

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

embase Het NTvDV is vanaf 1 januari 2008 geïndiceerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE

Dr. P.G.M. van der Valk, hoofdredacteur

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, dr. M.J. Korstanje, prof. dr. A.P. Oranje, dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. M. Seyger, dr. J. Toonstra, dr. M. Vermeer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

A.M. van Rengen, dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK REFERAAT

Dr. W.P. Arnold, dr. A.Y. Goedkoop, dr. E.M. van der Snoek, dr. T.J. Stoof, dr. H.B. Thio,

RUBRIEK VERENIGING

Dr. M.B. Crijns, dr. J.J.E. van Everdingen

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, dr. J.V. Smit

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Telefoon: 024 3613724, fax: 024 3541184,
e-mail: derma@dchg.nl

INZENDEN VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG medische communicatie
Laura Fritschy
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAG

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2011 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 187,- per jaar. Studenten € 84,- per jaar.
Buitenland € 285,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
Zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december) en lopen automatisch door, tenzij uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk wordt opgezegd. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info
<http://portaal-ntdv.nl>

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE

Cutane oncologie

458

458

PROGRAMMA

459

ARTIKELN

In de zon of uit de zon: het tweezijdige effect van zonlicht op onze gezondheid

464

Epidemiologie en biologie van melanomen: een update

470

Behandeling van low-grade sarcomen

475

Wat een dermatoloog moet weten over cutane lymfomen

477

Fotocarcinogenese

481

Huidkanker bij transplantatie-patiënten

487

Fotodynamische therapie van actinische keratosen en

niet-melanoomhuidkanker

491

Hoofdhuidtumoren

495

DIAGNOSIE

Granuloma annulare: regressie onder certolizumab-behandeling voor reumatoïde arthritis

501

The pink panther

503

Periaanaal eczeem of toch wat anders?

505

Extramammaire Paget: kliniek versus histologie

507

Een ecchymose van de schedelhuid...?

511

Een drieluik met tepelafwijkingen: the good, the bad and the ugly

513

Overlapping tussen syndromen gekenmerkt door perifolliculaire fibromen, fibrofolliculomen en trichodyscomen

516

Patiënt met een vreemde navel

519

ARTIKELN

Effectiviteit van elektronenbestraling bij 434 epitheliale huidtumoren

522

Mohs chirurgie

529

Epidemiologie van huidkanker: 'the sky is the limit'

535

AFBEELDING OMSLAG

Afbeelding van Hitchcock getatoeëerd op een arm door Michael Blaylock
<http://artinskin.com>

Thema voor 2011: verfraaiing van de huid.

Collega: mocht u voor de cover een staande foto of afbeelding hebben over de verfraaiing van de huid, dan kunt u deze mailen naar redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

TEN GELEIDE

Cutane oncologie

Het bestuur van de stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u zeer hartelijk welkom op haar 19de nascholingscursus die plaatsvindt op donderdag 10 en vrijdag 11 november 2011 in het stemmige den Bosch.

Deze nascholing heeft als onderwerp Cutane oncologie.

Op donderdagochtend worden, zoals gebruikelijk, een viertal kwaliteitsvolle workshops aangeboden. Het wetenschappelijk programma beslaat cutane oncologie in alle voor u relevante aspecten zoals epidemiologie, pathogenese, diagnose en behandeling. En de diakliniek zal uiteraard ook niet ontbreken. Op donderdagavond biedt het bestuur traditiegetrouw een bijzondere feestavond aan in de 'Orangerie' in het centrum van de stad. We hopen u zeer talrijk te mogen begroeten op deze SNNDV-nascholingsdagen.

Het bestuur van de SNNDV

ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing
voor Dermatologie en Venereologie
Website: www.snndv.eu

LOCATIE

1931 Congrescentrum Brabanthallen
Oude Engelseweg 1
5222 AA 's-Hertogenbosch
Telefoon: +31 (0)88 900 03 33

BESTUUR

Voorzitter
Prof. dr. Siegfried Segaert

Secretaris
Dr. Jos Vanhee

Penningmeester
Prof. dr. Maurice van Steensel

Algemene leden
Dr. Marcel Bekkenk
Dr. Stefan Kerre
Dr. Danielle Kuijpers
Dr. Katia Ongenae
Dr. Maarten Vermeer

SECRETARIAAT

Dr. Jos Vanhee
Dermatologie
Sint Blasius
Kroonveldlaan 50
9200 Dendermonde
België
E-mail: jos.vanhee@telenet.be

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
Organisation of medical congresses
Postbus 113
5660 AC Geldrop
Telefoon: +31 (0)40 2852212
Fax: +31 (0)40 2851966
E-mail: snndv@mediscon.nl

HOOFDSPONSORS

Abbott, Galderma, Leo, Pfizer

PROGRAMMA

DONDERDAG 10 NOVEMBER 2011

10.00 – 10.30 uur	Ontvangst en inschrijving
10.30 – 13.00 uur	Workshops
	Dermatoscopie voor beginners <i>Prof. dr. Lieve Brochez en dr. Katrien Vossaert</i>
	Dermatoscopie voor gevorderden <i>Prof. dr. Wilma Bergman en dr. Nicole Kelleners</i>
	Anatomopathologie <i>Prof. dr. Sofie De Schepper en dr. Marc Haspeslagh</i>
	Huidchirurgie <i>Dr. Gertruud Krekels</i>
13.00 – 13.55 uur	Lunch en inschrijving
13.55 – 14.00 uur	Opening
Voorzitters:	<i>Prof. dr. Katia Ongenae en dr. Maarten Vermeer</i>
14.00 – 14.30 uur	In de zon of uit de zon: het tweezijdige effect van zonlicht op onze gezondheid <i>Dr. Han van der Rhee</i>
14.30 – 15.00 uur	Epidemiologie en biologie van melanomen (update) <i>Prof. dr. Lieve Brochez</i>
15.00 – 15.30 uur	Nieuwe therapieën voor maligne melanoom <i>Dr. Fons van den Eertwegh</i>
15.30 – 16.00 uur	Pauze
Voorzitters:	<i>Prof. dr. Maurice van Steensel en dr. Jos Vanhee</i>
16.00 – 16.30 uur	Virale oncogenese (Merkel, Kaposi) <i>Prof. dr. Axel zur Hausen</i>
16.30 – 17.00 uur	Behandeling van low-grade sarcoma <i>Prof. dr. Arlette De Coninck</i>
17.00 – 17.30 uur	Wat een dermatoloog moet weten over cutane lymfomen? <i>Dr. Maarten Vermeer</i>
Vanaf 19.30 uur	Feestavond Orangerie 's-Hertogenbosch

PROGRAMMA

VRIJDAG 11 NOVEMBER 2011

Voorzitters: Dr. Stefan Kerre en dr. Daniëlle Kuijpers

09.00 - 09.30 uur **Fotocarcinogenese**

Dr. Frank de Gruijl

09.30 - 10.00 uur **Huidkanker bij transplantpatiënten**

Prof. dr. Marjan Garmyn

10.00 - 10.30 uur **Fotodynamische therapie**

Prof. dr. Rik Roelandts

Pauze

Voorzitters: Dr. Jos Vanhee en dr. Maarten Vermeer

11.00 - 11.30 uur **Hoofdhuidtumoren**

Dr. Erwin Suys

11.30 - 12.50 uur **Diakliniek**

De Cuyper

R.E. Genders

C.J.W. van Ginkel

T. Hillary

L. Pierret

L. Ruiter

E. Vermader

R. Waalboer Spuij

Lunch

Voorzitters: Dr. Marcel Bekkenk en prof. dr. Siegfried Segaert

13.55 - 14.00 uur **Uitreiking reisstipendium**

14.00 - 14.30 uur **Effectiviteit van elektronenbestraling bij 434 epitheliale huidtumoren**

Dr. Carien Creutzberg

14.30 - 15.00 uur **Mohschirurgie**

Prof. dr. Katia Ongenae

Pauze

Voorzitters: Dr. Stefan Kerre en prof. dr. Maurice van Steensel

15.30 - 16.00 uur **Epidemiologie van huidkanker: 'the sky is the limit'**

Dr. Tamar Nijsten

16.00 - 16.30 uur **Medische behandeling van actinische keratosen, baso- en spinocellulaire epitheliomen**

Dr. Nicole Kelleners

Slotbeschouwingen

SPREKERS EN VOORZITTERS

Dr. Marcel Bekkenk

Dermatologie Reinier de Graaf Gasthuis
Postbus 5011
2600 GA Delft
Nederland
E-mail: Bekkenk@rdgg.nl

Prof. dr. Wilma Bergman

Dermatologie Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: wbergman@lumc.nl

Prof. dr. Lieve Brochez

Dermatologie UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: lieve.brochez@ugent.be

Dr. Arlette de Coninck

Dermatologie UZ Brussel
Laarbeeklaan 101
1090 Jette
België
E-mail: arlette.deconinck@uzbrussel.be

Dr. Carien Creutzberg

Radiotherapie – oncologie Leids Universitair
Medisch Centrum
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: C.L.Creutzberg@lumc.nl

Prof. dr. Sofie De schepper

Dermatologie UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: Sofie.DeSchepper@ugent.be

Dr. Fons van den Eertwegh

Medische Oncologie - Immunotherapie VUMC
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Nederland
E-mail: vandeneertwegh@VUMC.nl

Prof. dr. Marjan Garmyn

Dermatologie UZ Sint-Rafaël
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: marjan.garmyn@med.kuleuven.be

Dr. Frank de Gruijl

Skin research laboratory Leids universitair Medisch
centrum
Postzone S2P
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: F.R.de_Gruijl@lumc.nl

Dr. Mark Haspeslagh

Anatomopathologie UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: marchaspeslagh@skynet.be

Prof. dr. Axel zur Hausen

Pathologie Maastrichts Universitair Medisch
Centrum
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland
E-mail: axel.zurhausen@mumc.nl

Dr. Nicole Kelleners

Dermatologie Maastrichts Universitair Medisch
Centrum
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland
E-mail: n.kelleners.smeets@mumc.nl

Dr. Stefan Kerre

Dermatologie Imeldaziekenhuis
Imeldalaan 9
2820 Bonheiden
België
E-mail: stefan@kerre.com

Dr. Gertruud Krekels

Dermatologie Catharina Ziekenhuis
Michelangelolaan 2
5602 ZA Eindhoven
Nederland
E-mail: Gertruud.krekels@cze.nl

Dr. Danielle Kuijpers

Dermatologie Amphia ziekenhuis
Molengracht 21
4818 CK Breda
Nederland
E-mail: DKuijpers@amphia.nl

Dr. Tamar Nijsten

Dermatologie Erasmus Medisch Centrum
Locatie Rochussenstraat
Burg. Sint Jacobplein 51
3015 CA Rotterdam
Nederland
E-mail: t.nijsten@erasmusmc.nl

Prof. dr. Katia Ongenae

Dermatologie UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: katia.ongenae@uzgent.be

Dr. Han van der Rhee

Dermatologie Haga Ziekenhuis
Locatie Leyenburg
Leyweg 275
2545 CH Den Haag
Nederland
E-mail: hvdrhee@casema.nl

Prof. dr. Rik Roelandts

Dermatologie UZ Sint-Rafaël
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: rik.roelandts@med.kuleuven.be

Prof. dr. Siegfried Segaert

Dermatologie UZ Sint-Rafaël
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: Siegfried.segaert@med.kuleuven.be

Prof. dr. Maurice van Steensel

Dermatologie Maastrichts Universitair Medisch Centrum
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland
E-mail: mauricevansteensel@gmail.com

Dr. Erwin Suys

Dermatologie
Handelskaai 1G
8500 Kortrijk
België
E-mail: Erwin.suys@skynet.be

Dr. Jos Vanhee

Dermatologie AZ Sint Blasius
Kroonveldlaan 50
9200 Dendermonde
België
E-mail: jos.vanhee@telenet.be

Dr. Maarten Vermeer

Dermatologie Leids Universitair Medisch Centrum
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl

Dr. Katrien Vossaert

Dermatologie
Stationstraat 92
9990 Maldegem
België
E-mail: katrien.vossaert@pandora.be

ARTIKELLEN

In de zon of uit de zon: het tweezijdige effect van zonlicht op onze gezondheid

H. van der Rhee

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Haga Ziekenhuis, Den Haag

Correspondentieadres:

Dr. Han van der Rhee

Afdeling Dermatologie

Haga Ziekenhuis

Locatie Leyenburg

Leyweg 275

2545 CH Den Haag

E-mail: hvdrhee@casema.nl

INLEIDING

Dermatologen zijn bij uitstek de medisch specialisten die zich serieus bezighouden met de effecten van zonlicht op de gezondheid. Omdat zij de laatste decennia in toenemende mate worden geconfronteerd met de nadelige effecten van de zon bestaat het risico dat hun visie eenzijdig is en te negatief. Vaak wordt in de berichtgeving naar buiten toe een beeld geschetst dat zonlicht één op één slecht is en dat men zich niet genoeg kan beschermen tegen de zon. De wijze waarop zonlicht huidkanker veroorzaakt, is in werkelijkheid echter complex. Bovendien is er de laatste tien jaar substantieel onderzoek gedaan naar positieve effecten van zonlicht. Het is dan ook de vraag of de vigerende zonadviezen niet aan een herijking toe zijn. In deze bijdrage zullen de effecten van zonlicht worden gezien vanuit evolutionair perspectief en vanuit nieuwe inzichten in de negatieve en positieve effecten van zonlicht. Ten slotte wordt getracht met deze informatie een zonadvies te formuleren dat zo veel mogelijk rekening houdt met zowel de gunstige als de ongunstige effecten.

ZONBLOOTSTELLING, EVOLUTIE EN HUIDSKLEUR

De moderne mens is tussen de 100.000 en 200.000 jaar geleden in Oost-Afrika ontstaan als

homo sapiens. De eerste vertegenwoordigers van de homo sapiens hadden een donkere huidskleur. Antropologen en archeologen denken dat zij tussen de 65.000 en 70.000 jaar geleden uit Oost-Afrika zijn vertrokken om zich over de wereld te verspreiden: 'Out of Africa'. Een deel van hen kwam in Europa terecht.¹

Overal ter wereld is bij de autochtone bevolking het verband tussen huidskleur en de hoeveelheid beschikbaar zonlicht sterk. Antropologen zijn van mening dat de huidskleur zich aanpast aan het klimaat op een wijze waarbij er een goede balans ontstaat tussen de voor- en nadelen van blootstelling aan de zon. De volledige aanpassing van de huidskleur aan het klimaat duurt vermoedelijk 10.000 tot 20.000 jaar. Waarschijnlijk is de rol van UVB bij de aanmaak van vitamine D en die van UVA bij de afbraak van foliumzuur hierbij belangrijk.^{1,2}

Door de beperkte hoeveelheid zonlicht kregen vooral de donkerste varianten van de homo sapiens die migreerden naar Noordwest-Europa, een veel te laag vitamine D, dat broze botten, zwakke spieren en een verminderde vruchtbaarheid veroorzaakte. De bleekste mensen hadden daarom de beste overlevingskansen, waardoor, volgens de darwinistische theorie van de natuurlijke selectie, onze voorouders steeds bleker zijn geworden.^{1,2} Nederlanders zijn dus in principe door de natuurlijke selectie goed aangepast aan de zon in hun klimaat. Vanuit evolutionair perspectief is het dus maar de vraag of uit de zon blijven goed is voor de gezondheid.

Onze voorouders die zich vooral met de jacht en de landbouw bezighielden, waren het grootste deel van de dag buiten. De laatste eeuwen zijn er steeds meer ambachten gekomen die binnen werden uitgeoefend. Tijdens en na de industriële revolutie nam het binnen werken verder toe. Tegenwoordig zijn de meeste mensen het grootste deel van de dag binnen. Het aantal mensen met een buitenberoep is in Nederland nog maar klein. Onze vrije tijd is toegenomen, maar door de komst van de tv, computer, videogames en binnensporten brengen we die steeds meer binnen door. Ook het gevoel van onvei-

ligheid op straat draagt daaraan bij. De toenemende hoogbouw in de grote steden zorgt voor veel schaduwpartijen en het gebruik van zonnebrandmiddelen vermindert de blootstelling aan UV. Tevens leidt de angst voor huidkanker bij sommige mensen tot zonvermijding, komt een groeiende groep bejaarden en allochtonen weinig buiten in de zon en spelen kinderen steeds minder buiten.

Er kunnen dus vraagtekens gezet worden bij de vaak gehoorde bewering dat we steeds meer in de zon komen. Recent onderzoek in Duitsland en Denemarken^{3,4} toont aan dat mensen met een binnenberoep in de zomer op de meest aan de zon blootgestelde huidgedeelten (hoofd, handen, en onderarmen) slechts 2-3% van de beschikbare ultraviolette straling opvangen, waarvan een substantieel deel tijdens vakanties. De cijfers van een wat ouder Nederlands onderzoek zijn min of meer conform.⁵ Vanuit het gezichtspunt van de menselijk evolutie lijkt het voor onze gezondheid verstandig het zonnegedrag van onze voorouders te kopiëren. We zouden dat nu chronische of beroepsmatige blootstelling noemen. Dat zongedrag moet wel enigszins gematigd worden, want de moderne mens wordt steeds ouder en kan daarom tijdens het leven aan een hogere cumulatieve expositie blootstaan. Het is opvallend dat huidkanker steeds vaker voorkomt, terwijl de bevolking steeds minder in de zon komt. Tegelijkertijd is echter het blootstellingpatroon veranderd. Dat is veel onregelmatiger geworden: veel minder, maar incidenteel zeer uitbundig en steeds meer tijdens zonnervakanties in Zuid-Europese landen met een klimaat waaraan onze huid niét is aangepast.

ONGUNSTIGE EFFECTEN VAN ZONBLOOTSTELLING

Ongunstige effecten van zonlicht zijn veroudering van de huid, fotodermatosen, oogafwijkingen, zoals cataract en pterygium, en verergering van lupus erythematoses en porfyrieën.⁶ Dermatologen worden vooral geconfronteerd met de sterke toename van (pre)maligne dermatosen. De ernst en de omvang van het huidkankerprobleem bestaan vooral uit de

relatief hoge mortaliteit van het melanoom en de hoge incidentie van het basaalcelcarcinoom (BCC) (zie tabel 1).

De rol van zonlicht bij het ontstaan van huidkanker is voor de drie vormen van huidkanker verschillend. De relatie tussen het plaveiselcelcarcinoom (SCC) en zonexpositie is min of meer lineair. Iedere vorm van blootstelling draagt bij aan het risico: zonverbranding, onregelmatige blootstelling, en vooral chronische (regelmatige) blootstelling. Bij de andere vormen van huidkanker is de relatie met de zon complexer. Overmatige en onregelmatige blootstelling aan zonlicht die leidt tot zonnebrand (intermitterende expositie), in het bijzonder vóór de leeftijd van 20 jaar, is de voornaamste exogene factor bij het ontstaan van melanoom. In alle meta-analyses van studies naar de relatie tussen zonlicht en het ontstaan van melanoom lijken regelmatige blootstelling, beroepsmatige blootstelling en cumulatieve blootstelling geen risicofactoren te zijn.⁷⁻⁹ In een recente gepoolde analyse van vijftien patiëntcontrolestudies met in totaal 5700 melanoompatiënten werd vastgesteld dat het effect van de verschillende blootstellingpatronen wordt beïnvloed door de breedtegraad waarop de onderzochte populatie leeft.¹⁰ Bij patiëntcontrolestudies in Nederland en enkele wat betreft breedtegraad vergelijkbare buurlanden¹¹⁻¹⁴ werd een duidelijk verminderd risico aangetroffen bij mensen die regelmatig en/of beroepsmatig aan zonlicht zijn blootgesteld; de oddsratio's variëren tussen 0,31 (95%-BI 0,19-0,52)¹¹ en 0,81 (95%-BI 0,72-0,91).¹⁴ Ook vonden Berwick et al. dat melanoompatiënten die zich regelmatig aan zonlicht blootstellen een wat gunstiger prognose hebben dan patiënten die weinig in de zon komen;¹⁵ een bevinding die meerdere malen bevestigd werd.¹⁶⁻¹⁸ Er zijn steeds meer aanwijzingen dat de ontstaanswijze van het BCC sterke overeenkomsten vertoont met die van het melanoom. In Denemarken vonden Kenborg et al. dat bij landbouwers het risico van BCC significant verlaagd is en dat er ook nog eens een afname van dat risico is bij toename van het aantal jaren dat ze in de buitenlucht hebben gewerkt.¹⁴ De oddsratio's waren 0,64 (95%-BI 0,57-0,72) bij 1-5 jaar buitenwerk, 0,61 (95%-BI 0,50-0,74) bij 5-10 jaar, en 0,55 (95%-BI 0,45-0,67) bij langer dan tien jaar. Ook vonden zij een significant verlaagd risico van BCC bij werkers in de bouw. Deze bevindingen komen goed overeen met resultaten van studies over het BCC in Nederland. Kiiski et al. stelden vast dat mensen met een hoge sociale status (en dus een intermitterend blootstellingpatroon) een verhoogd risico op BCC hebben (OR 1,42; 95%-BI 1,12-1,81).¹⁹ Van Hattem et al. vonden dat tussen 1990 en 2004 het aandeel van BCC-patiënten met een hoge sociaaleconomische status (SES) toenam (+6%) en het aandeel van mensen met een lage SES afnam (-7%): 'BCC is daarmee van een ziekte van de armen een ziekte van de rijken geworden'.²⁰

Type huidkanker	Incidentie 2008	Mortaliteit 2008
Basaalcelcarcinoom	<u>>30.000</u>	0
Plaveiselcelcarcinoom	6500	< 80
Melanoom	4000	<u>685</u>

Tabel 1. Incidentie en mortaliteit (in absolute aantallen) van de verschillende vormen van huidkanker in Nederland in 2008. Bron: Nederlandse Kanker Registratie.

In het licht van deze bevindingen is het de vraag of het huidige advies om de zon te mijden en zeer fre-

quent zonnebrandmiddelen aan te brengen, houdbaar is. Niet alleen vanuit evolutionair perspectief, maar ook vanuit het gezichtspunt van primaire preventie van huidkanker lijkt een 'enigszins gematigd chronisch expositiepatroon' dus verantwoord. Een dergelijk expositiepatroon zorgt voor fotoadaptie: door de toegenomen pigmentatie en hyperkeratose van de huid ontstaat bescherming tegen DNA-schade. Onder optimale omstandigheden kan er zo een zonprotectiefactor van minstens 10 ontstaan.^{21,22} Deze protectiefactor is altijd aanwezig, werkt altijd en kan niet 'verkeerd gesmeerd' worden. Bij het gebruik van zonnebrandmiddelen bestaat het gevaar van het 'alibi-gebruik': door een vals gevoel van veiligheid blijft men langer in de zon met een groter gevaar voor zonverbranding.²³

GUNSTIGE EFFECTEN VAN ZONBLOOTSTELLING

Een tekort aan zonlicht heeft nadelen. Het laatste decennium werden veel studies gepubliceerd over het ontstaan van bot- en spierproblemen ten gevolge van vitamine-D-gebrek bij risicogroepen. Zo komen ouderen in tehuizen minder buiten door personeelsgebrek of een beperkte mobiliteit, terwijl hun huid ook al minder goed vitamine D kan produceren. Ook allochtonen hebben een grotere kans op lage vitamine-D-spiegels, deels door hun huidskleur, deels doordat bij hen de gewoonte bestaat een groot deel van de huid door kleding te bedekken.⁶ Op veel huidziekten heeft zonlicht een gunstige effect: lichttherapie met UVB wordt met succes toegepast bij psoriasis, eczeem, polymorfe lichterruptie en enkele andere wat zeldzamer indicaties. Lichttherapie met zichtbaar licht is een erkende behandeling bij de behandeling van depressies. Bij bepaalde vormen van depressie kan (zon)licht zowel een preventief als een curatief effect hebben.⁶

De laatste jaren is er een groot aantal studies gepubliceerd naar het effect van zonlicht op hart- en vaatziekten, auto-immuunziekten en andere vormen van kanker dan huidkanker. Met name is veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen zonlicht en colon-, prostaat- en borstkanker en non-hodgkinlymfom (NHL). Om een goede indruk te krijgen van de bewijskracht van deze studies, werd de literatuur over de effecten van zonlicht op kanker systematisch bestudeerd.^{24,25} Alle geïncludeerde studies zijn observationele, ecologische studies, patiënt-controle- en prospectieve studies. In totaal werden inmiddels meer dan tachtig onderzoeken geïncludeerd. Ecologische studies laten zien dat vrijwel overal ter wereld bij mensen met huidtype 1 tot 5 de incidentie en de mortaliteit van kanker richting evenaar afneemt. In de Verenigde Staten is er een duidelijke noord-zuidgradiënt: de sterfte aan niet alleen prostaat-, mamma-, colon-, ovariumcarcinoom en NHL, maar ook aan oesofagus-, nier-, long-, pancreas-, maag-, en corpus-utericarcinoom is in het noorden van de VS gemiddeld anderhalf maal zo hoog als in het zuiden, waar veel meer zonuren zijn.

Acht patiënt-controle- en prospectieve studies op het gebied van coloncarcinoom werden geïncludeerd. Na correctie voor andere risicofactoren, laten zij alle acht een negatieve associatie zien tussen de incidentie en/of de mortaliteit van het coloncarcinoom en zonblootstelling: hoe meer zon hoe minder risico op of sterfte aan deze vorm van kanker. Alle acht geïncludeerde patiënt-controle- en prospectieve studies op het gebied van prostaatkanker vertonen een vergelijkbaar resultaat. Over mammacarcinoom werden twaalf studies geïncludeerd: tien vonden een negatieve associatie, twee geen associatie. Bij NHL vonden twintig onderzoeksgroepen een negatieve associatie, twee geen associatie, één een positieve. Het patiëntenmateriaal van deze laatste studie dateert uit de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw, een tijdperk waarin een geheel andere lymfomclassificatie werd gehanteerd.^{24,25} Krickler et al. verrichtten een meta-analyse van een groot aantal patiënt-controlestudies en stelden vast dat regelmatig op recreatieve wijze in de zon zijn, geassocieerd is met een vermindering van het risico van NHL met 24%.²⁶

Een aantal werkgroepen hebben deze materie intensief bestudeerd. Het WHO-rapport uit 2008, getiteld *Vitamin D and Cancer*²⁷ concludeert: "er is bewijs dat er een associatie is tussen zonblootstelling en colon-, borst en prostaatkanker" (NHL werd niet bestudeerd).

Het rapport van de Signaleringscommissie van het KWF uit 2010 *De relatie tussen kanker, zonnestraling en vitamine D*²⁸ zegt hierover: "Bij groepen mensen is een verband waargenomen tussen een hogere blootstelling aan zonnestraling en zowel een lagere kans op het optreden van darm-, prostaat- en borstkanker en van het non-hodgkinlymfom als een lagere kans op overlijden aan darm-, prostaat- en borstkanker. De werkgroep meent dat deze resultaten tezamen met de bevindingen uit ander onderzoek 'aanwijzingen' leveren voor een oorzakelijk verband." De mortaliteit van colon-, mamma-, prostaatcarcinoom en NHL is ongeveer 11.500 per jaar, die van huidkanker minder dan 800.

Een andere aandoening die in relatie met zonlicht uitgebreid is bestudeerd, is multiple sclerose (MS). MS is een aandoening die vooral voorkomt in landen met weinig zon, in het bijzonder in Scandinavië, Canada, het noorden van de VS en het zuiden van Australië: de prevalentie vertoont een omgekeerde associatie met het aantal zonne-uren.²⁹ Alle zeven patiëntcontrolestudies vonden een sterk negatieve associatie tussen zonblootstelling (vooral in de jeugd) en het risico op MS.³⁰⁻³⁶ Zonlicht is de belangrijkste extrinsieke factor die de veroudering van de huid (de uitwendige veroudering) versnelt. Er zijn echter aanwijzingen dat zonlicht een gunstig effect heeft op de 'inwendige veroudering'. Richards et al. constateerden in hun studie bij 2160 vrouwen tussen de 18 en 79 jaar dat hoge vitamine-D-spiegels en dus veel zon, gepaard gaan met een grotere telomeerlengte (een belang-

rijke indicator voor de biologische leeftijd).³⁷ Ook toont een aantal prospectieve studies aan dat hoge vitamine-D-spiegels geassocieerd zijn met een lagere cardiovasculaire en *all-cause* mortaliteit.²⁷

De gunstige effecten van zonlicht bij bovengenoemde aandoeningen worden meestal toegeschreven aan de rol van UVB bij de fotosynthese van vitamine D. Veel fundamenteel wetenschappelijk onderzoek steunt deze veronderstelling. In vitro remt vitamine D de delingsactiviteit van diverse maligne cellijnen. Het remt de metastasering en de angiogenese en het bevordert de differentiatie en de apoptose. Bij proefdieren met een colon-, mamma- of prostaatkarcinoom is het in staat de groei van deze tumoren te remmen.^{6,24}

En meta-analyse van het observationeel onderzoek naar de associatie tussen vitamine-D-spiegels en deze vormen van kanker leverde op dat er een significante negatieve relatie bestaat tussen de serumvitamine-D-spiegels en het coloncarcinoom.³⁸ Geen associatie werd gevonden met borst- en prostaatkanker. Naar de relatie tussen NHL en vitamine-D-spiegels is nog relatief weinig onderzoek gedaan. Vier studies vonden een negatieve associatie tussen de hoogte van de vitamine-D-spiegels en het risico op en het beloop van MS.^{33,39-41}

Een zeer omvangrijk onderzoek is de zogeheten EPIC-studie, waarbij in tien West-Europese landen 520.000 mensen gedurende zes jaar werden gevolgd. Bij 1248 van hen deed zich een colorectaal carcinoom voor.⁴² Met behulp van prediagnostisch bloedonderzoek kon worden vastgesteld dat hoge vitamine-D-spiegels vergeleken met lage vitamine-D-spiegels geassocieerd zijn met 40% minder risico op colorectaalcarcinoom.

Het rapport van de signaleringscommissie van het KWF concludeert dat er voldoende bewijs is voor een oorzakelijk verband tussen deze twee bevindingen.²⁸ Dit in tegenstelling tot risicoverlaging door vitamine-D-suppletie: het bewijs dat vitamine-D-suppletie de kans op darmkanker verlaagt, is (vooral nog) onvoldoende.

Bij MS zijn er twee pilots gepubliceerd die een gunstig effect laten zien van suppletie met vitamine D op het beloop van deze ziekte.^{43,44} Op dit moment zijn er in Nederland twee grote RCT's gaande om dit nader te onderzoeken.

Omdat er voornamelijk geen harde bewijzen zijn dat vitamine D een rol speelt bij het gunstige effect van zonlicht op het risico van borst- en prostaatkanker en NHL, worden hiervoor ook wel andere werkingsmechanismen genoemd. Met name wordt dan gedacht aan de effecten van UVA op de afbraak van foliumzuur⁴⁵ en de invloed van zichtbaar licht op het dag-nachtritme.⁴⁶

VERSTANDIG ZONNEN

Wat is in het licht van deze bevindingen verstandig zonnen? Het KWF stelt onder meer: "Voor de preventie van huidkanker moeten zonverbranding en overmatige blootstelling vermeden worden. Bij een

verwachte langdurige blootstelling van de normaal beklede huid, is het gebruik van zonnebrandmiddelen daarom aan te bevelen. Geregelde, (enigszins*) matige blootstelling aan zonnestraling is gewenst om te voorzien in de vitamine-D-behoefte en vanwege de mogelijke bijdrage van zonnestraling aan het terugdringen van diverse vormen van kanker (en MS*). Voor mensen met een donkere huid, mensen waarvan de huid niet of nauwelijks aan de zon wordt blootgesteld en oudere mensen zijn aanvullende maatregelen nodig. Deze groepen zouden er verstandig aan doen om de blootstelling aan de zon te verhogen."

