

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.



HOOFDREDACTIE

Dr. Rob C. Beljaards
Centrum Oosterwal
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede
Sandstep Healthcare Invest
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Het katern Vereniging valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Dr. M.W. Bekkenk (*Domeingroep pigmentstoornissen*)
Dr. A.M. van Coevorden (*Domeingroep cosmetische dermatologie*)
P.K. Dikrama (*Domeingroep haar & nagels*)
Dr. M.B.A. van Doorn (*Domeingroep inflammatoire dermatosen*)
Dr. R. van Doorn
Dr. S. van der Geer-Rutten (*Domeingroep dermatochirurgie & lasers*)
Dr. A. Galimont-Collen (*Domeingroep dermatotherapie*)
Dr. S.M. Habib
F.M. Homan
C.J. de Jonge (*Domeingroep kinderdermatologie*)
M.J. Jonker (*Domeingroep anogenitale dermatosen*)
Dr. N.A. Kukutsch
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer (*Domeingroep allergie & eczeem*)
M. Tebbe-Gholami (*Domeingroep oncologie*)
Dr. H.B. Thio (*Domeingroep huidinfecties en SOA*)
Dr. M.B. Visch (*Domeingroep Vaten*)

WERK GROEP 'IN HET KORT'

M.W.D. Brouwer
A.L. Nguyen
N.A. Ipenburg

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVDV.
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2022 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Contactadres: redactiesecretariaat

INHOUD

NASCHOLING SNNVDV DERMATO-ONCOLOGIE

Gastredacteuren: Valérie Verstraeten en Tom Hillary

- 6** Why dermatologists play a central role in the multidisciplinary approach to melanoma?
 - 8** Het merkelcelcarcinoom: nieuwe Europese richtlijn
 - 13** Mohs chirurgie in de aanpak van huidkanker
 - 18** Maligne soft tissue tumoren
 - 25** Actief observeren (active surveillance) bij patiënten met een basaalcelcarcinoom: wanneer te overwegen?
 - 27** Immunotherapie bij melanoom: voor wie en wanneer?
 - 31** Dermatologische bijwerkingen van 'targeted'- en immunotherapie: 2022 update
 - 36** Epidemiologie huidkanker: leeuwendeel & duivelse dilemma'
 - 38** Metastaserende en niet-metastaserende dikke melanomen: clinicopathologische predictors en moleculaire profilering
 - 41** Fractional laser assisted drug delivery
 - 45** Medische tatoeage, dermatografie en MMP®
- DIAKLINIEK**
- 47** Ecthyma gangrenosum in een oncologische patiënte: een case report
 - 50** Varicella met een staartje
 - 53** Help, ik word minder grijs!
 - 54** Terbinafine-geïnduceerde solaire urticaria
 - 57** Dentogene fistel: een tandje bijzetten
 - 61** Heeft er iemand een ide(e)?
 - 64** Epithelioid sarcoom van het onderbeen, klinisch en histologisch misleidend
 - 67** Minocycline geïnduceerde hyperpigmentatie

ILLUSTRATIE OMSLAG

© Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleevoudigd, 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 of producten van advertenties.

SPECIALS

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.

Programma Nascholing SNNDV "Dermato-oncologie"

Donderdag 10 november 2022

09.30 - 10.00	Ontvangst en registratie	14.40 - 15.05	Mohs' chirurgie An Van Laethem - Dermatoloog - UZ Leuven
10.00 - 12.30	WORKSHOPS	15.05 - 15.30	Maligne soft tissue tumoren Gwen Sys - Orthopedisch oncologisch chirurg - UZ Gent David Creytens - Patholoog - UZ Gent
Workshop A	Dermoscopie voor gevorderden Nicole Kukutsch - Dermatoloog - LUMC	15.30 - 16.00	Koffiepauze
Workshop B	Chirurgie An Van Laethem - Dermatoloog - UZ Leuven Geert Biesemans - Dermatoloog - UZ Leuven	SESSIE 2	Voorzitters: Marijke Brouwer & Marijke Kamsteeg
Workshop C	Dermatopathologie basis Marijke Van Dijk - Patholoog - UMCU	16.00 - 16.25	Active surveillance bij basaalcelcarcinoom Satish Lubeek - Dermatoloog - Radboudumc
12.30 - 13.25	Lunch en inschrijving	16.25 - 16.50	Immuuntherapie voor melanomen Vibeke Kruse - Medisch Oncoloog - AZ Nikolaas
SESSIE 1	Voorzitters: Tom Hillary & Sofie De Schepper	16.50 - 17.15	Dermatologische bijwerkingen van targeted- en immunotherapie Yannick Elshot – Dermatoloog – Amsterdam UMC/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
13.25 - 13.30	Opening & Welkom Yvette Assen - Voorzitter SNNDV		
13.30 - 14.15	Keynote lecture: The central role of dermatologists in a multidisciplinary approach to melanoma Iris Zalaudek - Dermatoloog - Universiteit van Triëst, Italië.		
14.15 - 14.40	Merkelcelcarcinoom sneltraject/ multidisciplinaire aanpak Winan Van Houdt - Chirurg-oncoloog - NKI		



Vrijdag 11 november 2022

09.00 - 09.30 **Ontvangst en registratie**

SESSIE 1 Voorzitters: Valérie Verstraeten en Hilde Stals

09.30 - 10.00 **Biologie melanoma**
Remco van Doorn - Dermatoloog - LUMC

10.00 - 10.30 **Genetic cancer predisposition syndromes**
Maaïke Vreeburg - Klinisch geneticus - MUMC

10.30 - 11.00 **Koffiepauze**

SESSIE 2 Voorzitter: Yvette Assen

11.00 - 11.30 **NMSC en MSC: epidemiologie en verschillen BE en NL**
Tamar Nijsten - Dermatoloog - ErasmusMC

11.30 - 12.00 **Onverwachte oncologische diagnoses**
Nicole Kelleners - Dermatoloog - MUMC

12.00 - 13.25 **Lunch**

SESSIE 3 **DIAKLINIEK**
Voorzitters: Tom Hillary en Valerie Verstraeten

13.25 - 14.55 **Diakliniek**

14.55 - 15.30 **Koffiepauze**

SESSIE 4 **HOT TOPICS**

Voorzitters: Annelies Reynaers en Marijke Kamsteeg

15.30 - 16.00 **Hot topics - Metastasizing and Non-Metastasizing Thick Melanomas: Clinicopathological Predictors and Molecular profiling**
Canan Guvenc - Clinical Support Manager - KU Leuven

16.00 - 16.30 **Hot Topics - Tattoo assisted drug delivery +laser assisted drug delivery**
Rika Dubelloy - Dermatoloog - Praktijk voor Dermatologie en Huidverbetering
Arne Meesters - Dermatoloog - Amsterdam UMC

16.30 - 16.35 **Slotbeschouwingen en uitreiking reisstipendium**
Yvette Assen - Voorzitter SNNDV



Why dermatologists play a central role in the multidisciplinary approach to melanoma?

I. Zalaudek

During my residency many years ago, melanoma irrespective of stage was diagnosed, treated, and followed by dermatologists. This single specialty approach changed into a multidisciplinary approach with the introduction of sentinel node biopsy and later the discovery of effective systemic medical treatments including immune-checkpoint inhibitors and targeted therapy in palliative, adjuvant and neo-adjuvant setting. As a consequence, melanoma patients depending on stage of their disease are currently managed by several specialties such as dermatologists, plastic and/or oncologic surgeons, pathologists, oncologists, radiotherapists and many other specialties.

It is well-documented that melanomas detected by dermatologists are generally thinner and accordingly have a better prognosis compared to other specialties. [1] Accordingly, dermatologists are often placed at the initial path of melanoma patients related to screening and particularly early diagnosis for which simple surgery is highly curative. However, their role in the multidisciplinary approach to melanoma is by far not limited to only early diagnosis.

While much attention in dermatologic societies has been paid to early detection using dermoscopy, digital monitoring, total body photography and other innovative diagnostic methods resulting even in discussions about over-diagnosis, it remains a matter of fact that patients still suffer from thick melanoma and eventually will die from melanoma. [2]

Thick melanomas are currently managed by dermatologic but also plastic or oncologic surgeons, the latter not formally trained in performing total body skin examinations or skin cancer detection. Thus, plastic surgeons will focus on the tumor to be treated but will not take care of the overall complexity of the patient.

This can become problematic in the case of patients with multiple primary melanomas or other skin cancers, which may escape the diagnosis and treatment if a total body skin examination is not performed in the first place. Thus, any patient with a suspicious tumor must be seen by a dermatologist for

a total body skin examination in order to assess the presence of secondary or multiple cancers that may influence the planning of the surgical intervention.

Another aspect in this early approach to melanoma is related to the importance of a pre-surgical photographic documentation of the tumor scheduled for surgery or biopsy. Several lines of evidence support that a good clinico-dermoscopic-histopathologic correlation improves the diagnostic accuracy of the pathologist. [3] This has led to the fact that a pre-surgical clinical-dermoscopic photographic documentation has become standard of care in most specialized clinics but also private practices. Of relevance in this context is also a recent study demonstrating a higher detection of ulceration based on clinical-dermoscopic image assessment compared to histopathological routine diagnosis. [4] As ulceration is and will become a significant important prognostic factor in times of adjuvant treatment options for early-stage melanoma (stage II), dermatologists play again a key role in this second step in the path of melanoma patients, namely in the interaction with their referral pathologists.

Once the final histopathological diagnosis has been established, dermatologists are often the first to communicate the 'bad' diagnosis of melanoma to the patient and they should be firm, trained, and confident to answer the many questions that will arise in this moment. And it will be the dermatologist presenting his/her patient to the multidisciplinary tumor board and leading the discussion, hereby considering the patient's professional and personal situation and wishes or fears, pre-existing co-morbidities or other factors influencing a final treatment decision. For complex patients such as elderly patients with limiting co-morbidities who are not considered candidates for surgery, radiotherapy or medical treatment, dermatologists may be asked to initiate off-label palliative treatments such as topical imiquimod or electrochemiotherapy or intralesional treatments to improve quality of life for the patient and family members.

For melanoma of any stage and independent of the decided treatment, all guidelines recommend regular dermatological

Department of Dermatology, Maggiore Hospital, University of Trieste, Trieste, Italy

visits including total body skin examinations (to detect early secondary cancers), palpation of the scar and nearby skin (to detect local recurrence or cutaneous/subcutaneous metastases) and loco-regional lymph nodes (to detect nodal disease). Thus, even during the path of patients with metastatic disease receiving medical treatment by the oncologists, dermatologists will continue to follow the patient. [5]

This leads to the next central role of dermatologists in the multidisciplinary approach of melanoma patients. It is well-documented that patients receiving medical treatment may develop cutaneous side effects – again, it will require a dermatologist to frame the diagnosis, correlate it to the treatment, assess its severity and treat, and most of all, decide to continue or stop a potentially effective therapy. [6,7]

Unfortunately, dermatologic oncology - in its strict sense of accompanying all melanoma patients from early diagnosis through medical treatment for advanced disease and best supportive care – is no longer part of the curriculum in many European countries – irrespective of the truly central role of dermatology in the current path of melanoma patients. However, several dermatological societies recognized the central role of dermatologists in oncology and provide excellent educational programs today. [8]

REFERENCES

1. Chiaravalloti AJ, Laduca JR. Melanoma screening by means of complete skin exams for all patients in a dermatology practice reduces the thickness of primary melanomas at diagnosis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014 Aug;7(8):18-22.
2. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The rapid rise in cutaneous melanoma diagnoses. *N Engl J Med.* 2021;384(1):72-79.
3. Ferrara G, Argenziano G, Giorgio CM, Zalaudek I, Kittler H. Dermoscopic-pathologic correlation: apropos of six equivocal cases. *Semin Cutan Med Surg.* 2009 Sep;28(3):157-64.
4. Deinlein T, Arzberger E, Zalaudek I, Massone C, Garcias-Ladaria J, Oliveira A, Schuler G, Hofmann-Wellenhof R. Dermoscopic characteristics of melanoma according to the criteria “ulceration” and “mitotic rate” of the AJCC 2009 staging system for melanoma. *PLoS One.* 2017 Apr 11;12(4):e0174871.
5. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus- based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022 Jul;170:256-284.
6. Mineiro Dos Santos Garrett NF, Carvalho da Costa AC, Barros Ferreira E, Damiani G, Diniz Dos Reis PE, Inocêncio Vasques C. Prevalence of dermatological toxicities in patients with melanoma undergoing immunotherapy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Aug 6;16(8):e0255716.
7. Russo I, Zorzetto L, Frigo AC, Chiarion Sileni V, Alaibac M. A comparative study of the cutaneous side effects between BRAF monotherapy and BRAF/MEK inhibitor combination therapy in patients with advanced melanoma: a single- centre experience. *Eur J Dermatol.* 2017 Oct 1;27(5):482-486.
8. Garbe C, Peris K, Saura E, et al. The evolving field of dermato-oncology and the role of dermatologists: position paper of the EADO, EADV and Task Forces, EDF, IDS, EBDV-UEMS and EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Oct;34(10):2183-2197.

CORRESPONDENTIEADRES

Iris Zalaudek

E-mail: iris.zalaudek@asugi.sanita.fvg.it



Het merkelcelcarcinoom: nieuwe Europese richtlijn

L. Zijlker¹, W. van Houdt²

Er worden in Nederland jaarlijks 150-200 nieuwe diagnoses merkelcelcarcinoom (MCC) gesteld. De incidentie van het MCC neemt echter toe, en is in de afgelopen twee decennia meer dan verdubbeld. Recent verscheen een nieuwe versie op de Europese consensus gebaseerde richtlijn voor MCC. We beschrijven in dit stuk de belangrijkste aanbevelingen voor de klinische praktijk.

INLEIDING EN EPIDEMIOLOGIE

Het merkelcelcarcinoom is een zeldzame, agressieve tumor van de huid van neuro-endocriene origine. Het presenteert zich vaak als een snelgroeiende, glanzende, rode of blauwpaarse nodule en komt veel het hoofd-hals gebied en op de extremiteiten voor (figuur 1.) Er kunnen teleangiëctastieën aanwezig zijn, ulceratie wordt slechts zelden gezien. Het komt voornamelijk voor in de oudere populatie (>70 jaar), bij lichte huidtypen en vaker bij mannen dan vrouwen. Zonblootstelling en immuunsuppressie zijn bekende risicofactoren. Het merkelcelpolyomavirus (MCV) is geassocieerd met het ontstaan van het MCC en komt in 80% van de MCC's in Nederland voor, maar de exacte bijdrage van dit virus aan de etiologie is nog onduidelijk. Er worden in Nederland jaarlijks 150-200 nieuwe diagnoses MCC gesteld. [1] De incidentie van het MCC neemt echter toe, en is in de afgelopen twee decennia meer dan verdubbeld. [2] Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de gestegen levensverwachting, verbetering in diagnostiek en toename van risicofactoren.

Omdat het MCC weinig voorkomt, zijn wetenschappelijke studies en trials vaak klein, wat het moeilijk maakt om level 1 evidence te verkrijgen om een richtlijn op te baseren. Echter, er wordt wel veel gebruik gemaakt van zogenaamde 'real world evidence' om het beleid op te baseren. In Nederland zijn er een aantal expertisecentra voor de behandeling van het MCC. Het is aan te bevelen om patiënten laagdrempelig te overleggen met, of te verwijzen naar, deze centra zodat alle patiënten toegang hebben tot de nieuwste behandelinzichten en mogelijkheden. Er is recent een nieuwe versie op de Europese consensus gebaseerde richtlijn voor MCC uitgekomen, en in dit stuk beschrijven we de belangrijkste aanbevelingen voor de klinische praktijk. [3]

DIAGNOSTIEK

De diagnose wordt gesteld middels een histologisch biopt. Dit hoeft dus geen diagnostische excisie te zijn zoals bij het melanoom, omdat niet de tumorinvasiediepte, maar de maximale tumordiameter bepalend is voor het T stadium (tabel 1).



Figuur 1.

¹ Arts-onderzoeker, afdeling chirurgische oncologie, Antoni van Leeuwenhoek – Nederlands Kanker Instituut

² Chirurg, afdeling chirurgische oncologie, Antoni van Leeuwenhoek – Nederlands Kanker Instituut

Stadium	T	N	M
0	T0 – in situ	N0	M0
I	T1 – <2 cm ¹	N0	M0
IIA	T2 – 2-5 cm ¹ T3 – > 5 cm ¹	N0 N0	M0 M0
IIB	T4 – met invasie in diepere structuren	N0	M0
IIIA	T1-4 T0	N1a – SWK positief ² N1b – klinisch opgemerkte lymfekliermetastasen	M0
IIIB	T1-4	N1b – klinisch opgemerkte lymfekliermetastasen N2 – ITM zonder lymfekliermetastasen ³ N3 – ITM en lymfekliermetastasen ³	M0
IV	T1-4	N1-3	M1a – (sub)cutane of lymfekliermetastasen op afstand M1b – Pulmonale metastasen M1c – Overige afstandsmetastasen

Tabel 1 pathologische TNM classificatie volgens de 8th AJCC staging edition for Merkel Cell Carcinoma. (15)

¹ maximale tumor diameter, ² schildklier procedure, ³ in-transit metastasen

In 15-32% van de patiënten is er bij eerste presentatie al sprake van lymfekliermetastasen, en in 7-8% zelfs al van afstandsmetastasen. [1,4] Daarom wordt er geadviseerd bij een klinisch gelokaliseerd MCC voor verdere behandeling eerst een echo van het regionale klierstation te verrichten. Daarnaast wordt vanaf stadium II (primaire tumor >2 cm) ook geadviseerd een (FDG-)PET-CT te verrichten. Met een echo of PET-CT wordt in 16-33% van de patiënten metastasen gevonden bij een ogenschijnlijk klinisch gelokaliseerd MCC. [5] Een MRI brein wordt alleen aanbevolen op klinische indicatie.

PROGNOSE

De prognose van het MCC is sterk afhankelijk van het stadium. De 5-jaar overall survival (OS) is 51% voor klinisch gelokaliseerd MCC, 35% voor regionaal gemetastaseerd MCC en 14% voor MCC met metastasen op afstand. [4] De slechte prognose voor stadium I MCC wordt echter mede veroorzaakt door de hoge leeftijd van patiënten. Een recent onderzoek liet zien dat de 5-jaar ziektespecifieke overleving van stadium I MCC 95% was. [6] Grotere primaire tumoren hebben een hoger risico op lymfekliermetastasen. Zowel lymfekliermetastasen als grote primaire tumoren zijn negatieve prognostische factoren, klinisch gedetecteerde lymfekliermetastasen hebben bovendien een slechtere prognose dan microscopische lymfekliermetastasen (40% vs. 27% 5-jaar OS). [4] Hoge leeftijd, immunosuppressie, mannelijk geslacht en MCV negatieve status zijn tevens negatieve prognostische factoren. [3]

BEHANDELING

Gelokaliseerd MCC

Stadium I en II MCC's worden primair chirurgisch behandeld met een complete excisie of re-excisie indien er eerder een incomplete excisie is geweest, gecombineerd met een schildklier (SWK) procedure. Er wordt geadviseerd de (re-) excisie met 1 cm marge te verrichten, omdat een grote retrospectieve studie heeft laten zien dat de uitkomsten beter zijn bij marges van >1 cm vergeleken met krappere marges. [7] Mohs

chirurgie wordt ook toegepast bij het MCC, maar een recente systematische review liet zien dat er geen verschil was in lokaal recidief percentage of overleving tussen (re-)excisie met verschillende marges en Mohs chirurgie. [8] Het MCC is een radiosensitieve tumor, en er zijn aanwijzingen dat adjuvante radiotherapie op het gebied van de primaire tumor naast lokale controle ook een overlevingswinst geeft. [9] Daarom wordt in Nederland geadviseerd om bij tumoren van >1cm, tumoren met lymfangioinvasie of bij tumoren waarbij het niet mogelijk is een complete excisie te verrichten met adjuvante radiotherapie te behandelen.

De SWK procedure is op dit moment allereerst ter stadiering. Bij ongeveer 1/3 van de patiënten met klinisch onverdachte beeldvorming van het regionale klierstation, wordt bij een SWK procedure toch metastasen gevonden.

Er is geen hard bewijs dat een klierdissectie of radiotherapie na een positieve SWK een verbetering in overleving geeft. Echter, een grote Amerikaanse studie liet wel een voordeel in OS zien van adjuvante radiotherapie en/of een completerende klierdissectie bij een positieve SWK vergeleken met observatie of alleen een lymfeklierdissectie. [10] Op basis van de laatste richtlijn kan na een positieve schildklier, afhankelijk van patiënt en tumor karakteristieken, besloten worden voor ofwel een expectatief beleid ofwel radiotherapie en/of een completerende klierdissectie. Hierom, en omdat het belangrijke prognostische informatie geeft, wordt toch aangeraden om een SWK procedure te verrichten bij klinisch gelokaliseerd MCC.

Regionaal gemetastaseerd MCC

In-transit metastasen (ITM), regionale recidieven en lymfekliermetastasen vallen onder stadium III MCC en worden in opzet curatief behandeld middels resectie. De behandeling voor patiënten met macroscopische kliermetastasen bestaat uit een lymfeklierdissectie met adjuvante radiotherapie op het regionale lymfeklierstation. Echter ook hiervoor is nog geen hard bewijs gevonden. [3] Voor inoperabele ITM is een geïsoleerde ledemaat perfusie (ILP) een effectieve behandelop-

tie, wat in drie centra in Nederland mogelijk is. [11] Na complete resectie van een stadium III MCC is er op dit moment nog geen adjuvante systeemtherapie beschikbaar. Er zijn wel studies gaande die randomiseren tussen wel en geen adjuvante systeemtherapie en de resultaten hiervan worden binnen enkele jaren verwacht. Momenteel is er geen centrum in Nederland dat meedoet aan deze studies.

