van 5 jaar (het vaakst in de eerste 2 levensjaren).

2.2.2 Hoogte van het risico op NCM

>> Uitgangsvraag 3. Wat is de hoogte van het risico op neurocutane melanocytose (NCM)?

Wetenschappelijke onderbouwing

Het risico op het ontwikkelen van NCM bij patiënten met CMN is in een aantal studies onderzocht [Waelchli 2015, Kinsler 2008, Lovett 2009, Bett 2006, Hale 2005, Agero 2005, Foster 2001, Bittencourt 2000, Ruiz-Maldonado 1992]. Twee studies werden geëxcludeerd omdat data in een recentere serie zijn meegenomen [Kinsler 2001, DeDavid 1996], en vijf vanwege een te hoog risico op bias [Kinsler 2009, Lovett 2008, Bett 2006, Agero 2005, Ruiz-Maldonado 1992]. Zie voor de resultaten tevens de evidencetabel in bijlage 3.

Recent is de grootste prospectieve serie van MRI-data in kinderen met CMN gepubliceerd (n=274) [Waelchli 2015]. In hun expertisecentrum in de UK werd bij kinderen met een vermeend verhoogd risico op NCM een screenende MRI met contrast van hersenen en ruggenmerg verricht, op de leeftijd van 0-2 jaar en gevolgd voor gemiddeld ±9 jaar. Criteria voor screenende MRI waren vanaf 1991 een CMN van ≥2 cm over hersenen of ruggenmerg gelegen ('posterieure axiale lokalisatie') of van tenminste handpalmgrootte elders, en vanaf 2008 ≥2 CMN ongeacht lokalisatie of grootte. Het merendeel van de patiënten in dit cohort had uitgebreide CMN (62% >20cm PAS).

In dit cohort overleden 5 kinderen (1,8%) aan leptomeningeale melanocytose of CZS melanoom en onderging 4% neurochirurgie, 17% (n=46) had afwijkingen op de MRI. De MRI-afwijkingen waren intraparenchymale melanocytose alleen (n=28) of 'overige pathologie' (leptomeningeale melanocytose n=9, benigne tumoren n=3, malformaties, hydrocephalus, of combinatie. Hoewel neurologische symptomen ook voorkwamen in de groep met normale MRI (epilepsie, stoornissen in de ontwikkeling) werd in de groepen met MRI-afwijkingen duidelijk meer en ernstigere symptomen gezien. In zowel de groep met intraparenchymale melanocytose alleen als de groep met leptomeningeale melanocytose op MRI bleef tenminste de helft asymptomatisch binnen de follow-up duur. Progressief en fataal beloop van NCM werd alleen gezien bij leptomeningeale melanocytose (n=4), en in één patiënt zonder afwijkingen op de screenende MRI (CZS melanoom). Neurochirurgie werd m.n. verricht in de groep met 'overige pathologie' op MRI.

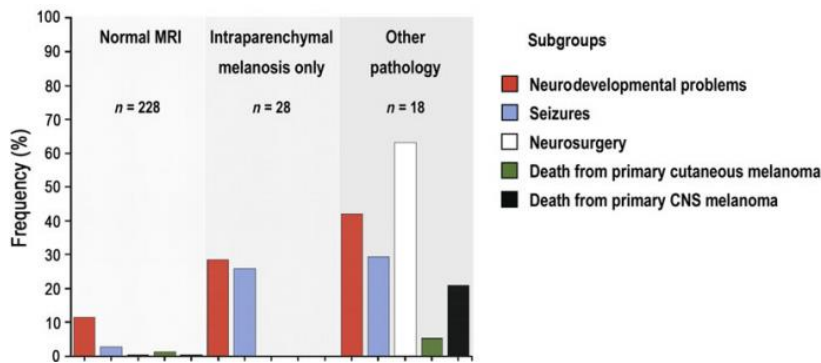


Fig. 6: Subclassificatie van MRI-afwijkingen in cohort van 274 kinderen met $\geq$ CMN en correlatie met klinische symptomen/uitkomsten [bron: Waelchli 2015]

Het aandeel symptomatische patiënten is in de studie van Waelchli et al. niet exact te noemen omdat symptomen per groep meerdere keren zijn meegeteld. Deels hetzelfde cohort werd tussentijds in 2008 beschreven door Kinsler et al: van 120 prospectief gevolgd patiënten met MRI hadden er toen 18 (15%) MRI-afwijkingen, waarvan 13 symptomatisch werden (**11%**, gemiddelde follow-up 4 jaar) [Kinsler 2008]. Daarnaast hadden er 5 symptomen van NCM (**4%**), niet bevestigd op MRI. Eén kind (**1%**) overleed aan een maligne proces in het CZS. Vier patiënten met symptomen ten tijde van verwijzing werden overigens geëxcludeerd.

Foster et al. analyseerden net als Waelchli en Kinsler data van alle patiënten waarbij zij routinematig een MRI hadden verricht [Foster 2001]. Selectiecriteria voor MRI waren het hebben van een reuze CMN ($>40\text{cm PAS}$) én gelegen over het centrale zenuwstelsel. Zij vonden bij 33% (13/42) van de MRI's van de hersenen afwijkingen, waarvan in 10 gevallen melanocytose. Tevens vonden zij afwijkingen bij 1/11 scans van het ruggenmerg ('tethered cord'). Tijdens de 5 jaar follow-up kreeg één kind (**2,4%**) neurologische symptomen (gegeneraliseerde hypotonie, ontwikkelingsachterstand en epileptische aanvallen).

Hale en Bittencourt beschrijven een gemengd prospectief en retrospectief cohort van patiënten met grote CMN ($>20\text{ cm PAS}$), gebaseerd op dezelfde internationale 'physician-entered registry' uit de VS [Hale 2005, Bittencourt 2000]. In het enkel prospectieve cohort gepubliceerd door Bittencourt (n=160) werden 4 patiënten met symptomatische NCM geïdentificeerd (**2,5%**) na een gemiddelde follow-up van $\pm 5,5$ jaar, alle 4 met fatale afloop. Het 5-jaars cumulatieve risico op NCM werd berekend op 2,3% (96% CI 0,8–7,2). In het grotere, gemengde cohort beschreven door Hale et al. (n=205) ontwikkelenden over een mediane duur van 4 jaar, 9 patiënten (**4,4%**) symptomatische NCM. Hiervan overleden (dezelfde) vier. Verder werden 8 patiënten beschreven met alleen afwijkingen op MRI, echter van slechts 59 patiënten was de MRI-status bekend.

Conclusies

Niveau 3	Over het algemeen heeft een hoger percentage patiënten MRI-afwijkingen dan dat er neurologische symptomen ontwikkelen. Ook kunnen patiënten neurologische symptomen ontwikkelen zónder MRI-afwijkingen. <i>C Waelchli 2015, Hale 2005, Foster 2001, Bittencourt 2000</i>
Niveau 3	In de geïdentificeerde literatuur varieert het risico op symptomatische NCM van 2,4–15%. <i>C Kinsler 2008, Hale 2005, Foster 2001, Bittencourt 2000</i>
Niveau 4	Het is niet goed mogelijk om op basis van de literatuur een betrouwbare schatting te geven op het risico op neurocutane melanocytose (NCM), o.a. vanwege de niet heldere definitie (afwijkingen op MRI of symptomen en welke) en selectiebias (risicogroep geselecteerd). <i>D Mening werkgroep</i>
Niveau 3	Het risico op NCM met een fataal beloop, door progressieve leptomeningeale melanocytose ('meningitis carcinomatosa') of primair melanoom in het centraal zenuwstelsel (beide maligne processen), lijkt in patiënten met grotere ($>20\text{cm PAS}$) CMN rond de 2% te liggen. <i>C Waelchli 2015, Bittencourt 2000</i>
Niveau 4	Patiënten met een melanoom in het centraal zenuwstelsel worden in de literatuur over NCM gerekend tot NCM met fatale prognose. Het is vaak niet duidelijk of het melanoom betrof of progressieve leptomeningeale melanocytose, of beide. Melanomen in het centraal zenuwstelsel

	zijn ook meegerekend in studies over het risico op melanoom (zie paragraaf 2.1.2). Dit bemoeilijkt de interpretatie van de getallen. <i>Mening werkgroep</i>
Niveau 4	In vrijwel alle studies geldt een relatief korte follow-up duur (meeste max. 5 jaar, enkele max. 10 jaar), en de meeste patiënten zijn op zeer jonge leeftijd geïncubeerd. Mogelijk zijn NCM casus op latere leeftijd gemist, hoewel de meeste patiënten in de eerste levensjaren symptomen zullen ontwikkelen. <i>D Mening werkgroep</i>

Overige overwegingen

Vanwege de verschillende gehanteerde definities voor NCM in de literatuur is alleen betrouwbaar te zeggen welk deel van de patiënten risico heeft op maligne complicaties van NCM (progressieve leptomeningeale melanocytose, melanoom), omdat dit klinisch duidelijk vast te stellen is vanwege de veelal fatale afloop. Indien alleen wordt gekeken in patiënten met uitgebreidere CMN (reuze CMN, multipole kleinere CMN) ligt het risico op deze maligne complicaties waarschijnlijk hoger, zie par. 2.1.2. In een studie is het risico op alleen melanoom in het centraal zenuwstelsel in patiënten met CMN >60cm PAS of multipole middelgrote en kleinere CMN ±5-7% [Kinsler 2009].

De hoogte van het risico op neurocutane melanocytose met milder beloop is op basis van de literatuur niet aan te geven. Naast de reeds genoemde redenen (onduidelijke definitie, selectiebias) geldt dat in geen van de studies een vergelijking is gemaakt met neurologische symptomen in een controlepopulatie. Ook in de algehele populatie zijn er kinderen met ontwikkelingsachterstand en/of epilepsie. Dawson et al. laten wel zien dat 'problemen in de ontwikkeling' (breed gedefinieerd) vaker voorkomen in patiënten met CMN dan zonder [Dawson 1996]. Welk percentage is toe te schrijven aan NCM is echter niet te zeggen.

Aanbevelingen

Het risico op NCM met een ernstig beloop, door progressieve leptomeningeale melanocytose of primair melanoom in het centraal zenuwstelsel, lijkt in patiënten met CMN >20cm PAS rond de 2% te liggen. In patiënten met uitgebreidere CMN (CMN >40cm PAS, multipole kleinere CMN) ligt dit risico hoger, een getal is op basis van de huidige literatuur niet te geven.

Patiënten kunnen tevens neurologische symptomen ontwikkelen zonder ernstig beloop. De hoogte van het risico hierop is op basis van de huidige literatuur lastig vast te stellen.

2.2.3 Prognostische factoren neurocutane melanocytose en maligne complicaties in NCM

>> Uitgangsvraag 4. Welke patiënten met CMN hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van neurocutane melanocytose (NCM)?

Wetenschappelijke onderbouwing

De onderbouwing is gebaseerd op recente studies waarin prognostische factoren zijn onderzocht [Kinsler 2008, Bett 2006, Hale 2005, Marghoob 2004], samen met de review van Kadonaga (review met bijna uitsluitend fatale casussen van NCM uit casereports en caseseries) [Neuhold 2014, Kadonaga 1991].

Van alle (ernstige) NCM casus die Kadonaga et al. in 1991 in hun systematische review beschreven had 2/3 van de patiënten qua grootte tenminste een grote CMN (>20 cm PAS) en 1/3 het fenotype met alleen multipole CMN (≥3 laesies, grootte niet gedefinieerd) zonder duidelijke moederlaesie. Tevens hadden alle casus een lokalisatie op de rug en/of hoofd of nek ('posterieure axiale lokalisatie'), waarbij het voor de laesies of hoofd/nek bij tweederde satellietnaevi betrof en niet de moederlaesie. In de literatuur nadien zijn bovenstaande kenmerken veelal als risicofactoren beschreven voor NCM, en lijkt veelal in deze geselecteerde groep onderzoek verricht.

Qua grootte lijkt het daarbij zo te zijn dat hoe groter de CMN, hoe hoger het risico op NCM (met name in CMN >40cm PAS verhoogd risico) [Kinsler 2008, Hale 2005]. In de studie van Kinsler et al. had 39% vs 10% neurologische afwijkingen in respectievelijk de groepen >40 en <40cm PAS. Ook lijkt het risico toe te nemen met het toenemen van het aantal satellietnaevi [Hale 2005, Marghoob 2004]. In een studie in grote CMN 5x zo hoog bij >20 satellietnaevi [Marghoob 2004]. Uit de studies van Kinsler en Bett blijkt expliciet dat geen neurologische manifestaties werden gevonden in patiënten zonder satellietnaevi. Grootte en aantal satellietnaevi zijn aan elkaar gerelateerd. Bett et al. vonden in de groep patiënten met multipole CMN zonder 'moedernaevus' relatief hoge morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van NCM. De twee patiënten met CZS melanoom uit het cohort van Kinsler hadden respectievelijk een reuze CMN (>60cm PAS) en alleen multipole kleinere CMN.

'Posterieure axiale lokalisatie', ofwel CMN die over het centraal zenuwstelsel zijn gelegen, is in de literatuur lang als prognostische factor aangeduid. Met de komst van grotere studies blijft deze factor echter niet overeind. Deze lokalisatie lijkt eerder een 'confounder' voor de grootte van CMN, grotere CMN bevinden zich vaak op de rug [Kinsler 2008, Marghoob 2004]. NCM lijkt veel minder voor te komen bij CMN op het hoofd, en zelden tot nooit op de extremiteiten [Bett 2006].

Er zijn geen andere prognostische factoren geïdentificeerd. Wel rapporteerden Kinsler et al. als eerste een mogelijk verband tussen mannelijk geslacht en neurologische complicaties [Kinsler 2008]: man:vrouw 22 vs 9%. Dit terwijl CMN iets vaker bij vrouwen lijken voor te komen. Deze relatie dient nog verder te worden onderzocht.

Conclusies

Niveau 3	Met name grootte (>20/>40cm PAS), aanwezigheid van en aantal satellietnaevi (>20 satellietnaevi), en het hebben van meerdere CMN zonder 'moedernaevus' lijken prognostische factoren te zijn in het risico op NCM en complicaties hiervan. <i>C Kadonaga 1991</i> <i>C Kinsler 2008, Bett 2006, Hale 2005, Marghoob 2004</i>
Niveau 3	(Ernstige) NCM is vooralsnog niet aangetoond in kleinere of solitaire CMN, of <3 meerdere CMN. <i>C Kadonaga 1991</i> <i>C Kinsler 2008, Bett 2006, Hale 2005, Marghoob 2004</i>
Niveau 3	CMN gelegen over het centraal zenuwstelsel ('posterieure axiale lokalisatie') werd lang gezien als prognostische factor voor NCM. Dit is echter een 'confounder' gebleken voor grootte: grote en meerdere CMN zijn vaak gelegen op rug en/of hoofd, nek. <i>C Kinsler 2008</i>
Niveau 3	Mannelijk geslacht is mogelijk een risicofactor voor het ontwikkelen van neurocutane melanocytose. Deze relatie dient nog verder te worden onderzocht. <i>C Kinsler 2008</i>

Overige overwegingen

De epidemiologische data uit de studies zijn weinig betrouwbaar vanwege kleine groepen en selectiebias, en tevens publicatiebias in de review.

Echter: de studies wijzen allemaal dezelfde richting uit, en voor de geïdentificeerde risicofactoren (grootte, satellietnaevi en meerdere CMN) is tevens een moleculaire verklaring voorhanden: recent is ontdekt dat eenzelfde postzygotische mutatie (in NRAS/BRAF) aanleiding kan geven tot zowel CMN als NCM. De 'timing' van de mutatie bepaalt of de mutatie tevens in het CZS aanwezig kan zijn en bepaalt de uitgebreidheid van het huidbeeld. Zie par. 1.7 voor verdere toelichting.

In de review en definitie van Kadonaga et al. hadden alle NCM casus met meerdere CMN zonder 'moedernaevus' tenminste 3 laesies. Het is niet geheel duidelijk of het gaat om ≥ 3 middelgrote CMN (al dan niet met kleinere CMN) of kleiner. Op basis van de literatuur en pathogenese lijkt het met name te gaan om meerdere CMN verdeeld over het lichaam, en zijn dan deels groter van aard. De werkgroep heeft daarom als afkappunt gekozen voor ≥ 3 middelgrote CMN als risicofenotype voor NCM. Dit wordt gesteund door de classificatie van Krengel et al. [zie hoofdstuk 3], met op basis van internationale consensus een aparte classificatie voor dit risicofenotype. Daarnaast hebben patiënten met grotere CMN een verhoogd risico, met name indien deze samengaat met satellietnaevi. Bij de andere fenotypen wordt geen NCM verwacht, hoewel dit niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

Dr. Kinsler spreekt overkoepelend als risicofenotypen over meerdere CMN, met daarbij als afkappunt een verhoogd risico op NCM bij ≥ 2 laesies [Kinsler 2011]. De werkgroep heeft geen literatuur gevonden om dit verlaagde afkappunt te onderbouwen.

Aanbevelingen

Patiënten at risk voor neurocutane melanocytose of extracutaan melanoom zijn met name:

1. Patiënten met een grotere CMN (>20 cm PAS) met satellietnaevi, of:
2. Patiënten met ≥ 3 middelgrote CMN (1,5–20cm PAS) zonder 'moedernaevus', al dan niet samengaan met meerdere kleinere CMN (<1,5cm PAS)

Deze risicofenotypen kunnen pathogenetisch worden verklaard.

2.3 Andere maligne complicaties

Expert opinion

Naast melanoom en neurocutane melanocytose zijn er in de literatuur sporadisch associaties met andere maligniteiten gevonden.

Hiervan is het rhabdomyosarcoom het vaakst beschreven met 7 casus in de literatuur [Christman 2014]. Een rhabdomyosarcoom is een zeer kwaadaardig gezwel dat ontstaat in zachte weefsels als spieren, pezen en bindweefsel, met een slechte prognose. In de huid kan een rhabdomyosarcoom in een CMN ontwikkelen als doorgroei van een diep gelegen deel of door metastasering [Chikhalkar 2013]. Andere, nog zeldzamere maligne associaties zijn: neurosarcoom, maligne blue naevus, neuroblastoom, schwannoom en perifere zenuwschede tumor [Alikhan 2012, Cohen 1996, Roth 1993, Hendrickson 1981].

Aanbevelingen

In grotere CMN zijn er sporadisch andere maligne associaties beschreven, waarvan rhabdomyosarcoom de meest voorkomende is. Het is daarom van belang bij onverklaarbare veranderingen of symptomen alert te zijn op mogelijke andere complicaties.

Referenties

Melanoom

- Alikhan A, Ibrahimi OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):495 e1-17; quiz 512-4.
- Arons MS, Hurwitz S. Congenital nevocellular nevus: a review of the treatment controversy and a report of 46 cases. *Plast Reconstr Surg*. 1983;72(3):355-65.
- Berg P, Lindelof B. Congenital melanocytic naevi and cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2003;13(5):441-5.
- Bett BJ. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of cutaneous melanoma in 1008 persons. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(5):793-7.
- Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):913-25.
- Dawson HA, Atherton DJ, Mayou B. A prospective study of congenital melanocytic naevi: progress report and evaluation after 6 years. *Br J Dermatol*. 1996;134(4):617-23.
- Egan CL, Oliveria SA, Elenitsas R, Hanson J, Halpern AC. Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi: a follow-up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(6):923-32.
- Foster RD, Williams ML, Barkovich AJ, Hoffman WY, Mathes SJ, Frieden IJ. Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(4):933-41.
- Greeley PW, Middleton AG, Curtin JW. Incidence of Malignancy in Giant Pigmented Nevi. *Plast Reconstr Surg*. 1965;36:26-37.
- Hale EK, Stein J, Ben-Porat L, Panageas KS, Eichenbaum MS, Marghoob AA, et al. Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi--results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):512-7.
- Illig L, Weidner F, Hundeiker M, Gartmann H, Biess B, Leyh F, et al. Congenital nevi less than or equal to 10 cm as precursors to melanoma. 52 cases, a review, and a new conception. *Arch Dermatol*. 1985;121(10):1274-81.
- Ka VS, Dusza SW, Halpern AC, Marghoob AA. The association between large congenital melanocytic naevi and cutaneous melanoma: preliminary findings from an Internet-based registry of 379 patients. *Melanoma Res*. 2005;15(1):61-7.
- Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for Congenital Melanocytic Naevi: prospective study 1988-2007. Part 2--Evaluation of treatments. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):387-92.
- Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol*. 2009;160(1):143-50.
- Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):1-8.
- Krengel S, Marghoob AA. Current management approaches for congenital melanocytic nevi. *Dermatol Clin*. 2012;30(3):377-87.
- Krengel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):441-51.
- Lorentzen M, Pers M, Bretteville-Jensen G. The incidence of malignant transformation in giant pigmented nevi. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1977;11(2):163-7.

- Magana M, Sanchez-Romero E, Magana P, Beck-Magana A, Magana-Lozano M. Congenital melanocytic nevus: two clinicopathological forms. *Am J Dermatopathol*. 2015;37(1):31-7.
- Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. *Dermatol Clin*. 2002;20(4):607-16, viii.
- Neuhold JC, Friesenhahn J, Gerdes N, Krenzel S. Case reports of fatal or metastasizing melanoma in children and adolescents: a systematic analysis of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):13-22.
- Quaba AA, Wallace AF. The incidence of malignant melanoma (0 to 15 years of age) arising in "large" congenital nevocellular nevi. *Plast Reconstr Surg*. 1986;78(2):174-81.
- Reed WB, Becker SW, Sr., Becker SW, Jr., Nickel WR. Giant Pigmented Nevi, Melanoma, and Leptomeningeal Melanocytosis: A Clinical and Histopathological Study. *Arch Dermatol*. 1965;91:100-19.
- Rhodes AR, Melski JW. Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J Pediatr*. 1982;100(2):219-24.
- Rhodes AR, Wood WC, Sober AJ, Mihm MC, Jr. Nonepidermal origin of malignant melanoma associated with a giant congenital nevocellular nevus. *Plast Reconstr Surg*. 1981;67(6):782-90.
- Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Laterza AM, Duran C. Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic, and therapeutic considerations. *J Pediatr* 1992;120(6):906-11.
- Sahin S, Levin L, Kopf AW, Rao BK, Triola M, Koenig K, et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: a follow-up study. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(3):428-33.
- Scope A, Marchetti MA, Marghoob AA, Dusza SW, Geller AC, Satagopan JM, Weinstock MA, Berwick M, Halpern AC. The study of nevi in children: Principles learned and implications for melanoma diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jun 16.
- Slade AD, Austin MT. Childhood melanoma: an increasingly important health problem in the USA. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):356-61.
- Swerdlow AJ, English JS, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(4):595-9.
- Trozak DJ, Rowland WD, Hu F. Metastatic malignant melanoma in prepubertal children. *Pediatrics*. 1975;55(2):191-204.
- Turkeltaub AE, Pezzi TA, Pezzi CM, Dao H Jr. Characteristics, treatment, and survival of invasive malignant melanoma (MM) in giant pigmented nevi (GPN) in adults: 976 cases from the National Cancer Data Base (NCDB). *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jun;74(6):1128-34.
- van Houten AH, van Dijk MC, Schuttelaar ML. Proliferative nodules in a giant congenital melanocytic nevus-case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2010;37(7):764-76.
- Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S, aRed. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):493-8 e1-14.
- Waelchli R, Aylett SE, Atherton D, Thompson DJ, Chong WK, Kinsler VA. Classification of neurological abnormalities in children with congenital melanocytic naevus syndrome identifies magnetic resonance imaging as the best predictor of clinical outcome. *Br J Dermatol*. 2015;173(3):739-50.
- Warner PM, Yakuboff KP, Kagan RJ, Boyce S, Warden GD. An 18-year experience in the management of congenital nevocellular melanocytic nevi. *Ann Plast Surg*. 2008;60(3):283-7.
- Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(7):1968-74.
- Williams ML, Pennella R. Melanoma, melanocytic nevi, and other melanoma risk factors in children. *J Pediatr*. 1994;124(6):833-45.
- Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, van der Horst CM. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: a retrospective nationwide study from The Netherlands. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(7):1902-9.

Neurocutane melanocytose (NCM)

- Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Halpern AC, Marghoob AA. Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: a study of cases from an Internet-based registry. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):959-65.
- Bett BJ. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of neurocutaneous melanocytosis in 1008 persons. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5):767-77.
- Bittencourt FV, Marghoob AA, Kopf AW, Koenig KL, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics*. 2000;106(4):736-41.
- DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Wasti Q, et al. Neurocutaneous melanosis: clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(4):529-38.
- Foster RD, Williams ML, Barkovich AJ, Hoffman WY, Mathes SJ, Frieden IJ. Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(4):933-41.
- Fox H. Neurocutaneous melanosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology* 14. Amsterdam: North Holland 1972. p. 414-28.
- Hale EK, Stein J, Ben-Porat L, Panageas KS, Eichenbaum MS, Marghoob AA, et al. Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi--results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):512-7.

- Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(5 Pt 1):747-55.
- Kinsler VA, Aylett SE, Coley SC, Chong WK, Atherton DJ. Central nervous system imaging and congenital melanocytic naevi. *Arch Dis Child*. 2001;84(2):152-5.
- Kinsler VA, Birley J, Atherton DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol*. 2009;160(1):143-50.
- Kinsler VA, Chong WK, Aylett SE, Atherton DJ. Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):907-14.
- Kinsler V. Satellite lesions in congenital melanocytic nevi--time for a change of name. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(2):212-3.
- Lovett A, Maari C, Decarie JC, Marcoux D, McCuaig C, Hatami A, et al. Large congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanocytosis: one pediatric center's experience. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(5):766-74.
- Marghoob AA, Dusza S, Oliveria S, Halpern AC. Number of satellite nevi as a correlate for neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol*. 2004;140(2):171-5.
- Neuhold JC, Friesenhahn J, Gerdes N, Krengel S. Case reports of fatal or metastasizing melanoma in children and adolescents: a systematic analysis of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):1
- Ramaswamy V, Delaney H, Haque S, Marghoob A, Khakoo Y. Spectrum of central nervous system abnormalities in neurocutaneous melanocytosis. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(6):563-8.
- Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Laterza AM, Duran C. Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic, and therapeutic considerations. *J Pediatr* 1992;120(6):906-11.
- Van Santen S, Thissen MRTM, Kukutsch NA. Klinische les: Melanomen bij kinderen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016; 160(1):A9425
- Waelchli R, Aylett SE, Atherton D, Thompson DJ, Chong WK, Kinsler VA. Classification of neurological abnormalities in children with congenital melanocytic naevus syndrome identifies magnetic resonance imaging as the best predictor of clinical outcome. *Br J Dermatol*. 2015;173(3):739-50.

Andere

- Chikhalkar S, Gutte R, Holmukhe S, Khopkar U, Desai S, Gupta S. Alveolar rhabdomyosarcoma arising in a giant congenital melanocytic nevus in an adult--case report with review of literature. *Int J Dermatol*. 2013;52(11):1372-5.
- Christman MP, Kerner JK, Cheng C, Piris A, Nepo AG, Sepehr A, Kroshinsky D. Rhabdomyosarcoma arising in a giant congenital melanocytic nevus. *Pediatr Dermatol*. 2014 Sep-Oct;31(5):584-7.
- Cohen MC, Kaschula RO, Sinclair-Smith C, Emms M, Drut R. Pluripotential melanoblastoma, a unifying concept on malignancies arising in congenital melanocytic nevi: report of two cases. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1996 Sep-Oct;16(5):801-12.
- Hendrickson MR, Ross JC. Neoplasms arising in congenital giant nevi: morphologic study of seven cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1981 Mar;5(2):109-35.
- Ilyas EN, Goldsmith K, Lintner R, Manders SM. Rhabdomyosarcoma arising in a giant congenital melanocytic nevus. *Cutis*. 2004;73(1):39-43.
- Roth MJ, Medeiros LJ, Kapur S, Wexler LH, Mims S, Horowitz ME, Tsokos M. Malignant schwannoma with melanocytic and neuroepithelial differentiation in an infant with congenital giant melanocytic nevus: a complex neurocristopathy. *Hum Pathol*. 1993 Dec;24(12):1371-5.

H3. Classificatie

Classificatie van CMN is van belang voor een heldere communicatie tussen artsen, het juist interpreteren en kunnen vergelijken van studies (prognostische factoren, resultaten behandeling) en daarmee het kunnen bepalen van beleid en voorlichting voor de individuele patiënt.

>> Uitgangsvraag 5. Welke classificatie kan het beste worden gebruikt?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werd een systematische search verricht (zij bijlage 1). In de literatuur zijn verschillende classificatiesystemen voor CMN gehanteerd [Zaal 2004]. Classificaties gebaseerd op alleen grootte zijn het meest toegepast: op basis van grootste diameter, oppervlakte in vierkante centimeters, percentage van het lichaamsoppervlak of mogelijkheid tot primaire excisie. Hierbij zijn door verschillende auteurs vaak verschillende afkappunten voorgesteld.* Behalve grootte werden in classificaties nauwelijks andere aspecten meegenomen. Ruiz-Maldonado includeerden als enige satellietnaevi in de classificatie [Ruiz-Maldonado 2004], maar in geen enkele classificatie was tevens aandacht voor morfologische kenmerken van CMN, zoals het oppervlak, beharing etc. De toepassing van vele verschillende classificaties in de literatuur, met vaak niet duidelijk aangegeven welke is gehanteerd, geeft onduidelijkheid bij de interpretatie van de literatuur (o.a. prognostische factoren, resultaten behandeling).

Recent (2013) is er binnen een internationaal team van experts een 'consensus-based' internationale classificatie ontwikkeld vanuit de behoefte aan een gestandaardiseerde en meer volledige cutane classificatie van CMN [Krengel 2013]. Voor de classificering van grootte is gekozen voor grootste diameter in 'projected adult size' ('PAS', verwachte grootte op volwassen leeftijd). Op basis van door de auteurs ontwikkelde diagrammen kan deze op elke leeftijd worden bepaald. Grootte wordt verdeeld in meerdere subcategorieën, met een apart subtype voor multipele middelgrote CMN al dan niet met tevens multipele kleinere CMN. Tevens zijn lokalisatie, aantal satelliet naevi ('S') en een viertal morfologische kenmerken van CMN meegenomen, te weten kleurheterogeniteit ('C'), rugostiteit/rimpeligheid van het oppervlak ('R'), aanwezigheid van hypertrichose ('H'), aanwezigheid van dermale of subcutane noduli ('N'). Zie fig. 7.

Onderzoek naar de toepasbaarheid toonde een snelle, accurate en gedetailleerde fenotypering van patiënten met een goede 'inter-observer agreement' [Price 2015, Krengel 2013]. Wel bleek in de praktijk het soms lastig de grootte te bepalen als patiënten geopereerd waren, was het inschalen van de morfologie soms lastig en was het aantal satellietnaevi in het eerste levensjaar vaak niet bekend.

Verder stellen Magaña en Kinsler een indeling in twee hoofdtypen CMN voor: te weten een enkele CMN (Type I) vs. multipele CMN (Type II) ongeacht de grootte [Magaña 2015, Kinsler 2011]. Met name patiënten met multipele CMN zouden at risk zijn voor het ontwikkelen van complicaties in CMN.

*De meest gehanteerde classificatie van grootte is die van Kopf et al. [Kopf 1979], gebaseerd op de verwachte grootste diameter op volwassen leeftijd. Zij deelden CMN als volgt in: kleine zijn CMN <1,5cm PAS, middelgrote CMN 1,5 tot 19,9 cm PAS en grote CMN groter dan of gelijk aan 20 cm op volwassen leeftijd. Reuze CMN werden vaak geclassificeerd als groter dan 40 of 50 cm PAS [Zaal 2004]. Ruiz-Maldonado et al. deden een voorstel voor meerdere subcategorieën en verlegden de grens voor grote en reuze CMN naar respectievelijk 10 en 20 cm PAS. Niet in alle studies is er rekening gehouden met de 'projected adult size'. Een andere regelmatig toegepaste classificatie voor grootte is die van Pers et al. [Pers 1963]. Zij classificeerden een naevus als reuze CMN als deze tenminste 2x handpalmgrootte betrof (2% 'body surface area', BSA), of 1x bij CMN op het hoofd of de nek. Dit afkappunt is door anderen ook voor grote (ipv reuze) CMN gehanteerd.

CMN parameter	Terminology	Definition
CMN projected adult size	"Small CMN"	<1.5 cm
	"Medium CMN"	
	"M1"	1.5-10 cm
	"M2"	>10-20 cm
	"Large CMN"	
	"L1"	>20-30 cm
	"L2"	>30-40 cm
	"Giant CMN"	
	"G1"	>40-60 cm
	"G2"	>60 cm
CMN localization*		
	"Face," "scalp"	
	"Neck," "shoulder," "upper back," "middle back," "lower back," "breast/chest,"	
	"abdomen," "flank," "gluteal region," "genital region"	
CMN of trunk		
CMN of extremities		
No. of satellite nevi [†]	"S0"	No satellites
	"S1"	<20 satellites
	"S2"	20-50 satellites
	"S3"	>50 satellites
Additional morphologic characteristics	"C0," "C1," "C2"	none, moderate, marked color heterogeneity
	"R0," "R1," "R2"	none, moderate, marked surface rugosity
	"N0," "N1," "N2"	none, scattered, extensive dermal or subcutaneous nodules
	"H0," "H1," "H2"	none, notable, marked hypertrichosis ("hairiness")

CMN, Congenital melanocytic nevi.

*One or more of these localizations should be used to describe preponderant area of involvement.

[†]Refers to number of satellites within first year of life; in case this number is not available, actual number should be mentioned.

Fig. 7: Voorgestelde internationale classificatie Krengel et al. [bron: Krengel 2013, www.nevus.org/CMN-classification]

Conclusies

Niveau 3	In de literatuur over CMN zijn tot op heden veel verschillende classificatiesystemen gebruikt, vooral gebaseerd op alleen grootte van de CMN, en al dan niet gerelateerd aan verwachte grootte op volwassen leeftijd. <i>C Zaal 2004</i>
Niveau 4	Vaak is in de literatuur niet duidelijk welke classificatie is toegepast, dit geeft onduidelijkheid bij de interpretatie van de literatuur (o.a. prognostische factoren, resultaten behandeling) <i>D Mening werkgroep</i>
Niveau 3	Onder enkele internationale experts werd consensus bereikt over een nieuwe, completere classificatie van cutane kenmerken in CMN. In deze classificatie worden de volgende kenmerken meegenomen: grootste diameter in 'projected adult size' (PAS), lokalisatie, aantal satellietnaevi en een viertal morfologische kenmerken (kleurheterogeniteit, ruwheid oppervlak, hypertrichose, noduli). Deze classificatie is recent in een studie getoetst op praktische toepasbaarheid. <i>C Price 2015, Krengel 2013</i>
Niveau 3	Er zijn auteurs die een hoofdingeling in aantal CMN voorstellen: één versus meerdere CMN ongeacht de grootte, op grond van het risico op complicaties. <i>C Magaña 2015, Kinsler 2011</i>

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat de voorgestelde classificatie van Krengel et al. gemakkelijk toepasbaar is in de spreekkamer en een accurate fenotypering geeft van CMN. Men heeft hiervoor enkel een meetlint nodig (evt. op ware grootte te printen van internet). Tevens acht de werkgroep het van belang internationaal bij deze

classificatie aan te sluiten om in de toekomst meer duidelijkheid te verkrijgen over prognostische factoren en resultaten van behandeling bij CMN.

Met deze classificatie kan een **crossectionele** cutane classificering worden verkregen: de classificatie is vrij statisch, men hoeft deze daarom in principe slechts één keer te noteren. Alleen indien in het spontane beloop grote fenotypische veranderingen optreden (bijv. groter worden door 'inkleuren' van een lichte achtergrondvlek, of morfologische veranderingen waarbij men een categorie opschuift in de classificering) dient de classificatie hierop te worden aangepast. Voor het inschatten van het risico op complicaties is het van belang de 'onbehandelde' status te noteren, en indien deze onbekend is erbij te vermelden dat het een 'behandelde' status betreft. Verder wordt het aantal satellietnaevi in het eerste levensjaar aangehouden, indien bekend. Naast deze classificering vindt de werkgroep het belangrijk dat ook de daadwerkelijke afmeting van de CMN wordt genoteerd (maximale diameter in lengte en breedte, in cm). Zie het formulier/protocol in bijlage 8, dit formulier kan worden toegevoegd aan de status en eventueel ingescand.

Ten aanzien van de indeling in solitaire vs multipale CMN; ook de werkgroep heeft gevonden dat met name in de groep met multipale CMN er een verhoogd risico op complicaties lijkt te zijn (melanoom, NCM). Multipale CMN is gedefinieerd als een 'moedernaevus' met satellietnaevi of alleen multipale kleinere CMN zonder 'moedernaevus'. In deze richtlijn zijn als risicofenotypen geïdentificeerd CMN >20cm PAS met satellieten of ≥3 CMN 1,5~20cm PAS al dan niet samengaand met multipale kleinere naevi [zie par. 2.1.3 en 2.2.3]. De werkgroep acht deze indeling voldoende meegenomen in de Krengel classificatie: grootte en aantal satellietnaevi ('S') worden geclassificeerd (S0 indien solitaire CMN, S1-S3 indien multipale), met een apart fenotype voor multipale middelgrote CMN (≥3 mMCMN). Bovendien blijft aanvullende classificering van cutane kenmerken gewenst.

Er komen recent steeds meer inzichten in de ontstaanswijze en moleculaire signatuur van CMN (o.a. postzygotische NRAS/BRAF-mutatie). Mogelijk dat de classificering van CMN in de toekomst (ook) op genetische basis zal plaatsvinden.

Aanbevelingen

Gestandaardiseerde classificatie is van belang voor het kunnen bepalen van prognostische factoren en resultaten van behandeling, en daarmee van belang in het bepalen van beleid en voorlichting bij de individuele patiënt. De werkgroep beveelt aan aan te sluiten bij de internationaal voorgestelde cutane classificatie van Krengel et al. [Krengel 2013 JAAD, www.nevus.org/CMN-classification]. Deze is gemakkelijk toe te passen in de spreekkamer, men heeft hierbij alleen een meetlint nodig.

De werkgroep beveelt aan elke patiënt met CMN éénmalig te classificeren volgens deze classificering, waarbij moet worden uitgegaan van de **onbehandelde** status en het aantal satellietnaevi in het eerste levensjaar (indien bekend). Alleen bij duidelijke morfologische veranderingen (spontaan, niet door behandeling) dient de classificatie hier tussentijds op te worden aangepast. Deze verandering dient bij de classificatie te worden vermeld.

Voor de classificering van CMN kan men het formulier in bijlage 8 invullen en vervolgens inscannen in het dossier. Een voorbeeld van het vervolgens noteren van de volledige classificatie in de status:

"Krengel 2013 classificatie: onbehandelde status, leeftijd 1 jaar: L1, heup+bovenbeen, S1, C0, R1, H1, N0."
Daarnaast noteert men maximale diameter van de CMN in lengte en breedte in centimeters, bijvoorbeeld: "maximale afmeting 12x10cm"

Referenties

- Kinsler V. Satellite lesions in congenital melanocytic nevi--time for a change of name. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(2):212-3.
- Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1(2):123-30.
- Krengel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):441-51.
- Magana M, Sanchez-Romero E, Magana P, Beck-Magana A, Magana-Lozano M. Congenital melanocytic nevus: two clinicopathological forms. *Am J Dermatopathol.* 2015;37(1):31-7.
- Pers M. Naevus pigmentosus giganticus. . *Ugekr Laeger.* 1963(125):613—9.
- Price HN, O'Haver J, Marghoob A, Badger K, Etchevers H, Krengel S. Practical application of the new classification scheme for congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(1):23-7.
- Ruiz-Maldonado R. Measuring congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(2):178-9.
- Zaal LH, Mooi WJ, Sillevs Smitt JH, van der Horst CM. Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: a review of the literature. *Br J Plast Surg.* 2004;57(8):707-19.

H4. Diagnostiek

Diagnostiek beslaat zowel het stellen van de diagnose CMN, als het vroegtijdig opsporen van eventuele maligne ontaarding of andere complicaties in patiënten met CMN. In dit hoofdstuk wordt besproken wat de aandachtspunten zijn bij het stellen van de diagnose en in de follow-up, en wordt de rol van diverse diagnostische modaliteiten hierbij toegelicht.

4.1 Stellen van de diagnose CMN

Expert opinion

Het stellen van de diagnose congenitale melanocytair naevus (CMN) is meestal vrij eenvoudig.

Een melanocytair naevus die aanwezig is bij de geboorte of zichtbaar wordt in de eerste drie maanden is een congenitale melanocytair naevus [Barnhill 1995]. Ook wanneer uit de anamnese niet duidelijk naar voren komt of een moedervlek bij (of kort na) de geboorte reeds aanwezig was, gaat men ervanuit dat elke melanocytair naevus van >1,5cm grootste diameter bij een kind of >3cm bij een volwassene congenitaal is [de Bliet 1990]. Naast grootte is de diagnose van grotere CMN meestal vrij duidelijk door de typische morfologische aspecten van een CMN. Bij kleinere naevi is het onderscheid met een verworven melanocytair naevus soms lastig. Dit geldt op latere leeftijd, een pasgeborene heeft normaalgesproken geen huidafwijkingen en dus ook geen naevi, en een melanocytair naevus zichtbaar in de eerste 3 maanden is dan altijd congenitaal.

Er zijn geen dermatoscopische items voldoende specifiek voor het stellen van de diagnose CMN of deze te differentiëren van een verworven melanocytair naevus.

De meest voorkomende patronen bij CMN zijn een globulair, reticulair of diffuus patroon [Seidenari 2006], waarbij op de kinderleeftijd vaker een globulair patroon wordt gezien [Changchien 2007]. Dominante patronen per lokalisatie zijn gelijk aan die bij verworven naevi: een meestal reticulair patroon op de onderste extremiteiten [Changchien 2007], globulair patroon op het hoofd, nek en romp [Changchien 2007, Seidenari 2006], en parallel patroon op de acra [Chuah 2015]. In de literatuur is niet goed te onderscheiden welk patroon bij welke grootte vaak voorkomt. Kutlu et al. vonden in hun studie dat wanneer een "cobblestone patroon" werd gezien dit bij 83% een kleine CMN betrof en een diffuus patroon bij 78% een middelgrote CMN [Kutlu 2007]. Andere dermatoscopische kenmerken die vaak voorkomen bij CMN zijn focale verdikking van de "network lines", globuli, hypertrichose en perifolliculaire hypopigmentatie [Alikhan 2012]. Alle bovenstaande kenmerken en patronen kunnen ook voorkomen bij verworven naevi. Er zijn twee studies die daadwerkelijk de dermatoscopische kenmerken bij congenitale en verworven naevi hebben vergeleken [Stinco 2011, Seidenari 2006]. Stinco et al. vonden geen significante verschillen in dermatologische kenmerken. Seidenari et al. vonden wel verschillen, maar geen van deze structuren was specifiek.

Biopsie puur voor het stellen van de diagnose CMN is slechts zelden aangewezen. Een biopsie kan eventueel worden overwogen indien men bij een grotere moedervlek sterk twijfelt aan de diagnose (bv mongolenvlek, naevus van Becker, naevus van Ota, café au lait macula, naevus spilus) én dit consequenties heeft voor het beleid. Met biopsie kan dan worden aangetoond of het een melanocytair laesie betreft. Voor het maken van het onderscheid congenitale of verworven naevus wordt biopsie afgeraden, omdat histologische kenmerken onvoldoende specifiek zijn voor CMN [zie ook par. 1.8]. Bovendien betreft het dan vrijwel altijd kleine naevi waarbij het geen consequenties heeft te weten of een naevus al dan niet congenitaal is. Bij kleine CMN is vaak alleen de anamnese leidend in het onderscheid met verworven naevi.

Voor het stellen van de diagnose NCM zie par. 2.2 en 4.2.2.7.

Aanbeveling

De diagnose CMN wordt gesteld op basis van anamnese (aanwezigheid bij of in eerste 3 maanden na de geboorte) aangevuld met lichamelijk onderzoek (grootte, typische klinische kenmerken). Dermatoscopie en biopsie dragen niet bij aan het stellen van de diagnose CMN.

Bij een melanocytair naevus van >1,5cm grootste diameter bij een kind of >3cm bij een volwassene kan men ervanuit gaan dat deze congenitaal is.

4.2 Follow-up van CMN

4.2.1 Moeilijkheden bij opsporen maligne degeneratie in CMN

Expert opinion

De morfologie en het natuurlijk beloop van CMN geven moeilijkheden in het vervolgen van deze naevi.

CMN zijn door de bijzondere morfologie vaak lastig te vervolgen, zoals door de aanwezigheid van een papillomateus oppervlak, noduli en dichte beharing. In grotere CMN ontstaan melanomen ook vaak diep in de dermis waardoor maligne onttaarding lastiger te ontdekken is. Ook littekenvorming na behandeling kan de follow-up van CMN bemoeilijken.

Verder zijn er geen duidelijk gedefinieerde kenmerken die in CMN kunnen wijzen op maligne onttaarding. In melanocytaire naevi worden o.a. de ABCDE-criteria gehanteerd voor mogelijke overgang naar melanoom. Bij CMN komen deze kenmerken echter vaak fysiologisch voor, zoals asymmetrie, grillige randen, uitgesproken kleurheterogeniteit en grotere diameter. Bovendien voldoet ongeveer de helft van de melanomen op kinderleeftijd in het algemeen niet aan de conventionele ABCD-criteria, maar zijn vaker symmetrisch, amelanotisch en nodulair (zie par. 2.1.1). Het criterium 'E' (evolutie, verandering) is wel op alle melanomen van toepassing. Lastig hierbij is dat CMN evolueren in de loop der jaren, met name in de kinderjaren en vooral in grotere CMN. Dit hoeft dan niet altijd te duiden op maligne onttaarding.

De werkgroep is van mening dat de criteria die normaal bij melanocytaire naevi worden toegepast bij het opsporen van maligne degeneratie bij CMN niet goed bruikbaar zijn. Verandering is het belangrijkste kenmerk in de follow-up van CMN. Alle veranderingen verdienen aandacht, totdat is bewezen (klinische inschatting of met bipt) dat de verandering van benigne aard is. Nieuwe laesies, snel groeiende laesies, en ulceratie of bloeding verdienen extra aandacht.

Aanbeveling

CMN zijn door de morfologie en natuurlijk beloop lastig te vervolgen op maligne degeneratie vanwege de evolutie die ook in het natuurlijk beloop optreedt. Belangrijkste in de follow-up is alert te zijn op **veranderingen**, elke verandering is verdacht totdat het tegendeel is bewezen. Nieuwe laesies, snel groeiende laesies en ulceratie of bloeding verdienen extra alertheid.

4.2.2 Diagnostische modaliteiten bij follow-up

4.2.2.1 Anamnese

Expert opinion

Voor CMN bestaat geen klinische score (zoals bijv. voor eczeem) om veranderingen in het huidbeeld te kunnen oppikken. Een goede anamnese is daarom essentieel om opvallendheden over de afgelopen periode te achterhalen. Bovendien kennen patiënten/ouders de moedervlek vaak het beste. Aandachtspunten bij de anamnese zijn samengebracht in tabel 5.

Tabel 5: aandachtspunten bij anamnese bij CMN

Veranderingen in de CMN?
Nieuwe naevi er bij gekomen?
Klachten van een naevus (jeuk, bloeding, droogheid, kwetsbaarheid)?
Bestaat er een behandelwens?
Aandacht voor psychosociaal welbevinden [zie H6]
Aandacht voor neurologische symptomen [zie par. 2.2.1]*

* met name bij patiënten met grote CMN met satellietnaevi of alleen multipale CMN

Het is niet bekend of een positieve familie anamnese voor melanoom gerelateerd is aan een verhoogd risico op melanoom in CMN. Hier zijn geen aanwijzingen voor. Het is wel invoelbaar dat een positieve familie anamnese zou kunnen bijdragen aan de angst voor melanoom bij patiënt/ouders.

Aanbevelingen

Een goede anamnese is essentieel bij het opsporen van veranderingen of symptomen die zouden kunnen wijzen op maligne degeneratie of NCM. Daarnaast is de anamnese van belang bij het inventariseren van zorgen of vragen en om inzicht te verkrijgen in het psychosociaal welbevinden.

4.2.2.2 Lichamelijk onderzoek

Expert opinion

Bij het lichamelijk onderzoek van een patiënt met CMN is het van belang enerzijds een beeld te vormen van de uitgebreidheid van de CMN en het morfologisch aspect daarvan (classificatie), en te beoordelen of er mogelijk sprake is van maligne onttaarding.

T.a.v. classificatie: inventariseer de grootte en het aantal van de aanwezige naevi, meet de lengte en breedte van de 'moedernaevus' en beoordeel de morfologie van de naevi. Let daarbij tenminste op kleur(heterogeniteit), begrenzing, rimpeligheid van het oppervlak en aanwezigheid van noduli. Voor de classificatie en wijze van noteren in de status zie hoofdstuk 3.