Daarnaast kan nog opgemerkt worden dat mensen met huidtype I, baby's, en enkele patiëntencategorieën extra voorzichtig moeten zijn met zonnablootstelling.

De negatieve benadering van het zonnebaden heeft tot nu toe weinig resultaat opgeleverd. Een positieve benadering heeft mogelijk meer kans op succes en komt bovendien tegemoet aan de behoefte aan het licht en de warmte van de zon, die bij veel mensen bestaat.

Zo'n advies zou als volgt kunnen worden samengevat:

Geniet van de zon, dat is goed voor u, maar overdrijf het niet. Ga geregeld in de zon en voer het geleidelijk op. Gebruik zo nodig zonnebrandmiddelen om piekbelasting te voorkomen. Pas op voor langdurig zonnebaden zeker als de huid nog niet gewend is aan de zon en vooral in Zuid-Europese landen.

*Toevoeging van de auteur

LITERATUUR

1. Oppenheimer S. *Out of Eden: The peopling of the world*. 3rd ed. London: Constable, 2003.
2. Chaplin N, Jablonski N. Vitamin D and the evolution of human depigmentation. *Am J Phys Anthropol* 2009;139:451-61.
3. Knuschke P, Unverricht I, Ott G, Janssen M. Personenbezogene Messung der UV-exposition von Arbeitnehmer im Freien. Forschungsprojekt F177. Dortmund: Bundesamt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2007.
4. Thieden E. Sun exposure behaviour among subgroups of the Danish population. Based on personal electronic UVR dosimetry and corresponding exposure diaries. *Dan Med Bull* 2008;55:47-8.
5. Slaper H. Skin cancer and UV exposure investigations on the estimation of risks (proefschrift). Utrecht: Universiteit Utrecht, 1987.
6. Rhee HJ van der, Vries E de, Coebergh JWW. Gunstige en ongunstige effecten van zonlichtexpositie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:118-22.
7. Nelemans PJ, Rampen FH, Ruiter DJ, Verbeek AL. An addition to the controversy on sunlight exposure and melanoma risk: a meta-analytical approach. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1331-42.
8. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*

- 1997;73:198-203.
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41:45-60.
10. Chang YM, Barrett JH, Bishop DT, et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Internat J Epidemiol* 2009;38:814-30.
11. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, Gruijl FR de, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2003;120:1087-93.
12. Nijsten T, Leys C, Verbruggen K, et al. Case-control study to identify melanoma risk factors in the Belgian population: the significance of clinical examination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:332-9.
13. Kenborg L, Dahl Jørgensen A, Budtz-Jørgensen E, Knudsen LE, Hansen J. Occupational exposure to the sun and risk of skin and lip cancer among male wage earners in Denmark: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2010;21:1347-55.
14. Newton-Bishop JA, Chang YM, Elliott F, et al. Relationship between sun exposure and melanoma risk for tumours in different body sites in a large case-control study in a temperate climate. *Eur J Cancer* 2011;47:732-41.
15. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:195-9.
16. Heenan PJ, English DR, Holman CDAJ, Armstrong BK. Survival among patients with clinical stage 1 in cutaneous malignant melanoma diagnosed in Western Australia in 1975/1976 and 1980/1981. *Cancer* 1991;68:2079-87.
17. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, Berwick M. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer* 1996;78:427-32.
18. Vollmer RT. Solar elastosis in cutaneous melanoma. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:260-4.
19. Kiiski V, Vries E de, Flohil SC, et al. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 2010;146:848-55.
20. Hattem S van, Aarts MJ, Louwman WJ, et al. Increase in basal cell carcinoma incidence steepest in individuals with high socioeconomic status: results of a cancer registry study in the Netherlands. *Br J Dermatol* 2009;161:840-5.
21. Miyamura Y, Coelho SG, Wolber R, et al. Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet responses. *Pigment Cell Res* 2007;20:2-13.
22. Miyamura Y, Coelho SG, Schlenz K, et al. The deceptive nature of UVA tanning versus the modest protective effects of UVB tanning on human skin. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24:136-47.
23. Autier Ph, Boniol M, Dore JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: Still a burning issue. *J Cancer* 2007;121:1-5.
24. Rhee HJ van der, Vries E de, Coebergh JWW. Does sunlight prevent cancer? A systematic review. *Eur J Cancer* 2006;42:2222-32.
25. Rhee HJ van der, Coebergh JW, Vries ED de. Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:458-75.
26. Kricker A, Armstrong BK, Hughes AM, et al. Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium. *Int J Cancer* 2008;122:144-54.
27. IARC Working Group on Vitamin D. Vitamin D and Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008 November 25. IARC Working Group Reports Volume 5. Internet: <http://www.iarc.fr/en/Media-Centre/IARCNews/Vitamin-D-and-Cancer>, accessed 27-11-2008.
28. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. De relatie tussen kanker, zonnestraling en vitamine D, signaleringsrapport. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding, 2010.
29. Simpson SJr, Blizzard L, Otahal P, Mei I van der, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011Apr 8. [Epub ahead of print]
30. Freedman, DM, Dosemeci M, Alavanja MC. Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates. *Occup Environ Med* 2000;57:418-21.
31. Mei I van der, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003;327:316:1-6.
32. Woolmore JA, Stone M, Pye EM, et al. Studies of associations between disability in multiple sclerosis, skin type, gender and ultraviolet radiation. *Multiple Sclerosis* 2007;13:369-75.
33. Mei IAF van der, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 2007;254:581-90.
34. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Mack TM. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology* 2007;69:381-8.
35. Westberg M, Feychting M, Jonsson F, Nise G, Gustavsson P. Occupational exposure to UV light and mortality from multiple sclerosis. *Am J Industr Med* 2009;52:353-7.
36. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England. *Neurology* 2011;76:1410-4.
37. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, et al. Vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1420-5.
38. Gandini S, Boniol M, Haukka J, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011;128:1414-24.
39. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis.

- Neurology 2004;62:60-5.
40. Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005;23:309-13.
 41. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-8.
 42. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:5500-9.
 43. Burton JM, Kimball S, Vieth R, et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1852-9.
 44. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, et al. Safety and T cell modulating effects of high dose Vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis. *PLoS One* 2010;5:e15235.
 45. Steindal AH, Porojnicu AC, Moan J. Is the seasonal variation in cancer prognosis caused by sun-induced folate degradation? *Med Hypotheses* 2007;69:182-5.
 46. Kolstad HA. Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers-critical review of the epidemiological evidence. *Scand J Work Environm Health* 2008;34:5-22.

SAMENVATTING

Nieuwe wetenschappelijke inzichten in de effecten van zonlicht op de gezondheid zijn aanleiding om de huidige zonadviezen ter discussie te stellen. Vanuit evolutionair perspectief lijkt een enigszins gematigde chronische zonblootstelling het meest gunstig. Er zijn bovendien steeds meer aanwijzingen dat een dergelijke blootstelling niet alleen het risico op colon-, mamma- en prostaatcarcinoom, non-hodgkinlymfoom en multipale sclerose vermindert, maar ook – althans in landen met een gematigd klimaat – dat van melanoom en basaalcelcarcinoom. De werkingsmechanismen die daaraan ten grondslag liggen en de mogelijke consequenties voor het zonadvies worden besproken.

TREFWOORDEN

zonlicht – vitamine D – kankerrisico – multipale sclerose

SUMMARY

New scientific insights into the effects of sunlight may give rise to questions regarding the present health recommendations on sun exposure. From an evolutionary perspective, moderated chronic sun exposure seems to be the most favourable type of exposure. There is growing evidence that this type of exposure decreases not only the risk of colon-, breast- and prostate cancer, non-Hodgkin lymphoma and multiple sclerosis, but also (in countries with a moderate climate) that of melanoma and basal cell carcinoma. The mechanisms of these effects and the possible consequences for the advice on sun exposure are discussed.

KEYWORDS

sunlight – vitamin D – cancer risk – multiple sclerosis

Epidemiologie en biologie van melanomen: een update

L. Brochez

Afdeling Dermatologie, UZ, Gent

Correspondentieadres:

Prof. dr. Lieve Brochez

Afdeling Dermatologie

UZ Gent

De Pintelaan 185

9000 Gent

E-mail: lieve.brochez@ugent.be

DE MELANOOMEPIDEMIE

Het melanoom vertegenwoordigt ongeveer 10% van alle huidkankers, maar is potentieel de meest gevaarlijke.

Wereldwijd was er in de tweede helft van vorige eeuw een enorme toename van melanoom bij blanke populaties, met een verdubbeling van incidentie elke tien à twintig jaar. De toename was het hoogst voor melanoom op de romp, voornamelijk bij mannen, en melanoom van de ledematen, voornamelijk bij vrouwen.¹ Vooral het aandeel van dunne melanomen nam toe en dit verklaart waarom de mortaliteit niet in dezelfde mate toenam als de incidentie.

Meer recent lijken de incidentiecijfers in de jongere generaties in de VS, Australië en West-Europa zich te stabiliseren of te dalen. Terwijl de toename in incidentie in Zuid- en Oost-Europa de voorbije decaden minder spectaculair was, zijn er op dit ogenblik evenmin tekenen dat de incidentietoename stabiliseert.² Er zijn aanwijzingen dat de melanoommortaliteit haar piek heeft bereikt in de VS en delen van Europa; in Australië wordt een daling waargenomen in de jongere generaties.³

In sommige hooggesensibiliseerde gebieden zoals delen van Nieuw-Zeeland, Australië en Schotland werden pieken in melanoomincidentie geobserveerd met toenames van 30 tot 100% in twee tot acht jaar tijd.⁴ Deze observaties heropenen de discussie dat dergelijke stijgingen te wijten zouden zijn aan 'overdiagnose' van een klinisch indolente vorm van melanoom. Een piek in melanoomincidentie ter hoogte van de romp bij vrouwen in IJsland wordt in verband gebracht met gebruik van de zonnebank.⁵

DE IMPACT VAN MELANOOM OP DE VOLKS-GEZONDHEID

In België kregen 12 op 100.000 mannen en 17 op 100.000 vrouwen in 2004-2005 een nieuwe diagnose van melanoom. Hiermee was melanoom de vijfde meest gediagnosticeerde kanker bij vrouwen (na borst-, darm-, long- en baarmoederkanker). In Nederland zijn de cijfers nog hoger met 23 per 100.000 mannen en 29 per 100.000 vrouwen in 2009.

Hoewel de incidentiecijfers hoger zijn bij vrouwen, is de mortaliteit groter bij mannen (5,5/100.000/jaar versus 4/100.000/jaar, Nederland, 2009). Het overlevingsvoordeel bij vrouwen kan niet volledig worden door verschillen in tumorkarakteristieken of -lokalisaties.⁶

De incidentie neemt toe met de leeftijd en de gemiddelde leeftijd op het moment van diagnose ligt tussen 55 en 60 jaar. Toch is melanoom – in vergelijking met andere maligniteiten – een kanker die de jongere leeftijdsklassen kan treffen: bij vrouwen en mannen in de leeftijdscategorie 15-29 jaar is melanoom respectievelijk de meest frequent en vijfde meest frequent gediagnosticeerde kanker; in de leeftijdscategorie 30-44 jaar neemt melanoom respectievelijk de derde en tweede plaats in.

NIEUWE INZICHTEN IN PROGNOSTISCHE FACTOREN

In de nieuwe pTNM-classificatie komt opnieuw het belang van ulceratie van de primaire tumor naar boven.⁷ Bij ulceratie daalt de prognose onmiddellijk, als zou men met een dikkere tumorcategorie te maken hebben. Ulceratie blijft de prognose ook negatief beïnvloeden in geval van kliermetastasen. Interessant is ook dat studies met interferon als adjuvante behandeling suggereren dat patiënten met ulceratie van de primaire tumor wellicht een groter voordeel hebben van deze behandeling. In de nieuwe pTNM-classificatie blijkt ook het belang van aanwezigheid van mitosen in de primaire tumor. Zelfs de aanwezigheid van één enkele mitose bij een melanoom met een breslowdikte < 1 mm heeft al prognostische weerslag en klasseert de tumor als pT1b.

De sentinelklierbiopsie kon geen overlevingsvoordeel aantonen voor de totale groep van patiënten

maar post-hocanalyses suggereren toch een mogelijk voordeel voor de subgroep die kliermetastasen vertoont.⁸ Verder lijken ook de afmeting en lokalisatie van de kliermetastase van belang: bij een micrometastase kleiner dan 0,1 mm en subcapsulair gelegen lijkt de prognose dezelfde als zou er geen klier aantasting zijn;⁹ dit heeft mogelijke implicaties voor de verdere aanpak van dergelijke patiënten. Het betekent ook dat melanomen in stadium III (regionale metastasering) een zeer heterogene groep zijn met een zeer uiteenlopende prognose.

MOLECULAIRE ANALYSE BRENGT NIEUW INZICHT IN TUMORTYPES

Het merendeel van de gediagnosticeerde melanomen is van het superficiael spreidend (70%) of nodulair (10-25%) type. Zij worden in verband gebracht met intermitterende zonexpositie en komen voornamelijk voor op de romp bij mannen en de onderste ledematen bij vrouwen. Deze subtypes vertonen een ander microscopisch groeipatroon. Minder frequent zijn het lentigomalignamelanoom en het acraal lentigineus melanoom. Het lentigomalignamelanoom is gerelateerd aan een chronische cumulatieve zonexpositie en komt vooral voor in het hoofd-halsgebied bij een oudere populatie. Het acraal lentigineus melanoom komt voor op handpalmen en voetzolen en ter hoogte van het nagelapparaat. Dit laatste subtype vinden we proportioneel meer terug bij niet-blanke populaties.

Curtin et al. deden een moleculaire analyse van meerdere melanomen.¹⁰ Zij kwamen tot de observatie dat melanomen op een niet-chronisch zonbeschadigde huid (zoals bij superficiael spreidend en nodulair melanoom) vooral BRAF- (60%) of NRAS- (20%) mutaties vertoonden. Deze mutaties zorgen voor een verstoring van de MAPK-sigtaaltransductie en zijn mutueel exclusief. Anderzijds werden bij de melanomen op chronisch zonbeschadigde huid, bij de acrale melanomen en bij de mucosale melanomen ook een belangrijk aandeel KIT-mutaties gevonden (respectievelijk 20%, 35% en bijna 40%). Deze inzichten vormen de basis voor het gebruik van reeds bestaande en ontwikkeling van nieuwe *targeted therapies* bij melanoom; ze zijn een stap in de ontwikkeling naar een meer gepersonaliseerde geneeskunde.¹¹

In bepaalde situaties laat het microscopisch onderzoek twijfel omtrent het biologisch gedrag van een letsel. Dergelijke letsels worden soms gecategoriseerd als MELTUMP of *melanocytic tumour of unknown malignant potential*. Er is dus ook behoefte aan moleculaire technieken die de diagnostiek in die omstandigheden zouden kunnen optimaliseren. Onderzoek naar chromosomale afwijkingen bij melanomen door middel van FISH- (*fluorescent in situ hybridization*) techniek heeft geleid tot de zoektocht naar een reeks afwijkingen die maligne van benigne letsels kan onderscheiden. Een combinatie van vier signalen gericht naar chromosoom 6p25 (RREB1), centromeer 6, 6q23 (MYB) en 11q13 (CCND1) scoorde het best om benigne van maligne

te onderscheiden in een reeks van ruim driehonderd melanocytair letsels.¹² In een testset van 169 duidelijk te classificeren tumoren werd een sensitiviteit van 86,7% en een specificiteit van 95,4% bereikt. In een testset van 27 onduidelijk te classificeren letsels met lange follow-up waren alle letsels die uiteindelijk metastaseerden FISH-positief.

COMPLEXE INTERACTIE TUSSEN TUMOR EN HOST

Melanoom is een zeer immunogene tumor en spontane regressie is beschreven in alle progressiestadia. Een fors inflammatoir infiltraat in de primaire tumor en auto-immuniteit bijvoorbeeld in de vorm van op vitiligo lijkende depigmentatie (spontaan of therapie geïnduceerd) blijken prognostisch gunstig. Meerdere immunotherapeutische strategieën waaronder interferon, verschillende types tumorvaccinaties en zelfs ipilimumab (anti-CTLA4) hebben slechts effect in een (beperkte) subset van patiënten. Meer en meer blijkt de tumor in staat het immuunsysteem negatief te beïnvloeden en zelfs om te kunnen buigen in zijn voordeel.¹³ Inzicht in deze mechanismen kan bijdragen tot ontwikkeling van nieuwe behandelingsmogelijkheden.

De expressie van PD-L1 en in mindere mate PD-L2 door tumoren kan door binding met de respectieve receptor op T- en B-lymfocyten de antigeenreceptor signalisatie verminderen.¹⁴ Het gebruik van een PD-L1-antilichaam bij een muismodel met melanoommetastasen kon hematogene metastasering naar de lever remmen.¹⁵ De eerste resultaten bij mensen suggereren hogere responsen dan bij ipilimumab.

LITERATUUR

1. Brochez L, Naeyaert JM. Understanding the trends in melanoma incidence and mortality: where do we stand? *Eur J Dermatol* 2000;10:1-6.
2. Vries E de, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003;107:119-26.
3. Baade P, Coory M. Trends in melanoma mortality in Australia: 1950-2002 and their implications for melanoma control. *Aust N Z J Public Health* 2005;29:383-6.
4. Burton RC, Armstrong BK. Recent incidence trends imply a non-metastasizing form of invasive melanoma. *Melanoma Res* 1994;4:107-13.
5. Héry C, et al. A melanoma epidemic in Iceland: possible influence of sunbed use. *Am J Epidemiol* 2010;172:762-7.
6. Vries E de, et al. Superior survival of females among 10538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncol* 2008;19:583-9.
7. Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM; American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma

- Staging Committee. 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma...and beyond. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1475-7.
8. Morton DC, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-17.
 9. Van Akkooi AC, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008;248:949-55.
 10. Curtin JA, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-47.
 11. Fecher LA, Cummings SD, Keefe MJ, Alani RM. Toward a molecular classification of melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1606-20.
 12. Gerami P, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1146-56.
 13. Speeckaert R, et al. Immune reactions in benign and malignant melanocytic lesions: lessons for immunotherapy. *Pigment Cell Res* 2010;24:334-44.
 14. Freeman GJ, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000;192:1027-34.
 15. Iwai Y, Terawaki S, Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int Immunol* 2005;17:133-44.

Behandeling van low-grade sarcomen

A. de Coninck

Afdeling Dermatologie en Pathologie, UZ, Brussel

Correspondentieadres:

Dr. Arlette de Coninck

E-mail: arlette.deconinck@uzbrussel.be

Wekeweefselsarcomen zijn een heterogene groep van zeldzame kwaadaardige mesenchymale tumoren. Histopathologisch worden meer dan vijftig verschillende histologische types onderscheiden. Dank zij moleculaire/genetische analyses en immunohistochemische technieken werden deze tumoren beter geïndividualiseerd.

Als dermatologen zullen we vooral te maken hebben met superficiële sarcomen, ontstaan in cutis/subcutis. Deze tumoren worden beschouwd als low grade sarcomen: locoregionaal agressief (subklinisch asymmetrisch invasief), maar zelden aanleiding gevend tot metastasen. Micrografische heelkunde met immunohistochemische kleuringen is de voorkeursbehandeling voor deze tumoren.

De drie meest voorkomende van deze tumoren zijn dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), superficiële leiomyosarcoma en atypisch fibroxanthoma.

Deze tumoren werden meestal behandeld met zeer uitgebreide excisie, die ondanks veiligheidsmarges van 3 cm of meer toch nog recidiveerden. Momenteel bestaat de voorkeursbehandeling voor deze lokaal agressieve tumoren uit de zogenaamde slow-mohs-3d micrografische heelkunde volgens Breuninger. Bij deze techniek worden de weefselfragmenten gefixeerd en worden immunohistochemische kleuringen verricht, zodat de snijranden adequaat kunnen beoordeeld worden. Het heelkundig defect wordt gesloten wanneer alle snijranden (met immunohistochemische controle) vrij zijn van tumorweefsel (figuren 1,2,3).

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS (DFSP)

fibrohistiocytair tumor

Epidemiologie:	jonge volwassenen, ♂ > ♀, ook kinderen, trauma ?
Lokalisatie:	meestal romp, ook hals- en scalpregio, zelden extremiteiten.
Kliniek:	huidkleurige nodulaire infiltratie, trage maar continue groei bijzondere vormen: <i>morfea like</i> en gepigmenteerd (bednartumor)
Medische beeldvorming:	ultrasound / MRI
Histopathologie:	infiltratie spoelvormige cellen met weinig cytonuclaire atypieën in dermis en subcutis, asymmetrische infiltratie via fibreuze septa naar subcutis CD34+
Cytogenetica:	t (17; 22) (q22; q23) translocatie, ringchromosoom

SUPERFICIEEL LEIOMYOSARCOMA

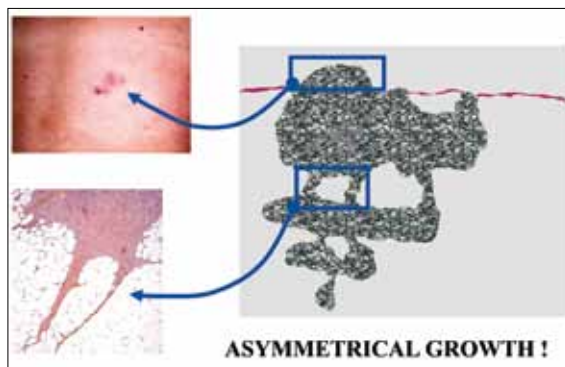
gladde spierceltumor (arrector pili)

Epidemiologie:	middelbare leeftijd, ♂ > ♀
Lokalisatie:	extensorzijde extremiteiten
Kliniek:	geïsoleerde, geïndureerde nodulus, meestal pijnloos
Medische beeldvorming:	ultrasound / MRI
Histopathologie:	onscherp begrensde proliferatie van spoelvormige cellen in dermis met subcutane infiltratie, mitosen frequent sma en desmine +
Cytogenetica:	genoomalteraties in 13q4-q21 regio

ATYPISCH FIBROXANTHOMA

fibrohistiocytair tumor

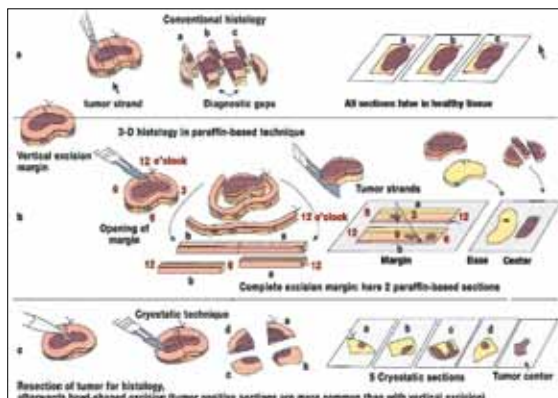
Epidemiologie:	oudere patiënten, ♂ > ♀
Lokalisatie:	hoofd- en halsregio
Kliniek:	erythematueze, solitaire, harde, pijnloze nodulus, meestal < 2 cm, soms ulceratie/bloeding, vaak klinische diagnose als basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom of merkelcel carcinoom.
Histopathologie:	proliferatie van atypische spoelvormige, epithelioïde of multinucleaire reuscellen in dermis met aanwezigheid atypische mitosen. CD10, CD68 +



Figuur 1.



Figuur 2.



Figuur 3.

Bron: Breuninger H, Konz B, Burg G. Microscopically controlled surgery in malignant dermatological tumors. *Dtsch Arztebl* 2007;104(7):A427-32 (www.aerzteblatt.de).

LITERATUUR

Enzinger, Weiss. *Soft tissue tumors*. 5e ed Elsevier Inc 2008.

Breuninger H, Konz B, Burg G. Microscopically controlled surgery in malignant dermatological tumors.

Dtsch Arztebl 2007;104(7):427-32.

Morel M, Taieb S, Penel N et al. Imaging of the most frequent superficial soft tissue sarcomas. *Skeletal Radiol* 2011;40:271-84.

SAMENVATTING

Superficiële wekeweefselsarcomen zijn kwaadaardige mesenchymale tumoren ontstaan in de cutis en/of subcutis. De meeste van deze tumoren worden beschouwd als low-grade sarcoma: lokaal agressieve tumoren die zelden metastasen geven wanneer ze correct behandeld worden. Kenmerkend voor deze tumoren is hun subklinisch asymmetrisch infiltratief groeipatroon.

Micrografische heelkunde (slow-mohs-breuningertechniek) met immunohistochemie is de behandelingsmethode voor deze tumoren.

TREFWOORDEN

low grade sarcoma – micrografische heelkunde

SUMMARY

Superficial soft-tissue sarcomas are malignant mesenchymal tumors located within the cutaneous and/or subcutaneous layers. Superficial soft-tissue sarcomas are considered as low-grade sarcoma i.e. locally aggressive, occasionally metastasizing. These superficial sarcomas grow following an asymmetric infiltrative pattern, their real extent is often underestimated clinically.

Micrographic surgery (slow MOHS: Breuninger technique) with immunohistochemical staining is the treatment of choice for these tumors.

KEYWORDS

low grade sarcoma – micrographic surgery

Wat een dermatoloog moet weten over cutane lymfomen

M.H. Vermeer

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Dr. Maarten Vermeer

LUMC

Afdeling Dermatologie

Postbus 96002300 RC LEIDEN

E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl

INLEIDING

Primair cutane lymfomen (PCL's) zijn een heterogene groep T-cel- en B-cel-non-hodgkinlymfomen die zich primair presenteren in de huid en vaak ook lange tijd tot de huid beperkt kunnen blijven. Primair cutane lymfomen verschillen onderling sterk in klinische presentatie en prognose en hiermee samenhangend ook in optimale therapeutische aanpak. Primair cutane lymfomen moeten onderscheiden worden van primair nodale lymfomen waarbij secundair huidlokalisaties zijn ontstaan omdat deze lymfomen ook bij een sterk gelijkende histologie toch sterk kunnen verschillen in prognose en daarmee ook in optimale behandeling. Bij de diagnostiek van primair cutane lymfomen werden in het verleden verschillende classificaties naast elkaar gebruikt, wat heeft bijgedragen aan onzekerheid over de interpretatie van publicaties over PCL's. Met de recent gepubliceerde EORTC-classificatie van cutane lymfomen welke later is opgenomen in de WHO-classificatie van lymfomen is er nu een internationaal geaccepteerde classificatie die door dermatologen, pathologen en hematologen gebruikt wordt.^{1,2}

Bij de diagnostiek van PCL is een correcte clinicopathologische correlatie cruciaal zodat hierbij een belangrijke rol voor de dermatoloog (en patholoog!) is weggelegd. Daarnaast kan de dermatoloog ook de behandeling van patiënten met PCL's voor zijn rekening nemen, zeker als de laesies beperkt zijn tot de huid.

In dit artikel wordt er niet naar gestreefd om de complete diagnostiek, en behandeling van PCL's te bespreken. Hiervoor wordt verwezen naar de recent gepubliceerde EORTC-WHO-classificaties en bijbehorende reviews.¹⁻⁵ In dit artikel worden voorbeelden gegeven van de rol die de dermatoloog kan spelen

bij de diagnostiek van de meest voorkomende typen PCL.

CUTANE T-CELLYMFOMEN

Mycosis fungoides

Bij scherp begrensde, gegyreerde, erythematuze, licht schilferende patches en plaques moet gedacht worden aan mycosis fungoides (MF). Differentiaaldiagnostisch kan op basis van het klinische beeld ook gedacht worden aan een eczeem of een dermatomycose. De afwijkingen jeuken bij MF in de regel echter niet en zijn ook minder polymorf dan een eczeem en missen geïnfilteerde randactiviteit zoals bij een dermatomycose (figuur 1). Afname van een huidbiopt (bij voorkeur 4 mm)



Figuur 1. Mycosis fungoides in plaquestadium met gegeneraliseerd voorkomen van scherp begrensde, grillig gevormde annulaire tot polycyclische, erythematuze plaques met lichte schilfering.

van de meest geïnfilteerde huidafwijkingen kan de diagnose MF bevestigen. Bij weinig geïnfilteerde huidafwijkingen is het echter niet ongewoon dat de histologische afwijkingen beperkt zijn en de diagnose ook histologisch niet met zekerheid is te stellen. Dergelijke patiënten moeten secuur worden gecontroleerd en bij nieuwe huidafwijkingen moet overwogen worden om opnieuw biotopen af te nemen. Is de diagnose MF gesteld, dan is aanvullend laboratoriumonderzoek, beenmergonderzoek of beeldvorming in de regel niet nodig omdat extracutane afwijkingen in dit stadium van de ziekte nagenoeg niet voorkomen. Wel moeten de perifere lymfeklieren worden gepalpeerd. Indien zij zijn vergroot, is aanvullend onderzoek naar lymfeklierbetrokkenheid wel geïndiceerd. Het is van belang om bij patiënten met plaques en tumoren beide te biotopen omdat histologisch geen onderscheid kan worden gemaakt tussen een tumorstadium MF en andere typen grootcellige T-cellymfomen. In combinatie met de histologie van de plaques waarin typische MF-kenmerken zoals epidermotropie worden gezien en in combinatie met de klinische presentatie kan de definitieve diagnose MF dan toch worden gesteld.

Folliculotrope mycosis fungoides

Erythemateuze, schilferende nodi en plaques die gepaard gaan met folliculaire hyperkeratose, milia en alopecie passen bij een folliculotrope MF (figuur 2). Vaak gaan deze afwijkingen gepaard met bacteriële superinfecties en jeuk. De huidafwijkingen



Figuur 2. Folliculotrope mycosis fungoides met een geïnfilteerde erythemateuze plaque op het voorhoofd met milia, en alopecie van de linker wenkbrauw.

zijn vaak aanwezig op de scalp en de nek maar kunnen ook elders op het lichaam voorkomen. Differentiaaldiagnostisch komt cutane discoïde lupus erythematoses in aanmerking en bij laesies op de scalp wordt vaak gedacht aan seborroisch eczeem. Opnieuw kan histologie helpen om de diagnose te stellen. Bij voorkeur wordt een 4 mm-biopt afgenomen van een geïnfilteerde nodus of plaque. Bovendien is het gewenst uit huid met grote aantal

len haarfollikels te biotopen zoals bij de wenkbrauwen of op de scalp zodat infiltratie van de haarfollikels beoordeeld kan worden. Bij folliculotrope MF kan lymfadenopathie nogal eens optreden in het kader van een bacteriële superinfectie. Bij lymfadenopathie die niet reageert op adequate behandeling met antibiotica is aanvullend onderzoek (CT-scan, lymfklierbiopsie) naar lymfklierlokalisaties van het lymfoom geïndiceerd.