Afstandsmetastasen

Systemisch gemetastaseerde ziekte kon tot voor kort alleen met chemotherapie worden behandeld. Chemotherapie geeft een response in 55% van de patiënten, maar een duurzame respons blijft vaak uit. Sinds 2017 is het anti-PD-L1 anti-lichaam avelumab geregistreerd voor de behandeling van stadium IV en inoperabel stadium III MCC. De Javelin-studie liet een responspercentage op eerstelijns avelumab van 40% zien, met een langdurige respons (>6 maanden) in 30% van de patiënten. [12] Over het algemeen worden de bijwerkingen van immuuntherapie goed verdragen in de oudere MCC populatie, en dus is hogere leeftijd geen belemmering voor de behandeling met avelumab, in tegenstelling tot chemotherapie. Derhalve heeft behandeling met immuuntherapie nu de voorkeur gekregen in Nederland boven chemotherapie als eerstelijns behandeling. Chemotherapie kan wel nog worden gegeven bij progressie onder immuuntherapie of bij contra-indicaties voor immuuntherapie. Momenteel wordt in Nederland met 4 expertisecentra (Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam, Erasmus MC Rotterdam, UMC Groningen en Maastricht UMC) een registratie bijgehouden van alle patiënten die behandeld worden met avelumab, om 'real-world' data te verzamelen over de effectiviteit en toxiciteit van avelumab bij patiënten met een MCC.

Follow up

Het MCC recidiveert relatief vaak, tussen de 25% en 50%. De meest voorkomende plaatsen van afstandsmetastasen zijn in de huid/weke delen (25%), lever (23%), bot (21%), pancreas (8%), long (7%) en hersenen (5%). [3] Patiënten met een MCC hebben tevens een verhoogd risico op een tweede huidmaligniteit. Omdat de meeste recidieven in de eerste drie jaar voorkomen, wordt geadviseerd om patiënten in deze periode frequenter op controle te laten komen. Tijdens de follow-up bezoeken dient het litteken en de regionale omgeving gecontroleerd te

worden op lokale recidieven, satellieten/in transit metastasen, en ook het regionale klierstation(s) op vergrote lymfeklieren. Daarnaast moet regelmatig top-teen-onderzoek plaatsvinden, zo nodig aangevuld met dermatoscopie. Na een positieve SN zonder verdere behandeling hoort ook een echo van de klierstations bij het onderzoek. Voor stadium III patiënten wordt daarnaast gesuggereerd om regelmatig een CT thorax/abdomen of PET-CT te verrichten in de follow-up, wellicht bij elk controlebezoek. Gezien het gebrek aan evidence is enige individuele en lokale variatie in de follow-up mogelijk. De biomarker neuron-specifiek enolase (NSE) die in het bloed detecteerbaar is kan ook worden gebruikt voor detectie van recidief ziekte. Een gepersonaliseerde online tool voor het berekenen van de prognose en een follow up advies kan hier worden gevonden: www.merkelcell.org/prognosis/recur.

Nieuwe ontwikkelingen en studies

Adjuvante systeemtherapie wordt op dit moment nog niet gegeven voor stadium III MCC, maar wordt wel onderzocht in klinische studies. De ADMEC-O studie is de eerste studie die de resultaten heeft gepubliceerd, en liet zien dat adjuvant ipilimumab geen verbetering in ziektevrije overleving gaf. [13] Naast adjuvante immuuntherapie, wordt ook neoadjuvante immuuntherapie voor MCC al onderzocht. De eerste gepubliceerde studie waarbij neoadjuvant nivolumab voor resectabel stadium II-IV MCC werd onderzocht liet een veelbelovend respons percentage zien van 47%, waarbij de patiënten met een complete respons tijdens de follow-up geen recidieven hebben gehad. [14] Verdere studies zullen moeten worden afgewacht voordat adjuvante of neoadjuvante immuuntherapie als standaardbehandeling zal worden geïmplementeerd in Nederland.

CONCLUSIE

Het MCC is een zeldzame en potentieel agressieve soort huidkanker. Gelokaliseerd en regionaal gemetastaseerd MCC worden in opzet curatief behandeld middels chirurgie en radiotherapie. Voor irresectabel of op afstand gemetastaseerd MCC heeft behandeling met immuuntherapie de voorkeur. Mogelijk zal dit in de toekomst ook als adjuvante of neoadjuvante therapie beschikbaar worden. De diagnostiek en behandeling van het MCC vindt bij voorkeur in of in overleg met de expertisecentra in Nederland plaats.

SAMENVATTING

Het merkelcelcarcinoom (MCC) is een agressieve, neuro-endocriene tumor van de huid. De incidentie is flink gestegen in de afgelopen decennia, er worden nu jaarlijks 150-200 nieuwe diagnoses gesteld in Nederland. Het MCC kan zich op vele manieren presenteren, maar vaak wordt er een pijnloze, paars-rode en snelgroeiende nodule gevonden. De diagnose wordt gesteld middels een histologisch bipt. Behandeling voor gelokaliseerd MCC bestaat uit chirurgische resectie, aangevuld met radiotherapie voor tumoren van >1cm. Een schildwachtklierprocedure wordt verricht ter stadiëring. Locoregionaal uitgezaaid MCC wordt behandeld met excisie

van de laesie, en macroscopische lymfekliermetastasen met een lymfeklierdissectie gevolgd door radiotherapie. Voor afstandsmetastasen heeft immuuntherapie in de vorm van avelumab tegenwoordig de voorkeur boven chemotherapie. De 5-jaars overleving is 51% voor stadium I/II, 35% voor stadium III en 14% voor stadium IV. In 2022 is er een nieuwe Europese richtlijn uitgekomen, in dit artikel geven we een synopsis van deze richtlijn.

TREFWOORDEN

Merkelcelcarcinoom – diagnostiek – behandeling - richtlijnen

SUMMARY

Merkel cell carcinoma (MCC) is an aggressive, neuro-endocrine tumor of the skin. Its incidence has increased in the last decades, and in The Netherlands between 150 to 200 new patients are diagnosed each year. A core or punch biopsy is essential for the diagnosis, without the need for diagnostic excision. Treatment of the primary tumor consists of surgical resection with 1cm margin, often followed by adjuvant radiotherapy when the tumor diameter is >1cm. A sentinel node procedure is also standard of care with surgical resection. Locoregional metastasized MCC is treated with

surgery, usually with a lymph node dissection, followed by radiotherapy. For distant metastases, the checkpoint inhibitor avelumab is now preferred as first line treatment over cytotoxic chemotherapy. The 5-year overall survival for stage I/II is 51%, 35% for stage III and 14% for stage IV disease. In 2022 a new European consensus-based guideline has been published, which we will discuss in this article.

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma – diagnosis – treatment - guidelines

LITERATUUR

1. Uitentuis SE, Louwman MWJ, van Akkooi ACJ, Bekkenk MW. Treatment and survival of Merkel cell carcinoma since 1993: A population-based cohort study in The Netherlands. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):977-83.
2. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):457-63 e2.
3. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, Blom A, Bataille V, Dreno B, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;171:203-31.
4. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3564-71.
5. Singh N, Alexander NA, Lachance K, Lewis CW, McEvoy A, Akaike G, et al. Clinical benefit of baseline imaging in Merkel cell carcinoma: Analysis of 584 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):330-9.
6. McEvoy AM, Lachance K, Hippe DS, Cahill K, Moshiri Y, Lewis CW, et al. Recurrence and mortality risk of Merkel cell carcinoma by cancer stage and time from diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):382-9.
7. Andruska N, Fischer-Valuck BW, Mahapatra L, Brennenman RJ, Gay HA, Thorstad WL, et al. Association between surgical margins larger than 1 cm and overall survival in patients with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2021;157(5):540-8.
8. Uitentuis SE, Bambach C, Elshot YS, Limpens J, van Akkooi ACJ, Bekkenk MW. Merkel cell carcinoma, the impact of clinical excision margins and Mohs micrographic surgery on recurrence and survival: A systematic review. *Dermatologic Surgery*. 2022;48(4):387-94.
9. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, et al. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel cell carcinoma: survival analyses of 6908 cases From the national cancer data base. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(9).
10. Cramer JD, Suresh K, Sridharan S. Completion lymph node dissection for Merkel cell carcinoma. *The American Journal of Surgery*. 2020;220(4):982-6.
11. van Veenendaal LM, Madu MF, Tesselaar MET, Verhoef C, Grunhagen DJ, van Akkooi ACJ. Efficacy of isolated limb perfusion (ILP) in patients with Merkel cell carcinoma (MCC): A multicenter experience. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(11):2157-62.
12. D'Angelo SP, Lebbe C, Mortier L, Brohl AS, Fazio N, Grob JJ, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7).
13. Becker JC, Hassel JC, Menzer C, Kähler KC, Eigentler TK, Meier FE, et al. Adjuvant ipilimumab compared with observation in completely resected Merkel cell carcinoma (ADMEC): A randomized, multicenter DeCOG/ADO study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15 suppl):9527-.
14. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, Kudchadkar RR, Sharfman WH, Lebbe C, et al. Neoadjuvant Nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2476-87.
15. *AJCC Cancer Staging Manual*, Springer, New York 2016:240.

CORRESPONDENTIEADRES

Lisanne Zijlker
E-mail: l.zijlker@nki.nl
Winan van Houdt
E-mail: w.v.houdt@nki.nl



Mohs chirurgie in de aanpak van huidkanker

J. Darcis^{1,2}, G. Biesemans^{1,3}, A. Van Laethem¹

INLEIDING

Zesentachtig jaar nadat Dr. Frederic Edward Mohs in 1936 als Amerikaanse geneeskunde student de eerste patiënt behandelde met zijn 'chemochirurgie', wordt de Mohs techniek nog steeds beschouwd als de beste methode voor het verwijderen van bepaalde huidkankers, vooral in het gelaat. Hiermee wordt een hoger genezingspercentage bereikt in tumoren die door hun infiltratieve groeipatroon veel uitgebreider zijn dan het klinische beeld doet vermoeden. Een Mohs ingreep volgt een gestandaardiseerd stappenproces waarbij de volledige sectierand microscopisch nagekeken wordt. Residueel tumorweefsel kan zo precies gelokaliseerd en weggenomen worden met een nauwe maar zekere marge, zodat gezonde huid gespaard blijft. Bij een conventionele excisie wordt slechts 0,5-1% van de sectierand beoordeeld, waardoor de kans groter is dat een tumoruitloper in de patiënt achterblijft. Een bredere excisiemarge verkleint deze kans, maar betekent ook gezond weefsel dat onnodig verwijderd wordt. [1-3]

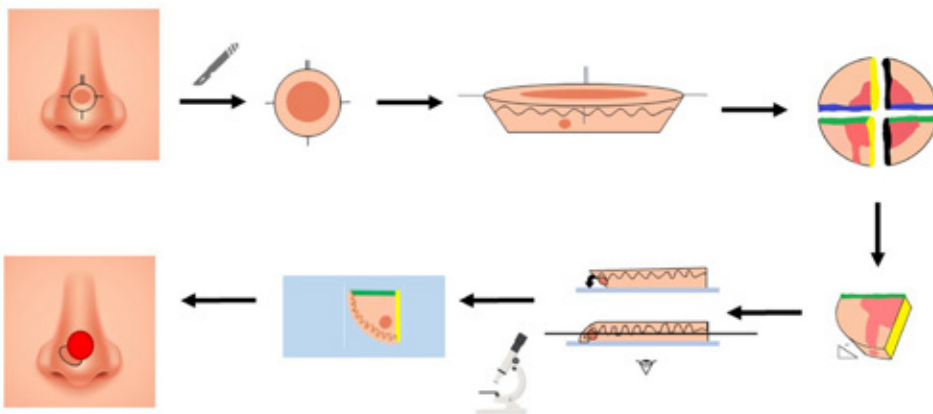
DE TECHNIEK EN ZIJN VARIANTEN

Tijdens de allereerste experimenten injecteerde Dr. Mohs een 20% zinkchloride-oplossing in kankerletsels in de patiënt, waarbij het *in vivo* fixatieproces bewerkstelligde dat het uitzicht van de tumor onder de microscoop hetzelfde bleef. De chemopasta bleef echter gedurende 12 uur ter plaatse, wat pijnlijk was en de excisie verliep over meerdere dagen. In 1953 werd grote vooruitgang geboekt toen deze gefixeerde 'che-

mochirurgie' werd vervangen door vriescoupes. [1-3] Tot op de dag van vandaag wordt deze efficiëntere en snellere methode gebruikt.

De Mohs procedure start met de markering van de tumor op de huid met 2 mm klinisch tumorvrije marge en vervolgens de indeling in kleinere stukjes/kwadranten. De bulk van een exofytische tumor kan na de lokale verdoving gecuretteerd worden.

Voor de incisie wordt het scalpel schuin (45°), gepositioneerd, zodat in het resulterende komvormige weefselfragment het zijdelings en diep snidevlak in eenzelfde vlak kunnen komen. De huidmarkeringen worden overgenomen op de Mohs map, een schematische tekening/foto van de tumorlokalisatie, de stukjes waarin de tumor versneden wordt en de kleurcode van deze weefselstukjes. Volgens deze kleurcode worden de snijranden van de weefselstukjes geïnk, zodat elk stukje uniek georiënteerd is. Deze oriëntatie is onmisbaar om van het microscopiebeeld te kunnen terugkeren naar de wonde van de patiënt. De weefselstukjes worden platgedrukt tot zijdelings en diep snidevlak in eenzelfde vlak liggen en bevroren. Van elk weefselblokje worden 4-6 opeenvolgende horizontale coupes gemaakt vertrekkende van het sectievlak. Elke coupe is gemiddeld 5-7 micrometer dik en de afstand tussen elke coupe bedraagt 100-150 micrometer. Na kleuring met haematoxyline-eosine (H & E) kunnen deze geëvalueerd worden (figuur 1). Vriesartefacten en andere procedurele artefacten maken



Figuur 1. Schematische weergave van de Mohs procedure: markering van de tumoromtrek en de snijpunten van de kwadranten op de omtrek (op 3, 6, 9 en 12u). Het komvormige resectiespecimen wordt in de kwadranten verdeeld en de snidevlakken van de kwadranten gekleurd. Als zijdelings en diep snidevlak in 1 vlak liggen worden de kwadranten bevroren en versneden. De microscopische tumoruitloper thv. het gele snidevlak kan op de overeenkomstige lokalisatie in de patiënt verder weggenomen worden in een volgende Mohs ronde.

¹ Dienst dermatologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg, Leuven
² Dermatology Centre, Brussel
³ Dermatology group, Aalst

vriescoupes vaak minder duidelijk dan gefixeerde coupes. Desbetreffend kan voorkeur gegeven worden aan paraffinecoupes en aanvullende immuunhistochemie. Bijgevolg zal het resultaat pas na 24 uur of langer beschikbaar zijn: deze variant noemt men **de slow Mohs procedure**. [1-3]

Doorgaans zal een tumorvrije marge 400 µm of 4 opeenvolgende negatieve coupes bedragen. In geval van een tumorrest kan deze nauwkeurig gelokaliseerd worden op basis van de kleuringen op de coupe, de overeenkomstige plaats op de Mohs map en de huidmarkeringen. In een volgende ronde wordt een bijkomend resectiestuk afgenomen en op dezelfde manier verwerkt tot een volledig tumorvrije wonde bekomen wordt. Dan kan de reconstructie van het defect plaatsvinden. Meestal zal de Mohs chirurg zelf de Mohs excisie en reconstructie uitvoeren onder lokale anesthesie. [1-3] Indien het chirurgisch defect echter te complex is, is multidisciplinaire samenwerking met een plastische chirurg of andere chirurgische discipline aangewezen. [4] Naast de klassieke Mohs zijn er een aantal technieken ontworpen en beschreven door anderen, die uitgaan van hetzelfde basisconcept: driedimensionaal histologisch nazicht van de tumormarges.

Veelgebruikte varianten zijn de **Tübinger Torte en perimeter (donut) techniek** waarbij via een loodrechte incisie een ringvormige strip van 2-3 mm afgenomen wordt rondom de tumor. Vervolgens wordt ook het diepe snedevlak afgenomen. De strip wordt op de perifere zijkant gelegd en de bodem kan apart bekeken worden ('Tübinger Torte'). Wanneer het centrale gedeelte in de patiënt gelaten wordt, zullen op dat moment enkel de zijdelingse snedevlakken bekeken worden en kan het defect van de strip tijdelijk primair gesloten worden (donut). Dit maakt het voor de patiënt comfortabeler terwijl de tijd kan genomen worden voor paraffinecoupes en bijkomende kleuringen (bijvoorbeeld bij een lentigo maligna).

Bij de **Muffin techniek** wordt ook gebruik gemaakt van een fijne laterale strip, maar wordt tevens de bodem weggenomen. Door een incisie op 6u en 12u in de strip, kan men deze samen met de bodem in hetzelfde vlak leggen. Zo kan de ganse tumor (tot een grootte van 2 cm) bekeken worden op 1 enkel draagglasje. [5]

Tenslotte wordt niet alleen de snijtechniek aangepast aan specifieke situaties, maar zoekt men ook naar tijdsbesparende margebepaling. Hierbij is ex-vivo fluorescentie confocale microscopie een interessante ontwikkeling. Het verse resectieweefsel kan 'real-time' bekeken worden en de verwerkingstijd (opdelen-kleuren-platdrukken-invriezen-versnijden-H&E kleuring...) wordt significant ingekort. Bovendien kunnen vriesartefacten en verlies van weefsel bij het versnijden vermeden worden. Zolang de kwaliteit van deze beelden echter onvoldoende is voor precieze identificatie van individuele tumor nestjes, blijft de procedure met H&E gekleurd, versgevroren weefsel de gouden standaard. [6]

INDICATIES

Er is een enorme toename van het aantal huidmaligniteiten (BCC, SCC, melanomen). Voor België werd de prevalentie van huidkanker in 2014 geschat op 137.117 gevallen en verwacht

men dat dit cijfer tegen 2034 verdrievoudigt. [7] Het spreekt voor zich dat slechts een beperkt percentage behandeld kan worden via een tijdrovende Mohs procedure.

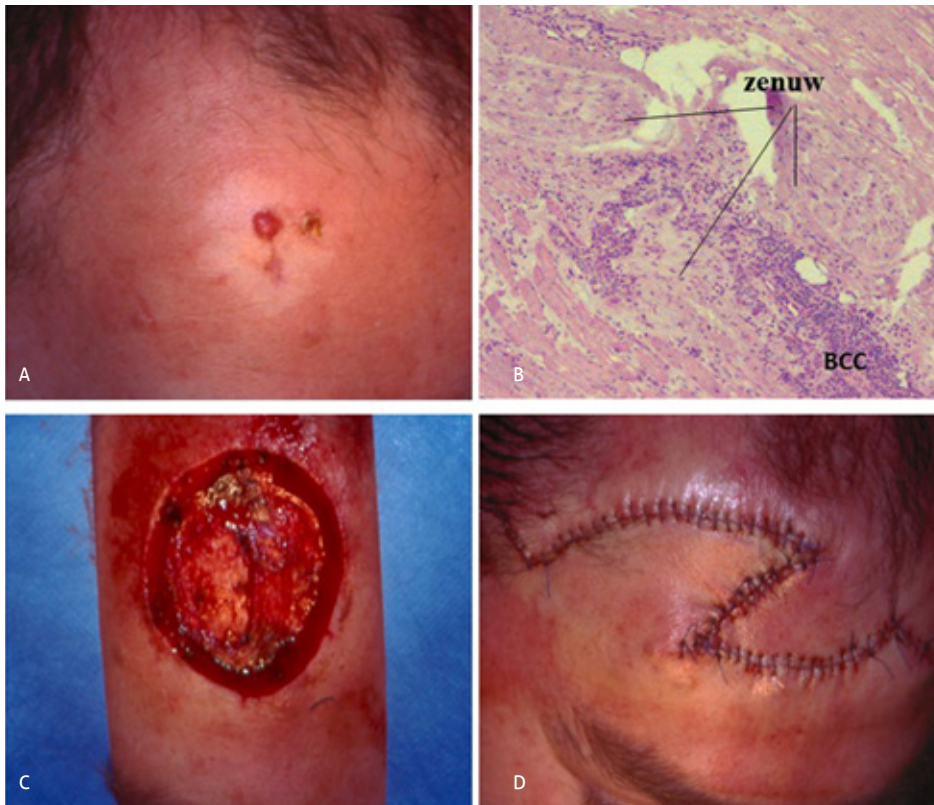
Voor een systematische selectie werden in 2012 de 'Appropriate Use Criteria' voor Mohs chirurgie voorgesteld, om 'over'gebruik van de Mohs techniek te vermijden, echter zonder duidelijke aanbevelingen te doen wanneer Mohs chirurgie te verkiezen uit verschillende opties. De finale beslissing blijft dan ook bij de behandelende arts, rekening houdende met de individuele patiënt en tumorfactoren (tabel 1). [2,3]

Het BCC vormt de meest frequente indicatie voor Mohs chirurgie, gevolgd door het SCC. Ook voor gevallen van maligne pigmenttumoren en zeldzame huidtumoren kan deze techniek toegepast worden.