T.a.v. follow-up: een patiënt met een CMN dient **in toto** geïnspecteerd te worden op het voorkomen van naevi, inclusief genitaal, behaarde hoofdhuid, onder voetzolen etc. Let daarbij op veranderingen die mogelijk zouden kunnen wijzen op maligne degeneratie [zie par. 2.1.1]. Let daarnaast op secundaire kenmerken als droge huid, krabbeffecten of ulceraties. Naast inspectie van de huid is palpatie van groot belang omdat (m.n. in grotere CMN) melanomen als nodus diep in de dermis kunnen ontstaan.

Verder is de werkgroep van mening dat bij patiënten met grotere CMN (>20cm PAS met satellietnaevi) jaarlijkse palpatie van de lymfeklieren aangewezen is. Het risico op melanoom lijkt met name in deze patiënten verhoogd [zie par. 2.1.3] en melanomen zijn juist in deze CMN vaak lastig op te sporen. Voor het beleid bij lymfadenopathie zie par. 3.2.2.6.

Aanbevelingen

Bij een patiënt met CMN dient de uitgebreidheid en morfologische kenmerken van de CMN laesie(s) in kaart te worden gebracht. Zie hiervoor H3: classificatie.

Een patiënt met CMN dient **in toto** geïnspecteerd te worden op de aanwezigheid van naevi, voor het opsporen van maligne degeneratie in CMN, maar ook extralaesionale of de novo melanomen.

Bij de beoordeling van CMN is, naast een goede inspectie, palpatie aangewezen om ook dieper gelegen aspecten (benigne dan wel maligne) op te kunnen sporen. Dit geldt met name bij grotere (>20cm PAS) of niet-maculeuze CMN.

Bij patiënten met grotere CMN (>20 cm PAS) met satellietnaevi verdient het aanbeveling bij de follow-up jaarlijks de lymfeklieren te palperen op lymfadenopathie. De meerwaarde hiervan bij patiënten met multipelle kleinere CMN is onbekend.

4.2.2.3 Fotografie

>> Uitgangsvraag 6. Wat is de waarde van fotografie in de follow-up?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er blijkt na systematische search geen enkele studie specifiek te hebben gekeken naar het nut van fotografie in de follow-up. Wel blijkt uit de literatuur dat veel klinieken foto's maken voor follow-up van CMN, aangezien foto's wel vaak betrokken waren bij de opzet van een onderzoek met een andere vraagstelling. Verder is de waarde van 'total body photography' wel onderzocht in patiënten met multipelle verworven CMN, hierbij lijkt door fotografie het aantal biopsieën af te nemen [Truong 2016].

Conclusie

Niveau 4	Er is in de literatuur geen bewijs gevonden voor het nut en de noodzaak van fotografie in de follow-up van patiënten met CMN. <i>D mening werkgroep</i>
-----------------	--

Expert opinion

De werkgroep is van mening dat fotografie een gemakkelijke manier is om het beloop van CMN in de tijd te volgen, waarbij veranderingen in de naevus kunnen worden gedetecteerd. Dit is van belang voor (vroeg) opsporing van mogelijke complicaties, omdat verandering hierbij de belangrijkste leidraad is. Tevens kan aan de hand van foto's mogelijk inzichtelijk worden gemaakt hoe (veel en snel) de CMN 'fysiologisch' verandert, wat mogelijk kan helpen inschatten of een verandering in de CMN hoge verdenking geeft op maligniteit of waarschijnlijk normaal is (passend bij de CMN).

Ondanks dat fotografie in feite slechts een rapportagemiddel is, vindt de werkgroep dat fotografie als belangrijk screeningsinstrument een plaats verdient in de follow-up van CMN-patiënten. Hierbij is het wenselijk een schaalverdeling (meetlint) mee te fotograferen voor goede documentatie van de grootte van de CMN. Grotere CMN veranderen vaak het meest en hebben het hoogste risico op complicaties, en dienen daarom door een medisch fotograaf te worden vastgelegd om goede kwaliteit foto's te waarborgen.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat het gebruik van foto's moet worden gestimuleerd als onderdeel van professionele verslaglegging en als screeningsinstrument voor het opsporen van veranderingen, indien er een indicatie is voor follow-up.

Bij het maken van foto's is het wenselijk zowel een overzichtsfoto als detailfoto(s) te maken, en een schaalverdeling mee te fotograferen. Bij grote CMN adviseert de werkgroep gestandaardiseerde fotografische verslaglegging liefst door een medisch fotograaf. Instructies voor de fotograaf zijn te vinden in bijlage 9.

4.2.2.4 Dermatoscopie

>> Uitgangsvraag 7. Wat is de meerwaarde van dermatoscopie in de follow-up?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werd een systematische search verricht naar de waarde van dermatoscopie bij de follow-up van CMN. Er werd gezocht op synoniemen voor CMN, gecombineerd met synoniemen voor dermatoscopie (zie bijlage 1). Dermatoscopische bevindingen van melanomen in CMN zijn slechts in één cohort onderzocht [Betti 2000]. Naar veranderingen van CMN tijdens follow-up is tevens slechts in één studie gekeken [Braun 2001].

Betti et al. vonden in een serie van 190 melanomen waarvan 40 in preëxistente kleine naevi (25 verworven, 15 congenitaal) dat ze met dermatoscopie vroege maligne veranderingen konden opsporen, [Betti 2000]. De dermatoscopische veranderingen die werden gezien bij de CMN-melanomen verschilden niet van die bij de verworven naevi: blauw-witte waas, 'radial streaming', 'pseudopods', en bij een enkele een irregulair pigmentnetwerk, irregulaire perifere globuli of een atypisch vasculair patroon. Er werd in deze studie geen controlegroep van CMN zonder melanoom meegenomen.

Braun et al. vervingen in 24 patiënten 26 benigne CMN van alle groottes met digitale dermatoscopie [Braun 2001]. De meeste veranderingen tijdens follow-up betroffen symmetrische groei van de laesie. Ze vonden bij bijna alle laesies (96%) een abrupte polycyclische begrenzing, en bij 9 CMN (35%) werd een witte waas gezien. Dit maakt dat de TDS (Total Dermoscopy Score) bij benigne CMN foutief verhoogd kan zijn, en daarmee foutief de verdenking op melanoom kan verhogen. Er werd niet beschreven welke grootte de CMN hadden die deze kenmerken vertoonden, maar het merendeel van de naevi was groter dan 1,5 cm (n=18, 69%) waarvan 4 groter dan 20 cm.

Dermatoscopisch follow-up van kleinere CMN kan zinvol zijn, omdat melanomen in deze naevi vaak ter plaatse van de dermo-epidermale overgang ontstaan en de dermatoscopische veranderingen overeenkomen met melanomen in verworven melanocytair laesies. Grotere CMN kunnen niet betrouwbaar met dermatoscopie worden vervolgd. Deze naevi hebben vaak een verdikt of papillomateus oppervlak waardoor dieper gelegen naevuscellen lastig te beoordelen zijn. Daarnaast ontstaan melanomen bij grote CMN vaker diep in de dermis, niet toegankelijk voor dermatoscopisch onderzoek [Marghoob 2002]. Dermatoscopie is ook niet bijdragend in het onderscheiden van proliferatieve noduli [Alikhan 2012].

Conclusie

Niveau 4	Het ontbreekt in de literatuur aan goede studies die hebben onderzocht welke dermatoscopische items helpen bij het onderscheiden van een benigne CMN en maligne ontaarding in een CMN. <i>D Mening werkgroep</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij kleine CMN (<1,5 cm PAS) dezelfde dermatoscopische kenmerken verdenking op maligniteit geven dan bij melanomen van verworven melanocytair laesies. <i>C Betti 2000</i>
Niveau 4	Dermatoscopie is niet betrouwbaar toe te passen in grotere CMN (>1,5cm) vanwege het niet kunnen beoordelen van dieper gelegen structuren en noduli, en het voorkomen van dermatoscopische kenmerken die men in een andere context als verdacht voor maligniteit zou beschouwen. <i>D Mening werkgroep</i>

Overige overwegingen

Dermatoscopie is een non-invasieve techniek waarmee morfologische kenmerken kunnen worden geëvalueerd die niet met het blote oog te zien zijn. Dermatoscopie heeft een belangrijke plaats in de diagnostiek en de follow-up van verworven melanocytair laesies. Er is aangetoond dat dermatoscopie de diagnostische accuratesse bij de beoordeling van gepigmenteerde laesies significant verbetert [richtlijn Melanoom 2012]. Om in te schatten of

een melanocytair laesie verdacht is voor maligne ontaarding wordt hierbij gebruik gemaakt van verschillende beoordelingsmethodes, zoals de ABCD-regel, patroonanalyse, de 7-point checklist en de Menzies methode.

Op basis van de huidige literatuur kunnen geen dermatoscopische items worden aangewezen die helpen bij het opsporen van maligne degeneratie in CMN. Wel worden in een onderzoek naar melanomen in kleine CMN (<1.5 cm) klassieke dermatoscopie-criteria voor maligne ontaarding gezien, dezelfde als in melanomen vanuit verworven melanocytair laesies. Probleem bij grotere CMN is dat criteria die normaalgesproken bij melanocytair laesies verdenking op melanoom geven fysiologisch aanwezig kunnen zijn (zoals de abrupte begrenzing, multiële kleuren, blauw-witte waas). De werkgroep is daarmee van mening dat dermatoscopie bij grotere CMN geen meerwaarde heeft boven inspectie met het blote oog.

Wel ziet de werkgroep mogelijk een meerwaarde voor dermatoscopie in kleine CMN, omdat de kenmerken voor maligne ontaarding in deze naevi vergelijkbaar zijn met die bij verworven naevi.

Daarnaast ziet de werkgroep meerwaarde in het toepassen van dermatoscopie bij (macroscopisch) veranderende laesies. Bij verdachte veranderingen selecteert men aan de hand van dermatoscopie de meest informatieve lokalisatie(s) voor melanoom voor het nemen van een biopsie.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat de voorspellende waarde van dermatoscopie ten aanzien van het opsporen van atypische veranderingen in CMN van >1,5cm onvoldoende is voor routinematige toepassing bij CMN. Dermatoscopische kenmerken die bij verworven naevi verdenking geven op een melanoom kunnen wél ook worden toegepast bij kleine CMN (<1,5cm).

Dermatoscopie is daarnaast wél zinvol voor het bepalen van de meest informatieve plaats voor het nemen van een biopsie bij een focale verandering.

4.2.2.5 Biopsie/excisie verdachte naevi of noduli

Biopsie/excisie focale verandering naevus

Expert opinion

De werkgroep is van mening dat er in geval van verdachte focale veranderingen in CMN een indicatie bestaat voor het afnemen van biopsies ten behoeve van histologisch onderzoek, om een maligniteit uit te sluiten. Histologische bevestiging is gewenst omdat op basis van het klinisch en dermatoscopisch beeld bij CMN niet te zeggen is of een verandering een maligne transformatie betreft. Eerder gemaakte foto's kunnen behulpzaam zijn bij de inschatting of er inderdaad sprake is van een verandering.

Hoewel de richtlijn Melanoom 2012 aangeeft dat er grote voorkeur is voor het in toto excideren van alle naevocellulaire laesies, wordt een uitzondering gemaakt voor CMN indien die bezwaarlijk in één keer te excideren zijn [Richtlijn melanoom 2012]. Bij kleine CMN wordt wél een diagnostische excisie geadviseerd. Bij grotere CMN kiest men indien mogelijk liever voor een incisiebiopsie dan een stansbiopsie. Het is dan noodzakelijk de patholoog volledig te informeren dat het een (incisie)biopsie betreft en ook de plaats van het biopsie binnen de laesie duidelijk te vermelden, liefst met behulp van een foto [zie richtlijn melanoom].

Het histologisch beoordelen van mogelijk maligne transformatie in CMN kan bijzonder lastig zijn. Bij ongeveer 25% van de biopsies is geen zekere uitslag te geven, ook na consultatie van experts. Om dit probleem zo klein mogelijk te houden is het belangrijk dat de patholoog ook informatie heeft over morfologische kenmerken van de verdachte laesie, liefst in de vorm van dermatoscopische foto's naast de macroscopische foto's. Deze foto's dienen dan beschikbaar te zijn voor de patholoog op het moment van beoordelen van het biopsie. Tevens dient de rechtstreekse aanleiding voor het nemen van het biopsie goed te worden beschreven op de aanvraag.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert bij focale en suspecte veranderingen in een CMN een of meerdere biopsies voor histologisch onderzoek af te nemen. Vanwege een risico op melanoom wordt bij kleine CMN een diagnostische excisie geadviseerd, bij CMN die te groot zijn om in één keer te excideren adviseert de werkgroep een **incisiebiopsie** boven een stansbiopsie, van de focale verandering. Hierbij dient het meest afwijkende deel in toto te worden verwijderd.

Bij de histopathologische aanvraag van een biopsie uit CMN is het **essentieel** de patholoog volledig te informeren over de volgende items:

- Betreft een congenitale naevus
- De plaats van de biopsie
- Directe aanleiding voor het nemen van het biopsie
- Beschrijving van het dermatoscopische beeld

Bovenstaande is van essentieel belang gezien de moeilijkheidsgraad van het beoordelen van deze laesies. Tevens is het gewenst een foto bij te voegen met daarop welk deel geëxcideerd is, én een foto van het dermatoscopisch beeld van het verdachte deel (morphologische informatie).

Excisie nieuwe nodus

Expert opinion

Voorgesteld beleid bij nieuwe noduli is de patiënt op zeer korte termijn te beoordelen, binnen twee weken. Bij deze beoordeling wordt de nodus gefotografeerd met een schaalverdeling en de patiënt uitgebreid onderzocht. Omdat klinisch vrijwel geen onderscheid te maken is tussen melanoom en een benigne proliferatieve nodus geldt bij een nieuwe of veranderende nodus in principe altijd diagnostische excisie.

Patiënten met reuze CMN kunnen meerdere goedaardige proliferatieve noduli (PN's) ontwikkelen. Het merendeel van nieuwe noduli in reuze CMN zal stabiliseren en worden in principe niet maligne. Bij patiënten met meerdere PN's kan bij een nieuwe nodus, na uitgebreide beoordeling (incl. lymfeklieren), ook even worden afgewacht. Als er geen verdere afwijkingen zijn wordt de patiënt dan vier weken later teruggezien. Indien de nodus dan gegroeid of veranderd is dient de nodus te worden geëxcideerd. Individuele benadering is hierbij wel van groot belang, bij een niet plus gevoel tijdens het eerste bezoek of tussentijds is resectie in een eerder stadium aangewezen. Bovenstaand beleid voorkomt continue resecties in patiënten die veel noduli aanmaken [overgenomen van beleid dr. Kinsler, oral communication].

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert bij een nieuw ontstane of veranderende nodus de patiënt binnen 2 weken te zien. In principe geldt altijd diagnostische excisie van de nodus, omdat het onderscheid tussen een benigne en maligne nodus klinisch niet is te maken. Alléén bij patiënten met reuze CMN (>40cm PAS) die bekend meerdere benigne proliferatieve noduli hebben kan soms na uitgebreide beoordeling en alleen onder strikte voorwaarden nog 4 weken worden afgewacht.

Routing biopt

Expert opinion

Gezien de moeilijkheid van het beoordelen van de histologie van CMN, en dan met name het opsporen van een melanoom, heeft de werkgroep aanbevelingen opgesteld over wie in welke situatie het PA-materiaal zou moeten beoordelen.

Vooraf bij jonge patiënten is er kans op overdiagnostiek (m.n. door proliferatieve noduli, 'ascensie' van naevuscellen in de epidermis) [Nguyen 2013, Phadke 2011, Zayour 2011, Tannous 2005]. Sommige maligniteiten die in CMN bij jonge kinderen ontstaan hebben een afwijkend fenotype (ontstaan in diepe delen CMN, ontbreken van melanocytair differentiatiekenmerken) en kunnen daardoor diagnostisch problemen geven.

De werkgroep is van mening dat in principe de beoordeling van CMN-preparaten door elke patholoog kan worden gedaan, mits deze zich voldoende bekwaam hiertoe acht. Indien er histologisch verdachte bevindingen zijn en er klinisch een verdenking is op een maligniteit, is het van belang de expertise van een patholoog met speciale expertise op dit terrein in te winnen, al dan niet na bespreking in een regionaal melanoompanel.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat bipten uit CMN door een reguliere patholoog kunnen worden beoordeeld. Bij resterende twijfel over atypie (clanicus en/of patholoog) dient het bipt te worden medebeoordeeld door een patholoog met speciale expertise op dit terrein, al dan niet na bespreking in een regionaal melanoompanel.

4.2.2.6 Echografie (+punctie/excisie) lymfeklieren

Expert opinion

Bij (m.n. reuze) CMN kunnen lymfeklieren fysiologisch vergroot zijn, o.a. door aanwezigheid van naevuscellen [Fontaine 2002] of reactief, maar er kan ook sprake zijn van metastase van melanoom. Indien er bij lichamelijk onderzoek sprake is van lymfadenopathie is het belangrijk hier aanvullend onderzoek naar te verrichten om de onderliggende oorzaak op te sporen.

Aanvullend onderzoek bestaat in eerste instantie uit echografisch onderzoek van de betreffende lymfeklierstation(s). Wanneer er bij echografisch onderzoek afwijkende lymfeklieren worden gezien is het van belang histologisch materiaal te verkrijgen voor een PA-diagnose. Hierbij dient de richtlijn melanoom te worden gevolgd [richtlijn melanoom 2012].

Aanbevelingen

Bij lymfadenopathie is aanvullend onderzoek met behulp van echografie aangewezen. Bij afwijkende lymfeklier(en) dient histologisch materiaal te worden verkregen, hierbij volgt men de richtlijn melanoom.

4.2.2.7 MRI hersenen/ruggenmerg

>> Uitgangsvraag 8. Bij welke patiënten is MRI van meerwaarde bij het opsporen van neurocutane melanocytose (NCM)?

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de beeldvorming van neurocutane melanocytose (NCM) is MRI-onderzoek van hersenen en ruggenmerg de techniek van keuze. Contrasttoediening in de vorm van gadolinium (Gd) is hierbij waardevol gebleken, dit verhoogt de sensitiviteit voor het opsporen van afwijkingen [Kadanoga 1991].

Indien er neurologische klachten zijn is beeldvormende diagnostiek van belang om te inventariseren wat de aard van de afwijking is en of er mogelijk therapeutische opties zijn. Screenend MRI-onderzoek bij CMN-patiënten zonder neurologische klachten zou theoretisch van meerwaarde kunnen zijn om – bij afwijkingen – vroegtijdig te kunnen ingrijpen. Over de waarde van screenend MRI onderzoek bij patiënten met een verhoogd risico op NCM (zie par. 2.2.3) bestaat twijfel in de literatuur.

Niet iedereen met MRI afwijkingen passend bij NCM zal daadwerkelijk neurologische klachten krijgen: in de literatuur varieert dit percentage van 10–68% (grote spreiding door kleine aantallen en selectiebias) [Alikhan 2012]. Andersom geldt dat een normale MRI op een bepaalde leeftijd niet betekent dat de MRI altijd normaal zal blijven: patiënten kunnen nog NCM ontwikkelen, zelfs met fataal beloop.

Waelchli en Kinsler et al. publiceerden recent de enige prospectieve serie over screenende MRI en classificatie van MRI-afwijkingen bij NCM [Waelchli 2015, zie par. 2.2.2. De auteurs concludeerden op basis van hun bevindingen dat screenende MRI wel van meerwaarde is als predictor van klinische uitkomst en richting geeft voor beleid (nauwe follow-up in de groep ‘overige pathologie’ op MRI (n=18), relatieve geruststelling indien alleen intraparenchymale melanocytose (n=28), geruststelling bij geen afwijkingen op MRI (n=228)). Zij houden bij hun conclusie echter geen rekening met de volgende feiten, die de werkgroep wel zwaar wil laten wegen: [1] de auteurs nemen kinderen met duidelijke neurologische symptomen op in hun serie (die dus in feite geen “screenende MRI” maar een diagnostische MRI kregen); [2] zij schrijven elke gevonden afwijking toe aan CMN/NCM; [3] asymptomatische malformaties zoals Dandy Walker Malformatie (DWM) en tethered spinal cord (TSC) hoeven niet behandeld te worden, er zijn geen therapeutische opties voorhanden bij asymptomatische MRI-bevindingen [4] zij accepteren de grote aantallen onderzoeken die gedaan worden en geen afwijkingen laten zien, terwijl het gaat om voor kind en ouders (wachten op uitslag, eventuele onzekerheid obv uitslag) belastend en kostbaar onderzoek dat meestal onder narcose zal (moeten) plaatsvinden bij een jong kind; [5] een normale MRI is geen garantie dat zich in de toekomst geen NCM zal ontwikkelen [6] zij gaan er impliciet vanuit dat een beleid met “laagdrempelig scannen bij zorgen ivm neurologische klachten” niet goed is, maar daar is geen enkel bewijs voor.

Conclusies

Niveau 3	Voor de diagnostiek van neurocutane melanocytose (NCM) is beeldvorming van de hersenen én ruggenmerg (door middel van MRI met contrasttoediening) nodig. <i>C Kinsler 2008, Foster 2001, Kadanoga 1991</i>
Niveau 4	Waelchli et al. concluderen in hun recente studie dat screenende MRI van meerwaarde kan zijn voor het voorspellen van klinische uitkomst en richting kan geven voor beleid. De werkgroep deelt deze conclusie niet, en stelt een beleid voor dat samen te vatten is als “bij (twijfels over) het optreden van neurologische symptomen laagdrempelig een MRI met contrast maken”. <i>B Waelchli 2015</i> <i>D Mening werkgroep</i>

Overige overwegingen

Volgens de werkgroep kan men het beste redeneren dat het risico op (ernstige) neurologische complicaties laag is, maar dat in het geval van ook maar enige aanwijzing voor het bestaan of ontwikkelen van neurologische symptomen een MRI met contrasttoediening laagdrempelig aangewezen is. Op dat moment kan de classificatie van MRI-afwijkingen uit het artikel van Waelchli et al. nuttig zijn (zie fig. 6, par. 2.2.2) [Waelchli 2015].

Verwijzing met spoed is geïndiceerd bij duidelijke tekenen van NCM zoals tekenen van verhoogde intracraniele druk, epilepsie, hersenzenuwuitval of ruggenmergcompressie. Daarnaast dient men ook bij subtiele

neurologische symptomen, zoals twijfels over de ontwikkeling van het kind, alert te zijn op het mogelijk ontstaan van symptomatische NCM en is tijdige doorverwijzing naar een kinderneuroloog in een expertisecentrum aangewezen. Bovenstaande geldt voor patiënten van alle leeftijden.

In andere landen/culturen kunnen andere overwegingen worden gemaakt en kan voor een meer “defensieve” benadering (wél een screenende MRI) worden gekozen. De werkgroep is van mening dat bovenstaand beleidsvoorstel het beste past binnen de Nederlandse gezondheidszorg in zijn algemeenheid. Dit neemt niet weg dat bij elke individuele patiënt de best passende, individuele keuze gemaakt dient te worden. Mogelijk dat met langere follow-up duur van dit cohort of andere studies ons inzicht verandert, maar op dit moment is dit volgens de werkgroep de juiste conclusie op basis van de huidige literatuur en de praktijk in Nederland.

Voor routing en follow-up zie par. 7.3.

Aanbevelingen

Indien een patiënt met CMN géén neurologische symptomen heeft is een screenend MRI-onderzoek niet aangewezen.

De werkgroep adviseert bij patiënten met enige aanwijzing voor het bestaan of ontwikkelen van neurologische symptomen laagdrempelig een MRI van hersenen én ruggenmerg, inclusief series met contrasttoediening

Bij ernstige neurologische klachten zoals tekenen van epilepsie, hersenzenuwuitval, verhoogde intracraniele druk of van ruggenmergcompressie dienen patiënten met spoed naar een kinderneurologisch centrum te worden doorverwezen.

De MRI-beelden dienen te worden beoordeeld in een expertisecentrum, in de context van de aandoening door een neuroradioloog/neuroloog die bekend is met NCM.

Referenties

- Alikhan A, Ibrahimi OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):495 e1-17; quiz 512-4.
- Barnhill RL, Fleischli M. Histologic features of congenital melanocytic nevi in infants 1 year of age or younger. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(5 Pt 1):780-5.
- Betti R, Inselvini E, Vergani R, Crosti C. Small congenital nevi associated with melanoma: case reports and considerations. *J Dermatol.* 2000;27(9):583-90.
- Braun RP, Calza AM, Krischer J, Saurat JH. The use of digital dermoscopy for the follow-up of congenital nevi: a pilot study. *Pediatr Dermatol.* 2001;18(4):277-81.
- Changchien L, Dusza SW, Agero AL, Korzenko AJ, Braun RP, Sachs D, et al. Age- and site-specific variation in the dermoscopic patterns of congenital melanocytic nevi: an aid to accurate classification and assessment of melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 2007;143(8):1007-14.
- Chuah SY, Tsilika K, Chiaverini C, Fontas E, Ortonne JP, Lacour JP, et al. Dermoscopic features of congenital acral melanocytic naevi in children: a prospective comparative and follow-up study. *Br J Dermatol.* 2015;172(1):88-93.
- de Bliek JP, Neering H, Mooi WJ. [Should congenital melanocytic nevi be removed?]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1990;134(42):2029-31.
- Fontaine D, Parkhill W, Greer W, Walsh N. Nevus cells in lymph nodes: an association with congenital cutaneous nevi. *Am J Dermatopathol.* 2002;24(1):1-5.
- Kinsler VA. Spinoza lecture: Congenital melanocytic nevi. In: Academic Medical Center Amsterdam, 2015 Okt. (oral communication)
- Kutlu S, Kinvanc Altunay I, Köslü A. Demographic, Clinical and Dermoscopic Characteristics of Congenital Melanocytic Nevi. *J Turk Acad Dermatol.* 2007;1(3):71401a.
- Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. *Dermatol Clin.* 2002;20(4):607-16, viii.
- Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW), Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Evidence-based richtlijn melanoom, versie 2.0. Datum goedkeuring 13.08.2012
- Nguyen TL, Theos A, Kelly DR, Busam K, Andea AA. Mitotically active proliferative nodule arising in a giant congenital melanocytic nevus: a diagnostic pitfall. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(1):e16-21.
- Phadke PA, Rakheja D, Le LP, Selim MA, Kapur P, Davis A, et al. Proliferative nodules arising within congenital melanocytic nevi: a histologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 43 cases. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(5):656-69.
- Seidenari S, Pellacani G, Martella A, Giusti F, Argenziano G, Buccini P, et al. Instrument-, age- and site-dependent variations of dermoscopic patterns of congenital melanocytic naevi: a multicentre study. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):56-61.

- Stinco G, Argenziano G, Favot F, Valent F, Patrone P. Absence of clinical and dermoscopic differences between congenital and noncongenital melanocytic naevi in a cohort of 2-year-old children. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1303-7.
- Tannous ZS, Mihm MC, Jr., Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):197-203.
- Truong A, Strazzulla L, March J, Boucher KM, Nelson KC, Kim CC, Grossman D. Reduction in nevus biopsies in patients monitored by total body photography. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):135-143.e5
- Waelchli R, Aylett SE, Atherton D, Thompson DJ, Chong WK, Kinsler VA. Classification of neurological abnormalities in children with congenital melanocytic naevus syndrome identifies magnetic resonance imaging as the best predictor of clinical outcome. *Br J Dermatol*. 2015;173(3):739-50.
- Zayour M, Lazova R. Congenital melanocytic nevi. *Clin Lab Med*. 2011;31(2):267-80.

H5. Behandeling

Indien er een verdenking op melanoom bestaat is er een (spoed)indicatie voor verwijdering (van het verdachte deel) van de CMN. Vaker werd het verwijderen van een CMN overwogen voordat een melanoom zich heeft ontwikkeld, vanwege:

1. Het reduceren van de kans op cutaan melanoom ('profylactisch'), en/of
2. Cosmetische redenen

Indien voor verwijdering van de CMN wordt gekozen is een variatie aan chirurgische technieken beschikbaar [zie tabel 6]. Het doel is het verwijderen van zoveel mogelijk naevuscellen met het beste cosmetische resultaat. De afweging al dan niet te behandelen en met welke therapie dient bij elke patiënt individueel te worden gemaakt, geen patiënt en geen CMN is gelijk.

In het eerste deel van dit hoofdstuk wordt het advies ten aanzien van wel of niet profylactisch behandelen besproken. In het tweede deel van dit hoofdstuk wordt het beschikbare bewijs voor de therapieën in kaart gebracht ten aanzien van cosmetisch resultaat en veiligheid (complicaties ingreep en reductie melanoomrisico) met tenslotte een leidraad voor chirurgische behandeling.

In deze richtlijn wordt alleen chirurgische behandeling van CMN uiteengezet. De behandeling van neurocutane melanocytose (NCM) blijft verder buiten beschouwing, dit is op geleide van symptomen (medicatie, neurochirurgie) en voorbehouden aan de kinderneuroloog en neurochirurg. Adviezen ten aanzien van de verzorging van de naevushuid (droge huid, beharing, camouflage) zijn te vinden in hoofdstuk 8.

Tabel 6: reguliere behandelmodaliteiten bij CMN

'Full-thickness' behandeling*	'Partial thickness' behandeling*
Naevus kan in de gehele diepte worden verwijderd	Alleen oppervlakkige naevuscellen kunnen worden verwijderd (reductie van het aantal melanocyten)
(seriële) excisie met sluiting...: - primair - met flap (wel/niet na 'tissue expansion') - met huidtransplantaat (wel/niet na 'tissue expansion')	- dermabrasie - curettage - laser therapie
* in deze richtlijn zijn buiten beschouwing gelaten slechts spaarzaam onderzochte behandelingen (o.a. chemical peeling, cryotherapie, shaving) en combinaties van behandelingen	

5.1 Wel/niet behandelen?

De vraag of een CMN al dan niet profylactisch verwijderd zou moeten worden vormt sinds jaar en dag wereldwijd een dilemma [Sweren 1984, Arons 1983]. Dit dilemma heeft vooral te maken met het onzekere risico op melanoom in deze patiënten, met de kans op overlijden al op jonge leeftijd. Chirurgisch ingrijpen kent aan de andere kant ook zijn nadelen. Bij kleinere CMN waarbij verwijderen gemakkelijker is, is het dilemma minder groot.

>> Uitgangsvraag 9. Dient een CMN het beste wel of niet profylactisch te worden verwijderd?

5.1.1 Veranderend denkkader

Expert opinion

Vroeger werd gedacht dat het hebben van een CMN van alle groottes een verhoogd risico op melanoom met zich meebracht, het hoogst in reuze CMN geschat tot wel 50% [Alikhan 2012]. Het advies luidde veelal: "als mogelijk haal je de (of zoveel mogelijk) CMN eruit". In een enquête onder Amerikaanse dermatologen in de Jaren '80 bleek het merendeel voorstander van profylactisch verwijderen van grotere CMN: ongeveer 70% bij grote en 60% bij middelgrote, en ook nog 30% bij kleine CMN [Sweren 1984]. Nieuwere en betrouwbaardere studies geven een veel lagere schatting van het melanoomrisico: het risico lijkt in kleinere CMN (<20cm PAS) niet verhoogd ten opzichte van de algehele populatie, en lijkt ook in reuze CMN (>40cm PAS) hoewel duidelijk verhoogd lager dan vroeger gedacht. Daarbij treedt ongeveer de helft van dit aantal melanomen op in het centraal zenuwstelsel, niet te voorkomen met cutane chirurgie [zie par. 2.1.2]. Verder is juist in deze grotere CMN verwijderen van de hele CMN praktisch zeer lastig tot onmogelijk. Men weet ook niet waar in de naevus een eventueel melanoom zal gaan ontstaan.

De profylactische rol van chirurgie verdwijnt daarmee meer naar de achtergrond, en cosmetische indicatie wordt belangrijker in de overweging al dan niet te verwijderen. Volgens sommige groepen is er nu een verschuiving naar minder agressief ingrijpen bij CMN [Arad 2014], alhoewel andere groepen dit meer in perspectief willen zien. [Bauer 2014]. Omdat de noodzaak de gehele CMN te verwijderen minder aanwezig lijkt, gaan ook partiële en superficiële behandelingen mogelijk een belangrijkere plaats innemen.

5.1.2 Advies

Expert opinion

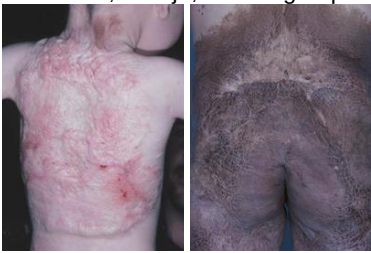
De werkgroep is van mening dat preventieve excisie van CMN in het voorkómen van melanoom met de huidige inzichten niet (meer) standaard aangewezen is, vanwege de onzekere profylactische waarde. Het advies van de werkgroep is daarom voor alle groottes **in principe géén profylactische excisie, maar wél (partiële) verwijdering bij:**

- Verdacht gebied
- Gevoel 'moet eruit' (bv moeilijk te vervolgen aspect)
- Cosmetische wens

In de praktijk zal reductie van het maligniteitsrisico als indicatie voor behandeling blijven bestaan, dit is echter geen hoofdreden meer om profylactische verwijdering bij alle CMN te adviseren.

Bij de besluitvorming rondom excisie spelen nog een aantal andere factoren een rol [zie tabel 7]. Deze gelden alleen indien er geen verdenking is op maligniteit.

Tabel 7: Factoren in de besluitvorming rondom behandeling CMN op niet-urgente indicatie [afbeeldingen uit Krengel 2012, Kovalyshyn 2009, Tromberg 2005]

Factor	Toelichting
Grootte	Grotere CMN, m.n. reuze CMN, kunnen vaak niet geheel worden verwijderd (risico maligne ontaarding niet geëlimineerd) en chirurgie is dan zeer ingrijpend; kleinere CMN kunnen (op indicatie) relatief gemakkelijk worden verwijderd
Kans op functieverlies	Potentiële deformiteit en functieverlies van een anatomische regio na chirurgisch ingrijpen (bv tpv gewrichten, ogen, circulaire lokalisaties) 
Verwacht cosmetisch resultaat	Reële inschatting of verwacht resultaat beter/mooier is na ingrijpen (littekens, repigmentatie etc); Cosmetisch resultaat is o.a. mede afhankelijk van grootte, lokalisatie, leeftijd, soort ingreep. 
Mogelijkheid spontane	CMN kunnen in een klein deel van de patiënten (% onbekend) in de loop der

regressie	jaren spontaan lichter worden, dit is mogelijk een reden om af te wachten 
Risico's en impact ingreep	In feite betreft het een electieve ingreep, het risico op complicaties moet goed worden afgewogen in de beslisvorming (zoals infectie, bloeding), bovendien kan behandeling van (grotere) CMN een ingrijpend traject zijn. Daarnaast dienen de risico's van algehele anesthesie op jonge leeftijd te worden afgewogen [zie par. 5.3].

Aanbevelingen

Bij een **verdenking op een melanoom** in CMN (bij atypisch aspect of verandering) dient de laesie (tenminste het verdachte deel) **altijd** te worden verwijderd, zo spoedig mogelijk.

De werkgroep is van mening dat bij een **benigne ogende CMN** profylactische verwijdering in principe **niet** is aangewezen, dit geldt voor CMN van alle groottes. Indicaties om wel te verwijderen zijn bijv. een moeilijk te vervolgen aspect of cosmetische indicatie. Hierbij dienen o.a. verwacht cosmetisch resultaat en risico's van de ingreep te worden afgewogen.

5.2 Invasieve behandelingen

5.2.1 'Full thickness' behandeling

>> Uitgangsvraag 10. Is excisie (chirurgie) veilig en effectief voor de behandeling van congenitale naevi?

'Full-thickness' chirurgische behandeling van CMN houdt in adequate (seriële) excisie, met juist gebruik van reconstructieve methoden. Indien primaire sluiting niet mogelijk is, bv. vanwege de grootte van het verwachte huiddefect, kunnen ingrepen soms vooraf gegaan worden door 'tissue expansion' met opschuiven van een locoregionale flap, en/of gevolgd worden door een huidtransplantaat ('skin graft').

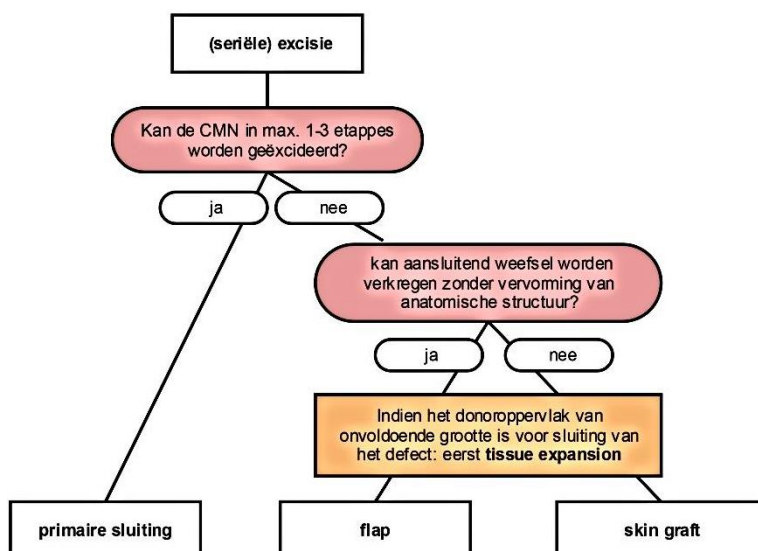


Fig. 8: Algoritme keuze sluiting na (seriële) excisie [afgeleid van: Gosain 1999];

Search/selectie

Er werd een systematische search verricht met synoniemen voor congenitale naevus en chirurgische technieken (voor zoektermen en selectiecriteria zie bijlage 1). Studies werden alleen meegenomen indien resultaten per techniek apart werden beschreven, voor CMN apart, en bij tenminste 5 patiënten.

De resultaten van de studies zijn terug te vinden in evidencetabellen in bijlage 4 en worden per techniek in dit hoofdstuk kort samengevat.

5.2.1.1 Sluitingstechnieken

Primaire sluiting

Wetenschappelijke onderbouwing

In zes studies zijn de resultaten van excisie van CMN met primaire sluiting in éénmaal, danwel meerdere etappes (seriële excisie) separaat beschreven [Hassanein 2015 (n=21), Oh 2013 (n=82), Ng 2010 (n=5), Rothfuss 2009 (n=51), Jain 2008 (n=5), Kruk-Jeromin 1999, Chretien-Marquet 1997 (n=12)].

Kruk-Jeromin et al. en Oh et al. beschrijven primaire sluiting in één etappe in veelal kleine naevi, Kruk-Jeromin het merendeel op de romp (n=66), Oh et al. aan het hoofd (n=82). Kruk-Jeromin et al. beschrijven dat CMN <5cm succesvol geëxcideerd konden worden in één ingreep. Het cosmetisch resultaat in Kruk-Jeromin was overwegend goed (63 goed, 2 bevredigend, 1 ontevreden). Oh et al. beschrijven een speciale techniek (eenzijdige incisie). Bij 7 patiënten was een enkele reoperatie nodig vanwege 'dog ears', maar alle patiënten hadden normale contouren als resultaat en alle littekens werden als esthetisch acceptabel beoordeeld (POSAS littekenschaal). Jain et al. beschrijven excisie van middelgrote CMN in m.n. in het gelaat, het merendeel kon in één sessie worden verwijderd de rest in een tweede, er trad geen vervorming op.

Seriële excisie met primaire sluiting is in de overige studies beschreven in grote-reuze CMN [Ng 2010, Rothfuss 2009, Chretien-Marquet 1997]. Enkele beschrijven speciale technieken: Chretien-Marquet 'concentrische excisie' op de rug, en Rothfuss sluiting volgens Breuninger voor minder tractie op de wond. In de studies waren gemiddeld twee (1-3) operaties nodig. Het cosmetisch resultaat in de studies wordt als overwegend goed beschreven, hoewel weinig objectief. In de studie van Rothfuss is het resultaat beoordeeld door ouders: 39/51 goed tot zeer goed resultaat, 5 bevredigend, 3 adequaat en 2 onvoldoende. Chretien-Marquet et al. beschrijven littekenverwijding van <3mm bij 3 van 12 patiënten, 4-7mm bij 3 en >10mm ook bij 3.

Qua complicaties werd met name wonddehiscentie beschreven (1/5 Jain, 1/12 Chretien-Marquet met necrose, 3/51 Rothfuss). Oh et al. en Ng et al. zeggen dat er geen of nauwelijks complicaties waren. In de studie van Hassanein worden patiënten beschreven met grote CMN die ≥3 seriële ingrepen met primaire sluiting gehad hebben en die ook in aanmerking zouden komen voor 'tissue expansion' of huidtransplantatie. Partiële dehiscentie vindt plaats bij 2/21 kinderen en seroom bij 1/21, er werden geen infecties gezien [Hassanein 2015]. In geen enkele studie is cutaan melanoom als uitkomstmaat meegenomen.

'Tissue expansion' + flap

Wetenschappelijke onderbouwing

In zeven studies zijn resultaten/complicaties van verwijdering van CMN met excisie en flap na 'tissue expansion' (TE) separaat beschreven [Nguyen 2014 (n=33), Vamenti 2011 (n=8), Fahmy 2010 (n=12), Zaal 2009 (n=17), Merigou 2009 (n=12), Warner 2008 (n=10), Alfaro 2002 (n=11), Bauer 2001 (n=21)].

Deze techniek is veelal beschreven voor reconstructie van CMN op het hoofd [Bauer 2001, Vamenti 2011, Zaal 2009], in middelgrote tot grote-reuze CMN. De meeste kinderen waren van jonge leeftijd. Per patiënt waren gemiddeld iets meer dan 2 expanders nodig. In de reconstructie zijn niet altijd de normale contouren behouden (5/21 Bauer, 2/8 Vamenti, 5/17 Zaal), met name trad op wenkbrauw elevatie of -ptosis op of haarafwijkingen (alopecie, asymmetrische haarlijn). Beoordeling van het litteken is alleen door Zaal et al. beschreven, aan de hand van de POSAS littekenschaal. De littekenbreedte was over het geheel beoordeeld als gematigd, met een breedte van ongeveer 4-5mm. Bij 3/17 patiënten was er milde repigmentatie.

Fahmy et al. beschrijven 'tissue expansion' van grote en reuze CMN op de buik (n=12). Per patiënt waren 4-14 operaties nodig, met plaatsing van 2-5 expanders. Bij 2/12 ontstonden er hypertrofische littekens. Gemiddeld genomen was er bij 58% goede tevredenheid, bij 34% gematigd en bij 8% weinig.

Alfaro et al. beschrijven TE bij 11 middelgrote-grote CMN aan de extremiteiten bij oudere kinderen en jongvolwassenen. De 'tissue expansion' vond plaats in dezelfde operatie als de excisie, in tegenstelling tot de overige studies waar eerst en tussentijds expansie plaatsvond. Er trad partiële wonddehiscentie op bij 4/11, bij 2/11 een hypertrofisch litteken en bij 2/11 donkere pigmentatie in het litteken. 8/11 patiënten waren tevreden met het resultaat.

Merigou et al. beschrijven 'tissue expansion' bij 12 patiënten, grootte en lokalisatie onbekend. Bij 4/12 was er repigmentatie van het litteken, met name indien op jonge leeftijd behandeld.

Expander-gerelateerde complicaties werden beschreven door Bauer (9,5% patiënten), Zaal (21,1% expanders) en Fahmy (18,9% expanders). Dit waren infectie (Zaal n=2, Fahmy n=3), exposure oftewel huidnecrose (Zaal n=4, Fahmy n=1, Bauer infectie+exposure n=2) en lekken van de expander (Zaal n=2) of expander failure (Fahmy n=3). Fahmy et al. beschrijven verder nog 41% van de patiënten mildere complicaties: bij 2 patiënten partiële wonddehiscentie, bij 1 een hematoom, 2 een seroom. Ook Warner et al. beschrijven complicaties van 'tissue

expansion' bij grote~reuze CMN (locatie onbekend) bij 28% van expanders: 4 infecties (waarvan 1 necrotiserende fasciitis), 1 malpositie, 1 flap necrose en 1 exposure. Merigou et al. vonden wonddehiscentie bij 3/12 en lipoatrofie bij 2/12, expander-gerelateerde complicaties werden niet gemeld.

Naast bovenstaande studies zijn er veel studies over 'tissue expansion' bij kinderen verschenen waarvan congenitale naevi een groep van patiënten is waarbij deze techniek wordt toegepast [o.a. Duclert-Bompaire 2016 (n=45, 27% CMN), Maillet-Declercq 2012 (n=15, 80% CMN), Dotan 2009 (n=41, 46% CMN), Adler 2009 (n=215, meerderheid CMN), Hurvitz 2005 (n=89, 44% CMN)]. Andere indicaties voor 'tissue expansion' zijn bijvoorbeeld brandwonden of hemangiomen. Het algehele complicatierisico varieert in de genoemde studies van 13% van de patiënten [Dotan 2009] tot wel 26% of 31% van de expanders [Duclert-Bompaire 2016, Hurvitz 2005]. Het risico op infectie of exposure ('major complications') is in de studies 7 of 9% van de patiënten, 11 of 16% van de expanders of 11% van de operaties.

Huidtransplantatie ('skin grafting')

Wetenschappelijke onderbouwing

In 10 studies zijn de resultaten van 'skin grafting' bij CMN beschreven [Schiestl 2010 (n=12), Adler 2009 (n=14), Sood 2009 (n=9), Warner 2008 (n=28), Coeugnet 2007 (n=8), Kruk-Jeromin 1998 (n=17), Kumagai 1998 (n=5), Soejima 1997 (n=6), Bauer 1993 (n=10), Gallico 1989 (n=8)]. Er is een grote variatie aan soorten huidtransplantaat die zijn toegepast: 'allografts', 'autografts', 'artificial skin', en zowel 'full-thickness' als 'split-skin' transplantaten of combinaties. Grafts zijn vooral beschreven in reuze CMN, voornamelijk op de romp en/of extremiteiten [Gallico, Kumagai, Schiestl, Soejima, Sood, Warner], of op middelgrote~grote CMN op specifieke lokalisaties (hoofd, oor, liesstreek) [Adler, Bauer, Coeugnet, Kruk-Jeromin]. In de studies in reuze CMN is vaak kunst huid of gekweekte huid toegepast.

In reuze CMN is in het algemeen de uiteindelijke 'graft take' goed (>95%), maar is de primaire 'take' vaak matig (gemiddeld 60~70%) met soms de noodzaak tot re-grafting. Het resultaat werd in 2 studies algeheel beoordeeld: gemiddeld~goed in een studie en matig~slecht in een andere [Schiestl 2010, Kumagai 1998]. In de kleinere CMN is de graft take goed te noemen, en is het resultaat in 2 studies beoordeeld als gemiddeld~goed [Coeugnet 2007] tot overwegend goed [Kruk-Jeromin 1999].

Qua structuur van de huid was in een aantal studies resectie van het litteken nodig (1/14 Adler, 2/10 Bauer), sprake van littekencontractie (2/9 Sood) of een hypertrofische rand (in Gallico), in Coeugnet werd de textuur van de huid als goed~zeer goed beoordeeld. In de overige studies werd hier niets over gemeld. Pigmentatie van de graft werd in Gallico et al. benoemd in 1/8 patiënten, in de overige studies is dit niet benoemd. Er zijn geen vormafwijkingen beschreven, alleen in 2/14 patiënten in de studie van Adler met CMN op het oor.

Complicaties naast lage graft take zijn weinig beschreven, behalve door Gallico et al. en Schiestl et al. (beide studies in reuze CMN). Gallico et al. beschrijven in 2/17 grafts open wonden, in 2 graft destructie door infectie, en in 2 patiënten bloedtransfusie. Hierdoor (en tegenvallend resultaat) wilden 2 families niet verder met de procedure. Gallico et al. is een oude studie uit 1989. Schiestl et al. beschrijven in 3/12 patiënten infectie waarvoor verwijdering van de graft nodig was. Sood beschrijft postoperatief 1/9 patiënten met een pneumonie en 2/9 met urineweginfecties.

Meerdere technieken

Wetenschappelijke onderbouwing

Tevens zijn er twaalf studies geïdentificeerd waarin er meerdere sluitingstechnieken bij CMN zijn beschreven. Indien resultaten per techniek en bij ≥ 5 patiënten werden genoemd zijn ze meegenomen in de onderbouwing bij de diverse sluitingstechnieken (zie eerder, [Chowchuen 2011, Merigou 2009, Warner 2008, Kruk-Jeromin 1999]). Er zijn echter ook studies waarin resultaten niet per techniek apart zijn beschreven [Rasmussen 2015, Rehal 2011, Kinsler 2009, Bellier-Waast 2008, Leshem 2005, Gur 2000, Ruiz-Maldonado 1992, Pitanguy 1981], bijvoorbeeld als meerdere reconstructietechnieken zijn toegepast in dezelfde patiënt (zie ook evidencetabel in bijlage 4). Er vanuit gaande dat de chirurg bij elke patiënt kiest voor de best mogelijke techniek(en) kan op basis van deze studies wel iets worden gezegd over het overkoepelend cosmetisch resultaat van excisie ($\pm$ reconstructie).