De behandeling en de prognose bij MF en folliculotrope MF zijn sterk afhankelijk van het klinisch stadium. Bij weinig uitgebreide patches en plaques kan behandeling met lokale steroïden of PUVA worden gegeven en is de prognose nog uitstekend. Bij patiënten met een tumorstadium MF is radiotherapie de behandeling van keuze, terwijl de tienjaarsoverleving rond de 40% ligt. Patiënten met een folliculotrope MF hebben een slechtere prognose die vergelijkbaar is met een tumorstadium MF.^{6,7}

Bij lymfklierlokalisaties of extracutane lokalisaties van (folliculotrope) MF is de prognose ondanks intensieve chemotherapie slecht. Op dit moment worden door EORTC gesponsorde trials uitgevoerd om te evalueren of een onderhoudsbehandeling met lenalidomide in deze fase van de ziekte na debulking met chemotherapie (gemcitabine) het ziektevrije interval kan verlengen.

Histologie van patches en plaques toont een bandvormig deels epidermotroop infiltraat waarin naast een groot aantal reactieve cellen ook atypische T-cellen worden gezien die ook in groepjes in de epidermis gelegen kunnen zijn (pautrierabces). De diagnostiek van vroege stadia-MF kan moeilijk zijn omdat het aantal tumorcellen sterk in de minderheid kan zijn en de atypie gering is. Het verdient daarom aanbeveling om patiënten met een klinische verdenking op een MF ook bij een niet-diagnostische histologie onder controle te houden. Het histologisch beeld bij tumoren toont een afname van het reactieve infiltraat en een sterke toename van het aantal tumorcellen die ook blastair kunnen transformeren.

CD30+-lymfoproliferatieve afwijkingen

Gegroepeerde, erythemateuze papels die erosief en/of crusteus kunnen worden en na ontstaan ook spontaan weer in remissie gaan met achterlaten van hyperpigmentaties en soms littekenvorming zijn de klassieke klinische presentatie van een lymfomatoïde papulose (figuur 3). Deze ziekte behoort tot het spectrum van de CD30+-lymfoproliferatieve afwijkingen waarbij het CD30+-anaplastisch grootcellig T-cellymfoom (ALCL) zich aan de andere kant van het spectrum bevindt. Deze laatste ziekte presenteert zich meestal met een solitaire, vaste, erythemateuze tumor waarbij in ongeveer 15% van de gevallen spontane remissie van de tumor wordt gezien (figuur 4). In een minderheid van de gevallen wordt een meer uitgebreid klinisch beeld gezien met regionale of zelfs gegeneraliseerde tumoren. Naast deze twee klinische uitersten wordt een heel scala aan tussenvormen gezien hetgeen illustreert dat dit een spectrum betreft.



Figuur 3. Lymfomatoïde papulose met gegroepeerde, erythemateuze deels erosieve papels, postinflammatoire hyperpigmentaties en littekenvorming.

Op basis van de kliniek staat bij LyP (lymfomatoïde papulose) een PLEVA (pityriasis lichenoides et varioliformis acuta) en PLC (pityriasis lichenoides chronica) in de differentiële diagnose terwijl bij CD30+-ALCL aan andere cutane lymfomen en andere (huid)maligniteiten kan worden gedacht. Histologie toont bij beide aandoeningen een infiltraat met wisselende aantallen, grote atypische T-cellen die CD30 tot expressie brengen zodat hierop geen defi-

nitieve diagnose kan worden gesteld. In de regel zal de patholoog de beschrijvende diagnose CD30+-lymfoproliferatief proces afgeven waarna in combinatie met de klinische presentatie uiteindelijk de definitieve diagnose LyP dan wel CD30+-ALCL kan worden gesteld. Naast deze differentiaaldiagnose moet er rekening mee gehouden worden dat bij verschillende huidziekten – vooral infectieziekten – CD30+-blasten gezien kunnen worden.

Stadiëring is bij LyP niet nodig terwijl bij een CD30+-ALCL in ieder geval een CT-scan van thorax en abdomen moet worden gemaakt. Recent onderzoek toont aan dat bij een ongecompliceerde CD30+-ALCL beenmergonderzoek niet hoeft te worden verricht.⁸ Een weinig uitgebreide LyP wordt in de regel expectatief behandeld terwijl meer uitgebreide vormen, zeker als deze met littekenvorming gepaard gaan, zeer effectief met methotrexaat (7,5 tot 15 mg/week) kunnen worden behandeld. Bij CD30+-ALCL wordt in de regel gekozen voor radiotherapie en bij kleine tumoren eventueel een excisie. Als de tumoren kort op elkaar ontstaan, kan methotrexaat in een onderhoudsdosering gegeven worden in een dosis van 20-25 mg/week. Bij een kleine minderheid van de patiënten heeft CD30+-ALCL een slecht beloop. Recent werden enkele patiënten beschreven met uitgebreide tumoruze afwijkingen aan de benen bij wie de aandoening ondanks behandeling met polychemotherapie een snel progressief beloop had.⁹ Waar dit afwijkende beloop op berust, is niet bekend.

CONCLUSIE

Bij de diagnostiek van primair cutane lymfomen is kennis van de klinische beelden en correlatie van de klinische presentatie met de histologie essentieel. Overleg tussen de dermatoloog en de patholoog en afname van representatieve bipten zijn daarom cruciaal. Bij de presentatie zullen voorbeelden worden gepresenteerd die het belang van de clinicopathologische correlatie illustreren.



Figuur 4. Primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom bestaande uit een vaste, scherp begrensde, paars-rode tumor met ulceratie.

LITERATUUR

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (eds.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon International Agency for Research on Cancer, 2008.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
3. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600-9.
4. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009;114:4337-53.
5. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz P, Bagot M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) and United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2011 Aug 12. [Epub ahead of print]
6. Doorn R van, Haselen CW van, Voorst Vader PC van, Geerts ML, Heule F, Rie M de, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000;136:504-10.
7. Doorn R van, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002;138:191-8.
8. Benner MF, Willemze R. Bone marrow examination has limited value in the staging of patients with an anaplastic large cell lymphoma first presenting in the skin. Retrospective analysis of 107 patients. *Br J Dermatol* 2008;159:1148-51.
9. Woo DK, Jones CR, Vanoli-Storz MN, Kohler S, Reddy S, Advani R, et al. Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome. *Arch Dermatol* 2009;145:667-74.

	Huidbiopt	CT-scan	Beenmerg	Klonaliteit
Cutane T-cellymfomen				
Mycosis fungoides	+	- *	-	-
Folliculotrope MF	+	- *	-	-
CD30+ ALCL	+	+	- / +	-
Lymfomatoïde papulose	+	-	-	-
Sézarysyndroom	+	+	-	+
Cutane B-cellymfomen				
PCMZBCL	+	+	-	-
PCFCL	+	+	+	-
PCLBCL, beentype	+	+	+	-

Tabel 1. Aanvullend onderzoek bij cutane lymfomen.

MF: Mycosis fungoides; ALCL: anaplastisch grootcellig T-cellymfoom; PCMZBCL (primair cutaan marginale zone B-cellymfoom); PCFCL (primair cutaan follikelcentrumlymfoom); PCLBCL (primair cutaan grootcellig B-cellymfoom). * Wordt op indicatie verricht.

Fotocarcinogenese

F.R. de Gruijl

Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Frank R de Gruijl

LUMC

Afdeling Dermatologie

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: F.R.de_Gruijl@lumc.nl

UV-STRALING

Ultraviolette (UV) straling stond rond 1900 ook wel bekend als 'chemische straling' omdat deze straling, meer dan zichtbare straling, velerlei (foto-) chemische reacties teweeg kan brengen. Verscheidene structuren ('chromoforen') in organische moleculen kunnen de UV-straling uit zonlicht absorberen, met name aromatische ringen in tyrosine- en tryptofaanresiduen en in alle basen van het DNA. Naar gewicht absorbeert DNA disproportioneel veel UV-straling in een cel, wat ongelukkigerwijs ook navenante schade in het DNA tot gevolg heeft. De meest gevormde schadeproducten in DNA zijn dimeren tussen naast elkaar gelegen pyrimidinebasen in een DNA-streng. Daarnaast kunnen via absorptie door andere chromoforen in de cel radicalen en reactief zuurstof ontstaan die het DNA en andere celcomponenten kunnen beschadigen. Uit spectrale analyses bleek in de jaren 1930-1940 dat de bactericide en mutagene werking van UV-straling voornamelijk berust op absorptie door het DNA. Door de oeratmosfeer zonder zuurstof kon alle schadelijke UV-straling van de zon ongehinderd doordringen tot het aardoppervlak, waar onder die omstandigheden cellen snel het leven zouden laten. Zo'n 2,5 miljard jaar geleden kwam er zuurstof in de atmosfeer en ontstond er een ozonlaag hoog in de stratosfeer die de schadelijke UV-straling grotendeels absorbeerde. Het deel van de UV-straling dat het aardoppervlak na de vorming van de ozonlaag nog bereikte was aanzienlijk minder mutageen (ca. 1000 maal), maar nog wel in die mate dat het leven er zich nog goed aan heeft moeten aanpassen met met name krachtige mechanismen om het DNA te beschermen en te herstellen. De menselijke huid voldoet natuurlijk ook aan deze vereisten.

DE HUID

De menselijke huid beschermt zich op diverse wij-

zen tegen de toxische UV-straling: allereerst door absorptie in de hoornlaag en de spinocellulaire cellen, waardoor de onderliggende delende basale laag wordt afgeschermd. Het melaninepigment draagt bij aan de UV-absorptie maar ook, naast vele andere anti-oxidanten, aan het wegvangen van reactief zuurstof. De DNA-schade wordt krachtig hersteld door enzymesystemen, en bij te veel schade worden epidermale cellen rigoreus geofferd in apoptose en vervangen (uitgebreide apoptotische fronten in de epidermis belanden uiteindelijk in de hoornlaag en resulteren daar in 'vervellen'). Storingen in deze verdedigingslijnen van de huid, met name defecten in het DNA-herstel, blijken het risico op huidkanker te verhogen. Dit wordt op dramatische wijze zichtbaar in patiënten met xeroderma pigmentosum (XP), die een defect hebben in de zogeheten nucleotide-excisie-reparatie (NER) waarmee pyrimidinedimeren uit het DNA worden verwijderd. Repliceren van DNA waarin pyrimidinedimeren achterblijven leidt dan tot karakteristieke puntmutaties, zogeheten UV signature mutations (C naar T-transities bij naast elkaar gelegen pyrimidinebasen) die verhoogd voorkomen in huidtumoren van XP-patiënten.¹ Zoals gevonden door de groep van prof. van der Horst aan het Erasmus MC, kunnen de pyrimidinedimeren bij het kopiëren van het DNA in de celdeling ook aanleiding geven tot dubbelstrengsbreuken in het DNA, wat door niet-homoloog samenvoegen van de DNA-eindjes (non-homologous end joining) hersteld wordt.² Mensen waarbij huidcarcinomen zijn weggenomen blijken een minder sterk herstel van deze breuken te vertonen, zoals getest in bloedcellen.³ En mensen met polymorfismen in bepaalde genen, die coderen voor de eiwitten die betrokken zijn bij het breukherstel, lopen een verhoogd risico op huidcarcinomen.⁴ In het verlengde daarvan vertonen huidcarcinomen veelvuldig grove chromosomale afwijkingen⁵, die ontstaan zijn uit DNA-breuken. Deze samenhang met DNA-breuken is niet gevonden bij cutane maligne melanomen, maar recent is een zeer hoge prevalentie (45%) van melanomen onder XP-variant patiënten gemeld door de Franse onderzoeksgroep van dr. Sarasin.⁶ Deze patiënten hebben geen defect in NER maar in het polymerase-eta dat gebruikt wordt in 'translesionale synthese' om DNA over een beschadigde base heen te kopiëren. Uit de samenhang met het breukherstel en de translesionale synthese kan worden afgeleid dat het risico op huidkanker sterk gerelateerd is aan celdeling met (UV-geïnduceerde) schade in het te repliceren DNA.

FOTO- = UV-CARCINOGENESE

Rond 1930 werd in proefdieren al aangetoond dat UV-straling carcinogeen is, met name die UV-straling in zonlicht die door vensterglas wordt tegengehouden ('UV-B' met golflengten < 315 nm).⁷ In de jaren negentig van de vorige eeuw is de golflengteafhankelijkheid van de inductie van plaveiselcelcarcinomen in de (haarloze) muis bepaald, en op basis daarvan is een schatting gemaakt voor de mens.⁸ Deze golflengteafhankelijkheid kwam sterk overeen met die van zonnebrand, zodat de zonnekracht (of 'UV-index' in het buitenland) zoals gemeld in weerberichten ook direct indicatief is voor de carcinogeniteit van het zonlicht.

Aan het eind van een uitvoerige IARC-monografie (International Agency for Research on Cancer) uit 1992 over huidkanker⁹ worden – hoofdzakelijk op basis van epidemiologisch onderzoek – de formele conclusies getrokken dat er 'voldoende bewijs' is dat zonlicht carcinogeen is voor de mens, maar dat het bewijs voor UV-straling slechts 'beperkt' is. Een uiterst merkwaardige conclusie voor iemand (zoals ondergetekende) die zich verdiept had in het experimenteel en mechanistisch onderzoek (er werd natuurlijk wel geconcludeerd dat er 'voldoende bewijs' was dat UV-straling carcinogeen is voor dieren); er was geen enkel direct bewijs dat zonlicht huidkanker veroorzaakt bij de mens en op grond van experimenteel onderzoek was het hoogst onwaarschijnlijk dat iets anders dan UV-straling in zonlicht carcinogeen is. Recent heeft IARC voor- namelijk op grond van epidemiologisch onderzoek naar de samenhang tussen zonnebankgebruik en melanoomrisico haar standpunt bijgesteld en UV-straling ingedeeld in 'groep 1: carcinogeen voor de mens'¹⁰ (merk op dat formeel beschouwd zonnebanken, evenals de zon, niet alleen UV-straling uitzenden; dus het gaat hier eigenlijk om een correlatie met 'zonnebanklicht', niet per se UV-straling, als de eerdere IARC-criteria consequent zouden worden toegepast). Wederom strikt gesproken een 'groep 1-classificatie' zonder direct bewijs voor causaliteit bij de mens, en gebaseerd op onderzoek dat over het algemeen onvoldoende rekening houdt met een mogelijke samenhang tussen het zongedrag en het gebruik van zonnebanken. Verder wordt gesteld dat 'het risico op cutaan melanoom met 75% verhoogd wordt wanneer het gebruik van bruiningsapparaten begint voor het 30ste levensjaar'. Wat iets anders is dan wat werkelijk gevonden was, namelijk dat 'het risico op cutaan melanoom 75% hoger ligt bij mensen die aangaven voor hun 35ste begonnen te zijn met het gebruik van bruiningsapparatuur'. Het verschil zit hem niet zozeer in een wantrouwen in het geheugen van de mensen of de precieze leeftijd van 35 jaar, maar in het feit dat de onderzoeken (voornamelijk casecontrolstudies) in deze meta-analyse geen oorzaakelijkheid maar een associatie aantonen tussen het op vroege leeftijd beginnen met kunstmatig bruinen onder UV-lampen en een verhoogd risico op melanomen. De mensen in deze risicocategorie

kunnen ook andere gedragingen vertonen of eigenschappen hebben die meer bepalend zijn voor het melanoomrisico dan het vroege gebruik van bruiningslampen, bijvoorbeeld het gebruik van bepaalde cosmetica of een excessief zongedrag, wellicht niet zozeer veel zonblootstelling als wel altijd een fikse zonnebrand oplopen na die enkele keren zonnen; verbrandingen zijn waarschijnlijk ook een belangrijke risicofactor bij het gebruik van zonnebanken.¹¹

Het meest directe bewijs voor een oorzakelijk verband tussen UV-straling uit zonlicht en het ontstaan van huidkanker bij de mens is afkomstig van een gerandomiseerd cohortonderzoek van de groep van prof. Green in Australië, waarin bij het voorgeschreven strikte gebruik van een zonnebrandmiddel het risico op plaveiselcelcarcinomen en melanomen verminderde.¹²

GENETISCHE VERANDERINGEN IN HUIDKANKER

Als eenvoudig basisprincipe voor het ontstaan van kanker lijkt te gelden dat er een oncogeen signaaltransductiepad geactiveerd moet zijn – als motor – in de kankercel waarbij een tumorsuppressorsignaal – als rem – wegvalt waardoor de 'niet-geautoriseerde' autonome celdgroei niet wordt afgestopt. In werkelijkheid spelen meerdere veranderingen een rol bij kanker, maar experimenten in transgene muizen met gemuteerde genen tonen aan dat combinaties van een geactiveerd oncogeen en een disfunctioneel corresponderend tumorsuppressorgen resulteren in het verder 'spontaan' ontstaan van tumoren; dit is bewezen voor de onderstaande combinaties van gemuteerde genen en het ontstaan van de betreffende huidtumoren.

In humane basaalcelcarcinomen blijkt het hedgehogpad als oncogeen signaalpad geactiveerd te zijn, meestal door een mutatie in één *PTCH*-allel en verlies van het andere allel, en in veel gevallen is daarnaast het *P53*-tumorsuppressorgen gemuteerd.¹³ In plaveiselcelcarcinomen is in de meeste gevallen ook het *P53*-gen gemuteerd, maar in deze tumoren is het oncogene *RAS*-signaalpad geactiveerd.¹⁴ Een *H-RAS*-gen is slechts in een kleine minderheid (0 – 15%) gemuteerd, maar (*N*-)*RAS* kan ook geamplificeerd zijn (dat wil zeggen meerdere kopieën van het gen zijn in het genoom aanwezig). De activatie van dit signaalpad wordt mogelijk veroorzaakt door activatie van een membraanreceptor. De mutaties in het *P53*-gen zijn in overgrote meerderheid van het type gerelateerd aan UV-straling. Slechts een deel van de mutaties in het *PTCH*-gen zijn ook van het UV-type; de rol van UV-straling in activatie van het hedgehogsignaalpad is minder duidelijk.

In humane melanomen blijkt in veel gevallen het *RAS*-signaalpad geactiveerd te zijn door mutaties in een *B-RAF*- of *N-RAS*-gen, waarnaast vaak het *Pr6*-tumorsuppressoreiwit niet tot expressie komt.¹⁵ Of

en hoe UV-straling de mutaties in *B-RAF* of *N-RAS* veroorzaakt, of *P16* onderdrukt, is onbekend. Wel is aangetoond in een genomische analyse van een melanoomcellijn dat een meerderheid ($\pm 2/3$; met C-naar-T-mutaties aan 3'-kant van dipyrimidines, $p < 0,0001$) van de 33.345 gedetecteerde somatische puntmutaties van het UV-type waren en dat ze vooral in een vroeg stadium waren ontstaan in vergelijking met de andere mutaties.¹⁶ *B-RAF* had de bij melanomen veel voorkomende V600E mutatie, en de tumorsuppressor-genen *P16/CDKN2A* en *PTEN* vertoonden deleties (in *PTEN* een homologue 12 kb deletie in beide allelen). Welke van de 187 (*non-silent*) mutaties in coderende gebieden werkelijk essentieel waren voor de tumor valt verder moeilijk vast te stellen, laat staan welke van de overige mutaties.

CONCLUSIES

De UV-straling van de zon is toxisch en beschadigt met name het DNA van onze huidcellen. De huid is echter zeer goed aangepast en repareert deze DNA-schade zeer efficiënt, waardoor tumoren pas na vele jaren blootstelling bij sommigen van ons ontstaan. De 'bruiningscultuur' die mensen veel doet zonnen en regelmatig gebruik laat maken van zonnebanken heeft de blootstelling aan UV-straling opgevoerd, waarbij ook zonnebrand veel voorkomt, en draagt zo waarschijnlijk in hoge mate bij aan de toename in huidkanker. Het normale gebruik van antizonnebrandmiddelen, die de UV-straling absorberen, heeft deze toename niet gestopt, evenals de voortdurende voorlichting aan de bevolking om het zongedrag te matigen. Fundamentele kennis over de vroege genetische veranderingen die door UV-blootstelling ontstaan, kan wellicht eenvoudige interventies met (topicale) medicijnen of technieken opleveren die de kans op huidkanker bij bepaalde risicogroepen (niertransplantatiepatiënten) verminderen, bijvoorbeeld door epidermale cellen met *P53*-mutaties of een bepaalde oncogene mutatie selectief in apoptose te drijven.

LITERATUUR

1. Daya-Grosjean L. Xeroderma pigmentosum and skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 2008;637:19-27.
2. Garinis GA, Mitchell JR, Moorhouse MJ, Hanada K, de Waard H, Vandeputte D, et al. Transcriptome analysis reveals cyclobutane pyrimidine dimers as a major source of UV-induced DNA breaks. *EMBO J* 2005;24:3952-62.
3. Wang LE, Xiong P, Strom SS, Goldberg LH, Lee JE, Ross MI, et al. In vitro sensitivity to ultraviolet B light and skin cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1822-31.
4. Han J, Colditz GA, Samson LD, Hunter DJ. Polymorphisms in DNA double-strand break repair genes and skin cancer risk. *Cancer Res* 2004;64:3009-13.
5. Ashton KJ, Carless MA, Griffiths LR. Cytogenetic alterations in nonmelanoma skin cancer: a review. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;43:239-48.
6. Opletalova K, Bourillon A, Pouvelle C, Amier J, Mateus C, Robert C, et al. Clinical and biological characteristics of 19 new xeroderma pigmentosum-variant patients (Abstract 427, ESDR meeting 2011). *J Invest Dermatol* 2011;131:S72.
7. Roffo AH. Cancer and the sun: carcinomas and sarcomas caused by the action of the sun in toto (Fr.). *Bull Assoc fr Étude Cancer* 1934;23:590-616.
8. Gruijl FR de, Leun JC van der. Estimate of the wavelength dependency of ultraviolet carcinogenesis in humans and its relevance to the risk assessment of a stratospheric ozone depletion. *Health Phys* 1994;67:319-25.
9. International Agency for Research on Cancer. "Solar and Ultraviolet Radiation". AIRC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 55, Lyon, Frankrijk, 1992.
10. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10:751-2.
11. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, Warshaw EM. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1557-68.
12. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29:257-63.
13. Aszterbaum M, Beech J, Epstein EH Jr. Ultraviolet radiation mutagenesis of hedgehog pathway genes in basal cell carcinomas. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:41-5.
14. Uribe P, Gonzalez S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and squamous cell carcinoma of the skin: molecular bases for EGFR-targeted therapy. *Pathol Res Pract* 2011;207:337-42.
15. Dahl C, Guldberg P. The genome and epigenome of malignant melanoma. *APMIS* 2007;115:1161-76.
16. Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, McBride DJ, Humphray SJ, Greenman CD, et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature* 2010;463:191-6.

SAMENVATTING

Epidemiologische studies hebben in de afgelopen eeuw duidelijk laten zien dat de meeste huidkankers gerelateerd zijn aan zonblootstelling. Daarnaast hebben dierexperimenten aangetoond dat de ultraviolette (UV) straling in zonlicht carcinogeen is, waarbij de geïnduceerde pyrimidine-dimeren in het DNA leiden tot karakteristieke mutaties zoals gevonden in P53-tumorsuppressorgenen in huidcarcinomen. Hoewel de cruciale genetische veranderingen in melanomen goed gekarakteriseerd zijn, is het nog onduidelijk of en hoe UV-straling bijdraagt tot deze veranderingen.

SUMMARY

A body of epidemiologic data that accumulated over the last century provides clear evidence of a link between most skin cancers and sun exposure. Animal experiments have shown that the ultraviolet (UV) portion of the solar spectrum is carcinogenic. The induced pyrimidine dimers in genomic DNA give rise to “UV signature” mutations, as found in P53 tumor suppressor genes in skin carcinomas. Crucial genetic changes in melanomas are well characterized, but a possible causal role of UV radiation remains obscure.

Huidkanker bij transplantatiepatiënten

M. Garmyn

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UZ Sint-Rafael

Correspondentieadres:

Prof. dr. Marjan Garmyn

UZ Sint-Rafael

Afdeling Dermatologie

Kapucijnenvoer 33

3000 Leuven

E-mail: marjan.garmyn@med.kuleuven.be

INLEIDING

Dankzij de vooruitgang in de immunosuppressieve medicatie en heelkundige technieken is het aantal transplantatiepatiënten en hun individuele overleving toegenomen. Levenslange immunosuppressie is nodig om orgaanafstoting tegen te gaan. Chronische immunosuppressie gaat gepaard met een aantal bijwerkingen op de huid, zoals een toename in de fragiliteit van de huid, een verhoogde gevoeligheid voor infecties en een verhoogde gevoeligheid voor huidkanker. De incidentie van eerder zeldzame tumoren zoals het merkelcelcarcinoom, het maligne melanoom en het kaposisarcroom is toegenomen, maar de meest frequent voorkomende huidtumor in deze patiëntenpopulatie is het spinocellulair carcinoom. Het artikel zal kort de epidemiologie, kliniek, risicofactoren, onderliggende mechanismen en een voorstel voor beleid van huidkanker (spinocellulair carcinoom) bij transplantatiepatiënten bespreken.

EPIDEMIOLOGIE

De incidentie van niet-melanoomhuidkanker (spinocellulair carcinoom en basocellulair carcinoom) is sterk toegenomen in de transplantatiepopulatie en de incidentie neemt toe naarmate men langer getransplanteerd is. Afhankelijk van de woonplaats ontwikkelen 40-60% (gebieden met lagere UV-index, bijvoorbeeld in West-Europa) en 70-80% (gebieden met hoge UV-index, bijvoorbeeld in Australië) van de transplantatiepopulatie twintig jaar na transplantatie niet-melanoomhuidkanker. De verhouding spinocellulair carcinoom-basocellulair carcinoom, die ongeveer 1:4 is in de immunocompetente populatie, keert om in deze immunogecompromiteerde populatie en deze omgekeerde verhou-

ding neemt toe met de duur van de immunosuppressie en de hoeveelheid zonschade. In de blanke transplantatiepopulatie is het spinocellulair carcinoom van de huid de meest frequent voorkomende maligniteit en komt 65 tot 250 keer meer voor dan in de immunocompetente populatie.¹⁻³

KLINIEK

Een spinocellulair carcinoom bij een transplantatiepatiënt gedraagt zich veel agressiever dan bij een immunocompetente patiënt, invadeert dieper en sneller, vertoont vaker perineurale en lymfatische invasie, metastaseert sneller, en zal vaker recidiveren na behandeling.⁴ Terwijl een spinocellulair carcinoom bij een patiënt met een normale immuniteit vaak eenmalig voorkomt, is een eerste spinocellulair carcinoom bij een transplantatiepatiënt sterk voorspellend voor talrijke volgende spinocellulaire carcinomen. Honderd procent van de harttransplantatiepatiënten en 88% van de niertransplantatiepatiënten ontwikkelen talrijke nieuwe spinocellulaire carcinomen binnen de vijf jaar na hun eerste spinocellulair carcinoom.⁵ Deze spinocellulaire carcinomen ontwikkelen zich in uitgebreide gebieden van zichtbare en subklinische zonschade en histologische dysplasie, in overeenstemming met het concept *field cancerization*.

Spinocellulaire carcinomen bij transplantatiepatiënten presenteren zich typisch op aan zonlicht blootgestelde huidgebieden, vaak samen met sterk hyperkeratotische letsels, die kunnen wijzen op een onderliggend spinocellulair carcinoom, keratoacanthoom, verruca vulgaris, verruca seborrhoea, hypertrofische actinische keratose of zelfs een banale prurigopapel. Deze hyperkeratotische letsels zijn een risicofactor op zich.⁶ Een letsel dat snel groeit en pijnlijk is (spontaan of bij aanraken) is klinisch verdacht voor een spinocellulair carcinoom.

RISICOFACTOREN

Een laag fototype, oudere leeftijd, chronische cumulatieve zonschade en een voorgeschiedenis van zonnebrand zijn belangrijke risicofactoren bij transplantatiepatiënten om spinocellulaire carcinomen te ontwikkelen. Deze factoren gaan ook in de alge-

mene immuuncompetente populatie het risico op spinocellulair carcinoom verhogen. Bijkomende risicofactoren zijn de factoren die verbonden zijn aan de orgaantransplantatie op zich, zoals duur, intensiteit en type van de immunosuppressie, infectie met het humaan papillomavirus, het type orgaantransplantatie en lage CD4-waarden. Het verschillende risico in diverse types van orgaantransplantaties is zeer waarschijnlijk gerelateerd aan het vereiste niveau van immunosuppressie om afstoting van een specifieke allograft tegen te gaan. Harttransplantatie vereist een zwaardere immunosuppressie dan niertransplantatie en levertransplantatie vereist in vergelijking met hart- en niertransplantatie minder immunosuppressie. Het risico van ontwikkeling van een spinocellulair carcinoom ligt dan ook twee- tot driemaal hoger bij harttransplantatiepatiënten dan bij niertransplantatiepatiënten.^{1,2,7} De opgestarte immunosuppressieve medicatie bij transplantatiepatiënten bestaat meestal uit de combinatie van een glucocorticoid, een antimetabool, een calcineurineremmer of een *mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor*. Immunosuppressie genaseerd op *mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor* vertoont een duidelijke neiging naar een lagere inductie van huidmaligniteiten.⁸

MECHANISMEN

Een verhoogde gevoeligheid voor schadelijke effecten van ultraviolet licht (UV) en een onderdrukking van de lokale en systemische immuniteit door de immunosuppressieve therapie zelf, blijken verantwoordelijk te zijn voor de verhoogde gevoeligheid voor de ontwikkeling van spinocellulaire carcinomen. UV (vooral UVB) induceert mutaties in het p53-tumorsuppressorgen en onderdrukt de lokale immuniteit. Onderdrukking van de lokale en systemische immuniteit door de immunosuppressieve therapie zelf vermindert de 'immunosurveillance' van neoplastische cellen en onderdrukt de antivirale immuniteit.^{1,3,9} Bovendien zou de immunosuppressieve therapie zelf ook rechtstreekse oncogene effecten hebben via de inductie van cytokines die tumorgroei en metastase bevorderen, via onderdrukking van DNA-herstel en apoptose, (calcineurineremmers) en via inductie van mutagene reactieve oxygen species (ROS) in respons op UVA (azathioprine). In vergelijking met immuuncompetente patiënten vertonen niertransplantatiepatiënten behandeld met azathioprine in het epiderm dat grenst aan een spinocellulair carcinoom meer cellen die mutant-p53 tot expressie brengen. *Mammalian target of rapamycin (mTOR)*-inhibitoren, zoals everolimus en sirolimus zouden dan weer tumorontwikkeling tegengaan, onder andere via hun anti-angiogenetische effecten.¹⁰⁻¹⁴

BELEID

Pretransplantatiebeleid

In de pretransplantatieperiode is een dermatologisch consult noodzakelijk. Het risicoprofiel van

de patiënt wordt beoordeeld en de patiënt wordt ingelicht over zonprotectie en vroegtijdige detectie van huidmaligniteiten (patiëntenbrochure). Het fototype (Fitzpatrick) en de hoeveelheid en manier van zonexpositie, persoonlijke voorgeschiedenis van huidkanker en andere maligniteiten worden gerapporteerd. De medicamenteuze anamnese richt zich op mogelijke inname van immunosuppressieve medicatie in het verleden. Het onderzoek omvat een klinisch inspectie van de volledige huid, inclusief de slijmvliezen. Wratten, actinische keratosen, in situ spinocellulair carcinoom worden behandeld (cryotherapie, veldgerichte lokale therapie). Invasieve spinocellulaire carcinomen worden chirurgisch verwijderd. Contact wordt opgenomen met de transplantatiearts. In geval van invasieve spinocellulaire carcinomen wordt aanbevolen behandeling met retinoïden op te starten, en aanpassing van de immunosuppressieve therapie (dosisreductie, opstart mTOR-inhibitoren) in samenspraak met transplantatiearts te overwogen. De aanbevelingen rond pretransplantatiescreening worden samengevat in tabel 1.¹⁵

Posttransplantatiebeleid

Transplantatiepatiënten moeten minstens één keer per jaar door een dermatoloog onderzocht worden. De anamnese richt zich op het ontstaan van nieuwe huidletsels, de kennis rond zonprotectie en zelfonderzoek (patiëntenbrochure). Bij klinisch onderzoek wordt de volledige huid geïnspecteerd en bij patiënten met een voorgeschiedenis van huidkanker worden de regionale klierregio's gepalpeerd, zo nodig aangevuld met beeldvorming.