Het BCC kent een lage mortaliteit, de belangrijkste kwesties zijn lokale destructie en recidief. Een studie door van Loo et al. toonde voor de primaire hoog risico BCC een recidiefpercentage van 12,2% na standaard excisie en 4,4% na Mohs excisie over een cumulatieve periode van 10 jaar. Voor een recidiverend BCC betrof dit percentage respectievelijk 13,5% en 3,9%. Hoog risico gedrag werd omschreven als diameter > 2 cm, lokalisatie in de H-zone van het gelaat, een agressief histologisch subtype en een recidiverende tumor. [8] Ook de 'Rotterdam' criteria omschrijven deze hoog risico kenmerken (tabel 1) als de predictieve factoren waarop men een adequate indicatie van Mohs kan baseren (figuur 2). [9]

Het SCC kan zeldzaam metastaseren. Slechte differentiatie, invasie voorbij de subcutis en immuunsuppressie bleken positief geassocieerd met lokaal recidief, kliermetastasen en overlijden. Mohs chirurgie vormt een waardevolle behandeloptie bij SCC met deze hoog risico kenmerken. [10] In een andere retrospectieve studie stelde men vast dat bij hoog risico SCC de recidiefgraad na Mohs chirurgie (3%) beduidend lager was dan na standaard excisie (8%). [11] Samengenomen betreffen deze hoog risico factoren: lokalisatie in de H-zone gelaat, tumorgrootte > 2 cm, agressieve histologie, perineurale invasie, invasiediepte > 6mm, recidiverende tumoren en immuunsuppressie (tabel 1). SCC vertonen meer (5%) lokale en perineurale metastasen, waardoor 'skip area's' gecreëerd worden die een vals-negatieve coupe geven wanneer de Mohs marge zich net in die area bevindt. [12] Bovendien zijn de precancereuze stadia moeilijk van elkaar te onderscheiden op vriescoupes, wat de interpretatie bemoeilijkt. [13] De slow Mohs procedure kan hier de oplossing bieden.

Het **maligne melanoom** staat in de lijst met indicaties voor de Mohs procedure, net zoals het melanoma in situ en lentigo maligna (melanoom) in de hoofd-halsregio. Vriescoupes zijn echter ongeschikt om de maligne pigmentcellen adequaat te detecteren, waardoor men aangewezen is op slow Mohs met paraffinecoupes. Dan nog moeten er (pigment) specifieke kleuringen uitgevoerd worden om de evaluatie te vervolledigen. Mohs chirurgie wordt hier dan ook selectief ingezet, in de praktijk vooral bij het lentigo maligna in het gelaat en het acrolentigineus maligne melanoom. [14]



Figuur 2. a. BCC frontotemporaal (H-zone) waarvoor Mohs excisie: scherp begrensde glanzende papel, doch het witglanzend gebied (>2 cm) rondom doet subklinische spreiding vermoeden. b. histologie van de eerste Mohs ronde toont restant BCC, perineurale invasie. c. Finaal defect van terechte Mohs indicatie waarvoor 2 rondes. d. Het aanzienlijk defect wordt door de Mohs chirurg zelf gesloten met OZ-rotatieplastie.

Het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is een zeldzame weke delen tumor die zelden metastaseert (<5%). Subklinische spreiding via intra- en subcutane uitlopers is wel een frequent probleem, wat het risico vergroot (16,7%) op onvolledige resectie en lokaal recidief, zelfs bij brede excisiemarges van 3 cm. Mohs chirurgie kan dit recidief risico (0-8,3%) aanzienlijk reduceren en wordt vooral voorzien bij tumoren in het hoofd-halsgebied. Omdat de tumoruitlopers op vriescoupe niet altijd duidelijk herkenbaar zijn, wordt ook hier gebruik gemaakt van de slow Mohs procedure met aanvullende immunohistochemie. [15]

Het atypisch fibroxanthoom (AFX) behoort tot de zeldzame huidtumoren en betreft een spoelceltumor met intermediair maligne gedrag die voornamelijk voorkomt op chronisch actinisch beschadigde huid. De meeste patiënten hebben een voorgeschiedenis van andere huidtumoren (BCC/SCC). Met een gerapporteerd recidief risico lager dan 3% kan Mohs chirurgie hier opnieuw de optimale behandeloptie bieden. [16]

De extramammaire ziekte van Paget (EMPD) is een zeldzaam intra-epitheliaal adenocarcinoom en presenteert zich vaak in de genitale regio bij oudere patiënten. Er blijft controversie omtrent het aandeel van Mohs chirurgie in de aanpak van EMPD, gezien er weinig vergelijkende studies zijn. Algemeen worden er hoge recidief cijfers gemeld na wijde lokale excisie (31-65%) en kan Mohs chirurgie toegepast worden voor deze recidiverende gevallen. [17]

Het microcystisch adnexieel carcinoom (MAC) is een zeldzame laaggradig maligne adnextumor, maar met een zeer

agressief destructief lokaal gedrag, die zich vooral centraal in het gelaat presenteert. Standaard brede excisie geeft een recidief ratio van 47%, na Mohs varieert dit tussen 0% en 22%. Zelfs na Mohs zal het recidief risico aanzienlijk zijn, wanneer het MAC discontinue groei vertoont en de marge net in gezond gebied tussen tumorfoci in ligt. [18]

CONTRA-INDICATIES EN BEPERKINGEN

Ondanks de vele voordelen, kent de Mohs techniek ook beperkingen en contra-indicaties.

De procedure is arbeidsintensief en vereist niet alleen een goed opgeleide Mohs chirurg maar ook een bekwame technicus: wanneer de vriescoupes onvoldoende interpreteerbaar zijn, zullen er paraffinecoupes gemaakt moeten worden en eventueel immunohistochemische kleuringen, waardoor het proces vertraagt. Vals-positieve resultaten treden op bij ongewenste inoculatie van tumorcellen door de manipulatie van het weefsel. Vals-negatieve resultaten kunnen gezien worden wanneer een stuk weefsel ontbreekt door afbreken van weefselfragmenten tijdens de verwerking. Moeilijk-bereikbare tumoren (bijvoorbeeld in de gehoorgang), tumoren waar geen marge voor vriescoupe mogelijk is (zoals botinvasie) en multifocale tumoren met skip area's (bijv. SCC, MAC) beperken de uitvoerbaarheid. Een Mohs procedure is tijdrovend, de patiënt moet dan ook bereid en in staat zijn om te wachten tussen de verschillende rondes. Bovendien is hierdoor algemene anesthesie geen optie. Voor immobiele patiënten of patiënten in een slechte algemene of mentale toestand is deze techniek niet geïndiceerd. [1,3]

Tenslotte is er nog de mogelijke economische bedreiging voor de Mohs techniek, wanneer de vergoeding ontoereikend is

Tabel 1. Factoren waarop de behandelend arts de individuele selectie voor een Mohs procedure kan baseren

BCC Mohs	SCC Mohs/slow Mohs	Pigmenttumoren slow Mohs	Zeldzame cutane tumoren Mohs/slow Mohs
Diameter > 2 cm	Diameter > 2 cm	geen factoren gedefinieerd	geen factoren gedefinieerd
histologisch agressief subtype - morfeiform, micronodulair, gemengd - perineurale invasie	histologisch agressief subtype - slecht gedifferentieerd - perineurale invasie - invasiediepte > 6mm	overweeg bij - lentigo maligna, gelaat, perimeter (donut)/slow Mohs - lentigo maligne melanoom: gelaat	overweeg bij - DFSP: gelaat, recidief, tumoruitlopers op MRI - AFX: recidief, perimeter(donut) / slow Mohs bij multifocaal
H-zone gelaat - vaag begrensd	H-zone gelaat	- acrolentigineus melanoom	- EMPD: recidief - MAC ...
Recidief binnen 5mm van het excisie litteken	Recidief binnen 5mm van het excisie litteken		
	immuun suppressie transplant patiënt		

om alle aspecten (multiplexe vriescoupes, patholoog) te dekken, aangezien Mohs excisie duurder is dan standaardexcisie. Het gegeven dat er meer recidieven zijn na standaardexcisie, waardoor extra (chirurgische) maatregelen nodig zijn, dient mee in overweging genomen te worden bij een efficiënte kosten-batenanalyse die kan bijdragen aan de selectie voor een Mohs ingreep, doch deze gegevens ontbreken tot hiertoe. [19]

BESLUIT

Mohs chirurgie van lokaal agressieve huidtumoren biedt een waardevolle behandeloptie met de grootste zekerheid van

genezing en tegelijk sparen van gezonde huid. Om de Mohs techniek optimaal te kunnen inzetten, worden voor de verschillende indicaties determinanten gezocht die subklinische spreiding kunnen voorspellen. Voor BCC 's en SCC 's zijn deze hoog risico kenmerken reeds beter gedefinieerd dan voor de zeldzame huidtumoren. Bovendien dient men rekening te houden met zowel technische factoren als patiënt- en tumor-gebonden beperkingen.

SAMENVATTING

Mohs micrografische chirurgie is een zeer waardevolle chirurgische techniek voor maligne huidtumoren met een eerder onvoorspelbaar, discontinu of invasief groeipatroon op cosmetisch en/of functioneel belangrijke locaties zoals het gelaat. Met de Mohs techniek kan een hoger genezingspercentage bekomen worden en tegelijkertijd gezond weefsel gespaard blijven. Om deze toepassing optimaal te kunnen inzetten, dienen zowel de tumor karakteristieken als patiëntgebonden factoren in acht genomen te worden door de behandelend arts. De techniek kent zijn meest uitgebreide toepassing bij de niet-gepigmenteerde huidtumoren, het basocellulair (BCC) en spinocellulair (SCC) carcinoom, waar een duidelijk voordeel

werd aangetoond ten opzichte van de standaard excisie. Gezien de aantallen van deze cutane tumoren nog zullen blijven stijgen, zal het belang van strikte selectiecriteria om de Mohs micrografische chirurgische techniek optimaal te laten renderen nog in gewicht toenemen.

TREFWOORDEN

Mohs micrografische chirurgie – Mohs weefsel sparend - marge controle - huidkanker

KEYWORDS

Mohs micrographic surgery - Mohs-tissue sparing - margin control - skin cancer

LITERATUUR

- Smets K, Biesemans G, Van Laethem A. Mohs micrografische chirurgie. *Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2019;75(3):177-184.
- Mansouri B, Bicknell LM, Hill D, et al. Mohs micrographic surgery for the management of cutaneous malignancies. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(3):291-301.
- Wong E, Axibal E, Brown M. Mohs micrographic surgery. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019 Feb;27(1):15-34.
- Aristokleous I, Schultz I, Vassilaki I, et al. Mohs micrographic surgery revisited: A multidisciplinary, collaborative approach for the treatment of aggressive and recurrent basal cell carcinoma on the head and neck. *Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022; 25:S1748-6815.
- Moehrl M, Breuninger H, Röcken M. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? *J Eur Acad Dermatol*

Venereol. 2007;21(5):591-5.

6. Longo C, Pampena R, Bombonato C, et al. Diagnostic accuracy of ex vivo fluorescence confocal microscopy in Mohs surgery of basal cell carcinomas: A prospective study on 753 margins. *Br J Dermatol*. 2019;180, 1473-1480.
7. Pil L, Hoorens I, Vossaert K, et al. Burden of skin cancer in Belgium and cost-effectiveness of primary prevention by reducing ultraviolet exposure. *Prev Med*. 2016;93:177-182.
8. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer*. 2014 Nov;50(17):3011-20.
9. Flohil SC, van Dorst AM, Nijsten T, et al. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinomas: appropriateness of 'Rotterdam' criteria and predictive factors for three or more stages. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(10):1228-35.
10. Marrazzo G, Zitelli JA, Brodland DJ. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(3):633-638.
11. van Lee CB, Roorda BM, Wakkee M, et al. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):338-343.
12. Chambers KJ, Kraft S, Emerick K. Evaluation of frozen section margins in high-risk cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope*. 2015;125(3):636-9.
13. Onajin O, Wetter DA, Roenigk RK, et al. Frozen section diagnosis for non-melanoma skin cancers: correlation with permanent section diagnosis. *J Cutan Pathol*. 2015;42(7):459-64.
14. Beaulieu D, Fathi R, Srivastava D, et al. Current perspectives on Mohs micrographic surgery for melanoma. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;20;11:309-320.
15. Mullen JT. Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision versus Mohs micrographic surgery. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(4):827-39.
16. Flohil SC, van Lee CB, Beisenherz J, et al. Mohs micrographic surgery of rare cutaneous tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(8):1285-1288.
17. Diamantis SA, Marks VJ. Mohs micrographic surgery in the treatment of microcystic adnexal carcinoma. *Dermatol Clin*. 2011;29(2):185-90.
18. Simonds RM, Segal RJ, Sharma A. Extramammary Paget's disease: a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2019 Aug;58(8):871-879.
19. Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, et al. Cost-effectiveness of Mohs micrographic surgery vs surgical excision for basal cell carcinoma of the face. *Arch Dermatol*. 2006;142(2):187-94.

CORRESPONDENTIEADRES

An Van Laethem

E-mail: an.vanlaethem@uzleuven.be



Maligne soft tissue tumoren

G. Sys¹, D. Creytens²

Maligne wekedelentumoren van de huid en subcutis zijn zeer zeldzaam maar vereisen wegens hun grote diversiteit een gestructureerde aanpak naar diagnostiek en behandeling toe. Dit veronderstelt in eerste instantie het herkennen van een verdachte nodule: de achterdocht van de dermatoloog die wordt geconfronteerd met een verdacht letsel kan levensreddend zijn voor de patiënt. De diagnostiek en behandeling worden gecoördineerd door een gespecialiseerd multidisciplinair oncologisch consult (MOC) om zogenaamde Whoops procedures (onvermoede resecties) te vermijden en een aan het tumortype aangepaste behandeling op te starten.

KLINISCHE PRESENTATIE

Patiënten presenteren zich regelmatig bij de dermatoloog met een oppervlakkige zwelling. Ongeveer 1/100 van de vastgestelde wekedelennodules blijkt echter kwaadaardig te zijn. Deze kwaadaardige tumoren die ontstaan in het bindweefsel worden sarcomen genoemd en kunnen zich in de subcutis, fascia, spieren, zenuwen of bloedvaten bevinden. Wekedelensarcomen zijn zeer zeldzaam en vormen minder dan 1% van alle maligniteiten bij volwassenen, ongeveer 1,8 nieuwe patiënten per 100.000 inwoners. Zij kunnen op elke leeftijd en op elke plaats in het lichaam voorkomen, waarbij

de dij één van de meest frequente lokalisaties is. Voor de dermatoloog is het vooral belangrijk de tumoren die zich in de huid of subcutis bevinden tijdig te herkennen.

Een gezwel is potentieel kwaadaardig als

- Deze adherent is aan de omgevende structuren.
- Deze een snelle groei vertoont.
- Er zich in de bovenliggende huid een verhoogde venetekening bevindt (figuur 1).
- Een oppervlakkig gelegen massa ruim 5 cm meet.
- Er een diepgelegen massa aanwezig is.
- Er een onverklaarde bloeding/hematoom optreedt.



Figuur 1. verhoogde venetekening met onderliggend wekedelensarcoma in de kniekuil.



Figuur 2. angiosarcoma bij langbestaand lymfoedeem van de bovenarm. A: mediaal aspect met duidelijk herkenbare tumorale massa. B: dorsaal aspect met cutane satellietletsels.

¹ Orthopedisch chirurg, hoogleraar dienst Oncologische Orthopedie, Universitair Ziekenhuis Gent

² Anatomopatholoog, hoogleraar dienst Pathologische Anatomie, Universitair Ziekenhuis Gent

De medische voorgeschiedenis is van belang: men ziet bijvoorbeeld onttaarding van neurofibromen in het kader van neurofibromatose (NF1), het ontstaan van secundaire irradiatiesarcomen na bestraling (gemiddeld interval tussen 10 en 20 jaar of meer na de bestraling), of het ontstaan van angiosarcomen bij lang bestaand lymfoedeem (Stewart-Treves syndroom, zie figuur 2). Bij gevorderde tumoren kunnen de patiënten B-symptomen vertonen (koorts, nachtzweeten, vermagering), kan de tumor door het grote volume aanleiding geven tot neurologische of vasculaire compressieverschijnselen, of kan een huiddefect ontstaan als de tumor doorheen de huid gaat groeien (figuur 3).

DIAGNOSTIEK

Beeldvorming

In eerste instantie wordt een echografie met Doppler gepland. Indien het letsel verhoogde doorbloeding vertoont, dan is een MRI volgens het tumorprotocol geïndiceerd. Indien het letsel verdacht is op MRI dient de beeldvorming vervolgens te worden besproken op een gespecialiseerd multidisciplinair oncologisch consult (MOC). Dit multidisciplinair overleg wordt



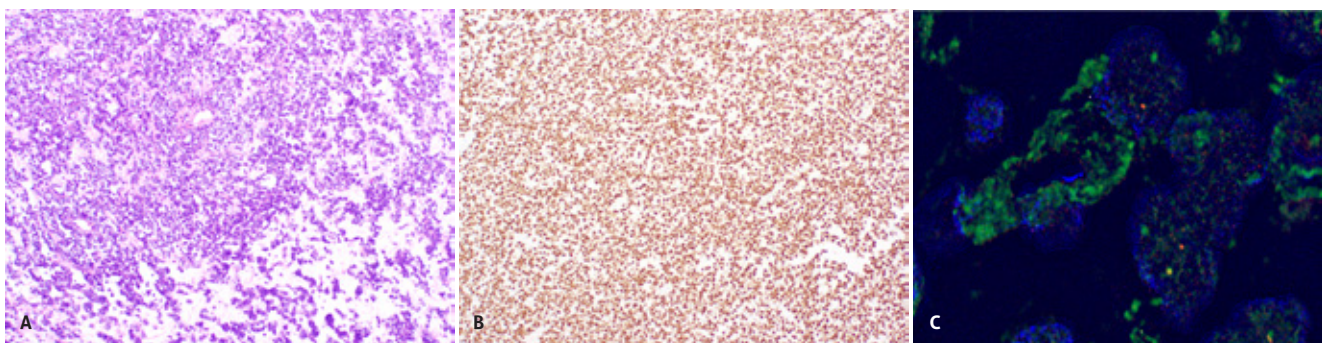
Figuur 3. MRI beeld van een wekedelensarcoma van de laterale zijde van de knie met centrale necrose en doorbraak doorheen de huid.

gevoerd tussen de radioloog, (orthopedisch) chirurg, radiotherapeut, medisch oncoloog en de patholoog. Het is van belang geen biopsie uit te voeren alvorens de beeldvorming werd uitgevoerd om verstoring van de beelden te voorkomen.

Indien het vermoeden op een sarcoma wordt bevestigd, wordt als volgende stap een biopsie gepland, dit kan een open biopsie of een through-cut biopsie zijn in een door de radioloog op de MRI aangeduide actieve zone. Het is van belang *sample errors* te vermijden door geen biopsie te nemen in een necrotische zone of het pseudokapsel (=reactief weefsel) rond de tumor.

Pathologie

De classificatie en diagnose van deze groep van tumoren worden vaak zeer lastig gevonden door pathologen omdat ze zeer heterogeen zijn en relatief weinig voorkomen, met alleen al in de wekedelentumoren meer dan 100 verschillende (sub)entiteiten. Bovendien is er een aanzienlijke overlap tussen deze verschillende entiteiten. Een accurate diagnose is echter essentieel, aangezien de verschillende (sub)entiteiten een verschillende behandeling behoeven en een verschillende prognose hebben. De laatste decennia is veel bekend geworden over de genetische achtergrond van verschillende mesenchymale tumoren, en voor de verschillende wekedelentumoren zijn ook steeds meer genetische data beschikbaar. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van een nieuwe World Health Organization (WHO) classificatie voor bot- en wekedelentumoren (5e editie, gepubliceerd in 2020), en cutane wekedelentumoren (5e editie, publicatie verwacht eind 2022/begin 2023), waarbij pathologie en (moleculaire) genetica zijn geïntegreerd (figuur 4). Agressiviteit van wekedelensarcomen wordt ingedeeld in 3 categorieën. Het gemodificeerde Franse graderingssysteem (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, FNCLCC graderingssysteem) wordt internationaal gebruikt en geaccepteerd. Deze graderingsschema's zijn ontwikkeld voor wekedelensarcomen als groep. Het wordt echter steeds duidelijker dat hierop voor een aantal tumortypes een uitzondering moet worden gemaakt (onder andere gededifferentieerde en rondcellige liposarcomen, rhabdomyosarcoma, alveolar soft part sarcoma, clear cell sarcoma, epithelioid sarcoma, Ewing sarcoma, Ewing-like sarcoma,...). Een accurate histologische diagnose blijft daarom essentieel om het biologische gedrag te voorspellen en de therapie hierop af te kunnen stemmen. Zowel de immunohistochemie als de moleculaire diagnostiek



Figuur 4. Ewing sarcoma (small blue round cell tumor- A: H&E kleuring, B: immunohistochemische NKX2.2, C: FISH van een Ewing sarcoom met EWSR1 gen rearrangement.

kunnen de patholoog richting geven bij de diagnostiek van weke delen tumoren. Met behulp van immunohistochemie kan de lijn van differentiatie worden aangetoond. Hoewel de traditionele morfologische (Hematoxyline & Eosine, H&E kleuring) en immunohistochemische beoordeling aan de basis van de klinische diagnostiek blijven, wordt in referentiecentra waar veel sarcomen worden behandeld regelmatig een beroep gedaan op aanvullende moleculaire diagnostiek om de accuraatheid van de histologische diagnose te vergroten. Het aantonen van specifieke gen-translocaties, gen-mutaties en gen-amplificaties/deleties is niet alleen nuttig bij het bevestigen van een histomorfologische diagnose, maar is met name onmisbaar bij de subtypering van bepaalde groepen van weke delen tumoren (bijvoorbeeld bij de 'small blue round cell tumoren'), en in die gevallen waar de morfologie, het immunohistochemisch profiel of de klinische presentatie ongewoon is. De belangrijkste moleculaire technieken die gebruikt worden in de sarcomadiagnostiek zijn reversetranscriptase-PCR (RT-PCR), fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) en Next Generation Sequencing (NGS). Zo kunnen deze moleculaire technieken onder andere nuttig zijn in de diagnostiek van cutane wekedelentumoren/sarcomen, die specifiek gekenmerkt worden door een pathognomische moleculaire afwijking, zoals dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), angiomatoid fibreus histiocytoma, epithelioid fibreus histiocytoma, clear cell sarcoma ('melanoma of soft parts'), low-grade fibromyxoid sarcoma en postradiatie angiosarcoma.