In zeven van de 12 studies wordt een oordeel gegeven over het cosmetisch resultaat (Rasmussen, Chowchuen, Kinsler, Merigou, Kruk-Jeromin, Ruiz-Maldonado, Pitanguy). In Kruk-Jeromin (n=295), Merigou (n=65) en Kinsler (n=301) zijn laesies van alle groottes en op alle lokalisaties behandeld, maar veelal kleinere. Kruk-Jeromin et al. beschrijven een goed resultaat bij 94,9% en onbevredigend bij slechts 1,4%. Merigou beschrijft, beoordeeld door zowel clinici als de familie, een uitstekend resultaat bij 49,2%, goed bij 41,9% en slecht bij 8,9%. In de studie van Kinsler et al. vond 89~90% de chirurgische behandeling de moeite waard. In de genoemde studies was de beoordeling afhankelijk van de grootte: slechter resultaat werd gevonden in grotere CMN. In de studie van Kinsler vond 11~14% van de patiënten met CMN >20cm PAS dat het cosmetisch resultaat slechter was dan de oorspronkelijke naevus. Ruiz-Maldonado (n=22) en Rasmussen (n=9) deden onderzoek in met name (grote~) reuze CMN. Rasmussen vond een relatief goed resultaat (bevredigend in 77,7%, onbevredigend in 11,1%), Ruiz-

Maldonado een overwegend slecht resultaat (goed in 27,2%, matig in 36,3% en slecht in eveneens 36,3%). In een andere oude studie, Pitanguy (n=19, middelgrote~reuze CMN behandeld) is het resultaat uitstekend/goed in 5, acceptabel/bevredigend in 4 maar van 10 niet bekend. Behandeling van CMN op het hoofd of nek wordt over het algemeen als goed beoordeeld: in de studie van Kinsler was >95% in deze groep is tevreden (tov 90% in de gehele groep). Dit wordt ook gezien in de studie van Chowchuen (n=19) met alleen CMN op het hoofd (gelaat), alle patiënten waren tevreden met het resultaat. In slechts 2 van de 7 studies is de wijze waarop ze tevredenheid hebben gemeten geobjectiveerd (Kruk-Jeromin, Merigou).

Operatiegerelateerde complicaties (zoals infectie, wonddehiscentie) werd gezien bij 6–55% (in 5 studies niet gerapporteerd) en complicaties qua cosmetisch resultaat (zoals vervorming, littenvorming, dyspigmentatie) bij 6–72% (in 3 studies niet gerapporteerd). De meeste complicaties traden op bij excisie van de grotere CMN. Er zijn onvoldoende gegevens om verdere uitspraken te doen over complicaties van behandeling, dit is sterk gerelateerd aan de gehanteerde techniek. Bij 4–5 patiënten werd een cutaan melanoom gevonden, alle in patiënten met reuze CMN (2–3/301 in studie Kinsler, 2/80 in studie Ruiz-Maldonado), behandelde status was van 3 bekend: 2 niet behandeld 1 wel.

Conclusies

Niveau 4	Er is slechts weinig, weinig betrouwbare, en zeer heterogene literatuur (patiëntkenmerken) die de resultaten van excisie van CMN beschrijven. Op basis van de literatuur kan geen betrouwbare uitspraak worden gedaan over cosmetisch resultaat en veiligheid van de technieken. Wel is de tevredenheid van excisie bij CMN over het algemeen goed (90–95%), met name bij kleinere CMN. In grotere CMN neemt de tevredenheid af. Ook dit is echter gebaseerd op weinig objectieve uitkomsten. <i>D mening werkgroep</i>
Niveau 3	Het risico op specifiek 'tissue expander'-gerelateerde complicaties lijkt ongeveer rond de 10-12% te liggen (percentage van de gebruikte expanders), met name door infectie en exposure (huidnecrose). <i>C Fahmy 2010, Zaal 2009, Adler 2009, Bauer 2001</i>

Overige overwegingen

Dat er weinig studies over chirurgie bij CMN zijn geïdentificeerd hangt samen met de zeldzaamheid van de aandoening en daarbij het selectiecriterium dat resultaten voor CMN apart en per techniek apart dienen te zijn beschreven. Er zijn daarnaast veel 'expert opinion' publicaties verschenen, deze konden niet worden geïncludeerd. Ondanks de beperkte literatuur is de werkgroep van mening dat wanneer de verwijdering van een CMN geïndiceerd is, excisie de gouden standaard is en blijft [zie par. 5.3]

Na excisie kan na volledige verwijdering repigmentatie optreden rondom het litteken, zelfs als de snijranden vrij waren van pigmentatie. Ook huidtransplantaten kunnen repigmenteren. Dit heeft consequenties voor het cosmetisch resultaat. Er is nog geen duidelijke histologische verklaring voor deze ('fysiologische') repigmentatie. (Re)pigmentatie wordt ook gezien na ingrepen waarbij de excisie van naevuscellen geen rol speelt, bijv. na reconstructies bij brandwond patiënten of na huidtransplantatie na het verwijderen van een basaalcelcarcinoom.

Daarnaast bestaat er een restrisico op een pathologisch 'recidief'. Voorheen werd gedacht dat na excisie het risico op cutaan melanoom in feite nul was. Vanwege de repigmentatie blijft echter een (klein) maligniteitsrisico bestaan. Daarnaast kunnen in uitgebreidere CMN mogelijk niet alle naevuscellen in de diepte worden verwijderd, deze kunnen zeer diep infiltreren [zie par. 1.8]. Men spreekt bij excisie daarom van 'hoogst haalbare' verwijdering van naevuscellen. Verder kan het zo zijn dat een grotere CMN niet in zijn volledige omvang met excisie kan worden verwijderd (te groot). In kleinere CMN wordt meestal wel volledige excisie bereikt (zowel diepte als omvang).

Of primaire sluiting kan en in hoeveel etappes is met name afhankelijk van de grootte en ook lokalisatie van de CMN. Veel tractie aan de wond geeft risico op wonddehiscentie en een verwijding van het litteken, de meest voorkomende complicaties bij primaire sluiting. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de keuze van het aantal etappes. Op basis van de studies kan niet worden gezegd tot welke grootte primaire sluiting nog volstaat.

De belangrijkste complicaties die bij 'tissue expansion' kunnen optreden zijn:

- failure van de expanders (met vroegtijdige verwijdering tot gevolg bijv door lekken), exposure/extrusie (necrose van de overliggende huid),
- bloeding, infectie, pijn
- wonddehiscentie

Complicaties treden frequent op en ingrepen moeten daarom liefst door een chirurg met ervaring met tissue expansie worden gedaan. Bij de toepassing van 'tissue expansion' is overexpansie erg belangrijk, bij onvoldoende expansie komt er namelijk snel contractie met wonddehiscentie en littekens tot gevolg. Het beste hierbij is vaker re-expansie toe te passen. De beste leeftijd voor 'tissue expansion' is onder de leeftijd van 4 jaar vanwege de grootste rekbaarheid van de huid op jonge leeftijd. Er bestaat soms angst voor de toepassing van expanders op het hoofd op jonge leeftijd vanwege de kans op indeuking van de (weke) schedel. In studies is beschreven dat inderdaad erosie wordt gezien, maar deze zich later restloos herstelt (bewezen met CT-onderzoek) [El-Saadi 2007, Collorio 1997].

Voor een succesvolle huidtransplantatie is een adequate ingroei van de huidtransplantatie (zogenaamde 'graft take') nodig van tenminste 95%. Van 'split-skin' grafts is bekend dat ze slecht genezen, een slechte take hebben, zeker over een groot gebied. In het algemeen is daarom het gebruik van volle dikte transplantaten ('full-thickness' graft) te preferen boven 'split-skin' grafts, deze geven een beter cosmetisch resultaat. Bij huidtransplantaten geldt extra dat tevens op de donorplaats waar huid afgenomen wordt littekenvorming/complicaties kunnen optreden. Ook rondom het huidtransplantaat ontstaat littekenvorming, en de kleur van het huidtransplantaat kan afwijkend zijn van de omliggende huid. In reuze CMN is vanwege vele satellietnaevi en/of de het grote oppervlak dat nodig is soms weinig donorhuid beschikbaar. In die gevallen kan gekweekte huid (cultured epithelial graft) wellicht een oplossing bieden. Voor ervaringen met huidtransplantatie kan worden gekeken naar de ervaringen in de brandwondenchirurgie.

Aanbevelingen

Op basis van de huidige literatuur (onvoldoende gegevens) kan geen wetenschappelijke uitspraak worden gedaan over het cosmetisch resultaat en het risico op complicaties van de verschillende technieken van excisie en reconstructie. In het algemeen is te verwachten dat een primaire sluiting of een rotatie lap (na bijv. 'tissue expansion') een beter cosmetisch resultaat zal geven dan bij het plaatsen van een huidtransplantatie.

De werkgroep acht het van belang dat de mogelijk complexe ingrepen worden verricht door chirurgen met ervaring in de kinder plastische chirurgie.

5.2.1.2 Keuze sluitingstechniek bij excisie

>> Uitgangsvraag 11. Welke van de excisie/reconstructie technieken kan het beste worden toegepast?

Expert opinion

Bij excisie van CMN en keuze van reconstructietechniek is het o.a. van belang dat er weinig tractie aan de wond is, en het ontstane defect wordt opgevuld met weefsel van vergelijkbare aard.

Indien excisie met primaire sluiting in een redelijk aantal etappes kan worden bereikt heeft dit in het algemeen de voorkeur, omdat hierbij additionele complicaties door het gebruik van 'tissue expanders' en huidtransplantatie worden voorkomen. Echter, een combinatie van technieken geeft vaak een betere cosmetische uitkomst, dit geldt zeker voor het gezicht en grote aaneengesloten anatomische regio's. Hierdoor kunnen grotere oppervlakten, met minder spanning, worden gesloten. Ook dient rekening te worden gehouden met het aantal ingrepen dat nodig is, elke operatie kent risico's (infectie, bloeding, gevolgen anesthesie etc.).

Indien seriële excisie met primaire sluiting niet volstaat kan men de volgende leidraad hanteren bij het maken van een keuze [tabel 8]:

Tabel 8: voorkeurstechniek per lokalisatie indien (seriële) excisie met primaire sluiting niet volstaat [gebaseerd op: Bauer 1988, Gosain 2001]

lokalisatie		Voorkeur techniek
hoofd	schedel	'tissue expansion'
	gezicht	'tissue expansion' van voorhoofd, nek en wang; huidtransplantaat (volle dikte, geëxpandeerd) periorbitaal, neus
romp	voorzijde	'tissue expansion', huidtransplantaat
	achterzijde	huidtransplantatie ('tissue expansion' is hier minder effectief)
extremititeiten	proximaal	huidtransplantaat, evt 'tissue expansion'
	distaal	huidtransplantaat (bij 'tissue expansion' risico op complicaties hoog)

Daarnaast zijn er in de literatuur nog meerdere en specifiekere publicaties verschenen over de beste techniek van reconstructie per lichaamsdeel. Zo zijn er bijvoorbeeld meerdere artikelen verschenen van dr. Bruce Bauer (kinder plastisch chirurg U.S.) met daarin zijn expert opinion op basis van jarenlange ervaring (o.a. uitgesplitst periorbitale regio, oren, thorax, benen, armen) [Margulis 2009, Adler 2009, Kryger 2008, Bauer 2005, Margulis 2004, Bauer 2004, Bauer 2001, Bauer 1993].

Bij de planning van ingrepen (m.n. in grotere CMN) is het van belang te realiseren dat het gaat om uitgebreide behandelingen, in meerdere etappes, waarbij de gehele periode zeer intensief is voor zowel patiënt als omgeving. Bijvoorbeeld bij 'tissue expansion' lopen tussen excisie in patiënten met expanders rond (dit is oncomfortabel en ziet er 'gek' uit), en deze dienen een aantal keer gevuld te worden.

In principe geeft op de langere termijn 'tissue expansion' een beter resultaat dan sluiten met een huidtransplantaat.

Aanbevelingen

Geen enkele van de huidige chirurgische technieken is geschikt voor alle CMN. Welke techniek van sluiting wordt toegepast is in grote mate afhankelijk van:

- grootte van de CMN
- lokalisatie van de CMN
- ervaring van de chirurg

(Seriële) excisie met primaire sluiting heeft in principe de voorkeur bij het verwijderen van CMN, mits de grootte en lokalisatie dit toelaten. Bij grotere CMN en specifieke lokalisaties geeft een combinatie van reconstructietechnieken een beter resultaat, voor een leidraad zie tabel 8.

5.2.2 'Partial thickness' behandeling

>> Uitgangsvraag 12. Zijn superficiële therapieën veilig en effectief voor de behandeling van congenitale naevi?

In CMN bevinden de meeste naevuscellen zich in de superficiële dermis. Met 'partial thickness', oftewel superficiële technieken worden (naevuscellen in) de oppervlakkigere huidlagen verwijderd. Deze technieken geven daarmee een forse reductie van de load aan naevuscellen (ongeveer 70%), echter er blijven naevuscellen achter in de reticulaire dermis of het subcutane vlak. Vanuit profylactisch oogpunt (voorkomen van cutaan melanoom) zijn deze technieken daarom in feite onbevredigend. Vanuit esthetisch oogpunt zijn ze echter mogelijk wel geschikt. Bovendien is volledige excisie van grotere naevi niet altijd mogelijk, geeft dit op sommige lokalisaties esthetische of functionele problemen, en is ook hierbij niet bewezen dat dit zeker het optreden van melanoom voorkomt.

In deze paragraaf worden de resultaten van de gangbare oppervlakkige technieken toegepast bij CMN uiteengezet. Chemical peeling, cryotherapie en shaving blijven in deze richtlijn buiten beschouwing vanwege gebrek aan literatuur.

Search/selectie

Studies over dermabrasie en curettage werden geëxtraheerd uit de overkoepelende systematische search naar chirurgische technieken bij CMN. Voor laser therapie werd een separate search verricht [zie bijlage 1]. Studies werden alleen meegenomen indien resultaten per techniek apart werden beschreven, voor CMN apart, en bij tenminste 5 patiënten.

Het beschikbare bewijs voor de oppervlakkige therapieën voor CMN is beoordeeld volgens de **GRADE-methode** (zie inleiding richtlijn voor uitleg GRADE). De resultaten zijn per vooraf vastgestelde uitkomstmaten 'gepooled', en beoordeeld op methodologische kwaliteit van het bewijs. De tien onderzochte uitkomstmaten zijn: 'physician global assessment', vermindering van pigmentatie, vermindering van haargroei, repigmentatie, dyspigmentatie, littekenvorming (hypertrofisch), complicaties, patiënt-tevredenheid, histologische atypie, en klinisch cutaan melanoom. Per soort therapie zijn de resultaten per uitkomstmaat samengebracht in GRADE 'summary of findings' tabellen, de resultaten per studie zijn terug te vinden in de evidencetabellen [zie bijlagen 5 en 7]. In deze paragraaf worden de resultaten kort samengevat.

5.2.2.1 Dermabrasie en curettage

Dermabrasie en curettage werden toegepast bij CMN n.a.v. de bevinding van Johnson in 1977: bij toeval bleek na een bevalling met forceps een deel van een CMN op de behaarde hoofdhuid van een pasgeborene verwijderd, die spontaan genas zonder littekenvorming of repigmentatie [Johnson 1977]. Op basis hiervan werden de resterende delen van de CMN met dermabrasie behandeld, die ook niet repigmenteerden. In 1987 presenteerde Moss als eerste curettage van CMN [Moss 1987].

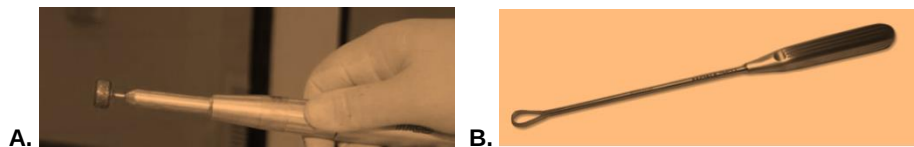


Fig. 9: Instrumenten voor het verrichten van dermabrasie of curettage; A. slijptol (mechanische frees) voor dermabrasie; **B.** scherpe curette voor curettage [bron: www.intechopen.com; sites.psu.edu]

Dermabrasie wordt verricht met behulp van een mechanisch apparaat (slijptol), curettage met behulp van een curette (bij CMN meestal scherpe curette) [zie fig. 9]. Met dermabrasie worden meerdere dunne lagen van de huid weg 'geslepen', totdat de dermis zonder zichtbare pigmentatie is. Dit is een vrij agressieve procedure. Curettage werd geïntroduceerd als relatief simpele verwijderingstechniek (goedkoop instrument), en nauwkeuriger en minder traumatisch dan dermabrasie (minder bloedverlies).

Bij curettage wordt gebruik gemaakt van een verschil in dichtheid van naevuscellen tussen de superficiële (hoge dichtheid) en diepe dermis (lage dichtheid), waardoor deze oppervlakkige laag relatief makkelijk kan worden losgemaakt. Dit klievingsvlak zou alleen op zeer jonge leeftijd bestaan, de hypothese is dat deze met het toenemen van de leeftijd verdwijnt doordat huidstructuren compacter opeen komen en naevuscellen migreren naar de diepe dermis, dit is echter niet bewezen.

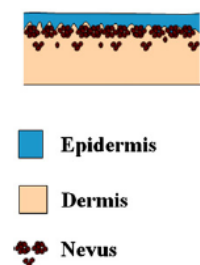


Fig. 10: Verdeling naevuscellen in de huid [bron: Kishi 2010]

Dermabrasie

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden twee studies geïdentificeerd die specifiek dermabrasie bij tenminste 5 patiënten met CMN hebben beschreven [Bohn 2000, Rompel 1997], beide retrospectieve caseseries. Rompel et al. beschrijven behandeling van 219 CMN van alle groottes, waarvan de kleinere op cosmetisch kwetsbare lokalisaties. Bohn et al. beschrijven 12 patiënten met grote-reuze CMN behandeld 1-14 weken na de geboorte. In beide studies werd een motorgedreven dermabrasie frees gebruikt, waarmee de diepte van abrasie werd gecontroleerd door de snelheid en druk tussen frees en huid. De behandeling werd in één of meerdere sessies verricht.

Bohn. et al. beschrijven na een uiteenlopende follow-up duur van 1-16 jaar na behandeling een stabiele vermindering in pigmentatie bij 83% van de patiënten (n=10). De overige 2 patiënten toonden repigmentatie, en deze en nog 4 andere patiënten ondergingen verdere operatie van hun CMN. Deze laatste 4 ondanks primaire verbetering van de hyperpigmentatie, waarvan 3 in het gelaat. In de studie van Rompel et al. is de uiteindelijke vermindering van pigmentatie na een mediane duur van 24 maanden uitstekend (>80%) in 33,8%, goed (40-60%) in 29,7% en matig tot slecht (<40% vermindering) in 36,5%. Slechts in 7 patiënten trad er geen repigmentatie op, in de overige patiënten varieerde deze van 20% (n=67) tot 100% (n=44). Het resultaat t.a.v. (re)pigmentatie lijkt gerelateerd aan grootte van de naevus en leeftijd van behandelen: de beste resultaten werden gezien in grotere CMN behandeld in de eerste levensweken (grootte en leeftijd van behandelen zijn mogelijk confounders van elkaar). Het resultaat in kleinere naevi is slecht te noemen door forse repigmentatie. In de studie van Bohn et al. werd postoperatieve hypertrichose beschreven in 3 patiënten, in Rompel et al. werd dit niet benoemd. Een aanzienlijk aantal patiënten in de studie van Rompel et al. ontwikkelde hypertrofische littekens (n=32, 14,6%), waarvan 72% in behandelde laesies op de rug. In de serie van Bohn et al. werden geen hypertrofische littekens gezien.

Beide studies beschrijven complicaties na dermabrasie. Rompel et al. benoemen bloedtransfusie in 6/215 patiënten, en een postoperatieve bloeding in één patiënt. In de serie van Bohn et al. werden geen ernstige complicaties gezien. Wondinfecties kwamen voor in 5,9% en 8,3% respectievelijk. Ten aanzien van het optreden van melanoom werd geen maligne onttaarding gezien in de studie van Rompel, na een relatief korte gemiddelde follow-up duur van mediaan 24 maanden. In de serie van Bohn et al. werd bij één patiënt een 'minimal deviation melanoma' geconstateerd, en bij één een 'pseudomelanoom' na een gemiddelde follow-up duur van 7 jaar.

Curettage

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden 7 studies geïdentificeerd betreffende de behandeling van CMN met curettage bij tenminste 5 patiënten beschreven [Rasmussen 2015, Gatibelza 2013, Zaal 2008, De Raeve 2002, Michel 2000, De Mey 1992, Moss 1987]. Alle zijn retrospectieve niet-gecontroleerde case series met patiëntpopulaties variërend van 6 tot 29 patiënten, in totaal zijn 100 patiënten beschreven. In alle zijn (grote-)reuze CMN bij pasgeborenen onderzocht binnen enkele (1-8) weken na de geboorte, in Gatibelza ook enkele kleinere CMN op lastige lokalisaties (o.a. gelaat).

Vermindering van pigmentatie is in slechts 3 studies expliciet beschreven [Gatibelza 2013, de Raeve 2002, Michel 2000]. In vier studies werd een algemene indruk van het resultaat beschreven ('physician global assessment', niet-objectief) [Rasmussen 2015, Gatibelza 2013, De Mey 1992, Moss 1987]: oordeel 'goed' in 73,8% van de patiënten (uitstekend in 0%) en 'slecht/matig' in 23,0%. Samengevat werd een hoge initiële 'clearing' gevonden: uitstekend (>75% vermindering) in 60,3%, goed (50~75%) in 29,3%, en slecht/matig in <10%. Resultaten t.a.v. repigmentatie lopen sterk uiteen, maar lijkt veel voor te komen (gemiddeld bij 67,8%). Zaal et al. rapporteren na 5,5 jaar bij alle 8 patiënten repigmentatie, waarvan in 50% ernstig. Gatibelza et al. zagen ook bij vrijwel alle patiënten repigmentatie: partiële bij 79,5% en ernstige bij 13,8%. De Raeve et al. tonen vergelijkbare resultaten: bij 87,5% van de patiënten een vorm van repigmentatie. In de andere studies is het aantal patiënten met repigmentatie lager: 30,0% (3/10) in de studie van Moss et al., 37,5% (6/16) in Rasmussen en 16,7% (1/6) in de studie van De Mey. In geen van de studies is repigmentatie objectief gemeten en de follow-up duur is zeer heterogeen. Hypertrichose werd in 4 studies beschreven bij gemiddeld 40,8% van de patiënten [Zaal 2008, DeRaeve 2002, Michel 2000, Moss 1987]. Littekenvorming (hypertrofisch) werd bij gemiddeld 9,6% van de patiënten beschreven [Rasmussen 2015, Gatibelza 2013, Zaal 2008, De Raeve 2002, Michel 2000, Moss 1987], variërend van 3,4% in Gatibelza et al. tot 30,8% in de studie van Michel. In Zaal et al. is littekenvorming als enige studie met een kwantitatief meetinstrument gemeten, de POSAS littekenschaal voor zowel arts als patiënt [Zaal 2008]. Over het algemeen werden de littekens beoordeeld als 'moderate', met name door pigmentatie. Michel et al. beschrijven tevens het optreden van een andere huidtextuur bij alle patiënten na de ingreep, onbekend in welke mate.

Auteurs beschrijven dat curettage gemakkelijk ging in de allerjongste patiënten ($\pm$ 2 weken) en moeilijker werd naarmate ze ouder werden (tot 8 weken onderzocht, tot 6 maanden voor vervolgbehandeling) [Gatibelza 2013, de Raeve 2002, Moss 1987]. Patiënten later behandeld zouden meer repigmentatie vertonen.

De incidentie van wondinfecties kwam enigszins overeen tussen de studies en varieerde van 3~14% [Rasmussen 2015, Gatibelza 2013, De Raeve, 2002, Michel 2000, Moss, 1987]. Daarnaast is er geen rapportage geweest van ernstig bloedverlies of bloedtransfusies tijdens of na de ingreep [Gatibelza 2013, Zaal 2008]. Wel wordt in de studie van Michel beschreven dat bij vrijwel alle patiënten albumine-transfusie nodig was, en de postoperatieve pijn hevig was. Verder beschreven Rasmussen et al. in 3/16 patiënten ernstige jeuk en kwetsbaarheid van de huid waar reoperatie voor nodig is.

In vijf studies werd gelet op maligne veranderingen, in geen enkele werden deze gerapporteerd na een gemiddelde follow-up duur van 3~11 jaar [Rasmussen 2015, Gatibelza 2013, Zaal 2008, Michel 2000, Moss 1987].

Conclusies

Niveau 3	Met dermabrasie en curettage kunnen de epidermis en het oppervlakkige deel van de dermis worden verwijderd. De diepe dermis inclusief de haarfollikels blijft intact. <i>C Bohn 2000, Rompel 1997</i> <i>C Gatibelza 2013, Rasmussen 2013, Zaal 2008, De Raeve 2002, Michel 2000, De Mey 1992, Moss 1987</i>
Niveau 3	Dermabrasie en curettage zijn met name beschreven in de behandeling van grotere CMN (grote~reuze CMN) te groot om met excisie te verwijderen. Tevens is de behandeling met m.n. dermabrasie van kleinere CMN (kleine~middelgrote) op cosmetisch kwetsbare lokalisaties onderzocht. <i>C Bohn 2000, Rompel 1997</i> <i>C Gatibelza 2013, Rasmussen 2013, Zaal 2008, De Raeve 2002, Michel 2000, De Mey 1992, Moss 1987</i>
Niveau 3	Curettage van CMN wordt in de literatuur alleen toegepast in de eerste levensweken (1~8 weken), dermabrasie ook op latere leeftijd. <i>C Bohn 2000, Rompel 1997</i> <i>C Gatibelza 2013, Rasmussen 2013, Zaal 2008, De Raeve 2002, Michel 2000, De Mey 1992, Moss 1987</i>
	Ten aanzien van zowel curettage als dermabrasie wordt in de beperkte literatuur gemeld dat dit met

Niveau 3	het toenemen van de leeftijd (na de eerste levensweken) moeizamer gaat. <i>C Gatibelza 2013, de Raeve 2002, Moss 1987 C Rompel 1997</i>
Niveau 4	Er is slechts weinig, en weinig betrouwbare literatuur beschikbaar over de toepassing van dermabrasie en curettage bij CMN. De algehele kwaliteit van de studies werd volgens de GRADE-methode beoordeeld als 'very low', met name door kleine patiëntaantallen en een hoog risico op (selectie)bias in de studies. Tevens zijn de resultaten in vrijwel geen enkele studie op objectieve wijze of middels gevalideerde meetinstrumenten vastgesteld, bij heterogene en onduidelijke follow-up duur. <i>D mening werkgroep</i>
Niveau 4	Op basis van de huidige literatuur kan geen betrouwbare uitspraak worden gedaan over cosmetisch resultaat en veiligheid (complicaties en risico op melanoom) van dermabrasie en curettage bij CMN. In het algemeen wordt vermindering van pigment verkregen met gedeeltelijke repigmentatie als laat resultaat. Dat beïnvloedt de cosmetische uitkomst. <i>D mening werkgroep</i>

Overige overwegingen

Hoewel geen betrouwbare resultaten t.a.v. cosmetisch resultaat uit de literatuur kunnen worden verkregen, is de beleving onder de experts uit de werkgroep dat zowel curettage als dermabrasie een redelijk tot goed cosmetisch resultaat geeft bij een deel van de patiënten. Repigmentatie wordt veel gezien, en het cosmetisch resultaat lijkt met het vorderen van de leeftijd af te nemen.

Curettage is een minder traumatische techniek dan dermabrasie (minder bloedverlies), waarbij een groter oppervlak kan worden behandeld en minder sessies nodig zijn. Echter, ook de impact van curettage moet niet worden onderschat. Voor beide technieken geldt in de behandeling van reuze CMN dat een relatief groot en soms diep wondoppervlak wordt gecreëerd. Re-epithelialisatie duurt 1-2 weken, het postoperatieve beloop is vaak pijnlijk en er dreigt infectierisico. Adequate wondverzorging postoperatief is essentieel. Neonaten verblijven postoperatief enkele dagen op de Medium of Intensive Care. Ouders ervaren dit als een heftige periode.

Voor alle oppervlakkige therapieën geldt: te oppervlakkige behandeling resulteert in minder pigmentreductie en een hoger risico op repigmentatie, te diepe behandeling in een hoger risico op (hypertrofische) littekenvorming. Bij m.n. dermabrasie (slijptol) is er matige controle over de diepte van behandeling. Met curettage blijft men oppervlakkiger. Voor m.n. curettage geldt dat behandeling van zeer donkere, verdikte en/of CMN met veel hypertrichose moeizaam is [Zaal 2008]. Bovendien gaat behandeling van de randen van CMN met curettage lastiger (waarschijnlijk door ontbreken klievingsvlak), Behandeling met deze superficiële technieken van kleinere CMN lijkt een slechter cosmetisch resultaat te geven dan grotere. Dit heeft mogelijk te maken met een andere histologische verdeling van naevuscellen in kleinere CMN. Mogelijk is hierbij ook leeftijd van behandeling een confounder (kleinere CMN in deze studies vaker op latere leeftijd behandeld).

Geen enkele techniek heeft in principe effect op de haarfollikels (dieper gelegen), dus ook niet op de hypertrichose in een CMN. Deze blijft dus bestaan. Pigment rondom de haarfollikels kan voor repigmentatie zorgen, vaker bij patiënten met hypertrichose. Behandeling met dermabrasie/curettage van lokalisaties met gewenste lichaamsbehaaring (wenkbrauw, behaarde hoofd) lijkt minder geschikt vanwege een reëel risico op cicatriciële alopecie.

Of het toepassen van deze technieken alleen op zeer jonge leeftijd mogelijk is, tot welke leeftijd en of het uitmaakt voor het cosmetisch resultaat is in de literatuur in feite niet bekend. Zeer beperkte data in de literatuur suggereren tevens dat CMN behandeld met dermabrasie of curettage na de eerste levensweken een slechter cosmetisch resultaat geven [Rompel 1997, Moss 1987].

De werkgroep zet kanttekeningen bij het op zeer jonge leeftijd (<2 weken) behandelen van neonaten, vanwege de korte bedenktijd voor de ouders en de forse impact van de behandeling (groot wondoppervlak). Voor de toepassing van dermabrasie lijkt de aanwezigheid van het klievingsvlak minder essentieel, voor de toepassing van curettage is dit op basis van ervaring wel zeker van belang.

De werkgroep is daarom van mening dat de beste leeftijd voor curettage 1-3 maanden is. Met dermabrasie kan ook worden gewacht, de beste leeftijd voor behandeling met dermabrasie is niet bekend.

Residuale naevuscellen kunnen mogelijk ontaarden in een melanoom. Dit is ook beschreven in de literatuur [Bohn 2000, Dragieva 2006, Cutt 2003, Hori 1989], evenals het optreden van 'pseudomelanoom' [Bohn 2000, Zitelli 1984]. Dit fenomeen wordt vaker beschreven na superficiële verwijderingstechnieken waarbij naevuscellen in het wondbed achterblijven, en wordt gezien als een benigne laesie [Lee 2006]. In principe is een CMN na deze behandelingen goed te vervolgen op het ontstaan van melanoom, omdat de bovenlaag lichter is.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat in alleen ervaren handen, de toepassing van dermabrasie en curettage kan worden overwogen in grotere CMN, zich niet bevindend op het behaarde hoofd. Het cosmetisch resultaat van deze technieken wordt beïnvloed door de repigmentatie die bij vrijwel iedereen optreedt. Van belang is zich te realiseren dat met deze technieken een groot wondoppervlak wordt gecreëerd, en dat het postoperatieve beloop intens is (o.a. pijn, risico op infectie).

De werkgroep adviseert als voorkeursleeftijd voor de toepassing van curettage de leeftijd van 1–3 maanden na de geboorte. Curettage op latere leeftijd is wellicht mogelijk maar is op basis van praktijkervaring beduidend lastiger en geeft daarmee cosmetisch minder goed resultaat.

De werkgroep heeft geen voorkeur als leeftijd voor de toepassing van dermabrasie, tenzij dermabrasie als vervanging van curettage wordt gezien (dan ook de leeftijd van 1–3 maanden).

Na toepassing van deze technieken is nauwe follow-up postoperatief essentieel voor het bereiken en behouden van optimale wondcondities, en op de langere termijn vanwege een blijvend risico op melanoom.

5.2.2.2 Lasertherapie en 'Intense pulsed light' (IPL) therapie

Laser therapie wordt toegepast bij diverse pigmentstoornissen, en wordt ook toegepast bij CMN. Laser therapie bij CMN kan worden gecategoriseerd als aspecifiek (ablatieve/verdampende lasers) of specifiek (pigment-selectieve lasers), soms worden ook combinaties toegepast. De infrarood straling van de ablatieve lasers (CO₂ laser, Erbium:YAG laser) wordt goed opgenomen door water, waar een groot deel van de huid uit bestaat. Deze lasers kunnen niet-selectief een gehele laag van de huid en de laesie verwijderen, en zijn daarmee vergelijkbaar met andere non-specifieke mechanische verwijderingsmethoden zoals dermabrasie en curettage. Een belangrijk verschil tussen de ablatieve laser en mechanische verwijderingsmethoden is de mogelijkheid om de ablatiediepte exact in te stellen. Tevens ontstaat bij ablatieve laser thermische schade in het wondbed, Deze thermische schade geeft verminderd bloedverlies, maar kan anderzijds ook de kans op littekenvorming verhogen. Pigment-selectieve lasers (o.a. robijn laser, alexandriet laser, Neodymium:YAG lasers) zorgen voor selectieve schade aan celstructuren die melanine bevatten, met minimale schade aan het omliggende weefsel. Er bestaan twee soorten pigment-selectieve lasers; lasers met een zeer korte pulsduur ('Q-switched' lasers, picoseconden lasers) die middels een fotoakoestische interactie de pigmentcellen verwijderen, en lasers met een lange pulsduur ('normal mode' lasers) die middels een fotothermische interactie de pigmentcellen verwijderen. Pigment-selectieve lasers met een korte pulsduur (nanoseconden tot picoseconden) hebben primair pigmenthoudende celorganellen zoals melanosomen als doel terwijl pigment-selectieve lasers met langere pulsduur gericht zijn tegen grotere gepigmenteerde structuren zoals haren. Deze lasers kunnen ook worden gebruikt als ontharingslaser. 'Intense Pulsed Light' (IPL) therapie is een behandeling met een spectrum aan elektromagnetische straling puur gericht op ontharing, de energie richt zich alleen op het haarzakje.

Lasertherapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden 24 studies in de literatuur gevonden over lasertherapie bij tenminste 5 patiënten met CMN [Lee 2015, Al-Hadithy 2012, Funayama 2012, August 2011, Minakawa 2011, Kishi 2009, Helsing 2006, Mandal 2006, Ostertag 2006, Chong 2005, Horner 2005, Kim 2005, Kono 2005, Downs 2004, Sohn 2004, Reynolds 2003, Kono 2002, Michel 2001, Park 2001, Duke 1999, Imayama 1999, Grevelink 1997, Waldorf 1996, Scheepers 1993]. Hiervan zijn er 4 'pilot' studies [Kono, 2002, Duke, 1999; Grevelink, 1997; Scheepers 1993], de overige 20 zijn caseseries die resultaten na einde behandeling beschrijven.

In totaal zijn in deze 24 studies 406 patiënten beschreven, behandeld met 20 verschillende lasermodaliteiten of -combinaties. Lasertherapie is met name toegepast op CMN op cosmetisch lastige lokalisaties (o.a. gelaat) en CMN te groot voor verwijdering met excisie. Vanwege de grote variëteit aan lasermodaliteiten heeft de werkgroep deze naar werkingsmechanisme ingedeeld in 6 lasercategorieën: **1.** Pigment-specifiek, Q-Switched (QS); **2.** Pigment-specifiek, Normal Mode (NM); **3.** Pigment-specifiek (QS+NM); **4.** Ablatief; **5.** Ablatief + Pigment-specifiek QS; **6.** Ablatief + Pigment-specifiek NM. In bijlage 6 is exact te zien welke lasermodaliteiten en -combinaties in de studies zijn beschreven. De resultaten per categorie kunnen overzichtelijk worden teruggevonden in de GRADE-tabel [bijlage 7].

Qua cosmetisch resultaat wordt op de korte termijn in alle 6 lasercategorieën overwegend goede (50–75% verbetering) tot uitstekende (75–100%) vermindering van pigmentatie gezien. Echter, met name in pigment-specifieke lasers is de incidentie van repigmentatie hoog, bij ongeveer 50% van de patiënten. Dit maakt het cosmetisch resultaat op de lange termijn matig, en er zijn vele behandelingen nodig. Met de ablatieve lasers (al dan niet in combinatie met pigment-specifieke laser) ligt de incidentie van repigmentatie lager (13,2–21,7%).

Dyspigmentatie (hyper- of hypopigmentatie) is niet veel in studies genoemd, hoewel wel vaak beschreven in de combinatie van NM en QS pigment-specifieke lasers in 2 studies (17/40 patiënten), in 20% van patiënten hypopigmentatie en in 25% hyperpigmentatie. Beide studies werden verricht in een Aziatische populatie. Permanente of hypertrofische littekenvorming kwam in de meeste lasercategorieën niet veel voor (pigment-specifieke lasers 0–2,2%), behalve na behandeling met ablatieve laser (ablatieve laser alleen 25,0%). Van alle lasercategorieën zijn de ablatieve lasers als monotherapie het meest toegepast in grote en reuze CMN, de andere lasers ook vaker in kleinere CMN. Dit zou mogelijk het hoge percentage littekenvorming in deze groep kunnen verklaren. In enkele studies werd ook voorbijgaande littekenvorming gerapporteerd, die dan vaak verdween na behandeling met steroïd injecties of siliconen dressings. Patiënttevredenheid werd slechts in 3 studies bekeken, met o.a. volledig tegenstellende resultaten tussen 2 studies in de groep combinatietherapie van NM met QS pigment-specifieke lasers. Effect op hypertrichose is nauwelijks onderzocht.

De pilot-studies geven weinig aanvullende informatie. In studies waarin meerdere lasermodaliteiten zijn beschreven lijkt een combinatie van behandelingen effectiever dan monotherapie [Kim 2005, Kono 2002, Park 2001].

Vanwege verschillende of onduidelijk gehanteerde classificaties voor grootte in de studies of niet separaat weergegeven resultaten is het lastig een resultaat per grootte CMN weer te geven. Voor 85% van de patiënten kan wel ongeveer een tweedeling worden gemaakt: 303 patiënten met kleine–middelgrote CMN en 39 patiënten met grote–reuze CMN werden geïnccludeerd. De meeste grotere CMN werden behandeld met een ablatieve laser, de kleinere met een Q-switched pigment-specifieke laser. In de grotere CMN waren de incidenties van cosmetische complicaties hoger (repigmentatie 40 vs 22%, dyspigmentatie 40 vs 16%, littekenvorming 47 vs 4%).

Of er complicaties waren van de laserbehandeling werd vaak niet beschreven, en als het werd benoemd was dit veelal summier. Alleen in de groep van ablatieve lasers, met name toegepast in grote–reuze CMN, werd één serieuze complicatie gerapporteerd (septische shock) en 4 patiënten met wondinfecties ('minor'). Ten aanzien van maligne transformatie, werd in geen van de studies histologische atypie of een klinisch cutaan melanoom na laserbehandeling van CMN beschreven.

'Intense Pulsed Light (IPL) therapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij de werkgroep zijn na een literatuursearch geen studies bekend die de effectiviteit en veiligheid van IPL therapie bij CMN hebben onderzocht.

Conclusies

Niveau 3	Lasertherapie is in CMN van alle groottes toegepast, met name bij kleinere CMN op cosmetische kwetsbare lokalisaties en in CMN te groot om met excisie te verwijderen. <i>C Lee 2015, Al-Hadithy 2012, Funayama 2012, August 2011, Minakawa 2011, Kishi 2009, Helsing 2006, Mandal 2006, Ostertag 2006, Chong 2005, Horner 2005, Kim 2005, Kono 2005, Downs 2004, Sohn 2004, Reynolds 2003, Michel 2001, Park 2001, Imayama 1999, Waldorf 1996</i>
Niveau 3	Er zijn relatief veel Aziatische studies gepubliceerd over lasertherapie bij CMN (10/24, 42%). De resultaten uit de Aziatische studies kunnen mogelijk niet direct geëxtrapoleerd worden naar de Kaukasische bevolking. Reden is het verschil in huidtype, met daaraan gerelateerd een hoger risico op dyspigmentatie na laserbehandeling en een lager algeheel risico op melanoom in Aziaten. <i>C Lee 2015, Funayama 2012, Minakawa 2011, Kishi 2009, Chong 2005, Kim 2005, Kono 2005, Sohn 2004, Kono 2002, Park 2001</i> <i>D Chan 2002</i>
Niveau 4	Er is slechts weinig, en weinig betrouwbare literatuur beschikbaar over de toepassing van lasertherapie bij CMN. De algehele kwaliteit van de studies werd volgens de GRADE-methode beoordeeld als 'very low', met name door kleine patiëntaantallen en een hoog risico op (selectie)bias in de studies. Tevens zijn de resultaten in vrijwel geen enkele studie op objectieve wijze of middels gevalideerde meetinstrumenten vastgesteld, bij heterogene en onduidelijke follow-up duur. <i>D mening werkgroep</i>
Niveau 4	Op basis van de weinig betrouwbare en zeer heterogene literatuur over lasertherapie bij CMN kan geen betrouwbare uitspraak worden gedaan over (cosmetisch) resultaat en veiligheid (complicaties en melanoomrisico) van laser therapie bij CMN.

	<i>D mening werkgroep</i>
Niveau 4	Er is geen literatuur beschikbaar over de resultaten van 'Intense Pulsed Light'-behandeling bij CMN. <i>D mening werkgroep</i>

Overige overwegingen

Onder Nederlandse dermatologen is/was er terughoudendheid met lasertherapie bij CMN [Zaal 2008]. Belangrijke reden is de angst voor een mogelijk mutageen effect: door herhaaldelijke (thermische) schade die wordt toegebracht met laser en daardoor mogelijk herhaaldelijke reactivatie van de dieper gelegen naevuscellen (chronische irritatie van de huid). In in-vitro studies wordt een mogelijk mutageen effect beschreven [Zhu 1999, van Leeuwen 1996, Hall 1995], de resultaten zijn echter wisselend en niet bevestigd in in-vivo studies. Melanoom is beschreven na lasertherapie bij andere pigmentlaesies [Larsen 2013, Gottschaller 2006, Woodrow 2003], het is echter ook mogelijk dat in deze casus voor behandeling maligniteit is gemist. Tevens wordt regelmatig 'pseudomelanoom' na lasertherapie beschreven. Dit wordt echter gezien als een benigne vorm van recurrence, histologisch lijkt pseudomelanoom op het superficieel spreidend melanoom [Lee 2006, Dummer 1998, Trau 1986]. De werkgroep acht op basis van de bestudeerde literatuur het risico op het ontwikkelen van melanoom door lasertherapie gering.

Een andere reden voor terughoudendheid met laserbehandeling waren de wisselende resultaten van lasertherapie bij CMN, o.a. veel repigmentatie en soms ook littekenvorming. Er zijn veel verschillende lasermodaliteiten en –combinaties toegepast bij CMN (20 in 24 studies). Op basis van de huidige literatuur kan geen uitspraak worden gedaan welke modaliteit de voorkeur heeft bij CMN, hiervoor zijn prospectieve studies (lieft gerandomiseerd) nodig.

Over behandeling van hypertrichose bij CMN met lasers is te weinig bekend in de literatuur om hier een uitspraak over te kunnen doen. In theorie zijn pigment-specifieke lasers met lange pulsduur en IPL geschikt om de haren te verwijderen. Of er hierbij ook een effect op de CMN (vermindering van melanocyten) is hangt af van de instellingen van deze lasers. Een direct mutageen effect is afwezig maar er is ook hierbij sprake van herhaaldelijke thermische schade. Met name over IPL behandeling is geen zekere uitspraak mogelijk omdat er in de literatuur niet is gekeken naar de effecten van IPL op de CMN. Voor (permanente) ontharing zijn meerdere behandelingen nodig, die afhankelijk van de grootte van het te behandelen oppervlak langer dan een uur kunnen duren. De werkgroep is van mening dat bij patiënten waarbij alléén ontharing gewenst is en hier een duidelijke indicatie voor bestaat (bijvoorbeeld bij recidiverende folliculitiden of zwaarwegende cosmetische redenen waarbij de hypertrichose het meest storend is), pigment-specifieke lasers met lange pulsduur of IPL een optie kan zijn. Hierbij is het van belang dat deze behandelingen in een ervaren centrum gebeuren, en follow-up door een dermatoloog gewaarborgd is gezien de onzekere effecten op de CMN.

In feite gelden dezelfde overwegingen voor ablatieve lasertherapie als voor de andere non-specifieke technieken (dermabrasie en curettage) qua diepte van behandeling en wondoppervlak. Ostertag et al. melden wel in hun discussie dat grotere CMN behandeld met Er:YAG een kortere genezingsduur hebben dan na curettage en dermabrasie. Van behandeling met CO2 laser is dit niet bekend, maar ook niet te verwachten vanwege de grotere thermische schade van CO2 lasers. Lasertherapie met pigment-specifieke lasers is absoluut minder traumatisch omdat niet-gepigmenteerd weefsel gespaard blijft, deze werken specifiek op melanine-houdende structuren, maar gaan ook minder diep.

Laserbehandeling van CMN is op alle leeftijden onderzocht. Theoretisch is lasertherapie op alle leeftijden effectief. Het is niet uit de literatuur op te maken of leeftijd van behandeling uitmaakt voor het cosmetisch resultaat. Mogelijk kan in grotere CMN ook met lasertherapie in de eerste levensweken een beter resultaat bereikt worden, maar dit moet nog bewezen worden.

Aanbevelingen

De werkgroep acht een vermeend verhoogd maligniteitsrisico mogelijk geïnduceerd door laserbehandeling van CMN niet bewezen. Frequentie herhaling van laserbehandelingen van CMN acht de werkgroep echter niet wenselijk.

Hoewel de resultaten van lasertherapie bij CMN wisselend en lastig te voorspellen zijn, is de werkgroep van mening dat in de handen van een ervaren expert lasertherapie effectief en veilig kan worden toegepast bij CMN op cosmetisch kwetsbare lokalisaties of bij CMN die te groot zijn om met excisie te verwijderen.

Ter behandeling van (donkere) hypertrichosis kan lasertherapie of 'Intense Pulsed Light' therapie een oplossing bieden.

Na toepassing van deze technieken is nauwe follow-up postoperatief essentieel voor het bereiken en behouden van optimale wondcondities, en op de langere termijn vanwege een blijvend risico op melanoom.

Bij voorkeur wordt behandeling met superficiële technieken toegepast binnen landelijk onderzoek, gecoördineerd vanuit een expertisecentrum.

5.2.2.3 Keuze oppervlakkige techniek

Expert opinion

Indien superficiële behandeling de voorkeur heeft in de behandeling van grotere CMN, kan er op basis van de literatuur geen uitspraak worden gedaan welke therapie het beste kan worden toegepast. Alle genoemde opties zijn mogelijk. Ze geven allen zeker vermindering van pigment, maar geen volledig verdwijnen van het pigment. Bij vrijwel alle patiënten treedt (op korte of langere termijn) partiële repigmentatie op. Littekenvorming kan bij alle technieken optreden indien men te diep behandelt. Diepte van behandeling is met dermabrasie lastiger te controleren dan met curettage en ablatieve lasers. Verder is het postoperatieve beloop met de oppervlakkige technieken heftig. Men maakt altijd een wond die secundair moet genezen waarbij veel wondvocht geproduceerd wordt en veel pijn kan ontstaan. Ook is er een risico op infectie mede afhankelijk van de grootte van het wondoppervlak en de diepte van behandeling.

Op basis van de huidige literatuur kan geen uitspraak worden gedaan over oppervlakkige behandeling van kleinere CMN. Dermabrasie en curettage zijn hierbij te weinig onderzocht. Lasertherapie is wel in enkele studies in kleinere CMN onderzocht en lijkt een acceptabel cosmetisch resultaat te geven; de literatuur is echter van lage kwaliteit.