Bij pas getransplanteerde en jongere patiënten met een negatieve voorgeschiedenis van huidkanker dient de nadruk gelegd te worden op informatie, educatie en preventie. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van huidkanker dient de opvolging frequenter te gebeuren, met de focus op vroegtijdige herkenning van huidkanker en behandeling van *field cancerization*. Een overzicht van de dermatologisch controles en aanbevolen intervallen wordt gegeven in tabel 2.¹⁵

BEHANDELING

Vroegtijdige herkenning en behandeling van actinische keratosen en in situ spinocellulair carcinoom is ten stelligste aangeraden om ontwikkeling van invasieve spinocellulaire carcinomen te voorkomen. Typische actinische keratosen worden behandeld zonder histologische bevestiging. Bij twijfel over het invasieve karakter of bij therapeutische resistentie worden biopsies genomen. Enkele solitaire actinische keratosen kunnen nog behandeld worden met cryotherapie. Bij talrijke actinische keratosen/*field cancerization* worden veldgericht behandelingen toegepast zoals fotodynamische therapie of lokale 5-fluorouracilapplicatie.

Chirurgische excisie is de voorkeursbehandeling van het invasief spinocellulair carcinoom. Het keratoacanthoom wordt bij transplantatiepatiën-

Pretransplantatiebeleid
Anamnese: risicofactoren voor huidkanker Fototype Zonexpositie/zonnebank Persoonlijke en familiale voorgeschiedenis huidkanker Voorafgaande inname van immunosuppressieve medicatie (duur en type)
Klinisch onderzoek: Volledige huid, inclusief slijmvliezen
Behandeling: Verruca vulgaris Actinische keratosen In situ spinocellulair carcinoom Invasief spinocellulair carcinoom
Informatie en educatie patiënten (patiëntenbrochure) Zonprotectie Zelfonderzoek Vermijden van zonnebank Vervroegde dermatologische controle bij niet-genezende wond of groeiend letsel (> 4 weken)
Dermatologisch advies aan transplantatiearts Fototherapie moet vermeden worden. Bij een voorgeschiedenis van huidkanker: • Bediscussieer de wenselijkheid van transplantatie. • Start retinoïden op. • Overweeg vroegtijdige omschakeling naar mTOR-inhibitoren.

Tabel 1. Aanbeveling dermatologische screening in pretransplantatieperiode.¹⁴

Posttransplant beleid
Geen voorgeschiedenis van huidkanker Dermatologische controle om het jaar Informatie en opleiding Volledig huidonderzoek
Voorgeschiedenis premaligne huidletsels Dermatologische controle om de 6 maand Informatie en opleiding Volledig huidonderzoek Behandeling actinische keratosen en in situ spinocellulair carcinoom (veldgerichte behandeling)
Voorgeschiedenis van invasief spinocellulair carcinoom Afhankelijk van de ernst, frequentere controles (om de 2-4 maand) Informatie en opleiding Veldgerichte behandeling premaligne huidletsels Heelkundige behandeling van spinocellulaire carcinomen Evaluatie regionale klierstreken In samenspraak met transplantarts Opstarten van retinoiden Overweeg dosisreductie immuunsuppressieve medicatie Overweeg omschakeling mTOR inhibitoren

Tabel 2. Aanbeveling dermatologisch beleid in de posttransplant periode (in samenspraak met transplantatiearts).¹⁴

ten beschouwd als een spinocellulair carcinoom en wordt ook steeds in zijn geheel weggenomen. Vroegtijdige biopsie van verdachte letsels wordt aangeraden. Chirurgie van vroegtijdige letsels is de beste preventie van latere metastase. Indien een invasief spinocellulair carcinoom wordt gediagnosticeerd, wordt de patiënt frequenter gezien dan eenmaal per jaar; de transplantatiearts wordt ingelicht, behandeling met retinoïden wordt aangeraden en reductie van immunosuppressieve medicatie of omschakeling naar mTOR-inhibitoren wordt overwogen.

LITERATUUR

1. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
2. Ho WL, Murphy GM. Update on the pathogenesis of post-transplant skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2008;158:217-24.
3. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients – Where do we stand today? *Am J Transplant* 2008;8:1-7.
4. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behaviour of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2010;90:683-7.
5. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E, et al. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006;81:1093-1100.
6. Bouwes-Bavinck, JN, Euvrard S, Naldi L, et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ transplant recipients: A case-control study in the Netherlands, United Kingdom, Germany, France and Italy. *J Invest Dermatol* 2007;127:1647-56.
7. Kovach BT, Stasko T. Skin cancer after transplantation. *Transplantation Reviews* 2009;23:178-89.
8. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, Illner WD, Arbogast H, Graeb C, et al. The janus face of immunosuppression-de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int* 2007;71:1271-8.
9. Martinez OM, Grujil FR de. Molecular and immunologic mechanisms of cancer pathogenesis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:2205-11.
10. Guba M, Graeb C, Jauch K-W, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004;77:1777-82.
11. Graaf YGL de, Rebel H, Elghalbzouri A, et al. More epidermal p53 patches adjacent to skin carcinomas in renal transplant recipients than in immunocompetent patients: the role of azathioprine. *Exp Dermatol* 2008;17:349-55.
12. Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, et al. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* 2005;125:1020-5.
13. O'Donovan P, Perett CM, Zhang Y, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005;309:1871-4.
14. Walsh S, Xu J, Xu H, et al. Cyclosporin A mediates Pathogenesis of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma by augmenting epithelial-mesenchymal transition: role of TGFbeta signaling pathway. *Molecular Carcinogenesis* 2011;50:516-27.
15. Hofbauer GF, Anliker M, Arnold A, Binet I, Hunger R, Kempf W, et al. Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients. *Swiss Med Wkly* 2009;139:407-15.

SAMENVATTING

Transplantatiepatiënten hebben een verhoogd risico om agressieve, levensbedreigende spinocellulaire carcinomen te ontwikkelen op aan zonlicht blootgestelde huid. Verantwoordelijke mechanismen zijn: onderdrukking van de immuniteit, een toegenomen gevoeligheid voor de schadelijke ultravioletteffecten en rechtstreekse oncogene effecten van de immunosuppressieve medicatie zelf. Het beleid bestaat uit: zonprotectieve maatregelen, vroegtijdige detectie en behandeling van actinische keratosen in situ en invasieve spinocellulaire carcinomen, opstarten van behandeling met retinoïden en aanpassen van de immunosuppressieve medicatie (in overleg met de transplantatiearts).

TREFWOORDEN

huidkanker – immunosuppressie – transplantatiepatiënten

SUMMARY

Organ transplant recipients have an increased risk of developing aggressive, life-threatening squamous cell carcinomas on sun exposed skin. Reduced host immunity, direct oncogenic effects of immunosuppressants and increased susceptibility to ultraviolet damage are thought to be responsible mechanisms. Management includes sunprotective measures, early detection and early treatment of squamous cell carcinoma's and their precursors, initiation of systemic retinoids and regular review of the immunosuppressive medication by the transplant physician.

KEYWORDS

skin cancer – immunosuppression – organ transplant recipients

Fotodynamische therapie van actinische keratosen en niet-melanoomhuidkanker

R. Roelandts

Photodermatology Unit, Universitair Ziekenhuis Sint-Rafaël, Leuven

*Correspondentieadres:
Prof. dr. Rik Roelandts
Universitair Ziekenhuis Sint-Rafaël
Photodermatology Unit
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
E-mail: rik.roelandts@uzleuven.be*

Fotodynamische therapie (PDT) is een vorm van fotochemotherapie, waarbij zichtbaar rood licht wordt gebruikt in combinatie met een lokale fotosensibilisator, en die in de dermatologie vooral toegepast wordt voor actinische keratosen en superficiële niet-melanoomhuidkankers. Als lokale fotosensibilisator wordt gewoonlijk 5-aminolevulinezuur (ALA) gebruikt. Dit werd voor het eerst beschreven door Kennedy en medewerkers in 1990.¹ In november 1990 werd het gebruik van ALA (Levulan) en de Blu-U-lamp door de FDA goedgekeurd voor actinische keratosen.² In juni 2001 werd het methylester van ALA (Metvix) goedgekeurd in Zweden voor lokale PDT van niet-hyperkeratotische actinische keratosen van het aangezicht en de scalp, en voor basaalcelcarcinomen die onvoldoende reageren op een conventionele behandeling. In 2002 werden richtlijnen gepubliceerd door de British Photodermatology Group³ en in 2007 door de International Society of Photodynamic Therapy.⁴

WERKINGSMECHANISME

Voor fotodynamische therapie zijn drie elementen nodig: een fotosensibilisator, licht en moleculaire zuurstof.

Het 5-aminolevulinezuur of zijn methylester, het methylaminolevulinaat, wordt lokaal op de letsels aangebracht, waarna voldoende tijd moet voorzien worden voor de productie en opstapeling van fotoactieve porfyriines. Er is een minimumapplicatietijd nodig van drie uur onder occlusie. De spectrale out-

put van de lichtbron is belangrijk omdat die moet samenvallen met de excitatiepieken van de fotosensibilisator. Omdat de diepte van de penetratie verhoogt met de golflengte, wordt meestal rood licht gebruikt voor de behandeling.⁴

Wanneer licht door de fotosensibilisator wordt geabsorbeerd in de vorm van fotonen, zal een elektron van het grondstadium van een fotosensibilisator zich verplaatsen naar een ring met hogere energie en wordt de fotosensibilisator geëxciteerd. Dit stadium is van zeer korte duur en de opgenomen energie kan weer afgegeven worden in de vorm van fluorescentie of in de vorm van warmte of door vorming van een triplet state-molecuul. De fotosensibilisator in zijn *triplet state* kan twee typen reacties ondergaan. In de type-I-reactie zal hij direct reageren met een celsubstraat, met de vorming van vrije radicalen, die dan verder kunnen reageren met zuurstof tot *reactive oxygen species* (ROS). Een andere mogelijkheid is een type-II-reactie waarbij de triplet state zijn energie direct afgeeft aan molecuulair zuurstof om op die manier geëxciteerd singulet zuurstof te vormen. Dit singulet zuurstof is erg reactief en is daarom verantwoordelijk voor de meerderheid van de letsels die optreden gedurende PDT. Vanwege hun hoge reactiviteit en de korte halfwaardetijd van singulet zuurstof en vrije radicalen, zullen alleen moleculen en structuren die dichtbij gelegen zijn, het PDT-effect ondergaan en vernietigd worden. Omdat de energie van het gebruikte licht eerder laag is, is er geen belangrijke weefselopwarming en worden het collageen en de elastinevezels in het bindweefsel niet echt beschadigd, wat het mooie cosmetische resultaat verklaart.⁵

Het antitumoreffect van PDT berust op drie verschillende mechanismen: een directe tumorcelvernietiging, een beschadiging van de bloedvaten en een activatie van een niet-specifieke immuunrespons. Een eerste mechanisme is een directe tumorcelvernietiging. Dit gebeurt vooral door apoptose, maar kan ook gebeuren door necrose. Bij het tweede mechanisme kan PDT de vascularisatie van de tumor beschadigen door trombose en hemorrhagieën en op die manier de tumorvernietiging veroorzaken via een gebrek aan zuurstof of de nodige bestand-

delen. Ten slotte kan door vrijkomen van cytokines en *stress responsive proteins* een invasie van leukocyten tot stand komen in de tumor, wat zowel kan bijdragen tot tumordestructie als tot stimulatie van het immuunsysteem (tumorcellen herkennen en vernietigen). Deze drie mechanismen kunnen ook elkaar beïnvloeden en het relatief belang van elk ervan moet nog worden achterhaald.⁶ De interactie tussen licht, fotosensibilisator, moleculaire zuurstof en intracellulaire structuren is immers uiterst complex.⁵

5-AMINOLEVULINEZUUR (ALA)

ALA (Levulan) en zijn methylester (Metvix) zijn precursors van de heemsynthese en dus ook van het fotosensibiliserend protoporphyrine-IX. De eerste stap in de heemsynthese is de vorming van 5-aminolevulinezuur uit glycine en succinyl-coënzym-A. De laatste stap is de incorporatie van ijzer in het protoporphyrine-IX, wat gebeurt in de mitochondriën onder invloed van het enzym ferrochelatase. Protoporphyrine-IX is een fotosensibilisator en wordt geactiveerd door licht van 635 nm. Wanneer het metabolisme van cellen hoog is, zal meer protoporphyrine-IX worden aangemaakt. Door exogeen ALA toe te voegen, zal het natuurlijk gevormde protoporphyrine-IX tijdelijk worden opgeslagen vanwege de beperkte capaciteit van het ferrochelatase. Daarnaast is de activiteit van het porfobilinogeen deaminase dat uroporphyrinogeen vormt uit porfobilinogeen, hoger in bepaalde tumoren, terwijl de activiteit van ferrochelatase lager is. Dit verklaart waarom protoporphyrine-IX opgestapeld wordt met een zekere selectiviteit in de tumoren.

Met microscopische fluorescentiefotometrie kon nagegaan worden hoe homogeen de door 5-methyl-ALA geïnduceerde fluorescentie zich verdeelt over de letsels. Over het algemeen is deze fluorescentie selectief en homogeen verdeeld. Er was wel een grote variatie in de verdeling van de fluorescentie tussen verschillende letsels. Er was ook fluorescentie in de omgevende normale epidermis, maar veel minder dan in de laesies. Wanneer 160 mg per gram methyl-ALA wordt aangebracht gedurende drie uur, worden porfyrynes aangemaakt tot op een diepte van maximaal 2 mm. Wanneer de applicatieduur veel langer is dan drie uur, bijvoorbeeld 18 uur, worden in de normale epidermis veel meer porfyrynes aangetroffen, wat zou kunnen suggereren dat er een verminderde selectiviteit is.⁷

Bij gebruik van een 20% ALA-crème is gebleken dat ongeveer 37% ervan vrijkomt over een applicatieperiode van vier uur.⁸

Omdat ALA hydrofiel is, is de behandeling veel minder efficiënt bij dikke basaalcelcarcinomen vanwege de beperkte penetratie.

DE BELICHTING

Om PDT succesvol te laten verlopen, is het nodig dat voldoende licht de aangetaste weefsels bereikt. Belangrijk voor de werking is daarom de diepte van

de penetratie van het gebruikte licht. Deze wordt bepaald door de eigenschappen van het weefsel en door de dikte ervan. Daarbij spelen absorptie en *scattering* een rol. Absorptie gebeurt grotendeels door endogene weefselchromoforen zoals hemoglobine, myoglobine en cytochromen.

Er wordt bij voorkeur rood licht gebruikt. Een interessante toepassing is het gebruik van LED's als lichtbron omdat ze lagere voltages vereisen en geen koeling nodig hebben. Ze zijn daarbij robuust en hebben geen optische componenten zoals lenzen of filters. De afstand tussen de lichtbron en de huid speelt minder een rol. Het blijkt dat apparaten met een lage intensiteit bijna dezelfde therapeutische werking kunnen hebben als toestellen met een hoge intensiteit op voorwaarde dat de bestraling over dezelfde tijdsperiode wordt gegeven.⁹

PRAKTISCHE TOEPASSING

In de praktijk bestaat de eerste stap uit een PDT-behandeling in het voorbereiden van het letsel, waarbij de oppervlakkige schilfers of crustae worden afgeschraapt. De bedoeling is de penetratie van het ALA op die manier te verbeteren en de efficiëntie van de behandeling te verhogen. In een recente studie werd de meerwaarde hiervan kritisch geanalyseerd. Hierbij werd één helft van het letsel afgeschraapt met een curette of door abrasie met een spatula, terwijl de andere helft niet werd voorbereid. De fluorescentie werd gemeten vóór en na, en er kon geen significant verschil worden waargenomen. Er was ook geen significant verschil in het resultaat van de PDT-behandeling na twaalf maanden.¹⁰ Wat de behandeling van actinische keratosen betreft, heeft men ook nagegaan of de incubatietijd niet om praktische redenen verminderd kon worden. De fotodynamische therapie werd op de klassieke manier uitgevoerd maar met twee verschillende incubatietijden van één uur en van drie uur. Er werd nagegaan wat de volledige respons was drie en twaalf maanden na de laatste behandeling. Met een applicatietijd van één uur was 78% van de dunne actinische keratosen en 74% van de licht verdikte actinische keratosen verdwenen. Met een incubatietijd van drie uur was 96% van de dunne actinische keratosen en 87% van de licht geïnfilteerde of licht verdikte actinische keratosen verdwenen. Twaalf maanden na de twee behandelingen was er een recidiefpercentage van 19% bij diegenen die een incubatietijd hadden van één uur en van 17% bij diegenen die een incubatietijd hadden van drie uur, wat vergelijkbaar is.¹¹

Er werd eveneens nagegaan bij de PDT-behandeling van actinische keratosen wat het effect is van de gebruikte lichtdosis. Dit gebeurde aan de hand van drie verschillende lichtdosissen (70 J/cm², 100 J/cm² en 140 J/cm²). Na één maand en na drie maanden kon geen significant verschil worden gevonden tussen de drie verschillende lichtdosissen. Het therapeutisch effect met 70 J/cm², 100 J/cm² en 140 J/cm² was vergelijkbaar. Er was ook geen verschil in pijn.¹²

Na een cumulatieve dosis van 40 J/cm^2 treedt geen verdere *photobleaching* meer op, wat erop wijst dat hogere dosissen niet nodig zijn. Wat de pijn betreft wordt een piek bereikt na een cumulatieve dosis van 20 J/cm^2 , waarna de pijn begint te verminderen. Deze verschijnselen houden verband met het gebruik van zuurstof.¹³

Voor actinische keratosen en voor oppervlakkige basaalcelcarcinomen kan in principe ook een tweevoudige belichting worden uitgevoerd. Hierbij wordt de ALA aangebracht gedurende vier uur, waarna de letsels tweemaal worden belicht met eerst 20 J/cm^2 en twee uur nadien met 80 J/cm^2 . De belichting gebeurt dus vier en zes uur na het aanbrengen van de ALA, waarbij de letsels tussen de twee belichtingen worden afgedekt met een verband dat geen licht doorlaat. Na een follow-upperiode van gemiddeld twee jaar was er een volledige respons bij 97% van de oppervlakkige basaalcelcarcinomen en van 98% van de actinische keratosen. Het ging hierbij om een eenmalige ALA-applicatie.¹⁴

ACTINISCHE KERATOSSEN

Omdat actinische keratosen potentieel premaligne zijn, kunnen ze het best worden behandeld. Meestal zijn er meerdere actinische keratosen gelijktijdig aanwezig die nogal eens aanleiding kunnen geven tot een zogeheten *field cancerisation*. Voor de behandeling van actinische keratosen is fotodynamische therapie zeer efficiënt. De volledige response rate na één tot drie behandelingen schommelt volgens de meeste studies rond de 90%.⁴

OPPERVLAKKIGE BASAALCELCARCINOMEN

Het aantal patiënten dat letselvrij is na een tweetal belichtingen varieert tussen 80% en 100%, maar het aantal recidieven ligt rond 22%. Fotodynamische therapie is vooral interessant bij meerdere letsels, bij grote letsels, bij patiënten die anticoagulantia nemen en als middel om nieuwe actinische laesies te beperken bij transplantatiepatiënten die immunosuppressiva gebruiken.⁴

BIJWERKINGEN

Een groot probleem tijdens de behandeling is het brandend, stekend en prikkelend gevoel, dat uitloopt van weinig uitgesproken tot zeer uitgesproken en pijnlijk. Het varieert sterk van patiënt tot patiënt en is grotendeels onvoorspelbaar. Het mechanisme van deze pijn is nog onduidelijk. Als behandeling wordt gewoonlijk afkoeling gebruikt of worden topische, orale of injecteerbare anesthetica toegediend. Ook praten met de patiënt kan helpen. Als de klachten te erg zijn, dient de behandeling te worden gestopt.

PDT met methyl-ALA zou minder pijnlijk zijn dan PDT met ALA, althans volgens sommige studies. Over het algemeen kan men stellen dat het aangezicht pijnlijker is dan andere plaatsen, dat grotere gebieden behandelen gewoonlijk pijnlijker is dan

kleinere gebieden en dat de meeste pijn wordt waargenomen bij de behandeling van actinische keratosen. Men neemt ook aan dat een hogere dosis iets pijnlijker is dan een lagere dosis. Volgens sommige auteurs zou er minder pijn optreden wanneer een lagere intensiteit gebruikt wordt dan bij lichtbronnen met een hogere intensiteit, maar hierover bestaat zeker geen eensgezindheid. Indien wordt gestart met een lage intensiteit, dan zal genoeg protoporfyrine-IX afgebroken zijn na ongeveer drie minuten belichting, waarna de intensiteit opgevoerd kan worden zonder dat er een toename van de pijn optreedt. Op die manier kan men een grote dosis licht toedienen met relatief weinig ongemak.¹⁵ Dat de pijn het meest uitgesproken is in het begin van de behandeling en daarna begint af te nemen, kan veroorzaakt worden door de concentratie van de fotosensibilisator die hoger is bij het begin van de behandeling. Naarmate de concentratie aan protoporfyrine-IX afneemt, vermindert ook het PDT-effect, waardoor de pijn dan weer vermindert. Men kan er nochtans ook van uitgaan dat de vermindering van de pijn terug te voeren is tot een desensibilisatie van de pijnreceptoren of een gewenning aan de behandelingssituatie.¹³

LITERATUUR

1. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: Basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B Biol* 1990;6:143-8.
2. Ormrod D, Jarvis B. Topical aminolevulinic acid HCl photodynamic therapy. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:133-9.
3. Morton CA, Brown SB, Collins S, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146:552-67.
4. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:125-43.
5. Nowis D, Makowski M, Stokłosa T, Legat M, Issat T, Golab J. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy. *Acta Biochimica Polonica* 2005;52:339-52.
6. Robertson CA, Hawkins Evans D, Abrahamse H. Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT. *J Photochem Photobiol B Biol* 2009;96:1-8.
7. Peng Q, Soler AM, Warloe T, Nesland JM, Giercksky KE. Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B Biol* 2001;62:140-5.
8. Ahmadi S, McCarron PA, Donnelly RF, Woolfson AD, McKenna K. Evaluation of the penetration of 5-aminolevulinic acid through basal cell carcinoma: a pilot study. *Exp Dermatol* 2004;13:445-51.
9. Langmack K, Metha R, Twyman P, Norris P. Topical photodynamic therapy at low fluence rates –

- theory and practice. *J Photochem Photobiol B Biol* 2001;60:37-43.
10. Moseley H, Brancalion L, Lesar AE, Ferguson J, Ibbotson SH. Does surface preparation alter ALA uptake in superficial non-melanoma skin cancer in vivo? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:72-5.
 11. Braathen LR, Paredes BE, Saksela O, et al. Short incubation with methyl aminolevulinate for photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:550-5.
 12. Radakovic-Fijan S, Blecha-Thalhammer U, Kittler H, Hönigsmann H, Tanew A. Efficacy of 3 different light doses in the treatment of actinic keratosis with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: a randomized, observer-blinded, inpatient, comparison study. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:823-7.
 13. Ericson MB, Sandberg C, Stenquist B, et al. Photodynamic therapy of actinic keratosis at varying fluence rates : assessment of photobleaching, pain and primary clinical outcome. *Br J Dermatol* 2004;151:1204-12.
 14. Haas ERM de, Vijlder HC de, Sterenberg HJCM, Neumann HAM, Robinson DJ. Fractionated aminolevulinic acid-photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:426-30.
 15. Warren CB, Karai LJ, Vidimos A, Maytin EV. Pain associated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1033-43.

SAMENVATTING

Fotodynamische therapie is een van de vele behandelingen van actinische keratosen of niet-melanoomhuidkankers. Een groot aantal factoren kan meespelen bij het uiteindelijke resultaat, zoals de dikte en de plaats van de letsels, de gebruikte fotosensibiliserende stof, de concentratie ervan, het spectrum en de intensiteit van de gebruikte lichtbron, de manier en de duur van de applicatie, de lichtdosis en het aantal belichtingen.

TREFWOORDEN

fotodynamische therapie – actinische keratosen – huidkanker

SUMMARY

Photodynamic therapy is one of the many therapeutic options for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. The therapeutic result will depend upon many factors, such as the thickness and the localisation of the lesions, the photosensitizing substance, its concentration, the spectrum and the intensity of the light source, how and how long the photosensitizer is applied, the light dose and the number of exposures.

KEYWORDS

photodynamic therapy – actinic keratoses – skin cancer

Hoofdhuidtumoren

E. Suys

Afdeling Dermatologie, Kortrijk

Correspondentieadres

Dr. Erwin Suys

Handelskaai 1G

Kortrijk

E-mail: Erwin.suys@skynet.be

'Bolletjes' op de hoofdhuid zijn een frequente reden tot consultatie. Aan de hand van een serie casuïstiek worden frequente en minder frequente oorzaken van zwellingen van de hoofdhuid besproken.

Bij cutis verticis gyrata ontstaan er dikke plooien en groeven waardoor de hoofdhuid lijkt op de gyri van de cortex. Het gaat hier enkel om een pseudo-tumoraal aspect. Meestal betreft het een primaire essentiële vorm. Er bestaat een vorm geassocieerd met neurologische of oftalmologische afwijkingen. De secundaire vorm wijst op een onderliggende oorzaak als cerebriforme intradermale naevi, neurofibromen, inflammatoire aandoeningen of systeemziekten als acromegalie, myxoedeem of amyloïdose.¹ Vanuit het talgkliercomplex kunnen verscheidene cysten ontstaan: epidermoïdcysten vanuit het infundibulair epitheel; steatocystomen vanuit talgklierglobule en -afvoergang en de trichilemmale cysten uit de buitenste haarwandschede.²

Epidermoïdcysten kunnen overal op de huid voorkomen. Het is aan de dermatoloog bedacht te zijn op genodermatosen met predispositie voor neoplasieën, soms met sterk verhoogd risico.³ Het nevoïdebasalecelcarcinoom of syndroom van Gorlin is goed bekend maar ook epidermoïdcysten kunnen hier verschijnen, eveneens op de hoofdhuid.⁴

Bij patiënten met het syndroom van Gardner, een variant van de familiale adenomateuze polypose als gevolg van mutatie van het APC-gen, vindt men ook vaak epidermoïdcysten, vooral ter hoogte van de hoofdhuid. Naast risico op coloncarcinoom zijn er ook frequent agressieve desmoïde tumoren. De cysten zijn histologisch wat ongewoon met zones van keratinisatie die op pilomatricoma lijken.⁵

Trichilemmale cysten, klinisch niet te onderscheiden van epidermoïde cysten, zijn vijfmaal minder frequent en 90% is op de scalp gelegen. Zij onderscheiden zich histologisch door afwezigheid van een stratum granulosum ter hoogte van het plaveisel epitheel die de holte vormt. Hierin bevindt zich homogeen eosinofiel materiaal met soms foci van calcificatie.

Prolifererende trichilemmale tumoren komen in 90% van de gevallen voor op de hoofdhuid, vooral bij vrouwen (84%). Het zijn traag groeiende nodi met het klinische aspect van epidermoïdcysten, maar vaak groter en wat onregelmatiger. Sommige auteurs suggereren dat een trichilemmale tumor ontstaat na inflammatie en/of trauma van een trichilemmale cyste.⁶ Histologisch zijn er brede anastomoserende lagen en nodules gevormd door plaveiselcelepitheel. Hierin zijn er prolifererende, keratiniserende cellen met eosinofiel cytoplasma en cystische ruimten gevuld met keratine. Er is een variërende cytologische atypie die niet steeds correleert met het klinische beloop. De tumorranden zijn goed begrensd en omgeven door samengedrukt collageen. In tegenstelling tot het spinocellulaire carcinoom is er geen infiltrerende groei in het stroma. Er is aanwezigheid van abrupte trichilemmale keratinisatie. Excisie met een marge van 1 cm wordt aanbevolen. De mogelijkheid van een continuüm richting maligne prolifererende trichilemmale tumor bestaat immers. Hierbij ziet men dan een ernstigere cellulaire atypie en maligne infiltratie. Bovendien is hier risico op metastasen.

Dermoïdcysten zijn hamartomen die ontstaan door inclusie van ectodermaal weefsel tijdens het sluiten van de neurale buis. Zij komen vooral voor op de middellijn en volgens de epitheliale fusielijnen.^{7,8} Het zijn harde, soms ook mobiele subcutane nodules van 1 à 5 cm met de periorbitale zone als voorkeurlokalisatie alsook de middellijn van de nek, de neus, het voorhoofd, mastoïd en scalp.⁹ Vooral bij lokalisatie op de neusmiddellijn en bij aanwezigheid van sinusopening, uitstekende haren of sebumafscheiding is er veel kans op intracraniele uitbreiding. In het gelaat is het frontotemporale kwadrant van de orbita de meest voorkomende lokalisatie (figuur 1).

Histopathologisch zijn cutane dermoïdcysten afgelijnd met een gelaagde epidermis met volledige mature huidadnexen. Het lumen bevat dus vaak telogene haren en keratinedébris.

Steatocystomen zijn zeldzame hamartomateuze malformaties van de junctie tussen de haarschacht en de talgklier.^{10,11} Klinisch betreft het asymptomatische, cystische letsels van enkele millimeters tot drie centimeter waaruit een olieachtig vocht gedraineerd kan worden. Hoewel frequentst beschreven ter hoogte van axilla, romp en liezen zijn hoofdhuidlokalisaties niet uitzonderlijk. Het histologische kenmerk van een steatocystoma



Figuur 1. Dermoïdcyste.



Figuur 2. Button-osteoom.



Figuur 3. Frontalisgeassocieerd lipoom

is een goed omschreven cyste met een squameus gelaagd epitheel maar zonder de granulaire laag. Er zijn enkele verschilpunten tussen de typische vorm van steatocystoma multiplex en deze beperkt tot de hoofdhuid.¹² De klassieke vorm is autosomaal dominant overerfbaar, treft meer mannen dan vrouwen en ontstaat tijdens de adolescentie of jongvolwassen leeftijd. De vorm beperkt tot de hoofdhuid treedt slechts sporadisch op, vertoont een gelijke man-vrouwverdeling en ontstaat doorgaans op latere leeftijd.

Zeer hard aanvoelende, subcutane, gladde nodi kunnen wijzen op een button-osteoom (figuur 2). Dit zijn goedaardige benige hamartomen bestaande uit dens compact bot met een glad afgerond oppervlak en brede basis. Het gaat over een goed omschreven benige overgroei. Beeldvorming zal de diagnose bevestigen.¹³

Lipomen ontstaan meestal in de subcutis, maar ter hoogte van het voorhoofd eerder in of tussen de musculus frontalis en de fascia of zelfs aan het periost.¹³ De term frontalisgeassocieerd lipoom lijkt dus correcter dan subfaciaal lipoom (figuur 3). Bij excisie dient bijgevolg de fascia geopend te worden.