BEHANDELING

Na het bekomen van een histologische diagnose wordt het resultaat opnieuw besproken op het MOC-overleg om een behandelplan op te stellen. Wekedelensarcomen worden behandeld door middel van (neo-)adjuvante bestraling en/of chirurgische brede resectie en/of systemische therapie. De behandeling is afhankelijk van de graad van de tumor en het type tumor. Hoe hoger de graad, hoe ingrijpender de behandeling. Bij hooggradige tumoren wordt heel regelmatig neo-adjuvante behandeling toegediend alvorens een brede resectie uit te voeren. Het is van belang niet overmoedig tot resectie over te gaan als het type tumor niet gekend is. Dit om een onvolledige resectie te vermijden (Whoops procedure), wat leidt tot een uitgesproken morbiditeit voor de patiënt als een herresectie noodzakelijk is (shark-bite procedure). Ook zal de genezingskans van de patiënt worden aangetast als niet meteen de juiste behandeling wordt gestart.

Indien er een groot deel van de subcutis is ingenomen, dan is een flapreconstructie of huident nodig om het ontstane huiddefect te sluiten (figuur 5). Soms dient ook een vasculaire bypass of botreconstructie te worden uitgevoerd indien deze in de tumor vervat zitten. Sommige types tumoren zoals het angiosarcoma en het myxofibrosarcoma vereisen een zeer brede marge gezien deze tumoren dikwijls veel verder reiken dan gedacht.

PROGNOSE

De overleving is sterk gerelateerd met de graad van de tumor, het ontstaan van metastasen en het antwoord op de ingestelde (neo-)adjuvante behandeling. Ook het al dan niet bekomen



Figuur 5. wekedelensarcoma in de subcutis van de kuit. De resectie vergt naast huid en subcutis ook het meenemen van de onderliggende fascia en een deel van de musculatuur. Het defect werd gereconstrueerd met een vrije flap.

van vrije snijranden bij resectie heeft een invloed op de lokale controle en de overleving van de patiënt.

De gemiddelde 5-jaarsoverleving van de hooggradige wekedelentumoren bedraagt slechts 50%, waarbij patiënten sterven aan (long)metastasen op afstand. Het mediane tijdsinterval alvorens men metastasen ziet optreden, bedraagt ongeveer 16 maanden, terwijl de mediane overleving volgend op het ontwikkelen van metastasen slechts 14 maanden bedraagt. Voor de laaggradige wekedelentumoren is de 5-jaarsoverleving beduidend beter en de kans op metastasering minimaal. Voor sommige entiteiten kan het moeilijk zijn om de kans op metastasering in te schatten, deze hebben een aparte risk-stratificatie.

OPVOLGING

De duur en de intensiteit van de opvolging is afhankelijk van de graad van de tumor. Het hooggradig schema voor de opvolging van wekedelentumoren vereist een lokale en systemische staging gedurende 10 jaar met toenemend tijdsinterval tussen de onderzoeken (2 jaar om de 4 maanden, 3 jaar om de 6 maanden en 5 jaar om het jaar), daar waar het laaggradig schema 5 jaar duurt (2 jaar om de 6 maanden en 3 jaar om het jaar).

TREFWOORDEN

wekedelensarcoma – diagnose – behandeling - oncologische heelkunde - bestraling

KEYWORDS

soft tissue sarcoma – diagnosis – treatment - oncological surgery - irradiation

Tabel 1: WHO classificatie cutane wekedelentumoren

5.0:	Soft tissue tumours
5.0.0.1:	Introduction
5.1:	Adipocytic tumours
5.1.0.1:	Naevus lipomatosus superficialis
5.1.0.2:	Lipoma
5.1.0.3:	Angiolipoma
5.1.0.4:	Spindle cell/pleomorphic lipoma
5.1.0.5:	Atypical lipomatous tumour
5.1.0.6:	Pleomorphic liposarcoma
5.2:	Fibroblastic, myofibroblastic, and fibrohistiocytic tumours
5.2.1:	Benign neoplasms
5.2.1.1:	Fibroma of tendon sheath
5.2.1.12:	Calcifying aponeurotic fibroma
5.2.1.13:	Sclerotic fibroma
5.2.1.14:	Nuchal-type fibroma
5.2.1.15:	Gardner fibroma
5.2.1.16:	Pleomorphic fibroma
5.2.1.17:	Elastofibroma
5.2.1.18:	Desmoplastic fibroblastoma
5.8.0.10:	Fibrous papule
5.8.0.8:	Fibroblastic connective tissue naevus
5.8.0.7:	Fibroosseous tumor of digits
5.2.1.3:	Dermatofibroma (fibrous histiocytoma)
5.2.1.4:	Superficial fibromatosis
5.8.0.5:	Inclusion body fibromatosis
5.2.1.5:	Plexiform fibrohistiocytic tumour
5.2.1.6:	Superficial acral fibromyxoma
5.2.1.7:	Cutaneous myxoma (superficial angiomyxoma)
5.2.1.8:	Dermatomyofibroma
5.8.0.6:	Multinucleate angiohistiocytoma
5.2.1.10:	Plaque-like CD34+ dermal fibroma
5.2.1.11:	Nodular fasciitis
5.8.0.1:	EWSR1-SMAD3 rearranged fibroblastic tumour (provisional)
5.2.2:	Intermediate neoplasms
5.2.2.1:	Dermatofibrosarcoma protuberans
5.2.2.2:	Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma
5.3:	Vascular tumours
5.3.1:	Haemangiomas
5.3.1.1:	Cherry haemangioma
5.3.1.2:	Sinusoidal haemangioma
5.3.1.3:	Microvenular haemangioma
5.3.1.4:	Hobnail haemangioma family
5.3.1.5:	Glomeruloid haemangioma
5.8.0.2:	Papillary haemangioma
5.3.1.6:	Spindle cell haemangioma
5.3.1.7:	Epithelioid haemangioma
5.3.1.8:	Tufted haemangioma
5.3.1.9:	Angiokeratoma
5.3.1.10:	Infantile haemangioma
5.3.1.11:	Congenital non-progressive haemangiomas: rapidly involuting congenital haemangioma and non-involuting congenital haemangioma
5.3.1.12:	Lobular capillary haemangioma
5.3.1.15:	Poikilodermatous plaque-like haemangioma
5.3.1.16:	Acquired elastotic haemangioma
5.3.1.13:	Verrucous venous malformation
5.3.1.14:	Arteriovenous malformation

5.3.2:	Other benign vascular tumours
5.3.2.1:	Lymphangioma (superficial lymphatic malformation)
5.3.2.2:	Cutaneous epithelioid angiomatous nodule
5.3.2.3:	Post-radiation atypical vascular lesion
5.3.3:	Intermediate neoplasms
5.7.2.6:	Pseudomyogenic haemangioendothelioma
5.3.2.5:	Epithelioid haemangioendothelioma
5.3.2.6:	Hobnail hemangioendotheliomas
5.3.2.7:	Composite haemangioendothelioma
5.3.3.1:	Kaposi sarcoma
5.3.4:	Malignant vascular sarcomas
5.3.4.2:	Cutaneous angiosarcoma
5.4:	Pericytic tumours
5.4.1:	Benign pericytic neoplasms
5.4.1.1:	Glomus tumour
5.4.1.2:	Myopericytoma
5.4.1.4:	Myofibroma and myofibromatosis
5.4.1.3:	Angioleiomyoma
5.5:	Smooth muscle tumours
5.5.1:	Benign smooth muscle neoplasms
5.8.0.9:	Smooth muscle hamartoma
5.5.1.1:	Cutaneous leiomyomas
5.5.1.2:	EBV-associated smooth muscle tumour
5.5.2:	Intermediate smooth muscle neoplasms
5.5.2.1:	Atypical intradermal smooth muscle neoplasm
5.6:	Neural tumours
5.6.1:	Benign neural neoplasms
5.8.0.12:	Dermal hyperneury/Epithelial sheath neuroma
5.6.1.2:	Solitary circumscribed neuroma
5.6.1.3:	Dermal nerve sheath myxoma
5.6.1.4:	Perineurioma
5.6.1.1:	Neurofibroma and subtypes
5.6.1.6:	Schwannoma
5.6.1.5:	Granular cell tumour
5.8.0.15:	Hybrid nerve sheath tumours
5.6.2:	Malignant neural neoplasms
5.6.2.1:	Malignant peripheral nerve sheath tumour
5.7:	Tumours of uncertain differentiation
5.7.1:	Benign neoplasms of uncertain differentiation
5.7.1.1:	Cellular neurothekeoma
5.2.1.2:	Epithelioid fibrous histiocytoma
5.7.1.3:	Non-neural granular cell tumour
5.8.0.11:	PEComa
5.7.3:	Intermediate
5.8.0.13:	Angiomatoid fibrous histiocytoma
5.8.0.16:	Lipofibromatosis-like neural tumour / NTRK-rearranged spindle cell neoplasm (provisional)
5.7.1.2:	Atypical fibroxanthoma and subtypes
5.8.1:	Malignant neoplasms of uncertain differentiation
5.7.2.1:	Pleomorphic dermal sarcoma
5.7.2.2:	Myxofibrosarcoma
5.7.2.3:	Epithelioid sarcoma
5.8.0.4:	Superficial CD34+ fibroblastic tumour / PRDM10-rearranged soft tissue tumour
5.8.0.3:	TRIM11 melanocytoma (CRTC1-TRIM11 cutaneous tumor)
5.7.2.4:	Dermal clear cell sarcoma
5.7.2.5:	Ewing sarcoma

Tabel 2: WHO classificatie wekedelentumoren

2.0:	Soft tissue tumours
1.0:	Soft tissue tumours: Introduction
2.1:	Adipocytic tumours
2.1.1:	Lipoma
2.1.2:	Lipomatosis
2.1.3:	Lipomatosis of nerve
2.1.4:	Lipoblastoma and lipoblastomatosis
2.1.5:	Angiolipoma
2.1.6:	Myolipoma of soft tissue
2.1.7:	Chondroid lipoma
2.1.8:	Spindle cell lipoma and pleomorphic lipoma
2.1.9:	Hibernoma
2.1.10:	Atypical spindle cell / pleomorphic lipomatous tumour
2.1.11:	Atypical lipomatous tumour / well-differentiated liposarcoma
2.1.12:	Dedifferentiated liposarcoma
2.1.13:	Myxoid liposarcoma
2.1.14:	Pleomorphic liposarcoma
2.1.15:	Myxoid pleomorphic liposarcoma
2.2:	Fibroblastic and myofibroblastic tumours
2.2.1:	Nodular fasciitis
2.2.2:	Proliferative fasciitis and proliferative myositis
2.2.3:	Myositis ossificans and fibro-osseous pseudotumour of digits
2.2.4:	Ischaemic fasciitis
2.2.5:	Elastofibroma
2.2.6:	Fibrous hamartoma of infancy
2.2.7:	Fibromatosis colli
2.2.8:	Juvenile hyaline fibromatosis
2.2.9:	Inclusion body fibromatosis
2.2.10:	Fibroma of tendon sheath
2.2.11:	Desmoplastic fibroblastoma
2.2.12:	Myofibroblastoma
2.2.13:	Calcifying aponeurotic fibroma
2.2.14:	EWSR1-SMAD3-positive fibroblastic tumour (emerging)
2.2.15:	Angiomyofibroblastoma
2.2.16:	Cellular angiofibroma
2.2.17:	Angiofibroma of soft tissue
2.2.18:	Nuchal-type fibroma
2.11.1:	Acral fibromyxoma
2.2.19:	Gardner fibroma
2.2.20:	Palmar fibromatosis and plantar fibromatosis
2.2.21:	Desmoid fibromatosis
2.2.22:	Lipofibromatosis
2.2.24:	Giant cell fibroblastoma
2.2.25:	Dermatofibrosarcoma protuberans
2.2.26:	Solitary fibrous tumour
2.2.27:	Inflammatory myofibroblastic tumour
2.2.28:	Low-grade myofibroblastic sarcoma
2.2.29:	Superficial CD34-positive fibroblastic tumour
2.2.30:	Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma
2.2.31:	Infantile fibrosarcoma
2.2.32:	Adult fibrosarcoma
2.2.33:	Myxofibrosarcoma
2.2.34:	Low-grade fibromyxoid sarcoma
2.2.35:	Sclerosing epithelioid fibrosarcoma
2.3:	So-called fibrohistiocytic tumours
2.3.1:	Tenosynovial giant cell tumour
2.3.2:	Deep fibrous histiocytoma
2.3.3:	Plexiform fibrohistiocytic tumour
2.3.4:	Giant cell tumour of soft tissue

2.4:	Vascular tumours
2.4.1:	Haemangiomas
2.4.1.1:	Synovial haemangioma
2.4.1.2:	Intramuscular angioma
2.4.1.3:	Arteriovenous malformation/haemangioma
2.4.1.4:	Venous haemangioma
2.4.2:	Anastomosing haemangioma
2.4.3:	Epithelioid haemangioma
2.4.4:	Lymphangioma and lymphangiomatosis
2.4.6:	Tufted angioma and kaposiform haemangioendothelioma
2.4.7:	Retiform haemangioendothelioma
2.4.8:	Papillary intralymphatic angioendothelioma
2.4.9:	Composite haemangioendothelioma
2.4.10:	Kaposi sarcoma
2.4.11:	Pseudomyogenic haemangioendothelioma
2.4.12:	Epithelioid haemangioendothelioma
2.4.13:	Angiosarcoma
2.5:	Pericytic (perivascular) tumours
2.5.1:	Glomus tumour
2.5.2:	Myopericytoma, including myofibroma
2.5.3:	Angioleiomyoma
2.6:	Smooth muscle tumours
2.6.1:	Leiomyoma
2.6.2:	EBV-associated smooth muscle tumour
2.6.3:	Inflammatory leiomyosarcoma
2.6.4:	Leiomyosarcoma
2.7:	Skeletal muscle tumours
2.7.1:	Rhabdomyoma
2.7.2:	Embryonal rhabdomyosarcoma
2.7.3:	Alveolar rhabdomyosarcoma
2.7.4:	Pleomorphic rhabdomyosarcoma
2.7.5:	Spindle cell / sclerosing rhabdomyosarcoma
2.7.6:	Ectomesenchymoma
2.8:	Gastrointestinal stromal tumour
2.8.1:	Gastrointestinal stromal tumour
2.9:	Chondro-osseous tumours
2.9.1:	Soft tissue chondroma
2.9.2:	Extraskeletal osteosarcoma
2.10:	Peripheral nerve sheath tumours
2.10.1:	Schwannoma
2.10.2:	Neurofibroma
2.10.3:	Perineurioma
2.10.4:	Granular cell tumour
2.10.5:	Dermal nerve sheath myxoma
2.10.6:	Solitary circumscribed neuroma
2.10.7:	Ectopic meningioma and meningotheelial hamartoma
2.10.10:	Benign triton tumour / neuromuscular choristoma
2.10.11:	Hybrid nerve sheath tumour
2.10.12:	Malignant peripheral nerve sheath tumour
2.10.13:	Malignant melanotic nerve sheath tumour
2.11:	Tumours of uncertain differentiation
2.11.2:	Intramuscular myxoma
2.11.3:	Juxta-articular myxoma
2.11.4:	Deep (aggressive) angiofibroma
2.11.5:	Atypical fibroxanthoma
2.11.6:	Angiomatoid fibrous histiocytoma
2.11.7:	Ossifying fibromyxoid tumour
2.11.8:	Myoepithelioma, myoepithelial carcinoma, and mixed tumour
2.11.9:	Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumour of soft parts
2.11.10:	Haemosiderotic fibrolipomatous tumour

2.11.11:	Phosphaturic mesenchymal tumour
2.11.12:	NTRK-rearranged spindle cell neoplasm (emerging)
2.11.13:	Synovial sarcoma
2.11.14:	Epithelioid sarcoma
2.11.15:	Alveolar soft part sarcoma
2.11.16:	Clear cell sarcoma of soft tissue
2.11.17:	Extraskelatal myxoid chondrosarcoma

2.11.18:	Desmoplastic small round cell tumour
2.11.19:	Extrarenal rhabdoid tumour
2.11.20:	PEComa
2.11.21:	Intimal sarcoma
2.11.22:	Undifferentiated sarcoma
3.0:	Undifferentiated small round cel

LITERATUUR

1. Nationale praktijkrichtlijnen weke delen sarcomen België. <https://collegeoncologie.be/wp-content/uploads/2021/09/nationale-richtlijn-weke-delen-sarcomen-V1.2017.pdf>.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*, 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2020.
3. *Cutaneous soft tissue tumors*. Requena L, Kutzner H., 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2014.
4. Chukwudebe O, Brown RA. Immunohistochemical and molecular updates in cutaneous soft tissue neoplasms. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2022;39:257-254.
5. Cheah AL, Billings SD. The role of molecular testing in the diagnosis of cutaneous soft tissue tumors. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2012;31:221-233.
6. Rouhani P, Fletcher CDM, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S. *Cancer* 2008;113:616-627.
7. Italiano A, Mathoulin-Pelissier S, Le Cesne A, Terrier P, Bonvalot S, et al. Trends in survival for patients with soft tissue sarcoma. *Cancer* 2011;117:1049-1054.

CORRESPONDENTIEADRES

Gwen Sys

E-mail: gwen.sys@uzgent.be

David Creytens

E-mail: david.creytens@uzgent.be



Actief observeren (*active surveillance*) bij patiënten met een basaalcelcarcinoom: wanneer te overwegen?

S.F.K. Lubeek

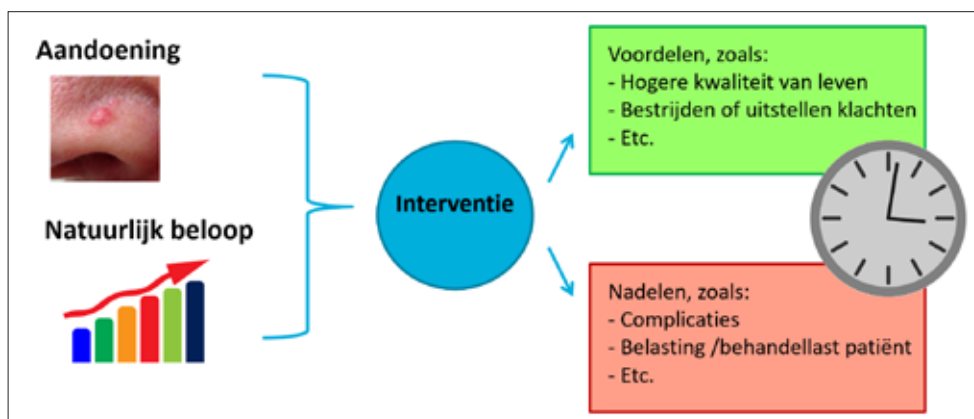
Het valt soms niet mee om een goede behandelafweging te maken bij een patiënt met een beperkte levensverwachting en een aandoening waar geen of weinig klachten van bestaan of te verwachten zijn op korte termijn. Basaalcelcarcinoom is hier een goed voorbeeld van.

Ondanks het steeds vaker voorkomen van basaalcelcarcinoom op jongere leeftijden, blijft de grootste groep patiënten die we hiermee zien de oudere patiënt (de mediane leeftijd ten tijde van diagnose in Nederland ligt momenteel rond de 70 jaar) en met de voortdurende vergrijzing zal het aantal oudere patiënten met basaalcelcarcinoom in onze spreekkamer de komende decennia alleen maar blijven stijgen. [1,2]

Op dit moment worden verreweg de meeste basaalcelcarcinomen bij oudere patiënten behandeld. [3,4] De vraag die we onszelf wellicht in toenemende mate moeten stellen is: welk deel van deze patiënten heeft er baat bij behandeling van een basaalcelcarcinoom en bij welke patiënten doen we er wellicht goed aan om af te zien van behandeling? Binnen de oncologie in bredere zin is hier de afgelopen decennia in toenemende mate aandacht voor gekomen en wordt het afzien van behandeling en het voeren van een *watchful waiting* of *active surveillance* beleid steeds vaker toegepast. [5-8] Ook voor patiënten met een basaalcelcarcinoom worden deze opties steeds vaker geopperd. [9-12] Met de term *active surveillance* (actief observeren) wordt meestal periodieke controle bedoeld, waarbij bijvoorbeeld in het geval van prostaatcarci-

noom ook de PSA-waarde in het bloed wordt vervolgd en in sommige gevallen ook periodieke beeldvorming zal plaatsvinden. Met *watchful waiting* (waakzaam wachten) wordt doorgaans een minder intensief controleschema bedoeld, waarbij de focus met name ligt op klinische niet-invasieve follow-up en het ontstaan of verandering van symptomen/kliniek. [9-13] Voor het basaalcelcarcinoom, waarbij klinische follow-up doorgaans goed mogelijk is, lijkt het onderscheid tussen deze twee termen minder van belang.

Hoewel we veelal het indolente beloop aan onze patiënten benadrukken, kennen we uiteraard ook situaties waar basaalcelcarcinomen op termijn toch aanzienlijke klachten kunnen veroorzaken en behandeling uitdagend kan zijn. Een gedegen en weloverwogen behandelafweging is dus belangrijk: wanneer loont behandeling naar verwachting en wanneer niet? Het *time-to-benefit* principe speelt hierbij een centrale rol: hoeveel tijd is er nodig om een patiënt (gezondheids)voordeel te laten ervaren van een interventie? Dit principe is afkomstig uit de preventieve geneeskunde (onder andere bij het gebruik van statines), maar kan bijvoorbeeld ook goed toegepast worden bij laag-indolente vormen van kanker. [14] Binnen dit



Figuur 1.