Qua leeftijd van behandeling is onduidelijk of dit het beste op zeer jonge leeftijd kan gebeuren gezien het 'hypothetische klievingsvlak' in de eerste levensweken. Voor curettage is dit op basis van ervaring wel het geval.

5.3 Leidraad chirurgische behandeling (bij behandelindicatie)

Expert opinion

De optimale chirurgische behandeling van grotere CMN is een uitdaging. Geen van de huidige technieken is toepasbaar voor alle CMN. Vaak zijn meerdere, ingrijpende operaties en een combinatie van technieken nodig. Individuele benadering is van groot belang. In kleinere CMN is het dilemma minder groot en kunnen naevi <5cm (afhankelijk van de lokalisatie) in het algemeen succesvol in één etappe worden geëxcideerd [Kruk-Jeromin 1998].

Het doel van chirurgische verwijdering is het zo volledig mogelijk verwijderen van alle naevuscellen met zo min mogelijk complicaties, en met een minimaal zichtbaar litteken, behoud van de anatomische structuur en behoud van functie.

In principe geldt met de nieuwe inzichten ten aanzien van een lager melanoomrisico, met het grootste risico in de allergrootste CMN, en de niet bewezen rol van profylactische chirurgie hierbij, dat de noodzaak van volledige verwijdering van CMN meer naar de achtergrond verdwijnt [Arad 2014, Kinsler 2009] al zijn de meningen hierover verdeeld [Bauer 2014]. Cosmetische indicatie voor behandeling treedt meer op de voorgrond.

Het is lastig op basis van de literatuur een uitspraak te doen over cosmetisch resultaat en veiligheid van de behandelingen, en behandelingen te vergelijken (welke heeft de voorkeur?). De studies over chirurgische behandeling van CMN (alle technieken) zijn van lage methodologische kwaliteit: vooral retrospectieve caseseries met een groot risico op selectiebias, met slechts summiere beschrijving van uitkomsten, niet gevalideerde uitkomstmaten en complicaties zonder objectieve, kwantitatieve beoordelingen. Tevens zijn de patiëntkarakteristieken niet altijd duidelijk (grootte, lokalisatie CMN), en vaak erg heterogeen tussen studies. Ook zijn er geen (gecontroleerde) vergelijkende studies.

Op basis van expert opinion komt de werkgroep tot de volgende leidraad:

Keuze voor behandeling

De werkgroep komt tot de aanbeveling dat indien chirurgische verwijdering gewenst is, excisie in principe de voorkeur heeft. Met excisie wordt de naevus in de diepte (zo goed als) geheel verwijderd, en geeft daarmee de beste reductie van het risico op melanoom. Tevens is de pigmentatie daarmee geheel verwijderd. Wel bestaat er een klein risico op repigmentatie in en rondom het litteken, waarvan niet duidelijk is waarom deze ontstaat. Excisie liefst met primaire sluiting, indien dit niet mogelijk is kunnen andere reconstructietechnieken worden toegepast [zie par. 5.2.1.1]. Als de CMN te groot is voor complete (seriële) excisie kan eventueel ook met partiële excisie worden volstaan (van het meest onrustige of cosmetisch storende deel).

Indien excisie niet mogelijk is kunnen superficiële technieken worden overwogen, indien:

- de CMN te groot is voor excisie
- excisie niet wenselijk is (waarschijnlijk zeer ontsierende littekens of functieverlies geeft).

Bij de oppervlakkige therapieën kan niet al het pigment in de diepte worden verwijderd en treedt er repigmentatie op. Deze technieken hebben tevens geen effect op de hypertrichose (behoudens enkele typen lasertherapie). Voor oppervlakkige technieken geldt overigens wel dat nadien nog excisie zou kunnen plaatsvinden. Deze behandelingen kunnen ook gecombineerd worden (in eenzelfde sessie) met excisie. Bij een keuze voor oppervlakkige technieken wordt op basis van de huidige ervaring in grotere CMN eerder curettage of lasertherapie (Er:YAG) dan dermabrasie geadviseerd, in kleinere CMN lasertherapie [zie par. 5.2.2.3]. De werkgroep benadrukt dat het van belang is dat de toepassing van deze technieken in ervaren handen gebeurt.

Leeftijd van behandelen

Kleinere CMN kunnen in principe op elke leeftijd behandeld worden, maar voor grotere CMN kan de leeftijd een belangrijke rol spelen waarbij ingrijpen op jonge leeftijd vaak de voorkeur heeft, hoewel er geen bewijs is in de literatuur dat dit ook beter is.

Argumenten voor ingrijpen op jonge leeftijd zijn:

- de elasticiteit van de huid is op jongere leeftijd vele malen hoger (tot ongeveer de leeftijd van 4 jaar) waardoor per sessie grotere delen naevushuid kunnen worden verwijderd, of beter kunnen worden opgerekt bij 'tissue expansion' [Fujiwara 2008, Paul 1998] Vooral in de eerste maanden na de geboorte kan een laesie bijv op het behaard hoofd geëxcideerd worden waarvoor vaak op latere leeftijd meerdere ingrepen nodig zijn.
- het subcutane vet is op jonge leeftijd het dikste [Fujiwara 2008, Paul 1998]
- bij operaties op de jonge kinderleeftijd kunnen kinderen zich er later vaak niet meer veel van herinneren, bovendien is de CMN dan verwijderd vóór de schoolgaande leeftijd [Bellier-Waast 2008]
- sommige technieken zijn alleen mogelijk op zeer jonge leeftijd (curettage 1-3 maanden)
- het melanoomrisico, in grotere CMN is dit het hoogst op de kinderleeftijd (maar actueel niet meer de hoofdindicatie).

Nadelen van opereren op jonge leeftijd zijn dat de patiënt hier zelf geen keuze in heeft (de keuze wordt gemaakt door de ouders). Tevens bestaat de mogelijkheid dat de CMN spontaan lichter zou zijn geworden in de loop der jaren [Kinsler 2009].

Een ander belangrijk aandachtspunt bij de keuze van leeftijd van behandelen is de toepassing van anesthesie. Er zijn zorgen ontstaan rondom de toepassing van algehele anesthesie bij jonge kinderen, vanwege een mogelijk verhoogd risico op complicaties (hartstilstand bij zeer jonge kinderen, mogelijke invloed op neurologische, cognitieve en sociale ontwikkeling) [Rappaport 2011]. Verder onderzoek hiernaar is nodig. Globaal hebben jongere kinderen meer risico's en complicaties dan ouderen, en kinderen meer dan volwassenen. Kinderen >3 jr hebben het laagste risico, dan categorie kinderen 1-2 jaar, dan zuigelingen (1maand-1jaar) en dan neonaten/ex-prematuren (hoogste risico). Momenteel hanteert de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie als leidraad: electieve ingrepen indien mogelijk pas vanaf de leeftijd van 3 jaar (www.anesthesiologie.nl/kwaliteit/richtlijnen). De werkgroep volgt deze richtlijn.

Op basis van chirurgische expertise en ervaring kan in uitzonderingsgevallen van bovenstaande richtlijn worden afgeweken. Indien met een enkele ingreep op babyleeftijd de naevus geheel kan worden weggehaald, en met wachten alleen middels (meerdere) complexe ingrepen heeft jong ingrijpen toch de voorkeur. Ook indien voor curettage wordt gekozen is behandeling in de eerste drie maanden geïndiceerd. Indien er meerdere ingrepen op jonge leeftijd nodig zullen zijn (bv meerdere rondes 'tissue expansion') dient er eerst uitgebreid overleg te volgen met ouders. Indien het gaat om een kleinere, relatief onschuldige naevus kan prima worden afgewacht tot de leeftijd van 3 jaar.

Follow-up

In de postoperatieve periode is met alle technieken goede follow-up van belang om optimale wondcondities te creëren, en mogelijke complicaties (zoals littekenvorming) in een tijdig stadium te herkennen en wellicht nog te kunnen behandelen.

Daarnaast is blijvende follow-up na behandeling van belang. Bij alle verwijderingstechnieken blijft er immers een risico op maligne ontaarding bestaan. Zeker bij de superficiële technieken, waar slechts een reductie van de naevusload wordt bereikt terwijl in de diepere huidlagen naevuscellen aanwezig blijven. In principe gaat men bij excisie uit van volledige verwijdering, maar ook hier blijven mogelijk bij excisie van uitgebreidere CMN er nog naevuscellen achter, deze kunnen zeer diep infiltreren. Om deze reden blijft het van belang ook het litteken na chirurgie op pigmentatie te blijven controleren, repigmentatie is bekend. Verder hebben patiënten met uitgebreidere CMN een risico op maligne manifestaties in het centraal zenuwstelsel waarvoor blijvende follow-up nodig is.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat indien er een indicatie bestaat voor behandeling in principe excisie (evt met reconstructie) de voorkeur heeft. Pas in tweede instantie dient 'partial thickness' behandeling te worden overwogen, indien excisie niet mogelijk of niet wenselijk is.

Het advies van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie luidt: liefst geen electieve ingrepen voor de leeftijd van 3 jaar. Kleinere CMN kunnen in principe op elke leeftijd behandeld worden, maar voor grotere CMN kan de leeftijd een belangrijke rol spelen (liefst jong). Verwacht resultaat en risico op complicaties dienen goed met de patiënt/ouders te worden doorgesproken. Vroegtijdige voorlichting is van belang voor het openhouden van alle behandelopties.

Na verwijdering met alle chirurgische technieken geldt dat **in uitgebreidere CMN** levenslange follow-up nodig blijft, omdat de verwijdering van alle naevuscellen niet gegarandeerd is (ook bij excisie) en er een (laag) risico blijft bestaan op neurologische complicaties.. Of hierbij zelfonderzoek kan volstaan of follow-up in een ziekenhuis aangewezen is is afhankelijk van het risicofenotype (zie follow-up schema in par 7.2.4).

Referenties

- Alikhan A, Ibrahimi OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):495 e1-17; quiz 512-4.
- Arad E, Zuker RM. The shifting paradigm in the management of giant congenital melanocytic nevi: review and clinical applications. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(2):367-76.
- Arons MS, Hurwitz S. Congenital nevocellular nevus: a review of the treatment controversy and a report of 46 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1983;72(3):355-65.
- Bauer BS, Dickie SR, Marghoob AA. Reply: The shifting paradigm in the management of giant congenital melanocytic nevi: review and clinical applications. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Oct;134(4):659e-60e.
- Fujiwara M, Nakamura Y, Fukamizu H. Treatment of giant congenital nevus of the back by convergent serial excision. *J Dermatol* 2008;35:608-10
- Kovalyshyn I, Braun R, Marghoob A. Congenital melanocytic naevi. *Australas J Dermatol.* 2009;50(4):231-40; quiz 41-2.
- Krengel S, Marghoob AA. Current management approaches for congenital melanocytic nevi. *Dermatol Clin.* 2012;30(3):377-87.
- Paul AA, Cole TJ, Ahmed EA, Whitehead RG. The need for revised standards for skinfold thickness in infancy. *Arch Dis Child* 1998;78:354-8
- Rappaport B, Mellon RD, Simone A, Woodcock J. Defining safe use of anesthesia in children. *N Engl J Med* 2011;364: 1387-90.
- Sweren RJ. Management of congenital nevocytic nevi: a survey of current practices. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11(4 Pt 1):629-34.
- Tromberg J, Bauer B, Benvenuto-Andrade C, Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi needing treatment. *Dermatol Ther.* 2005;18(2):136-50.

Excisie

- Adler N, Dorafshar AH, Bauer BS, Hoadley S, Tournell M. Tissue expander infections in pediatric patients: management and outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Aug;124(2):484-9.
- Adler N, Margulis A, Bauer BS. Congenital pigmented nevi of the auricle: clinical experience and approach to treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(6):1932-9.
- Adler N, Margulis A, Bauer BS. Congenital pigmented nevi of the auricle: clinical experience and approach to treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Dec;124(6):1932-9.
- Alfaro A, Garcia SS, Arenas D. Intraoperative expansion of skin around large congenital naevi with foley catheter balloons: 11 new cases. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2002;36(5):273-8.
- Bauer BS, Corcoran J. Treatment of large and giant nevi. *Clin Plast Surg.* 2005 Jan;32(1):11-8, vii.
- Bauer BS, Few JW, Chavez CD, Galiano RD. The role of tissue expansion in the management of large congenital pigmented nevi of the forehead in the pediatric patient. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107(3):668-75.
- Bauer BS, Margulis A. The expanded transposition flap: shifting paradigms based on experience gained from two decades of pediatric tissue expansion. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Jul;114(1):98-106.
- Bauer BS, Vicari FA, Richard ME, Schwed R. Expanded full-thickness skin grafts in children: case selection, planning, and management. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92(1):59-69.
- Bauer BS, Vicari FA. An approach to excision of congenital giant pigmented nevi in infancy and early childhood. *Plast Reconstr Surg.* 1988 Dec;82(6):1012-21.
- Chretien-Marquet B, Bennaceur S, Fernandez R. Surgical treatment of large cutaneous lesions of the back in children by concentric cutaneous mobilization. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(4):926-36.
- Coeugnet E, Martinot-Duquennoy V, Gotttrand L, Degardin N, Pellerin P. [Early preventive pressure therapy in extensive skin grafts on children's face, a comeback of classic methods? A retrospective study on 8 cases]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2007;52(6):561-8.
- Dotan L, Ickson M, Yanko-Arzi R, Ofek A, Neuman R, Margulis A. Pediatric tissue expansion: our experience with 103 expanded flap reconstructive procedures in 41 children. *Isr Med Assoc J.* 2009 Aug;11(8):474-9.
- Duclert-Bompaire M, Sallot A, Lardy H, Le Touze A. [Tissue expansion in children: Indications and management of complications. A 10-year experience] [article in French]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2016 Mar 18. pii: S0294-1260(16)30023-1.

- Fahmy MA, Mazy A. The feasibility of tissue expanders in reconstruction of giant congenital melanocytic nevi in children. *Surg Innov.* 2010;17(3):189-94.
- Gallico GG, 3rd, O'Connor NE, Compton CC, Remensnyder JP, Kehinde O, Green H. Cultured epithelial autografts for giant congenital nevi. *Plast Reconstr Surg.* 1989;84(1):1-9.
- Gosain AK, Santoro TD, Larson DL, Gingrass RP. Giant congenital nevi: a 20-year experience and an algorithm for their management. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Sep 1;108(3):622-36.
- Hassanein AH, Rogers GF, Greene AK. Management of challenging congenital melanocytic nevi: outcomes study of serial excision. *J Pediatr Surg.* 2015 Apr;50(4):613-6.
- Hurvitz KA, Rosen H, Meara JG. Pediatric cervicofacial tissue expansion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005 Nov;69(11):1509-13.
- Jain VK, Singhi MK, Goyal R. Serial excision of congenital melanocytic nevi. *J Cutan Aesthet Surg.* 2008;1(1):17-8.
- Kruk-Jeromin J, Lewandowicz E, Rykala J. Surgical treatment of pigmented melanocytic nevi depending upon their size and location. *Acta Chir Plast.* 1999;41(1):20-4.
- Kryger ZB, Bauer BS. Surgical management of large and giant congenital pigmented nevi of the lower extremity. *Plast Reconstr Surg.* 2008 May;121(5):1674-84.
- Kumagai N, Oshima H, Tanabe M, Ishida H. Treatment of giant congenital nevi with cryopreserved allogeneic skin and fresh autologous cultured epithelium. *Ann Plast Surg.* 1997;39(5):483-8.
- Maillet-Declerck M, Calibre C, Herbauts B, Duquenois-Martinot V. Long-term results in scalp tissue expansion in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2012 Aug;22(4):269-73.
- Margulis A, Adler N, Bauer BS. Congenital melanocytic nevi of the eyelids and periorbital region. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Oct;124(4):1273-83.
- Margulis A, Bauer BS, Fine NA. Large and giant congenital pigmented nevi of the upper extremity: an algorithm to surgical management. *Ann Plast Surg.* 2004 Feb;52(2):158-67.
- Ng S, Madan V, Morris A. Serial excision: a useful technique to achieve good cosmetic outcomes when excising large benign naevi. *British Journal of Dermatology* 163 (Suppl 1), pp101–117. 2010 163(suppl. 1):113-4.
- Nguyen NVN, Francois-Fiquet C, Diner P, Sergent B, Zazurca F, Franchi G, et al. [Tissular expansion in giant congenital nevi treatment]. *Annales de chirurgie plastique et esthetique.* 2014;59(4).
- Oh SI, Lee YH. Multidirectional vector excision leads to better outcomes than traditional elliptical excision of facial congenital melanocytic nevus. *Arch Plast Surg.* 2013;40(5):570-4.
- Rothfuss M, Schilling M, Breuninger H. Early excision of congenital melanocytic nevi under tumescent anesthesia and skin expansion by intracutaneous double butterfly sutures. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(5):427-33.
- Schiestl C, Stiefel D, Meuli M. Giant naevus, giant excision, eleg(i)ant closure? Reconstructive surgery with Integra Artificial Skin to treat giant congenital melanocytic naevi in children. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(4):610-5.
- Soejima K, Nozaki M, Sasaki K, Takeuchi M, Negishi N. Treatment of giant pigmented nevus using artificial dermis and a secondary skin graft from the scalp. *Ann Plast Surg.* 1997;39(5):489-94.
- Sood R, Balledux J, Koumanis DJ, Mir HS, Chaudhari S, Roggy D, et al. Coverage of large pediatric wounds with cultured epithelial autografts in congenital nevi and burns: results and technique. *J Burn Care Res.* 2009;30(4):576-86.
- Vaienti L, Masetto L, Davanzo D, Marchesi A, Ravasio G. Giant congenital nevi of the scalp and forehead treated by skin expansion. *Pediatr Med Chir.* 2011;33(2):98-101.
- Warner PM, Yakuboff KP, Kagan RJ, Boyce S, Warden GD. An 18-year experience in the management of congenital nevocellular nevi. *Ann Plast Surg.* 2008;60(3):283-7.
- Zaal LH, van der Horst CM. Results of the early use of tissue expansion for giant congenital melanocytic naevi on the scalp and face. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(2):216-20.

Dermabrasie en curettage

- Bohn J, Svensson H, Aberg M. Dermabrasion of large congenital melanocytic naevi in neonates. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2000;34(4):321-6.
- De Mey A, Dupuis C, Lejeune F, Lejour M. Neonatal treatment of giant naevi. *Dermatology.* 1992;185(4):300-1.
- De Raeve LE, Roseeuw DI. Curettage of giant congenital melanocytic nevi in neonates: a decade later. *Arch Dermatol.* 2002;138(7):943-7.
- Gatibelza ME, Denis D, Bardot J, Casanova D, Degardin N. [Current place of curettage in the management of giant congenital nevi: report of 29 patients]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2013;58(3):228-34.
- Michel JL, Laborde-Milaa Roux V, Chavrier Y, Roux V, Metafiot H, Chalencon F, et al. [Neonatal curettage of giant congenital nevi]. *Ann Dermatol Venereol.* 2000;127(1):23-8.
- Moss AL. Congenital "giant" naevus: a preliminary report of a new surgical approach. *Br J Plast Surg.* 1987;40(4):410-9.
- Rasmussen BS, Henriksen TF, Kolle SF, Schmidt G. Giant congenital melanocytic nevus: report from 30 years of experience in a single department. *Ann Plast Surg.* 2015;74(2):223-9.
- Rompel R, Moser M, Petres J. Dermabrasion of congenital nevocellular nevi: experience in 215 patients. *Dermatology.* 1997;194(3):261-7.

- Zaai LH, Mooi WJ, Sillevius Smitt HJ. Results of early curettage of giant congenital melanocytic nevi; a report of eight cases and review of the literature. *Eur J Plast Surg.* 2008;30:257–62.

Lasertherapie

- Al-Hadithy N, Al-Nakib K, Quaba A. Outcomes of 52 patients with congenital melanocytic naevi treated with UltraPulse Carbon Dioxide and Frequency Doubled Q-Switched Nd-Yag laser. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(8):1019-28.
- August PJ, Ferguson JE, Madan V. A study of the efficacy of carbon dioxide and pigment-specific lasers in the treatment of medium-sized congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2011;164(5):1037-42.
- Chong SJ, Jeong E, Park HJ, Lee JY, Cho BK. Treatment of congenital nevomelanocytic nevi with the CO₂ and Q-switched alexandrite lasers. *Dermatol Surg.* 2005;31(5):518-21.
- Downs AM, Rickard A, Palmer J. Laser treatment of benign pigmented lesions in children: effective long-term benefits of the Q-switched frequency-doubled Nd:YAG and long-pulsed alexandrite lasers. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(1):88-90.
- Duke D, Byers HR, Sober AJ, Anderson RR, Grevelink JM. Treatment of benign and atypical nevi with the normal-mode ruby laser and the Q-switched ruby laser: clinical improvement but failure to completely eliminate nevomelanocytes. *Arch Dermatol.* 1999;135(3):290-6.
- Dummer R, Kempf W, Burg G. Pseudo-melanoma after laser therapy. *Dermatology.* 1998;197(1):71-3.
- Funayama E, Sasaki S, Furukawa H, Hayashi T, Yamao T, Takahashi K, et al. Effectiveness of combined pulsed dye and Q-switched ruby laser treatment for large to giant congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1085-91.
- Gottschaller C, Hohenleutner U, Landthaler M. Metastasis of a malignant melanoma 2 years after carbon dioxide laser treatment of a pigmented lesion: case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(1):44-7.
- Grevelink JM, van Leeuwen RL, Anderson RR, Byers HR. Clinical and histological responses of congenital melanocytic nevi after single treatment with Q-switched lasers. *Arch Dermatol.* 1997;133(3):349-53.
- Hall M, Bates S, Peters G. Evidence for different modes of action of cyclin-dependent kinase inhibitors: p15 and p16 bind to kinases, p21 and p27 bind to cyclins. *Oncogene.* 1995;11(8):1581-8.
- Helsing P, Mork G, Sveen B. Ruby laser treatment of congenital melanocytic naevi--a pessimistic view. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(3):235-7.
- Horner BM, El-Muttardi NS, Mayou BJ. Treatment of congenital melanocytic naevi with CO₂ laser. *Ann Plast Surg.* 2005;55(3):276-80.
- Imayama S, Ueda S. Long- and short-term histological observations of congenital nevi treated with the normal-mode ruby laser. *Arch Dermatol.* 1999;135(10):1211-8.
- Kim S, Kang WH. Treatment of congenital nevi with the Q-switched Alexandrite laser. *Eur J Dermatol.* 2005;15(2):92-6.
- Kishi K, Okabe K, Ninomiya R, Konno E, Hattori N, Katsube K, et al. Early serial Q-switched ruby laser therapy for medium-sized to giant congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2009;161(2):345-52.
- Kono T, Ercocen AR, Chan HH, Kikuchi Y, Nozaki M. Effectiveness of the normal-mode ruby laser and the combined (normal-mode plus q-switched) ruby laser in the treatment of congenital melanocytic nevi: a comparative study. *Ann Plast Surg.* 2002;49(5):476-85.
- Kono T, Ercocen AR, Nozaki M. Treatment of congenital melanocytic nevi using the combined (normal-mode plus Q-switched) ruby laser in Asians: clinical response in relation to histological type. *Ann Plast Surg.* 2005;54(5):494-501.
- Larsen TH, Nielsen M, Lindskov R, Hegelund BL, Haedersdal M. Metastases from malignant melanoma after laser treatment of undiagnosed pigmented skin lesions. *Lasers Med Sci.* 2013;28(5):1403-4.
- Lee HW, Ahn SJ, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Pseudomelanoma following laser therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(3):342-4.
- Lee SE, Choi JY, Hong KT, Lee KR. Treatment of acquired and small congenital melanocytic nevi with combined Er: YAG laser and long-pulsed alexandrite laser in Asian skin. *Dermatol Surg.* 2015;41(4):473-80.
- Mandal A, Al-Nakib K, Quaba AA. Treatment of small congenital nevocellular naevi using a combination of ultrapulse carbon dioxide laser and Q-switched frequency-doubled Nd-YAG laser. *Aesthetic Plast Surg.* 2006;30(5):606-10.
- Mandal A, Al-Nakib K, Quaba AA. Treatment of small congenital nevocellular naevi using a combination of ultrapulse carbon dioxide laser and Q-switched frequency-doubled Nd-YAG laser. *Aesthetic Plast Surg.* 2006;30(5):606-10.
- Michel JL, Caillet-Chomel L. [Treatment of giant congenital nevus with high-energy pulsed CO₂ laser]. *Arch Pediatr.* 2001;8(11):1185-94.
- Minakawa S, Takeda H, Korekawa A, Kaneko T, Urushidate S, Sawamura D. Q-switched ruby laser therapy and long-term follow-up evaluation of small to medium-sized congenital melanocytic naevi. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(4):438-40.
- Ostertag JU, Quaedvlieg PJ, Kerckhoffs FE, Vermeulen AH, Bertleff MJ, Venema AW, et al. Congenital naevi treated with erbium:YAG laser (Derma K) resurfacing in neonates: clinical results and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2006;154(5):889-95.

- Park SH, Koo SH, Choi EO. Combined laser therapy for difficult dermal pigmentation: resurfacing and selective photothermolysis. *Ann Plast Surg.* 2001;47(1):31-6.
- Reynolds N, Kenealy J, Mercer N. Carbon dioxide laser dermabrasion for giant congenital melanocytic nevi. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(7):2209-14.
- Scheepers JH, Quaba AA. Clinical experience with the PLDL-1 (Pigmented Lesion Dye Laser) in the treatment of pigmented birthmarks: a preliminary report. *Br J Plast Surg.* 1993;46(3):247-51.
- Sohn S, Kim S, Kang WH. Recurrent pigmented macules after q-switched alexandrite laser treatment of congenital melanocytic nevus. *Dermatol Surg.* 2004;30(6):898-907; discussion
- Trau H, Orenstein A, Schewach-Miller M, Tsur H. Pseudomelanoma following laser therapy for congenital nevus. *J Dermatol Surg Oncol.* 1986;12(9):984-6.
- van Leeuwen RL, Dekker SK, Byers HR, Vermeer BJ, Grevelink JM. Modulation of alpha 4 beta 1 and alpha 5 beta 1 integrin expression: heterogeneous effects of Q-switched ruby, Nd:YAG, and alexandrite lasers on melanoma cells in vitro. *Lasers Surg Med.* 1996;18(1):63-71.
- Waldorf HA, Kauvar AN, Geronemus RG. Treatment of small and medium congenital nevi with the Q-switched ruby laser. *Arch Dermatol.* 1996;132(3):301-4.
- Woodrow SL, Burrows NP. Malignant melanoma occurring at the periphery of a giant congenital naevus previously treated with laser therapy. *Br J Dermatol.* 2003;149(4):886-8.
- Zhu NW, Perks CM, Burd AR, Holly JM. Changes in the levels of integrin and focal adhesion kinase (FAK) in human melanoma cells following 532 nm laser treatment. *Int J Cancer.* 1999;82(3):353-8.

H6. Psychosociale consequenties

Het hebben van CMN kan van invloed zijn op het psychosociaal functioneren van patiënten en hun ouders, vanwege het 'afwijkende' uiterlijk, de noodzaak tot soms pijnlijke behandelingen en ongerustheid over de toekomst. Het uiterlijk van CMN kan storend zijn o.a. door de zichtbaarheid en andere aspecten zoals kleur, beharing en noduli. Ook eventuele littekens na behandeling kunnen cosmetisch storend zijn. De vraag is in hoeverre het hebben van een CMN impact heeft op het psychosociaal functioneren, welke factoren hierbij een rol spelen, en op welke manier hier in de klinische praktijk mee moet worden omgegaan.

6.1 Psychosociale belasting

>> Uitgangsvraag 13. Wat is de psychosociale belasting voor patiënten/ouders?

Wetenschappelijke onderbouwing

In twee studies zijn de psychosociale consequenties van het hebben van CMN bij kinderen en/of acceptatie door ouders onderzocht [Bellier-Waast 2008, Koot 2000], slechts in één met gevalideerde vragenlijsten [Koot 2000]. Koot et al beschrijven een Nederlandse populatie van 29 kinderen met grote CMN (>5%BSA (n=12) of multipale middelgrote (n=17)). Iets meer dan de helft (62%) was op jonge leeftijd behandeld aan hun CMN, met tevreden resultaat ondanks uitgebreide littekenvorming en repigmentatie bij enkele kinderen. Bij de moeders en leraren werden gevalideerde vragenlijsten afgenomen over de competenties en gedrags- en emotionele problemen bij de kinderen (CBCL/4-18, TRF). De kinderen met CMN vertoonden bijna 3 maal vaker probleemgedrag dan de norm (26% van de kinderen). Het ging hierbij om problemen als angst en depressie, agressief gedrag en sociale problematiek. Ook scoorden 30% van de moeders hun kind laag op de CBCL gedragsvragenlijst, met name qua sociale competentie: kinderen hadden de neiging situaties te vermijden waarin ze zich moeten uitkleden, zoals sporten en zwemmen. Psychosociale problematiek bleek niet significant gerelateerd aan de zichtbaarheid van de naevus, wel of niet geopereerd zijn en de leeftijd van het kind. Alle moeders vulden tevens de 'parental adjustment to congenital-disorder' checklist in. Hierbij gaf o.a. 70% van de moeders aan het vreselijk te vinden een kind met een congenitale afwijking te hebben, en 40% vond het moeilijk te accepteren. De checklist toonde verder echter dat het merendeel wel relatief goed met deze last om kon gaan (80% gaf aan zich te hebben aangepast).

Bellier-Waast et al. inventariseerden met een vragenlijstonderzoek de psychosociale impact op de kinderen/ouders van en na chirurgische verwijdering van grote CMN (gemiddeld 4% lichaamsoppervlakte) [Bellier-Waast 2008]. De respons was 50% (van 105 geopereerde patiënten). 55% van de ouders had na de geboorte reacties van afwijzing gevoeld, onafhankelijk van de zichtbaarheid van de CMN. 30% van de ouders herinnert de behandelperiode als een moeilijke periode, de helft hiervan had veel angst (met name bij 'tissue expansion'). De meeste kinderen (3/4) waren geopereerd voor de leeftijd van 3 jaar, zij kunnen zich niet herinneren dat ze ooit zijn gepest. Andere kinderen wel. Ongeveer 30% van de kinderen heeft 'last' (niet gedefinieerd) van de littekens, maar over het algemeen hebben de kinderen weinig sociale problemen ná operatie.

In twee andere studies is er zijdelings naar gekeken [Pers 1963, Berg 2002]. Pers et al. beschreven een cohort van 110 patiënten met reuze CMN (>40 cm PAS) die ze gemiddeld 17,3 jaar volgden. Van de 80 patiënten die op volwassen leeftijd een vragenlijst retourneerde gaf ±55% aan significante psychosociale problemen te ervaren of een persisterende wens voor behandeling te hebben.

Berg et al. beschrijven een sample van 185 patiënten vanuit een populatiestudie met voornamelijk kleinere CMN [Berg 2002]. In een vragenlijst geretourneerd door 150 patiënten werd tevens in 2 vragen psychosociale belasting geïnventariseerd: 8% gaf aan gepest te worden met hun CMN of littekens en dit had ook invloed op hun sociale en sportieve activiteiten. Dit is vergelijkbaar met het percentage gepeste kinderen in de algehele bevolking.

Onderzoek onder kinderen en adolescenten met een afwijkend gezicht (waaronder ook kinderen met CMN in het gelaat) laat zien dat het hebben van een afwijkend uiterlijk van negatieve invloed is op hoe de buitenwereld hen ziet en bejegt [Masnari 2013a]. Deze kinderen ervaren vaker sociale stigmatisering, zoals worden nagestaard, medelijden, verijding of pesten dan leeftijdgenoten [Masnari 2012]. Dit geldt met name voor kinderen vanaf de schoolgaande leeftijd. Ervaren stigmatisering blijkt een belangrijke voorspeller in het psychisch welbevinden en kwaliteit van leven [Masnari 2013b]. Hierbij spelen psychosociale factoren (zoals de kwaliteit van het gezinsleven, sociale vaardigheden en coping strategieën) een belangrijkere rol dan fysieke kenmerken (zoals grootte of lokalisatie) van een aandoening [Thompson 2001, Noronha 2007].

Conclusies

Niveau 3	Kinderen en adolescenten met CMN hebben een verhoogd risico op sociale, gedrags- en emotionele problemen als gevolg van het hebben van een afwijkend uiterlijk, met name patiënten met grotere CMN. Er is echter grote inter-individuele variatie, veel kinderen ervaren ook geen psychosociale problemen. <i>C Koot 2000</i>
Niveau 4	Er zijn onvoldoende data over eventuele psychosociale problematiek bij volwassen patiënten. <i>D Mening werkgroep</i>
Niveau 3	Ervaren stigmatisering lijkt een belangrijke voorspeller voor psychisch welbevinden. Hierin blijken psychosociale factoren (bijv. sociale factoren, coping strategieën) een belangrijkere rol te spelen dan fysieke kenmerken van de aandoening (bijv. grootte, lokalisatie) <i>C Masnari 2013a, Thompson 2001, Noronha 2007</i>
Niveau 3	Ouders van kinderen met grote CMN vinden het vaak erg een kind met deze aandoening te hebben en hebben vaak moeite dit te accepteren, maar het merendeel past zich wel aan. <i>C Koot 2000</i>

Overige overwegingen

Naast de bevinding dat patiënten psychosociale problemen kunnen ervaren door het hebben van een CMN, zijn er ook veel patiënten die geen psychosociale gevolgen ondervinden in het dagelijks leven. De ervaring is dat er ook patiënten zijn die hun naevus zelfs 'met trots' dragen. Het hebben van de naevus geeft hen het gevoel op een goede manier speciaal te zijn, en ze zouden niet meer zonder de naevus willen zijn.

In de literatuur is naast de invloed van cosmetiek op psychosociaal welbevinden niet specifiek gekeken naar het effect van de onzekerheid t.a.v. de prognose en moeilijke beslissingen rondom de behandeling. Te verwachten is dat dit ook een zekere psychosociale belasting geeft.

Aanbevelingen

Zorgverleners dienen zich ervan bewust te zijn dat patiënten met CMN een verhoogd risico hebben op psychosociale problematiek (sociale, gedrags-, emotionele problemen). Dit lijkt onafhankelijk te zijn van zichtbaarheid van de aandoening. Ook ouders van patiënten blijken geregeld moeite te hebben met de aandoening bij hun kind.

6.2 In kaart brengen psychosociale belasting

Expert opinion

Het belangrijkste is in een vroegtijdig stadium die patiënten/ouders op het spoor te komen die in het dagelijks leven hinder ondervinden van het hebben van (een kind met) CMN en baat zouden kunnen hebben bij ondersteuning. Men kan dit op het spoor komen door er in de anamnese actief naar te vragen.

Voor het gestructureerd in kaart brengen van de psychosociale belasting zijn het afnemen van gevalideerde kwaliteit van leven (KvL) vragenlijsten een optie. Er bestaat geen ziekte-specifieke vragenlijst voor CMN. De 'EADV Taskforce on Quality of Life' adviseert in de klinische praktijk gebruik te maken van bij voorkeur dermatologie-specifieke KvL vragenlijsten [Prinsen 2013]. In het klinisch onderzoek wordt een combinatie van generieke en dermatologie-specifieke vragenlijsten geadviseerd.

In de kinderdermatologie zijn er dermatologie-specifieke vragenlijsten ontwikkeld in verschillende leeftijdscategorieën: de IDQoL (0-3 jaar), de CDLQI (4-12) jaar en de Skindex-teen (12-18 jaar). Er bestaan geen vragenlijsten waarmee de KvL over de gehele kindertijd te meten is, daarnaast is de IDQoL specifiek gericht op kinderen met eczeem, en de Skindex-teen vooralsnog alleen in het buitenland gevalideerd. Bij volwassenen zijn de meest gebruikte dermatologie-specifieke KvL vragenlijsten: DLQI, DQOLS, DSQL, Skindex-29 en Skindex-17. Voor de impact van een chronische huidaandoening op de familie van de patiënt is de FDLQI ontwikkeld. Deze vragenlijst is geschikt voor de families van zowel kinderen als volwassen patiënten. De FDLQI is nog niet in de Nederlandse taal gevalideerd.

De werkgroep is van mening dat bovengenoemde lijsten op dit moment onvoldoende zijn om standaard de psychosociale belasting van patiënten met CMN in de dagelijkse praktijk in kaart te brengen. Een KvL vragenlijst geeft wel een meer objectieve maat, maar ze zeggen past iets als ze worden herhaald, en we weten nog niet goed hoe we deze moeten interpreteren. Bovendien is een goede interpretatie van kwaliteit van leven vragenlijsten nog voorbehouden aan psychologen.

In afwachting van betere tools kan men prima volstaan met screenende vragen om een indruk te krijgen van het psychosociaal welbevinden. Hiervoor kunnen vragen uit de CDLQI, DLQI of FDLQI goed als screenende vragen worden gebruikt. De CDLQI, DLQI en FDLQI zijn opgenomen als bijlagen in deze richtlijn [zie bijlage 10].

Aanbevelingen

Het is van belang alert te zijn op mogelijke psychosociale problematiek bij patiënten en/of ouders. Men kan dit inventariseren aan de hand van korte screenende vragen, bijvoorbeeld uit de CDLQI, DLQI of FDLQI [zie bijlage 10].

Generieke of dermatologie-specifieke kwaliteit van leven vragenlijsten kunnen worden ingezet (dan liefst herhaald) om maat en getal te geven aan de impact van de aandoening, maar de werkgroep beveelt deze niet standaard aan voor de dagelijkse praktijk.

6.3 Interventie

Expert opinion

Bij patiënten met aanwijzingen voor verminderd psychosociaal welbevinden kan een psycholoog ondersteunen bij het aanleren van copingsmechanismen om te leren omgaan met het hebben van een CMN en de eventuele schaamte en negatieve reacties uit de omgeving. Het is belangrijk hierbij ook oog te hebben voor het gezin. Ouders kunnen moeite hebben met de acceptatie, en moeten vaak ook lastige beslissingen nemen t.a.v. behandeling. Psychologische begeleiding kan in dit proces ondersteunend zijn. Een psycholoog hoeft niet persé als aandachtsgebied dermatologie te hebben. Wel is van belang dat indien het kinderen betreft zij ook bij een kinderpsycholoog terecht komen (te vinden via <http://www.psyned.nl/>).

Bij de patiëntenvereniging (NNN) is er informatie te verkrijgen over het omgaan met de diagnose CMN en bestaat er de mogelijkheid tot lotgenotencontact. Lotgenotencontact kan hulpzaam zijn. Verder bestaan er voor andere zichtbare aandoeningen initiatieven en voorlichtingsfolders om kinderen en ouders te leren omgaan met een afwijkend uiterlijk, zoals de 'Stichting Eigen Gezicht' <http://www.eigengezicht.nl/boekjes/php>

Aanbevelingen

Verwijzing voor psychologische counseling bij een psycholoog dient laagdrempelig te worden overwogen bij patiënten/ouders bij wie er sprake is van verminderd psychosociaal welbevinden, voor het aanleren van copingsmechanismen. Bij kinderen dient dit een kinderpsycholoog te zijn.

Ook kunnen lotgenotencontact (via patiëntenvereniging NNN) en voorlichtingmateriaal (folders Stichting Eigen Gezicht) ondersteunen in het leren omgaan met het hebben van een CMN. Alle patiënten en ouders dienen te worden geïnformeerd over het bestaan van de patiëntenvereniging.

Referenties

- Bellier-Waast F, Perrot P, Duteille F, Stalder JF, Barbarot S, Pannier M. [Surgical treatment for giant congenital nevi: what are the psychosocial consequences for the child and family?]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2008;53(5):408-14.
- Berg P, Lindelof B. Congenital nevocytic nevi: follow-up of a Swedish birth register sample regarding etiologic factors, discomfort, and removal rate. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(4):293-7.
- Koot HM, de Waard-van der Spek F, Peer CD, Mulder PG, Oranje AP. Psychosocial sequelae in 29 children with giant congenital melanocytic naevi. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(8):589-93.

- Masnari O, Schiestl C, Weibel L, Wuttke F, Landolt MA. How children with facial differences are perceived by non-affected children and adolescents: perceiver effects on stereotypical attitudes. *Body Image*. 2013a;10(4):515-23.
- Masnari O, Schiestl C, Rossler J, Gutlein SK, Neuhaus K, Weibel L, et al. Stigmatization predicts psychological adjustment and quality of life in children and adolescents with a facial difference. *J Pediatr Psychol*. 2013b;38(2):162-72.
- Noronha DO, Faust J. Identifying the variables impacting post-burn psychological adjustment: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol*. 2007;32(3):380-91.
- Pers M. *Naevus pigmentosus giganticus*. . *Ugekr Laeger*. 1963(125):613—9.
- Prinsen CA, de Korte J, Augustin M, Sampogna F, Salek SS, Basra MK, et al. Measurement of health-related quality of life in dermatological research and practice: outcome of the EADV Taskforce on Quality of Life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(10):1195-203.
- Thompson A, Kent G. Adjusting to disfigurement: processes involved in dealing with being visibly different. *Clin Psychol Rev*. 2001;21(5):663-82.

H7. Organisatie van zorg

In deze richtlijn wordt beschreven dat het risico op complicaties van CMN en de complexiteit van behandeling afhankelijk zijn van het fenotype. Mede op basis van de literatuur en internationale expert opinion is de werkgroep tot aanbevelingen voor zorg gekomen. Deze worden in dit hoofdstuk uiteengezet. In bijlage 12 is een spreekkamerprotocol te vinden met daarin de belangrijkste punten (schema's) uit dit hoofdstuk.

7.1 Indeling in “risicoklassen”

De werkgroep heeft een indeling gemaakt in groepen patiënten die meer of minder standaard zorg nodig hebben.

Risico op complicaties: het risico op cutaan melanoom lijkt in CMN over alle groottes niet duidelijk verhoogd ten opzichte van de alghele bevolking (<1%). Wel is elke CMN in feite een precursor laesie voor melanoom. De mogelijkheid van betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel (neurocutane melanocytose, symptomatische melanocyttaire deposities in het CZS) is gelegen in de embryologie: ‘timing’ van de oorzakelijke postzygotische mutatie bepaalt zowel de mogelijkheid van betrokkenheid van het CZS als de uitgebreidheid van het huidfenotype. NCM kan een relatief ‘mild’ beloop hebben, maar er kunnen ook maligne complicaties optreden (progressieve leptomeningeale melanocytose, melanoom in het CZS). Tevens zijn bij CMN zeer sporadisch andere maligne associaties beschreven (bv rhabdomyosaroom).

Op basis van de huidige literatuur legt de werkgroep een scheidingslijn voor verhoogd risico op complicaties (melanoom, NCM) bij CMN >20cm PAS met satellietnaevi of ≥3 middelgrote laesies (1,5–20cm PAS) zonder ‘moederlaesie’, al dan niet met multipale kleinere CMN. Hierbij heeft de werkgroep overkoepelend gekozen voor een indeling in **solitaire vs multipale CMN**, waarbij de patiënten met multipale CMN meer standaard zorg nodig hebben [zie fig. 11].

Het risico op maligne complicaties (cutaan melanoom, CZS melanoom, progressieve leptomeningeale melanocytose) lijkt met name verhoogd te zijn in grotere, uitgebreidere CMN (reuze CMN >40cm of zelfs >60cm PAS met satellietnaevi of multipale kleinere CMN). Zie H2 en fig. 11 voor de hoogte van het risico op complicaties en de risicofenotypen.* Een ander afkappunt dan bovenstaande kan echter niet met zekerheid worden gegeven vanwege de verschillende classificaties voor grootte die zijn gehanteerd in de literatuur.

*Bij het inschatten van de hoogte van het complicatierisico moet wel worden opgemerkt dat de follow-up duur van de meeste studies beperkt is (meeste ±5 jaar, enkele 10 jaar) en de geïncludeerde patiënten veelal jong waarbij mogelijke complicaties in volwassenen worden gemist. Dit is van belang in de follow-up van patiënten met CMN: we geven in de richtlijn een leidraad, we kunnen geen absolute risico's geven.

Chirurgische complexiteit: ook deze speelt een belangrijke rol in de zorg die nodig is voor de patiënt met CMN. De werkgroep heeft op basis van de grootte een arbitraire indeling gemaakt in chirurgische complexiteit, op individuele basis (o.a. lokalisatie) kan een patiënt in categorie opschuiven.

Deze twee tezamen (risico op complicaties en chirurgische complexiteit) komt de werkgroep tot de volgende indeling in risicoklassen [zie fig. 11]:

	solitaire CMN			multipete CMN	
	I	II	III	IV	V
	CMN <10cm PAS	CMN 10-20cm PAS	CMN >20cm PAS	CMN >20cm PAS + satellieten	≥3 CMN 1,5-20cm PAS*
risico cutaan melanoom	lijkt niet verhoogd (<1%)	lijkt niet verhoogd (<1%)	mogelijk iets verhoogd	verhoogd (2-3%, >60cm PAS ±9%)	onbekend
risico neurologische complicaties (NCM, melanoom)	laag	laag	laag	verhoogd**	verhoogd**
chirurgische complexiteit	laag	complex	zeer complex	zeer complex	mogelijk complex
* het risicofenotype is ≥3 middelgrote laesies, deze kunnen al dan niet samengaan met kleinere laesies van <1,5cm PAS ** de hoogte van het risico op NCM is vanwege verschillende definities voor NCM en verschillende classificaties van CMN niet goed uit de literatuur af te leiden. Het risico op NCM met fatale afloop is in de grote groep met grote (>20cm PAS) ±2%. In CMN >40cm lijkt dit risico hoger, analoog aan cutaan melanoom. Ook het hebben van multipete kleinere CMN (≥3 middelgrote) is een prognostische factor voor neurologische complicaties, een getal is niet te noemen					

Fig. 11: Indeling fenotypen CMN in risicoklassen ten behoeve van voorlichting en standaard zorg

Aanbevelingen

De werkgroep heeft o.a. ten aanzien van het risico op complicaties (melanoom, neurocutane melanocytose) een indeling gemaakt in solitaire (één enkele) vs. multipete CMN (CMN >20cm PAS met één of meer satellietnaevi of alleen ≥3 middelgrote laesies al dan niet met multipete kleine laesies). Patiënten met multipete CMN hebben uitgebreidere zorg nodig.

7.2 Behandeladvies

Voorheen was de beleving veelal: als mogelijk verwijder je de CMN vanwege het onzekere risico op maligniteit. Het risico op melanoom lijkt nu (op basis van de huidige literatuur) lager dan voorheen gedacht, bovendien lijkt melanoom vooral te ontstaan in grotere CMN (>40cm P.A.S.). Het verwijderen van grote CMN is complex, en indien puur uit profylactisch oogpunt te betwijfelen omdat je niet weet waar het melanoom gaat ontstaan (en ook extracutaan kan ontstaan). Bovendien zijn grotere CMN soms alleen te verwijderen met oppervlakkige technieken, waarbij niet alle naevuscellen kunnen worden verwijderd en het risico op maligne ontaarding blijft bestaan. De indicatie voor ingrijpen verschuift daarom nu meer naar (ook) cosmetisch.

Het advies van de werkgroep is daarom **in principe géén profylactische excisie, wél excideren als***:

- Verdacht (gebied)
- Moeilijk te vervolgen
- Gevoel 'moet eruit'
- Cosmetische indicatie"

Bovenstaand advies geldt voor alle 'risicoklassen'.

7.3 Beleid ten aanzien van follow-up

7.3.1 Zorg in expertisecentra vs. periferie

In hoeverre kan worden volstaan met zorg in de periferie of in het expertisecentrum, is afhankelijk van het fenotype ('risicoklasse').

Expertisecentrum

De risicofenotypen van CMN zijn zeldzaam en de literatuur is van slechts matige kwaliteit. De kennis en ervaring omtrent de aandoening zit met name bij de experts (in de expertisecentra). Daarnaast zijn de experts als eerste op de hoogte van nieuwe ontwikkelingen in het veld, en hebben laagdrempelig de mogelijkheid tot contact met internationale collegae.

Tevens is gezien de verscheidene mogelijke manifestaties van de aandoening een multidisciplinaire benadering gewenst [zie tabel 9]. Deze disciplines zijn of alle in het expertisecentrum aanwezig, of deze samenwerking kan (gezien het beperkte aantal specialisten in Nederland op dit gebied) transmuraal plaatsvinden. Het is in de zorg voor patiënten met complexere CMN daarbij van belang dat een **hoofdbehandelaar** wordt aangesteld. Deze

inventariseert en onderzoekt of er zorgen zijn, zet zo nodig aanvullend onderzoek in, consulteert eventueel andere specialisten en/of regelt aanvullende zorg indien gewenst. In de praktijk zal de hoofdbehandelaar veelal de dermatoloog zijn..

De werkgroep is op grond van bovenstaande van mening dat patiënten met een risicofenotype voor complicaties (**multipele CMN, IV+V**) voor zorg blijvend in een expertisecentrum thuishoren, en tenminste jaarlijks in het expertisecentrum dienen te worden gezien voor algehele follow-up.