Neurofibromen zijn kleine, huidkleurige molluscoidenodi of grotere gepediculeerde of zachte, verheven lobulaire structuren. Ze zijn meestal asymptomatisch. Solitaire neurofibromen zijn relatief frequent en kunnen voorkomen als abortieve vorm van neurofibromatose.¹⁴ Het zijn benigne tumoren opgebouwd uit meerdere neuromesenchymale celpopulaties (schwancellen, perineurale cellen, fibroblasten en mestcellen). Neurofibromen kunnen overal in de dermis of subcutis gelegen zijn. De solitaire variant bevindt zich meestal in de superficiële dermis. Een naevus sebaceus van Jadassohn bevat ecto- en mesodermaal weefsel als gevolg van een embryogeen defect. Gerapporteerde secundaire maligniteiten zijn basaal- en plaveiselcelcarcinoom, adnexiële en apocriene kliercarcinomen tot zelfs melanoom. Hoewel controversieel, kan vroegtijdige resectie aanbevolen worden mede met oog op een beter cosmetisch resultaat.¹⁵

Pigmentletsels komen ook op de hoofdhuid voor en naast blauwe naevi kunnen ook melanomen verschijnen op de, ook behaarde, hoofdhuid. De prognose is zoals elders op het lichaam en afhankelijk van de invasiediepte op moment van de diagnose. Dermatoscopie is een dagelijkse tool en zal helpen onderscheid te maken tussen donkere seborroïsche keratosen, naevi en verdachte pigmentletsels.

In de dagelijkse routine zijn het spinocellulair carcinoom en het basocellulair carcinoom, vooral op de niet langer behaarde hoofdhuid, de frequentst voorkomende maligne tumoren. Soms zal ook bij het basaalcelcarcinoom de dermatoscoop een diagnostisch hulpmiddel blijken om de aanwezigheid vast te stellen van de karakteristieke kurkentrekkerbloedvatjes die al bij kleine letsels zichtbaar worden.¹⁶



Figuur 4. Atypisch fibroxanthoom.



Figuur 5. Metastase adenocarcinoom long.

Minder frequent is het atypisch fibroxanthoom, een superficiële variant van het maligne fibreus histiocytom (figuur 4). Deze snel groeiende nodule met serosanguineuze crustae op ulceratieve bodem komt vooral voor op de zonbeschadigde hoofdhuid en nek bij ouderen.¹⁷ Vaak is er dan een geassocieerde p53-tumorsuppressorgenmutatie.^{18,19} Het atypisch fibroxanthoom kent een laaggradig maligne karakter en metastaseert zelden. In de differentiële diagnose moet naast het basaal- en het plaveiselcelcarcinoom ook aan een merkelcelcarcinoom, (amelanotisch) melanoom, (angioleiomyo)saroom, cutane metastase en pyogeen granuloom worden gedacht. Histologisch toont de coupe een nodule met zeer dunne epidermis en spoelvormige cellen (CD68+, factor XIIIa+). Grote atypische cellen met bleek, gevacuoliseerd cytoplasma en grote hyperchromatische nuclei komen epitheliaal en dermaal voor. Er zijn talrijke mitosen. De behandeling is heelkundig. Vanwege mogelijke subklinische uitbreiding tot 1 cm is excisie met ruime marge (2 cm marge geeft 96% genezing) of 3D-histologie noodzakelijk.²⁰

Cutane angiosarcomen zijn zeldzame, maar agressieve maligne vasculaire tumoren met een gemiddelde overleving van slechts dertig maanden. Aanvankelijk is er een hematoomachtige blauw-rode verkleuring en vervolgens zijn er destructieve en ulcererende nodi. Zij komen vooral voor op de hoofdhuid of het gelaat van oudere patiënten. Vroegtijdige diagnose is primordiaal aangezien volledige chirurgische excisie curatief kan zijn met dan een vijfjaarsoverleving van 53%.²¹

Cutane metastasen wijzen meestal op een geavanceerd tumoraal proces maar in 20% van de gevallen is bij vroegtijdige diagnostiek nog genezing mogelijk.²² Het betreft vaak snel groeiende, soms pijnlijke zwellingen met normaal overliggende huid. Beeldvorming bij hoofdhuidlokalisatie is raadzaam voordat een (excisie)biopsie plaatsvindt. Incidentie is afhankelijk van het type tumor. Bij vrouwen gaat het vooral om borstklieradenocarcinomen (minstens 10% van deze patiënten krijgt cutane metastasen). Veel minder frequent zijn colon-, ovarium-, of longmetastasen. Bij mannen is 24% afkomstig van een longcarcinoom en daarna in volgorde van frequentie: coloncarcinoom, carcinomen in de kno-regio en niercarcinoom. De letsels vormen een kenmerk van evolutie en respons op therapie. Cutane metastasen presenteren zich meestal als solitaire of multiple noduli en hier is de schedelhuid frequent de lokalisatie (figuur 5). De prognose is somber met gemiddeld 6,5 maand overleving en slechts 2,5 maand bij longmetastasen.

LITERATUUR

1. Suys E. Cutis verticis gyrata. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1994;4:307.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. *Dermatology*. 2nd ed. Mosby Elsevier, 2008.
3. Cribier B. Les tumeurs annexielles. 21ème Journée Européenne d'Echange Thérapeutiques en Dermatologie, Paris, 20 mai 2011.
4. Morice-Picard F, Sévenet N, Bonnet F, et al. Cutaneous epidermal cysts as a presentation of Gorlin syndrome. *Arch Dermatol* 2009;145:1341-3.
5. Juhn E, Khachemoune A. Gardner syndrome: skin manifestations, differential diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:117-22.
6. Satyaprakash A, Sheehan D, Sanguēza O. Proliferating trichilemmal tumors: a review of the literature. *Dermatol Surg* 2007;33:1102-8.
7. Cavazza S, Laffi GL, Lodi L, Gasparrini E, Tassinari G. Orbital dermoid cyst of childhood: clinical pathologic findings, classification and management. *Int Ophthalmol* 2011;31:93-7.
8. Hong S. Deep frontotemporal dermoid cyst presenting as a discharging sinus: a case report and review of the literature. *Br J Plast Surg* 1998;51:255-7.
9. Kurokawa I, Nishimura K, Hakamada A, et al. Cutaneous dermoid cyst: Cytokeratin and filaggrin expression suggesting differentiation towards follicular infundibulum and mature sebaceous gland. *Oncol Rep* 2006;16:295-9.
10. Lima AM, Rocha SP, Batista CM, et al. Case for diagnosis. Steatocystoma multiplex. *An Bras Dermatol* 2011;86:165-6.
11. Kim S, Park H, Taek S, Lee J, Cho B. A case of steatocystoma multiplex limited to the scalp. *Ann Dermatol* 2009;21:106-9.
12. Mortazavi H, Taheri A, Mansoori P, Kani Z. Localised forms of steatocystoma multiplex: case report and review of the literature. *Dermatol Online J* 2005;11:22.

13. Sewell LD, Adams DC, Marks VJ. Subcutaneous forehead nodules: attention to the button osteoma and frontalis-associated lipoma. *Dermatol Surg* 2008;34:791-8.
14. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *Am Acad Dermatol* 2009;61:1-14.
15. Richmond HM, Duvic M, Macfarlane DF. Primary and metastatic malignant tumors of the scalp: an update. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:233-46.
16. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, et al. Vascular structures in skin tumors. A dermoscopy study. *Arch Dermatol* 2004;140:1485-9.
17. Seavolt M, McCall M. Atypical fibroxanthoma: review of the literature and summary of 13 patients treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2006;32:435-41.
18. Vandergriff T, Reed J, Orengo I. An unusual presentation of atypical fibroxanthoma. *Dermatol Online J* 2008;14:6.
19. Sakamoto A, Akeida S, Oda Y, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M. Mutation analysis of the *Gadd45* gene at exon 4 in atypical fibroxanthoma. *BMC Dermatology* 2009;9:1.
20. Wollina U, Schönlebe J, Koch A, Haroske G. Atypical fibroxanthoma: a series of 25 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:943-6.
21. Wollina U, Hansel G, Schönlebe J et al.. Cutaneous angiosarcoma is a real aggressive malignant vascular tumor of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:964-8.
22. Mortier L. Metastases cutanées révélatrices d'un cancer profond. 21ème Journée Européenne d'Echange Thérapeutiques en Dermatologie, Paris, 20 mai 2011.

SAMENVATTING

Aan de hand van casuïstiek wordt een overzicht gegeven van frequente en niet te miskennen tumorale hoofdhuid-pathologie.

TREFWOORDEN

benigne – maligne – hoofdhuidtumoren

SUMMARY

By reviewing clinical cases an overview is given of common and certain tumoral scalp pathology.

KEYWORDS

benign – malign – scalptumors

DIAKLINIEK

Granuloma annulare: regressie onder certolizumabbehandeling voor reumatoïde arthrititis

Ch. De Cuyper¹, I. Peene²

¹ Christa De Cuyper, Dienst voor huidziekten, AZ Sint-Jan, Brugge Oostende AV

² Isabelle Peene, Reumatologie, AZ Sint-Jan, Brugge Oostende AV

Correspondentieadres:

Christa De Cuyper

AZ Sint-Jan Brugge Oostende AV

Dienst voor huidziekten

Ruddershove 10

B-8000 Brugge

E-mail: Christa.decuyper@azsintjan.be

INLEIDING

Een 51-jarige vrouw is sinds maart 2009 in behandeling met chloroquine (Plaquenil), lichttherapie (PUVA en UVB) en topische corticosteroiden, wegens veralgemeend granuloma annulare (GA). Zij vertoont de typische annulaire noduli op de handruggen en de strekzijde van de armen alsook blauw-rode dieper gelegen noduli op het abdomen en de flanken (figuur 1). Ze lijdt sinds meerdere jaren aan reumatoïde artritis (RA) waarvoor zij behandeld werd met methotrexaat en leflunomide (Arava). Omwille van verhoogde ziekteactiviteit (disease activity score 5,49) van de gewrichtspathologie werd

overgeschakeld op een monoclonaal anti-interleukine-6-receptorantilichaam, tocilizumab (Roactemra), hieronder ontwikkelde zij echter leverfunctiestoornissen. In november 2010 is er een toename van inflammatie ter hoogte van meerdere gewrichten. Dit wordt bevestigd door een botscan. De behandelende reumatoloog start eind december 2010 een behandeling met certolizumab 400 mg in subcutane toediening om de twee weken. In de daaropvolgende weken regresseren de GA-huidletsels progressief (figuur 2).

BESPREKING

Granuloma annulare (GA) is een goedaardige huid-aandoening die zich meestal lokaliseert op de strekzijde van de extremiteiten en zich presenteert als huidkleurige tot blauwrode noduli met een annulair patroon en met een symmetrische distributie. Er zijn ook andere klinische vormen beschreven waaronder perforerend GA, diep subcutaan GA en veralgemeend GA. Het verloop van gelokaliseerde GA is zeer wisselend en spontane regressie komt vaak voor. In 15% van de gevallen zijn de letsels echter veralgemeend. De gegeneraliseerde vorm van GA is eerder hardnekkig en beantwoordt minder goed aan behandeling. De etiologie van GA is onbekend maar er is associatie beschreven met lipidenstoor-



Figuur 1. Granuloma annulare op de handruggen.



Figuur 2. Granuloma annulare is geregresseerd onder certolizumabbehandeling.

nissen en diabetes mellitus. GA is ook beschreven als paraneoplastisch fenomeen bij solide tumoren, bij ziekte van Hodgkin en non-hodgkin- lymfoom. De histologie van GA toont een granulomateuze dermatitis gekenmerkt door een focale degeneratie van collageen en elastine, met mucine depositie en een perivascuair en interstitieel lymfocytair infiltraat in de bovenste of diepere dermis. De pathogenese van GA is onbekend maar op basis van de T-celsubpopulatie in GA-lletsels wordt een vertraagde overgevoeligheidsreactie op een (onbekend) antigeen vooropgesteld; morfologische gelijkenis met tuberculose suggereert een Th1-inflammatoire reactie. Gelokaliseerd GA regresseert vaak spontaan of verloopt met ups en downs. Regressie kan bevorderd worden door gebruik van topische corticosteroïden al dan niet onder afsluitend verband of door intralesionale infiltratie met corticoïden. Meer uitgebreide vormen van GA worden vaak behandeld met fototherapie (UVB, PUVA en UVA1). Systeemtherapie wordt voorbehouden voor gegeneraliseerde GA. Behandelingen met antimalaria middelen, sulfones, ciclosporine, chlorambucil, hydroxyurea, pentoxifylline, fumaarzuur, minocycline, doxycycline, rifampicine, quinolones en retinoiden zijn gerapporteerd met wisselend resultaat. TNF-alfa speelt een centrale rol in de pathogenese van granulomateuze aandoeningen. TNF-alfablokkers blijken doeltreffend te zijn in de behandeling van veel chronische inflammatoire aandoeningen, waaronder ziekte van Crohn, reumatoïde artritis (RA), psoriasis en psoriasis arthritis. In de recente literatuur is gunstig effect van TNF-alfablokkers (adalimumab

en infliximab) op GA beschreven.^{1,2} In de literatuur vonden wij tot op heden geen enkel rapport van regressie van GA bij een patiënt behandeld met certolizumab voor RA. Certolizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam; het is een TNF-alfa-fab-fragmentblokker met polyethyleenglycol-component en is geregistreerd in inspuitbare vorm voor de behandeling van RA en ziekte van Crohn. De bijwerkingen en risico's zijn gelijkaardig aan de andere anti-TNF-preparaten die ons beter bekend zijn voor dermatologische indicaties. Ook paradoxaal reacties op deze behandelingen zijn beschreven, zoals exacerbatie of inductie van psoriasis. Er zijn ook gevallen van gegeneraliseerd GA gerapporteerd bij patiënten met RA die behandeld werden met infliximab, adalimumab en etanercept.³ Deze observaties zijn een belangrijke indicatie voor de centrale rol van TNF in de pathogenese van immuungemedieerde huidletsels en een uitgangspunt voor verder onderzoek in dit domein.

LITERATUUR

1. Murdaca G, Colombo BM, Barabino G et al. Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha treatment with Infliximab for Disseminated Granuloma Annulare. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(6):437-9.
2. Werchau S, Enk A, Hartmann M. Generalized interstitial granuloma annulare-response to adalimumab. *Int J Dermatol* 2010;49:457-60.
3. Viguier M, Richette P, Bachelez H et al. Manifestations cutanées paradoxales des anti-TNF-alpha. *Ann Dermatol Vénér* 2010;137:64-71.

SAMENVATTING

Een 51-jarige dame is sinds 2009 zonder resultaat behandeld met PUVA, chloroquine en lokale corticosteroïden, wegens zeer uitgebreid granuloma annulare. Zij lijdt eveneens sinds meerdere jaren aan reumatoïde artritis. Eind 2010 wordt door de reumatoloog hiervoor een behandeling gestart met certolizumab pegol, een TNF-alfablokker. In de daaropvolgende weken verdwijnen de granuloma annulare als sneeuw voor de zon.

TREFWOORDEN

granuloma annulare – reumatoïde artritis – certolizumab – TNF-alfablokker

SUMMARY

A 51-year-old woman has since 2009 been treated with PUVA, chloroquine and topical steroids for a generalised granuloma annulare without success. She has also had rheumatoid arthritis for several years. In December 2010 certolizumab pegol, a TNF-alpha blocking agent was started by the rheumatologist. Within weeks regression of the granuloma annulare was observed.

KEYWORDS

granuloma annulare – rheumatoid arthritis – certolizumab – TNF-alpha blocker

The pink panther

R.E. Genders¹, N.A. Kukutsch²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie,
Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids
Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Roel Genders

LUMC

Afdeling Dermatologie

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: r.e.genders@lumc.nl

INLEIDING

In de dagelijkse dermatologische praktijk komen veel patiënten met roze of huidkleurige papels langs. Het overgrote merendeel betreft benigne afwijkingen of adnextumoren zoals basaalcelcarcinomen, maar in deze groep schuilen ook moeilijk te herkennen melanomen. Om deze niet te missen is het belangrijk om bekend te zijn met aanvullende dermatoscopische kenmerken zoals vaatpatronen en deze bij de klinische indruk en de anamnese op te tellen.

CASUÏSTIEK

Casus 1

Vrouw, 21 jaar, kwam voor screening van haar moedervlekken nadat ze enkele jaren in haar jeugd in de tropen heeft gewoond. Haar opa heeft op hoge leeftijd een melanoom gehad. Bij onderzoek viel tussen de scapulae een overwegend roze glanzende papel op van 1 cm met enkele teleangiëctasieën, met op 8 uur aangrenzend een gepigmenteerde macula. Dermatoscopie toonde een rudimentair pigmentnetwerk, geen kenmerken voor een niet-melanocytair laesie zoals een dermatofibroom of een basaalcelcarcinoom, maar wel enkele verwijde atypische vaatjes en puntvaatjes aan de rand van de laesie, centraal een structuurloos gebied (figuur 1). De laesie werd geëxcideerd en de diagnose luidde: nodulair melanoom (breslowdikte 1,9 mm, clarkniveau IV, geen ulceratie, geen microsatellieten) met in de puntjes de rest van een dysplastische naevus.

Casus 2

Vrouw, 52 jaar, lid van een FAMMM-familie met à-prioririsico van 50% op gendragerschap. Bij jaarlijkse controle werd op de schouder een roze tot

huidkleurige glanzende papel gezien die uit twee delen lijkt te bestaan en welke patiënte zelf niet had opgemerkt. Dermatoscopie toonde geen melanocytair kenmerken maar in de periferie meerdere vertakkende lineaire vaatjes (figuur 2). Histologisch onderzoek toonde een nodulair basaalcelcarcinoom.



Figuur 1. Links het macroscopische beeld van de overwegend roze papel en rechts het beeld bij dermatoscopie van het centrale en caudale gedeelte. De pijltjes geven de atypische vaatjes en puntvaatjes aan.



Figuur 2. Links het macroscopische beeld van de roze tot huidkleurige papel welke uit twee delen lijkt te bestaan en rechts het beeld bij dermatoscopie van het caudale gedeelte. De pijltjes geven de vertakkende vaatstructuren aan.

BESPREKING

Het is een dagelijkse uitdaging om de vriendelijk ogende *pink panther*, het gehypopigmenteerde / amelanotische melanoom, niet te missen tussen de grote hoeveelheid roze huidlaesies.¹ De anamnese van een nieuwe, soms symptomatische laesie kan helpen, maar is vaak zoals bij onze casus afwezig. Bij onderzoek met het blote oog kunnen deze melanomen op het eerste gezicht compleet onschuldig ogen, maar vallen soms toch op omdat zij er anders uitzien dan de overige (ugly duckling) huidlaesies.² De klassieke dermatoscopische kenmerken van een gepigmenteerd melanoom zoals blauw-witte waas, asymmetrische vorm, verdeling van kleuren en/of structuren en aanwezigheid van regressiestructuren kunnen compleet ontbreken. Door dermatoscopisch naar de distributie en morfologie van de vaatjes te kijken die bij gehypopigmenteerde tumoren vaak duidelijker zichtbaar zijn, is het vaak mogelijk om alsnog de juiste diagnose te stellen. Er zijn een reeks vaatpatronen beschreven die kenmerkend zijn voor niet-melanocytair laesies.³ Zo zijn de vertakkende vaten die bij casus 2 gezien kunnen worden kenmerkend voor een basaalcelcarcinoom. Komma-

punt- en lineaire irregulaire vaatjes zijn suggestief voor een melanocytair huidlaesie, waarbij bij aanwezigheid van puntvaatjes en irregulaire vaatjes, roze-witte gebieden en globules een melanoom uitgesloten moet worden. Bij onze eerste casus werd pas bij dermatoscopie het discrete (rest-)pigment-netwerk duidelijk, wat naar een melanocytair laesie verwijst. De irregulaire discrete vaatjes en enkele puntvaatjes, beide onregelmatig verdeeld, verraadden de *pink panther*.

Kortom: als u een roze laesie ziet, vergeet dan het gevaar op een *pink panther* niet.

LITERATUUR

1. Johr RH. Pink lesions. Clin Dermatol 2002;20:289-96.
2. Oakley A, Rademaker M. A pink papule. Australas J Dermatol 2009;50:66-9.
3. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricala C, Argenziano G. How to diagnose non-pigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy. Part 1 and 2. J Am Acad Dermatol 2010;63:361-86.

SAMENVATTING

Achter de klinische presentatie van een roze papel schuilt een reeks differentiële diagnoses: van benigne laesies zoals een dermale naevus tot een potentieel dodelijk amelanotisch melanoom. Met het blote oog zijn deze aandoeningen soms erg moeilijk van elkaar te onderscheiden. Aan de hand van twee praktijkrelevante casus wordt besproken dat uiteindelijk de combinatie van anamnese, klinisch beeld en als aanvullend criterium het vaatpatroon bij de dermatoscopie belangrijk is om de juiste diagnose te stellen.

TREFWOORDEN

roze papel – dermatoscopie – amelanotisch melanoom

SUMMARY

The differential diagnosis of a pink papule can vary from innocent lesions like an intradermal naevus to a potential fatal amelanotic melanoma. With the naked eye it is sometimes difficult to differentiate between a benign and a malignant lesion. Medical history, clinical appearance and the vascular pattern seen by dermoscopy are all important in making the correct diagnosis.

KEYWORDS

pink lesion – dermoscopy – amelanotic melanoma

Perianaal eczeem of toch wat anders?

C.J.W. van Ginkel¹, J. Boer¹, H. de Vries²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Deventer Ziekenhuis, Deventer

² Afdeling Chirurgie, Deventer Ziekenhuis, Deventer

Correspondentieadres:
Dr. C.J.W. van Ginkel
Deventer Ziekenhuis
Afdeling Dermatologie
Nico Bolkensteinlaan 75
7400 GC Deventer
E-mail: cjginkel@xs4all.nl

INLEIDING

Jeukende, perianale huiduitslag is een probleem dat de dermatoloog veelvuldig tegenkomt in zijn perifere praktijk. Op basis van anamnese en klinisch beeld kan meestal snel de diagnose gesteld worden op een van de veel voorkomende dermatologische aandoeningen als eczeem, mycose, lichen simplex chronicus of lichen ruber planus. Soms evenwel komt er een totaal andere diagnose naar voren, zoals

geschetst in de onderhavige casus.

Een 70-jarige man heeft al enige jaren jeuk rondom de anus, gepaard met pijn en soms wat bloed bij defecatie. Mogelijk heeft hij eerder aambeien gehad, maar daarvoor is hij nooit behandeld. Hij gebruikt geen natte toiletdoekjes zodat een contactallergie voor de conserveermiddelen daarin onwaarschijnlijk is.¹ Bij inspectie rondom de anus is er naast twee *skin tags* een matig scherp begrensde, wat nattende dermatitis zichtbaar, suggestief voor eczeem (figuur 1). Gezien de aard van de begrenzing en de lange voorgeschiedenis is toch een biopsie genomen dat vooral in de basale lagen talrijke pagetcellen liet zien. De biopsie werd door de chirurg uitgebreid tot totaal twaalf biopsies rondom de anus waarvan elf van de twaalf positief waren. Onder de diagnose extramammaire, nagenoeg circulaire ziekte van Paget (*extramammary Paget's disease*, EMPD) werd de patiënt doorverwezen naar het Nederlands Kanker Instituut/Antonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis.



Figuur 1. Klinisch beeld suggestief voor eczeem; histologie toont evenwel extramammaire ziekte van Paget.

Aldaar kon met onder andere MRI-bekken en rectocoloscopie een onderliggend adenocarcinoom, met name in het rectum, worden uitgesloten. Wel werd door middel van een TEM (transanale endoscopische microchirurgie) een villeus adenoom uit het rectum verwijderd. Hierna werd een uitgebreide resectie van de EMPD verricht. Voor een ongestoorde wondgenezing was het nodig een dubbelloops colonstoma aan te brengen.

DISCUSSIE

In het diagnose-behandeltraject van EMPD zijn er drie lastige hordes te nemen. Allereerst het stellen van de juiste diagnose met als differentiële diagnose enerzijds veel voorkomende goedaardige aandoeningen als eczeem, psoriasis inversa, pruritus en mycose, anderzijds (pre)maligne afwijkingen als de ziekte van Bowen, *superficial spreading melanoma* en superficieel BCC. Bij enige twijfel zal men altijd een biopsie moeten nemen.

De tweede hobbel bij EMPD is beantwoording van de vraag of de aandoening primair dan wel secundair is aan een onderliggend adenocarcinoom, bijvoorbeeld in het rectum. Ten slotte zal men moeten

bepalen hoe agressief de behandeling zal moeten zijn bij EMPD zonder onderliggend carcinoom: uitgebreide excisie, al dan niet mohschirurgie of 'slechts' lokale, non-invasieve therapie met bijvoorbeeld imiquimodcrème,² 5-FU-crème, PDT (fotodynamische therapie)³, of radiotherapie.⁴

LITERATUUR

1. Ginkel CJW van, Rundervoort GJ. Increasing contact allergy from the new preservative 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane (methyldibromoglutaronitrile). *Br J Derm* 1995;132:918-20.
2. Green JS, Burkemper NM, Fosko SW. Failure of extensive extramammary Paget disease of the inguinal area to clear with imiquimod cream, 5%. *Arch Dermatol* 2011;147:704-8.
3. Li Q, Gao T, Jiao B, et al. Long-term follow-up of in situ extramammary paget's disease in Asian skin types IV/V treated with photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2010;90:159-64.
4. Dilme-Carreras E, Iglesias-Sancho M, Marquez-Balbas G, et al. Radiotherapy for extramammary Paget disease of the anogenital region. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:192-4.

SAMENVATTING

Een 70-jarige man wordt gepresenteerd met het klinisch beeld van perianaal eczeem. Histologie evenwel toont een extramammaire ziekte van Paget (EMPD). Besproken wordt de differentiële diagnose van EMPD, de mogelijke relatie met een onderliggend intestinaal carcinoom en de zowel invasieve als non-invasieve behandelmodaliteiten ervan.

TREFWOORDEN

extramammaire ziekte van Paget – perianaal eczeem

SUMMARY

A 70 year old male presented with what clinically looked like eczema. However, histology shows an extramammary Paget's disease (EMPD).

In this paper the differential diagnosis of EMPD and its possible relationship with an underlying intestinal carcinoma are discussed. In addition the scope of both invasive and non-invasive therapies of EMPD is reviewed.

KEYWORDS

extramammary Paget disease – peri-anal eczema

Extramammaire Paget: kliniek versus histologie

T. Hillary¹, E. Suys¹, A. Vanneste²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Kortrijk

² Patholoog, afdeling Pathologie, Kortrijk

Correspondentieadres:

Tom Hillary

Handelskaai 1g

8500 Kortrijk

E-mail:thillary@vub.ac.be

INLEIDING

Extramammaire Paget is een zeldzaam intra-epidermaal adenocarcinoom, voorkomend in regio's met veel apocriene klieren. De klinische manifestatie van extramammaire Paget kan variëren tussen een macula, squameuze plaque of zelfs een nattende, gemacereerde zone. Frequent geassocieerde klachten zijn een jeukende of brandende sensatie. Een onderliggende maligniteit dient uitgesloten te worden.

CASUS

Een 60-jarige gezonde dame bezocht de praktijk met klachten van persisterende jeuk sinds enkele

maanden in de perianale regio. Eerdere therapie met antimycotica en topische steroïden had geen effect. Bij klinisch onderzoek zagen we een 1,5 x 1,5cm vlakke, niet-geïndureerde wit-paarse verkleuring periaanaal van 9 tot 12 uur. Histologie toonde een intra-epidermale proliferatie van grote cellen met ruim, eosinofiel cytoplasma. Deze cellen bevonden zich hoofdzakelijk basaal met beperkte migratie tot de meest oppervlakkige lagen. Tevens werd een beperkte adnexiële aantasting en een beperkte pigmentincontinentie gezien. Bijkomende kleuring met CK7 en EMA (beide positief) en HMB45 (negatief) bevestigden de diagnose van extramammaire Paget. Screening voor onderliggende maligniteit (gynaecologisch nazicht, mammografie, abdominaal onderzoek met echografie, sigmoido- en gastroscopie) bleven negatief. Excisie van de tumor met klinische marge van 2 cm vond plaats. 3D-histologisch onderzoek bleef positief voor alle snijvlakken! Uiteindelijk waren vier re-excisies noodzakelijk om tumorvrije snijranden te bekomen. Het definitieve defect was 9 x 6cm groot en werd opengelaten ter genezing per secundam (welke drie maanden na de operatie volledig was).



Figuur 1. Wit-paarse, jeukende macula, periaanaal (1,5 x 1,5cm).



Figuur 2. Het defect na vier re-excisies (9 x 6cm) wordt opengelaten ter genezing per secundam.

DISCUSSIE

Deze casus illustreert dat de histologische aantasting bij extramammaire Paget veel verder reikt dan het klinische letsel. Behandeling met niet-invasieve therapieën zoals imiquimod en PDT geven in recent gepubliceerde studies beduidend hogere recidiefpercentages vergeleken met chirurgische verwijdering geassocieerd aan 3D-histologische controle.¹ De recente evolutie om extramammaire Paget met niet-invasieve topicale therapieën zonder histologische controle te behandelen lijkt derhalve niet opportuun. Hoewel grote gerandomiseerde studies ontbreken blijft chirurgische verwijdering met 3D-histologische controle van de snijranden gouden standaard.^{2,3} De dermatoloog staat centraal in zowel diagnostiek als therapie. Een goede samenwerking tussen dermatoloog en patholoog is van primordiaal belang teneinde een maximale kans op definitieve verwijdering van het adenocarcinoom te bekomen.

SAMENVATTING

Een 60-jarige dame met persisterende perianale jeuk bezocht ons spreekuur. Bij klinisch onderzoek zien we een wit-paarse macula van 1,5 x 1,5 cm. Histopathologisch onderzoek toont epidermaal grote, licht eosinofiele cellen. Na screening voor geassocieerde maligniteiten wordt de diagnose van primaire extramammaire Paget gesteld. Chirurgische verwijdering van het letsel met 3D-histologische controle van de snijranden vindt plaats. Deze zijn pas vrij na vier re-excisies. Deze casus illustreert het belang van 3D-histologische controle bij deze ver uitbreidende maligniteit.

TREFWOORDEN

extramammaire Paget – therapie – 3D-histologie

LITERATUUR

1. Wagner G, Sachse MM. Extramammary Paget disease – clinical appearance, pathogenesis, management. *Journal of the German Society of Dermatology*; 2011;9:448-454.
2. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease: Surgical treatment with Mohs micrographic surgery; *J Am Acad Dermatol*; 2004; 51:767-773.
3. Boehringer A, Leiter U, Metzler G, Moehrl M, Garbe C, Breuninger H. Extramammary Paget's Disease: Extended Subclinical Growth Detected Using Three-Dimensional Histology in Routine Paraffin Procedure and Course of the Disease. *Dermatol Surg*; 2011; Epub ahead of print.