Dermatoloog, Radboudumc Nijmegen

principe zijn er een aantal uitgangsvragen van belang, zoals ook weergegeven in figuur 1: (1) wat is het natuurlijk beloop van een aandoening? (2) wat is de levensverwachting van een patiënt? (3) wat 'kost' een interventie de patiënt wanneer? (bijvoorbeeld qua ervaren belasting, complicaties et cetera) (4) wat levert een interventie de patiënt wanneer op?

Tijdens mijn presentatie op de SNNDV zullen deze vragen de revue passeren en zal er besproken worden wat hier wel en niet over bekend is. Voor meer informatie hierover verwijs ik ook graag naar een recent overzichtsartikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. [12]

SAMENVATTING

Er is in toenemende mate aandacht voor de optie 'actief observeren' (*active surveillance*) bij patiënten met een basaalcelcarcinoom, in het bijzonder bij patiënten op hoge leeftijd waarbij ingeschat wordt dat zij geen gezondheidsvoordeel van behandeling zullen ervaren. Het maken van een gedegen *time-to-benefit* afweging is hierbij belangrijk. De aspecten die hierbij meegenomen dienen te worden, worden hier beschreven.

TREFWOORDEN

Basaalcelcarcinoom - actief observeren – huidkanker - kwetsbare ouderen

Wanneer na zorgvuldige afweging besloten wordt tot actief observeren van een basaalcelcarcinoom, is de vervolgvraag hoe dit zo optimaal mogelijk plaats te laten vinden. Hoe vaak is het nodig herevaluatie te plannen en via welke zorgverlener kan dit het beste plaatsvinden? In hoeverre is een patiënt zelf in staat het basaalcelcarcinoom te vervolgen? Bestaat er hierbij een rol voor moderne technieken en telezorg? Hierbij dienen de logistieke grenzen van ons zorgsysteem en kosten uiteraard ook meegewogen te worden. Ook deze zaken zullen tijdens de SNNDV-presentatie aan bod komen.

SUMMARY

There is more and more attention for the option of 'active surveillance' in patients with basal cell carcinoma, especially in older adults in which it is estimated that they may not live long enough to experience benefit(s) from treatment. Therefore, performing a proper time-to-benefit analysis is key. The aspects which should be taken into account are discussed.

KEYWORDS

basal cell carcinoma - active surveillance - skin cancer – frailty - older adults

LITERATUUR

1. Huidkanker in Nederland. Cijfers uit 30 jaar Nederlandse Kankerregistratie. Integraal Kankercentrum Nederland, Utrecht 2020.
2. Nationaal actieplan huidkanker. Stuurgroep Huidkankerzorg Nederland, Utrecht 2021.
3. Wakkee M, van Egmond S, Louwman M, et al. Opportunities for improving the efficiency of keratinocyte carcinoma care in primary and specialist care: Results from population-based Dutch cohort studies. *Eur J Cancer*. 2019;117:32-40. doi:10.1016/j.ejca.2019.05.010. Medline
4. Lubeek SFK, Michielsens CAJ, Borgonjen RJ, Bronkhorst EM, van de Kerkhof PCM, Gerritsen MP. Impact of high age and comorbidity on management decisions and adherence to guidelines in patients with keratinocyte skin cancer. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:825-9. doi:10.2340/00015555-2670. Medline
5. Enikeev D, Morozov A, Taratkin M, et al. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer: systematic review and meta-analysis of current protocols and outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Dec;18(6):e739-e753. doi: 10.1016/j.clgc.2020.05.008. Epub 2020 May 22.
6. Petrelli F, Giannatempo P, Maccagnano C, Contieri R, Hurle R. Active surveillance for non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and pooled-analysis. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;27:100369. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100369. Epub 2021 Apr 3.
7. Klatté T, Berni A, Serni S, Campi R. Intermediate- and long-term oncological outcomes of active surveillance for localized renal masses: a systematic review and quantitative analysis. *BJU Int*. 2021 Aug;128(2):131-143. doi: 10.1111/bju.15435. Epub 2021 May 31.
8. Patrone R, Velotti N, Masone S, et al. Management of low-risk thyroid cancers: is active surveillance a valid option? A systematic review of the literature. *J Clin Med*. 2021 Aug 13;10(16):3569. doi: 10.3390/jcm10163569.
9. Linos E, Chren MM. Active surveillance as a management option for low-risk basal cell carcinoma. *JAMA Intern Med*. 2021 Aug 1;181(8):1032-1033. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2643.
10. Van Winden MEC, Hetterschijt CRM, Bronkhorst EM, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ, Lubeek SFK. Evaluation of watchful waiting and tumor behavior in patients with basal cell carcinoma: An observational cohort study of 280 basal cell carcinomas in 89 patients. *JAMA Dermatol*. 2021 Oct 1;157(10):1174-1181. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3020.
11. Van Coile L, Verhaeghe E, Ongenae K, Brochee L, Hoorens I. Basal cell carcinoma in older adults: how to decide when active surveillance or watchful waiting is appropriate? *Br J Dermatol*. 2022 Aug;187(2):244-245. doi: 10.1111/bjd.21056. Epub 2022 May 10.
12. Lubeek SFK, Schers HJ, Schoon Y, Kelleners-Smeets NWJ. Overtreatment of patients with basal cell carcinoma: active surveillance should be considered more often. Article in Dutch. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2022 May 31;166:D6630.
13. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*. 2008 Jul;102(1):10-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07585.x. Epub 2008 Apr 14.
14. Lee SJ, Leipzig RM, Walter LC. Incorporating lag time to benefit into prevention decisions for older adults. *JAMA*. 2013 Dec 25;310(24):2609.

CORRESPONDENTIEADRES

Satish Lubeek
E-mail: satish.lubeek@radboudumc.nl



Immunotherapie bij melanoom: voor wie en wanneer?

I. Deleu¹, M. Rasschaert^{2,3}, V. Kruse^{1,2,3,4}

De ontwikkeling van immuun checkpoint inhibitoren, vooral de anti-CTLA4 en antiPD1-antilichamen, heeft een revolutie teweeggebracht in de behandeling van verschillende soorten kanker, inclusief melanoom. Typerend voor checkpoint-inhibitie is een langdurige respons en blijvende ziektecontrole. Met de combinatie nivolumab (anti-PD1-antilichaam)/ipilimumab (anti-CTLA4-antilichaam) ziet men een superieur effect op vlak van respons en overleving vergeleken met ipilimumab monotherapie, maar ook meer toxiciteit. Om die reden dienen patiënten die met een combinatietherapie zullen starten, nauwkeurig geselecteerd worden.

Langdurige respons en tumorregressie zijn mogelijk in bijna 50% van de patiënten met een gevorderd melanoom. [1] Ook in de adjuvante setting is er een duidelijke meerwaarde van een behandeling met checkpoint-inhibitie, voor zowel gereceerd stadium III en IV-ziekte, maar ook voor dikkere primaire melanomen zonder klier aantasting (stadium IIb/IIc). [1,2] In de context van melanoom zijn er 3 checkpoint-inhibitoren beschikbaar: ipilimumab, gericht tegen het cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd-antigeen-4 (CTLA-4), en nivolumab en pembrolizumab, gericht tegen het programmed death 1 (PD-1)-eiwit. CTLA4 en PD1 zijn zogenaamde checkpoints die het immuunrespons kunnen afremmen. Door checkpoint-blokke wordt de rem op de T-cel losgelaten en ontstaat er een antitumorale immuunrespons. [1] De combinatie van ipilimumab en nivolumab heeft een synergistisch effect: een grotere kans op respons, maar ook meer risico op toxiciteit. Typerend voor checkpoint-inhibitie is een langdurige respons en blijvende ziektecontrole, ook na stop therapie.

GEMETASTASEERDE ZIEKTE

De eerste checkpoint inhibitor goedgekeurd voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom was ipilimumab (Yervoy®, BMS). Op heden heeft ipilimumab nog steeds een plaats in de behandeling van gemetastaseerd melanoom, maar eerder in een latere fase van de ziekte gezien de beschikbaarheid van nieuwere geneesmiddelen, met name de anti-PD1 antilichamen nivolumab (Opdivo® BMS) en pembrolizumab (Keytruda® MSD). Ipilimumab kan ook worden voorgeschreven in combinatie met nivolumab. Zowel nivolumab als pembrolizumab heeft vergeleken met ipilimumab een numeriek superieur effect, met een 1-jaar overleving van 43% voor pembrolizumab en 44% voor nivolumab en slechts 26% voor ipilimumab. [3,4] De combinatie ipilimumab-nivolumab geeft een hogere res-

pons ratio en een grotere afname in de grootte van de metastasen dan elk antilichaam apart. Voor ipilimumab/nivolumab is er een 5-jaars overleving van 52%, voor nivolumab 44% en voor ipilimumab 26%. De combinatie ipilimumab/nivolumab veroorzaakt het meeste toxiciteit, terwijl de anti-PD1-antilichamen nivolumab/pembrolizumab in het algemeen het beste verdagen worden (figuur 1). [4]

Therapeutische strategie

Bij diagnose van een gevorderd melanoom dient de BRAF-mutatie bepaald te worden. Deze mutatie, aanwezig bij ongeveer 40%, is predictief voor een respons op doelgerichte therapie met BRAF-MEK-inhibitie. [1] Bij patiënten met een bewezen BRAF-mutatie kan er gekozen worden tussen doelgerichte therapie en immunotherapie. Bij patiënten zonder BRAF-mutatie zal de standaardbehandeling gebaseerd zijn op checkpoint-inhibitie. Vaak zal er in eerste lijn gekozen worden voor behandeling met nivolumab of pembrolizumab in monotherapie of de combinatie ipilimumab-nivolumab omwille van de kans op een langdurige respons. Tot op heden zijn er geen biomarkers, die de kans op een therapierespons kunnen voorspellen, en wordt de therapeutische keuze vooral gebaseerd op klinische factoren, zoals LDH, ziektebelasting en de BRAF-mutatie status. Omwille van het verhoogde risico op toxiciteit is het cruciaal te kunnen inschatten welke patiënten die nood hebben aan combinatietherapie en vooral bij patiënten met meerdere ongunstige risicofactoren zal men eerder de voorkeur geven aan ipilimumab/nivolumab. [1]

Ook bij patiënten met een bewezen BRAF-mutatie zal er in de eerste lijn vaak gekozen worden checkpoint-inhibitie, tenzij een snelle ziekterespons nodig is, bijvoorbeeld symptomatische patiënten met een veel metastasen. Deze strategie wordt ondersteund door data van de DREAMseq studie, waarin

¹ Medisch oncoloog, VITAZ, Sint Niklaas

² Medisch oncoloog, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

³ Gastprofessor Universiteit Antwerpen

⁴ Gastprofessor Universiteit Gent, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen

Figuur 1a.

Adjuvante setting			
	Nivolumab (na resectie stadium III-IV)	Pembrolizumab (na resectie stadium III)	Pembrolizumab (na resectie stadium IIb-IIc)
Alle graden (%)	85	78	80
Graad 3-4 (%)	14	7	16

Figuur 1b.

Gemetastaseerde setting				
	Ipilimumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Ipilimumab/ nivolumab
Alle graden	96	86	86	96
Graad 3-4	28	22	17	59

Figuur 1. Bijwerkingen gerelateerd aan behandeling met checkpoint-inhibitie (terugbetaalde geneesmiddelen bij stadium IIb/IIc, III en IV melanoom) [9, 10, 15]

twee therapeutische sequenties onderzocht werden. Arm 1 kreeg inductietherapie met 4 cycli ipilimumab/nivolumab gevolgd door nivolumab monotherapie en bij progressieve ziekte switch naar dabrafenib/trametinib. Arm B kreeg initieel dabrafenib/trametinib en bij ziekteprogressie inductietherapie met 4 cycli ipilimumab/nivolumab, gevolgd door nivolumab in onderhoud. Initieel was de kans op respons vergelijkbaar (46% voor groep A [ipilimumab/nivolumab] versus 43% voor groep B [dabrafenib/trametinib]). In tweede lijn werd er een betere respons gezien bij patiënten in groep A versus groep B (48% versus 30%). Op 1 jaar was er een overlevingsverschil van 20% (arm A: 2 jaar OS van 72% versus 52% voor arm B; $p = 0,0095$). [5]

Hersenmetastasen

Bij patiënten met asymptomatische hersenmetastasen is er een overtuigend voordeel van combinatietherapie met ipilimumab/nivolumab. Dit wordt ondersteund door data van de Checkmate 204-studie, waarin de kans op respons met ipilimumab/nivolumab onderzocht werd bij patiënten met zowel asymptomatische als symptomatische hersenmetastasen. Bij patiënten met asymptomatische hersenmetastasen zag men een 36-maand overleving van 71,9% versus 36,6% voor patiënten met symptomatische hersenmetastasen. [6] Wanneer de kans op respons met de combinatie ipilimumab/nivolumab vergeleken wordt met nivolumab monotherapie, is er een grotere kans op respons met de combinatie dan met nivolumab monotherapie (46% versus 20%). Ook qua overall survival op 6 maanden is ipilimumab/nivolumab superieur aan nivolumab monotherapie (78% versus 68%). [6,7]

Therapieduur

Het bepalen van de therapieduur is een uitdaging in de klinische praktijk. In de eerste studies werd de behandeling doorgegeven tot ziekteprogressie of toxiciteit, maar nieuwere data tonen aan dat een therapiestop veilig is bij patiënten met een goede respons. [1,4] In de Checkmate 067 studie waren 74% de patiënten in de ipilimumab/nivolumab groep die na 5 jaar nog in leven waren, vrij van therapie, vergeleken met 58% in de nivolumab-groep. [4]

Langdurige responsen komen vaker voor bij patiënten die op PET/CT een complete metabole respons vertonen en opvolging met PET/CT heeft in die optiek een klinische meerwaarde.

ADJUVANTE SETTING

In de adjuvante setting hebben checkpoint inhibitoren eveneens een overtuigend therapeutisch voordeel aangetoond. Eerst werd ipilimumab bestudeerd in deze context. Men zag een duidelijke verbetering in recidief-vrije en globale overleving, maar het gebruik werd beperkt door een uitgesproken toxiciteit. [8] Op heden behoort nivolumab gedurende 1 jaar tot de standaardbehandeling als adjuvante therapie bij patiënten met een geresecteerd stadium III of IV-melanoom, terwijl pembrolizumab een bewezen voordeel heeft bij patiënten met een geresecteerd stadium III melanoom. [9,10] De 1 jaar recidief vrije overleving is 70% voor nivolumab en 74% voor pembrolizumab en de toxiciteit is aanvaardbaar. Bij patiënten met stadium III of geresecteerd stadium IV-ziekte is een adjuvante behandeling met dabrafenib/trametinib een waardevol alternatief indien een BRAF-mutatie werd bewezen. [11] Het voordeel van dabrafenib/trametinib vergeleken met checkpoint inhibitie is een lager risico op blijvende toxiciteit.

Ook bij patiënten zonder klieraantasting is er een voordeel met pembrolizumab adjuvant met betrekking tot de recidief-vrije-overleving. Bij patiënten met een pT3b, pT4a en pT4b melanoom, behandeld met pembrolizumab gedurende 1 jaar, is de recidief-vrije overleving op 24 maanden 89,1% versus 75,6% voor placebo. Het bijwerkingsprofiel in de adjuvante setting is vergelijkbaar met de toxiciteit gerelateerd aan de behandeling van gemetastaseerde patiënten. [2]

Een therapeutische uitdaging zijn patiënten die hervallen kort na initiatie van een adjuvante therapie met anti-PD1. Volgens retrospectieve gegevens ontwikkelde 56% van de patiënten die een resectie onderging opnieuw een recidief, en 67% van deze patiënten ontwikkelden stadium IV-ziekte. Bij patiënten die met stadium IV-ziekte hervallen, is het continueren van anti-PD1 monotherapie niet werkzaam en geniet een systemische behandeling met ipilimumab/anti-PD1 of de combinatie BRAF/MEK-inhibitie de voorkeur. [12]

TOXICITEIT

Het is een gekend fenomeen dat checkpoint inhibitoren aanleiding kunnen geven tot unieke bijwerkingen: de zogenaamde 'immune-related adverse events' (irAE's). Typische bijwerkingen zijn rash, vitiligo, colitis, pneumonitis, hepatitis, thyroiditis, en hypophysitis. Deze bijwerkingen verschillen in graad en ernst; niettemin is snelle diagnose en interventie van groot belang. Zoals boven aangehaald geven de anti-PD1-antilichamen minder uitgesproken toxiciteit en een betere respons, terwijl de combinatie anti-PD1/anti-CTLA4 nog meer toxiciteit veroorzaakt (figuur 1). Immuungerelateerde bijwerkingen worden behandeld met corticosteroiden en slechts bij patiënten die corticoid-refractair zijn, worden krachtigere immunosuppressiva voorgeschreven (bijvoorbeeld infliximab in geval van een persisterende immuun-gerelateerde corticoid-refractaire colitis). [13]

NIEUWE CHECKPOINT-INHIBITOREN

Er zijn verschillende checkpoint-inhibitoren in ontwikkeling voor de behandeling van melanoom. Een van de meest belovende is het anti-LAG3-antilichaam relatlimab. LAG3 is een immuun checkpoint dat vaak samen met PD1 tot expressie komt. Anti-PD1 en anti-LAG hebben een synergis-

tisch effect en volgens de data van de RELATIVITY-047 studie is er op 12 maanden een superieure PFS (progressie vrije overleving) te weerhouden met relatlimab/nivolumab versus nivolumab monotherapie (47,7% versus 36%). Het voordeel van de combinatie anti-LAG3 en anti-PD1 is ongeacht de expressie van LAG3 en PD1. Ook deze combinatie geeft meer toxiciteit dan anti-PD1 in monotherapie, ook al is de graad van toxiciteit minder dan de combinatie anti-CTLA4-anti-PD1 (graad 3-5 toxiciteit: 55% voor anti-CTLA4/anti-PD1, 10-16% voor anti-PD1 monotherapie en 19% voor anti-PD1/anti-LAG3). [14]

CONCLUSIE

De ontwikkeling van checkpoint-inhibitoren heeft aanleiding gegeven tot een spectaculaire vooruitgang in de behandeling van melanoom. Er zijn patiënten die een langdurige respons vertonen na checkpoint-inhibitie en die therapievrij kunnen zijn voor jaren. Helaas zijn er ook patiënten die geen winst hebben van een behandeling met immuuntherapie of patiënten die snel hervallen. Voor deze patiënten zijn nieuwe geneesmiddelen of nieuwe combinaties noodzakelijk om hun overleving te verbeteren. Translationeel en klinisch onderzoek is in die optiek cruciaal.

SAMENVATTING

De ontwikkeling van immuun checkpoint inhibitoren heeft een revolutie teweeggebracht in de behandeling van verschillende soorten kanker, inclusief melanoom. Typisch voor checkpoint-inhibitie is een langdurige respons en blijvende ziektecontrole. Met de combinatie nivolumab (anti-PD1-antilichaam)/ipilimumab (anti-CTLA4-antilichaam) ziet men een superieur effect op vlak van respons en overleving vergeleken met ipilimumab monotherapie, maar ook meer toxiciteit. Om die reden dienen patiënten die met een combinatietherapie zullen starten, nauwkeurig geselecteerd worden. In monotherapie zijn de anti-PD1-antilichamen nivolumab en pembrolizumab superieur aan ipilimumab. Vaak worden anti-PD1 voorgeschreven in eerste lijn, ook bij patiënten met een bewezen BRAF-mutatie, tenzij er meerdere prognostisch ongunstige factoren aanwezig zijn (verhoogd LDH, hersenmetastasen). Ook in de adjuvante setting is er een duidelijke meerwaarde van een adjuvante behandeling met checkpoint-inhibitie, voor geresecteerd stadium III en IV-ziekte, maar eveneens voor dikkere primaire melanomen zonder klier aantasting (stadium IIb/IIc). Zowel in de gemetastaseerde als in de adjuvante setting is er een risico op immuun-gerelateerde-toxiciteit.

TREFWOORDEN

gemetastaseerd melanoom - adjuvante therapie - checkpoint-inhibitie - sequentie - hersenmetastasen

SUMMARY

The development of immune checkpoint inhibitors has revolutionized the treatment of several cancers, including melanoma. Typical of checkpoint inhibition is a prolonged response and permanent disease control. The combination of nivolumab (anti-PD1-antibody)/ipilimumab (anti-CTLA4-antibody) shows a superior effect compared to ipilimumab monotherapy, but also more toxicity. For this reason, patients who will start a combination therapy should be carefully selected. In monotherapy, the anti-PD1 antibodies nivolumab and pembrolizumab are superior to ipilimumab. Anti-PD1 is often prescribed in the 1st line setting, even in patients with a proven BRAF mutation, except for patients with several unfavorable prognostic factors present (increased LDH, brain metastases). In the adjuvant setting there is also an added value of adjuvant treatment with checkpoint inhibition, for resected stage III and IV disease and for thicker primary melanomas without lymph node involvement (stage IIb/IIc). There is a risk of immune-related toxicity in both the metastatic and adjuvant setting.