De werkgroep is daarnaast van mening dat alle patiënten met een **chirurgisch complexe CMN** (risicoklassen **II-V**) op jonge leeftijd tenminste éénmalig in een expertisecentrum voorlichting dienen te krijgen over de mogelijke behandelopties door de plastisch chirurg. Expertise t.a.v. lasertherapie bevindt zich vaker bij dermatologen. In een expertisecentrum waarin wordt gewerkt met een multidisciplinair team is gewaarborgd dat alle mogelijke opties worden meegewogen.

De expertisecentra zijn bekend bij de patiëntenvereniging NNN.

Tabel 9: multidisciplinair team mogelijk betrokken bij zorg CMN en NCM*

(kinder)dermatoloog
(kinder)plastisch chirurg
kinderarts
(kinder)neuroloog
(kinder)oncoloog
patholoog
radioloog
psycholoog
huidtherapeut

* in hoeverre deze disciplines betrokken zijn bij de zorg is mede afhankelijk van het fenotype van de CMN en of er complicaties optreden.

Perifeer centrum

De standaard (dermatologische) zorg voor patiënten met **solitaire CMN** (risicofenotypen I, II, III) kan in de periferie plaatsvinden.

Naast de jaarlijkse controle in het expertisecentrum, kan voor patiënten met **multipele CMN** (IV, V) tevens reguliere zorg en frequentere controles tussendoor door klinici dichtbij huis plaatsvinden. Voor patiënten/ouders kan het prettig zijn ook een aanspreekpunt dichtbij te hebben. Dit geldt voor een dermatoloog en mogelijk kinderarts, maar ook voor de mogelijke begeleiding door psycholoog of huidtherapeut. Bij zorgen of vragen omtrent de patiënt dient wel de hoofdbehandelaar in het expertisecentrum (transmuraal) te worden gecontacteerd.

Aanbevelingen

Patiënten met multipele CMN (CMN >20cm PAS met satellietnaevi of ≥3 CMN 1,5-20cm PAS) dienen tenminste jaarlijks te worden gezien in een expertisecentrum. Aanvullende zorg of controles tussendoor kunnen ook dichtbij huis. Patiënten met solitaire CMN kunnen indien geïndiceerd in de periferie gevolgd worden.

Bij alle patiënten met chirurgisch complexe CMN (arbitraire indeling >10cm PAS, maar bij lastige lokalisatie evt kleiner) wordt tenminste éénmalig voorlichting over behandeling in een expertisecentrum geadviseerd.

De expertisecentra zijn bekend bij de patiëntenvereniging Nevus Netwerk Nederland (NNN).

In de zorg voor patiënten met CMN is de dermatoloog veelal de hoofdbehandelaar en adviseert de plastisch chirurg ten aanzien van de behandelopties.

7.3.2 Reguliere follow-up

Het belangrijkste bij de follow-up is medisch gezien eventuele veranderingen op het spoor te komen die zouden kunnen wijzen op cutane of neurologische complicaties, en daarnaast aandacht te hebben voor de patiënt in zijn

geheel (o.a. psychologische consequenties, andere zorgen/vragen). Activiteiten tijdens reguliere follow-up van CMN van alle groottes zijn samengebracht in fig. 12.

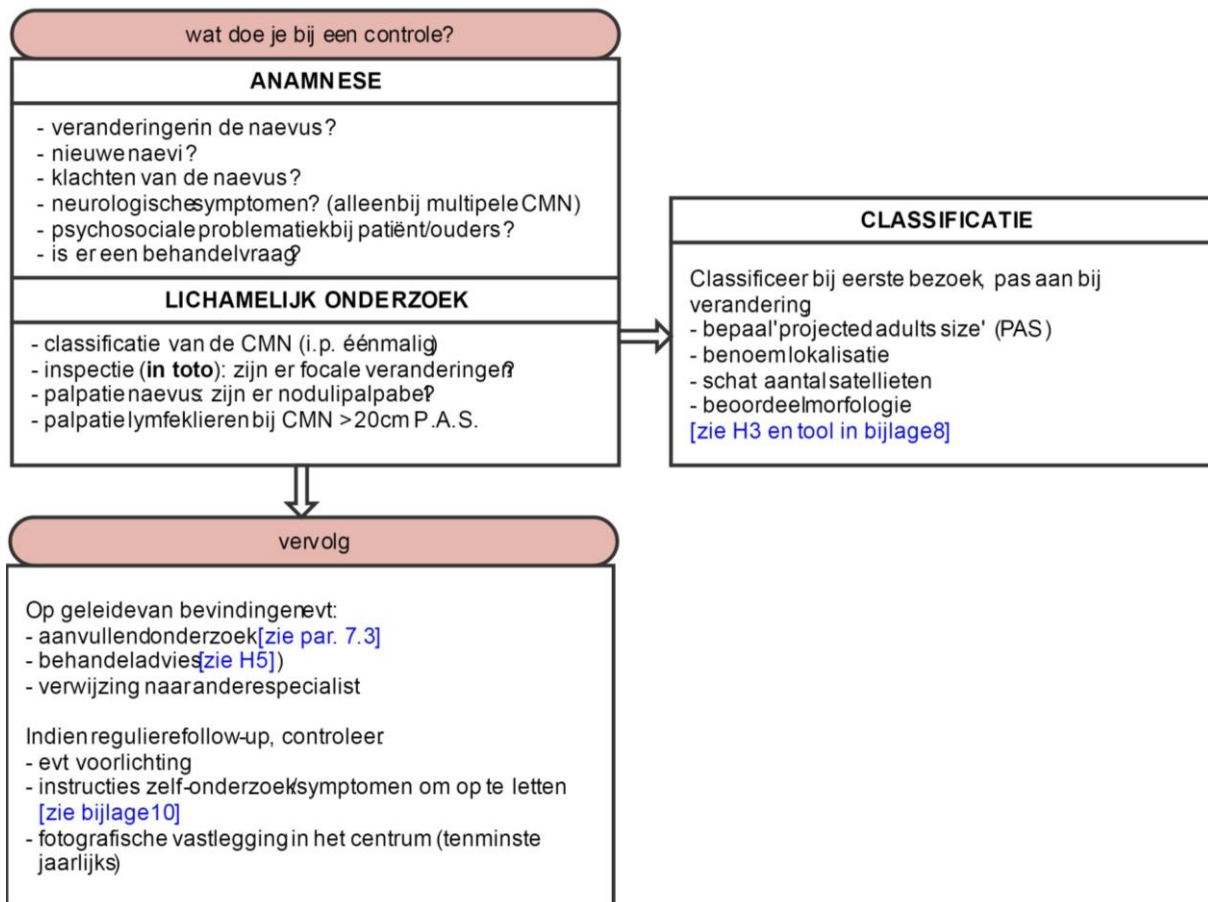


Fig. 12: Handelingen bij follow-up van CMN

Aanbevelingen

Aandachtspunten bij de reguliere follow-up (anamnese, lichamelijk onderzoek, classificatie) zijn samengebracht in fig. 12.

7.3.3 Neurologische follow-up

Het verrichten van een screenende MRI bij alle patiënten met een risicofenotype voor neurologische complicaties wordt niet aanbevolen [zie par. 4.2.2.7]. Indien er echter aanwijzingen zijn voor neurologische manifestaties, zoals verhoogde intracraniele druk (hoofdpijn, braken, bewustzijnsstoornissen), focale afwijkingen (zoals epilepsie, hersenzenuwuitval) of tekenen van ruggenmergcompressie dient een MRI inclusief series met contrasttoediening te worden verricht. Bij bovenstaande (alarm)symptomen bestaat er een **spoedindicatie** voor MRI. Ook bij andere onverklaarbare symptomen, zoals een achterstand in de ontwikkeling etc. bestaat er een indicatie voor MRI (niet spoed). De MRI kan overlegd worden met het expertisecentrum.

Om eventuele neurologische complicaties tijdig op het spoor te komen acht de werkgroep het van belang dat kinderen met een verhoogd risico op NCM (**multiple CMN**, risicoklassen IV+V) routinematig (jaarlijks) op neurologische ontwikkeling en symptomen worden onderzocht. NCM kan zich in eerste instantie met zeer subtiele afwijkingen openbaren. De werkgroep is van mening dat follow-up van de ontwikkeling goed op zijn plaats is bij de perifere kinderarts. Bij de kinderarts is nauwkeurige follow-up gewaarborgd, de perifere kinderarts bevindt zich dicht bij huis en kan laagdrempelig door ouders worden gecontacteerd. Bij zorgen neemt de kinderarts contact op met de kinderneuroloog in het expertisecentrum.

De werkgroep is van mening dat jaarlijkse follow-up bij de kinderarts gewenst is tot de leeftijd van 5 jaar. De meeste gevallen van NCM zullen zich tegen die tijd hebben geopenbaard. Erna blijft dat de hoofdbehandelaar en

patiënten/ouders alert dienen te zijn op neurologische symptomen, maar is routinematige follow-up niet meer noodzakelijk.

Aanbevelingen

Bij patiënten met multiple CMN wordt jaarlijkse neurologische follow-up door een perifere kinderarts geadviseerd om de ontwikkeling van het kind goed in de gaten te houden. Dit wordt standaard geadviseerd tot de leeftijd van 5 jaar. Bij problemen contacteert de kinderarts de kinderneuroloog in een expertisecentrum.

7.3.4 Standaard follow-up schema

>> Uitgangsvraag 14. Welke zorg is aanbevolen, door wie en waar?

De werkgroep heeft onderstaande **leidraad** voor een follow-up schema opgesteld [fig. 13]. Hierin zijn de overwegingen uit de vorige paragrafen samengebracht.

		enkele CMN			multiple CMN	
		I	II	III	IV	V
		CMN <10cm P.A.S.	CMN 10-20cm P.A.S.	CMN >20cm P.A.S.	CMN >20cm P.A.S. + satellieten	≥3 CMN 1,5-20cm P.A.S.
dermatoloog (of andere hoofdbehandelaar)						
ja/nee?		niet standaard, wel bij verandering of zorgen	periodieke controle	periodieke controle	periodieke controle	periodieke controle
expertisecentrum/ perifeer?		i.p. perifeer	éénmalig in expertisecentrum, ena in periferie*	éénmalig in expertisecentrum, ena in periferie*	blijvend in expertisecentrum	blijvend in expertisecentrum
frequentie?		zo nodig	0-1jaar: 2x/jr >1jaar: 0,5-1x/jr**	0-1jaar: 2x/jr >1jaar: 0,5-1x/jr**	0-1 jaar: 3,6,12 mndn >1 jaar: 1-2x/jr, levenslang	0-1 jaar: 3,6,12 mndn >1 jaar: 1-2x/jr, levenslang
plastisch chirurg***						
ja/nee?		niet standaard, alleen bij chirurgische vraag	voorzichting behandelopties binnen 3 maanden p.n.	voorzichting behandeloptie binnen 1 maand p.n. ****	voorzichting behandelopties binnen 1 maand p.n.****	voorzichting behandelopties binnen 3 maanden p.n.
expertisecentrum/ perifeer?		i.p. perifeer	perifeer of expertisecentrum (advies in e.c.)	expertisecentrum	expertisecentrum	perifeer of expertisecentrum (advies in e.c.)
frequentie?		zo nodig	tenminste éénmalig advies	tenminste éénmalig advies	naast advies kort na geboorte jaarlijks evaluatie	tenminste éénmalig advies
kinderarts						
ja/nee?		nee, consultatiebureau volstaat			periodieke controle, tot de leeftijd van 5 jaar	
expertisecentrum/ perifeer?		n.v.t.			perifeer	
frequentie?		n.v.t.			1x/jaar	
psycholoog						
of en waar?		op indicatie, kan in periferie of in expertisecentrum				
huidtherapeute						
of en waar?		op indicatie, kan in periferie				
neuroloog, patholoog, radioloog, oncoloog						
of en waar?		op indicatie (bij complicaties), meestal in expertisecentrum				

* tenzij lastige lokalisatie/aspect, dan eventueel expertisecentrum

** afhankelijk van klinisch beeld (eigeninzicht behandelaar of levenslange follow-up nodig is)

*** indien een CMN zich op een lastige lokalisatie bevindt (zoals gelaat, behaarde hoofd, genitaalstreek etc.) schuift een patiënt een klasse omhoog qua chirurgische complexiteit

**** snelle verwijzing is nodig om alle behandelopties open te houden (bv. curettage kan alleen op zeer jonge leeftijd worden verricht); p.n. = post natum

Fig. 13: Standaard follow-up schema bij CMN

In dit schema wordt naast voor patiënten met multiple CMN tevens standaard dermatologische controle aanbevolen voor patiënten met solitaire CMN van >10cm PAS, hoewel op basis van de huidige literatuur het risico op melanoom in deze groep niet duidelijk verhoogd lijkt ten opzichte van de alghele bevolking. Binnen de groep met solitaire CMN kan de clinicus het van het klinisch beeld laten afhangen of reguliere follow-up nodig is, of dat goede instructie voor zelf-onderzoek volstaat. De werkgroep heeft voor in principe periodieke follow-up gekozen om reden dat er toch een risico bestaat op melanoom in solitaire CMN, en CMN van deze groottes (>10cm PAS) door hun morfologie vaak lastiger te vervolgen zijn. Bovendien kan er op deze manier worden ingespeeld op de veelvoorkomende zorgen bij patiënten/ouders. De werkgroep geeft een leidraad (zie schema), goed gemotiveerd mag van dit schema worden afgeweken..

Verder wordt geadviseerd kinderen met chirurgisch complexe CMN binnen 3 maanden na de geboorte te zien voor eenmalige voorlichting over de behandelopties door plastisch chirurg en dermatoloog. Dan weten ouders van de mogelijkheden, en zijn alle opties voor behandeling nog open. Dit geldt niet voor curettage, dit kan het beste op zeer jonge leeftijd plaatsvinden en kan een behandeloptie zijn in patiënten met grotere CMN (>20cm PAS). Daarom wordt in patiënten met CMN >20cm een oproeptermijn van max. 1 maand na de geboorte geadviseerd.

Aanbevelingen

De werkgroep heeft een follow-up schema opgesteld voor de standaard zorg voor de patiënt met CMN per risicoklasse, te vinden in fig. 13 (welk specialisme, in welke frequentie, in expertisecentrum of perifeer).

7.4 Beleid bij afwijkende bevindingen

Indien er zorgwekkende bevindingen zijn die mogelijk zouden kunnen wijzen op complicaties van CMN (melanoom, neurocutane melanocytose), verricht men aanvullend onderzoek zoals samengebracht in fig 14. Het vervolg is op geleide van de bevindingen. Indien het gaat om mogelijke maligne complicaties is **spoed** geboden bij het inzetten van aanvullend onderzoek (binnen 2 weken).

Voor de routing in de beoordeling van histopathologisch materiaal wordt verwezen naar par. 4.2.2.5. Indien na aanvullend onderzoek cutaan melanoom wordt gevonden geldt de landelijke richtlijn melanoom voor het verdere beleid [richtlijn melanoom 2012]. De richtlijn melanoom richt zich niet specifiek op melanomen bij kinderen, daar is op dit moment geen aparte evidence voor. Het is van belang dat kinderen met een melanoom in CMN in een expertisecentrum voor melanomen (in kinderen) terechtkomen met kennis van CMN voor uitgebreide follow-up. Ook patiënten met een melanoom in grotere CMN (alle leeftijden) horen in een expertisecentrum thuis met kennis van CMN en melanoom, deze patiënten zijn als het goed is reeds in zorg in een expertisecentrum voor CMN.

Indien er neurologische symptomen zijn en er afwijkingen worden gevonden bij MRI-onderzoek stelt de (kinder)neuroloog in een expertisecentrum het vervolgbeleid op. Ook indien géén afwijkingen worden gezien op de MRI is bij duidelijke neurologische symptomen strikte controle in een (kinder)neurologisch centrum van belang in verband met (onverklaarde) gevonden klinische afwijkingen.

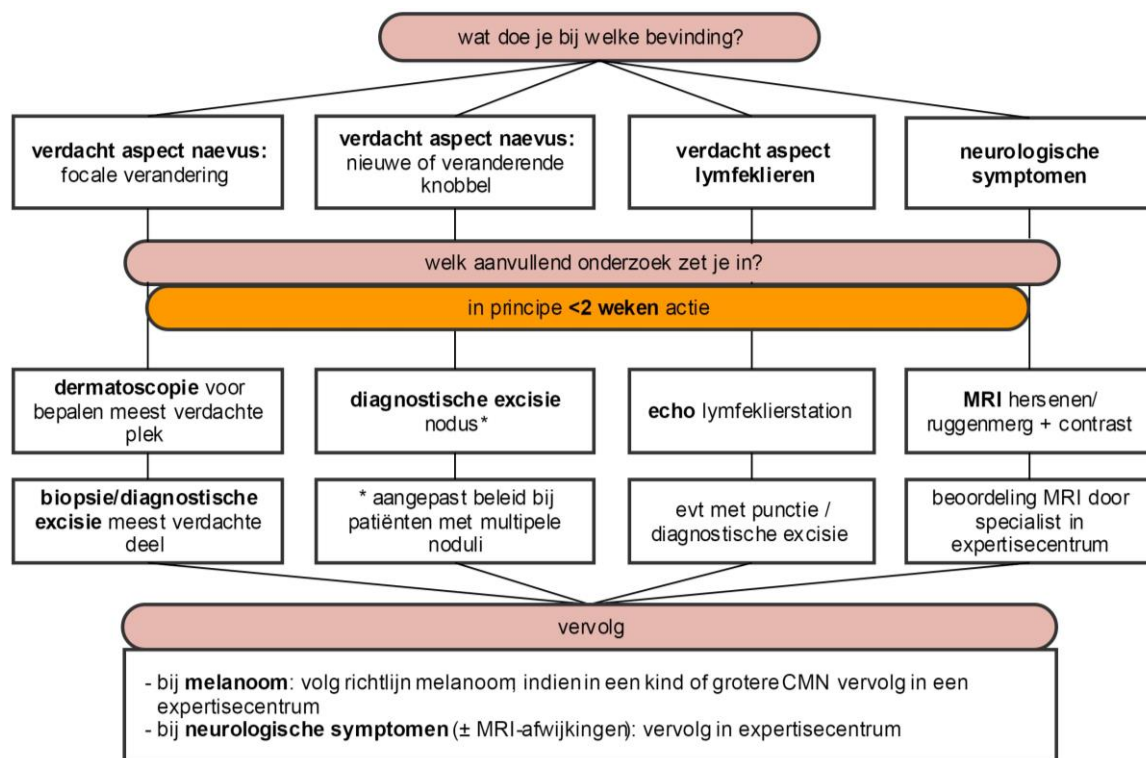


Fig. 14: Beleid bij afwijkende bevindingen tijdens follow-up van CMN

7.5 Samenwerking met eerste lijn

Voor de professionals in de 0^e en 1^e lijn geldt dat zij een signalerende, doorverwijzende en ondersteunende rol hebben.

Voor de 0^e lijn geldt dat doorverwezen wordt wanneer de moedervlek groter dan een handpalm van het kind is ($\pm 10\text{cm}$ PAS), of wanneer een kleinere moedervlek een onrustig aspect heeft, klachten geeft of wanneer er een positieve familie-anamnese is voor melanoom [JGZ richtlijn Huid 2012]. Praktische handvatten voor de huisartsgeneeskundige behandeling en begeleiding van de patiënt en zijn/haar omgeving zijn samengebracht in de huisartsenbrochure over CMN (www.nhg.org/thema/zeldzameziekten/Congenitalemelanocytairenaev), ontwikkeld door de NHG in samenwerking met NNN, de VSOP en de NVDV. Voor het doorverwijsbeleid naar de 2^e lijn wordt verwezen naar fig. 13 in deze richtlijn.

In de brochure vindt u praktische handvatten voor de huisartsgeneeskundige behandeling en begeleiding van de patiënt en zijn/haar naasten. Het heeft de voorkeur dat de coördinatie in overleg met een gespecialiseerde behandelaar en patiënt afgestemd wordt op de behoefte van die patiënt. In deze brochure en bij de patiëntenvereniging NNN zijn de adressen van gespecialiseerde behandelcentra te vinden.

Bij patiënten met een congenitale naevus die intensievere begeleiding nodig hebben kan de huisarts een belangrijke ondersteunende rol vervullen samen met de specialisten.

7.6 Nationale werkgroep CMN

De multidisciplinaire richtlijnwerkgroep CMN blijft actief als werkgroep ook na het afronden van de richtlijn, met naast de huidige werkgroepleden toevoeging van andere experts in Nederland op het gebied van CMN. De werkgroep heeft tevens contacten met een internationaal netwerk van experts. Deze nieuwe, meer permanente werkgroep zal zich blijven buigen over vraagstukken omtrent CMN. Bij problematiek rondom patiënten met CMN kunnen leden van de werkgroep laagdrempelig worden benaderd.

Vanwege de matige kwaliteit van de literatuur is het verrichten van grote prospectieve studies van belang, om meer betrouwbaardere uitspraken te kunnen doen over het hoogste van het risico op complicaties, het natuurlijk beloop van CMN en de resultaten van therapie. De richtlijnwerkgroep werkt aan het opzetten van een (inter)nationale registry voor patiënten met CMN. De registry zal te vinden zijn via www.huidhuis.nl/huidaandoening/moedervlek-aangeboren

Tevens is de richtlijn ondergebracht in huidhuis.nl en gekoppeld aan het (transmuraal) persoonlijk gezondheidsdossier van Patient1 in huidhuis.nl voor patiënten met CMN en de betrokken professionals.

7.7 Actuele ontwikkelingen CMN/NCM

De recente ontdekkingen ten aanzien van de pathofysiologie van CMN veranderen langzaam aan het beeld hoe we naar CMN kijken [zie ook par 1.7], we zitten nu in feite middenin dat proces.

Vanwege het risico op extracutane complicaties hebben Kinsler et al. de term **CMN syndroom** geïntroduceerd voor patiënten met multipiele CMN. Vooral nog denken we dan voornamelijk aan de combinatie van een cutane naevus met mogelijke betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel, maar mogelijk zijn ook andere organen/systemen aangedaan die ook neuroectodermaal van oorsprong zijn [Waelchli 2015, Kinsler 2012].

De bevinding dat een postzygotische somatische mutatie in NRAS of BRAF (MAPK pathway) aanleiding kan geven tot CMN én NCM én melanoom, en identieke mutaties worden gevonden in de aangedane weefsels in eenzelfde patiënt, geeft een aangrijpingspunt voor therapie.

Ten eerste zouden MEK- en BRAF-remmers kunnen worden ingezet in de behandeling van melanoom in CMN. Voor melanomen bij volwassenen is deze 'targeted therapy' recent geregistreerd. Vanwege het ontwikkelen van resistentie lijkt de effectduur van deze middelen beperkt (onderzocht in volwassenen zonder CMN). In CMN is echter onvoldoende ervaring om hier iets over te kunnen zeggen, er wordt gesuggereerd dat de werking mogelijk iets anders (beter) is in CMN patiënten omdat in melanomen in CMN minder genetische veranderingen worden aangetroffen [Pawlikowski 2015].

Verder zou theoretisch remming van NRAS/BRAF mogelijk progressieve leptomeningeale melanocytose in patiënten met CMN kunnen remmen. Recent is dit in Nederland geprobeerd met MEK162 op 'compassionate use' basis in een kind [Kusters-Vandeveld 2014]. Dit patiëntje overleed 5 dagen na start van de MEK-remmer, maar op weefsel verkregen bij obductie werd op eiwit/biomarker niveau wel een effect gezien. MEK-remming zou daarmee een belangrijk therapeutikum kunnen zijn voor progressieve leptomeningeale melanocytose met slechte prognose waar nu geen therapie voor voorhanden is.

Op het moment van verschijnen van de richtlijn zijn deze middelen (MEK-remmer, BRAF-remmer) nog niet geregistreerd voor melanoom in kinderen, en nog niet geregistreerd voor behandeling van NCM, maar wel kan worden geprobeerd deze middelen op 'compassionate use' basis of in trialverband te verkrijgen. Bij de

behandeling van melanomen in CMN moet verder wel ook worden gedacht aan de mogelijkheid van andere therapieën (zoals immuunmodulerende therapie).

Het veld is enorm in beweging met name op moleculair/genetisch gebied, hetgeen inzicht geeft in prognostische factoren, en aanleiding tot betere diagnostiek en behandeling. Indien er op basis van nieuwe inzichten en ontwikkelingen essentiële wijzingen nodig zijn in follow-up en beleid bij CMN patiënten zal de richtlijn hierop (modulair) worden herzien.

Referenties

- Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW), Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Evidence-based richtlijn melanoom, versie 2.0. Datum goedkeuring 13.08.2012
- T&O, GGD. JGZ-richtlijn 'huidafwijkingen'. JGZ Tijdschrift voor jeugdgezondheidszorg
- June 2013, Volume 45, Issue 3, pp 55-56
- Kinsler V, Shaw AC, Merks JH, Hennekam RC. The face in congenital melanocytic nevus syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(5):1014-9.
- Kusters-Vandeveld HV, Willemsen AE, Groenen PJ, Kusters B, Lammens M, Wesseling P, et al. Experimental treatment of NRAS-mutated neurocutaneous melanocytosis with MEK162, a MEK-inhibitor. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:41.
- Pawlikowski JS, Brock C, Chen SC, Al-Olabi L, Nixon C, McGregor F, et al. Acute Inhibition of MEK Suppresses Congenital Melanocytic Nevus Syndrome in a Murine Model Driven by Activated NRAS and Wnt Signaling. *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2902.
- Waelchli R, Williams J, Cole T, Dattani M, Hindmarsh P, Kennedy H, et al. Growth and hormone profiling in children with congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1471-8.

H8. Voorlichting en zelfmanagement

De werkgroep is van mening dat goede voorlichting van patiënten met CMN en hun omgeving van essentieel belang is gezien de impact van de aandoening. In dit hoofdstuk wordt besproken welke rol de arts heeft in de voorlichting. Er zijn geen studies voorhanden die kijken naar het effect en/of inhoud hiervan, dit hoofdstuk is gebaseerd op expert opinion van de werkgroep, met name ingegeven door ervaringen van patiënten.

8.1 Belang voorlichting en zelfmanagement

Vanaf het moment dat een kind met een grote en/of duidelijk zichtbare congenitale naevus wordt geboren geeft dit vaak veel ongerustheid en onzekerheid bij ouders: zorgen over het cosmetische aspect, het risico op mogelijk ernstige complicaties en de onzekere impact op psychosociaal gebied zowel voor het kind als voor henzelf. Met andere woorden: hoe ziet de toekomst van het kind en het gezin eruit? Ook rijzen er vaak vragen ten aanzien van eventuele behandeling: geeft het cosmetische verbetering? Wat is de impact van operatie op het kind? Is na chirurgie het risico op melanoom verdwenen? Daarbuiten zijn er vaak nog andere vragen, zoals mag je met CMN in de zon?

In deze onzekerheid kan goede voorlichting een hele steun zijn voor patiënten en hun omgeving. Het is belangrijk dat patiënten/ouders hun vragen kunnen stellen aan de arts, en leren wat het inhoudt te leven met een CMN, wat ze zelf kunnen doen en waar ze op moeten letten, welke keuzes (therapeutisch) er zijn, waar ze betrouwbare informatie kunnen vinden, en waar ze terecht kunnen voor steun.

Aanbeveling

Het is van belang aan patiënten/ouders met CMN goede voorlichting te geven over de aandoening. Belangrijke redenen zijn om patiënten/ouders meer 'in the lead' te laten zijn ten aanzien van het beloop van de aandoening en een deel van de zorgen weg te kunnen nemen. Daarnaast is goede voorlichting essentieel om patiënten/ouders actief bij de follow up te betrekken en zo vroegsignalering van complicaties mogelijk te maken.

8.2 Voorlichting door de arts

>> Uitgangsvraag 15. Over welke onderwerpen dient de arts tenminste voorlichting te geven aan patiënt/ouders?

Er zijn een aantal zaken waarover een arts volgens de werkgroep op zijn minst informatie zou moeten verstrekken bij een (nieuwe) patiënt met CMN. Deze zijn samengebracht in tabel 9, en worden in deze paragraaf verder toegelicht. Daarnaast is het belangrijk dat een arts openstaat voor andere zorgen/vragen van de ouders.

Tabel 9. Items voorlichting door de arts

Risico op complicaties
Symptomen die kunnen wijzen op complicaties
Instructies voor zelfonderzoek van de naevus/naevi (1x/maand), eventueel incl. fotografie
Therapeutische opties en overwegingen wel/niet behandelen
Adviezen ten aanzien van zonexpositie
Informeren over kwetsbare/droge huid
Aandacht voor psychosociaal welbevinden kind/gezin
Bestaan van de patiëntenvereniging (NNN)
Bij wie men terecht kan bij zorgen/vragen
Waar men betrouwbare informatie kan vinden

Risico op complicaties

In hoofdstuk 2 van deze richtlijn staat beschreven welke complicaties zich bij CMN kunnen voordoen (m.n. melanoom en neurocutane melanocytose), de geschatte hoogte van het risico hierop en prognostische factoren. In par. 7.1 is het risico op complicaties per fenotype weergegeven. Deze informatie dient op een begrijpelijke manier overgebracht te worden aan de patiënt/ouders.

Symptomen die kunnen wijzen op ernstige complicaties

Het is belangrijk dat patiënten/ouders bedacht zijn op veranderingen en/of symptomen die zouden kunnen wijzen op ernstige complicaties, zowel cutaan als neurologisch.

Cutaan: Omdat we nog niet goed weten welke veranderingen bij CMN wijzen op het ontstaan van een melanoom (ABCD-criteria niet van meerwaarde bij CMN) wordt aanbevolen dat patiënten in principe bij alle veranderingen contact opnemen met een arts, zodat deze mee kan beoordelen of de verandering alarmerend is of niet. Het ontstaan of groeien van een knobbel in de CMN-huid of spontaan bloeden/ulcereren is altijd reden met spoed contact op te nemen met de arts.

Neurologisch: De symptomen die zouden kunnen wijzen op neurologische complicaties bij CMN zijn samengebracht in par. 2.2.1. De arts dient de ouders/patiënt over deze symptomen voor te lichten. Bij tekenen van een verhoogde intracraniale druk (hydrocephalus), focale afwijkingen (bv. epilepsie, hersenzenuwuitval) of ruggenmergcompressie dient men met spoed contact op te nemen met de arts. Indien ouders een achterstand of verandering in de ontwikkeling vermoeden is het ook van belang dit te melden aan de arts.

Symptomen om op te letten zijn samengebracht in bijlage 11, deze kan aan patiënten/ouders worden meegegeven.

Instructies voor zelfonderzoek ± fotografie

De werkgroep is van mening dat regelmatig zelfonderzoek van de naevus door patiënten/ouders belangrijk is in de tijdige opsporing van een melanoom. De werkgroep adviseert een frequentie van één keer per maand.

Hierbij zijn zowel inspectie als palpatie van belang: kijken naar het aspect van de naevi (kleur, vorm etc) en voelen of er noduli (knobbels) palpabel zijn (zie ook bijlage 11). Zelf-onderzoek (kijken+voelen) blijft ook van belang ná verwijderen van een CMN, het is bekend dat er repigmentatie kan optreden. Indien een patiënt een naevus zelf niet kan zien is het belangrijk dat hij/zij iemand anders vraagt de naevus te beoordelen.

Bij het vaststellen van veranderingen in de tijd kan fotografie behulpzaam zijn. Patiënten/ouders kunnen overwegen een keer in de zoveel tijd, bijvoorbeeld een keer per jaar, de naevus/nevi fotografisch vast te leggen ter ondersteuning.

Therapeutische opties/overwegingen

De laatste jaren verschuift de indicatie voor behandelen van meer profylactisch naar meer cosmetisch. Standaard verwijdering van alle CMN van een bepaalde grootte wordt niet meer geadviseerd. Belangrijke overwegingen in de afweging wel of niet te behandelen zijn te vinden in par. 5.1.

Het is belangrijk dat patiënt/ouders betrouwbare informatie krijgen over de mogelijke behandelopties. Bij een eerste bezoek kan men aangeven dat er behandelopties zijn. Het advies over de mogelijke behandelopties is vervolgens voorbehouden aan de plastisch chirurg. Bij de voorlichting over ingrepen is het van belang een realistisch beeld te geven van de verwachte (cosmetische) uitkomst van de ingreep. Voor een realistisch beeld kan men foto's laten zien van eerdere resultaten. Uiteraard dienen ook mogelijke risico's van de ingreep te worden besproken.

Adviezen ten aanzien van zonexpositie

Voor verworven naevi geldt UV-straling als een belangrijke risicoactor in de ontwikkeling en progressie van melanoom [Shain 2015]. Of dit ook geldt voor CMN is nog niet onderzocht. De werkgroep adviseert voor de naevushuid tenminste de algemeen geldende adviezen t.a.v. zonbescherming voor de lichte huid (huidtype 1) conform de richtlijn Melanoom 2012. Of extra bescherming van de huid van de naevus nodig is, is niet bekend.

Informeren over kwetsbare/droge huid

Patiënten/ouders dienen geïnformeerd te worden over het feit dat de naevushuid kwetsbaarder kan zijn dan normale huid. Bij frictie aan de naevushuid kan hier gemakkelijk een wond ontstaan. Tips ten aanzien van de verzorging van de naevushuid zijn te vinden in tabel 10.

Aandacht voor psychosociaal welbevinden kind/gezin

Het is goed bij patiënten/ouders aan te kaarten dat indien zij problemen ervaren met het verwerken van de diagnose of het leven met de aandoening zij laagdrempelig terecht kunnen bij een psycholoog. Dit geldt zowel voor het kind als de ouders (<https://www.psyned.nl>).

Het is niet in te schatten of een kind later psychosociale problemen zal krijgen door het hebben van een CMN. Dat hangt mede af van kind- en ouderfactoren, zoals de manier van coping. Indien psychosociale problemen optreden bij kinderen wordt dit vaak gezien vanaf de leeftijd van ongeveer 6 jaar, dit heeft o.a. te maken met de ontwikkeling van het zelfbeeld en het naar school gaan. Bij ouders kan psychosociale problematiek zich ook in de eerste levensjaren aandienen. Meer informatie over psychosociale belasting is te vinden in H6.

Patiëntenvereniging

De behandelend arts dient de patiënt te wijzen op het bestaan van de patiëntenvereniging. In Nederland is er een actieve patiëntenvereniging van en voor patiënten met CMN en hun directe omgeving, Nevus Netwerk Nederland (NNN), <http://www.nevusnetwerk.nl>. NNN is een vrijwilligersorganisatie, en telt momenteel ongeveer 140 leden waarvan ruim 90 gezinnen met een kind of volwassene met CMN en/of NCM en daarnaast anderszins betrokkenen.

De diverse nationale patiëntenverenigingen zijn aangesloten bij Naevus Global, de wereldwijde paraplu-organisatie voor CMN patiëntenverenigingen (www.naevusglobal.org).

Waar kan men betrouwbare informatie vinden

Het is belangrijk dat patiënten/ouders toegang hebben tot betrouwbare informatie t.a.v. de aandoening. Op de website www.huidhuis.nl/huidaandoening/moedervlek-aangeboren is belangrijke en actuele informatie over deze aandoening samengebracht, op aanwijzing van de werkgroep. Ook de richtlijnen zijn hier te vinden. Artsen kunnen naar deze website verwijzen in hun voorlichting aan patiënten met CMN.

Waar kan men terecht bij zorgen/vragen

Het is belangrijk om met de patiënt/ouders af te stemmen hoe en met wie zij contact kunnen opnemen indien er vragen zijn, met name indien er sprake is van een verandering van de naevus en/of symptomen die zouden kunnen wijzen op complicaties.

Aanbevelingen

Artsen dienen tenminste voorlichting te geven over de volgende zaken (zie tabel 9):

1. risico op en herkennen van complicaties (incl. zelfonderzoek)
2. therapeutische opties en overwegingen
3. kenmerken en verzorging van de naevushuid
4. support, informatie en contact

Regelmatig zelf-onderzoek van de naevus/naevi wordt geadviseerd om eventuele veranderingen tijdig op te sporen. De werkgroep adviseert een frequentie van **1x per maand**. Het maken van foto's kan ondersteunend zijn bij het opsporen van veranderingen in de tijd. Instructies voor zelfonderzoek zijn te vinden in bijlage 11. De arts instrueert patiënten/ouders bij veranderingen in de naevus of andere zorgwekkende symptomen (bijvoorbeeld neurologisch) contact op te nemen met de arts.

8.3 Zelfmanagement

>> Uitgangsvraag 16. Welke adviezen kunnen worden meegegeven voor de dagelijkse praktijk aan patiënt/ouders?

In onderstaande tabel zijn alle adviezen aan patiënten/ouders die in de dagelijkse praktijk kunnen worden toegepast samengebracht. Deze adviezen zijn van belang voor patiënten/ouders in het gevoel in het dagelijks leven de regie te kunnen voeren over de aandoening.

Tabel 10: Zelfmanagement adviezen voor patiënten/ouders

Onderwerp	Advies
Symptomen die kunnen wijzen op complicaties	Alert zijn op: - Veranderingen in de naevus - Ontstaan van nieuwe naevi - Veranderingen in de ontwikkeling van het kind - Neurologische verschijnselen
Zelfinspectie naevus	Maandelijks controleren van de naevus op veranderingen (kijken + voelen); Ook ná het verwijderen van CMN het litteken regelmatig nog controleren op terugkomen van pigment en knobbels/bobbels.
Fotografie naevus	Indien gewenst jaarlijks de naevus/naevi fotograferen (door patiënt/ouders).
Kwetsbare naevushuid	De naevushuid is kwetsbaarder en gevoeliger voor wrijving. Wondjes kunnen normaal verzorgd worden en genezen in het algemeen zoals in de normale huid.
Verzorgen droge naevushuid	Bij droge naevushuid is het aan te raden niet te vaak en niet te heet te baden/douchen. Als een zeep wordt gebruikt dient dit een PH-huidneutrale zeep of olie te zijn. Daarnaast kan een vettende crème/zalf worden gesmeerd op de droge huid.
Zon-bescherming	Voor bescherming van de naevushuid tegen de zon zijn de algemeen geldende adviezen ten aanzien van zonbescherming van kracht zoals bij huidtype 1 (www.huidhuis.nl/thema/huidtypen).
Jeuk	Bij sommige patiënten jeukt de moedervlek. Dit lijkt meestal te worden veroorzaakt door een droge naevushuid. Er zijn crèmes en medicijnen die mogelijk verlichting kunnen geven, daarvoor dient eerst de arts geraadpleegd te worden. Soms kan jeuk ook een teken zijn van melanoom.
Ontharing	Ongewenste beharing op de naevus kan kort worden afgeknipt of worden getrimd met een tondeuse. Scheren verdient niet de voorkeur vanwege mogelijk irritatie van de al kwetsbare naevushuid. Vermijd epilieren en het gebruik van ontharingscrèmes. Laserbehandeling kan worden overwogen
Camouflage	Indien een kind zelf camouflage van een cosmetisch storende CMN wenst kan men make-up proberen (crèmes, poeders). Dit kan geen kwaad mits de naevus mild gereinigd wordt. Voor tips kan men eventueel terecht bij een huidtherapeute. Camouflage wordt afgeraden vóór de tienerleeftijd (<12 jaar), het is belangrijk dat het kind het zelf wenst. (www.huidhuis.nl/thema/de-huidtherapeut).
Warmte	Bij grote CMN is er soms sprake van een verminderd aantal zweetklieren. Hierdoor kunnen patiënten hun lichaamswarmte niet altijd goed kwijt. Wees dan alert op warme dagen, vermijd dan extreme inspanning en zorg voor verkoeling (www.huidhuis.nl/sites/default/files/congenitale_nevi_en_oververhitting.pdf)
Psychosociale problematiek	Aandacht voor eventuele problemen in het verwerken van/omgaan met het hebben van CMN, zowel bij patiënt als omgeving (www.huidhuis.nl/thema/de-psycholoog)

Aanbeveling

Adviezen voor zelfmanagement, zoals bv. hoe om te gaan met de droge naevushuid of beharing, zijn te vinden in tabel 10.

Referenties

- Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW), Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Evidence-based richtlijn melanoom, versie 2.0. Datum goedkeuring 13.08.2012
- Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, Dummer R, North J, Pincus L, Ruben B, Rickaby W, D'Arrigo C, Robson A, Bastian BC. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. N Engl J Med. 2015 Nov 12;373(20):1926-36.

H9. Informatie voor pathologen

Volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVvP) is de informatie voor pathologen in één hoofdstuk samengebracht. De informatie in dit hoofdstuk betreft daarmee een dubblure van passages elders in de richtlijn.

Pathogenese (blz. 22)

Naevi zijn benigne clonale proliferaties van melanocyten. Naevuscellen zijn afkomstig van melanocyten in de neurale lijst, van waaruit ze migreren naar het overliggende ectoderm. Proliferatie, differentiatie en migratie van melanocyten wordt gereguleerd door een complex netwerk van signaalmoleculen. Bij CMN kan alleen de huid zijn aangedaan (zowel epidermis, dermis als het subcutane weefsel kunnen geïnfilteerd zijn met naevuscellen), of ook het centraal zenuwstelsel.

De pathogenese van CMN is nog niet geheel opgehelderd, maar recent zijn wel belangrijke nieuwe inzichten verschenen.

Kinsler et al. onderzochten en vergeleken in patiënten met multipele CMN meerdere weefsels van zowel huid als centraal zenuwstelsel met elkaar [Kinsler 2013]. Bij 80% werd een NRAS-mutatie gevonden, en bleek in dezelfde patiënten dezelfde mutatie aanwezig in meerdere aangedane gebieden van de huid ÉN het centraal zenuwstelsel (zowel melanocytair als niet-melanocytair), terwijl deze afwezig was in de niet-aangedane gebieden en in het bloed. Bovenstaande bevindingen wijzen op:

- **somatisch mosaïcisme**; er is sprake van een lethale mutatie die overleefd door mosaïcisme (theorie van Happle 1987);
- indien er sprake is van zowel betrokkenheid van huid als hersenen, deze mutaties optreden in het zich ontwikkelend **neuro-ectoderm** vroeg in de embryogenese;

Charbel et al. vonden met 'whole-exome sequencing' in grote CMN dat somatische NRAS mutaties voldoende zijn om te zorgen voor melanocytair proliferatie in utero, er werden geen andere mutaties gevonden naast NRAS [Charbel 2014].

De heersende gedachte is nu dat postzygotisch, vroeg in de embryogenese voorlopercellen van melanocyten een enkele somatische mutatie krijgen, resulterend in een mozaïek patroon van melanocyten die de huid en leptomeningen kunnen coloniseren [van Engen-van Grunsven 2014]. Deze ontstaanswijze is voor NRAS aangetoond in een muismodel [Pedersen 2013].

Waarschijnlijk bepaalt '**timing**' van de mutatie voor een belangrijk deel hoe uitgebreid een CMN zich presenteert. Een mutatie vroeg in de embryonale ontwikkeling leidt tot wijde verspreiding van naevuscellen naar de huid (reuze CMN en satellieten of enkel multipele CMN) en ook het centraal zenuwstelsel, structuren die beide uit het ectoderm ontstaan. Een mutatie pas laat in de embryogenese geeft kleinere, alleen cutane CMN, in een omschreven gebied, zonder satellieten [Fernandez 2016, oral communication Kinsler]. Zie ook fig. 5.

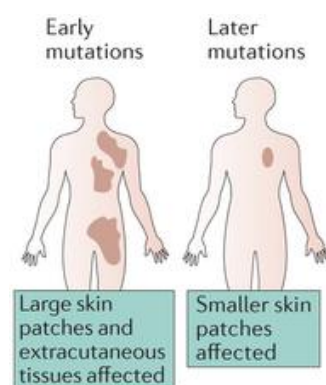


Fig. 5: 'Timing' van de postzygotische somatische mutatie bepaalt het fenotype van CMN [Bron: Fernandez 2016 Nature Reviews]

In de meeste studies zijn **NRAS** (codon 61) of **BRAF** (V600E) mutaties beschreven in CMN. NRAS en BRAF zijn beide onderdeel van de RAS/RAF/MEK/ERK 'pathway', betrokken bij o.a. celgroei, -differentiatie en -overleving. Beide mutaties zijn bekend van melanomen, mogelijk daarom zijn deze ook het meest onderzocht in naevi. Er lijkt een genotype-fenotype correlatie te zijn tussen grootte van CMN en het type mutatie [van Engen-van Grunsven 2014]. Grottere CMN hebben vaker NRAS-mutaties, kleinere naevi zijn minder vaak NRAS gemuteerd en hebben (net als verworpen naevi) vaker een BRAF mutatie [Roh 2015]. Van NRAS-mutaties was reeds

bekend dat dezelfde mutatie zich in zowel aangedane huid als zenuwweefsel bevindt [Kinsler 2013], dit blijkt ook te gelden voor incidentele BRAF-mutaties in grotere CMN hoewel dit slechts zelden voorkomt [Salgado 2015]. Niet in alle patiënten kan een NRAS of BRAF mutatie worden gevonden. Eerdere studies beschrijven andere mutaties: in MC1R, TP53, GNAQ [Kinsler 2014]. Mogelijk dat deze de expressie van NRAS/BRAF moduleren, of nog een andere rol spelen in de pathogenese. Er zullen meerdere 'pathways' betrokken zijn in de pathogenese van CMN dan nu beschreven of bekend.

Hoe vanuit naevuscellen in de huid en het centraal zenuwstelsel melanoom ontstaat is nog niet opgehelderd. Theoretisch is in CMN een eerste 'hit' reeds aanwezig (BRAF/NRAS mutatie), er is nog een tweede 'hit' nodig voor het ontstaan van melanoom. Daarvoor zijn additionele 'driver' mutaties nodig. Deze theorie is aangetoond voor verworven naevi [Shain 2015]. Welke mutaties dit zijn bij CMN is nog onduidelijk, er wordt o.a. een mogelijke rol toebedacht aan 'Wnt signaling' [Pawlikowski 2015, Shakhova 2012].

In recente studies blijkt in vitro en in muismodellen verder dat de naevuscellen in CMN zowel cutaan als in het centraal zenuwstelsel na de geboorte en tot op latere leeftijd nog verscheidene proliferatieve, klonogene en tumorigene eigenschappen bevatten [Charbel 2015, Basu 2015]. Guégan vergeleken dit tussen middelgrote CMN (1,5–10cm PAS) en grote CMN (20–40cm PAS). De hoeveelheid stamcelachtige cellen lijken per zelfde oppervlakte significant meer aanwezig in grote CMN dan in kleinere CMN [Guégan 2016]. De hypothese hierbij is dat om deze reden in grotere CMN eerder een tweede somatische activatie ('second hit') kan optreden die leidt tot melanoom (of mogelijk proliferatieve leptomeningeale melanocytose). Ook is denkbaar dat repigmentatie en de vorming van proliferatieve noduli hier mogelijk verband mee houden.

Verder onderzoek naar zowel de pathogenese van CMN, als van het ontstaan van melanoom uit CMN is nodig.

Aanbevelingen

Een enkele postzygotische somatische mutatie in NRAS of BRAF kan aanleiding geven tot CMN. De timing van deze mutatie speelt een rol bij de uitgebreidheid van CMN, zowel cutaan als extracutaan (centraal zenuwstelsel). Hoe vroeger de mutatie in de embryogenese, hoe uitgebreider het beeld.

Histologie (blz. 23)

Histologisch gezien is het onderscheid tussen congenitale en verworven naevi lastig, met name met betrekking tot kleine congenitale naevi. Naevi bestaan uit een neoplastische populatie melanocyten, aanwezig in de epidermis en/of dermis. In de epidermis worden veelal nesten en/of lentigineuze verdeelde proliferaties langs het dermo-epidermale grensvlak aangetroffen, terwijl de dermale component vaak bestaat uit nesten en meer verspreid verdeelde cellen, in oppervlakkige delen vaak wat groter en vaker pigment houdend dan in diepere delen [Viana 2013].

In het algemeen kunnen CMN van verworven naevi worden onderscheiden door een grotere omvang en de verspreiding van naevuscellen in diepere lagen van de huid en zelfs de subcutis. Het voorkomen van naevuscellen in talgklieren, zenuwen en bloedvaten diep in de reticulair dermis is vrijwel bewijzend voor congenitale (i.p.v. verworven) naevus [Mark 1973, Rhodes 1985]. Hoewel deze kenmerken aanwezig kunnen zijn in CMN van alle groottes zijn ze aanzienlijk frequenter in reuze CMN. In grotere CMN reiken naevuscellen bij vrijwel 100% tot in de reticulair dermis, en bij 75% tot in de subcutis [Barnhill 1995]. In kleine naevi zijn deze karakteristieke kenmerken vaak niet aanwezig, deze bevinden zich ook vaak oppervlakkiger [Magana 2015].