SUMMARY

A 60 year old female presented with persistent perianal itch. Examination revealed a white-purple macula (1,5 x 1,5 cm). Histopathology showed large, slightly eosinophilic epidermal cells. The diagnosis of primary extramammary Paget's disease was made. No associated malignancies were found. Surgical excision of the tumor with 3D histology of the margins was performed. Only after four re-excisions were the margins tumour free. This case emphasizes the importance of 3D histologic control in the treatment of extramammary Paget's disease.

KEYWORDS

extramammary Paget's disease – therapy – 3D histology

Een ecchymose van de schedelhuid...?

L. Pierret¹, A. De Coninck^{1,2}, T. Roelandt¹, S. Pintens¹, B. Vanmierlo³, G. Verfaillie⁴, D. Roseeuw¹

¹ Afdeling Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel

² Afdeling Anatomopathologie, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel

³ Afdeling Plastische heelkunde, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel

⁴ Afdeling Oncologische heelkunde Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel

Correspondentieadres:

L. Pierret

Universitair Ziekenhuis Brussel,

Vrije Universiteit Brussel

Laarbeeklaan 101

1090 Jette

E-mail: lauranne.pierret@uzbrussel.nl

CASUS

Een 68-jarige blanke man consulteert wegens ecchymosevorming op de schedelhuid, frontopariëtaal rechts, progressief sinds twee maanden. Er is geen notie van trauma. Hij consulteerde al meerdere artsen en kreeg reeds verschillende diagnoses: van zona oftalmica tot (mogelijks onbewuste) trau-

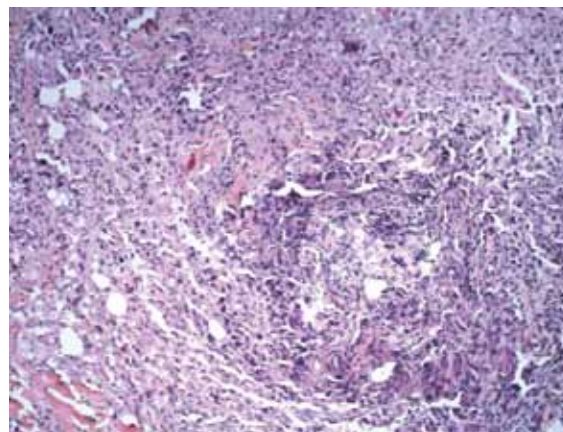


Figuur 1. Initiële presentatie, klinisch vermoeden van angiosarcoom.

matische origine (afbeelding 1). Echter klinisch vermoeden we een vaattumor, type angiosarcoom, gezien de lokalisatie en de uitbreiding. Een eerste huidbiopsie, oppervlakkig genomen, is niet conclusief. Medische beeldvorming pleit op dat ogenblik eerder voor een goedaardige vaattumor, type hemangioom. Er werd een embolisatie uitgevoerd en een behandeling met bètablokkers gestart om het hemangioom te verkleinen. Vervolgens werd een tweede, dieper, huidbiopsie genomen welke histologische kenmerken toont van een angiosarcoom en dus het sterke klinische vermoeden bevestigt (afbeelding 2). De patiënt kreeg uitgebreide heelkunde en radiotherapie. Tijdens follow-up werd een jaar na de initiële diagnose een uitbreiding onder vorm van longmetastasen vastgesteld.

DISCUSSIE

Angiosarcoom van hoofd-halsregio is een zeldzame kwaadaardige tumor afkomstig van de vasculaire of lymfatische endotheelcellen. Het angiosarcoom van de hoofd- halsregio komt typisch voor bij oudere blanke mannen. Initieel lijkt het een ecchymose maar vaak is er geen notie van trauma; ook hemorragische vesikels/bullae kunnen gezien worden. Soms is er een oedeem van het gelaat zichtbaar en ook ulceratie van de letsels is mogelijk. De diagnose wordt vaak erg laat gesteld wegens het zeldzaam voorkomen en de moeilijke anatomopathologische



Figuur 2. Huidbiopsie, haematoxyline-eosinekleuring (100 x vergroot).

diagnose. Histologisch kunnen de veranderingen bij de endotheelcellen heel subtiel zijn, met maar enkele tot matige atypische cellen en slechts hier en daar een mitose. Tevens is er een hoge variabiliteit in de graad van endotheliale differentiatie inter- en intratumoraal. Dit maakt de histologische diagnose moeilijk en vaak zijn meerdere bipten nodig voor bevestiging. Behandeling bestaat meestal uit heekunde, radiotherapie en/of chemotherapie. Op basis van casereports wordt ook behandeling met thalidomide en bevacizumab beschreven. Echter, ondanks behandeling, is de kans op locoregionaal recidief of metastatische ziekte hoog. Metastasen komen het meest frequent voor bij longen, pleura, lever of bot. De vijfjaarsoverleving wordt geschat op < 15%. De prognose wordt slechter naarmate de grootte van het angiosaroom toeneemt. Vroegtijdige diagnose is dus van primordiaal belang.

Tot slot kunnen we stellen dat bij sterk klinisch vermoeden van een angiosaroom, het belangrijk is om meerdere en diepe huidbipten te nemen om de histologische bevestiging te krijgen en de (heelkundige) behandeling zo vroeg mogelijk uit te voeren.

LITERATUUR

Glickstein J, Sebelik ME, Lu Q. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck: a case presentation and review of literature. *Ear, Nose & Throat Journal* 2006;85(10):672-74.

Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2010;11:983-91.

SAMENVATTING

Een 68-jarige man consulteert wegens ecchymosevorming op de schedelhuid, progressief sinds twee maanden. Klinisch vermoeden we een vaattumor, type angiosaroom. Een eerste huidbiopt, oppervlakkig genomen, is niet conclusief. Medische beeldvorming pleit eerder voor een goedaardige vaattumor. Een tweede, dieper, huidbiopt toont wel histologische kenmerken van een angiosaroom. De patiënt kreeg heekunde en radiotherapie en wordt verder opgevolgd.

Conclusie: Bij diagnose van een angiosaroom, primeert de kliniek en is histologische bevestiging van primordiaal belang.

TREFWOORDEN

angiosaroom – vaattumor – hematoom

SUMMARY

A 68-year-old male presents with progressive ecchymoses of the scalp. Clinically, we suspected an angiosarcoma. A 1st superficial skin biopsy was not conclusive. Additional imaging did not support the diagnosis of a benign blood vessel tumour. A 2nd deeper skin biopsy confirmed the diagnosis of angiosarcoma. The patient was treated with surgery and radiotherapy. Follow-up is ongoing.

Conclusion: Diagnosis of angiosarcoma is based upon clinical image and has to be confirmed by histologic examination.

KEYWORDS

angiosarcoma – blood vessel tumor – hematoma

Een drieluik met tepelafwijkingen: the good, the bad and the ugly

L. Ruiter¹, J. Spitzer-Naaykens², M. Brakman³, M. van 't Riet¹

¹ Afdeling Heelkunde, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft

² Afdeling Pathologie, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft

³ Afdeling Dermatologie, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft

Correspondentieadres:

Mevrouw dr. Martijne van 't Riet

Reinier de Graaf Gasthuis

Afdeling Dermatologie

Gebouw B

Postbus 5011

2600 GA Delft

E-mail: riet@rdgg.nl

INLEIDING

Regelmatig krijgen dermatologen patiënten van huisarts of chirurg doorverwezen met afwijkingen op de tepel en/of aureola. Een vraagstelling als: "M. Paget? Graag biopt." is niet ongebruikelijk. In het merendeel van de gevallen betreft het vrij typische eczemateuze afwijkingen die snel gunstig reageren op lokale corticosteroiden. Naast eczeem en M. Paget bestaat er ook een zogenaamd tepeladenoom, ook wel aangeduid met erosieve adenomatose van de tepel, floride papillomatose van het tepelkanaal en pseudo-morbus Paget.¹ Wij beschrijven een casus met deze benigne aandoening, daarnaast presenteren we een casus met eczeem en M. Paget van de tepel. Bij deze laatste twee casussen was het klinisch beeld bij beide patiënten verdacht voor een maligniteit, maar bleek er dus slechts bij één werkelijk sprake van een M. Paget. De klinische en histologische beelden en de onderlinge verschillen worden besproken.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Casus 1 betreft een vrouw van 61 jaar. Zij wordt door de huisarts naar de dermatoloog verwezen vanwege een sinds twee jaar bestaande irritatie van de linkertepel. Er is onvoldoende verbetering met fucidine en hydrocortison lokaal. Een mammografie toont geen aanwijzingen voor een borstcarcinoom. Zij is bekend met essentiële hypertensie waarvoor zij hydrochloorthiazide 25 mg en Nebivolol 5 mg per



Figuur 1a,b,c. Klinisch beeld bij presentatie van tepeladenoom (a) eczeem (b) en M. Paget (c).

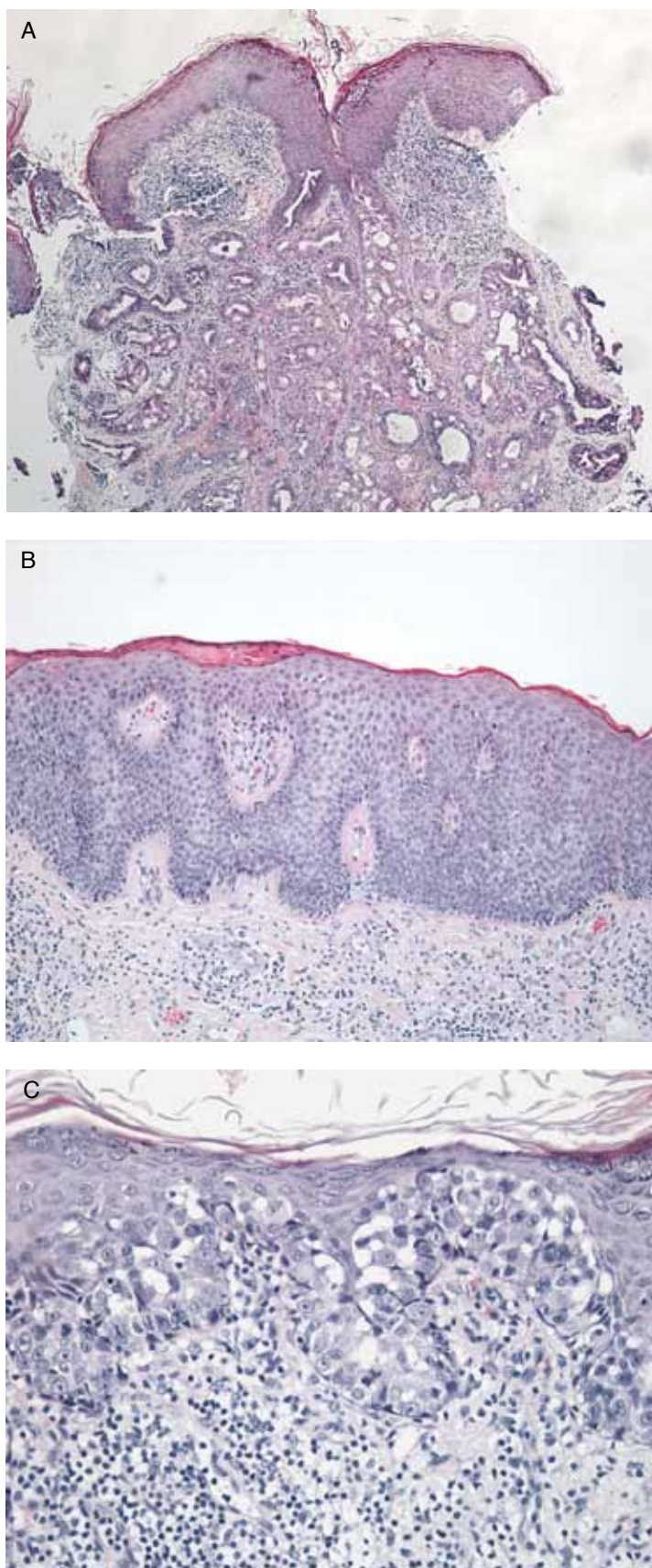
dag inneemt. Bij dermatologisch onderzoek wordt een erosief gebied gezien op de linkertepel (figuur 1a). Histologisch onderzoek toont in samenhang met het pre-existente ductepitheel een proliferatie van buisvormige structuren. Deze bestaan uit tweelagig, niet-atypisch epitheel. Aan de lumenale zijde van de klierbuizen wordt een laag kubisch epitheel gezien. Daaromheen een laag myoepitheliale cellen. In het tussen de klierbuizen gelegen stroma is een gemengdcellig ontstekingsinfiltraat aanwezig. Dit beeld past bij een tepeladenoom (figuur 2a). De diagnose tepeladenoom wordt gesteld. Besloten wordt de laesie door de plastisch chirurg te laten verwijderen.

Casus 2 betreft een vrouw van 71 jaar, wederom door de huisarts naar de dermatoloog verwezen met een langzaam progressieve afwijking op de linkertepel. Zij gebruikt glimepiride 2 mg per dag vanwege een niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus en zopiclon 7,5 mg voor de nacht als slaapmiddel. Bij dermatologisch onderzoek wordt ter hoogte van de tepel, en doorlopend over de aureola en de huid van de linkerborst, een vrij scherp begrensde licht geïnfiltreerde plaque met enige schilfering gezien (figuur 1b). Een huidbiopt wordt afgenomen en dit toont een licht acanthotisch verbrede epidermis en toont geringe hyperkeratose en parakeratose. Er is opvallend intercellulair oedeem (spongiose). In de papillaire dermis is een perivascularair gelegen ontstekingsinfiltraat aanwezig bestaande uit lymfocyten en eosinofiele granulocyten. Er zijn geen aanwijzingen voor M. Paget, maar het histologisch beeld past goed bij eczeem (figuur 2b). Er is een goede respons op lokaal triamcinolon acetonide 0,1% zalf, maar de afwijking recidiveert na staken van de therapie wel nog enkele malen. Vanwege de asymmetrie is het biopt herhaald, maar ook nu wordt alleen een eczeembeeld gezien. Momenteel is het eczeem goed onder controle met lokaal paraffine-vaseline in gelijke delen.

De derde casus betreft een vrouw van 74 jaar met een sinds zes maanden persisterend korstje op de tepel. Er is geen verbetering opgetreden na lokale corticosteroïden. Een mammografie is zonder afwijkingen. Zij gebruikt geen medicijnen. Bij dermatologisch onderzoek wordt een licht erythemateuze en crusteuze laesie op de linkertepel gezien (figuur 1c). Een huidbiopt toont een deels in nesten, deels als solitaire cellen gelegen, intraepidermale proliferatie van atypische epitheliale cellen. Deze epitheelcellen bevatten vergrote, hyperchromatische kernen met prominente nucleoli met regelmatig delingsfiguren. Dit beeld past goed bij M. Paget (figuur 2c). Patiënt is verwezen naar de mammapoli en hier is besloten een lumpectomie en schildwachtklierprocedure te verrichten. Uiteindelijk blijkt er alleen sprake van een huidlokalisatie.

DISCUSSIE

Het tepeladenoom is een zeldzame aandoening die



Figuur 2a,b,c. Histopathologisch beeld van van tepeladenoom (a) eczeem (b) en M. Paget (c).

klinisch nauwelijks te onderscheiden is van een M. Paget. Als behandeling wordt een beperkte excisie van de aangedane tepel aangeraden.² Er zijn geen gevallen bekend waarbij de aandoening maligne is

ontaard. Bij een M. Paget wordt een scherp begrensd plaque gezien, meestal ter hoogte van de tepel, maar ook M. Paget niet gelokaliseerd op de tepel is beschreven. Meestal betreft het dan het anogenitaal gebied, nog zeldzamer betreft het een niet-apocriene klier bevattende regio; dit wordt een ectopische M. Paget genoemd.³ Bij een meerderheid van de tepel-lokalisaties van M. Paget wordt een onderliggend carcinoom gevonden, hoewel wisselende percentages worden opgegeven afhankelijk van de onderzochte groep ligt het vaak boven de 80%,⁴ opvallend genoeg dus niet bij onze casus. Een eczeem komt regelmatig voor op de tepels. Bij een positieve anamnese voor constitutioneel eczeem, jonge leeftijd, snelle respons op corticosteroïden en symmetrisch optreden van de huidafwijking op de tepels is de verdenking laag. Een biopt is weinig invasief en zal bij twijfel altijd moeten worden overwogen.

SAMENVATTING

Afwijkingen aan de tepel komen regelmatig voor, meestal betreft het benigne laesies. Toch bestaat er vaak een verdenking op Morbus Paget, zodat er besloten wordt histologisch onderzoek te verrichten. In deze drieluik worden drie tepelafwijkingen besproken, die erg op elkaar kunnen lijken. De kliniek, histologie, behandeling en beloop van deze aandoeningen worden besproken aan de hand van drie casussen.

TREFWOORDEN

tepeladenoom – M. Paget – eczeem

LITERATUUR

1. Da Costa D, Taddese A, Cure ML, Gerson D, Poppiti R Jr, Esserman LE. Common and unusual diseases of the nipple-areolar complex. *Radiographics*. 2007;S65-77.
2. Sugai M, Murata K, Kimura N, Munakata H, Hada R, Kamata Y. Adenoma of the nipple in an adolescent. *Breast Cancer*. 2002;9(3):254-6.
3. Sawada Y, Bito T, Kabashima R, Yoshiki R, Hino R, Nakamura M, Shiraishi M, Tokura. Ectopic extramammary Paget's disease: case report and literature review *Acta Derm Venereol*. 2010;90(5):502-5.
4. Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(2):313-9.

SUMMARY

Lesions of the nipple occur frequently and are mostly benign. Nevertheless there is often a suspicion for Paget Disease and a skin biopsy for histologic evaluation is performed. In this report we describe three different cases of lesions of the nipple and discuss their clinical presentation, histologic features, treatment and course of the disease.

KEYWORDS

adenoma of the nipple – M. Paget – dermatitis

Overlapping tussen syndromen gekenmerkt door perifolliculaire fibromen, fibrofolliculomen en trichodiscomen

E. Vermander¹, F. Vermander²

¹ Assistent dermatologie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen en Kortrijk

² Dermatoloog, Knokke-Blankenberge

Correspondentieadres:

E. Vermander

Kazernestraat 74a

9160 Lokeren

E-mail: evert.vermander@hotmail.com

CASUSSEN 1,2 EN 3

Een 84-jarige man, zijn 54-jarige dochter en 48-jarige zoon vertoonden sinds tientallen jaren witte, glanzende papeltjes met een diameter van 1 à 3 mm op het gelaat en in de hals.

Het histologisch onderzoek toonde haarfollikels omgeven door brede fibreuze scheden, die door een retractiespleet gescheiden waren van het omgevende bindweefsel. In enkele gevallen waren de collageenbundels als uierschillen rond de haarfollikels gerangschikt. Dit histologisch beeld paste bij perifolliculaire fibromen.

Bij de zoon werden endoscopisch colonpoliepen



Figuur 1. Perifolliculaire fibromen.

waargenomen. De broer van de vader was rond de leeftijd van vijftig jaar behandeld wegens darmcarcinoom.

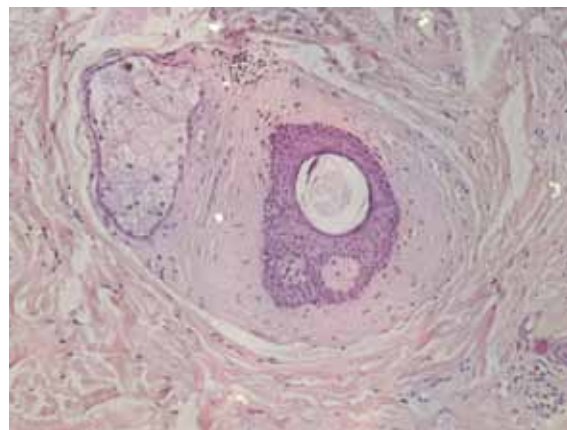
Deze afwijkingen worden beschreven bij het hornstein-knickenbergsyndroom.

CASUSSEN 4 EN 5

Een 66-jarige vrouw en haar 56-jarige neef vertoonden sinds vele jaren witte glanzende papels op het gelaat en in de hals. Bij het histologisch onderzoek werden fibrofolliculomen in verschillende stadia van ontwikkeling waargenomen: haarfollikels, omgeven door dunne, epitheliale strengen, die bij het infundibulum ontsprongen, anastomoseerden en een gefenestreerd patroon vormden. Daarnaast werden ook perifolliculaire fibromen gezien.

De vrouw werd twintig jaar voordien behandeld wegens pneumothorax. Haar neef werd gevolgd wegens colonadenomen. Zijn vader werd rond de leeftijd van 45 jaar behandeld wegens een niertumor en pneumothorax.

Deze bevindingen passen bij het birt-hogg-dubésyndroom.



Figuur 2. Perifolliculair fibroom: haarfollikel omgeven door fibreuze schede.

BESPREKING

Er zijn veel overlappende kenmerken tussen hornstein-knickenberg syndroom (HKS) en birt-hogg-dubé syndroom (BHDS) en tussen de folliculaire hamartomen die daarbij voorkomen.

HKS wordt gekenmerkt door perifolliculaire fibromen, colonpoliepen en coloncarcinoom; BHDS door fibrofolliculomen, trichodiscomen, niertumoren, colonpoliepen, coloncarcinoom, longcysten en pneumothorax.

BHDS is autosomaal dominant erfelijk en wordt veroorzaakt door een mutatie in het folliculine gen, gelegen op chromosoom 17p.

In deze presentatie worden twee patiënten met BHDS voorgesteld die naast fibrofolliculomen ook perifolliculaire fibromen vertonen. Ook in de literatuur worden enkele gelijkwaardige gevallen beschreven. Er wordt aangenomen dat HKS en BHDS identiek zijn.¹

Er zijn heel wat overlappende kenmerken tussen perifolliculaire fibromen, fibrofolliculomen en trichodiscomen die erop wijzen dat deze hamartomen morfologische varianten zijn.

Klinisch zijn de letsels niet van elkaar te onderscheiden.

Histologisch kan bij fibrofolliculomen een beeld gezien worden dat sterk op perifolliculaire fibromen lijkt, vooral als de epitheliale strengen weinig ontwikkeld zijn.

De overlapping tussen fibrofolliculomen en trichodiscomen is nog meer opvallend. Als het stroma van een fibrofolliculoom toeneemt, vormt er zich een subepidermale, elliptische bindweefselnodule die vaak omgeven is door een collerette. Zo ontstaat het beeld van een trichodiscoom, dat beschouwd kan worden als het eindstadium van de evolutie van een fibrofolliculoom. Afhankelijk van de diepte van de coupe wordt dan het beeld van een fibrofolliculoom (aansnijding van de haarfollikel) of van een tricho-

discoom (aansnijding van de bindweefselnodule) waargenomen. Een trichodiscoom kan ook geassocieerd zijn met een haarfollikel die omgeven is door concentrische lagen collageen, zoals bij een perifolliculair fibroom gezien wordt.

Ook immunohistochemisch zijn er gelijkenissen die erop wijzen dat deze hamartomen een gemeenschappelijke histogenese hebben en mogelijk het gevolg zijn van een abnormale ontwikkeling van de bulgecellen van de haarfollikel.²

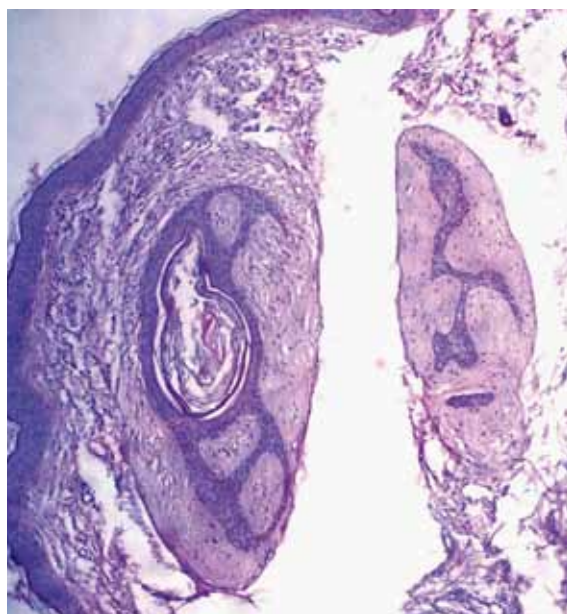
BHDS moet worden gedifferentieerd van de familiale multipale discoïde fibromen.

Dit syndroom is niet gelinkt aan het folliculine gen en wordt gekenmerkt door glanzende papels die op de oorschelpen en in het gelaat voorkomen. In tegenstelling met BHDS manifesteren de letsels zich reeds op jonge leeftijd. Histologisch worden fibrovasculaire, elliptische proliferaties zonder centrale haarfollikel gezien. Pulmonaire en renale complicaties zijn niet gekend.

Er zijn ook overlappende kenmerken tussen HKS, BHDS en tubereuze sclerose complex (TSC). In sommige gevallen van TSC komen er naast angiofibromen ook perifolliculaire fibromen voor. Recent werd bij een patiënt met TSC ook een fibrofolliculoom gerapporteerd. Bovendien gaan beide syndromen gepaard met niertumoren en longcysten. Dit doet vermoeden dat BHD- en TSC-proteïnen via een gemeenschappelijk pathofysiologisch pad functioneren.³ Bij TSC resulteert functieverlies van TSC1- of TSC2-proteïne in activatie van mTOR (mammalian target of rapamycin), dat onder andere de celproliferatie reguleert.

Recent is aangetoond dat ook het BHD-proteïne (folliculine) interfereert met mTOR.

Er wordt verder onderzoek verricht naar het mechanisme waarop dit tot ongecontroleerde celproliferatie leidt.



Figuur 3. Fibrofolliculoom: epitheliale strengen vormen een gefenestreed patroon.

LITERATUUR

1. Vincent A, Farley M, Chan E. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a review of the literature and the differential diagnosis of firm facial papules. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(4): 698-705.
2. Misago N, Kimura T, Narisawa Y. Fibrofolliculoma/trichodiscoma and fibrous papule (perifollicular fibroma/angiofibroma): a reevaluation of the histopathological and immunohistochemical features. *J Cutan Pathol.* 2009;36(9):943-51.
3. Baba M, Hong S, Sharma N et al. Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signaling. *Proc Nat Acad Sci.* 2006; 103:15552-7.

SAMENVATTING

Familiale gevallen van hornstein-knickenbergsyndroom (HKS) and birt-hogg-dubésyndroom (BHDS), die respectievelijk gekenmerkt worden door perifolliculaire fibromen en fibrofolliculomen (en/of trichodiscomen) worden voorgesteld.

De patiënten met BHDS vertoonden naast fibrofolliculomen ook perifolliculaire fibromen. Er wordt aangenomen dat deze syndromen identiek zijn.

Ook de gelijkenis tussen HKS, BHDS en tubereuze sclerose wordt besproken.

De histologische en immunohistochemische overlapende kenmerken tussen perifolliculaire fibromen, fibrofolliculomen en trichodiscomen wijzen erop dat deze hamartomen morfologische varianten zijn.

TREFWOORDEN

perifolliculaire fibromen – fibrofolliculomen – trichodiscomen

SUMMARY

Several familial cases of Hornstein-Knickenberg syn-

drome (HKS) and Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHDS) are described. These syndromes are respectively characterized by perifollicular fibromas and fibrofolliculomas (and/or trichodiscomas).

In the patients with BHDS not only fibrofolliculomas but also perifollicular fibromas were seen, indicating that the syndromes are manifestations of the same condition.

The relationship between these syndromes and tuberous sclerosis is also discussed.

The overlapping histological and immunohistochemical features between perifollicular fibromas, fibrofolliculomas and trichodiscomas indicate that these hamartomas represent a morphological spectrum.

KEYWORDS

perifollicular fibromas – fibrofolliculomas – trichodiscomas

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Patiënt met een vreemde navel

R. Waalboer Spuij¹, R.L. West², M.C.G. van Praag³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Maag-, darm-, leverarts, afdeling Maag-, Darm-, Leverziekten, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

Rick Waalboer Spuij

Erasmus MC, locatie Rochusstraat

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Burg. S'Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: r.waalboer@erasmusmc.nl

CASUS

Anamnese

Een 94-jarige man bezocht de polikliniek dermatologie met een sinds acht weken bestaande huidafwijking in de navel. De laesie was pussend en bloedend en leek niet te genezen. Er waren geen jeuk of pijnklachten. De voorgeschiedenis vermeldt een maagresectie in verband met een ulcus duodeni, hypertensie en glaucoom.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de navel is een erythemateuze, deels erosieve nodus met centrale crusta met een doorsnede van ongeveer 2 cm aanwezig. De laesie blijft binnen de navelcontour. Tevens was er enig pus zichtbaar. De laesie was gemakkelijk bloedend bij palpatie en voelde vast aan (figuur 1).

Differentiële diagnose

- plaveiselcelcarcinoom;
- Sister Mary Joseph-nodule;
- granuloma teleangiectaticum.

Histologisch onderzoek

Uitgebreide buisvormige tumorgroei, bekleed met cilinderepitheel en ingroeiend in het epitheel, leidend tot ulceratie. Met immunohistochemisch onderzoek zijn de tumorcellen positief met cytokeratine 20, cytokeratine 19 en CEA. De cellen zijn negatief met cytokeratine 7. Dit bevestigt dat het een adenocarcinoom is van het intestinale type, meest waarschijnlijk een metastase van een primair coloncarcinoom (figuur 2).

Diagnose

Sister Mary Joseph-nodule.

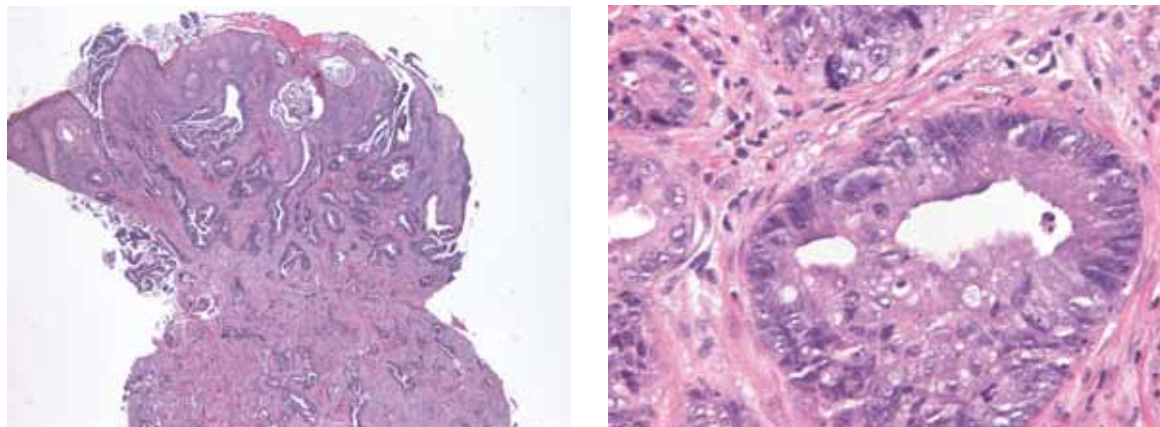
Beleid en beloop

De patiënt is doorgestuurd naar de MDL-arts voor het verder in kaart brengen van de primaire tumor. In verband met de hoge leeftijd van patiënt is besloten geen colonoscopie te verrichten, maar een CT-abdomen. Dit toonde rechts in het colon ascends een irregulaire wandverdikking, verdacht voor een colonproces. Daarnaast werden enkele hyperdense laesies in de lever en het mesenteriale vet gezien, verdacht voor metastasen.