KEYWORDS

metastasized melanoma - adjuvant therapy - checkpoint inhibition - brain metastases

LITERATUUR

1. Carlini MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):1002-1014. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01206-X.PMID: 34509219.
2. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1. Epub 2022 Apr 1.PMID: 35367007 *Clinical Trial*.
3. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1239-51.
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381:1535-46.
5. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. DREAMseq: A phase III trial-ECOG-ACRIN EA6134. *ASCO Plenary Series. Abstract 356154. Presented November 16, 2021.*
6. Tawbi H, Forsyth P, Hodi S, Algazi A, Hamid O, et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1692-1704. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00545-3. Epub 2021 Nov 10.
7. Long G, Atkinson V, Lo Sn Shahneen S, Guminski A, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):672-681.vdoi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.Epub 2018 Mar 27.
8. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl Med*. 2016;375:1845-55.
9. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas H, Arance A, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030.Epub 2017 Sep 10.
10. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert C.N *Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357. Epub 2018 Apr 15.PMID: 29658430.
11. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539. Epub 2017 Sep 10.PMID: 28891408.
12. Owen CN, Shoushtari AN, Chauhan D, Palmieri DJ, Lee B, Rohaan MW, et al. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy. *Ann Oncol*. 2020 Aug;31(8):1075-1082. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.471. Epub 2020 May 6.PMID: 32387454 .
13. Champiat, Lambotte O, Barreau E et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):559-74. doi: 10.1093/annonc/mdv623. Epub 2015 Dec 28.
14. Tawbi H, Schadendorf D, Lipson E, Ascierto P, Matamala L, et al. Relatlimab and Nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *Engl J Med* . 2022 Jan 6;386(1):24-34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970.
15. Hodi F, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Clinical Trial Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1480-1492.

CORRESPONDENTIEADRES

Vibeke Kruse

E-mail: vibeke.kruse@vitaz.be



Dermatologische bijwerkingen van 'targeted'- en immunotherapie: 2022 UPDATE

Y.S. Elshot

SAMENVATTING

De eerste historische casusbeschrijving van kanker betreft de chirurgische behandeling van een borstkanker patiënte uit 3000 voor christus. Tot eind 19e eeuw was chirurgie de enige beschikbare behandeling voor tumoren, waarna röntgenstraling aan het behandelarsenaal toegevoegd werd. De publicatie van de resultaten van stikstofmosterdverbindingen als chemotherapeuticum in 1946 was het startschot van de moderne oncologie. Met de toegenomen kennis in de immunologie en cel- en moleculaire biologie, werden eind jaren '90 de doelgerichte therapieën goedgekeurd: de monoklonale antilichamen Trastuzumab en Rituximab. Ondanks dat kankerpatiënten al regelmatig te maken kregen met dermatologische bijwerkingen, is de incidentie en klinische variatie hiervan significant toegenomen sinds het gebruik van proteïne kinase inhibitors en immunotherapie in de vorm van checkpoint inhibitors. [1] Wegens de exponentiele groei aan nieuwe antikankerbehandelingen is er voor deze editie van de SNNDV gekozen het bijwerkingenoverzicht uit 2019 te updaten naar 2022. Tijdens de SNNDV wordt een selectie hiervan gepresenteerd. [2]

TREFWOORDEN

doelgerichte therapie – immunotherapie – toxiciteit - bijwerkingen

SUMMARY

The first historical case description of cancer concerns the surgical treatment of a breast cancer patient from 3000 BC. Until the end of the 19th century, surgery was the only available treatment for tumors, after which X-rays were added to the treatment arsenal. The publication of the results of nitrogen mustard compounds as chemotherapeutic agents in 1946 marked the start of modern oncology. With the increased knowledge in immunology and cell and molecular biology, targeted therapies were approved in the late 1990s: the monoclonal antibodies Trastuzumab and Rituximab. Although cancer patients up to this point regularly experienced dermatological side effects, the incidence and clinical variation have increased significantly since the use of protein kinase inhibitors and immunotherapy in the form of checkpoint inhibitors. [1] Due to the exponential growth of new anticancer treatments, a 2022 update is provided of the side effects overview from 2019. A selection of these will be presented during the SNNDV. [2]

KEYWORDS

targeted therapy - immune checkpoint inhibitors – toxicity-adverse events

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

Tabel 1. Mucocutane bijwerkingen van 'targeted' therapieën.

Klinisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
Acantholytische dermatitis	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Cetuximab	EGFR
Alopecia n.n.o.	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib	EGFR
	Cetuximab, panatinumab	
	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, Ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFR
	Vismodegib	SMO
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Ulixertinib	ERK1/2
	Debio, derazatinib, erdafitinib, futibatib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR
Axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagene autoleucel	CAR	

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC; tevens afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek

Klinisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
Bacteriële huidinfecties	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
Bulleuze dermatitis n.n.o.	Enfortumab vedotin	Nectin-4
	Axicabtagene ciloleucl, tisagenlecleucl, brexucabtagene autoleucl	CAR
Calcinosis/ caliphylaxis cutis	Debio, derazanitinib, erdafitinib, futibatinib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR
Depigmentatie/ hypopigmentatie	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT
Fotosensitiviteit	Vemurafenib (dabrafenib, encorafenib)	BRAF
	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET
	Ulixertinib	ERK1/2
	Mogalizumab	CCR4
	Alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, lorlatinib	ALK
	Rucaparib	PRARP
Granulomateuze dermatitis	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
Hand-voet huidreactie	Axitinib, erlotinib	EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib	VEGFR
	Debio, derazanitinib, erdafitinib, futibatinib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR
Hand-voet syndroom	Brentuximab	CD30, MMAE (cytostaticum)
Hemostase, verstoorde	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
Hyperpigmentatie/ repigmentatie	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT
	Bevacizumab, pazopanib, ranibizumab	VEGFR
	Vandatinib	VEGFR, EGFR, RET
Hypertrichose	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Vandatinib	VEGFR, EGFR, RET
Keratos pilaris (gegeneraliseerd)	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, c-KIT, RET
	Nilotinib, dasatinib	BCR-ABL
Lingua geographica	Imatinib, dasatinib, nilotinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, KIT, PEGFR
Melanocyt proliferatiell	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, c-KIT, RET
Neutrofiele dermatosen	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
Onycholysis	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Selumetinib, trametinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Debio, derazanitinib, erdafitinib, futibatinib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR
	Selumetinib, trametinib	MEK
OvergevoeligheidssyndroomIV	Selpercatinib	RET
Panniculitis	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
Papulopustuleus	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFRV
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Ulixertinib	ERK1/2
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
Paradoxe psoriasisiforme reactie	Bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib	VEGFR
	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Imatinib, nilotinib	BCR-ABL
	Idelalisib	PI3Kδ
	Gilteritinib	FLT3

Klinisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
ParonychiaVI	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Debio, derazanitinib, erdafitinib, futibatnib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR
Pemphigus paraneoplasticaVII	Rituximab, obinutuzumab, ofotumumab	CD20
(Periorbitaal) oedeem	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT, PEGFR
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Vandatinib	VEGFR, EGFR, RET
Prikplaatsreactie	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
PRP-like	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Idelalisib	PI3Kδ
Pruritus	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Enfortumab vedotin	Nectin-4
	Alpelisib	PI3K
	Ulixertinib	ERK1/2
	Axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagene autoleucel	CAR
Purpura, (niet)palpabel	Ibrutinib	BTK
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagene autoleucel	CAR
Pyoderma gangrenosum	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT, PEGFR
Radiosensibilisatie	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
'Rash'		
Eczemateus	Dasatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR, SRC, EPH
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Idelalisib	PI3Kδ
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagene autoleucel	CAR
Lichenoid (inc. mucosaal)	Rituximab, obinutuzumab, ofotumumab	CD20
	Imatinib, dasatinib, nilotinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Mogalizumab	CCR4
	Crizotinib	ALK, MET, ROS1
Maculopapuleus	Vemurafenib, dabrafenib	BRAF
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFR
	Vismodegib	SMO
	Brentuximab	CD30, MMAE (cytostaticum)
	Alemtuzumab	CD52
	Alpelisib	PI3Kα
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTKVIII
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Enfortumab vedotin	Nectin-4
	Ulixertinib	ERK1/2
	Avapritinib	PDGFRA/ KIT
	Mogalizumab	CCR4
	Axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagene autoleucel	CAR

Klinisch beeld	Medicament	Target (gemeenschappelijk)
Noduli/nodi	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Pityriasiform	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
Psoriasiform	Imatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Mogalizumab	CCR4
Urticarieel	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Scrotale/ perianale dermatitis	Sunitinib, vandetanib, sorafenib, pazopanib	VEGFR
SDRIFE	Enfortumab vedotin	Nectin-4
Seborrhoïsche dermatitis	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, c-KIT, RET
	Sunitinib, pazopanib	VEGFR, c-KIT, PEGFR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
Squamoproliferatieve neoplasieënIX	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Sorafenib	RAF, VEGFR, PDGFR, FLT3, c-KIT, RET
Stomatitis	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib	VEGFRX
	Alpelisib	PI3K α
	Idelalisib	PI3K δ
	Enfortumab vedotin	Nectin-4
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Debio, derazanitinib, erdafitinib, futibatnib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR
Subunguale hemorragie	Sorafenib, sunitinib	VEGFR
Trichomegalie/ trichiasis	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
Tumorale melanosis	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
Urticaria	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
Urticariële vasculitis	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
Varicella-Zoster reactivatie	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
Vasculitis	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Proteasomen
	Avapritinib	PDGFRR/ KIT
Wondgenezing, verstoorde	Everolimus	mTOR
	Bevacizumab, pazopanib, ranibizumab	VEGFR
Xerosis cutis	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, osimertinib Cetuximab, panatinumab	EGFR
	Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib	BRAF
	Selumetinib, trametinib, cobimetinib	MEK
	Everolimus, temsirolimus	mTOR
	Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR
	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, axitinib, bevacizumab	VEGFR
	Vismodegib	SMO
	Apalutamide	Niet-steroid anti-androgeen
	Ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib	BTK
	Alpelisib	PI3K α
	Ulixertinib	ERK1/2
	Debio, derazanitinib, erdafitinib, futibatnib, infigratinib, pemigatinib, rogaratinib	FGFR

- I: Bruin tot grijze, maar ook (reversibele) gele verkleuring t.g.v. metabolietvorming
 II: Blauw-grijze hyerpigmentatie, inclusief mucosaal
 III: Toegenomen pigmentatie, eruptieve naevi
 IV: Maculopapuleus exantheem met systemische klachten
 V: Pruritus/branderigheid, secundaire impetiginisatie

- VI: Primair inflammatoir met secundaire impetiginisatie/ granuloma pyogenicum
 VII: Directe immunofluorescentie negatief
 VIII: Vaak in associatie met purpura
 IX: Benigne hyperkeratotische neoplasieën, keratoacanthoom, plaveiselcarcinoom
 X: Inclusief mucosale hemorragie

CAR: chimeric antigen receptor (targets: CD19/22/30/133, EGFR); EEM: erythema exudativum multiforme PRP: pityriasis rubra pilaris; SDRIFE: symmetrical drug-related intertriginous and flexural erythema

Tabel 2. Overzicht van mucocutane bijwerkingen van immuuncheckpoint remmers

Anti-CTLA-4	Anti-PD-1/PD-L1
<ul style="list-style-type: none"> • CD30+ lymfomatoïde reacties • Neutrofiele dermatosen <ul style="list-style-type: none"> • Syndroom van Sweet • Pyoderma gangrenosum • Subcorneale pustuleuze dermatose 	<ul style="list-style-type: none"> • EEM-like • Immunobulleus (o.a. bulleus pemfigoïd; cave prodromale pruritus) • Lichen planus-like • Lupus-like spectrum • 'Rash' (eczemateus, lichenoid, psoriasiform) • Slijmvliespemfigoïd • Urticaria
<ul style="list-style-type: none"> • Vroeg/aspecifiek: maculopapuleus exantheem, pruritus, fotosensitiviteit • Exacerbatie pre-existente auto-immuun dermatosen • Acantholytische dermatitis (Grover-like), alopecia areata, dermatomyositis-like, eosinofiele fasciitis, granulomateuze dermatitis (sarcoïd-like), panniculitis (erythema nodosum-like), psoriasis (arthropathica), recall dermatitis, rosacea-like, sarcoïdose-like, sclerodermoid-like, rosacea-like, vasculitis, verhoogd cutaan infectierisico, xerostomie • Vitiligo-like depigmentatie, poliosis, regressie van naevi, tumorale melanose 	
Anti-CTLA-4: Ipilimumab Anti-PD-1: Pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, dostarlimab Anti-PD-L1: Atezolizumab, avelumab, durvalumab	

Tabel 3. 'Serious adverse events'

Klinisch beeld	Medicament
AGEP	Ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, dostarlimab, imatinib, gefetinib, sorafenib, vemurafenib
DRESS	Gefetinib, imatinib, bortezomib, vemurafenib, ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, dostarlimab, alpelisib
Erythrodermie	Nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, imatinib, enfortumab vedotin, alpelisib
SJS/ TEN	Afatinib, cetuximab, panitumumab, erlotinib, regorafenib, sorafenib, gefetinib, imatinib, vemurafenib, bortezomab, rituximab, brentuximab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, apalutamide, enfortumab vedotin, alpelisib, mogalizumab
AGEP: acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis; DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; SJS: Stevens-Johnson syndroom; TEN: toxisch epidermale necrolyse	

CORRESPONDENTIEADRES

Yannick Elshot

E-mail: y.elshot@amsterdamumc.nl



Epidemiologie huidkanker: leeuwendeel & duivelse dilemma's

T.E.C. Nijsten

De epidemiologische verschillen tussen België en Nederland op het vlak van huidkanker zijn beperkt. In beide landen stijgt de incidentie inclusief de bijbehorende kosten en verdringing van zorg. Mogelijk dat er lessen te leren zijn uit de verschillende gezondheidssystemen en/of dat we samen kunnen optrekken om innovaties te onderzoeken en/of hoe we de zorg inrichten voor laagrisicotumoren. Hoe dan ook zal de toename van huidkanker ons dwingen om de toekomst met een open en kritische blik te bekijken.

DE 'HARDE' CIJFERS

In beide landen kan men stellen dat huidkanker het leeuwendeel van alle kankers vertegenwoordigt. Het is vreemd dat basaalcelcarcinoom (BCC) veelal niet wordt opgenomen in de overzichten van kanker, maar met deze erbij is meer dan de helft van de kankers afkomstig van de huid. De landelijke incidentie van huidkanker, met name voor *keratinocyte cancer* (KC), bepalen is een enorme uitdaging. De vergelijking maken tussen twee landen is quasi onmogelijk. De wijze waarop nationale en/of regionale kankerregistraties zijn opgezet verschillen wezenlijk. Dit geldt zeker voor hoog volume tumoren zoals basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (PCC). Bijkomende redenen waarom het lastig is om deze juist te registreren zijn het feit dat ze vaak meerdere keren voorkomen per patiënt, niet altijd histologisch bevestigd worden en er ook in situ of premaligne laesies van bestaan. Ook al bestaan er duidelijke geografische verschillen in de incidentie van huidkanker, kan men voorzichtig stellen dat Belgen en Nederlanders een vergelijkbaar risicoprofiel hebben. In het kader van risicofratificatie is toenemende diversiteit met betrekking tot huidskleur en zongedrag een interessante ontwikkeling die effect gaat hebben op de incidentiecijfers. Op het blote oog lijkt het erop dat er evenveel KCs zijn: circa 42.000 voor 11 miljoen Belgen en 70.000 voor 17 miljoen Nederlanders. Het lijkt er wel op dat de Nederlandse kankerregistratie (NKR) mede op basis van automatische koppeling aan het nationale pathologie database een betere en gevoeligere registratie heeft dan de huidige methodiek in de Belgische kankerregistratie (BKR). Dit geeft iets meer inzicht in bijvoorbeeld multipole tumoren en voor PCC ook informatie over follow-up van de hoog risico tumoren.

Voor melanoom incidentie is er net een vergelijkende studie gepubliceerd die naar het verschil tussen de twee landen kijkt. De aangepaste melanoom incidentie was 1,5 maal hoger in Nederland dan in België (27,7 vs 18,6/100.000/jaar). [1] Stadium IV melanomen op moment van diagnose waren dan weer iets hoger in België terwijl de 5-jaarsoverleving gevoelig hoger

was in België (27,2% vs 13,7%). De auteurs concluderen terecht dat de verschillen mogelijk te wijten zijn aan verschillen in de zorg voor huidkankerpatiënten en de gezondheidssystemen. Naast het 'gesloten' versus 'open' systeem en het aantal privépraktijken in België is er vast ook een culturele component, die zorgbehoefte en consumptie beïnvloedt en het verschil deels verklaart.

DILEMMA'S MEDE GEDREVEN DOOR VOLUME

In de lage landen is huidkanker een van de sterkst stijgende kankers. Afhankelijk van welke type huidkanker en onder welke leeftijdsgroep je kijkt, varieert de incidentietoename ergens tussen de 5 en 10%. Hoewel er cijfermatig signalen zijn dat de incidentie van melanoom of BCC lijken af te vlakken heb ik daar sterke bedenkingen bij. Een interessant artikel in de *N Engl J Med* beargumenteert op elegante wijze dat de stijgende incidentie van melanoom in de Verenigde Staten een gevolg is van overdiagnostiek. [2] Deze is gedreven door toenemend bewustzijn in de populatie, toename van diagnostiek bij artsen, veranderende histopathologische beoordeling en financiële prikkels.

In tegenstelling tot de incidentie vertegenwoordigt huidkanker slechts een beperkt deel van de totale oncologische zorgkosten, maar door de constante toename van het volume en de introductie van nieuwe geneesmiddelen voor met name melanoom, nemen de kosten exponentieel toe. Dit gaat nog verder versnellen als de immunotherapie wordt ingezet als adjuvante therapie bij stadia II en III melanomen. Het is niet alleen een kostengedreven zorg, maar ook het feit dat de huidkankerpatiënten in zowel de diagnostiek (inclusief aantal benigne tumoren), chirurgische behandeling en met name de follow-up, de toegankelijkheid van de dermatologische zorg in het nauw zal gaan drijven. Deze ontwikkelingen zetten huidkanker meer en meer op de radar van de beleidsmakers.

Als een probleem te groot wordt om op te lossen, tracht men het probleem te herdefiniëren. Een aantal jaar geleden is er een voorstel gelanceerd om het woord kanker uit de KC te

Dermatoloog en hoogleraar/afdelingshoofd Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

schrapen en het te dopen als 'indolent lesion of epithelial origin'. [3] Een slimme manoeuvre om in potentie de angst en dus zorgvraag van de patiënten te reduceren. In de diagnostiek zal kunstmatige intelligentie, bij zowel de clinici als pathologen en mogelijk leken, een steeds grotere rol gaan spelen. De grootste belofte is om huidkanker in een vroeger stadium te ontdekken, maar de echte winst valt waarschijnlijk te halen uit het terugdringen van het aantal onnodige verwijzingen naar de dermatoloog, het opvolgen van huidkankerpatiënten en het (quasi) automatiseren van de histopathologisch diagnose van de hoog volume tumoren zoals BCCs. In de behandeling en de rol van de dermatoloog daarin lijken wel duidelijke verschillen tussen Nederland en België. In Nederland heeft de dermatoloog de snijdende rol van de (plastisch) chirurg grotendeels overgenomen. Dit heeft deels te maken met verschillende vergoedingssystemen maar, naar mijn mening, zal de Belgische dermatoloog daar een inhaalslag moeten maken. In de toekomst gaat ook de discussie spelen over welke patiën-

ten met (adjuvante) immunotherapie behandeld worden. In de behandeling zal er verder meer discussie gaan ontstaan over de noodzaak om überhaupt te behandelen. Desalniettemin zal de beschikbaarheid van micrografische Mohs chirurgie in met name België toenemen en de indicaties voor immunotherapie uitbreiden naar gevorderde PCCs en BCCs. Een uitdaging voor ons vak zal zijn om wetenschappelijk aan te tonen dat het behandelen van actinische keratosen en het opvolgen van patiënten met BCCs (en PCCs en laag stadium melanomen) enige klinische waarde heeft.

CONCLUSIE

Al bij al kan men concluderen dat huidkanker letterlijk en figuurlijk in ontwikkeling is. De stijgende incidentie inclusief de bijbehorende kosten en verdringing zullen ons dwingen om met een open en kritische blik in de toekomst te kijken.

SUMMARY

From an epidemiological perspective, the differences in skin cancer between Belgium and The Netherlands are limited. In both countries the incidence is increasing steadily as well as the costs and its impact on the allocation of dermatological care. The difference in health care systems (e.g., open vs restricted access to specialized care) might provide insights in how to best deal with skin cancer epidemic. Moreover, this difference is also interesting in the assessment of innovations in skin cancer care in different models of health care. In conclusion the rising incidence of skin cancer and its direct impact on limited health care resources forces us to be open and critical about the future management of patients with suspicious skin lesions.

TREFWOORDEN

epidemiologie – basaalcelcarcinoom – melanoom – plaveiselcelcarcinoom – overdiagnose – incidentie – kankerregistratie

KEYWORDS

epidemiology - basal cell carcinoma - squamous cell carcinoma – melanoma – overdiagnosis - incidence, cancer registry - health care system

LITERATUUR

1. Reyn B, Van Eycken E, Louwman M, Henau K, Schreuder K, Brochez L, Garmyn M, Kukutsch NA. Incidence and survival of cutaneous melanoma in Belgium and the Netherlands from 2004 to 2016: striking differences and similarities of two neighbouring countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jul;35(7):1528-1535.
2. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The rapid rise in cutaneous melanoma diagnoses. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):72-79.
3. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, Nelson P, Ransohoff DF, Welch

HG, Hwang S, Berry DA, Kinzler KW, Black WC, Bissell M, Parnes H, Srivastava S. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):e234-42.