Er doet zich een moeilijkheid voor bij het beoordelen van noduli in CMN. Bij geboorte of in het spontane beloop kunnen in CMN proliferatieve noduli (PN's) ontstaan. Het is lastig deze (klinisch en) histopathologisch te onderscheiden van melanomen, hetgeen grote consequenties kan hebben. Beide kunnen zich histologisch presenteren met verhoogde mitotische activiteit, nucleaire atypie en zelfs de aanwezigheid van atypische mitosefiguren en van necrose. Er zijn wel enkele kenmerken die bij benigne PN's vaker lijken voor te komen dan bij melanomen (zoals multifocaliteit) en andersom, maar er zijn geen eenduidige criteria om deze entiteiten van elkaar te onderscheiden [Leech 2004, Yelamos 2015]. De laatste jaren worden moleculaire technieken vaker ingezet om benigne melanocytair laesies van melanomen te onderscheiden, zoals CGH-array ('comparative genomic hybridization') en FISH ('fluorescence in situ hybridization'). Hierbij geldt in het algemeen dat in PN's vaker complete 'copy number gains en 'losses' van chromosomen worden gezien, terwijl dit in melanomen (soms naast numerieke afwijkingen) vaak meer complexe structurele en partiële afwijkingen zijn [Yelamos 2015, Bastian 2002].

Stellen van de diagnose CMN (blz. 42)

Expert opinion

Het stellen van de diagnose congenitale melanocytair naevus (CMN) is meestal vrij eenvoudig.

Een melanocytair naevus die aanwezig is bij de geboorte of zichtbaar wordt in de eerste drie maanden is een congenitale melanocytair naevus [Barnhill 1995]. Ook wanneer uit de anamnese niet duidelijk naar voren komt of een moedervlek bij (of kort na) de geboorte reeds aanwezig was, gaat men ervanuit dat elke melanocytair naevus van >1,5cm grootste diameter bij een kind of >3cm bij een volwassene congenitaal is [de Bliek 1990]. Naast grootte is de diagnose van grotere CMN meestal vrij duidelijk door de typische morfologische aspecten van een CMN. Bij kleinere naevi is het onderscheid met een verworven melanocytair naevus soms lastig. Dit geldt op latere leeftijd, een pasgeborene heeft normaalgesproken geen huidafwijkingen en dus ook geen naevi, en een melanocytair naevus zichtbaar in de eerste 3 maanden is dan altijd congenitaal.

Er zijn geen dermatoscopische items voldoende specifiek voor het stellen van de diagnose CMN of deze te differentiëren van een verworven melanocytair naevus.

De meest voorkomende patronen bij CMN zijn een globulair, reticulair of diffuus patroon [Seidenari 2006], waarbij op de kinderleeftijd vaker een globulair patroon wordt gezien [Changchien 2007]. Dominante patronen per lokalisatie zijn gelijk aan die bij verworven naevi: een meestal reticulair patroon op de onderste extremiteiten [Changchien 2007], globulair patroon op het hoofd, nek en romp [Changchien 2007, Seidenari 2006], en parallel patroon op de acra [Chuah 2015]. In de literatuur is niet goed te onderscheiden welk patroon bij welke grootte vaak voorkomt. Kutlu et al. vonden in hun studie dat wanneer een "cobblestone patroon" werd gezien dit bij 83% een kleine CMN betrof en een diffuus patroon bij 78% een middelgrote CMN [Kutlu 2007]. Andere dermatoscopische kenmerken die vaak voorkomen bij CMN zijn focale verdikking van de "network lines", globuli, hypertrichose en perifolliculaire hypopigmentatie [Alikhan 2012]. Alle bovenstaande kenmerken en patronen kunnen ook voorkomen bij verworven naevi. Er zijn twee studies die daadwerkelijk de dermatoscopische kenmerken bij congenitale en verworven naevi hebben vergeleken [Stinco 2011, Seidenari 2006]. Stinco et al. vonden geen significante verschillen in dermatologische kenmerken. Seidenari et al. vonden wel verschillen, maar geen van deze structuren was specifiek.

Biopsie puur voor het stellen van de diagnose CMN is slechts zelden aangewezen. Een biopsie kan eventueel worden overwogen indien men bij een grotere moedervlek sterk twijfelt aan de diagnose (bv mongolenvlek, naevus van Becker, naevus van Ota, café au lait macula, naevus spilus) én dit consequenties heeft voor het beleid. Met biopsie kan dan worden aangetoond of het een melanocytair laesie betreft. Voor het maken van het onderscheid congenitale of verworven naevus wordt biopsie afgeraden, omdat histologische kenmerken onvoldoende specifiek zijn voor CMN [zie ook par. 1.8]. Bovendien betreft het dan vrijwel altijd kleine naevi waarbij het geen consequenties heeft te weten of een naevus al dan niet congenitaal is. Bij kleine CMN is vaak alleen de anamnese leidend in het onderscheid met verworven naevi.

Voor het stellen van de diagnose CMN zie par. 2.2 en 4.2.2.7.

Aanbeveling

De diagnose CMN wordt gesteld op basis van anamnese (aanwezigheid bij of in eerste 3 maanden na de geboorte) aangevuld met lichamelijk onderzoek (grootte, typische klinische kenmerken). Dermatoscopie en biopsie dragen niet bij aan het stellen van de diagnose CMN.

Bij een melanocytair naevus van >1,5cm grootste diameter bij een kind of >3cm bij een volwassene kan men ervanuit gaan dat deze congenitaal is.

Biopsie/excisie focale verandering naevus (blz. 46)

Expert opinion

De werkgroep is van mening dat er in geval van verdachte focale veranderingen in CMN een indicatie bestaat voor het afnemen van biopsen ten behoeve van histologisch onderzoek, om een maligniteit uit te sluiten. Histologische bevestiging is gewenst omdat op basis van het klinisch en dermatoscopisch beeld bij CMN niet te zeggen is of een verandering een maligne transformatie betreft. Eerder gemaakte foto's kunnen behulpzaam zijn bij de inschatting of er inderdaad sprake is van een verandering.

Hoewel de richtlijn Melanoom 2012 aangeeft dat er grote voorkeur is voor het in toto excideren van alle naevocellulaire laesies, wordt een uitzondering gemaakt voor CMN indien die bezwaarlijk in één keer te excideren zijn [Richtlijn melanoom 2012]. Bij kleine CMN wordt wél een diagnostische excisie geadviseerd. Bij grotere CMN kiest men indien mogelijk liever voor een incisiebiopsie dan een stansbiopsie. Het is dan noodzakelijk de patholoog volledig te informeren dat het een (incisie)biopsie betreft en ook de plaats van het biopsie binnen de laesie duidelijk te vermelden, liefst met behulp van een foto [zie richtlijn melanoom].

Het histologisch beoordelen van mogelijk maligne transformatie in CMN kan bijzonder lastig zijn. Bij ongeveer 25% van de biopsen is geen zekere uitslag te geven, ook na consultatie van experts. Om dit probleem zo klein mogelijk te houden is het belangrijk dat de patholoog ook informatie heeft over morfologische kenmerken van de verdachte laesie, liefst in de vorm van dermatoscopische foto's naast de macroscopische foto's. Deze foto's

dienen dan beschikbaar te zijn voor de patholoog op het moment van beoordelen van het biopt. Tevens dient de rechtstreekse aanleiding voor het nemen van het biopt goed te worden beschreven op de aanvraag.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert bij focale en suspecte veranderingen in een CMN een of meerdere bipten voor histologisch onderzoek af te nemen. Vanwege een risico op melanoom wordt bij kleine CMN een diagnostische excisie geadviseerd, bij CMN die te groot zijn om in één keer te excideren adviseert de werkgroep een **incisiebiopt** boven een stansbiopt, van de focale verandering. Hierbij dient het meest afwijkende deel in toto te worden verwijderd.

Bij de histopathologische aanvraag van een biopt uit CMN is het **essentieel** de patholoog volledig te informeren over de volgende items:

- Betreft een congenitale naevus
- De plaats van de biopsie
- Directe aanleiding voor het nemen van het biopt
- Beschrijving van het dermatoscopische beeld

Bovenstaande is van essentieel belang gezien de moeilijkheidsgraad van het beoordelen van deze laesies. Tevens is het gewenst een foto bij te voegen met daarop welk deel geëxcideerd is, én een foto van het dermatoscopisch beeld van het verdachte deel (morfologische informatie).

Excisie nieuwe nodus (blz. 47)

Expert opinion

Voorgesteld beleid bij nieuwe noduli is de patiënt op zeer korte termijn te beoordelen, binnen twee weken. Bij deze beoordeling wordt de nodus gefotografeerd met een schaalverdeling en de patiënt uitgebreid onderzocht. Omdat klinisch vrijwel geen onderscheid te maken is tussen melanoom en een benigne proliferatieve nodus geldt bij een nieuwe of veranderende nodus in principe altijd diagnostische excisie.

Patiënten met reuze CMN kunnen meerdere goedaardige proliferatieve noduli (PN's) ontwikkelen. Het merendeel van nieuwe noduli in reuze CMN zal stabiliseren en worden in principe niet maligne. Bij patiënten met meerdere PN's kan bij een nieuwe nodus, na uitgebreide beoordeling (incl. lymfeklieren), ook even worden afgewacht. Als er geen verdere afwijkingen zijn wordt de patiënt dan vier weken later teruggezien. Indien de nodus dan gegroeid of veranderd is dient de nodus te worden geëxcideerd. Individuele benadering is hierbij wel van groot belang, bij een niet pluis gevoel tijdens het eerste bezoek of tussentijds is resectie in een eerder stadium aangewezen. Bovenstaand beleid voorkomt continue resecties in patiënten die veel noduli aanmaken [overgenomen van beleid dr. Kinsler, oral communication].

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert bij een nieuw ontstane of veranderende nodus de patiënt binnen 2 weken te zien. In principe geldt altijd diagnostische excisie van de nodus, omdat het onderscheid tussen een benigne en maligne nodus klinisch niet is te maken. Alléén bij patiënten met reuze CMN (>40cm PAS) die bekend meerdere benigne proliferatieve noduli hebben kan soms na uitgebreide beoordeling en alleen onder strikte voorwaarden nog 4 weken worden afgewacht.

Routing biopt (blz. 47)

Expert opinion

Gezien de moeilijkheid van het beoordelen van de histologie van CMN, en dan met name het opsporen van een melanoom, heeft de werkgroep aanbevelingen opgesteld over wie in welke situatie het PA-materiaal zou moeten beoordelen.

Vooraf bij jonge patiënten is er kans op overdiagnostiek (m.n. door proliferatieve noduli, 'ascensie' van naevuscellen in de epidermis) [Nguyen 2013, Phadke 2011, Zayour 2011, Tannous 2005]. Sommige maligniteiten die in CMN bij jonge kinderen ontstaan hebben een afwijkend fenotype (ontstaan in diepe delen CMN, ontbreken van melanocytair differentiatiekenmerken) en kunnen daardoor diagnostisch problemen geven.

De werkgroep is van mening dat in principe de beoordeling van CMN-preparaten door elke patholoog kan worden gedaan, mits deze zich voldoende bekwaam hiertoe acht. Indien er histologisch verdachte bevindingen zijn en er klinisch een verdenking is op een maligniteit, is het van belang de expertise van een patholoog met speciale expertise op dit terrein in te winnen, al dan niet na bespreking in een regionaal melanoompanel.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat bipten uit CMN door een reguliere patholoog kunnen worden beoordeeld. Bij resterende twijfel over atypie (clanicus en/of patholoog) dient het biopt te worden medebeoordeeld door een patholoog met speciale expertise op dit terrein, al dan niet na bespreking in een regionaal melanoompanel.

Echografie (+punctie/excisie) lymfeklieren (blz. 48)

Expert opinion

Bij (m.n. reuze) CMN kunnen lymfeklieren fysiologisch vergroot zijn, o.a. door aanwezigheid van naevuscellen [Fontaine 2002] of reactief, maar er kan ook sprake zijn van metastase van melanoom. Indien er bij lichamelijk onderzoek sprake is van lymfadenopathie is het belangrijk hier aanvullend onderzoek naar te verrichten om de onderliggende oorzaak op te sporen.

Aanvullend onderzoek bestaat in eerste instantie uit echografisch onderzoek van de betreffende lymfeklierstation(s). Wanneer er bij echografisch onderzoek afwijkende lymfeklieren worden gezien is het van belang histologisch materiaal te verkrijgen voor een PA-diagnose. Hierbij dient de richtlijn melanoom te worden gevolgd [richtlijn melanoom 2012].

Aanbevelingen

Bij lymfadenopathie is aanvullend onderzoek met behulp van echografie aangewezen. Bij afwijkende lymfeklier(en) dient histologisch materiaal te worden verkregen, hierbij volgt men de richtlijn melanoom.

Bijlagen

- Bijlage 1: Zoekstrategieën uitgangsvragen
- Bijlage 2: Evidencetabel melanoom
- Bijlage 3: Evidencetabel neurocutane melanocytose
- Bijlage 4: Evidencetabel excisie
- Bijlage 5: GRADE-tabel en evidencetabel dermabrasie en curettage
- Bijlage 6: Toelichting lasermodaliteiten
- Bijlage 7: GRADE-tabel lasertherapie
- Bijlage 8: Protocol classificatie CMN
- Bijlage 9: Instructies voor de medisch fotograaf
- Bijlage 10: Kwaliteit van leven vragenlijsten:
 - CLQI >> kinderen (4~12 jaar)
 - DLQI >> volwassenen (≥18 jaar)
 - FDLQI >> familie van patiënt
- Bijlage 11: Instructies voor zelfonderzoek (om mee te geven)
- Bijlage 12: Spreekkamerprotocol

Bijlage 1: Zoekstrategieën uitgangsvragen

Search richtlijn overkoepelend

Zoekstrategie voluit:

(nevi OR naevi OR nevus OR naevus OR mole OR moles OR birthmark* OR "Nevus"[MESH] OR "Nevus, pigmented"[MESH])

AND

((congenita* OR inborn OR hereditary OR newborn OR "congenital"[Subheading]) OR (giant OR garment OR Tiefert OR gigantic OR 'bathing trunk'))

NOT

connective tissue OR anaemicus OR elasticus OR inelasticus OR depigmentosus OR mucinosis OR lipomatosus OR sebaceus OR blue OR comedonicus OR spindle OR sponge OR woolly OR spilus OR spider OR flammeus OR Jadassohn OR Ota OR Becker OR Sutton OR Unna OR neurofibromatosis OR pancreas* OR placenta

Filters: taal: NL, EN, DU; jaar: vanaf 1987

Gezocht op 22.11.2014: **1934 hits** (PubMed)

Tussentijds (2014~2016) op specifieke uitgangsvragen geupdate.

Search fotografie

Zoekstrategie voluit:

("congenital naevus".ti,ab OR "congenital naevi".ti,ab OR "congenital nevus".ti,ab OR "congenital nevi".ti,ab OR "congenital melanocytic naevus".ti,ab OR "congenital melanocytic naevi".ti,ab OR "congenital melanocytic nevus".ti,ab OR "congenital melanocytic nevi".ti,ab OR (("naevus".ti,ab OR "naevi".ti,ab OR "nevus".ti,ab OR "nevi".ti,ab OR "melanocytic naevus".ti,ab OR "melanocytic naevi".ti,ab OR "melanocytic nevus".ti,ab OR "melanocytic nevi".ti,ab) AND congenital*.ti,ab)) AND (Photography/ OR medical photography/ OR Photograph*.ti,ab) AND (english.la OR dutch.la)

Gezocht op 07.05.2014: **44 hits** (34 Pubmed, 37 Embase waarvan 10 uniek)

Search dermatoscopie

Zoekstrategie voluit:

("congenital naevus".ti,ab OR "congenital naevi".ti,ab OR "congenital nevus".ti,ab OR "congenital nevi".ti,ab OR "congenital melanocytic naevus".ti,ab OR "congenital melanocytic naevi".ti,ab OR "congenital melanocytic nevus".ti,ab OR "congenital melanocytic nevi".ti,ab OR (("naevus".ti,ab OR "naevi".ti,ab OR "nevus".ti,ab OR "nevi".ti,ab OR "melanocytic naevus".ti,ab OR "melanocytic naevi".ti,ab OR "melanocytic nevus".ti,ab OR "melanocytic nevi".ti,ab) AND congenital*.ti,ab)) AND (Dermoscopy/ OR Dermascopy/ OR dermatosc*.ti,ab) AND (english.la OR dutch.la OR german.la)

Filters: taal: NL, EN, DU (zie searchtermen) en jaar vanaf 1990

Gezocht in mei/juni 2014: **243 hits** (Pubmed, Embase) >> na ontdebelling 171; met reference checking 2 extra artikelen

Search chirurgie

Chirurgische ingrepen (excision, tissue expansion, skin grafting)

((nevus/de AND ('congenital disorder'/de OR congenital:lnk OR (congent* OR unacquir* OR 'not acquired' OR 'non acquired'):ab,ti)) OR 'congenital nevus'/de OR 'pigmented nevus'/de OR 'melanocytic nevus'/de OR (((congenit* OR unacquir* OR 'not acquired' OR 'non acquired' OR

pigment* OR melanocyt* OR nevocell* OR naevocell* OR 'nevo cellular' OR 'naevo cellular' OR giant OR gigantic OR medium OR large* OR multiple OR small* OR pilos* OR hair* OR divided) NEAR/3 (nevus OR naevus OR nevi OR naevi OR mole OR moles OR birthmark* OR nævi OR nævus)) OR nevocyt* OR nevomelanocyt* OR naevocyt* OR naevomelanocyt* OR ((nevocell* OR naevocell* OR 'nevo cellular' OR 'naevo cellular') NEAR/3 (lesion* OR laesion*)) OR tierfell* OR (bathing NEXT/1 trunk*) OR (((pigment* NEAR/3 (lesion* OR laesion*))) AND (nevus OR naevus OR nevi OR naevi OR mole OR moles OR birthmark*) AND (melanom* OR pseudomelanom*)):ab,ti) AND (surgery/de OR 'surgical technique'/de OR excision/de OR 'local excision'/de OR surgery:lnk OR 'minor surgery'/de OR 'major surgery'/de OR 'pediatric surgery'/exp OR 'plastic surgery'/exp OR dermatome/de OR 'skin surgery'/exp OR autograft/de OR allograft/de OR transplantation/de OR (surg* OR dermatosurg* OR excis* OR resect* OR remov* OR dermatome* OR shaving OR shave OR shaved OR ((skin OR tissue) NEAR/3 (flap* OR expan* OR stretch* OR transplant* OR replace*)) OR graft* OR autograft* OR allograft* OR reconstruct* OR resurfac*):ab,ti)

Gezocht in juli 2014: **4609 hits** na ontdebellen

Embase.com	3134
Medline (OvidSP)	393
Web-of-science	304
Scopus	618
PubMed publisher	35
Cochrane	0
Google scholar	125
Total	4609

Curettage, dermabrasie

Uit bovenstaande search kwamen ook artikelen over curettage en dermabrasie naar boven. Met reference checking en een korte search op synoniemen voor 'congenital n(a)evi, dermabrasion, curettage) is gekeken of de gevonden artikelen voor dit onderwerp compleet waren.

Search lasertherapie

((((nevus[tiab] OR nevi[tiab] OR naevus[tiab] OR naevi[tiab] OR CMNs[tiab] OR SCMN[tiab] OR MCMN[tiab] OR LCMN[tiab] OR LCMNs[tiab] OR GCMN[tiab] OR GCMNs[tiab] OR CNNs[tiab] OR SCNN[tiab] OR MCNN[tiab] OR MCNNs[tiab] OR GCNN[tiab] OR Tierfell*[tiab] OR bathing-trunk*[tiab] OR garment-like[tiab] OR ((CNN[tiab] OR CMN[tiab] OR mole[tiab] OR moles[tiab] OR birthmark*[tiab]) AND (giant[tiab] OR gigantic[tiab] OR medium[tiab] OR large[tiab] OR multiple[tiab] OR pilos*[tiab] OR hairy[tiab] OR melanocytic[tiab] OR naevocytic[tiab] OR nevocytic[tiab] OR naevocell*[tiab] OR nevocell*[tiab] OR naevomelanocytic[tiab] OR nevomelanocytic[tiab] OR congenital*[tiab] OR unacquired[tiab] OR non-acquired[tiab]))) AND (laser[tiab] OR lasers[tiab] OR yttrium[tiab] OR erbium[tiab] OR neodymium[tiab] OR aluminum oxide[tiab] OR QSRL*[tiab] OR QSNYL*[tiab] OR QSND[tiab] OR FDQS*[tiab] OR NMRL*[tiab] OR NM-QS*[tiab] OR ND-QS*[tiab] OR Q-switch*[tiab] OR Qswitch*[tiab] OR YAG*[tiab] OR NDYAG*[tiab] OR ND-YAG*[tiab] OR ERYAG*[tiab] OR ER-YAG*[tiab] OR Neodymi*[tiab] OR Erbium*[tiab] OR Yttrium*[tiab] OR Alexandrit*[tiab] OR UCO2*[tiab] OR UltraPulse[tiab])) NOT ota[ti])

Gezocht in November 2015: **683 hits**

Medline (OvidSP)	330
Embase.com	554
Central	33
PubMed publisher	7
Total (na ondubb.)	683

Bijlage 2: Evidencetabel melanoom

EVIDENCETABLE: RISK OF MELANOMA (I): recent systematic reviews										
Author, year	Level of evidence	Type of study	Population (n=)	Selection criteria	Patient characteristics	Control	Follow-up	Results	Conclusion/Remarks	
Krengel 2006	C	Systematic review (14 studies included: 5 pro, 8 retro, 1 n.r.)	6571 (sample size 39~3922 in the included studies)	studies with systematic collections of melanoma cases in CMN, all sizes, >20 pts, >3y FU	All sizes (small~giant), Different classifications used, size not always clear; If based on only studies where it was clearly described: 1539 (at least) large CMN, 636 giant CMN; Mean age at entry studies 0~19y	-	Mean FU studies 3.4~23.7y (of 3 studies n.r.)	49 melanomas reported in 46/6571 pts (0.7%); All melanomas histologically proven; 2.5% in large CMN (39/1539), 3.1% in giant CMN (garment-type, 20/636); included population based study Berg et al. (n=3922) probably most small CMN after median FU 10y no melanoma developed; Proportion of melanomas in studies 0~10.7% (highest in studies with smaller sample sizes and larger CMN); Compared with incidence melanoma general population 465x increased risk; Prognosis: fatal in 50% (23/46); 20% (1/5) in pts with large CMN, 63% (19/30) in pts with giant CMN; 33% (11/33) of melanomas arising inside CMN proved fatal Clinical information (of some pts n.r.): Mean age at diagnoses melanoma 15.5y (median 7y) Size 41/46: 31/41 (73%) in giant CMN, only in 5 cases (12%) non-garment large CMN; Location 49/49: 67% (33/49) developed inside the CMN, 8% (4/49) extracutaneous primary site, 14% (7/49) primary tumor not identifiable; Satellites n.r.; In one pt melanoma underneath previously excised area;	Systematic review of good quality, underlying evidence of low quality: - selection bias: cases from referral centres, retrospective studies (proven because in small studies higher risk, statistically significant) - heterogeneity between studies: study design, age of pts, FU time, nevus size Estimated risk is only a preliminary assessment of melanoma risk, mainly due to the rarity of larger CMN and the heterogeneity of studies; Also very broad range of FU, conclusions on lifetime risk should be drawn with caution; Half of the population in the review is made up by only 1 study in smaller CMN (Berg). In (at least) 1 underlying study mentioned melanoma diagnosis before entry in the study was excluded. It is not totally clear what the author's definitions of large and giant CMN is (classification Ruiz-Maldonado?? Large 11~20cm, giant >20cm??); Studies focusing on melanoma risk in smaller CMN not identified. The risk of small CMN remains to be systematically evaluated, additionally it remains to be investigated whether this risk exceeds that of acquired nevi of the same size.	
Vourc'h Jourdain 2012	C	Systematic review (14 studies included: 6 pro, 8 retro)	2578 (sample size 39~1008 in the included studies)	studies on melanoma risk in large CMN defined as: - >20cm PAS or - >1% BSA on head or >2% BSA on rest body, >20 pts, sufficient information about the nevi	Pts with large CMN (3 studies included some small CMN) Mean age at inclusion <1y~9y	-	Mean FU 10.2y	52 melanomas reported in 51/1578 pts (2%); All melanomas histologically proven, but without expert re-examination of a second specimen; Proportion of melanomas in studies 0~10.7%, highest in studies with smaller sample sizes and larger CMN; Melanoma incidence (calculated based on 2 included studies): 2.3 per 1000 person-years. Prognosis (survival data available 40/52): 22 died at 0.9~40y old, 18 still alive after FU 1~47y Clinical information (of some pts n.r.): Age 42/52: at melanoma diagnoses mean 12.6y	Systematic review of good quality, underlying evidence of low quality: - Risk of bias was high in 11/14 and intermediate in 3; mainly selection bias; - heterogeneous study designs (pro/retrospective, Internet-based registries, self-reported by patients) - follow-up 1~23y (often too short for melanoma occurrence) - missing details "Information bias could lead to overestimation of melanoma numbers in children because this link may be less obvious in adults"	

								(birth~58y old; Location 44/52: cutaneous in 37, visceral in 7 (CNS 4, 1 bone marrow, 1 retroperitoneum, 1 dorsal muscle, of 8 melanomas n.r.; although truncal CMN most frequently complicated by melanoma they also occurred on extremities and especially head and neck; only 1 melanoma occurring in a satellite; Size 38/52 (classified precisely): 28 >40cm, 11 >60cm, in 2 pts with multiple CMN; Satellites 32/52: 30pts with satellites; Treatment status 45/52: 30 no prior therapy, 15 previously treated;	
Watt 2004	C	Systematic review (8studies included: 5 pro, 3 retro)	432 (sample size 6~265 in the included studies)	Studies on melanoma risk in large CMN (>2% BSA, >20cm PAS), ≥5 pts, melanoma at entry exclusion criterion, size not reported exclusion criterion, studies who also included smaller CMN and did not provide separate data also excluded	Pts with large CMN Mean age at entry studies 3.7y (0.04~8.4y) Treatment status: 44.9% (194/432) observed, rest treated (1 pt n.r.)	-	Mean FU 6.2y (0.7~10.5y)	12/432 patients developed melanoma (2.8%); Standardized morbidity ratio 2599 (95%CI 844~6064), meaning the observed melanoma incidence in large CMN is 2599 times higher than would be expected in the general population of a similar age distribution; Clinical information (of some pts n.r.): Size: n.r. Location: 10/12 cutaneous melanoma, of 2 n.r. Treatment status: 50% (6/12) observation, 33.3% (4/12) treated (2 partial excision, 1 dermabrasion, 1 chemical peel), of 2 n.r.	Many studies with small sample sizes included, not all systematic case collection; Therefore review of poor quality. Disparate definitions of size cloud any comparisons among studies;

* pt(s) = patient(s), d=day(s), w=week(s), m=month(s), y=year(s), FU=follow-up, BSA=body surface area, CNS= central nervous system
CS = caseseries, pro=prospective, retro=retrospective, n.r.=not reported

EVIDENCE TABLE: RISK OF MELANOMA (II): single studies									
Author, year, (in review K, V, or W)*	Level of evidence	Study type, methods	Population (n=)	Mean/median age at entry	Nevus size	Mean/median follow-up	Melanoma, survival	Age at diagnosis	Clinical characteristics melanomas
PROSPECTIVE STUDIES									
Bittencourt 2000 (K, W)	C	Registry	160	6.4y	>20cm PAS	5.5y	1.9% (3/160) melanoma melanoma/NCM at entry study excluded; (Watt reports 0.0% (0/160) cutaneous melanoma;	-	2 CNS melanomas, 1 retroperitoneal melanoma
Study excluded in review Krengel, data included in more recent study (Hale et al.)									
Bohn 2000 (W)	C	Clinic	12	0.04y	>5% BSA	10.5y	8.3% (1/12) melanoma, alive	n.r.	melanoma is 'minimal deviation melanoma'
Dawson 1996 (K, V)	C	Clinic + national UK	133	3.1y (25d~11,7y)	>5% BSA or >20cm (median 2.3% BSA (0.1~63%))	3.4y (0.1~6.1y)	1.5% (2/133) melanoma, both still alive at 1~2y	at birth	-
Egan 1998 (K, V, W)	C	Clinic	46	8.4y (7d~36.7y)	>5% BSA or >20cm adult size	7.3y (0.17~17.5)	4.3% (2/46) melanoma, 1 died, 1 alive after 65mo	30 mo, 3.5y	1 in CMN >40cm, 1 in 20~40cm; both melanomas on trunk (back);
Gari 1988 (K)	Study excluded in review Krengel, data included in more recent study (Hale et al.)								
Hale 2005 (K, V)	C	Registry	205 (170 prospectively)	1.2y (0~64y)	>20cm PAS	5.3y (0.1~21y)	2.4% (4/170) melanoma, survival n.r. previously diagnosed melanoma exclusion criterion; (Vourc'h Jourdain reports also excluded 6 melanomas at entry 10/205 4.9% risk)	If all 10: 5 <2y, 2 at 3y, 3 ≥35y	If all 10: 9 in CMN trunk, 1 CMN extremities; 5 melanomas within CMN, 3 visceral (2 CNS, 1 retroperitoneum), 2 unknown primary If 4: 2 CNS melanomas, 2 cutaneous melanomas
Kinsler 2009a,b (V)	C	Clinic	301 (48 lost to FU)	2.9y (0~36.1y)	all sizes (40% >20cm PAS or multiple CMN)	9.1y (0.3~20y)	1.7% (5/301) melanoma, all died	2 at 2mo, 7mo, 8y, 1 n.r.	4 CMN >60cm PAS<, 1 multiple CMN; 2 melanomas (trunk), 2 in CNS, 1 n.r.
Marghoob 1996 (K)	Study excluded in review Krengel, data included in more recent study (Hale et al.)								

Ruiz-Maldonado 1992 (K, V, W)	C	Clinic	80	1.7y (2d~16y)	>20cm (37.5% 151~300cm ² , 32.5% 301~1000 cm ² , 30% >1000cm ²)	4.7y	3.8% (3/80) melanoma (but 21% lost to FU) 2 died of metastatic disease, 1 alive at 1y FU.	8mo, 2.3y, 14y	1 CMN bathing trunk, 1 scalp, 1 back; melanomas 1 inguinal, 1 scalp, 1 back; 1/3 melanomas 'minimal deviation melanoma'
Zitelli 1984 (W)	C	Clinic	6	2.1y	>120cm ²	0.7y	0.0% (0/6) melanoma	-	-
RETROSPECTIVE STUDIES									
Arons 1983 (K, V)	C	n.r.	46	10.5y (2~31y) for surgery	mean 33 cm ² (1.2~432cm ²)	n.r. (1~17y)	0.0% (0/46) melanoma	-	-
Berg 2003 (K)	C	National birth cohort Sweden	3922 (85.3% confirmed diagnosis)	At birth	Mainly small (93%) (rest large, unclear definition)	10y	0.0% (0/3922) melanoma (Krengel reports 0.05% (2/3922) melanoma, however 1 more probably de novo, 1 proliferative nodule)	-	-
Bett 2005 (K, V)	C	Registry, patient-entry via patient organization	1008	? (0~58y)	large~giant (59.4% garment nevus >40cm)	5.6y	1.7% (17/1008) melanoma, 4 died, 12 alive after 1~27y	5 <1y, 6 1~10y, 5 20~40y, 1 ±60y	15 CMN garment nevus, 1 facial, 1 multiple CMN; 15 melanomas within garment nevus, 1 face, 1 neck
Foster 2001 (K, V)	C	Clinic	46	5mo (4d~8y)	>20cm PAS or 'axial' localization	5y (2~8y)	0.0% (0/46) melanoma (cutaneous melanoma at entry study exclusion criterion)	-	-
Greeley 1965 (K, V, W)	C	n.r.	56	9y (1~38y)	large: >900cm ² or major part of face/hand (mean 540cm ² (17~6000))	n.r.	10.7% (6/56) melanoma (Watt reports 3.6% 2/56 melanoma)	4 1~10y 2 30~40y	4 CMN (bathing) trunk, 1 scalp, 1 ear; 1 melanoma at trunk, 1 scalp, 1 ear, 2 multimetastatic at diagnosis, 1 no primary found
Ka 2005 (K, V)	C	Registry pts self-enrolled	379	8y	>20cm PAS (mean 30.3cm)	n.r.	0.0% (0/379) melanoma	-	-
Lorentzen 1977 (K, V)	C	Clinic	151	8.2y	>1% BSA head, >2% BSA elsewhere	23y	2.0% (3/151) melanoma, All died (previously diagnosed melanoma exclusion criterion)	3 ±30~40y	3 CMN trunk, 1 20~40cm, 1 >40cm, 1 >60cm; 1 melanoma axilla, 1 trunk, 1 unknown primary
Pers 1963 (K)	Study excluded in review Krengel, data included in more recent study (Lorentzen et al.)								

Quaba 1986 (K, V, W)	C	National UK	39	<1y	>2% BSA (mean 17% BSA)	8.6y	5.1% (2/29) melanoma, Both died	10mo, 6y	2 CMN bathing trunk, 2 melanomas on back
Sahin 1998 (K)	C	Clinic	230	12y	1.5~20cm PAS (mean sizes 23.5~40mm, size 4~190mm)	6.7y	0.0 (0/230) melanoma within CMN, 3 pts cutaneous melanoma outside their CMN (Krengel reports this as 1.3%, 5 melanomas in 3/230 pts)	-	-
Swerdlow 1995 (K, W)	C	Clinic	265 Watt only 33 largest CMN	n.r. (30% <5y, 84% <15y)	All sizes (164 <1%, 68 1~4%, 33 >5%; 26 >20cm) Watt: >5% BSA	23.7y	0.75% (2/265) melanoma, both died Watt: 6.1% (2/33) melanoma	18y, 20y	both CMN >25% BSA
Warner 2008 (V)	C	Clinic	40	4.8y (0~15y)	Mean 10% BSA (0.5~75% BSA)	11.3y	2.5% (1/40) melanoma, Pt died	n.r.	CMN >60cm
Zaal 2005 not included in any review	C	National NL (histology database); In 10y cohort selected pts who developed melanoma and had history of CMN (entry in cohort was incision/excision of CMN)	3929	25y	All sizes (320 had giant CMN >20cm PAS))	1.9y	standardized incidence ratio (SIR; observed/expected cases) = 4.7/1.23 in 19.253 personyears = 12.2 (95%CI 9.6~15.3) For giant CM SIR 51.6 (95% CI 38.3~68.1) 50 cases of melanoma at entry cohort excluded	n.r.	4 melanomas in giant CMN, 11 in smaller CMN; Locations: 4 face/neck, 6 extremities, 5 trunk

* study included in review Krengel (K), Vourc'h Jourdain (V) and/or Watt (W)
pt(s) = patient(s), d=day(s), w=week(s), m=month(s), y=year(s), FU=follow-up, BSA=body surface area, CNS= central nervous system
CS = caseseries, pro=prospective, retro=retrospective, n.r.=not reported

Bijlage 3: Evidencetabel neurocutane melanocytose

EVIDENCETABLE: NEUROCUTANEOUS MELANOSIS									
Author, year,	Level of evidence	Type of study	Population (n=)	Mean/median age at entry	Nevus size	Mean/median follow-up	Results	Mean age at diagnosis	Conclusion/remarks
Agero 2005	C	Retro; Internet-based patient support group registry U.S. (international)	379	median 2.3~3y	Large~giant CMN (>20cm PAS)	n.r.	26 (6.9%) diagnosis NCM: - 17 (4.5%) symptomatic, 9 (2.4%) asymptomatic with MRI findings; - 92% posterior axis involvement, 81% >20 satellite nevi 186 (49%) pts had had MRI (80% posterior axis, 55% >20 satellite nevi; pts with these characteristics more likely to have had MRI than not; 55% >20 satellite nevi) - 23 (12.3%) abnormal MRI findings, 14 symptomatic (7.5%), 9 asymptomatic (4.8%), 163 normal MRI results - 3 symptomatic pts did not have MRI imaging;	2.4y (birth~7y)	registry data pt entered Nov 2008-June 2012, standard form; Only half of population MRI data No survival data large risk of bias due to: - Patients self-enrolled, perhaps selection bias more serious cases, perhaps information bias pts/parents not well aware of NCM status - retrospective design >> reference group uncertain >> prevalence uncertain
Bett 2006	C	Retro; Internet-based patient support group registry U.S.	1008		Large~giant (>20cm PAS) or multiple CMN (59.4% truncal CMN (large or garment, n=599, 75 lost to FU), 29.0% nevus of the head, 9.9% extremity (together n=392, 56 lost to FU), 1.7% multiple CMN without giant nevus (n=17, 2 lost to FU)	Mean 5.6y 5142 person-years of observation	Truncal large and giant CMN: 4.5% (45/599) NCM: - 10 only presumptive (no MRI confirm.) - 16 asymptomatic but findings on MRI - 10 deaths >> 29 symptomatic, all deaths in this group Head and extremity large CMN: 1.0% (4/392) NCM: - 1 only presumptive - 1 asymptomatic but findings on MRI - 0 deaths >> 3 symptomatic, 0 deceased Overall, in large+giant CMN 49/991 (4.9%) pts with NCM: - 11 only presumptive - 17 asymptomatic but findings on MRI - 10 deaths >> 32 symptomatic (11 presumptive), 38 findings on MRI (17 asymptomatic), 10 deceased; Multiple CMN: 70.6% (12/17) NCM: 1 asymptomatic but findings on MRI? - 7 deaths		Unclear of how many pts MRI-data. large risk of bias due to: - Patients self-enrolled, perhaps selection bias more serious cases, perhaps information bias pts/parents not well aware of NCM status - retrospective design >> reference group uncertain >> prevalence uncertain

Bittencourt 2000	C	Pro; Physician-entered registry (NYU)	194 >> 160 (24 <1mo FU, 10 MM/NCM at entry)	1.2y (1mo~63y)	Large~giant CMN (>20cm PAS) 132 axial distribution (22 head/neck), 28 extremities, 145 satellite nevi;	5.5y	Of only <u>prospectively</u> followed patients: 4 developed manifest NCM on follow-up, all died (2 CNS melanoma, 2 NCM); 5y cumulative risk NCM 2.3% (95%CI 0.8~7.2) MRI scans performed in 30/160: - NCM in 5 pts, of these 3 developed manifest NCM Including <u>retrospective/excluded</u> pts: 38/194 had MRI, 13/38 suggestive of NCM, 8 developed manifest NCM, 3 of these died, rest seizures/hydrocephalus; 1 pt died of manifest NCM no MRI performed; 9/194 (4.6%) developed manifest NCM	36mo	Previous report to Hale 2005 on same registry; in this report more clear prospective vs retrospective, in Hale et al. only retrospective taken together; Perhaps selection (referral) bias since, physicians outside hospital voluntarily entered pt data.
Dawson 1996		Pro; National, invitation via dermatologists	133, 80 matched controls	3.1y (25d~11.7y)	All sizes, mainly large? (mean 6.7% BSA, 0.1~63% BSA)	3.4y	At entry study 9/133 neurological abnormalities (delayed development, seizures, hydrocephalus, shaky limbs), also 3 small for age; At FU another 3 with neurological symptoms (incontinence, speech delay, severe headaches), and 6 small height/weight; >> 15.8% (21/133) In 80 matched controls prevalence of important abnormalities was recorded more among affected children;	n.r.	We have no MRI data to confirm NCM diagnosis; Numbers of neurologic abnormalities in control group not known. Risk of selection bias
DeDavid 1996	EXCLUDED; Data included in more recent studies (Bittencourt 2000, Hale 2005); Focus of study more on <u>prognostic factors</u> in risk of NCM (not risk itself);								
Egan 1998	EXCLUDED; Focus of study is on melanoma risk, 1 NCM case mentioned but data not systematically collected								
Foster 2001	C	Retro; Clinic, chart review	49 >> 44	5mo (4d~8y)	Large~giant CMN (>20cm PAS), + At least a nevus/nevi overlying head and neck or dorsal spine	5y (2~8y)	In 33.3% (14/42) pts abnormalities on MRI, 10 evidence of central nervous system melanosis; remaining: arachnoid cyst, Chiari type 1 malformation, tethered spinal cord, transient crescentic enhancement over right parietal convexity; 11 spinal scans normal (except for tethered cord) Neurological symptoms in FU in 2.3% (1/44 pts; generalized hypotonia, over time developmental delay and possible seizures)	n.r.	6 pts excluded: 3 referred for neurological symptoms; of 2 parents refused, 2 MR not completed Performed <u>routine MRI scans</u> since 1990 (after becoming aware MR imaging is highly sensitive in detecting melanin), pts included 1990~1997.

Hale 2005	C	Pro (n=170)/ Retro; Physician-entered registry (NYU)	205	1.2y (0~64y)	Large~giant CMN (>20cm PAS)	4~5y	3 new cases of NCM since Bittencourt 2000; 17 cases of NCM (8.3%); - 9 clinical symptoms (4.4%), 8 confirmed on MRI, 1 seizures/hydrocephalus but died of CNS melanoma - 8 asymptomatic pts, findings on MRI (performed in only a total of 59 pts); Clinical information (risk factors): Strong trend towards greater no of satellites with occurrence of NCM than not, other covariates not associated; Median diameter 55 vs 46cm;	15/17 <4y of age	Associations with covariates researched. 170 pts followed prospectively, rest retrospectively. Additional info in Bittencourt 2000; Perhaps selection (referral) bias since, physicians outside hospital voluntarily entered pt data.
Kinsler 2009 part I	C	Pro UK, several clinicians Questionnaire sent to families	349 >> 301 (48 lost to FU)	2.9 (0.0~36.1y)	All sizes of CMN (40% CMN >20cm PAS or multiple CMNs)	9.2y (1~20y)	n=65 abnormal neurodevelopment (speech delay ~ general developmental delay) and/or fits; either abnormal on examination clinic, concerns developmental health checks, problems in school; n=13 fits; n=2 CSN melanoma cases both fatal, both in CMN >60cm PAS or multiple CMN		Cohort partially overlaps with Waelchli 2015, but in this study broader entrance criteria; otherwise 10/22 pts with neurological abnormalities from earlier study not presented here mainly to pt choice and earlier closure this study; No MRI data of these patients; Risk of recall bias (questionnaires pts families);
EXCLUDED; Symptoms not confirmed with MRI, therefore diagnosis of NCM uncertain									
Kinsler 2008	Data included in more recent studies (Waelchli 2015)								
Kinsler 2001	EXCLUDED; Data included in more recent studies (Waelchli 2015, Kinsler 2008)								
Lovett 2008		RETRO; Clinic; single center only chart review;	54, 22 lost to FU ???	?	Large~giant CMN (>20cm PAS) (CMN on extremities or multiple medium CMN excluded from analysis)	7.4y	26 pts had radiological testing, of these 6 had NCM, of which 4 symptomatic (1 died) >> 7.4% (4/54) symptomatic CMN incl. on MRI	1.3yo (0mo~14.1y)	High risk of bias, only retrospective chart review;
Marghoob 1996	EXCLUDED; Data included in more recent studies (Bittencourt 2000, Hale 2005)								
Ramaswamy 2012	EXCLUDED; Only description of NCM cases, no risk estimate								
Ruiz- Malonado 1992	EXCLUDED; No systematic data collection on NCM (80 pts, 20% abnormalities on EEG but physical exam normal, 1 pt hydrocephalus; but: 21% lost to follow-up and <u>no specific attention</u> to signs/symptoms of NCM)								

Waelchli 2015	B	Pro; Clinic, expertise center GOSH (UK)	274 MRI data	1.5/0.6y	Inclusion criteria: CMN >2cm overlying spine/brain or elsewhere at least palm size; >2008 multiple CMN independent of site and size; Cohort 62% >20cm PAS (41% >40cm PAS)	11.0/8.5y	Of n=274 MRI data: - N=228 normal MRI (83.2%) - n=46 findings on MRI (16.8%): - n=28 intraparenchymal melanosis Only - n=18 other pathology (leptomeningeal melanosis n=9, benign tumours n=3, malformations e.o.) 1 pt with normal MRI died of CNS melanoma and progressive NCM; 4/9 pts with leptomeningeal melanosis on MRI died of progressive malignant process; Overall: 15.0% neurodevelopmental problems, 6.2% seizures, 4.4% requirement for neurosurgery; Symptoms in pts with normal MRI much milder (seizures temporary or easy to control, developmental problems only mild), and symptoms more frequent in groups MRI findings. In group intraparenchymal melanosis alone 28.6% developmental problems and 25.0% seizures but no deaths; All melanomas/deaths (n=4) and almost all requirement for neurosurgery (n=11/12) in group 'other pathology'. Symptoms neurodevelopmental in 38.9%, seizures in 22.2%	Screening MRI findings, so same as entry	4 pts were symptomatic at time of referral??? Associations with covariates researched Largest prospective series MRI in CMN
------------------	---	---	-----------------	----------	---	-----------	---	---	--

pt(s) = patient(s), d=day(s), w=week(s), m=month(s), y=year(s), FU=follow-up, BSA=body surface area, CNS= central nervous system
pro=prospective, retro=retrospective, n.r.=not reported

Bijlage 4: Evidencetabel excisie

EVIDENCETABLE: EXCISION; more treatments											
Author, year (Study design)	No. of pts, age of pts; follow-up	Size of CMN (according to classification Krengel 2013)	Localization of CMN	Treatment modality (n=; loss to follow-up)	No. of procedures	Complications	Overall cosmetic result	Deformity	Dyspigmentation / Hairiness	Scarring	Melanoma / Comment
MORE TREATMENT MODALITIES IN ONE STUDY; RESULTS SPECIFIED PER TREATMENT											
Chow-chuen 2011	n=19, 9~47y; FU n.r. (chart review 1993-2011)	medium (n=10) ~large (n=10) 1 not treated	head (all; face, forehead)	serial excision (n=2)	n.r.	n.r.	all pts were satisfied; grafts overall good skin color match	1/19 mild etropion (flap+graft)	2/19 hyperpigmentation of skin grafted area (graft)	1/19 hypertrophic scar (flap+graft); (at least) 3 minor scar revisions (2 graft, 1 flap+graft)	0/19 (FU time unknown) melanoma
				tissue expansion (n=3)							
				skin graft (n=5)							
				flap (n=2)							
				skin graft+flap (n=7)							
Kruk-Jeromin 1999	n=295, 5~36y FU 1~10y	small~large 1. <2cm n=239 2. 2~5cm n=38 3. >5cm n=18 small (n=66) large (n=2) large (n=2) medium (n=9), large (n=8) small (n=173), medium (n=29)	head (n=91), trunk (n=164), extremities (n=40)	surgery	n.r.	n.r.	Result overall*:280/295 good (G), 11/295 satisfactory (S), 4/295 unsatisfactory (U) (the poor results mainly in the larger nevi) G n=63, S n=2, U n=1 G n=2 G n=2 G n=13, S n=3, U n=1 G n=195, S n=6, U n=1	<4 pts deformity	n.r.	11 scars broad and discoloured, <4 pts hypertrophied	0/295; histology resections: no atypic changes/ The authors provide a crosstable of kind of treatment with size, location, results
				Primary closure, 1-step (n=66)							
				Primary closure, serial (n=2)							
				Tissue expansion (n=2)							
				Skin graft (n=17)							
				Flap (n=202, local plasty)							

Merigou 2009	n=108 (started with n=192, 84 lost to FU) Operated n=65 (and n=2 curettage and the rest not operated) FU 8mo~10y (mean 33mo)	26% small, 68% medium, 6% large/giant	Head (35%), trunk (28%), extremities (37%)	Tissue expansion (n=12)	n.r.	3/12 wound dehiscence	Level of satisfaction 10pt VAS** (n=62): Dermatologists: 29 excellent, 28 good, 5 poor; Families: excellent 32, good 24, poor 6; Early age at surgery gave an overall better satisfaction score	2/12 lipoatrophy	4/12 pigment resurgence on scar, 2/12 secondary eruption of nevi	n.r.	No case of malignancy observed/ Questionnaire; Pigmentation around the scar specific for younger age group (>2y), most of this pigment disappeared spontaneously Provide comparison characteristics operated/not operated (operated mostly high risk of malignancy, disfigurement impact of nevus);
				Flap (n=51)		0?		0?	5/51 pigment resurgence on scar		
				Skin graft (n=2)		0?		0?	2/2 homogeneous repigmentation		
Warner 2008	n=40, 0.4~15y (mean 4.8y) FU: n.r. (2y??) (chart review '85~'03) 13 had previous surgery	large~giant 0.5~75% BSA (mean 10%)	n.r.	Overall	22 (55%) needed >1 procedure	Overall: 9/40 needed reoperation due to scar contractures, hypertrophy, hirsutism, pigment changes)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	1/40 died of extracutaneous melanoma; 3 atypia no melanoma
				Primary closure, serial (n=18)		n.r.					
				Tissue expansion + flap (n=10)		7/25 expanders complication, 4 infection (1 necrotizing fasciitis), 1 malposition, 1 flap necrosis, 1 exposed port					
				Skin graft (n=28; 22 split-skin, 8 full); cultured allograft (n=4)		3/28 graft loss, 2 required regrafting; 2/4 graft loss both required regrafting					
* result: good=scars slightly visible, pts satisfied; satisfactory=scars visible, broad an discolored; unsatisfactory=scars hypertrophied or deformation ** VAS satisfaction 0~5 = bad, 6~8 = good, 9~10 = excellent											

Author, year (Study design)	No. of pts, age of pts; follow-up	Size of CMN (according to classification Krengel 2013)	Localization of CMN	Treatment modality (n=; loss to follow-up)	No. of procedures	Complications	Overall cosmetic result	Deformity	Dyspigmentation / Hairiness	Scarring	Melanoma / Comment
MORE TREATMENT MODALITIES IN ONE STUDY; RESULTS NOT SPECIFIED PER TREATMENT											
Bauer 1988	Exclusion, no results only expert opinion										
Bauer 1990a	Exclusion, no results only expert opinion										
Bauer 1990b	Exclusion, no results only expert opinion										
Bauer 2004	Exclusion, no results only expert opinion										
Bauer 2005	Exclusion, no results only expert opinion										
Bellier-Waast 2008 [French]	n=105 (minus n=8 dermabrasion), 75% <age 3y 35% lost to FU chart review 1987~2006	Large~giant 1~50% BSA (mean 4%)	Head (face, scalp 45.6%), trunk (31%); All axial localisation	Tissue expansion (n=86) Flap (n=48) Skin graft (n=7); Integra artificial skin In 41% multiple techniques used;	2~25 operations (mean 5.44x); Tissue expansion 2~6 expansions;	Overall in n=42 complications (infection, hemorrhagia, delayed wound healing, expander related complications etc)	n.r.				n.r./ Questionnaire "psychological issues" >55% of parents felt rejection due to nevus (visible or not); Support is important Children if operated very young no recollection of nevus, if older "many issues";
Corcoran 2005	Exclusion, no results only expert opinion										
Gosain 2001	Exclusion, no results only expert opinion										
Gur 2000	n=66, 2.5~18y (mean 5y); FU 0.5~8y (mean 4.3y)	small~large (n=15 1~3cm, n=28 3~12cm, n=23>12cm)	head (all; face, neck, scalp, forehead)	primary closure, serial tissue expansion skin graft flap	<3cm 1 reconstructive stage, 3~12cm 2 stages, >12 cm >2 stages (3~10, mean of 7)	4/66 early complications (TE-related: 2 infection, 1 extrusion, 1 necrosis of skin flap)	15/66 major late complications (ectropion, contracture scar, hyperpigmentation scar)	4/66 mild to moderate ectropion, 6/66 eyelid deformities, 10/66 persisting dog ears, 2/66 change in level front hair line	Hyperpigmentation: 8/66 in the scar, 5/66 in the skin graft, 1/66 in the expanded flap	4/66 scar contracture, 3/66 stippled scarred skin graft, 1/66 retroauricular keloid, 2/66 wide scars	1/66 died of leptomeningeal melanoma (not cutaneous)
Kinsler 2009	n=301, 0~36.1y (mean 2.9y);	small~giant (40% >20cm PAS or multiple CMN)	Head, trunk, extremities	Excision only (n=94), Complete excision (n=54; 28 grafts, 30	n.r.	28% development of new areas of CMN at edge of	89-90% satisfied, 95% in group with facial CMN; 11~14% in group	n.r.	Treatment significantly reduced chance of increasing CMN	n.r.	4 developed melanoma, 2/4 treated before diagnosis;

	FU 0.3~20y (mean 9.1y)			tissue expansion), dermabrasion+ excision (n=35), dermabrasion/laser only (n=32)		treated area	CMN >20cm PAS felt appearance had worsened.		hairiness over FU period		
Kryger 2008	Exclusion, no results only expert opinion										
Leshem 2005	n=102 2~18y (mean 5.5y) FU ? (chart review 1988-2004)	small~large; 1. 1~3cm n=29, 2. 3~12cm n=41, 3. >12cm n=32	Head (all face)	Serial excision, flaps, grafts (full- thickness)	Group 1+2 1~2 stages, group 3 >2 stages;	Early complications: of 89 expanders: 3 infection, 3 extrusion, 2 necrosis;	"to our satisfaction none of the complications altered the final result"	Minor: - residual dog ears n=11 - change of hairline level n=2 Major: - ectropion n=6 - eyebrow displacement n=1 - alopecia n=1	Minor: - hyperpigmentatio n of a skin graft (n=5) - hyperpigmentatio n of an expanded flap (n=1) Major: - hyperpigmentatio n of scars n=11	Minor: - wide scars n=3 - 'lesion-shaped' scar after serial excision n=2 - retroauricular keloid n=1 Major: - contracture of a medial canthus scar n=3	n.r./ the authors provide an algorithm for the treatment of facial nevi of different sizes (and localizations)
Margulis 2009	Exclusion, data too scarce										
Margulis 2004	Exclusion, no results only expert opinion										
Martinez- Sahuquillo 1997 (French)	Exclusion, no fulltext										
Pirson 2005	Exclusion, no results only expert opinion										
Pitanguy 1981	n=19 (+7 excluded, 1 inoperable, 6 also dermabrasion), 2~40y (median 10.5y) FU 1~21y, median 10y	medium~giant	Head (face, n=13), trunk (n=1), extremities (n=5)	Primary closure, serial (n=4) Skin graft (n=11) Skin graft+ flap (n=4)	1~4 stages, mean of 2	n.r.	all no adverse changes (?); results: 1 excellent, 4 good, 3 acceptable, 1 satisfactory, of 10 unknown	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.