Gezien de metastasen en de hoge leeftijd is in overleg met patiënt en familie gekozen voor een palliatief beleid. Patiënt is enkele weken later overleden.



Figuur 1. Erythemateuze, deels erosieve nodus met centrale crusta in de navel.



Figuur 2. Uitgebreide buisvormige tumorgroei, bekleed met cilinderepitheel en ingroeiend in het epitheel, leidend tot ulceratie.

BESPREKING

Sister Mary Joseph-nodules zijn metastasen in en rond de navel afkomstig van een primaire intra-abdominale maligniteit. De meerderheid van de tumoren betreft een gastro-intestinale tumor, maar gynaecologische tumoren zijn ook beschreven. De pathogenese is niet bekend en de nodules hebben een slechte prognose met een gemiddelde overlevingsduur van tien maanden na het stellen van de diagnose.

Sister Mary Joseph Dempsey (1856-1939) was de hoofdverpleegkundige van het St. Mary's Hospital in

Rochester, Minnesota. Zij ontdekte bij het preoperatief reinigen van de buik van patiënten met gemetastaseerde tumoren in de buikholt afwijkingen in de navel. Dit werd voor het eerst gepubliceerd door chirurg Mayo in 1928.

LITERATUUR

1. Cairo I, et al. Een patiënte met tumoren in en naast de navel. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2011;21:35-6.
2. Nakamura M, et al. Sister Mary Joseph's nodule. *J Intern Med* 2009;48:1775.

SAMENVATTING

Een 94-jarige man presenteerde zich met een huidafwijking in de navel. Sinds acht weken zat er een asymptomatische, erosieve nodus met centrale crust met een doorsnede van circa 2 cm in de navel. Histologisch onderzoek toonde uitgebreide buisvormige tumorgroei, passend bij een metastase van een coloncarcinoom, een Sister Mary Joseph-nodule genaamd. Dit is een cutane metastase van een primaire intra-abdominale maligniteit, meestal van gastro-intestinale maar soms ook gynaecologische origine.

TREFWOORDEN

Sister Mary Joseph-nodule – cutane metastase coloncarcinoom

SUMMARY

A 94 year old man presented with an asymptomatic erosive nodule with a central scab, protruding through the umbilicus since 8 weeks. Histopathological examination showed extensive tubular tumor growth, consistent with a metastatic colon carcinoma, a so called Sister Mary Joseph nodule. This is a cutaneous metastasis of a primary intra-abdominal malignancy, mostly of gastrointestinal origin, but sometimes of gynaecological origin.

KEYWORDS

Sister Mary Joseph nodule – cutaneous metastasis coloncarcinoma

ARTIKELLEN

Effectiviteit van elektronenbestraling bij 434 epitheliale huidtumoren

M. van Hezewijk¹, C.L. Creutzberg¹, H. Putter², A. Chin¹, I. Schneider¹, M. Hoogveen¹,
R. Willemze³ en C.A.M. Marijnen¹

¹ Afdeling Klinische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Afdeling Medische Statistiek, Leids Universitair Medisch Centrum

³ Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Drs. M. van Hezewijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Afdeling Radiotherapie

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: m.van_hezewijk@lumc.nl

INLEIDING

Epitheliale huidtumoren zijn frequent voorkomende maligniteiten. Het grootse deel (85%) bestaat uit basaalcelcarcinomen (BCC), de overige zijn plaveiselcelcarcinomen (PCC).¹ De jaarlijkse incidentie in Nederland is 100 per 100.000 voor BCC en 20 per 100.000 voor PCC. De incidentie neemt toe, waarschijnlijk als gevolg van de toenemende leeftijd en zonblootstelling van de bevolking. Mediane leeftijd bij diagnose is 74 jaar voor PCC en 66 jaar voor BCC.^{2,3}

Er zijn verschillende behandelingsopties en -voorkeuren, waaronder chirurgische excisie, radiotherapie, cryotherapie, fotodynamische therapie en plaatselijke behandeling met behulp van 5-fluorouracil of imiquimodcrème. Chirurgie en radiotherapie zijn de meest effectieve behandelingen.⁴ De kans op lokale controle na primaire behandeling met radiotherapie is 87-97% voor BCC en 56-91% voor PCC.⁵⁻¹⁰ In studies naar de effectiviteit van radiotherapie is een breed spectrum van radiotherapiemodaliteiten gebruikt, zoals brachytherapie, orthovoltbestraling en elektronenbestraling met verschillende doses. Dit bemoeilijkt vergelijking van de resultaten.⁵⁻¹⁰

Eerdere studies hebben aangetoond dat recidiepercentages en cosmetische resultaten na bestraling met elektronen vergelijkbaar waren met orthovoltbestraling en zelfs beter voor grotere tumoren.¹¹ In het verleden werden in ons instituut de volgende fractioneringsschema's gebruikt: 60 Gy in fracties van 2 Gy voor tumoren in een cosmetisch kritisch gebied, zoals het gezicht, en 54 Gy in fracties van 3 Gy voor andere locaties. Meer recent werd een gehypofractioneerd schema van 44 Gy in tien fracties van 4,4 Gy geïntroduceerd, gebaseerd op de trend van verbeterde lokale controle met fractiedoses van meer dan 3 Gy¹ en om de behandeling draaglijker te maken voor de vaak hoogbejaarde patiënten, die gebaat zouden zijn bij de vermindering van het aantal ziekenhuisbezoeken. Het doel van dit retrospectieve onderzoek was om te evalueren of het gehypofractioneerde schema (44 Gy in tien fracties van 4,4 Gy) net zo veilig en effectief is als het conventionele fractioneringsschema (54 Gy in fracties van 3 Gy). Omdat epitheliale huidtumoren zelden metastaseren, was onze primaire uitkomstmaat de lokale controle. Secundaire uitkomstmaten waren metastasen, de algemene en kankerspecifieke overleving en het cosmetisch resultaat.

METHODEN

Patiënten

Een totaal aantal van 434 histologisch bewezen epitheliale huidtumoren bij 333 patiënten, behandeld in ons centrum van januari 2001 tot december 2006, werd retrospectief geanalyseerd. Er werden 332 (76,5%) basaalcelcarcinomen (BCC) en 102 (23,5%) plaveiselcelcarcinomen (PCC) behandeld. De patiënten werden verwezen voor primaire behandeling na een biopsie (n = 386) of na chirurgische behandeling in geval van residu (n = 48). De mediane leeftijd van de patiënten met BCC was 74,8 jaar (spreiding 38,4-95,5 jaar), de mediane leeftijd van patiënten met PCC 78,3 jaar (spreiding 41,2-96,7 jaar). De meer-

derheid van de tumoren bevond zich op het gezicht (59,4%) of elders op het hoofd (22,4%). Tumor- en behandelingskenmerken worden beschreven in tabel 1.

Behandeling

Patiënten werden behandeld met elektronenbestraling en kregen ofwel 54 Gy in achttien fracties van 3

Gy (n = 159), of 44 Gy in tien fracties van 4,4 Gy (n = 275), vier keer per week. Vanaf 2001 werden oudere, minder mobiele patiënten behandeld met 44 Gy. Met ingang van januari 2004, nadat een pilotstudie vergelijkbaar cosmetisch resultaat had aangetoond, werd 44 Gy de standaardbehandeling. Voor elke patiënt werd de energie van de elektronen (bereik 4-12 MeV) gekozen op basis van de geschatte

Karakteristieken (n=434)		54 Gy (n = 159)		44 Gy (n = 275)	
		N	%	N	%
Geslacht	Man	86	54,1	140	50,9
	Vrouw	73	45,9	135	49,1
Leeftijd (jaren)	≤ 60	30	18,9	39	14,2
	61-70	38	23,9	39	14,2
	71-80	64	40,3	83	30,3
	> 80	27	17,0	113	41,2
Diagnose	BCC	126	79,2	206	74,1
	Nodulair	46		108	
	Sprieterig	45		44	
	Overig	35		54	
	PCC	33	20,8	69	25,9
Indicatie voor radiotherapie	Primaire behandeling	140	88,6	246	89,1
		18	11,4	30	10,9
Locatie tumor	Gelaat	103	64,8	155	56,6
	Hoofd elders	41	25,8	56	20,4
	Thorax	7	4,4	7	2,6
	Rug	0	0	8	2,9
	Arm	1	0,6	15	5,5
	Been	7	4,4	33	12,0
T-stadium	T1 (≤ 2 cm)	115	72,3	171	62,2
	T2 (2-5 cm)	26	16,4	65	23,6
	T3 (> 5 cm)	4	2,5	7	2,5
	Onbekend	14	8,8	32	11,6
Aantal laesies bij diagnose	Solitaire laesie	101	63,5	117	42,6
	Multipele laesies	58	36,5	158	57,4
Elektronenenergie	4 MeV	144	92,3	243	89,3
	6 MeV	9	5,8	20	7,4
	8 MeV	1	0,6	3	1,1
	>8 MeV	2	1,2	6	2,2

Tabel 1. Patiënt- en behandelingskarakteristieken.

diepte van de tumor. Het doelvolumen bestond uit de tumor met een marge van 1 cm. Het huidsparende effect van de elektronenbundel werd gecompenseerd door het plaatsen van koperfolie op het doelgebied (0,2 mm voor 4 MeV en 0,4 mm voor 6-12 MeV).¹

Follow-up

Informatie over de patiënt- en tumorkarakteristieken, behandeling en follow-up werd verkregen uit de patiëntendossiers en de oncologieregistratie. Patiënten werden door de radiotherapeut gevolgd tot zes maanden na de behandeling en door hun dermatoloog tot vijf jaar na behandeling of tot overlijden.

Follow-up tijd werd gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de radiotherapie tot de datum van het meest recente follow-upbezoek of overlijden.

Cosmetisch resultaat

Er werd een pilotstudie gedaan om de cosmetische effecten van de twee fractioneringsschema's te vergelijken bij veertien patiënten: zes patiënten waren behandeld met 44 Gy en acht met 54 Gy. Er werden foto's van het bestraalde gebied genomen en het cosmetisch resultaat werd gescoord in drie categorieën: 'goed', 'redelijk' of 'slecht'. Scores waren gebaseerd op pigmentveranderingen, telangiëctasieën en huidfibrose. 'Goed' werd gedefinieerd als er geen telangiëctasieën of fibrose en geen of geringe pigmentveranderingen optraden, 'redelijk' bij matige telangiëctasieën of pigmentveranderingen of een lichte tot matige fibrose, en 'slecht' bij ernstige fibrose of huidcontracturen.

Beoordeling van de foto's werd gedaan door de patiënt en tien onafhankelijke beoordelaars, die geblindeerd waren voor de behandeling (vijf artsen, vijf niet-artsen, vijf mannen en vijf vrouwen).

Statistiek

Alle analyses werden uitgevoerd per tumor; één patiënt kon meerdere tumoren hebben. Lokale controle, metastasevrije en kankerspecifieke overleving werden berekend vanaf de start van de radiotherapie. Patiënten werden geacht lokaal recidiefvrij of metastasevrij te zijn als er geen lokale of gemetastaseerde ziekte was gevonden bij het laatste follow-upbezoek of bij overlijden. De kankerspecifieke en algemene overleving werd berekend met behulp van de kaplan-meiermethode. Lokale controle en metastasevrije percentages werden uitgedrukt als 1 min de cumulatieve incidentie. Er werd gecorrigeerd voor overlijden volgens de *competing risk*-methode.¹² Voor het bepalen van de invloed van verschillende tumor- en behandelingskenmerken op het voorkomen van lokaal recidief werd een univariate log-ranksurvivalanalyse gedaan, omdat het aantal recidieven te klein was voor een multivariate analyse voor prognostische factoren.

RESULTATEN

De mediane follow-up voor levende patiënten was 42,8 maanden (spreiding 1,4-87,6); 64,4 maanden

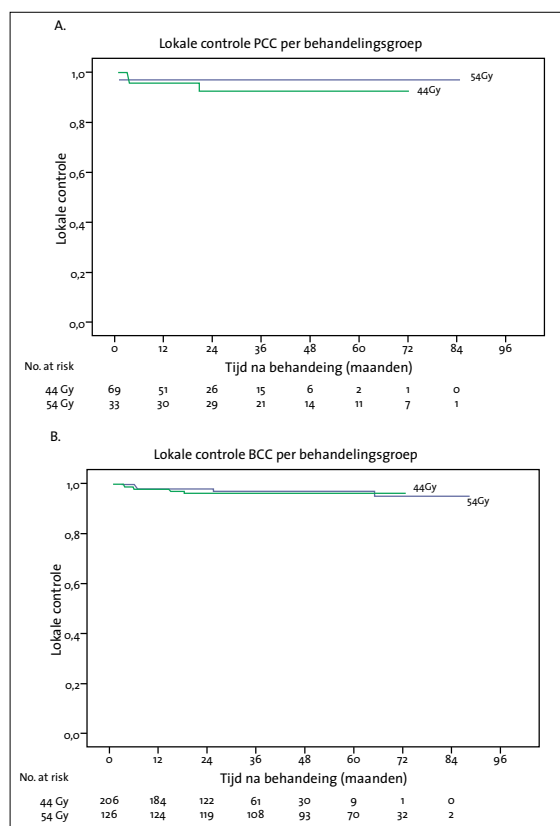
(spreiding 19,2-87,6) in de 54 Gy-groep en 31,9 maanden (1,4-71,9) in de 44 Gy-groep.

Lokale controle

Er werden in totaal vijftien lokale recidieven gevonden, vijf in de 54 Gy-groep en tien in de 44 Gy-groep, met een actuariële driejaars lokale controle (LC) van 97,5% (95%-BI 93,4-99,0) voor patiënten behandeld met 54 Gy, en 96,1% (95%-BI 92,8-97,9) voor patiënten behandeld met 44 Gy ($p = 0,22$). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de twee fractioneringsschema's in de BCC- en PCC-subgroepen. Voor BCC was de driejarige actuariële LC 97,6% (95%-BI 92,7-99,2) voor tumoren behandeld met 54 Gy en 96,9% (95%-BI 93,1-98,8) voor tumoren behandeld met 44 Gy ($p = 0,67$). Voor PCC waren deze percentages respectievelijk 97,0% (95%-BI 79,1-99,6) en 93,6% (95%-BI 83,4-97,6) ($p = 0,46$) (figuur 1).

Er werden geen significante verschillen in LC-percentages gevonden op basis van geslacht, leeftijd, histologie, indicatie voor radiotherapie, de locatie van de tumor, totale dosis of het aantal behandelde tumoren per patiënt (tabel 2).

Het T-stadium bleek een belangrijke prognostische factor voor lokaal recidief te zijn ($p = 0,036$), maar de aantallen zijn klein. Twee van de elf patiënten met een T3-tumor ontwikkelden een lokaal recidief, één BCC en één PCC, beiden waren behandeld met 44 Gy.



Figuur 1 A (boven). Driejaars actuariële lokale controle voor PCC: 97,0% in de 54 Gy-groep, 93,6% in de 44 Gy-groep. (log-rank $p = 0,46$).

Figuur 1 B (onder). Driejaars actuariële lokale controle voor BCC: 97,6% in de 54 Gy-groep, 96,7% in de 44 Gy-groep. (log-rank $p = 0,67$).

Metastasevrij percentage, algemene en kankerspecifieke overleving

De driejaarsoverleving was 54% voor PCC en 82% voor BCC. De meerderheid van de sterfgevallen was te wijten aan andere oorzaken in deze oudere populatie, met een driejaars kankerspecifieke overleving van 98% en 100% voor de twee groepen.

In vijf van de 434 gevallen werden metastasen gedi-

agnosticeerd tijdens de follow-up: drie in de regionale lymfeklieren, twee op afstand. Dit resulteerde in een driejaars actuaireel metastasevrij percentage (MFS) van 98,8%. Zoals verwacht werden alle uitzaaiingen gevonden binnen de PCC-groep met een driejaars actuariële MFS van 94,7% voor PCC en 100% voor BCC. De afstandsmetastasen werden gevonden in het eerste jaar na behandeling, de lym-

Karakteristieken (n=434)		Locaal recidief (n=15)		Geen lokaal recidief (n=419)		Log-rank p
		N	%	N	%	
Geslacht	Man	5	2,2	221	97,8	0,25
	Vrouw	10	4,8	198	95,2	
Leeftijd (jaren)	≤ 60	3	4,3	66	95,7	0,327
	61-70	5	6,5	72	93,5	
	71-80	4	2,7	143	97,3	
	> 80	3	2,1	137	97,9	
Diagnose	BCC	10	3	322	97,0	0,492
	PCC	5	4,9	97	95,1	
Indicatie voor radiotherapie	Primaire behandeling	12	3,1	374	96,9	0,919
	Postoperatief	3	6,4	45	93,6	
Locatie tumor	Gelaat	9	3,5	250	96,5	0,457
	Hoofd elders	3	3,1	94	96,5	
	Thorax	0	0	14	100	
	Rug	0	0	8	100	
	Arm	2	12,5	14	87,5	
	Been	1	2,5	39	97,5	
T-stadium	T1 (≤ 2 cm)	7	2,4	279	97,6	0,036
	T2 (2-5 cm)	4	4,4	87	95,6	
	T3 (> 5 cm)	2	18,2	9	81,8	
	Onbekend	2	4,3	44	95,7	
Aantal laesies bij diagnose	Solitaire laesie	9	4,1	209	95,9	0,545
	Multipale laesies	6	2,8	210	97,2	
Totale dosis	44 Gy	10	3,6	265	96,4	0,228
	54 Gy	5	3,1	154	96,9	
Elektronenenergie	4 MeV	13	3,4	374	96,9	0,714
	6 MeV	2	6,9	27	93,1	
	8 MeV	0	0	4	100	
	> 8 MeV	0	0	8	100	

Tabel 2. Lokaal recidief per tumor- en behandelingskarakteristiek.

fekliermetastasen binnen zes maanden. Voor PCC werd geen significante relatie gevonden tussen het optreden van metastasen en totale dosis, T-stadium of lokalisatie.

Recidiefpatroon

Er werd een meer gedetailleerde analyse gedaan van de vijftien lokale recidieven. Mediane tijd tot lokaal recidief was 6,3 maanden (spreiding 1-65 maanden). Twaalf tumoren waren behandeld met primaire radiotherapie en drie waren postoperatief behandeld. Het T-stadium van de tumoren die een recidief ontwikkelden was T1 bij zeven tumoren, T2 bij vier, T3 bij twee en onbekend bij twee tumoren (tabel 2).

In tien van de 332 BCC's werd een lokaal recidief gevonden (zes nodulair en vier sprieterig). Ze werden gediagnosticeerd bij een mediane follow-up van 10,4 maanden (spreiding 3,5-65 maanden), 90% binnen drie jaar. Alle lokale recidieven werden behandeld met radicale excisie.

Vijf van de 102 PCC's recideerden, met een mediane tijd tot lokaal recidief van 3,3 maanden (spreiding 1-20,8 maanden). Drie van deze vijf patiënten ontwikkelden ook metastasen; twee hadden synchrone metastasen in de lymfklieren en één patiënt ontwikkelde metastasen op afstand, zes maanden na de behandeling. Twee patiënten ontwikkelden metastasen zonder lokaal recidief.

Cosmetisch resultaat

Het cosmetisch resultaat werd geëvalueerd in de pilotgroep van veertien patiënten. De mediane tijd vanaf de start van de radiotherapie tot de datum van foto's was 66 maanden voor de 54 Gy-groep en 22 maanden voor de 44 Gy-groep.

Het cosmetisch resultaat werd door de patiënten in de 54 Gy-groep als 'goed', 'redelijk' en 'slecht' gescoord in respectievelijk 62%, 13% en 25%. In de 44 Gy-groep waren deze percentages respectievelijk 67%, 33% en 0%. Gescoord door de beoordelaars waren de cosmetische resultaten iets minder gunstig in beide behandelingsgroepen met 38% 'goed', 49% 'redelijk' en 13% 'slecht' in de 54 Gy-groep en 33% 'goed', 50% 'redelijk' en 17% een 'slecht' cosmetisch resultaat in de 44 Gy-groep. Er werd geen

significant verschil gevonden tussen de behandelde groepen. Bij evaluatie van de gevallen die als 'slecht' gescoord werden, werd geen relatie met fractiëring, bestraald gebied, tumorgrootte of locatie gevonden.

DISCUSSIE

In deze grote serie patiënten met epitheliale huidtumoren werden twee fractioneringsschema's van elektronenbestraling geëvalueerd: 44 Gy in tien fracties en 54 Gy in achttien fracties. Beide fractioneringsschema's bleken effectief te zijn. De actuariële driejaars LC-percentages waren respectievelijk 97,5% en 96,1% voor 54 Gy en 44 Gy. De LC was vergelijkbaar voor BCC en PCC. In de 44 Gy-groep was de LC voor PCC iets lager met 93,6% versus 96,9% voor BCC. Dit verschil was niet significant ($p = 0,19$) en kan worden verklaard door het lagere recidiefvrije percentage bij T3-tumoren (66,7% versus 75%), dat een grotere impact had in de PCC-groep vanwege het kleinere totaal aantal patiënten. Hoewel we voorzichtig moeten zijn conclusies te trekken op basis van kleine groepen en het T-stadium niet geregistreerd was voor alle patiënten, bleek tumorgrootte (T-stadium) een belangrijke risicofactor voor een lokaal recidief (zie tabel 2 en 3). Op basis hiervan worden tumoren met een grootte > 5 cm in ons centrum op dit moment behandeld met 54 Gy. De gevonden LC-percentages waren vergelijkbaar of beter dan eerder gepubliceerde resultaten voor radiotherapie, met LC-percentages van 87-97% voor BCC en 56-91% voor PCC,⁵⁻¹⁰ en vergelijkbaar met de resultaten van de chirurgische behandeling van epitheliale huidtumoren.¹³⁻¹⁵ Enkele auteurs rapporteerden lagere LC-percentages na elektronenbestraling in vergelijking met oppervlakkige foto-nenstralen.⁸ Later vonden anderen gelijke of betere resultaten voor elektronenbestraling, en stelden dat voorafgaande slechtere resultaten veroorzaakt zouden kunnen zijn door gebruik van te krappe marges voor grotere tumoren, of onvoldoende compensatie voor het huidsparende effect bij bestraling met elektronen.¹¹ Onze huidige analyse bevestigt de effectiviteit van elektronenbestraling. We vonden geen prognostische waarde van de locatie van de tumor,

	BCC (n=332)				PCC (n=102)			
	44 Gy (n=206)		54 Gy (n=126)		44 Gy (n=69)		54 Gy (n=33)	
	LC (%)	Events/ totaal	LC (%)	Events/ totaal	LC (%)	Events/ totaal	LC (%)	Events/ totaal
T1 (≤ 2 cm)	97,9	3/144	96,9	3/96	96,3	1/27	100	0/19
T2 (2-5 cm)	95,1	2/41	94,4	1/18	100	0/24	87,5	1/8
T3 (> 5 cm)	75,0	1/4	100	0/2	66,7	1/3	100	0/2
T onbekend	100	0/17	100	0/10	86,7	2/15	100	0/4
Log-rank p	0,04		0,85		0,06		0,37	

Tabel 3. Locale controle (LC) per T-stadium.

recidiefbehandeling of histologisch type voor de kans op LC, zoals eerder wel beschreven.^{7,8,11,16-18} Een beperking van deze retrospectieve studie is het verschil in follow-up tijd tussen de groepen, met een kortere follow-up tijd van de patiënten in de 44 Gy-groep. Twee derde van de BCC-recidieven werd echter gevonden binnen twee jaar na de behandeling,⁴ en de eerder beschreven mediane tijd tot recidief voor PCC is zelfs maar vijf maanden.⁷ In onze studie werden vergelijkbare resultaten gevonden, met een mediane tijd tot lokaal recidief van tien maanden voor BCC en 3,3 maanden voor PCC; de follow-up kan dus als voldoende worden beschouwd om de twee behandelingsschema's te vergelijken. Eerder werd het cosmetisch resultaat gebruikt als argument om epitheliale huidtumoren chirurgisch te behandelen.^{15,19} Onze pilotstudie toonde echter een goed of een redelijk cosmetisch resultaat in 75% (54 Gy) en 100% (44 Gy), gescoord door patiënten en 87% (54 Gy) en 83% (44 Gy), gescoord door objectieve beoordelaars, zonder significant verschil tussen de fractioneringschema's. Patiënten in de pilotstudie scoorden de cosmetische resultaten gunstiger dan de artsen, zoals ook eerder gerapporteerd.^{15,19,20} Eerdere studies vonden eveneens goede cosmetische resultaten in 91-98% voor veel verschillende bestralingstechnieken en locaties van de tumor.^{6,8,21-24}

CONCLUSIES

Elektronenbestraling is een uitstekende therapie voor epitheliale huidtumoren, met name in cosmetisch gevoelige gebieden waarvoor een operatie minder gunstig is en voor de postoperatieve behandeling in geval van residu of recidiefziekte. In het licht van de vergelijkbare effectiviteit en het gemak voor de patiënt van het gehypofractioneerde schema, kan 44 Gy in tien fracties worden beschouwd als optimale therapie voor T1-T2-BCC en -PCC.

LITERATUUR

- Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:748-55.
- Vries E de, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, Gruijl FR de, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152:481-8.
- Soerjomataram I, Louwman WJ, Lemmens VE, Coebergh JW, de Vries E. Are patients with skin cancer at lower risk of developing colorectal or breast cancer? *Am J Epidemiol* 2008;167:1421-9.
- Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD003412.
- Chan S, Dhadda AS, Swindell R. Single fraction radiotherapy for small superficial carcinoma of the skin. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:256-9.
- Childers BJ, Goldwyn RM, Ramos D, Chaffey J, Harris JR. Long-term results of irradiation for basal cell carcinoma of the skin of the nose. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:1169-73.
- Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:406-11.
- Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, Garcia DM. External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:235-42.
- Silva JJ, Tsang RW, Panzarella T, Levin W, Wells W. Results of radiotherapy for epithelial skin cancer of the pinna: the Princess Margaret Hospital experience, 1982-1993. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:451-9.
- Tsao MN, Tsang RW, Liu FF, Panzarella T, Rotstein L. Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin: the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:973-9.
- Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, Leer JW. Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1347-50.
- Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007;26:2389-430.
- Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:713-8.
- Veness MJ, Harris D. Role of radiotherapy in the management of organ transplant recipients diagnosed with non-melanoma skin cancers. *Australas Radiol* 2007;51:12-20.
- Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbaulet A, Duvillard P, Benhamou E, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76:100-6.
- Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-20.
- Wilder RB, Shimm DS, Kittelson JM, Rogoff EE, Cassady JR. Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy. *Arch Dermatol* 1991;127:1668-72.
- Zagrodnik B, Kempf W, Seifert B, Muller B, Burg G, Urošević M, et al. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. *Cancer* 2003;98:2708-14.
- Petit JY, Avril MF, Margulis A, Chassagne D, Gerbaulet A, Duvillard P, et al. Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:2544-51.
- Cooper JS. Patients' perceptions of their cosmetic appearance more than ten years after radiotherapy for basal cell carcinoma. *Radiat Med* 1988;6:285-8.
- Caccialanza M, Piccinno R, Moretti D, Rozza M. Radiotherapy of carcinomas of the skin overlying the cartilage of the nose: results in 405 lesions. *Eur J*

- Dermatol* 2003;13:462-5.
22. Seegenschmiedt MH, Oberste-Beulmann S, Lang E, Lang B, Guntrum F, Olschewski T. [Radiotherapy for basal cell carcinoma. Local control and cosmetic outcome]. *Strahlenther Onkol* 2001;177:240-6.
23. Zablow AI, Eanelli TR, Sanfilippo LJ. Electron beam therapy for skin cancer of the head and neck. *Head Neck* 1992;14:188-95.
24. Olschewski T, Bajor K, Lang B, Lang E, Seegenschmiedt MH. [Radiotherapy of basal cell carcinoma of the face and head: Importance of low dose per fraction on long-term outcome]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:124-30.

Dit artikel is in iets uitgebreidere vorm in 2010 gepubliceerd in *Radiotherapy and Oncology* onder de titel 'Efficacy of a hypofractionated schedule in electron beam radiotherapy for epithelial skin cancer: analysis of 434 cases'.

SAMENVATTING

De effectiviteit van radiotherapie voor epitheliale huidtumoren werd geëvalueerd met vergelijking van twee fracti-
oneringschema's voor elektronenbestraling. De mediane
follow-up was 42,8 maanden. Voor basaalcelcarcinomen
was de actuariële driejaars lokale controle (LC) 97,6% na
behandeling met 54 Gy en 96,9% na 44 Gy. Bij plaveisel-
celcarcinomen was de driejaars LC respectievelijk 97,0%
en 93,6% (ns). T-stadium was de enige significante prog-
nostische factor voor recidief ($p = 0,036$). Concluderend
is elektronenbestraling een veilige en effectieve behande-
ling voor epitheliale huidtumoren.

TREFWOORDEN

epitheliale huidtumoren – radiotherapie – lokale controle

SUMMARY

This study evaluates the efficacy of radiotherapy for
epithelial skin cancer, and compares results of two elec-
tron beam fractionation regimens. Median follow-up
was 42.8 months. 3- year local clearance (LC) for basal
cell carcinomas was 97.6% after 54 Gy, and 96.9% after
44 Gy. For squamous cell carcinomas 3-year LC rates
were 97.0% and 93.6%, respectively (ns). T-stage was a
significant prognostic factor for recurrence ($p = 0.036$).
Electron irradiation is a safe and effective treatment for
epithelial skin cancer.