CORRESPONDENTIEADRES

Tamar Nijsten

E-mail: t.nijsten@erasmusmc.nl



Metastaserende en niet-metastaserende dikke melanomen: clinicopathologische predictors en moleculaire profilering

C. Güvenç¹, A. Antoranz², A. Szumera-Cieckiewicz^{3,4}, P.P. Teterycz⁵, P.R. Rutkowski⁵, R.V. Rawson^{6,7,8,9}, R.A. Scolyer^{6,7,8,9,10}, J.F. Thompson^{6,7,11}, J. Newton-Bishop¹², M. Stas¹³, V. Boecxstaens¹³, O. Bechter¹⁴, J. Vercauteren¹⁵, M. Garmyn¹, J. van den Oord², F.M. Bosisio²

Cutaan melanoom (CM) is de meest agressieve vorm van huidkanker en is verantwoordelijk voor 80% van alle sterfgevallen door huidkanker. [1]. De krachtigste prognostische marker in CM is de dikte, gemeten volgens Breslow, die positief correleert met het risico op uitzaaiing. [2]. Toch slaagt deze marker er niet in om de prognose te stratificeren bij patiënten met een hoge Breslow die niet metastaseert. Er is weinig bekend over meer specifieke klinische, pathologische en moleculaire predictoren van outcome in deze groep van patiënten, maar men neemt aan dat de oorzakelijke factor(en) in de melanoomcellen liggen. Onderzoek hiernaar is belangrijk omdat betere kennis van deze subgroep niet alleen leidt tot een betere stratificatie van patiënten m.b.t. prognose en therapie, maar ook dieper inzicht kan geven in de kritische klinische en moleculaire gebeurtenissen die tot metastase leiden. [3]

ACHTERGROND

Cutaan melanoom is de meest agressieve vorm van huidkanker, waarvan de wereldwijde incidentie snel toeneemt. Vroege stadia kunnen met succes worden behandeld door chirurgie, maar zodra metastasering is opgetreden, is de prognose infaust. De prognose van CM kan worden voorspeld op basis van het stadium van de patiënt en hangt af van een aantal klinisch-pathologische parameters, waaronder Breslowdikte (uitgedrukt in mm), ulceratie, mitose, leeftijd, geslacht, subtype en locatie van het primaire melanoom. Breslowdikte van het primaire melanoom is veruit de meest significante prognostische variabele. Echter, 5-10% van de dikke (≥ 2 mm) melanomen hebben een uitstekend prognose. Er is weinig

bekend over welke factoren bijdragen tot metastasering bij sommige patiënten met dikke melanomen, of omgekeerd welke factoren een rol spelen bij patiënten met dikke melanomen die nooit metastatische ziekte ontwikkelen. Bijgevolg is er enerzijds nood aan biomarkers die de huidige prognostische beoordeling voor deze patiënten kunnen verbeteren. Anderzijds kan onderzoek naar de biologie van dikke melanomen met een goede afloop, licht werpen op belangrijke processen die tumorprogressie en metastasering aansturen. Tumorprogressie en metastasering kunnen het gevolg zijn van veranderingen in de expressie van eiwitten die tumorgroei, invasie en migratie bevorderen, zoals, bijvoorbeeld, de expressie van het vasoactieve peptide Endotheline-1 of van

¹ Department of Dermatology, University Hospitals Leuven, 3000 Leuven, Belgium

² Department of Imaging and Pathology, Translational Cell and Tissue Research, University Hospitals Leuven, 3000 Leuven, Belgium

³ Department of Pathology and Laboratory Medicine, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, 02-781 Warsaw, Poland

⁴ Diagnostic Hematology Department, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, 02-776 Warsaw, Poland

⁵ Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, 02-781 Warsaw, Poland

⁶ Melanoma Institute Australia, The University of Sydney, Sydney, NSW 2000, Australia

⁷ Faculty of Medicine and Health, Sydney Medical School, The University of Sydney, Sydney, NSW 2000, Australia

⁸ Tissue Pathology and Diagnostic Oncology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW 2000, Australia.

⁹ NSW Health Pathology, Sydney, NSW 2000, Australia

¹⁰ Charles Perkins Centre, The University of Sydney, Sydney, NSW 2000, Australia

¹¹ Department of Melanoma and Surgical Oncology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW 2000, Australia

¹² Institute of Medical Research at St James's, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, UK

¹³ Department of Surgical Oncology, University Hospitals Leuven, 3000 Leuven, Belgium

¹⁴ Department of General Medical Oncology, University Hospitals Leuven, 3000 Leuven, Belgium

¹⁵ Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, Rega Institute for Medical Research, Clinical and Epidemiological Virology, Katholieke Universiteit Leuven, 3000 Leuven, Belgium

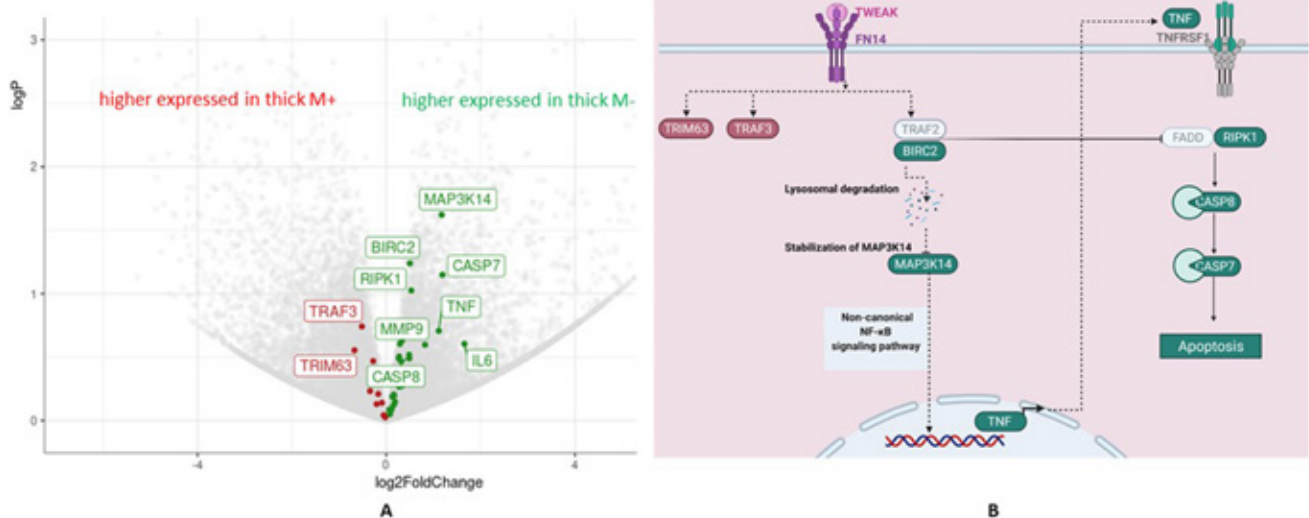
matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) door de CM-cellen. [4] Verscheidene signaaltransductieroutes zijn geïdentificeerd als belangrijke regulatoren in de progressie van CM, zoals de activering van de Ras/MAPK signaalroute door de gemuteerde BRAF of NRAS genen of wijzigingen in CCND1. Daarnaast zijn de PI3K/AKT/mTOR signaalroutes (bijvoorbeeld PTEN-verlies van functie), celcyclus regulatoren (bijv. CDKN2a, CDK4, CCND1), P53 (bijv. Tp53, MDM2), en signaalroutes betrokken bij epigenetische regulatie (bijv. ARID2a) vaak aangetast. [5]. Hoewel vele studies de rol van specifieke genen/eiwitten betrokken bij de verspreiding van CM hebben onderzocht, werd het metastaseringsproces zelf nooit bestudeerd vanuit een globaal, unbiased perspectief door middel van een bulk sequencing van het transcriptoom in plaats van zich te concentreren op de analyse van specifieke pathways. Bovendien hebben eerdere studies van genexpressie profielen (GEP) in CM geen groepen patiënten vergeleken die gematcht zijn voor alle andere prognostische kenmerken die een rol kunnen spelen bij het beïnvloeden van het metastatisch potentieel. Meer bepaald, de moleculaire verschillen die aan de basis liggen van het verschillend klinisch gedrag tussen dikke niet-metastaserende en dikke metastaserende melanomen zijn nog niet volledig opgehelderd. In het kort beoogde deze studie dus de onderliggende moleculair-genetische mechanismen te bestuderen die kunnen verklaren waarom een subset van dikke melanomen NIET metastaseert. Dit project omvatte zowel een retrospectieve analyse van klinisch-pathologische gegevens op reeds bestaande cohorten, als een moleculair-genetische studie op zowel retrospectieve databases als op een nieuwe reeks.

WAT HEBBEN WE JUIST ONDERZOCHT?

Eerst onderzochten we de bruikbaarheid van klassieke prognostische parameters in dikke melanomen om patiënten uit deze groep beter te kunnen stratificeren voor prognose en behandeling. Vervolgens hebben we voor het eerst de genexpressie profielen van dikke primaire melanomen die niet metastaseren vergeleken met een gematchte groep van dikke primaire melanomen die wel metastaseren, met als doel een gen signatuur te identificeren die geassocieerd is met niet-metastaserende melanomen.

RESULTATEN

In de afgelopen twee jaar hebben we de klinische, pathologische en moleculaire verschillen tussen niet-metastaserende en metastaserende dikke melanomen onderzocht om elementen te vinden die zouden kunnen helpen hun verschillende klinische gedrag te verklaren en inzicht te krijgen in mechanismen van metastasering in CM. Een retrospectieve analyse van de clinicopathologische gegevens van een Leuvense patiëntencohort (n=140) en follow-up van 5 jaar toonde aan dat de outcome van deze patiënten niet gecorreleerd was met één van de gekende klinische of histologische parameters. [6] Ook in de validatie database van Leeds vonden we gelijkaardige resultaten (n=141). Dit suggereert dat vanaf een bepaalde Breslowdikte, andere factoren binnen het melanoom de outcome voorspellen en dat we ons moeten verdiepen in moleculaire prognostische markers met behulp van RNA sequencing. Op basis van deze initiële data hebben we een internationaal consortium opgericht, met cohorten van patiënten uit België, Australië en Polen, via de EORTC-groep melanoomgroep, om het aantal patiënten te verhogen dat nodig is voor geavan-



Figuur 1. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) Pathway in dikke melanoma.

(A): Volcano Plot voor differentiële genexpressie: rode vakjes zijn genen met hogere expressie in metastaserende dikke melanomen (links), en groene vakjes zijn genen met hogere expressie in niet-metastaserende dikke melanomen (rechts).

(B): Apoptose module van de TWEAK pathway (Gemaakt met Biorender): Genen overgeëxprimeerd in niet-metastaserende dikke melanomen (groen) en genen overgeëxprimeerd in metastaserende dikke melanomen (rood), TWEAK/Fn14 interactie kan de degradatie van cIAPs in gang zetten en vervolgens apoptotische processen versterken via TNFR1(8, 9). De figuur 1B werd aangepast van Bhattacharjee et al. Gemaakt met Biorender.

ceerde moleculaire en next generation pathologie-analyse en om de resultaten van de moleculaire analyse te valideren. In samenwerking met het Melanoma Institute in Australië en het Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Polen voerden we differentiële genexpressie- en pathway-analyses uit (n=24) en toonden aan dat de 'TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) pathway' geüpereguleerd was in dikke niet-metastaserende melanomen. [6] Er werden ook andere pathways geïdentificeerd maar we bespreken enkel de TWEAK pathway in detail, omdat deze ons zeer specifiek lijkt en het potentieel heeft om bepaalde moleculen die in de TWEAK pathway aanwezig zijn, zoals TNF-alfa, naar de kliniek te vertalen. Geïsoleerde ledemaatperfusie is een behandelingsoptie bij melanoompatiënten met meervoudige in-transitmetastasen, waarbij gebruik wordt gemaakt van regionale chemotherapie met een combinatie van melphalan en TNF-alfa perfusie.

Onze studie bevestigde dus voor de eerste keer dat de apoptose module van de TWEAK pathway geüpereguleerd was in niet-metastaserende dikke melanomen en identificeerde een gen signatuur geassocieerd met niet-metastaserende dikke melanomen door gebruik te maken van geavanceerde moleculaire technieken. Volgens de literatuur speelt de TWEAK/Fn14 signaleringsroute een sleutelrol bij kanker. Studies ontdekten dat TWEAK:Fn14 betrokkenheid in kankercellen de invasieve activiteit positief of negatief kan reguleren, afhankelijk van de kanker cellijn. [7] Zij toonden aan dat TWEAK activering van de niet-canonieke NFκB pathway in prostaatkanker proliferatie en invasie stimuleert, terwijl het in melanoomcellen het de proliferatie en invasie remt. In het bijzonder reguleert de Fn14-TRAF-TNFR as de intracellulaire signaaltransductie die doodsignalen in tumorcellen teweegbrengt via de niet-canonieke NF-κB signaalweg. Zoals beschreven in de onderstaande figuur 1B, na de vorming van het TRAF2-cIAP1 (BIRC2) complex, ondergaat het cathepsine B-gemedieerde degradatie. De degradatie van het TRAF2-cIAP1 complex leidt tot de stabilisatie van MAP3K14 (NIK). Dit laatste induceert de autocriene cellulaire apoptose-machine door activering van het RIPK1-FADD-Caspase-8 complex en maakt tumorcellen gevoelig voor de dood. [8,9] In onze studie identificeerden wij zes belangrijke geüpereguleerde genen geïdentificeerd die betrokken zijn bij de apoptose module van de TWEAK pathway in niet-metastaserende dikke melanomen, namelijk MAP3K14 (NIK1), BIRC2 (cIAP1), RIPK1, CASP7, CASP8, TNF, wat suggereert dat RIPK1-FADD-Caspase-8 complex-gemedieerde apoptose van melanoom cellen een cruciaal mechanisme in de preventie van metastase in dikke melanomen. Ook in de validatiedatabase van Leeds vonden we dat apoptose module van de TWEAK pathway geüpereguleerd was in niet-metastaserende dikke melanomen.

TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Op basis van deze interessante voorlopige gegevens willen wij in de volgende stappen van dit project de TWEAK pathway te valideren en de rol van het immuunsysteem in het metastatische proces onderzoeken. Het is de bedoeling om deze bevindingen te valideren op eiwitniveau op Tissue micro array (TMA) met behulp van immunohistochemische tech-

nieken (MILAN methode: Multiple Iterative Labeling through Antibody Neodeposition), om zo informatie te verschaffen over de onderliggende mechanismen van dikke melanomen die niet/wel metastaseren. Een gedetailleerde moleculaire kennis van de biologie van dikke melanomen zal verder bijdragen tot de specificatie van nieuwe biomarkers voor risicostratificatie, wat het klinisch beheer van deze ziekte zal verbeteren. Bovendien kunnen deze resultaten richting geven aan toekomstige therapeutische paden door het identificeren van nieuwe doelwitten voor geneesmiddelen die gebruikt kunnen worden in secundaire preventie.

TREFWOORDEN

Melanoma - Breslowdikte - TWEAK pathway

KEYWORDS

Melanoma - thick Breslow - TWEAK pathway

LITERATUUR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-92.
3. Rajkumar S, Watson IR. Molecular characterisation of cutaneous melanoma: creating a framework for targeted and immune therapies. *Br J Cancer.* 2016;115(2):145-55.
4. Falzone L, Salemi R, Travali S, Scalisi A, McCubrey JA, Candido S, et al. MMP-9 overexpression is associated with intragenic hypermethylation of MMP9 gene in melanoma. *Aging (Albany NY).* 2016;8(5):933-44.
5. Cancer Genome Atlas N. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015;161(7):1681-96.
6. Guvenc C, Antoranz A, Szumera-Cieckiewicz A, Teterycz PP, Rutkowski PR, Rawson RV, et al. Road to Metastasis: The TWEAK Pathway as a Discriminant between Metastasizing and Non-Metastasizing Thick Melanomas. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19).
7. Armstrong CL, Galisteo R, Brown SA, Winkles JA. TWEAK activation of the non-canonical NF-κB signaling pathway differentially regulates melanoma and prostate cancer cell invasion. *Oncotarget.* 2016;7(49):81474-92.
8. Vince JE, Chau D, Callus B, Wong WW, Hawkins CJ, Schneider P, et al. TWEAK-FN14 signaling induces lysosomal degradation of a cIAP1-TRAF2 complex to sensitize tumor cells to TNFα. *The Journal of cell biology.* 2008;182(1):171-84.
9. Bhattacharjee M, Raju R, Radhakrishnan A, Nanjappa V, Muthusamy B, Singh K, et al. A Bioinformatics Resource for TWEAK-Fn14 Signaling Pathway. *J Signal Transduct.* 2012;2012:376470.

CORRESPONDENTIEADRES

Canan Güvenc

E-mail: canan.guvenc@uzleuven.be



Fractional laser assisted drug delivery

A.A. Meesters

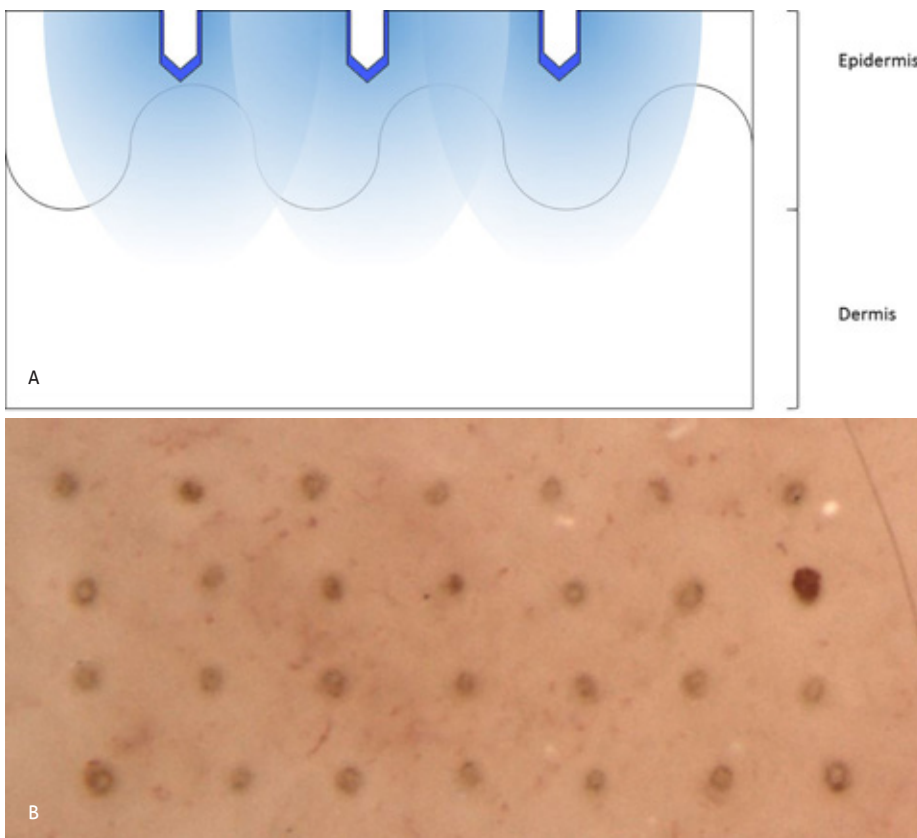
Fractional laser assisted drug delivery is een techniek die sinds een jaar of tien bestaat, waarmee de opname van topische geneesmiddelen in de huid kan worden verhoogd. Wat zijn de mogelijke toepassingen en wat kunnen we in de toekomst van deze techniek verwachten?

ACHTERGROND

Topische behandelingen hebben nog altijd een belangrijke plaats binnen het dermatologische behandelarsenaal. Veel topisch aangebrachte geneesmiddelen worden echter slechts beperkt geabsorbeerd in de huid. Vooral grotere hydrofiele moleculen penetreren slechts in zeer geringe mate de barrière die wordt gevormd door het stratum corneum. Er is onderzoek gedaan naar verschillende fysische technieken die de penetratie van topisch toegediende geneesmiddelen kunnen bevorderen, waaronder elektroporatie, iontoforese, micodermabrasie, microneedling, sonoforese, radiofrequente microporatie en lasertechnieken. In het afgelopen decennium is er met name een opgang geweest in het onderzoek naar 'drug delivery' met behulp van ablatieve fractionele lasers.

FRACTIONAL LASER ASSISTED DRUG DELIVERY

Een ablatieve fractionele laser is een laser die een raster van microscopische openingen in de huid creëert (figuur 1). Deze openingen of ablatiekanalen zijn meestal slechts tussen de 100 en 250 μm breed, waardoor genezing doorgaans snel en restloos optreedt. Afhankelijk van de instellingen kan de diepte van de ablatiekanalen variëren van circa 70 μm tot meerdere millimeters. Van verschillende lasermodaliteiten zijn fractionele apparaten op de markt. Meest gebruikt worden CO_2 -lasers (10600 nm) en Er:YAG-lasers (2940 nm). Aanvankelijk werden fractionele lasers voornamelijk gebruikt voor huidverjongingsprocedures en littekenbehandelingen vanwege de hermodellering van collageen die optreedt na behandeling.



Figuur 1. A. Schematische weergave van drie ablatiekanalen in de huid. In donkerblauw is de coagulatiezone rondom de ablatiekanalen te zien; in lichtblauw de distributie van het geneesmiddel dat via de ablatiekanalen in de huid terechtkomt. B. Dermatoscopieopname van het huidoppervlak direct na behandeling met een ablatieve fractionele laser.