Rasmus- sen 2015	n=9 (excision, in total 35 pts in study, rest curettage), 1y~25.3y, (mean 11.2) FU4mo~30y (mean 11y) (chart review 1981~2010)	Large~giant (1.5~60% BSA; mean 11%)	head, trunk, extremities	Primary closure, serial (n=1)	7/9 needed >1 procedure	4/9 needed unplanned additional surgery (improve cosmesis or solve complication), 2/9 wound dehiscence (1 pt expander removed), 2/9 infection (expander removal)	Cosmetic outcome: 7 satisfying, 1 unsatisfying, 1 unknown	1 pt ectropion	n.r.	1/9 keloidal scar	No atypia or melanoma/ Results rated by 2 surgeons + checked with patient and family satisfaction; If referred in first weeks of life curettage preferred over excision (excision greater complication rate, more procedures needed)
				Tissue expansion + flap (n=5)							
				Skin graft (n=3)							
Rehal 2011	n=36 1~20y, mean 7y FU: ? (chart review 2000~2009)	large~giant 'giant hairy nevi' max diameter <10cm n=23 11~20cm n=5 >20cm 17% n=6	head (face+scalp), trunk (back)	Serial excision (55%), skin graft (fullthickness 33%, split- thickness 14%), tissue expansion (28%)	1 to 5 or more, mean 3.4 times;	5 pts with complications: 2 wound dehiscence, 1 wound infection, one extrusion tissue expander, 1 graft failure that required regrafting;	n.r., expert opinion: choice of procedure: recommended serial excision if lesion can be excised in ≤3 stages (least labor intensive, least risk of complications); if grafting fullthickness grafts preferred because of better aesthetics and function				None malignant changes at pathological examination/
Ruiz- Maldonad o 1992	n=22 (in total 80, also observation or other treatment); FU mean 4.7y (several lost to FU)	(large~) giant	head (22%), trunk (47%), limbs (30%)	"surgery" (multiple step surgery, tissue expansion, skin grafting, palliative surgery)	n.r.	n.r.	Result judged by parents and physicians: Good n=6, fair n=8, poor n=8;	Complications in 16/22: - graft hyperpigmentation n=7 - scarring n=8 - partial recurrence n=1		2 pts malignant melanoma (unclear if they had had surgery y/n)	

EVIDENCETABLE: EXCISION: primary closure											
Author, year (Study design)	No. of pts, age of pts; follow-up	Size of CMN (according to classification Krengel 2013)	Localization of CMN	Treatment modality (n=; loss to follow-up)	No. of procedures	Complications	Overall cosmetic result	Deformity	Dyspigmentation / Hairiness	Scarring	Melanoma/ comments
Chretien-Marquet 1997	n=12 (1 burn scar), 4mo~11y (mean 2.3y) FU 1~2y	large~ giant	trunk (back)	Primary closure (serial excision) (Technique of 'concentric excision' (from periphery to center, way of 'delayed natural expansion'))	9/12 total excision (in not possible); 2/12 one stage (20% dorsal anatomic unit), 6/12 2 stages, 4/12 3 stages	FU uneventful in 8 pts; 1/12 wound dehiscence+ necrosis, no need for blood transfusion (blood loss 40~70ml), 1 pt hospital stay 10d, rest <72h	n.r.	no nervous problems	n.r.	scar widening (n=9): - <4mm (modest, n=3) - 4-7mm (moderate, n=3), - >10mm (significant, n=3)	n.r./ Technique presented
Jain 2008	NO FULLTEXT, ABSTRACT ONLY n=5	medium (5~8cm, mean 6.7cm)	head (face, n=4), extremities (n=1)	Primary closure (serial excision)	50~75% of nevus could be removed in first setting, rest in second;	Breakthrough of sutures in 1/5 (due to excessive tension)	n.r.	no topographical deformities	n.r.	n.r.	n.r.
Hassanein 2015	n=21 mean 4.3y (3mo~15y)	(medium~)large 2.2% ±1.2% BSA	Head/neck (33.3%), trunk (14.3%), extremities 52.4%)	Primary closure (serial excision)	3.5 ±0.7 excisions, spaced 8.2 ±4.3 months apart; Total 72 procedures	Partial suture line dehiscence in 2/72 operations, seroma in 1/72 operations; no wound infection	n.r.	n.r.	n.r.	n.r. (single linear scars)	Removed nevi all histologically benign/ Included pts with ≥3 serial excisions who otherwise could have had tissue expansion or skin grafting
Mollit 1985	Excluded, data too scarce										
Ng 2010	n=5, age n.r. FU n.r.	large~ giant	head (n=3), trunk (n=1), extremities (n=1); all problematic lesions	Primary closure, serial (n=5) (letter about advantage serial over one-stage excision)	2~3 operations per pt	"relatively low rate of complications"	"good cosmetic outcomes"	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Oh 2013	n=82, 6mo~31y FU 6~24mo (mean 10.2mo)	small~medium (8~52mm, mean 17.5mm)	head (face)	Primary closure (technique of 'multidirectional vector excision' after one side incision')	n.r.	Complications not observed (dehiscence, hematoma, infection, skin necrosis)	7 needed reoperation for dog ears (5pt 1 sessions, 2 pts 2 sessions), solved after reoperation	no significant distortion of normal structures	n.r.	"All of the scars were deemed aesthetically reasonable based on POSAS* score" Scars estimated 14% shorter than	n.r./ compared their technique with elliptical incision (shorter scar, less unnecessary skin removed)

										with traditional elliptical excision	
Rothfuss 2009	n=51, 3mo~6y (mean 3y) FU n.r. 8pts lost to FU	Small~large (4mm~120mm max sizes of partial excision)	head (n=10), trunk (n=16), extremities (n=25)	Primary closure (closed by intracutaneous butterfly sutures according to Breuninger)	for complete excision mean 1.7 ± 1.18 operations (1~6)	severe complications did not occur, 3/51 wound dehiscence edges (no necrosis, infections); pain as rated by parents: 82.4% little of very little pain, n=6 in part painful, 1 painful, 1 burdensomely, 1 very burdensomely (after using tumescent anesthesia in many patients)	as rated by parents: 17/51 very good 22/51 good 5/51 satisfactory 3/51 adequate 2/51 deficient (worst result when largest or most procedures needed)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r./ questionnaire sent to parents; many under tumescent anesthesia; with Breuninger technique leaves no scar at stitch canals when at high tension, does not require removal;
Sandsmark 1993	n=6, 3d~6y (most <3mo) FU mean 9y	large~giant	n.r.	Shaving ('tangential excision'); in n=2 also center full thickness excision	n=4 1 stage, n=2 2 stages	no complications during hospital stay; all pts tolerated treatment well; no need for blood transfusion	1/6 less favorable result (treated age 6y), all parents satisfied with cosmetic improvement	n.r. (no deformity?)	Some repigmentation (dark spots or more uniform tan) in all cases after 2~4y; in 2/2 hairy cmn some hair reappeared	n.r. (minimal scarring?? Rapid healing)	1 pt died of leptomeningeal melanoma, no cutaneous malignancy
Feins 1982	EXCLUSION; Data too scarce										

* POSAS 6 items: observer: vascularity, pigmentation, pliability, thickness, surface and relief; patients: pain, itching, colour, pliability, thickness and relief; each item score 1 (normal) ~10 (worst imaginable)

EVIDENCE TABLE: EXCISION: tissue expansion											
Author, year (Study design)	No. of pts, age of pts; follow-up	Size of CMN (according to classification Krengel 2013)	Localization of CMN	Treatment modality (n=; loss to follow-up)	No. of procedures	Complications	Overall cosmetic result	Deformity	Dyspigmentation / Hairiness	Scarring	Melanoma
Allah 2012 (=French)	NO FULLTEXT										
Alfaro 2002	n=11, 11~29y FU n.r.	medium~large 4.5~12cm	extremities	tissue expansion (intra-operative)	1 in all pts	No secondary operations recurred; TE-related complications not mentioned; 4/11 partial wound dehiscence solved conservatively	8/11 good result pts pleased with appearance	n.r.	2 dark pigmentation scars	2/11 hypertrophic scars, 1 became wide scar	n.r./ "intra-operative skin expansion must be done carefully but enough advantages to make useful in selected cases"
Bauer 2001 (they provide algorithm forehead nevi)	n=21, 6mo ~3.5y (median 1y) FU 2~9y (mean 4y)	medium~large	head (forehead + adjacent scalp)	Tissue expansion +flap	Mean of 2.4 expanders per pt, mean 1.5 courses of expansion; all successful: complete excision + replaced by normal skin; (2 pts excluded because of previous procedure or other anomaly)	2/21 infection expander due to exposure	n.r.	5/21 complications unique to expansion forehead: brow elevation, brow ptosis, abnormal hair direction or anterior hair line asymmetry (if necessary subsequent procedure to restore brow symmetry, all successful)	n.r.	n.r.	n.r./ "on forehead skin grafting rarely optimal result; expanded local flaps best aesthetic reconstruction forehead"
Fahmy 2010	n=12, 2~12y (median 6.5y)	large~giant 17~35cm, (median 22cm)	trunk (all abdomen)	Tissue expansion	In total 86 operative procedures (range 4~14, median 7); in total 37 TE's inserted 2~5 per pt	Major complications 7/37 TE's: 1 exposure, 3 TE infection, 3 TE failure; Minor complications 5/35 TE's: 1 hematoma, 2 seroma, 2 partial suture dehiscence	Parents + children scored satisfaction on 10 items, scale 0-3; Overall satisfaction score 23~29/30; 58% good satisfaction, 34% moderate satisfaction, 8% mild satisfaction; item body image scored high (means positive impact),	n.r.	no melanotic changes	2/12 hypertrophic scars, no keloid scars	n.r.

							complications low (means negative impact)				
Nguyen 2014	NO FULLTEXT n=33										
Vaienti 2011	n=8 8mo~9y (mean 4y) FU 4mo~15y (mean 9.5y)	large	head (n=8), all face	Tissue expansion + flap	1~3 expander procedures (mean 2)	all skin flaps survived (no rupture, extrusion, infection or expanders)	n.r.	1 brow ptosis, 1 brow asymmetry (both corrected)	n.r.	n.r.	n.r./ "advantages expanded flap: Better final contour, decreased risk anatomic distortion, lowered risk scar contracture"
Zaal 2009	n=17 4mo~2y FU 1.5~16y (mean 8.7y)	Large(~giant) 2~5% BSA	head (face/scalp, n=17)	Tissue expansion + flap	all nevi excised completely; average 2.2 expanders per pt, overall 38 expanders used	7 pts 8 TE-related complications (18%); 4 exposure, 2 wound infection, 2 leakage (in all cases expanders removed and replaced) Some parents remembered expansion period as psychologically burdensome, but all pleased with cosmetic results, and would recommend it;	Parents pleased with cosmetic result; best cosmetic result occipital and parietal region	5 pts minor reconstruction-related complication: 2 brow elevation, 2 brow ptosis, 1 alopecia; occasionally minor 'bathtub depression', which was resolved at time of evaluation	3 pts mild repigmentation (2~4 on a 10-step scale)	Scarring moderate; (POSAS* 6-items total score (6~60) and overall impression scar (1~10); lowest score is normal skin, highest score worst imaginable; <u>observer</u> : mean 16/60 and 3.7/10; <u>patient</u> : 21/60 and 4.3/10); scar width 4~5mm	No malignant melanoma during follow-up

* POSAS 6 items: observer: vascularity, pigmentation, pliability, thickness, surface and relief; patients: pain, itching, colour, pliability, thickness and relief; each item score 1 (normal) ~10 (worst imaginable); FU=follow-up, TE=tissue expander

EVIDENCE TABLE: EXCISION: skin graft											
Author, year (Study design)	No. of pts, age of pts; follow-up	Size of CMN (according to classification Krengel 2013)	Localization of CMN	Treatment modality (n=; loss to follow-up)	No. of procedures	Complications	Overall cosmetic result	Deformity	Dyspigmentation / Hairiness	Scarring	Melanoma/ Comments
Adler 2009	n=14, 7mo~3y FU 1mo~13y	medium	head (all overlying ear, auricle)	graft + flap	n.r.	n.r.	10/14 successful reconstruction; 3/14 not yet completed reconstruction (result so far without complications); 1/14 complications (deformity+hair)	1/14 deformity helical rim, 1/14 stenosis external auditory meatus	1/14 hairy earlobe after skin graft	1/14 resection of scar	n.r./ only ear involved
Bauer 1993	n=10 (in total n=15 also burn scars), 6mo~15y; FU 6mo ~6.5y	large~giant (expanded grafts 60~700cm ²)	Head (face, n=2), trunk (n=1), extremities (n=7)	graft (expanded full-thickness graft of donor site)	n.r.	1/10 graft loss 9cm ² recipient site, complications donor site negligible (no complications of TE mentioned)	n.r.	n.r.	n.r.	scar revision in 2 pts facial grafts (unclear if in nevi)	n.r./ "expanded fullthickness grafts are an excellent reconstruction option in children"
Coegniet 2007 [French]	n=8 1~9y (mean 2.6y) FU >2y	Large(~giant) (9~300 cm ²)	head (face)	graft (full thickness skin graft+ pressure therapy with mask mean 8.8mo)	1~5 procedures (1~4 grafts per pt)	100% graft take	Aesthetic result on 1~5 scale (1= very good, 5= poor): n=3 scored good (2), n=5 scored average (3)	n.r.	n.r.	Texture on 1~5 scale (1= very good, 5= poor (hypertrophic)): N=4 scored very good (1), n=4 scored good (2); Period until scar maturing 8~14mo	n.r./ "the pressure therapy with mask gives a good result on the scar"
Gallico 1989	n=8 9mo~12y (median 11mo) FU 14~56mo (mean 27mo)	Giant (21~25% BSA)	trunk, extremities	Graft (cultured epithelial autografts (after excising lesion to fascia), in 7 also split-thickness grafts)	17 procedures in 8 pts	Mean graft take at 1w: cultured epithelial autografts 68% (20~93%), split-thickness 84%; Take in 4/17 good, in 5/17 poor, in 3/17 initial take good later open wounds, in 2 graft destruction	Portion of nevus excised per session: 3~10.6% BSA (mean 6.9% BSA); Graft covered area reduced to <50% of original area	n.r.	1/8 mottled pigmentation of grafts (histologically melanocytic hyperplasia, not repigmentation)	Mature wounds equally scarred, cultured vs split-skin; Split-skin more prone for hypertrophic rim not seen with cultured graft	n.r.

						due to infection; in 2 Pseud. Aeruginosa, in 10 regrafting was required; mean operative blood loss 139ml, 2 needed transfusion; 2 pts families declined further grafting because of concerns with operative risk and healed graft appearance					
Kumagai 1998	n=5, 2~7y (mean 4y) FU mean 2y	Giant 10~25% BSA (mean 26%)	trunk, extremities	graft (allografted skin parents + autologous cultured epithelium) Excision with preserving adipose tissue	6 operations on 5 pts	allografted skin take almost complete; cultured autografts take well in 4 operations, did not take in 2 (later regrafted with conventional skin graft)	1 good, 3 fair, 2 poor (in 6 operations, in 1 pt good+poor)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Schiestl 2010	n=12 7mo~11y (mean 3.8y) FU 6mo~4y (mean 2.2y)	Large~giant 1~12% BSA (mean 4.2%)	head (face, n=3), trunk (n=6), extremities (n=3)	graft (Integra + split-thickness) Excision down to fascia	n.r.	8/12 primarily successful (take of both 95~100%); 4/12 complications: partial or complete removal of Integra necessary (3 infection, 1 nonintegration); Final take 95~100% in 11 pts, in 1 only 30%	cosmetic and functional outcome* (graded related to results other techniques): excellent in 58%, good in 25%, fair in 17%	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Soejima 1997	n=6 2~46y FU 9mo~2.2y	giant	trunk, extremities	Graft (artificial dermis Pelnac + split-thickness graft mainly from scalp)	2/6 1 stage, 4/6 3 stages, 1 pt still being treated	Epithelization <1 wk, Secondary graft take 100%; pts hardly complained of pain at donor site	n.r.	n.r.	no alopecia at donor site	no hypertrophic scars at donor site	n.r.

Sood 2009	n=9 (in total 29 pts, 20 burns) age n.r. (children) FU mean 14y	giant	n.r.	graft (cultured epithelial autografts)	10~46 CEA grafts used (mean 20.9)	Take rate 66% (13~95%); In 6/9 pts final take 80%, in 5 >80%; 1/9 postoperative pneumonia (prolonged intubation), 2 pts urinary tract infections;	n.r.	n.r.	n.r.	Scar contracture 2/9 pts (1 requiring surgical release), 'resulting scars aesthetically acceptable'	all pts survived procedure, no mention of melanoma)/ with cultured graft less no. of procedures needed, problems with TE and autografting prevented; but difficult technique, costs high
----------------------	---	-------	------	---	--------------------------------------	--	------	------	------	---	---

* cosmetic outcome: Functional and cosmetic outcome was rated with a qualitative grading system we created for this study: grade 3 'excellent' = comparable to average results after successful skin expansion or cutaneous/fasciocutaneous flaps; grade 2 'good' = comparable to results after fullthickness skin grafting/flap techniques; grade 1 'fair' = comparable to average results after STSG or cultured epithelial autografts

Bijlage 5: GRADE-tabel en evidencietabel dermabrasie en curettage

Dermabrasion for Congenital Nevi (2 studies, 342 patients)^{1,2}

Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Physician global assessment result 3-grade scale: poor to moderate, good, excellent follow up: range 1 years to 6 years	Poor/moderate 16.7% (2/12), good 83.3% (10/12), excellent 0.0% (0/0); In 2 no stable/good pigmentation, these 2 and an additional 4 further treatment;	12 (1 observational study) ¹	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Clearing of pigmentation lightening 3-grade scale: poor to moderate (<50%), good (50-75%), excellent (>75%) follow up: range 1 years to 6 years	Poor/moderate 36.5% (80/219), good 29.7% (65/219), excellent 33.8% (74/219), n=111 patients lost to follow-up;	330 (1 observational study) ²	⊕○○○ VERY LOW ^a
Decrease hair growth dichotomous: yes/no	- not assessed in any study;	-	-
Repigmentation dichotomous: yes/no	62.6% (214/342) at least some repigmentation, n=111 lost to follow-up; Bohn repigmentation 2/12 which required additional surgery, rest good and stable. Rompel only 7 no repigmentation, rest 20~100%. Much loss to follow-up in Rompel;	342 (2 observational studies) ^{1,2}	⊕○○○ VERY LOW ^a
Dyspigmentation (hypo-, hyperpigmentation) dichotomous: yes/no	- not assessed in any study	-	-
Scarring (hypertrophic) dichotomous: yes/no follow up: range 1 years to 16 years	9.4% (32/342) hypertrophic scarring, n=111 lost to follow-up; In Rompel scarring 32/219 nevi, in Bohn no scarring (0/12);	342 (2 observational studies) ^{1,2}	⊕○○○ VERY LOW ^a
Complications related to the procedure dichotomous: yes/no	6.1% (21/342) complications, n=111 lost to follow-up; In Rompel 13 wound infection, 6 blood transfusion, 1 postoperative bleeding. In Bohn 1 patient wound infection	342 (2 observational studies) ^{1,2}	⊕○○○ VERY LOW ^a
Patient satisfaction	- not assessed in any study;	-	-
Histologic atypia dichotomous: yes/no	- not assessed in any study	-	-
Clinical cutaneous malignancy dichotomous: yes/no follow up: range ~16 years	0.3% (1/342), n=111 lost to follow-up; In Bohn 1 'minimal deviation melanoma', 1 'pseudomelanoma'. In Rompel none.	342 (2 observational studies) ^{1,2}	⊕○○○ VERY LOW ^a

1. Bohn 2000 (n=12), 2. Rompel 1997 (n=342, 111 lost to follow-up); **a.** case serie(s) of low quality (risk of bias) **b.** small sample size (imprecision)

Curettage for Congenital Nevi (7 studies, 100 patients)³⁻⁹

Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Physician global assessment result 3-grade scale: poor/moderate, good, excellent follow up: range 3 months to 30 years	Poor/moderate 23.0% (14/61), 73.8% (45/61) good, 0.0% (0/61) excellent 0.0% (0/61), not reported in 2 patients;	61 (4 observational studies) 3,5,7,8	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3,4}
Clearing of pigmentation lightening 3-grade scale: poor to moderate (<50%), good (50-75%), excellent (>75%) follow up: range 1 months to 10 years	Poor/moderate 8.6% (5/58), good 29.3% (17/58), excellent 60.3% (35/58), not reported in 2 patients;	58 (3 observational studies) 4,5,6	⊕○○○ VERY LOW ^{2,4}
Decrease hair growth dichotomous: yes/no follow up: range 1 months to 10 years	40.8% (20/49) hypertrichosis, 2 patients lost to follow-up;	49 (4 observational studies) 4,6,7,9	⊕○○○ VERY LOW ^{2,4}
Repigmentation dichotomous: yes/no follow up: range 1 months to 30 years	67.8% (59/87) some degree of repigmentation, 2 patients lost to follow-up; Severe repigmentation in 13	87 (6 observational studies) 3,4,5,7,8,9	⊕○○○ VERY LOW ^{2,4}
Dyspigmentation (hyper-, hypopigmentation) dichotomous: yes/no	- not assessed in any study		
Scarring (hypertrophic) dichotomous: yes/no follow up: range 1 months to 30 years	9.6% (9/94) hypertrophic scarring, 2 patients lost to follow-up; De Raeve et al. report minimal scarring in the remaining 14/16 patients, Zaal 'moderate' scarring overall according to POSAS scar scale (mainly due to pigmentation), and Michel et al. in the majority of patients abnormal skin texture;	94 (6 observational studies) ^{4,5,6,7,8,9}	⊕○○○ VERY LOW ^{2,4}
Complications related to the procedure dichotomous: yes/no	10.6% (10/94) complications, 2 patients lost to follow-up; Wound infection in 7, in Rasmussen 3 severe itching and vulnerable skin (which required further therapy).	94 (6 observational studies) 4,5,6,7,8,9	⊕○○○ VERY LOW ^{2,4}
Patient satisfaction dichotomous: yes/no follow up: range 1 months to 30 years	93.4% (57/61) patients/parents satisfied with result, not reported in 1 patient; In Gatibelza (n=29) only initial satisfaction	61 (3 observational studies) 4,5,8	⊕○○○ VERY LOW ^{2,4}
Histologic atypia dichotomous: yes/no	0.0% (0/19) atypic cells in nevus biopsies, in 5 patients not biopsied;	19 (2 observational studies) 4,11	⊕○○○ VERY LOW ^{2,4}
Clinical cutaneous malignancy dichotomous: yes/no follow up: range 3 months to 30 years	0.0% (0/78) malignant melanoma, 2 patients lost to follow-up;	78 (5 observational studies) 5,6,7,8,9	⊕○○○ VERY LOW ^{2,4}

3. De Mey 1992 (n=6), 4. De Raeve 2002 (n=16), 5. Gatibelza 2013 (n=29), 6. Michel 2000 (n=13), 7. Moss 1987 (n=10), 8. Rasmussen 2013 (n=16), 9. Zaal 2008 (n=10, 2 lost to follow-up);

a. case serie(s) of low quality (risk of bias), b. small sample size (imprecision), c. no objective outcome measurement (risk of bias)

EVIDENCE TABLE: DERMABRASION									
Author, year (Study design)	No. of patients, Age; Treatment modality	Main patient characteristics	No. of treatments; Mean follow-up (range)	Assessment of clinical result by study authors (for outcomes 1 and 2)	1. Physician global assessment (poor/moderate, good, excellent) 2. Clearing of pigmentation (poor/moderate <50%, good 50-75%, excellent >75%)	3. Decrease hair growth 4. Repigmentation	5. Dyspigmentation (hyper-/hypopigm.) 6. (Hypertrophic) scarring, skin texture	7. Complications related to procedure 8. Patient satisfaction	9. Histologic atypia, malignancy 10. Clinical atypia, cutaneous melanoma
Bohn, 2000 CS	n=12; age 1~5 weeks Dermabrasion, motor-driven instrument; depth of dermabrasion controlled by speed of the fraise and pressure against the skin;	large~giant CMN (>5% BSA); head (n=6), trunk (n=3), extremities (n=3)	In n=11 1 treatment, in a pt 2 nd stage because inadequate result; Mean FU 7y(1~16y)	"in 10 pts good and stable reduction of the hyper-pigmentation"; "in 4 pts further operations were required to improve cosmetic result after reduction of hyperpigmentation primarily (and although satisfied)"	1. poor/moderate (n=2), good (n=10), excellent (n=0); although 6 pts reoperated 2. n.a.	3. reduced hair density nevi scalp area, 3 pts nevus-associated hypertrichosis; 4. n=2	5. n.a. 6. n=0 (no keloids or hypertrophic scarring)	7. n=1 (wound infection, no serious complications) 8. n.a. (in the end n=11 pts satisfactory result?)	9. n.a. 10. n=1 minimal deviation melanoma after 7y; and 1 pt with pseudomelanoma;
Pirson 2005 CS	EXCLUSION Results dermabrasion or curettage not specified								
Rompel 1997 CS	n=215 pts, 219 nevi (a total of 326 pts treated, rest lost to FU??!); age <1mo~>5y; Dermabrasion, motor-driven instrument; depth of dermabrasion controlled by speed of the fraise and pressure against the skin;	Small~giant CMN (S <1.5cm n=12 M 1.5~10cm n=116 L 10~20cm n=43 G >20cm n=48) Head (31.5%), Trunk (47.5%), Extremities (21.0%)	Single dermabrasion n=161 (73.5%), multi-step dermabrasion n=58 (26.5%); In 25 pts combined with excision (!) Median FU 24mo	"degree of postoperative pigmentation clinically assessed in comparison with preoperative status with the aid of complete photographic documentation"	1. n.a. 2. poor/moderate n=80, good n=65, excellent n=74; Results depended mainly on <u>size</u> of CMN and <u>age</u> at time of operation: best results large of giant CMN in newborn period;	3. n.a. 4. repigmentation leads to %pigmentation in OM1 (as if initial clearing was 100%?): repigmentation of: 0% n=7 20% n=67 40% n=40 60% n=25 80% n=36 100% n=44	5. n.a. 6. n=32 hypertrophic scars in part of operation field, result nevertheless satisfactory; no keloids	7. n=20 (wound infection n=13, blood transfusion n=6, postoperative bleeding n=1; additionally 23 pts with fever without signs of infection 8..n.a.	9. n.a. 10. no postoperative development of melanoma

CS=case series, pt(s)=patient(s), y=year(s), mo=month(s), d=day(s), n.a.=not assessed in this study, n.s.=not specified per laser, n.r.=not reported, FU=follow-up

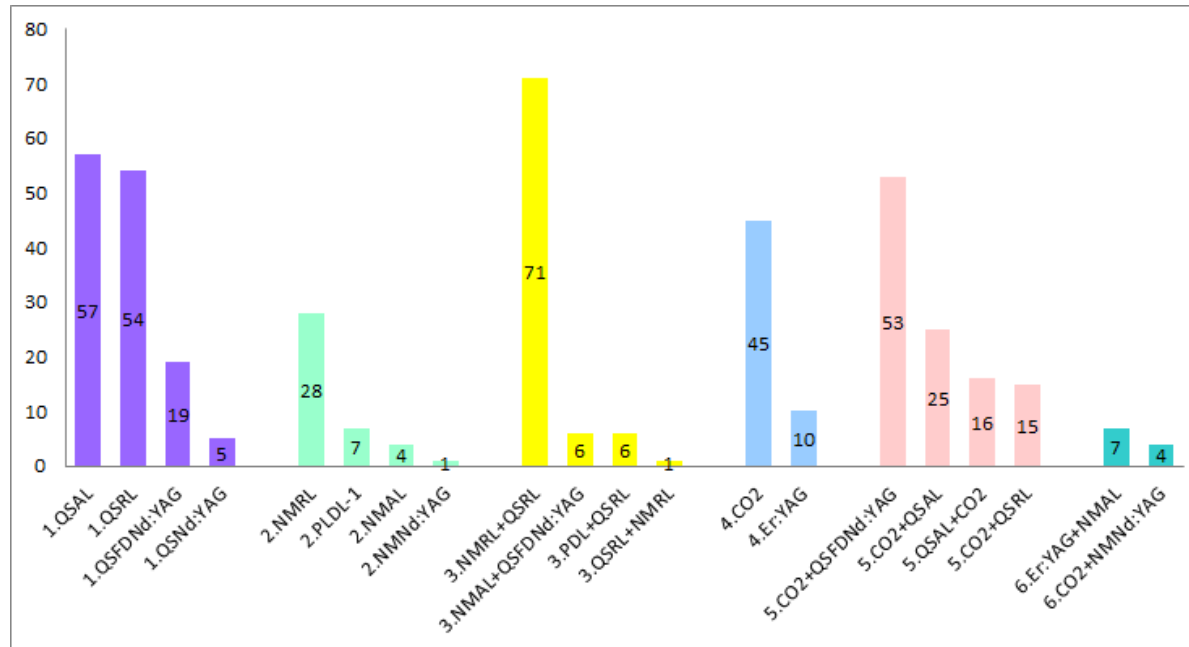
EVIDENCE TABLE: CURETTAGE									
Author, year (Study design)	No. of patients, Age; Treatment modality	Main patient characteristics	No. of treatments; Mean follow-up (range)	Assessment of clinical result by study authors (for outcomes 1 and 2)	1. Physician global assessment (poor/moderate, good, excellent) 2. Clearing of pigmentation (poor/moderate <50%, good 50-75%, excellent >75%)	3. Decrease hair growth 4. Repigmentation	5. Dyspigmentation (hyper-/hypopigm.) 6. (Hypertrophic) scarring, skin texture	7. Complications related to procedure 8. Patient satisfaction	9. Histologic atypia, malignancy 10. Clinical atypia, cutaneous melanoma
Casanova 1998 CS	EXCLUSION Same patients also presented in Gatibelza								
DeMey 1992 CS	n=6 newborns curettage	giant CMN (?) localization n.r.	no. of treatments n.r. FU ~2y (??)	"results satisfactory in .. pts, repigmentation in ..." "cosmetic results curettage better than obtained with other techniques"	1. poor/moderate n=1, good n=5, excellent n=0 2. n.a.	3. n.a. 4. n=1 repigmentation after 2 mo	5. n.a. 6. n.a.	7. n.a. 8. n.a.	9. biopsies at 3mo postoperative no malignant characteristics 10. n.a.
De Raeve 2006 CS	EXCLUSION No end of treatment results								
De Raeve, 2002 CS	n=16 neonates (first weeks of life) curettage; scraped with sharp curtte from center to periphery of nevus	large~giant CMN head (n=3), trunk (n=7), extremities (n=6)	All 1-stage FU 0-10y? (report (10-year experience)	Pigmentation rated as none (n=7), mild (n=6), moderate (n=3), notable (n=0), very notable (n=0; before all very notable)	1. n.a. 2. poor/moderate n=0, good n=9, excellent n=7 Functional results are excellent and cosmetic outcome is favorable (immediate results impressive), the reduction in pigmentation is satisfactory	3. postoperative hypertrichosis in 8/16 pts, developed starting age 1y 4. n=14 (slight repigmentation after 1y, more notable in pts with hypertrichosis in which there was no hair growth; in 2 cases no repigmentation)	5. n.a. 6. n=2 hypertrophic scarring (rest minimal scarring)	7. n=2 (wound infections); no major complications, all tolerated treatment well, wounds healed quickly 8. n=16 satisfied (pts and parents were pleased with cosmetic result)	9. n.a. 10. n.a.
Gatibelza 2013 CS	n=29 1~7w after birth Also surgical excision nodules in n=4	Giant or medium~large on anatomical difficult site ?? not mentioned in Gatibelza only in Casanova 1998) Head (n=10), Trunk (n=14), Extremities (n=5)	average 1.8 procedures (1~5) FU mean 2.7y	"satisfaction chirurgien; good means acceptable dyschromia, mediocre major dyschromia" "eclairissement de leur lesion qui a été d'intensité variable: 18 nets, six moyens, quatre mediocres"	1. poor/moderate n=7, good n=21, excellent n=0, n.r. n=1 2. poor/moderate n=4, good n=6, excellent n=18, n.r. n=1 In 6 pts after curettage further excision of CMN	3. 4. n=27 repigmentation, in n=23 parial, in n=4 serious, in n=1 no repigmentation, in n=1 n.r. Repigmentation more in pts with hypertrichosis	5. n.a. 6. n=1 hypertrophic scar (curettage too deep)	7. n=1 (1 wound infection, no blood transfusions) 8. initial parent satisfaction 100%	9. n.a. 10. n=0 (no malignant melanoma)

Michel 2000	n=13 age 1~3 weeks	large~giant CMN (3~30% BSA)	In n=11 1 treatment, in 2 pts 2 and 3 treatments with 4d intervals; FU n.r.(several months??)	"l'clairissement obtenu"	1. n.a. 2. poor/moderate n=1, good n=2, excellent n=10, n.r. n=1	3. secondary hypertrichosis in n=5 4. n.a.	5. n.a. 6. n=4 hypertrophic/atrophic scarring, in majority abnormal skin texture	7. wound infection n=2, ferriprive anemia n=1, almost all albumine transfusion, n=1 hemorrhagic tissue therefore globuline transfusion; postoperative pain is intense 8. n.a.	9. biopsy n=8 no atypic cells/malignancy 10. no melanoma reported
CS	curette 8mm diameter, from center to periphery along cleavage plane; in 1 pt also nodules excised; in 6 pts CO2 laser of zones resistant to curettage and satellites	head (n=3), trunk (n=11), extremities (n=4)							
Moss 1987	n=10 age 2w~4mo	Medium~giant (??) (n=6 garment type, rest smaller average 3.7cm2) Localization n.r.	In n=7 1 session, in n=3 2,4 and 5 procedures respectively FU 3mo~5y	"acceptable appearance in ... pts, in .. cases result poor and unsatisfactory"	1. poor/moderate n=3, good n=7, excellent n=0 2. n.a.	3. 2 pts have abnormal hair growth 4. n=3 repigmentation, further surgical treatments needed	5. n.a. 6. n=1 hypertrophic scarring	7. n=1 wound infection 8. n.a.	9. n.a. 10. n=0, 1 pt unclassifiable tumour
CS	sharp curette scraped center to peripheries, up to 25% BSA treated without requiring blood transfusion (minimal bleeding)								
Pirson 2005	EXCLUSION Results dermabrasion or curettage not specified								
CS									
Rasmus- sen, 2013	n=16 age mean 27d (10~66d)	large~giant CMN (>1/2% BSA) Localization n.s. for curettage (in overall study all localizations)	All 1 treatment with curettage; in 1 pt planned additional surgery, in 4 pts unplanned to improve cosmesis or as treatment of complication; Mean FU 11y (4mo~30y)	Satisfaction rated by plastic surgeons, pts and pts families: satisfying (n=12), unsatisfying (n=3) or unknown	1. poor/moderate (n=3), good (n=12), excellent (n=0??), n.r. in n=1; 2. n.a.	3. n.a. 4. n=6; in 2 to an extent where further excision was performed, in 4 left alone	5. n.a. 6. n=0 keloidal scar	7. n=4 complications, 1 wound infection, 3 severe itching and vulnerable skin (2 needed excision+graft, 1 pressure garments); 8. result satisfactory in n=12, unsatisfactory n=3, not reported n=1	9. n.a. 10. no melanoma (checked with Danish National Cancer Registry)
CS	curettage								
Zaal 2008	n=10 (2 lost to FU >> n=8) 1~4w after birth	large~giant CMN trunk (n=5), extremities (n=1), trunk+extr (n=2)	1 or 2 sessions FU mean 5.6y (2.3~9.5y)	- "except for the patient without repigmentation all other patients underwent additional surgery because it wasn't possible to perform satisfactory complete curettage at the borders"	1. n.a. 2. n.a.	3. n=5 hair growth returned 4. n=8 repigmentation (n=4 severe, n=2 moderate, n=2 mild), after a mean of 3mo.	5. n.a. 6. n=1 hypertrophic scar (after infection), rest good pliable and soft scars; rating with POSAS 'moderate' scar (mainly due to pigmentation), judgements parents/physicians comparable	7. n=0 (none needed blood transfusions), 1 infection??; ("all parents agreed postop. period very difficult and must not be underestimated") 8. n.a.	9. n.a. 10. n=0 (none developed malignant melanoma or non- melanomatous malignant tumor during follow-up)
CS	Curettage, per sessions max 15% BSA, if mainly at borders complete curettage could not be performed lesional periphery further excised;								

CS=case series, pt(s)=patient(s), y=year(s), mo=month(s), d=day(s), n.a.=not assessed in this study, n.s.=not specified per laser, n.r.=not reported, FU=follow-up;

* POSAS 6 items: observer: vascularity, pigmentation, pliability, thickness, surface and relief; patients: pain, itching, colour, pliability, thickness and relief; each item score 1 (normal) ~10 (worst imaginable);

Bijlage 6: toelichting lasermodaliteiten



Aantal patiënten per type lasertherapie toegepast in studies over lasertherapie bij CMN, gegroepeerd per laser categorie: 1. QS lasers (n=135), 2. NM lasers (n=40), 3. NM+QS lasers (n=84), 4. Ablatieve lasers (n=55), 5. Ablatieve+QS lasers (n=109), 6. Ablatieve+NM lasers (n=11)

Bijlage 7: GRADE-tabel lasertherapie

Q-switched laser for Congenital Nevi (8 studies, 125 patients)¹⁻⁸

Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Physician global assessment result 3-grade scale: poor to moderate, good, excellent follow up: range 6 months~16 years	Poor/moderate 66.7% (18/27), good 7.4% (2/27), excellent 18.5% (5/27), in 2 patients not reported; Kishi with short follow-up good and excellent results (7/9), Minakawa with very long follow-up only poor results (18/18);	27 (2 observational studies) ^{4,5}	⊕○○○ VERY LOW ^{a-d}
Clearing of pigmentation lightening 3-grade scale: poor to moderate (<50%), good (50-75%), excellent (>75%) follow up: range 0 months~9 months	Poor/moderate 7.3% (3/41), good 43.9% (n=18/41), excellent 43.9% (18/41), 2 patients lost to follow-up;	41 (2 observational studies) ^{2,8}	⊕○○○ VERY LOW ^d
Decrease hair growth	- not assessed in any study	-	-
Repigmentation dichotomous: yes/no follow up: range 0 months~16 years	50.6% (41/81) at least some repigmentation, 8 patients lost to follow-up; Minakawa severe repigmentation in 6/18 (33.3%) patients, Sohn and Waldorf partial repigmentation in 13/13 (100%) and 11/18 (61.1%) respectively but in Waldorf 6 patients lost to follow-up. Kishi (n=9) on short term severe repigmentation in 1 (11.1%) slight in 2 (22.2%) and after 1 year very slight in all patients (100.0%). August repigmentation in 2/23 (8.7%) but degree not mentioned.	81 (5 observational studies) ^{2,4,5,7,8}	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d}
Dyspigmentation (hypo-, hyperpigmentation) dichotomous: yes/no follow up: range 0 months~16 years	1.4% (1/71) dyspigmentation, 8 patients lost to follow-up; This patient had partial hypopigmentation (Minakawa), Waldorf reports only transient hypopigmentation in darker skinned patients, Al-Hadithy, August and Kishi report absence of dyspigmentation.	71 (5 observational studies) ^{1,2,4,5,8}	⊕○○○ VERY LOW ^d
Scarring (hypertrophic) dichotomous: yes/no follow up: range 0 months~16 years	0.0% (0/71) scarring (hypertrophic), 8 patients lost to follow-up; All 5 studies report no hypertrophic scarring, Kishi (n=9) minimal change in skin texture in 6 patients (grade 1 on a 1-3 scale), Minakawa (n=18) and Waldorf (n=18) skin texture unchanged	71 (5 observational studies) ^{1,2,4,5,8}	⊕○○○ VERY LOW ^d
Complications related to the procedure dichotomous: yes/no	0.0% (0/18) complications reported ("all patients tolerated procedure well")	18 (1 observational study) ⁸	⊕○○○ VERY LOW ^d
Patient satisfaction	- not assessed in any study	-	-
Histologic atypia dichotomous: yes/no follow up: range 0 months~42 months	0.0% (0/3) atypia reported in nevus biopsies, all non-suspicious, 24 patients not biopsied (no indication in Kishi or patients not willing in Waldorf)	27 (2 observational studies) ^{4,8}	⊕○○○ VERY LOW ^{d,e}

Q-switched laser for Congenital Nevi (8 studies, 125 patients)¹⁻⁸

Outcomes	Impact	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Clinical cutaneous malignancy dichotomous: yes/no follow up: mean 8 years	0.0% (0/3) with cutaneous melanoma (checked with national database), no pseudomelanoma observed	3 (1 observational study) ¹	⊕○○○ VERY LOW ^d

1. Al-Hadithy 2012 (n=3); 2. August 2011 (n=23, 2 lost to follow-up); 3. Kim 2005 (n=37); 4. Kishi 2009 (n=9); 5. Minakawa 2011 (n=18); 6. Park 2001 (n=4); 7. Sohn 2004 (n=13); 8. Waldorf 1996 (n=18, 6 lost to follow-up after final evaluation at last treatment); a. No objective outcome measurement (risk of bias); b. In Minakawa one case is further described this patient received also 5 treatments of NMRL, therefore unclear if all patients are treated with QRL alone (risk of bias); c. Results varied largely between studies due to large spread in follow-up time (inconsistency); d. Small sample size (imprecision); e. Large selection bias (risk of bias)

Normal mode (pigment-specific) laser for Congenital Nevi (3 studies, 10 patients)⁹⁻¹¹

Outcomes	Impact	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Physician global assessment	- not assessed in any study	-	-
Clearing of pigmentation lightening 3-grade scale: poor to moderate (<50%), good (50-75%), excellent (>75%) follow up: range 3 months~2.5 years	Poor/moderate 0.0% (0/5), good 40.0% (2/5), excellent 40.0% (2/5) , 1 patient lost to follow-up	5 (2 observational studies) ^{9,10}	⊕○○○ VERY LOW ^a
Decrease hair growth	- not assessed in any study	-	-
Repigmentation dichotomous: yes/no follow up: range 3 months~2.5 years	0.0% (0/5) repigmentation, 1 patient lost to follow-up	5 (2 observational studies) ^{9,10}	⊕○○○ VERY LOW ^a
Dyspigmentation (hypo-, hyperpigmentation) dichotomous: yes/no follow up: range 3 months~2.5 years	0.0% (0/5) dyspigmentation, 1 patient lost to follow-up	5 (2 observational studies) ^{9,10}	⊕○○○ VERY LOW ^a
Scarring (hypertrophic) dichotomous: yes/no follow up: range 3 months~2.5 years	0.0% (0/5) hypertrophic scarring, 1 patient lost to follow-up;	5 (2 observational studies) ^{9,10}	⊕○○○ VERY LOW ^a
Complications related to the procedure	- not assessed in any study	-	-

Normal mode (pigment-specific) laser for Congenital Nevus (3 studies, 10 patients)⁹⁻¹¹

Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Patient satisfaction	- not assessed in any study	-	-
Histologic atypia dichotomous: yes/no follow up: range 3.3 years~8.8 years	0.0% (0/5) atypia reported in nevus biopsies, all non-suspicious	5 (1 observational study) ¹¹	⊕○○○ VERY LOW ^a
Clinical cutaneous malignancy	- not assessed in any study	-	-