KEYWORDS

epithelial skin cancer – radiotherapy – local control

Mohschirurgie

K. Ongenae, A. Batteauw, E. Verhaeghe

Kliniek voor Huidziekten, Universitair Ziekenhuis, Gent

Correspondentieadres:

*Prof. dr. Katia Ongenae,
Universitair Ziekenhuis Gent*

Kliniek voor Huidziekten

De Pintelaan 185

9000 Gent

E-mail: katia.ongenae@ugent.be

INLEIDING

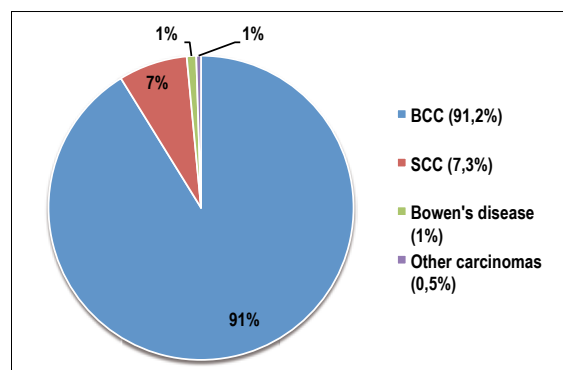
Non melanoma skin cancer (NMSC) is de meest voorkomende huidtumor in de blanke populatie en wereldwijd neemt de incidentie toe. De verhouding basaalcelcarcinomen (BCC) ten opzichte van plaveiselcelcarcinomen (SCC) binnen deze groep wordt geschat op 4:1. In Europa is deze incidentietoename aangetoond in Nederland en Denemarken en blijkt ze zelfs aanzienlijker te zijn onder de 40 jaar en bij vrouwen.¹⁻³ De beschikbare incidentiegegevens voorspellen dat de aanpak van deze tumoren een belangrijke uitdaging betekent voor de toekomst, zowel op therapeutisch en niet in het minst op economisch vlak.⁴

Verschillende therapeutische opties zijn beschikbaar voor NMSC waaronder heelkundige excisie. Mohschirurgie omvat een laagsgewijze excisie van huidtumoren met onderzoek van de snijranden aan de hand van horizontale vriescoupes. Deze specifieke heelkundige techniek bereikt hoge genezingspercentages met een maximaal behoud van gezond weefsel. Studies toonden de superioriteit aan van deze techniek bij agressief groeiende BCC en recidiverende BCC in het gelaat.⁵⁻⁸

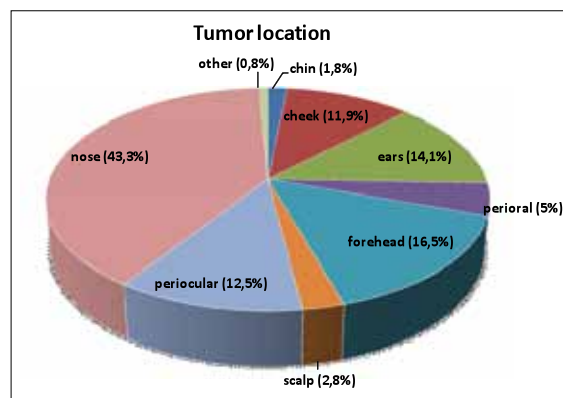
MOHSCHIRURGIE OVER DE JAREN

Mohs micrografische chirurgie werd in onze afdeling opgestart in 1998. Patiënt- en tumorgegevens werden vanaf het begin nauwkeurig geregistreerd. Zo konden we een analyse maken van de evolutie van deze techniek op onze dienst over een periode van twaalf jaar. Van januari 1998 tot december 2009 werden 1018 patiënten met NMSC behandeld met Mohs micrografische chirurgie met vriescoupes. Van de patiënten was 46,5% vrouw en 53,3% man en de gemiddelde leeftijd op het ogenblik van de ingreep was 64 jaar. 64% van de patiënten werd ingestuurd door dermatologen, 26% van de patiënten kwam van onze afdeling en 10% werd

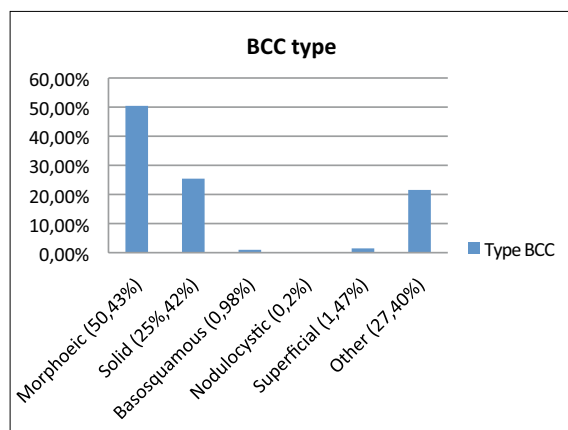
ingestuurd door andere specialismen. BCC maken 91,2% uit van de behandelde tumoren (figuur 1); bij 70% gaat het om primaire tumoren. Bijna alle tumoren zijn gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied (figuur 2) en deze verdeling wordt in andere studies teruggevonden.⁹ De verhoudingen van de verschillende histologische subtypes BCC zijn vermeld in figuur 3. De meerderheid van de ingrepen heeft plaats onder lokale anesthesie. De oppervlakte van de behandelde tumoren is vergelijkbaar met die in andere studies (figuur 4).⁸ Tumurvrije marges worden bereikt na gemiddeld 1,96 rondes met gemiddeld 7,29 histologische coupes. Van de BCC is 27,6% volledig verwijderd na één ronde en 55% na twee rondes (figuur 5). Voor 17,4% van de tumoren zijn drie of meer rondes nodig om tumurvrije randen te verkrijgen. Zoals Batra et al. tonen we in onze reeks aan dat een morfeiforme groeiwijze en recidieftumoren meer risico geven op deze uitgebreide subklinische spreiding ($p < 0,001$).¹⁰ Daarentegen zijn leeftijd, lokalisatie of tumorgrootte geen risicofactoren voor subklinische spreiding.



Figuur 1. Verdeling van de behandelde tumoren.



Figuur 2. Tumorlokalisatie.



Figuur 3: Histologische subtypes van de behandelde basaalcelcarcinomen.

Voorafgaand aan de ingreep werd elke tumor afgemeten in de twee assen van het assenstelsel van de mohsoriëntatie. Dit werd herhaald op het defect na bereik van tumorvrije randen, hetgeen een oppervlakteberekening van tumor en defectoppervlak mogelijk maakt. Het defect na mohschirurgie kon aldus vergeleken worden met het hypothetisch defect dat na standaard chirurgische excisie met een marge van 4 mm zou zijn ontstaan. Van de defecten na mohschirurgie was 67,8% groter dan het defect na standaardexcisie. Deze tumoren zouden dus met standaardexcisie niet volledig verwijderd zijn en een tweede ingreep noodzakelijk maken. Morfeiforme, recidiverende BCC en neuslokalisaties komen bij voorkeur in deze groep voor. Van de defecten na mohschirurgie was 32,2% kleiner dan het defect na standaardexcisie. In deze gevallen zou standaardexcisie weliswaar radicaal geweest zijn, maar wellicht te veel huid opgeofferd hebben met potentieel esthetische gevolgen. Er komen voornamelijk primaire tumoren in deze groep voor.

De mohschirurg sluit 82% van de gecreëerde defecten; de gebruikte reconstructieopties zijn weergegeven in figuur 6. Defecten ter hoogte van het voorhoofd worden significant meer primair gesloten. Hoofdhuid-, wang- en oorlokalisaties worden significant meer primair en met volledige-huiden gesloten. Defecten van morfeiform groeiende en recidiverende BCC worden meer met flappen gesloten. Ter hoogte van de neus wordt significant vaker gebruikgemaakt van volledige-huiden en genezing per secundum.

Het weefselsparend karakter van de mohschirurgie draagt bij tot het uiteindelijk cosmetisch resultaat. In de keuze van de reconstructieoptie wordt reke-

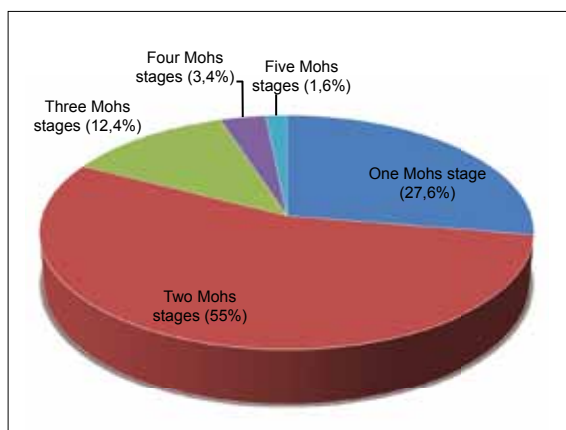
ning gehouden met een hele reeks factoren zoals huidmobiliteit, huidtextuur, lokalisatie en grootte van het defect, wens van de patiënt, de eenvoud van de reconstructie (bijvoorbeeld ent versus reconstructie in verschillende tijden) maar ook de te betalen 'tol' in de vorm van bijkomende littekens. Zo kan een wond opengelaten worden voor genezing per secundum; een heel eenvoudige optie waarbij mooie esthetische resultaten bereikt kunnen worden zoals bijvoorbeeld ter hoogte van concave huidzones of hoog frontotemporale. In functie van de lokalisatie (bijvoorbeeld bij de neuspunt) kan de keuze van een volledige-huid afgewogen worden op basis van omvang van het defect (ook diepte), huidtextuur evenals de leeftijd van de patiënt.

NAFL

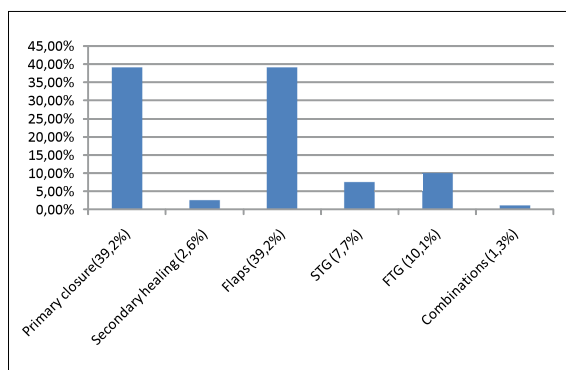
Recent werd non-ablatieve fractionele lasertherapie (NAFLT) voorgesteld om het esthetisch aspect van heelkundige littekens te verbeteren.^{11, 12} NAFL-therapie coaguleert de huid in smalle stroken en laat de omgevende huid intact. Dit patroon van microscopisch thermische beschadiging stimuleert een wondheling waarbij toename van collageen III, *heat shock protein 70* en *alpha smooth muscle actin* is aangetoond met een minimaal risico op ongewenste bijwerkingen.¹³ Om het cosmetisch resultaat bij onze patiënten verder te verbeteren, evalueerden we de effectiviteit en de veiligheid van 1540 nm NAFL-behandeling op littekens en enten na mohschirurgie in een prospectieve, gerandomiseerde en gecontroleerde studie.¹⁴ De patiënten werden viermaal behandeld met één maand interval met de StarLux-300 met Lux 1540 nm fractioneel handstuk (Palomar Technologies). Eén en drie maanden na de laatste behandeling werd een geblindeerde evaluatie gemaakt van klinische effectiviteit (aan de hand van visuele en palpabele *Physician global assessment* (PhGA)), bijwerkingen en pijn (met een visueel analoge schaal). De patiënt evalueerde ook de behandelde zone aan de hand van de *Patient's global assessment* (PGA). Preliminair resultaten van achttien patiënten tonen een significant verschil van de PGA tussen de behandelde en de onbehandelde littekenhelft één ($p = 0,04$) en drie ($p = 0,007$) maanden na behandeling. Patiënten ervaren milde tot matige pijn (median VAS 3,1 (0,5-5,4)) gedurende de behandeling. Vier dagen na behandeling rapporteerden patiënten erytheem (69%), oedeem (38%), korstvorming (17%), branderig gevoel (13%), purpura (6%) en vesikels (3%). Er werden geen bijwerkingen op

	Mean	Median	Min	Max
Lesion size	2.02 cm ²	1.0 cm ²	0.01 cm ²	24.94 cm ²
Nr rounds	1.96	2	1	7
Nr sections	7.29	6	1	40
Defect size	5.16 cm ²	2.55 cm ²	0.05 cm ²	117 cm ²

Figuur 4. Tumor- en procedurekarakteristieken.



Figuur 5: Vereiste aantal rondes voor tumorvrije marges.



Figuur 6: Wondsluitingskeuze.

lange termijn vastgesteld drie maanden na de laatste laserbehandeling. We observeren een significant verschil van de PGA vier ($p = 0,02$) en twaalf weken ($p = 0,01$) na de laatste laserbehandeling. Uit deze preliminaire resultaten blijkt dat de 1540 nm NAFL veilig en efficiënt is in de verbetering van littekens en enten na mohschirurgie.

MOHSCHIRURGIE MET PARAFFINECOUPES

Mohschirurgie wordt klassiek in de *fresh tissue*-variant uitgevoerd met vriescoupes. Men kan echter ook een beroep doen op paraffinecoupes om de snijranden te onderzoeken. Deze coupes bewerken duurt een tweetal dagen. De stapsgewijze excisie wordt eveneens herhaald tot tumorvrije randen worden verkregen, maar de wond blijft open en wordt lokaal verzorgd in afwachting van het resultaat. Deze slow-mohsvariant is noodzakelijk bij behandeling van sommige tumoren zoals dermatofibrosaroom of lentigo maligna daar vriescoupes geen goede histologische evaluatie mogelijk maken en aanvullende immunohistochemische kleuringen worden uitgevoerd. Naast histologietype kan op basis van de lokalisatie of de grootte van de tumor gekozen worden voor deze techniek bij bijvoorbeeld grotere tumoren en oudere mensen bij wie de kans groot is dat men de wonde per secundum zal laten genezen.¹⁵ In een retrospectieve studie van de gevallen behandeld op onze afdeling zien we dat de gemiddelde leeftijd van de patiënt 71 jaar is. 86% van de ingrepen gebeurt in het hoofd-halsgebied. In 85,8% van de gevallen werd een primaire tumor behan-

deld. Gemiddeld zijn 1,56 rondes nodig om tumorvrije randen te verkrijgen en 53% van de tumoren is in één ronde verwijderd (37% in twee rondes en 9% in drie rondes). Gemiddeld zijn er 11,8 dagen tussen de eerste excisie en de wondsluiting waarbij duidelijk is dat immunohistochemisch onderzoek de duur tussen de snijsessies verlengt. De *Dermatology Life Quality Index* werd gebruikt om bij patiënten in behandeling na te gaan in welke mate de procedure een impact had op hun levenskwaliteit. Deze blijkt gering te zijn. Patiënten ervaren voornamelijk ongemak (zoals pijn en jeuk) ten gevolge van wonde en verband tijdens de procedure. Om de ingreep voor patiënten verder comfortabeler te maken, zouden we voornamelijk de totale tijdsduur moeten reduceren, hetgeen volgens de ervaring in andere centra zeker mogelijk moet zijn.^{15,16}

KOSTENBEREKENING

Steeds meer wordt van artsen verwacht dat in hun keuze van een behandeling de kostprijs in overweging genomen wordt en in balans is met het te verwachten therapeutisch resultaat. Mohschirurgie wordt beschouwd als een dure behandeling in vergelijking met standaardexcisie maar de techniek omvat de totale procedure van excisie, histologische evaluatie en reconstructie. In de literatuur wordt tumorrexcisie in een *one-day procedure* zoals mohschirurgie als een kosteneffectieve behandeling voorgesteld voor NMSC met de hoogste genezingspercentages. Daarbij is er een potentiële vermindering van toekomstige kosten dankzij het significant lager aantal recidieven met deze techniek in vergelijking met standaardexcisie. Berekeningen in de literatuur schatten de reële kosten van een volledige mohsprocedure op € 791 tot € 1284.¹⁷⁻²² De kosten van de procedure uitgevoerd in ons centrum (berekend op basis van een standaard mohsingreep van twee rondes met een gemiddelde van 1,5 uur per ronde) is gemiddeld € 996,85.

Kosteneffectieve behandeling van huidkanker is belangrijk. Men meet een belangrijke toename van de behandelingskosten van huidkanker door de toenemende incidentie. In de Verenigde Staten stelt Medicare vast uit de gegevens van 1992 tot 1995 dat de behandeling van NMSC 4,5% van alle Medicare-kankerkosten uitmaakt. De behandelingskosten van NMSC nemen snel toe (41% tussen 1992 en 1995).⁴ De huidige kosten liggen vandaag vermoedelijk nog hoger daar het aantal behandelde huidkankers nog verder toeneemt.

Kosteneffectiviteitsstudies die mohschirurgie met standaardexcisie vergelijken, komen tot tegenstrijdige conclusies. Cook en Zitelli komen tot een ongeveer gelijke kostprijs voor mohschirurgie en standaardexcisie met paraffineonderzoek van de snijranden. Standaardexcisie met vriescoupes van de snijranden zou echter duurder zijn dan mohschirurgie (\$ 1400-\$ 1973 in *ambulatory surgery facility*).²³ Een andere studie toonde aan dat mohschirurgie van primaire NMSC in het gelaat goedkoper is

(\$ 937) dan standaardexcisie met paraffine (\$ 944-\$ 1029) en vriescoupeonderzoek van de snijranden (\$ 1399).⁴ Andere onderzoeksgroepen toonden aan dat mohschirurgie voor BCC in het gelaat significant duurder is dan standaardexcisie.¹⁹⁻²⁵ Het is dus op dit moment niet eenduidig of mohschirurgie wel duurder is dan standaardexcisie. Toekomstig onderzoek zou daarbij ook rekening moeten houden met de kosten en het ongemak die recidieven met zich meebrengen. Daar het aantal jonge patiënten met NMSC toeneemt, moet ook het belang van het cosmetisch resultaat in overweging genomen worden bij de evaluatie van de behandeling van gelaatslokalisaties.

Uit twaalf jaar ervaring met de mohsprocedure bevestigen we de waarde van deze techniek in de behandeling van agressief groeiende, recidiverende basaalcelcarcinomen in het gelaat. Eenvoudige reconstructies kunnen uitstekende esthetische resultaten opleveren en bijkomende behandeling met NAFL kan hieraan bijdragen. Een mohsprocedure op onze afdeling kost gemiddeld € 996,85. Verdere kosteneffectiviteitsstudies zijn noodzakelijk en kunnen in de toekomst de vraag om een betere terugbetaling ondersteunen.

LITERATUUR

- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Brit J Dermatol* 2002;146(S61):1-6.
- Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen A, Kjaer S. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer* 2010;127:2190-8.
- Vries E de, Poll-Franse LV van de, Louwman WJ, et al. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152:481-8.
- Housman T, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB Jr, Goldman ND, Acostamadiedo JM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:425-9.
- Mohs FE. Chemosurgery, a microscopically controlled method of cancer excision. *Arch Surg* 1941;42:279-95.
- Shriner D, McCoy D, Goldberg D, Wagner R. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:79-97.
- Lawrence CM. Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:130-3.
- Smeets NWJ, Kuipers DIM, Nelemans P, et al. Mohs micrographic surgery for treatment of the face: results of a prospective study and review of the literature. *Brit J Dermatol* 2004;151:141-7.
- Lawrence C, Haniffa M, Dahl M. Formalin-fixed tissue Mohs surgery (slow Mohs) for basal cell carcinoma: 5 year follow-up data. *Br J Dermatol* 2009;160:573-80.
- Batra R, Kelley L. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* 2002;138:1043-51.
- Haedersdal M, Moreau K, Beyer D, Nymann P, Alsbjorn B. Fractional nonablative 1540 nm Laser Resurfacing for thermal burn scars: A randomized controlled trial. *Lasers Surg Med* 2009;41:189-95.
- Choe J, Park Y, Kim B, Kim M, Rho N, Park B, et al. Prevention of thyroidectomy scars using a new 1550 nm Fractional Erbium Glass Laser. *Dermatol Surg* 2009;35:1-7.
- Laubach HJ, Tannous Z, Anderson RR, et al. Skin responses to fractional photothermolysis. *Lasers Surg Med* 2006;38:142-9.
- Verhaeghe E, Ongenae K, Bostoen J, Lambert J. Non-ablative fractional laser resurfacing for the treatment of scars and grafts after Mohs' micrographic surgery: a randomized controlled trial. *Lasers Surg Med* 2011;43-S23:923. (abstract 53).
- Lawrence CM, Haniffa M, Dahl MG. Formalin-fixed tissue Mohs surgery (slow Mohs) for basal cell carcinoma: 5 year follow-up data. *Br J Dermatol* 2009;160:573-80.
- Turner RJ, Leonard N, Malcolm AJ, Lawrence CM, Dahl MG. A retrospective study of outcome of Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma using formalin fixed sections. *Br J Dermatol* 2000;142:752-7.
- Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncology* 2008;9:1149-56.
- Wanitphakdeedecha R, Nguyen TH, Chen TM. Unit cost of Mohs and dermasurgery unit. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:445-8.
- Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, Smeets NW, Krekels GA, Prins MH, et al. Cost-effectiveness of Mohs micrographic surgery versus surgical excision for basal cell carcinoma of the face. *Arch Dermatol* 2006;142:187-94.
- Rogers H, Coldiron B. A relative value unit-based cost comparison of treatment modalities for nonmelanoma skin cancer: effect of the loss of the Mohs multiple surgery reduction exemption. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:96-103.
- Shriner D, McCoy D, Goldberg D, Wagner R. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:79-97.
- Sznajder M, Chaussade V, Zimmermann U, Sei JF, Bendersky N, Franc B, et al. Coût de la chirurgie micrographique de Mohs dans les carcinomes basocellulaires. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:150-6.
- Cook J, Zitelli J. Mohs micrographic surgery: a cost analysis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:698-703.
- Bialy TL, Whalen J, Veledar E, Lafreniere D, Spiro J, Chartier T, et al. Mohs micrographic surgery versus traditional surgical excision. *Arch Dermatol* 2004;140:736-42.
- Otley C. Cost-effectiveness of Mohs micrographic surgery versus surgical excision for basal cell carcinoma of the face. *Arch Dermatol* 2006;142:1235-6.

SAMENVATTING

Door de toenemende incidentie van *non melanoma skin cancer* vormt de benadering van deze tumoren een uitdaging voor de dermatoloog op therapeutisch en economisch vlak. Uit een analyse van de tumorgegevens die door onze afdeling behandeld werden, blijkt dat morfeiforme en recidiverende basaalcelcarcinomen evenals neuslokalisaties bij voorkeur met mohschirurgie worden behandeld. De Mohschirurg sluit de meerderheid van de defecten en maakt soms de eenvoudige keuze van genezing per secundum of een volledige-ent. In een prospectieve gecontroleerde studie blijkt dat behandeling met een non-ablatieve fractionele CO-laser een efficiënte en veilige techniek is om het litteken esthetisch te verbeteren. De slow-mohsoptie wordt op onze afdeling verkozen voor de oudere patiënten, in hoofd-halslokalisaties waarvan de genezing per secundum de vermoedelijke reconstructieoptie zal zijn. De langere duur van de procedure blijkt slechts een geringe impact te hebben op de levenskwaliteit. Het ongemak ten gevolge van de wond en het verband is het enige aspect dat patiënten dagelijks stoort. Een reductie van de totale duur van de procedure kan vermoedelijk het comfort van de patiënt verbeteren.

De aandacht voor kosteneffectieve behandeling van huidkanker groeit. In ons centrum kost de mohsprocedure (*fresh tissue*-techniek) gemiddeld € 996,85 wat overeenkomt met gegevens uit de literatuur. Verder onderzoek is nodig om de kosteneffectiviteit van mohschirurgie ten opzichte van standaardexcisie aan te tonen. Hierbij zou ook rekening moeten worden gehouden met andere factoren zoals de kosten en de vermindering van levenskwaliteit die recidieven met zich meebrengen en het cosmetisch aspect van een weefselsparende techniek.

TREFWOORDEN

mohschirurgie – resultaten – kosten

SUMMARY

The increasing incidence of non melanoma skin cancer challenges the dermatologist from a therapeutic and economical point of view. Analysis of tumors treated in our Department indicates that morphoeic and recurrent basal cell carcinoma particularly located on the nose should be treated with Mohs' surgery. A majority of Mohs' defects are reconstructed by the dermatosurgeon who might choose for healing by secondary intention or grafting. Preliminary results of a prospective controlled study show that non ablativ fractional laser therapy is a safe method to cosmetically improve the scars and grafts following reconstruction. Older patients with tumors in head and neck region who will likely be reconstructed with a graft or healing by secondary intention are preferentially treated with slow Mohs'. The time delay inherent to the procedure seems to minimally impair the quality of life of these patients. The open wound and dressing changes are the only aspects that impair their quality of life on a day to day basis. Reducing the duration of the procedure could improve the patient's comfort. Cost-effective treatment of skin cancer has become a major issue. The cost of Mohs' surgery (*fresh tissue* technique) in our Department has been estimated 996.85 euro. This correlates well with calculations in other centers. Further studies are required to demonstrate the cost-effectiveness of Mohs' surgery in comparison with standard excision. These studies should also take into account the costs, the quality of life impairment related to recurrence and the cosmetic outcome of a tissue sparing technique.

KEYWORDS

Mohs' surgery – outcome – cost

Epidemiologie van huidkanker: 'the sky is the limit'

T. Nijsten

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam en Mohsklinieken, Amsterdam

Correspondentieadres

Dr. Tamar Nijsten

Erasmus MC

Dermatologie

Burg Jacobusplein 51

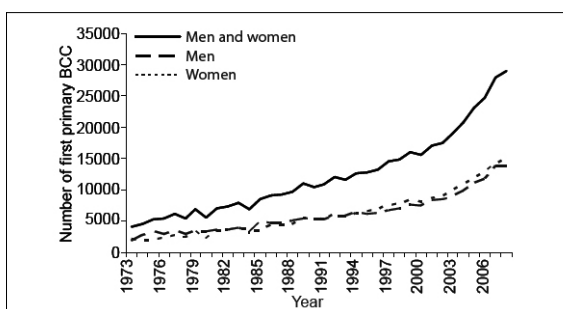
3015 CA Rotterdam

E-mail: t.nijsten@erasmusmc.nl

Een Nederlander heeft een kans van één op zes om in zijn of haar leven huidkanker te krijgen.^{1,3} In 2006 werd bij minstens 35.500 mensen de diagnose huidkanker gesteld (www.ikcnet.nl). Hiervan had 75% een basaalcelcarcinoom (BCC), 13% een plaveiselcelcarcinoom (PCC), 10% een melanoom en de overige 2% van de huidkankerpatiënten een zeldzame huidtumor.

Het totale aantal huidkankerpatiënten dat voor het eerst werd gediagnosticeerd was in 2006 10% hoger dan in het jaar 2000, toen er 21.500 mensen gediagnosticeerd waren met huidkanker.

De voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie van eerste primaire BCC's werd in 2006 geschat op 130,1 per 100.000 persoonsjaren voor mannen en 124,4 per 100.000 persoonsjaren voor vrouwen. In absolute aantallen betekent dit circa 30.000 Nederlanders met een eerste BCC per jaar (figuur 1).^{2,4} Een kanttekening bij deze schattingen is dat ze enkel gebaseerd zijn op de eerste histologisch bevestigde BCC van personen woonachtig in het zuidoosten van Nederland – alleen het IKZ registreert het aantal BCC's in haar regio (www.ikcnet.nl).



Figuur 1.

nl). Een niet gepubliceerd onderzoek liet zien dat in deze regio minder dan 5% van alle BCC's niet histologisch bevestigd werd door de dermatologen wat suggereert dat er beperkte onderschatting is van de incidentie.

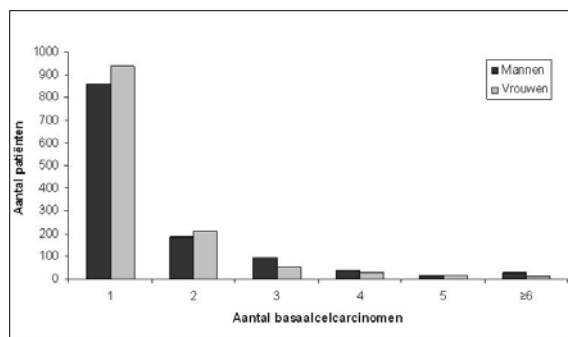
Studies met beperkte en kleine onderzoekspopulaties uit Amerika en Australië rapporteerden dat 30 tot 40% van de personen met een BCC in de voorgeschiedenis binnen vijf jaar een volgende BCC krijgt. Twee recente Nederlandse studies bevestigden deze observaties. Een eerste studie analyseerde pathologierapporten van bijna 2.500 at random gekozen personen met een eerste BCC in 2004 en volgden deze mensen tot 2008. Het risico voor BCC-patiënten om binnen vijf jaar een tweede of meer BCC(s) te ontwikkelen is bijna 30% (figuur 2).⁵ Recente analyses van de Rotterdam Studie ofwel ERGO-studie (cohortstudie sinds 1990 onder >10.000 Rotterdammers van 55 jaar of ouder) tonen dat 5,4% van de deelnemers een BCC had ontwikkeld.⁶ Van de 524 personen met een BCC bleek 36% meerdere BCC's te hebben ontwikkeld gedurende de observatieperiode (1990-2007) wat in overeenstemming is met de andere internationale studies. Het hebben van een persoonlijke voorgeschiedenis van een BCC is één van de grootste risicofactoren op het krijgen van additionele BCC(s) en daarom verdient deze groep van patiënten extra aandacht. Wij willen benadrukken dat de huid van alle BCC-patiënten altijd volledig moet worden gecontroleerd. Daarnaast bevelen wij jaarlijkse controleafspraken aan voor minstens drie jaar bij alle patiënten met een eerste BCC. Dit zal nu en in de toekomst een groot volume aan werk genereren, de organisatie van de Nederlandse gezondheidszorg zal zich hierop dan ook moeten aanpassen.

PCC is na BCC de meest voorkomende huidkanker. In 2000 werden ongeveer 34.000 mensen gediagnosticeerd met cutaan PCC.^{1,3} In 2006 bedroeg de standaardrate voor mannen 32,4 per 100.000 persoonsjaren en 15,6 per 100.000 persoonsjaren voor vrouwen.^{1,3} De laatste jaren is ook de incidentie van PCC sterk toegenomen met gemiddeld 9,2% per jaar. PCC's komen natuurlijk vooral bij ouderen (> 75 jaar) voor, maar de leeftijd wordt ook in Nederland steeds jonger van mensen met een eerste PCC. Het aantal mensen onder de 40 jaar met een PCC lijkt wel wat te stabiliseren, net als in andere

landen van Europa. De vijfjaarsoverleving van PCC is circa 95% en mannen met PCC hebben een gunstiger prognose dan vrouwen.

Tussen 1980 en 2002 is de incidentie van melanoom jaarlijks gestegen met 4-5%. De stijging is het hoogst voor de oppervlakkige melanomen, maar is ook significant voor de dikkere melanomen. Vooral bij mannen werd ook een sterke stijging gezien van melanomen met een breslowdikte van >1 mm.^{3,7-9} In 2006 waren er 1531 mannen met een melanoom en 1949 vrouwen.¹ Het aantal superficiael spreidende en nodulaire melanomen was sterk toegenomen, maar ook het aantal melanomen op de romp was toegenomen. Recente analyses van verschillende (Nederlandse) databronnen laten zien dat vrouwen een duidelijk betere overleving hebben dan mannen en dat dit verschil blijft bestaan na aanpassing voor allerlei tumorkarakteristieken zoals breslowdikte, tumorlokalisatie en TNM-stadiering.^{8,9}

Samenvattend; de harde cijfers bevestigen de indruk van de praktiserend dermatoloog. De frequentie van huidkanker maakt dat de wachtkamers te klein zijn en dat de zorg voor onze patiënten onder steeds groter druk komt te staan. Aangezien de preventie niet erg succesvol blijkt te zijn zal de gezondheidszorg zich moeten aanpassen aan de groeiende groep van huidkankerpatiënten.



Figuur 2.

LITERATUUR

1. Holterhues C, Vries E de, Nijsten T. De epidemiologie van huidkanker: zorg om de zorg. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2009;19(8):451-5.
2. Vries E de, Nijsten T, Louwman MW, Coebergh JW. Huidkankerepidemie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A768
3. Holterhues C, Vries E de, Louwman MW, Koljenovic S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol* 2010 Jul;130(7):1807-12.
4. Flohil SC, Koljenovic S, Haas ER de, Overbeek LI, Vries E de, Nijsten T. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. *Br J Dermatol*. 2011 Jun 28. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10488.x. [Epub ahead of print].
5. Flohil SC, Vries E de, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011 Jan;91(1):24-30.
6. Kiiski V, Vries E de, Flohil SC, Bijl MJ, Hofman A, Stricker BH, Nijsten T. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 2010 Aug;146(8):848-55.
7. Hollestein LM, Akker SA van den, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Vries E de. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol*. 2011 May 4. [Epub ahead of print]
8. Vries E de, Nijsten TE, Visser O, Bastiaannet E, van Hattem S, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Superior survival of females among 10,538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncol*. 2008 Mar;19(3):583-9.
9. Joosse A, Vries E de, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AM, Hölzel D, Coebergh JW, Engel J; Munich Melanoma Group. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):719-26.