9. August 2011 (n=1); 10. Downs 2004 (n=4, 1 lost to follow-up); 11. Imayama 1999 (n=5); a. Small sample size (imprecision)

Combination of QS and NM pigment-specific laser for Congenital Nevus (5 studies, 65 patients)¹²⁻¹⁶

Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Physician global assessment	- not assessed in any study	-	-
Clearing of pigmentation lightening 3-grade scale: poor to moderate (<50%), good (50-75%), excellent (>75%) follow up: range 6 months~2.5 years	Poor/moderate 10.9% (5/46), good 30.4% (14/46), excellent 56.5% (26/46), 1 patient lost to follow-up;	46 (3 observational studies) ^{12,13,16}	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Decrease hair growth dichotomous: yes/no follow up: range 1 years~2.5 years	83.3% (5/6) sustained hair loss of 50-100%, 1 patient lost to follow-up;	6 (1 observational study) ¹²	⊕○○○ VERY LOW ^b
Repigmentation dichotomous: yes/no follow up: range 6 months~2.5 years	53.8% (14/26) repigmentation, 1 patient lost to follow-up; Helsing (n=14) in all patients after several months, Downs (n=6) and Funayama (n=6) no repigmentation	26 (3 observational studies) ^{12,13,14}	⊕○○○ VERY LOW ^{a - d}

Combination of QS and NM pigment-specific laser for Congenital Nevi (5 studies, 65 patients)¹²⁻¹⁶

Outcomes	Impact	Ne of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Dyspigmentation (hypo-, hyperpigmentation) dichotomous: yes/no follow up: 6 months	42.5% (17/40) dyspigmentation; 20.0% (8/40) hypopigmentation , 22.5% (9/40) hyperpigmentation ; Funayama 2 had slight hypopigmentation (33.3%), Kono 6/34 patients with hypo- and 9/34 with hyperpigmentation (44.1% dyspigmentation)	40 (2 observational studies) ^{13,16}	⊕○○○ VERY LOW ^{a, b}
Scarring (hypertrophic), skin texture dichotomous: yes/no follow up: range 6 months~2.5 years	2.2% (1/46) hypertrophic scarring, 1 patient lost to follow-up; Downs (n=6) 1 patient with hypertrophic scarring at edge of lesion (16.7%), Funayama and Kono no hypertrophic scarring but abnormal skin texture of varying degrees / texture changes in 6/6 and 5/34 patients.	46 (3 observational studies) ^{12,13,16}	⊕○○○ VERY LOW ^b
Complications related to the procedure dichotomous: yes/no	0.0% (0/34) complications reported	34 (1 observational study) ¹⁶	⊕○○○ VERY LOW ^b
Patient satisfaction dichotomous: yes/no follow up: range 0 months~21 months	30.0% (6/20) satisfied , 70.0% (14/20) not satisfied ; Funayama (n=6) all were satisfied with the outcome, Helsing (n=14) result was not satisfactory in any patient as judged by the patient or parent	20 (2 observational studies) ^{13,14}	⊕○○○ VERY LOW ^{a - e}
Histologic atypia dichotomous: yes/no follow up: range 3 months~5.3 years	0.0% (0/40) atypia reported in nevus biopsies (all non-suspicious), 5 patients not biopsied; In Funayama 1 patient with 20 treatments subsequently biopsied, In Imayama all 5 patients biopsied after mean of 3.9 years, in Kono all 34 biopsied short term (3 months) and 9 nevi after 6~38 months	45 (3 observational studies) ^{13,15,16}	⊕○○○ VERY LOW ^b
Clinical cutaneous malignancy dichotomous: yes/no follow up: 6 months	0.0% (0/6) malignant transformation observed;	6 (1 observational study) ¹³	⊕○○○ VERY LOW ^b
12. Downs 2004 (n=6, 1 lost to follow-up); 13. Funayama 2012 (n=6); 14. Helsing 2006 (n=14); 15. Imayama 1999 (n=5); 16. Kono 2005 (n=34); ; a. In Funayama 1 patient partially treated with ablative laser (one time) b. Small sample size (imprecision); c. Results varied largely between studies due to spread in follow-up time (inconsistency); d. In Helsing 2 patients treated with only NM pigment-specific laser (deviation from protocol); e. No objective outcome measurement (risk of bias);			

Ablative laser for Congenital Nevi (6 studies, 55 patients)¹⁷⁻²²

Outcomes	Impact	Ne of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Physician global assessment result 3-grade scale: poor to moderate, good, excellent follow up: range 3 months~15 years	Poor/moderate 21.4% (3/14), good 42.9% (6/14), excellent 35.7% (5/14);	14 (2 observational studies) ^{17,21}	⊕○○○ VERY LOW ^{a, b}

Ablative laser for Congenital Nevi (6 studies, 55 patients)¹⁷⁻²²

Outcomes	Impact	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Clearing of pigmentation lightening 3-grade scale: poor to moderate (<50%), good (50-75%), excellent (>75%) follow up: range 3 months~6 months ¹⁷	Poor/moderate 6.7% (1/15), good 20.0% (3/15), excellent 60.0% (9/15) , 2 patients lost to follow-up;	15 (2 observational studies) ^{18,20}	⊕○○○ VERY LOW ^b
Decrease hair growth dichotomous: yes/no follow up: not reported	20.0% (1/5) "result on pilosity"; Unclear how much decrease and if all nevi were hairy before but they probably were.	5 (1 observational study) ²⁰	⊕○○○ VERY LOW ^b
Repigmentation dichotomous: yes/no follow up: range 3 months~5 years	21.7% (10/46) at least some repigmentation, 4 patients lost to follow-up; Ostertag (n=10) 2 patients serious repigmentation and 6 little, August (n=10) and Michel (n=5) both 1 patient with repigmentation (degree not reported), Horner (n=12) and Reynolds (n=9) both 0 patients	46 (5 observational studies) ¹⁸⁻²²	⊕○○○ VERY LOW ^b
Dyspigmentation (hypo-, hyperpigmentation) assessed with: dichotomous: yes/no follow up: range 5 years~15 years	0.0% (0/9) dyspigmentation	9 (1 observational study) ¹⁷	⊕○○○ VERY LOW ^b
Scarring (hypertrophic), skin texture dichotomous: yes/no follow up: range 3 months~15 years	25.0% (9/36) persistent hypertrophic scarring, additionally in 2 patients hypertrophic scarring resolved with treatment; Horner 6/12 (50.0%) patients with hypertrophic scarring of varying degrees, Michel (n=5) hypertrophic scarring in 1 (20.0%) and none in the remaining 4, Ostertag 2/10 (20.0%) some hypertrophic scarring and skin atrophy, Al-Hadithy (n=9) transient hypertrophic scarring in 2 (resolved within 6 months with silicone dressings or steroid injection)	36 (4 observational studies) ^{17,19-21}	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}
Complications related to the procedure dichotomous: yes/no	3.7% (1/27) major complications, 14.8% (4/27) minor complications; Michel (n=5) a very serious complication in 1 patient (septic shock, DIC, ARDS probably caused by non-sterile Vaseline cream, and skin necrosis) none in the other 4; Horner and Ostertag wound infection in 2/12 and 2/10	27 (3 observational studies) ¹⁹⁻²¹	⊕○○○ VERY LOW ^b
Patient satisfaction	- not assessed in any study	-	-
Histologic atypia dichotomous: yes/no follow up: range 6 months~15 years	0.0% (0/4) atypia reported in nevus biopsies for other indications, all non-suspicious, 6 patients not biopsied	10 (1 observational study) ²¹	⊕○○○ VERY LOW ^b
Clinical cutaneous malignancy dichotomous: yes/no follow up: range 6 months~15 years	0.0% (0/30) melanoma, also no pseudomelanoma observed	30 (3 observational studies) ^{17,19,22}	⊕○○○ VERY LOW ^b

17. Al-Hadithy 2012 (n=9), first outcome (PGA) only specified for 4 patients with largest CMN; 18. August 2011 (n=10, 2 lost to follow-up); 19. Horner 2005 (n=12); 20. Michel 2001 (n=5); 21. Ostertag 2006 (n=10); 22. Reynolds 2002 (n=9, 2 lost to follow-up); a. No objective outcome measurement (risk of bias); b. Small sample size (imprecision); c. In Horner 2005 hypertrophic scarring was treated with silicone and/or pressure dressings, in later cases they were used prophylactically (risk of bias); d. Results varied largely between studies due to laser type, continuous wave CO2 laser in study Horner gives more scarring (inconsistency);

Combination of ablative and QS pigment-specific laser for Congenital Nevi (6 studies, 109 patients)²²⁻²⁷

Outcomes	Impact	Ne of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Physician global assessment result 3-grade scale: poor to moderate, good, excellent follow up: range 7 months~15 years	Poor/moderate 7.1% (1/14), good 7.1% (1/14), excellent 85.7% (12/14)	14 (2 observational studies) ^{22,26}	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Clearing of pigmentation lightening 3-grade scale: poor to moderate (<50%), good (50-75%), excellent (>75%) follow up: range 6 weeks~6 months ^{23,24}	Poor/moderate 0.0% (0/43), good 20.9% (9/43), excellent 69.8% (30/43), 4 patients lost to follow-up Additionally: in study Kim (n=16) average improvement of 81%;	43 (3 observational studies) ^{23,24,27}	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c}
Decrease hair growth	- not assessed in any study	-	-
Repigmentation dichotomous: yes/no follow up: range 3 months~3 years ^{23,24,26}	13.2% (7/53), 4 patients lost to follow-up; August repigmentation in 2/17 patients (degree not reported), Mandal in 2/10 patients of which 1 underwent further treatment, Park 3/15 especially in hairy CMN (degree not reported), Chong no repigmentation	53 (4 observational studies) ^{23,24,26,27}	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c}
Dyspigmentation (hypo-, hyperpigmentation) dichotomous: yes/no follow up: range 2 weeks~15 years ^{22,24}	0.0% (0/66) permanent dyspigmentation, additionally in several patients transient dyspigmentation; Al-Hadithy (n=40) hyperpigmentation in 1 which settled after application of hydroquinone cream, Chong (n=11) postinflammatory hyperpigmentation in 1 not persisting beyond 2 weeks after treatment with topical steroids, Park (n=15) hypo-/hyperpigmentation which disappeared within 6 months;	66 (3 observational studies) ^{22,24,27}	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c}
Scarring (hypertrophic) dichotomous: yes/no follow up: range 6 weeks~15 years ^{22,24,26}	0.0% (0/76) persistent hypertrophic scarring, additionally in at least 6 patients hypertrophic scarring which settled with treatment; Al-Hadithy 3/40 hypertrophic scarring resolved within 6 months with silicone dressings or steroid injection, Chong 3/11 hypertrophic scarring but none persisted beyond 2 weeks after treatment with topical steroids, Mandal (n=10) only minor textural changes acceptable to patients, Park (n=15) no permanent scarring	76 (4 observational studies) ^{22,24,26,27}	⊕○○○ VERY LOW ^b
Complications related to the procedure	- not assessed in any study	-	-
Patient satisfaction dichotomous: yes/no follow up: 6 weeks	100.0% (11/11) patients were satisfied with the clearing of pigmentation at 6 weeks (good n=3, excellent n=8)	11 (1 observational study) ²⁴	⊕○○○ VERY LOW ^b
Histologic atypia dichotomous: yes/no follow up: end of treatment	0.0% (0/1) atypia reported in nevus biopsy, non-suspicious lesion, 10 patients gave no consent for biopsy	11 (1 observational study) ²⁴	⊕○○○ VERY LOW ^b
Clinical cutaneous malignancy dichotomous: yes/no follow up: range 8 years~15 years ²²	0.0% (0/55) melanoma, Al-Hadithy (n=40) also reports no pseudomelanoma was observed	55 (2 observational studies) ^{22,27}	⊕○○○ VERY LOW ^b

22. Al-Hadithy 2012 (n=40), first outcome only specified for 4 patients with largest CMN; **23.** August 2011 (n=14, 3 lost to follow-up); **24.** Chong 2005 (n=11); **25.** Kim (n=16); **26.** Mandal (n=10); **27.** Park 2001 (n=15);

a. No objective outcome measurement (risk of bias); **b.** Small sample size (inconsistency); **c.** In Park 2001 patients were also treated with bleaching cream (risk of bias)

Combination of ablative and NM pigment-specific laser for Congenital Nevi (2 studies, 11 patients)^{28,29}

Outcomes	Impact	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Physician global assessment result 3-grade scale: poor to moderate, good, excellent follow up: 8 weeks	- not assessed in any study	7 (1 observational study) 29	⊕○○○ VERY LOW ^a
Clearing of pigmentation lightening 3-grade scale: poor to moderate (<50%), good (50-75%), excellent (>75%) follow up: range 2 months to 6 months	Poor/moderate 0.0% (0/11), good 0.0% (0/11), excellent 100.0% (9/11), 2 patients lost to follow-up	11 (2 observational studies) 28,29	⊕○○○ VERY LOW ^a
Decrease hair growth	- not assessed in any study	-	-
Repigmentation dichotomous: yes/no follow up: range 3 months to 6 months	18.2% (2/11) repigmentation, 2 patients lost to follow-up; Degree of repigmentation not reported	11 (2 observational studies) 28,29	⊕○○○ VERY LOW ^a
Dyspigmentation (hypo-, hyperpigmentation) dichotomous: yes/no follow up: 6 months	0.0% (0/7) dyspigmentation;	7 (1 observational study) 29	⊕○○○ VERY LOW ^a
Scarring (hypertrophic), skin texture dichotomous: yes/no follow up: 6 months	14.3% (1/7) hypertrophic scarring; Lee reports 1 patient with hypertrophic scarring and 1 with mild atrophic scarring, Lee also reports a mean improvement in skin texture of 3.2±0.7 on a 4-grade scale	7 (1 observational study) 29	⊕○○○ VERY LOW ^a
Complications related to the procedure dichotomous: yes/no	0.0% (0/7) complications reported ("all patients tolerated treatment well")	7 (1 observational study) 29	⊕○○○ VERY LOW ^a
Patient satisfaction	- not assessed in any study	-	-
Histologic atypia	- not assessed in any study	-	-
Clinical cutaneous malignancy	- not assessed in any study	-	-

28. August 2011 (n=4, 2 lost to follow-up); 29. Lee 2014 (n=7); a. Small sample size (imprecision)

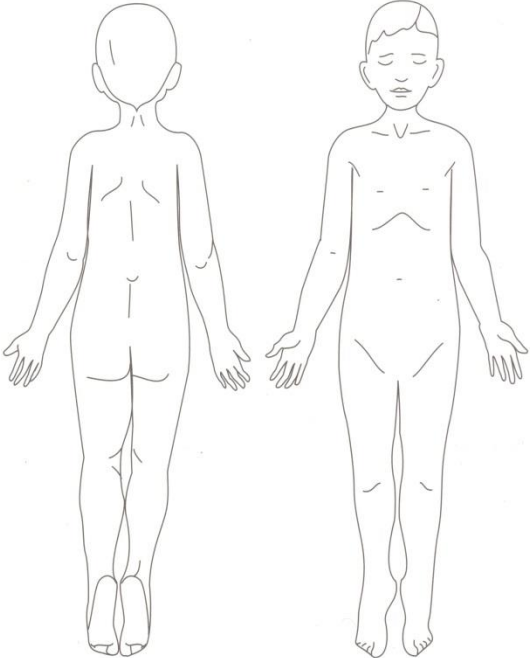
GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Bijlage 8: protocol classificatie CMN

Formulier classificatie voor in status:

	Naam: Geboortedatum: Datum onderzoek:
1. Teken de CMN in in bovenstaande figuur (na in toto inspectie) 2. Omcirkel per categorie (type, grootte, lokalisatie, S, C, R, N, H) de vetgedrukte classificering die van toepassing is. Het is van belang de 'onbehandelde status' te fenotyperen. Als patiënten zijn geopereerd noteer dan "postoperatieve status".* *Het inschatten van de oorspronkelijke grootte kan lastig zijn na operatie(s). Als op preoperatieve foto's en met het opmeten van litteken(s) een goede inschatting van de grootte kan worden gemaakt classificeer dan als "<u>waarschijnlijk G1</u>" bijvoorbeeld, is dit niet mogelijk vermeld dan "grootte <u>niet te classificeren</u>". Dit geldt ook als bijvoorbeeld noduli verwijderd zijn bij het inschalen van categorie 'N'.	
Postoperatieve status: Ja/Nee	

GROOTTE		
1. Noteer de afmeting van de grootste laesie (lengte x breedte in cm):		
2. Neem de grootste diameter (lengte) van de 'moedernaevus' in cm, reken om naar verwachte grootte op volwassen leeftijd (PAS) a.d.h.v. het PAS-diagram.*		
*Gebruik het PAS-diagram van de meest prominente lokalisatie (zie curves). Bij een grensgeval neem dan de hogere categorie.		
S	<i>Kleine CMN (small)</i>	<1,5 cm PAS
M1	<i>Middelgrote CMN (medium)</i>	1,5-10 cm PAS
M2	<i>Middelgrote CMN (medium)</i>	>10-20 cm PAS
L1	<i>Grote CMN (large)</i>	>20-30 cm PAS
L2	<i>Grote CMN (large)</i>	>30-40 cm PAS
G1	<i>Reuze CMN (giant)</i>	>40-60 cm PAS
G2	<i>Reuze CMN (giant)</i>	>60 cm PAS
mM	<i>multipele middelgrote MCMN (multiple Medium)</i>	≥3 MCMN bij afwezigheid van een enkele duidelijke 'moedernaevus'

LOKALISATIE
Omcirkel zowel de generieke als specifieke lokalisatie. Noem alleen de meest aangedane gebieden van de

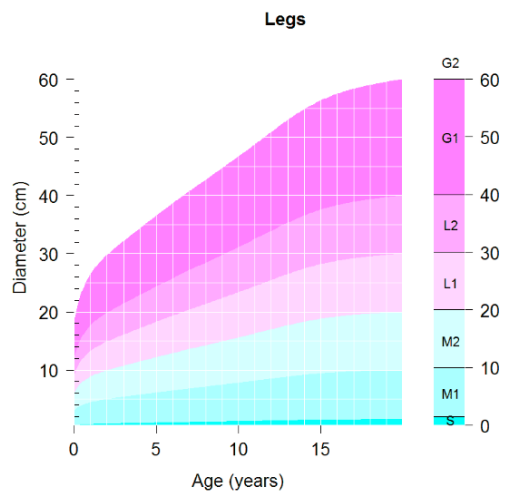
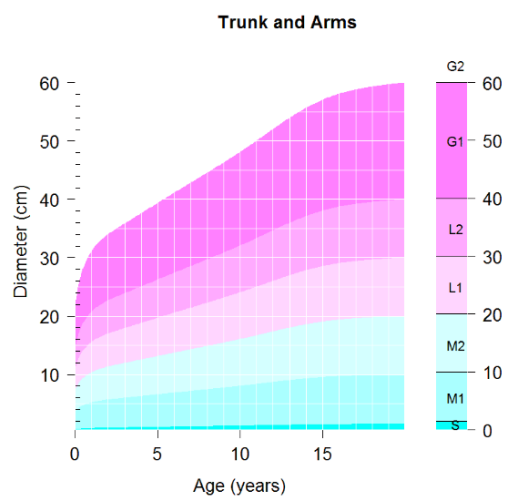
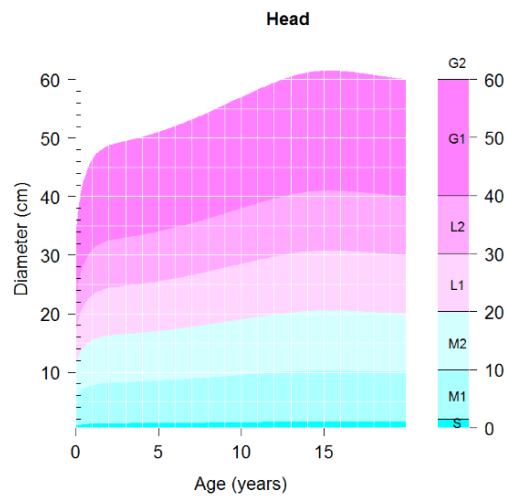
'moedernaevus' (max 5-6 items specifiek)		
Hoofd	gezicht	Rechts/links/midline*
	schedel	Rechts/links/midline*
Romp	Nek	Rechts/links/midline*
	schouder	Rechts/links/midline*
	bovengedeelte rug	Rechts/links/midline*
	middengedeelte rug	Rechts/links/midline*
	onderrug	Rechts/links/midline*
	Borst	Rechts/links/midline*
	Buik	Rechts/links/midline*
	Flank	Rechts/links/midline*
	Billen	Rechts/links/midline*
	genitale regio	Rechts/links/midline*
Extremiteiten	bovenarm	Rechts/links/midline*
	onderarm	Rechts/links/midline*
	Hand	Rechts/links/midline*
	bovenbeen	Rechts/links/midline*
	onderbeen	Rechts/links/midline*
	Voet	Rechts/links/midline*

AANTAL SATELLIETNAEVI (S)	
Tel aantal in eerste levensjaar (als niet te achterhalen, noteer aantal op moment classificeren)	
S0	geen satellietnaevi
S1	<20 satellietnaevi
S2	20-50 satellietnaevi
S3	>50 satellietnaevi

MORFOLOGISCHE KENMERKEN (C, R, N, H)	
Als slechts een klein deel van het CMN oppervlak (<10%) dit kenmerk bevat moet dit op de gradering in mindering worden gebracht (bv H1 ipv H2); Voor voorbeeldfoto's van gradering van de morfologische kenmerken (zie bijlage)	
C: Kleurheterogeniteit	
C0	geen
C1	mild
C2	duidelijk
R: Ruwheid/geploidheid van het oppervlak	
R0	geen
R1	mild
R2	duidelijk
N: Nodulariteit, aanwezigheid dermale of subcutane noduli	
N0	geen
N1	enkele verspreid
N2	uitgebreid
indien noduli aanwezig: dermaal/subcutaan/beide*	
H: Hypertrichose	
H0	geen
H1	aanwezig
H2	prominent aanwezig

Bijlage bij formulier classificatie Krengel voor CMN

CURVES BEREKENEN GROOTTE CMN Projected Adult Size (PAS) PER LOKALISATIE

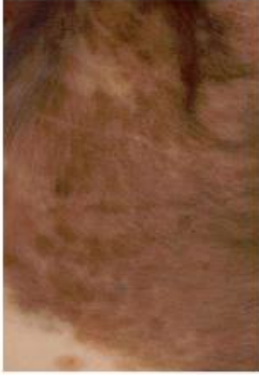


VOORBEELDEN CLASSIFICERING KRENGEL MORFOLOGISCHE KENMERKEN

Gradering kleurheterogeniteit (C)

Gradering geplooidheid van het oppervlak (R)

C1:



C2:



R1:



R2:



Gradering aanwezigheid noduli (dermaal/subcutaan) (N)

N1 (dermal):



N2 (dermal):



N1 (subcutaneous):



N2 (subcutaneous):



Gradering hypertrichose (H)

H1:



H2:



Bron:

www.naevusglobal.org/cmnclassification

Krengel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. J Am Acad Dermatol. 2013

Bijlage 9: Instructies voor de medisch fotograaf

Individuele moedervlekken

Maak voor de individuele moedervlekken 2 foto's per keer:

1. een overzicht voor lokalisatie
2. een foto met centimeterindicatie op vaste brandpuntsafstand (24 cm) bij vast objectief (60 mm)

Total-body-fotografie

Voor de total-body-fotografie de poses overnemen zoals in het volgende artikel van de American Academy of Dermatology staat: Halpern AC, Marghoob AA, Bialoglow TW, Witmer W, Slue W. Standardized positioning of patients (poses) for whole body cutaneous photography. J Am Acad Dermatol. 2003 Oct;49(4):593-8.

Evt de foto's nog extra opdelen. Met een camera met grote resolutie (ong. 6000x4000 pixels) kun je op die manier individuele moedervlekken goed beoordelen op veranderingen.

MOEILIKHEDEN MET DE HUID

De bedoeling van deze vragenlijst is te weten hoe vervelend jij je huid vond in de **AFGELOPEN WEEK**.
Je moet per vraag één hokje aankruisen.



Heb jij last gehad van een jeukende, pijnlijke of stekende huid?

DE AFGELOPEN WEEK

Heel veel	☐	☐
Veel	☐	☐
Weinig	☐	☐
Helemaal niet	☐	☐



Heb jij je geschaamd of niet prettig gevoeld over je huidafwijking?



Heb jij gemerkt dat je vriendjes of je vriendinnetjes het niet leuk vonden met jou te spelen vanwege je huidafwijking?

Heel veel	☐	☐
Veel	☐	☐
Weinig	☐	☐
Helemaal niet	☐	☐

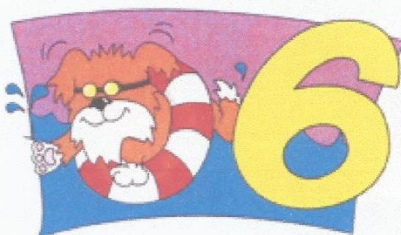


Hoe vaak heb je andere of speciale kleren/schoenen aangetrokken vanwege je huidproblemen?



Had je moeite om te spelen of uit te gaan door je huidproblemen?

Heel veel	☐	☐
Veel	☐	☐
Weinig	☐	☐
Helemaal niet	☐	☐



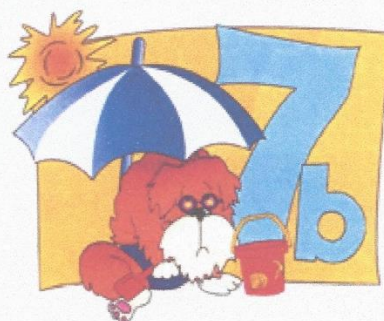
Had je moeite om te gaan zwemmen of te sporten door je huidafwijking?

DE AFGELOPEN WEEK



Als je op school zat:
Heb je last gehad van je huidafwijking op school?

- Heel veel
☐
Veel
☐
Weinig
☐
Helemaal niet
☐



Als je vakantie had:
Heb je in de vakantie last gehad van je huid zodat je geen plezier kon hebben?



Ben je gepest of uitgescholden of hebben mensen aan jou gevraagd wat je had?

- Heel veel
☐ ☐
Veel
☐ ☐
Weinig
☐ ☐
Helemaal niet
☐ ☐



Had je last van je huid bij het slapen?

Ziekenhuisnr:

Naam:

Leeftijd:

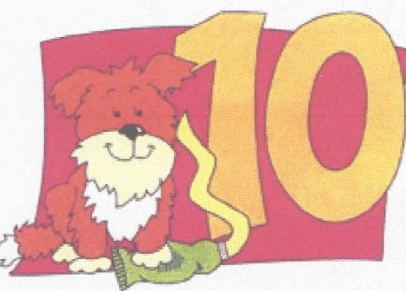
Adres:

Diagnose:

Datum:

CDLQI score:

- Heel veel
☐
Veel
☐
Weinig
☐
Helemaal niet
☐



Hoeveel problemen had je met de behandeling voor je huid?

CDLQI © M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, June 1993
Illustrations © Media Resources Centre, UWCM, Dec 1996

Wil je nakijken of je alle vragen hebt beantwoord. Dank voor je medewerking.

KWALITEIT VAN LEVEN VRAGENLIJST: DERMATOLOGIE*

Het doel van deze vragenlijst is om te bepalen in hoeverre uw huidprobleem uw leven GEDURENDE DE AFGELOPEN 7 DAGEN heeft beïnvloed. Eén hokje per vraag aankruisen a.u.b.

- | | | |
|---|--|--|
| 1. Hoe jeukerig , pijnlijk of branderig is uw huid geweest, gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg ☐
Nogal ☐
Een beetje ☐
Helemaal niet ☐ | |
| 2. In welke mate heeft u zich vanwege uw huid opgelaten of ongemakkelijk gevoeld, gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg ☐
Nogal ☐
Een beetje ☐
Helemaal niet ☐ | |
| 3. In welke mate heeft uw huid u gehinderd bij het winkelen of het werken in uw huis of tuin , gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg ☐
Nogal ☐
Een beetje ☐
Helemaal niet ☐ | Niet van toepassing ☐ |
| 4. In welke mate heeft uw huid invloed gehad op de kleren die u droeg, gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg ☐
Nogal ☐
Een beetje ☐
Helemaal niet ☐ | Niet van toepassing ☐ |
| 5. In welke mate heeft uw huid een nadelige invloed gehad op uw sociale activiteiten of vrijtijdsbesteding , gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg ☐
Nogal ☐
Een beetje ☐
Helemaal niet ☐ | Niet van toepassing ☐ |
| 6. In welke mate heeft uw huid het u bemoeilijkt om te sporten , gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg ☐
Nogal ☐
Een beetje ☐
Helemaal niet ☐ | Niet van toepassing ☐ |
| 7. Heeft uw huid u ervan weerhouden om te werken of te studeren , gedurende de afgelopen 7 dagen?

Zo "nee": In welke mate is uw huid een probleem voor u geweest tijdens uw werk of studie , gedurende de afgelopen 7 dagen? | Ja ☐
Nee ☐

Nogal ☐
Een beetje ☐
Helemaal niet ☐ | Niet van toepassing ☐ |
| 8. In welke mate heeft uw huid problemen veroorzaakt met uw partner , goede vrienden of familie , gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg ☐
Nogal ☐
Een beetje ☐
Helemaal niet ☐ | Niet van toepassing ☐ |
| 9. In welke mate heeft uw huid voor seksuele problemen gezorgd, gedurende de afgelopen 7 dagen? | Heel erg ☐
Nogal ☐
Een beetje ☐
Helemaal niet ☐ | Niet van toepassing ☐ |
| 10. In welke mate is de behandeling van uw huid een probleem geweest, gedurende de afgelopen 7 dagen, bijvoorbeeld omdat de behandeling veel tijd kost, of doordat uw huis er vies van wordt? | Heel erg ☐
Nogal ☐
Een beetje ☐
Helemaal niet ☐ | Niet van toepassing ☐ |

Controleer a.u.b. of u ALLE vragen heeft beantwoord. Hartelijk dank.

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992. Deze vragenlijst mag zonder toestemming van de auteurs niet vermenigvuldigd worden.

* Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16.

THE FAMILY DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (FDLQI)

Respondent's relationship to the subject
(Check (X) ONE only):

- ☐ (1) Father
☐ (2) Mother
☐ (3) Brother
☐ (4) Sister
☐ (5) Husband/Wife/Partner
☐ (6) Adult child
☐ (999) Other

- The questions relate to the impact of your relative/partner's skin disease on your quality of life over the last month.
- Please read the questions carefully and check one box for each.

1. Over the last month, how much emotional distress have you experienced due to your relative/partner's skin disease (e.g., worry, depression, embarrassment, frustration)?

Not at all/Not relevant ☐ A little ☐ Quite a lot ☐ Very much ☐

2. Over the last month, how much has your relative/partner's skin disease affected your physical well-being (e.g., tiredness, exhaustion, contribution to poor health, sleep/rest disturbance)?

Not at all/Not relevant ☐ A little ☐ Quite a lot ☐ Very much ☐

3. Over the last month, how much has your relative/partner's skin disease affected your personal relationships with him/her or with other people?

Not at all/Not relevant ☐ A little ☐ Quite a lot ☐ Very much ☐

4. Over the last month, how much have you been having problems with other peoples' reactions due to your relative/partner's skin disease (e.g., bullying, staring, need to explain to others about his/her skin problem)?

Not at all/Not relevant ☐ A little ☐ Quite a lot ☐ Very much ☐

5. Over the last month, how much has your relative/partner's skin disease affected your social life (e.g., going out, visiting or inviting people over, attending social gatherings)?

Not at all/Not relevant ☐ A little ☐ Quite a lot ☐ Very much ☐

(Please turn over)

6. Over the last month, how much has your relative/partner's skin disease affected your recreation/leisure activities (e.g., vacation, personal hobbies, gym, sports, swimming, watching TV)?

Not at all/Not relevant ☐ A little ☐ Quite a lot ☐ Very much ☐

7. Over the last month, how much time have you spent on looking after your relative/partner (e.g., putting on creams, giving medicines, or looking after their skin)?

Not at all/Not relevant ☐ A little ☐ Quite a lot ☐ Very much ☐

8. Over the last month, how much extra housework have you had to do because of your relative/partner's skin disease (e.g., cleaning, vacuuming, washing, cooking)?

Not at all/Not relevant ☐ A little ☐ Quite a lot ☐ Very much ☐

9. Over the last month, how much has your relative/partner's skin disease affected your work/studies (e.g., need to take time off, not able to work, decrease in the number of hours worked, having problems with people at work)?

Not at all/Not relevant ☐ A little ☐ Quite a lot ☐ Very much ☐

10. Over the last month, how much has your relative/partner's skin disease increased your routine household expenditure (e.g., transportation costs, buying special products, creams, cosmetics)?

Not at all/Not relevant ☐ A little ☐ Quite a lot ☐ Very much ☐

Thank you for completing the questionnaire.

Bijlage 11: instructies voor zelfonderzoek (om mee te geven)

ZELFONDERZOEK AANGEBOREN MOEDERVLEK

Omdat er een (kleine) kans bestaat dat aangeboren moedervlekken kwaadaardig kunnen worden (huidkanker, oftewel melanoom) is het belangrijk de moedervlek regelmatig te controleren op veranderingen. De werkgroep raadt aan dit maandelijks te doen.

Het is daarbij handig om foto's te maken (jaarlijks) en de moedervlek hiermee regelmatig te vergelijken.

Let bij het zelfonderzoek op de volgende kenmerken door te kijken en te voelen:

KIJKEN

GROEI;

Op de kinderleeftijd zal de moedervlek meegroeien met de huid, op volwassen leeftijd groeit een moedervlek in principe niet meer. Wanneer de moedervlek groeit, of op kinderleeftijd harder groeit dan het lichaamsdeel waar het zit, neem dan (versneld) contact op met de behandelend dermatoloog.

KLEUR

De moedervlek kan in de loop van het leven veranderen van kleur (donkerder, lichter). Wanneer deze kleur verandering niet symmetrisch verloopt en heel snel gaat, neem dan (versneld) contact op met de behandelend dermatoloog.

VORM

Als de moedervlek van vorm gaat veranderen, de randen grillig worden of uitlopers krijgen, neem dan (versneld) contact op met de behandelend dermatoloog.

KLACHTEN

Een aangeboren moedervlek geeft soms jeuk. Wanneer deze jeukklachten gaan toenemen, de moedervlek pijn gaat doen, makkelijk bloedt zonder duidelijk trauma of er korstjes gaan ontstaan, neem dan (versneld) contact op met de behandelend dermatoloog.

VOELEN

KNOBBELS

In een aangeboren moedervlek kunnen bobbels gaan ontstaan. Wanneer de knobbels hard worden, hard groeien of pijnlijk zijn, neem dan (versneld) contact op met de behandelend dermatoloog.

>> Neem bij bovenstaande veranderingen in de moedervlek contact op met de behandelend arts

Zie ommezijde voor neurologische symptomen

NEUROLOGISCHE SYMPTOMEN (bij uitgebreidere moedervlekken)

Indien u bij uw kind ander gedrag of andere verschijnselen bemerkt dan bij een gezond kind te verwachten valt of u van uw kind herkent* neem ook dan contact op met de arts;

Dit zijn bijvoorbeeld tekenen van:

VERHOOGDE DRUK IN DE SCHEDEL

Klachten van bijvoorbeeld hoofdpijn, braken, bewustzijnsstoornissen, een hard groeiende schedelomvang

AFWIJKINGEN IN EEN BEPAALD GEBIED IN DE HERSENEN

Klachten van bijvoorbeeld epileptische aanvallen, stoornissen in het bewegen (bv. een lichaamshelft die 'achterblijft')

VERHOOGDE DRUK OP HET RUGGENMERG

Klachten van bijvoorbeeld loopstoornissen en/of gevoelsstoornissen in de benen of armen, problemen met plassen of poepen.

ACHTERBLIJVEN IN DE ONTWIKKELING

Bijvoorbeeld achterlopen in de mijlpalen van ontwikkeling, achterblijven op school.

>> Neem bij bovenstaande verschijnselen contact op met de behandelend arts.
--

Bijlage 12: Spreekkamerprotocol

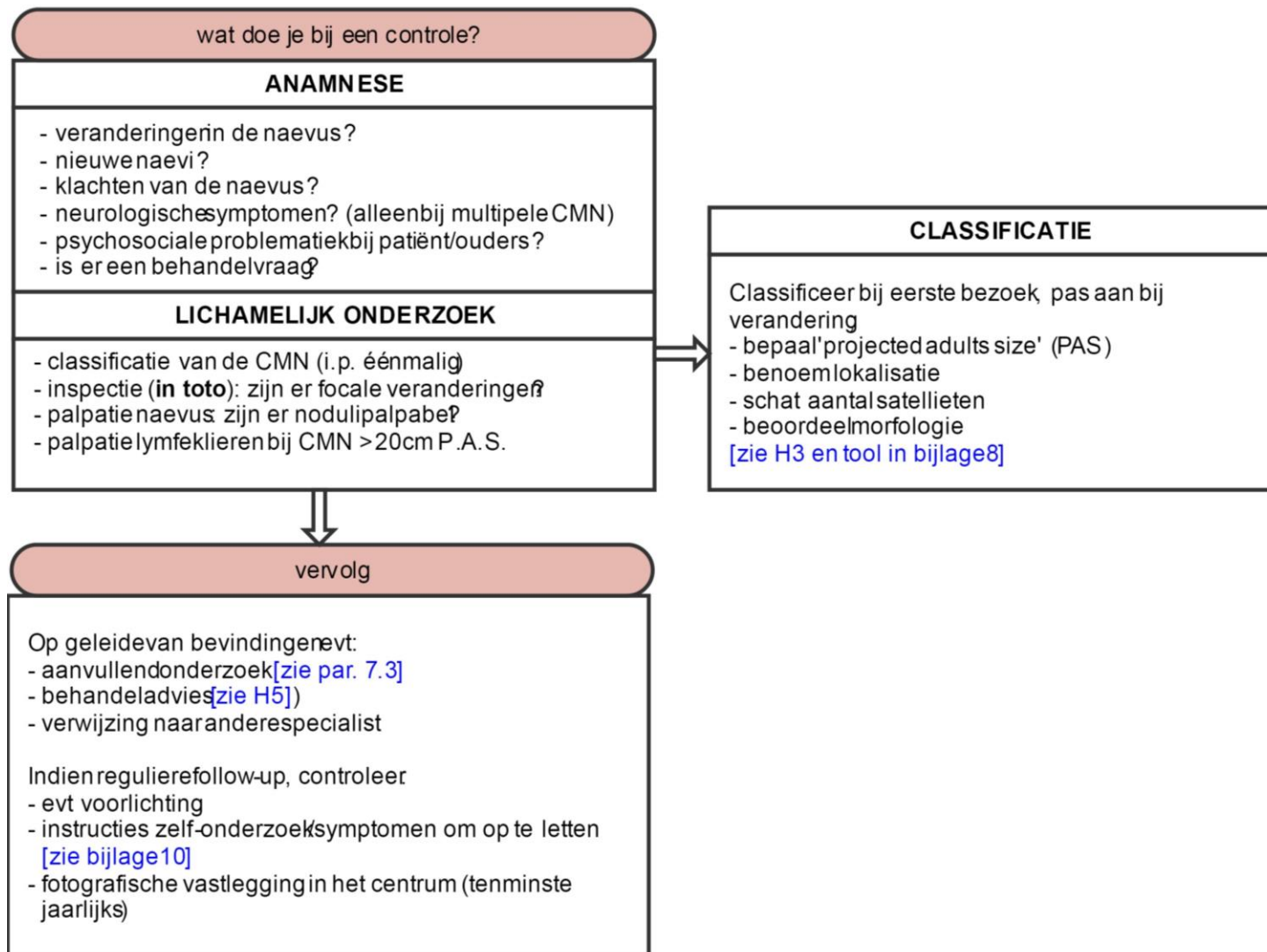
Indeling in 'risicoklassen' (voor voorlichting en indeling standaard zorg)

	solitaire CMN			multipiele CMN	
	I	II	III	IV	V
	CMN <10cm PAS	CMN 10-20cm PAS	CMN >20cm PAS	CMN >20cm PAS + satellieten	≥3 CMN 1,5-20cm PAS*
risico cutaan melanoom	lijkt niet verhoogd (<1%)	lijkt niet verhoogd (<1%)	mogelijk iets verhoogd	verhoogd (2~3%, >60cm PAS ±9%)	onbekend
risico neurologische complicaties (NCM, melanoom)	laag	laag	laag	verhoogd**	verhoogd**
chirurgische complexiteit	laag	complex	zeer complex	zeer complex	mogelijk complex
* het risicofenotype is ≥3 middelgrote laesies, deze kunnen al dan niet samengaan met kleinere laesies van <1,5cm PAS ** de hoogte van het risico op NCM is vanwege verschillende definities voor NCM en verschillende classificaties van CMN niet goed uit de literatuur af te leiden. Het risico op NCM met fatale afloop is in de grote groep met grote (>20cm PAS) ±2%. In CMN >40cm lijkt dit risico hoger, analoog aan cutaan melanoom. Ook het hebben van multipiele kleinere CMN (≥3 middelgrote) is een prognostische factor voor neurologische complicaties, een getal is niet te noemen.					

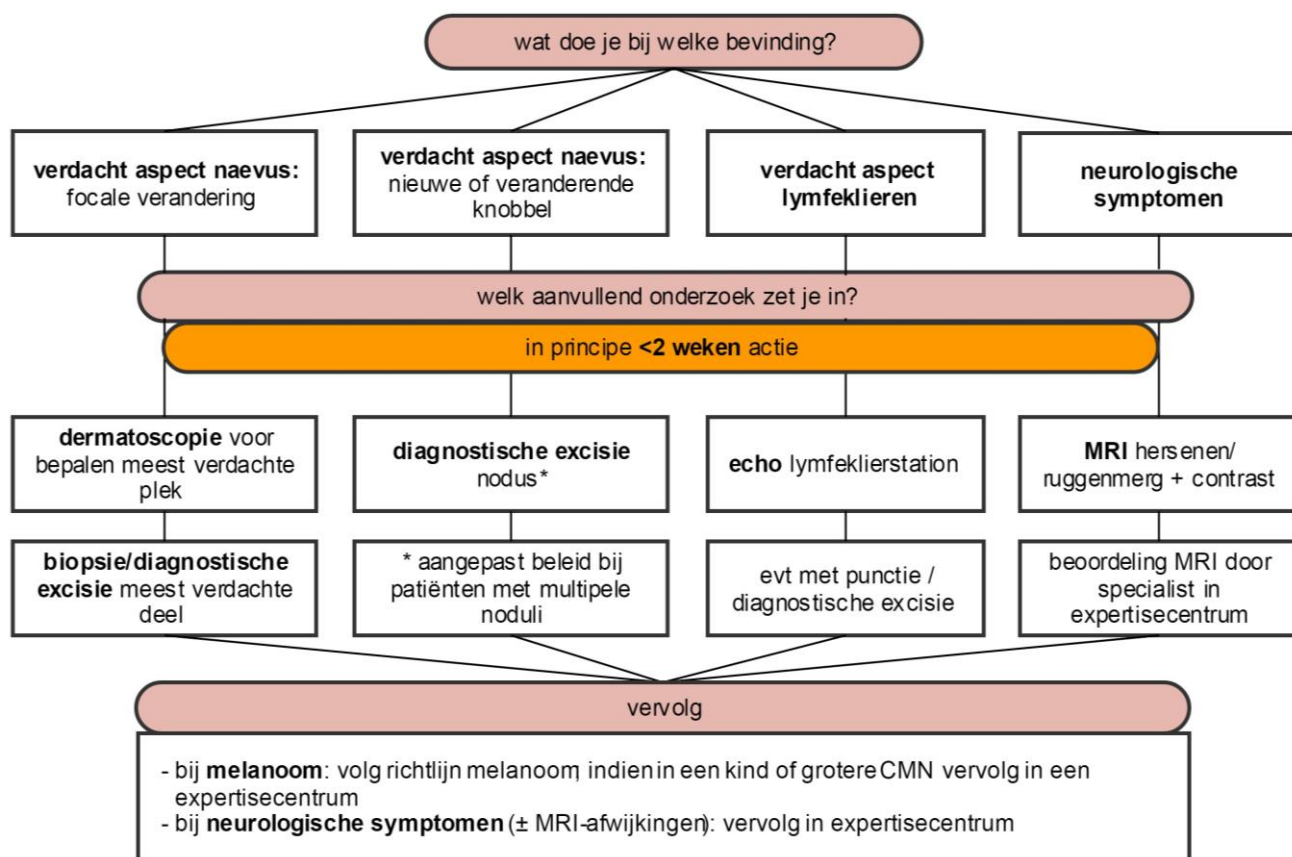
Standaard follow-up schema op basis van bovenstaande risicoklassen

			enkele CMN		multipiele CMN	
			I	II	III	
			CMN <10cm P.A.S.	CMN 10-20cm P.A.S.	CMN >20cm P.A.S.	
						IV CMN >20cm P.A.S. + satellieten
						V ≥3 CMN 1,5-20cm P.A.S.
dermatoloog (of andere hoofdbehandelaar)						
ja/nee?		niet standaard, wel bij verandering of zorgen	periodieke controle	periodieke controle	periodieke controle	periodieke controle
expertisecentrum/ perifeer?		i.p. perifeer	éénmalig in expertisecentrum, ema in periferie*	éénmalig in expertisecentrum, ema in periferie*	blijvend in expertisecentrum	blijvend in expertisecentrum
frequentie?		zo nodig	0-1jaar: 2x/jr >1jaar: 0,5-1x/jr**	0-1jaar: 2x/jr >1jaar: 0,5-1x/jr**	0-1 jaar: 3,6,12 mndn >1 jaar: 1-2x/jr, levenslang	0-1 jaar: 3,6,12 mndn >1 jaar: 1-2x/jr, levenslang
plastisch chirurg**						
ja/nee?		niet standaard, alleen bij chirurgische vraag	voortlichting behandelopties binnen 3 maanden p.n.	voortlichting behandeloptie binnen 1 maand p.n. ****	voortlichting behandelopties binnen 1 maand p.n. ****	voortlichting behandelopties binnen 3 maanden p.n.
expertisecentrum/ perifeer?		i.p. perifeer	perifeer of expertisecentrum (advies in e.c.)	expertisecentrum	expertisecentrum	perifeer of expertisecentrum (advies in e.c.)
frequentie?		zo nodig	tenminste éénmalig advies	tenminste éénmalig advies	naast advies kort na geboorte jaarlijks evaluatie	tenminste éénmalig advies
kinderarts						
ja/nee?		nee, consultatiebureau volstaat			periodieke controle, tot de leeftijd van 5 jaar	
expertisecentrum/ perifeer?		n.v.t.			perifeer	
frequentie?		n.v.t.			1x/jaar	
psycholoog						
of en waar?		op indicatie, kan in periferie of in expertisecentrum				
huidtherapeute						
of en waar?		op indicatie, kan in periferie				
neuroloog, patholoog, radioloog, oncoloog						
of en waar?		op indicatie (bij complicaties), meestal in expertisecentrum				
* tenzij lastige lokalisatie/aspect, dan eventueel expertisecentrum ** afhankelijk van klinisch beeld (eigen inzicht behandelaar) of levenslange follow-up nodig is *** indien een CMN zich op een lastige lokalisatie bevindt (zoals gelaat, behaarde hoofd, genitaalstreek etc.) schuift een patiënt een klasse omhoog qua chirurgische complexiteit **** snelle verwijzing is nodig om alle behandelopties open te houden (bv. curettage kan alleen op zeer jonge leeftijd worden verricht); p.n. = post natum						

Standaard activiteiten tijdens follow-up (CMN alle groottes)



Beleid bij afwijkende bevindingen (CMN alle groottes)



Items voorlichting door de arts (bij eerste bezoek; voor toelichting per item zie par 8.2)*

Risico op complicaties (incl. hoogte van het risico)

Symptomen die kunnen wijzen op complicaties [\[meegeven bijlage 11\]](#)

Instructies voor zelfonderzoek van de naevus/naevi (1x/maand), eventueel incl. fotografie

Therapeutische opties en overwegingen wel/niet behandelen
Adviezen ten aanzien van zonexpositie (conform huidtype I)
Informeren over kwetsbare/droge huid
Aandacht voor psychosociaal welbevinden kind/gezin
Bestaan van de patiëntenvereniging (NNN)
Bij wie men terecht kan bij zorgen/vragen (contactgegevens)
Waar men betrouwbare informatie kan vinden (www.huidhuis.nl/huidaandoening/moedervlek-aangeboren)

*in tabel 10 in deze richtlijn zijn tevens zelfmanagement adviezen voor patiënt/ouders samengebracht, men kan deze printen en aan patiënt/ouders mee geven