Dermatoloog, afdeling dermatologie Amsterdam UMC en Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar

Bij fractional laser assisted drug delivery worden de ablatiekanalen gebruikt om topisch aangebrachte geneesmiddelen toe te dienen in de huid, waarbij de barrière van stratum corneum en andere epidermale structuren worden omzeild. De huid wordt vóórbehandeld met een ablatieve fractionele laser waarna een topisch geneesmiddel wordt aangebracht. Het concept werd geïntroduceerd in 2010, toen de eerste preklinische studie verscheen waarin werd aangetoond dat de opname van methylaminolevulinaat in *in vivo* varkenshuid sterk bevorderd werd na voorbehandeling met een fractionele CO₂-laser. [1]

In de jaren daarna is de techniek geoptimaliseerd aan de hand van onderzoek naar verschillende parameters omtrent het principe van fractional laser assisted drug delivery. Opvallend genoeg zijn relatief voorzichtige instellingen van de fractionele laser meestal voldoende om optimale weefselconcentraties van een geneesmiddel te bereiken. Dit geldt voor de energie-instellingen, die gecorreleerd zijn met de diepte van de ablatiekanalen, maar ook voor de zogeheten density-instellingen, die bepalend zijn voor het aantal ablatiekanalen per oppervlakte-eenheid van de behandelde huid. [2] Voor bepaalde indicaties zoals lokale huidanesthesie hoeven de ablatiekanalen slechts 75 µm diep te zijn om een optimaal effect te bereiken. [3] Wat betreft de density-instellingen is 5-15% doorgaans voldoende, wat inhoudt dat van het totaal behandelde oppervlak 5-15% in beslag wordt genomen door ablatiekanalen en de overige 85-95% intact blijft. [2] Waarschijnlijk is ook het vehikel van het toegediende geneesmiddel van belang. Vloeibare oplossingen dringen gemakkelijker door in de ablatiekanalen dan crèmes en zalven, die als een laag op het huidoppervlak blijven liggen. [3] Penetratie van geneesmiddelen kan daarnaast verder worden versneld door direct na applicatie na te behandelen met akoestische drukgolven en mogelijk zelfs door de huid enigszins te masseren. [4]

Een techniek die grote gelijkenis vertoont met ablatieve fractionele laser en daarom eveneens wordt gebruikt voor drug delivery, is microneedling. Ook bij microneedling wordt een raster van openingen in de huid gecreëerd. Het belangrijkste verschil is dat bij ablatieve fractionele lasertherapie rondom

de ablatiekanalen ook een zone van thermische schade ontstaat, de zogeheten coagulatiezone. Hoewel men geneigd zou zijn te veronderstellen dat een dergelijke coagulatiezone enkel een hinderlijke barrière vormt, blijkt dat de coagulatiezone in het bijzonder voor hydrofiele stoffen een reservoirfunctie vervult en er zo voor zorgt dat de afgifte van de stof aan het omringende vitale weefsel uiteindelijk juist toeneemt. [5] Er zijn aanwijzingen dat *in vivo* daadwerkelijk hogere weefselconcentraties van bepaalde testsubstanties kunnen worden aangetroffen na behandeling met ablatieve fractionele laser ten opzichte van microneedling. [6]

KLINISCHE TOEPASSINGEN

Fractional laser assisted drug delivery werd voor het eerst toegepast in de behandeling van actinische keratosen. De techniek wordt succesvol ingezet om de weefselpenetratie van (methyl-)aminolevulinaat en daarmee de effectiviteit van fotodynamische therapie (PDT) te verhogen. Succespercentages van 90-100% complete verdwijning van actinische keratosen worden gerapporteerd ten opzichte van 50-80% bij conventionele PDT. Wel wordt de gecombineerde behandeling als pijnlijker ervaren. Ook combinatie met daglicht-PDT is mogelijk. [7]

Tevens kan de methode worden gebruikt voor lokale huidanesthesie. Substantiële (doch geen volledige) lokale anesthesie kan binnen een kwartier worden bereikt door het onder occlusie aanbrengen van een ultracaine-oplossing op de huid na voorbehandeling met ablatieve fractionele laser (figuur 2). Het effect hiervan is vele malen groter dan wat in die periode met conventionele lidocaïne/prilocainecrème op de intacte huid kan worden bereikt. [3] Deze methode van lokale anesthesie leent zich vooral voor oppervlakkige dermatologische procedures, zoals huidlaserbehandelingen voor bijvoorbeeld huidverjonging. [8]

De afgelopen jaren zijn publicaties verschenen waarin een groot aantal mogelijke indicaties voor de techniek wordt beschreven. Er bestaan rapportages over de toepassing bij de toediening van onder andere corticosteroiden en lokale immunomodulators bij keloïden en hypertrofische littekens,



Figuur 2. Fractional laser assisted drug delivery met een lokaal anestheticum (articaine 40 mg/ml + adrenaline 0,006 mg/ml oplossing). A. Het anestheticum aangebracht op een proefgebied op de intacte huid. B. Het anestheticum aangebracht op een proefgebied op de met ablatieve fractionele laser vóórbehandelde huid. Merk op dat de adrenaline in de oplossing duidelijk vasoconstrictie veroorzaakt in het vierkant dat met de laser is behandeld, maar niet in de intacte huid, wat aantoont dat de oplossing in de huid wordt opgenomen door de ablatiekanalen.

maar ook voor inflammatoire dermatosen zoals psoriasis, vitiligo en granuloma annulare, retinoïden voor acne, antiparasitaire middelen voor leishmaniasis, tranexaminezuur en hydrochinon voor melasma en diverse vitaminepreparaten en 'cosmeceuticals' voor cosmetische indicaties. [9] Belangrijke kanttekeningen bij het behandelen van chronische huidaandoeningen zijn dat de ablatiekanalen reeds binnen enkele uren opgevuld zijn met een fibrineplug, dat reëpithelialisatie plaatsvindt binnen één à twee dagen en dat daardoor de permeabiliteit al binnen enkele uren significant afneemt. [10] De techniek is daarom vooral geschikt voor behandelingen die in een beperkt aantal sessies kunnen worden uitgevoerd met applicatie van het geneesmiddel direct na de laserbehandeling.

De afgelopen jaren is er veel interesse ontstaan in de mogelijke toepassingen van de techniek in de dermato-oncologie, vooral bij de behandeling van keratinocytcarcinomen. Preklinische studies laten een toegenomen opname zien van verschillende lokaal aangebrachte cytostatica, waaronder 5-fluoro-uracil en cisplatine, na voorbehandeling van de huid met fractionele laser. [11] Recent is dit ook aangetoond voor de modernere doelgerichte therapieën vismodegib en nivolumab. [12,13] In lijn met de ontwikkelingen binnen de oncologie wordt meer en meer gekeken naar de mogelijkheden die de techniek kan bieden wanneer toegepast met combinaties van verschillende oncolytica. Een klinische studie waarin een regime van topische applicatie van zowel 5-fluoro-uracil (dagelijks gedurende zeven dagen) als cisplatine (eenmalig 60 minuten) na voorbehandeling met fractionele laser is toegepast, laat 100% clearance van superfiële basaalcelcarcinomen en 69% clearance van nodulaire basaalcelcarcinomen zien. In deze opzet werden geen meetbare concentraties van cisplatine in

het bloed gevonden. [14] Tegelijkertijd toont deze studie aan dat het succespercentage bij nodulaire basaalcelcarcinomen nog suboptimaal is. Voorts betreft dit een studie waarin hoofdzakelijk relatief kleine, weinig agressieve basaalcelcarcinomen zijn behandeld, waar de praktische meerwaarde ten opzichte van conventionele behandeltechnieken zoals excisie beperkt is. Als proof of concept biedt het evenwel perspectief voor toekomstig onderzoek.

In het kader van immunotherapie wordt daarnaast verondersteld dat fractionele laserbehandeling een potentieel immunogeen effect heeft doordat de thermische schade die de behandeling veroorzaakt als 'danger signal' fungeert voor het immuunsysteem. In een muismodel werd aangetoond dat infiltratie van neutrofiele granulocyten en T-cellen in tumorcellen van basaalcelcarcinomen significant toenam wanneer de combinatie van ablatieve fractionele laserbehandeling en in dit geval een systemisch toegediende PD-1-remmer werd gebruikt ten opzichte van toediening van de PD-1-remmer zonder laserbehandeling. [15] Zelfs als het geneesmiddel systemisch wordt toegediend in plaats van topisch kan fractionele laserbehandeling dus mogelijk een positief effect hebben op de werkzaamheid.

CONCLUSIE

Met behulp van fractional laser assisted drug delivery kan de effectiviteit van topische therapie worden bevorderd. De techniek kan voor verschillende indicaties worden toegepast, waaronder fotodynamische therapie, intralesionale therapieën bij littekens en lokale huidanesthesie. Een belangrijke limitatie van de techniek blijft echter de relatief korte tijdspanne van uren tot maximaal enkele dagen na laserbehandeling

SAMENVATTING

Topicale therapie heeft nog altijd een belangrijke plaats binnen de dermatologie, maar in algemene zin wordt de effectiviteit beperkt door de barrièrefunctie van met name het stratum corneum. Fractional laser assisted drug delivery is een minimaal invasieve techniek waarmee deze barrière kan worden omzeild en de opname van topische geneesmiddelen kan worden verhoogd. Toepassingen liggen onder andere binnen het gebied van fotodynamische therapie, intralesionale behandelingen bij littekens en lokale huidanesthesie, maar vele andere indicaties zijn eveneens onderzocht. Recente studies laten zien dat de techniek daarnaast de opname en effectiviteit kan verhogen van diverse geneesmiddelen die in de dermatocologie worden gebruikt, met name in de behandeling van keratinocytcarcinomen en de voorlopers daarvan. Toekomstige studies zullen uitwijzen wat de plaats van fractional laser assisted drug delivery is in de behandeling van huidmaligniteiten.

TREFWOORDEN

fractionele laser - drug delivery - topische therapie

SUMMARY

Topical treatments still play an important role in dermatological therapy, but efficacy is often limited by the barrier function of the stratum corneum. Fractional laser assisted drug delivery is a minimally invasive technique that can be used to bypass this barrier and enhance penetration of topical drugs. This technique is primarily used in photodynamic therapy, intralesional scar treatments and local anesthesia of the skin, although many other indications have been investigated. Recent studies show that fractional laser assisted drug delivery enhances penetration and efficacy of various drugs used in dermatocology, particularly in the treatment of keratinocyte carcinoma and its precursor lesions. Future studies will determine the place of fractional laser assisted drug delivery in the treatment of dermatological malignancies.

KEYWORDS

fractional laser - drug delivery - topical therapy

waarbinnen de permeabiliteit voor topisch aangebrachte substanties verhoogd blijft, waardoor de klinische toepasbaarheid in hoge mate beperkt blijft tot behandelingen die in een gelimiteerd aantal sessies kunnen worden uitgevoerd. Toekomstig onderzoek moet uitsluitsel geven of er een rol is weggelegd voor fractional laser assisted drug delivery bij het optimaliseren van behandeling van huidmaligniteiten met cytostatica, doelgerichte therapieën en immunotherapie.

LITERATUUR

1. Haedersdal M, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Fractional CO₂ laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med.* 2010;42(2):113-22.
2. Haak CS, Bhayana B, Farinelli WA, Anderson RR, Haedersdal M. The impact of treatment density and molecular weight for fractional laser-assisted drug delivery. *J Control Release.* 2012;163(3):335-41.
3. Meesters AA, Bakker MM, de Rie MA, Wolkerstorfer A. Fractional CO₂ laser assisted delivery of topical anesthetics: A randomized controlled pilot study. *Lasers Surg Med.* 2016;48(2):208-11.
4. Meesters AA, Nieboer MJ, Almasian M, Georgiou G, de Rie MA, Verdaasdonk RM, et al. Drug penetration enhancement techniques in ablative fractional laser assisted cutaneous delivery of indocyanine green. *Lasers Surg Med.* 2019.
5. Banzhaf CA, Ortner VK, Philipsen PA, Haedersdal M. The ablative fractional coagulation zone influences skin fluorescence intensities of topically applied test molecules-An in vitro study with fluorescence microscopy and fluorescence confocal microscopy. *Lasers Surg Med.* 2019;51(1):68-78.
6. Bay C, Lerche CM, Ferrick B, Philipsen PA, Togsverd-Bo K, Haedersdal M. Comparison of physical pretreatment regimens to enhance Protoporphyrin IX uptake in photodynamic therapy: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2017;153(4):270-8.
7. Steeb T, Schlager JG, Kohl C, Ruzicka T, Heppt MV, Berking C. Laser-assisted photodynamic therapy for actinic keratosis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018.
8. Oni G, Rasko Y, Kenkel J. Topical lidocaine enhanced by laser pretreatment: a safe and effective method of analgesia for facial rejuvenation. *Aesthet Surg J.* 2013;33(6):854-61.
9. Paasch U, Grunewald S. Update on dermatologic laser therapy II - advances in photodynamic therapy using laser-assisted drug delivery. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(12):1370-7.
10. Banzhaf CA, Thaysen-Petersen D, Bay C, Philipsen PA, Mogensen M, Prow T, et al. Fractional laser-assisted drug uptake: Impact of time-related topical application to achieve enhanced delivery. *Lasers Surg Med.* 2017;49(4):348-54.
11. Wenande E, Tam J, Bhayana B, Schlosser SK, Ishak E, Farinelli WA, et al. Laser-assisted delivery of synergistic combination chemotherapy in vivo skin. *J Control Release.* 2018;275:242-53.
12. Olesen UH, Clergeaud G, Hendel KK, Yeung K, Lerche CM, Andresen TL, et al. Enhanced and sustained cutaneous delivery of vismodegib by ablative fractional laser and microemulsion formulation. *J Invest Dermatol.* 2020;140(10):2051-9.
13. Christensen RL, Hendel KK, Persson DP, Husted S, Olesen UH, Haedersdal M. Topical delivery of PD-1 inhibitors with laser-assisted passive diffusion and active intradermal injection: Investigation of cutaneous pharmacokinetics and biodistribution patterns. *Lasers Surg Med.* 2022;54(1):170-81.
14. Fredman G, Wenande E, Hendel K, Togsverd-Bo K, Haedersdal M. Efficacy and safety of laser-assisted combination chemotherapy: A follow-up study of treatment with 5-fluorouracil and cisplatin for basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med.* 2022;54(1):113-20.
15. Olesen UH, Wiinberg M, Lerche CM, Jæhger DE, Andresen TL, Haedersdal M. Anti-PD-1 therapy with adjuvant ablative fractional laser improves anti-tumor response in basal cell carcinomas. *Cancers (Basel).* 2021;13(24).

CORRESPONDENTIEADRES

Arne Meesters

E-mail: a.a.meesters@amsterdamc.nl



Medische tatoeage, dermatografie en MMP®

R. Dubelloy

Medische tatoeage en micropuncturing zijn eenvoudige technieken die met beperkte middelen voor het doorbreken van de huidbarrière zijn onderzocht en toegepast. Het is gegroeid uit de eeuwenoude tatoeagetechniek.

Dermatografie werd reeds in de jaren tachtig toegepast en onderzocht. De reconstructie van de tepelhof na borstoperaties is een dankbare medische toepassing. [1] Onderzoek toonde aan dat men ook zonder inkt remodelering en inkleuring van littekens kon bekomen. Dermalrollers en de Dermograph stempeltoestelletjes werden ontwikkeld als dermatocosmetisch verantwoorde apparaatjes voor de 'dry needling' techniek waarbij de 'percutaneous collagen induction therapy' bedreven wordt.

Uiteraard kwam snel het idee dat deze nauwe kanaaltjes gebruikt kunnen worden om topica tot voorbij het stratum corneum te brengen. Meer fundamenteel onderzoek over micro-infusie van medicatie met de tatoeagetechniek dateert van de laatste 10 jaar. In Brazilië wordt onder de gepatenteerde naam MMP®, het medisch tatoeëren toegepast en onderzocht. MMP is een Portugees acroniem voor 'microinfusao de medicamentos na pele'.

Rekening houdend met variabelen als naaldlengte en aantal naaldjes, druk en snelheid uitgeoefend door de behandelaar, moet het eindpunt van behandeling de 'bloody dew' zijn, als bewijs dat men tot in de dermis heeft geprikt. Over het algemeen kan je stellen dat er ongeveer 10 keer zoveel gaatjes van slechts 10 micron breed gemaakt worden als met de fractional laser en dermarollers. [2]

Recent werd een FDA en Europees medisch goedgekeurd micropuncturing toestelletje op de markt gebracht. De 6 naaldjes staan op een meekantelend vlak waardoor de contour van de huid beter gevolgd wordt en de inslagen loodrecht blijven. [3] Het is makkelijk hanteerbaar en verdere studies zullen moeten aantonen of het ook medisch inzetbaar is als democratisch alternatief voor de CO₂-laser bij drug delivery.

KLINISCHE TOEPASSINGEN

Behandeling van actinische keratosen met micropuncturing assisted fotodynamische therapie (PDT) komt vaak voor in vergelijkende studies maar biedt slechts 6% voordeel ten opzichte van conventionele PDT. [4]

Bij de behandeling van basaalcelcarcinomen zijn er interessante bevindingen. Als je Metvix aanbrengt met een dermograph-systeem, volstaan 2 belichtingen (applicatie en belichting na 3 uur en tweede applicatie en belichting na 1.5 uur) op dezelfde dag om de letsels te doen verdwijnen (meer dan 2 jaar follow-up). [5] Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of we dit in de praktijk kunnen toepassen.

Micropuncturing kan mogelijk een betere behandeloptie zijn wanneer postinflammatoire hyperpigmentatie speelt zoals bij de lokale behandeling van melasma met tranexaanzuur, hydrochinon en recent ook PRP. Verder worden mooie resultaten geboekt door het inprikken van 5-fluorouracil of bleomycine bij hypomelanosis. [6] Micropuncturing met corticoiden, minoxidil en PRP kunnen toegevoegd worden aan het behandelarsenaal voor alopecia areata en androgenetische alopecie. [7]

Een recente meta-analyse over het gebruik van bleomycine in de dermatologie geeft aan dat intralesioneel bleomycine voor wratten efficiënter is dan cryotherapie. Er werden geen systemische reacties gezien en wanneer toegepast met micropuncturing geeft de behandeling minder lokale reactie en pijn. Mits de nodige veiligheidsmaatregelen kan de behandeling van wratten maar ook keloiden met bleomycine, deel uitmaken van de dagelijkse dermatologische praktijk. [8] Bleomycine wordt sinds enkele jaren gerepositioneerd in de dermato-oncologie voor de intralesionele behandeling van basaalcelcarcinomen. Meestal gebeurt de toediening met een bolusinjectie maar onderzoek is gaande om bleomycine met laser assisted drug delivery aan te brengen. [9] Door het intrinsiek therapeutisch effect van fractionele laser op tumoren is micropuncturing waarschijnlijk minder efficiënt en zullen verdere studies zich waarschijnlijk enkel toespitsen op het gebruik van laser.

BESLUIT

Wie graag dermatocosmetische technieken wil combineren met optimalisatie van veel topische behandelingen, kan zelfs met een beperkt budget investeren in een micropuncturing toestel.

Dermatoloog, Lommel

LITERATUUR

1. Cuyper C, Dubelloy R. Cosmetic and medical applications of tattooing. 2018;121–38. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77098-7_6.
2. Arbache S, et al. How much medication is delivered in a novel drug delivery technique that uses a tattoo machine? *Intern J Dermatol*. 2019 (58);6: 750–55. <https://doi.org/10.1111/ijd.14408>.
3. Ablon G. Safety and effectiveness of an automated microneedling device in improving the signs of aging skin. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2018(11);8:29–34. Von Dalwig-Nolda D, Ablon G. Safety and effectiveness of an automated microneedling device in improving acne scarring. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2020(13);8:17–22.
4. Steeb T, et al. Microneedling-assisted photodynamic therapy for the treatment of actinic keratosis: Results from a systematic review and meta-analysis. *J Amer Acad Dermatol*. 2020;2:515–19. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.037>.
5. Barreto Requena M, et al. Use of dermograph for improvement of PpIX precursor's delivery in photodynamic therapy: experimental and clinical pilot studies. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2020(29). <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.101599>.
6. Arbache S, et al. Activation of melanocytes in idiopathic guttate hypomelanosis after 5-fluorouracil infusion using a tattoo machine: preliminary analysis of a randomized, split-body, single blinded, placebo controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018(78);1:212–15. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.019>. Arbache S, Arbache ST, Hirata SH. Is it possible to repigment iatrogenic and traumatic hypochromic lesions? A case series using the MMP® drug delivery technique with 5-fluorouracil and bleomycin. *Intern J Dermatol*. 2022(61);1:71–83. <https://doi.org/10.1111/ijd.15725>.
7. Barletta M, Gasques L. Successful treatment of alopecia areata patches with triamcinolone acetonide using MMP®: Report of 2 cases. *Skin Appendage Disorders*. 2020;4:229–34. <https://doi.org/10.1159/000506314>.
8. Bik L, et al. Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020(83);3:888–903. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.018>.
9. Hendel K, et al. Bleomycin administered by laser-assisted drug delivery or intradermal needle-injection results in distinct biodistribution patterns in skin: In vivo Investigations with mass spectrometry imaging. *Drug Delivery*. 2021(28);1:1141–49. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1933649>.

CORRESPONDENTIEADRES

Rika Dubelloy

E-mail: rikadubelloy@hotmail.com



Ecthyma gangrenosum in een oncologische patiënte: een case report

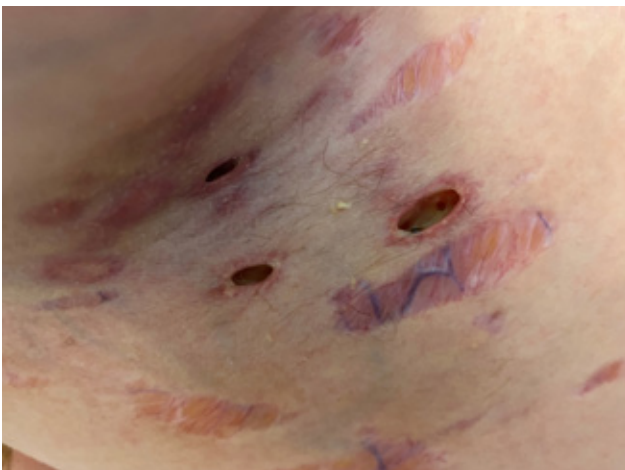
T.V.M. Bruijn¹, E.I. Plasmeijer², B. Zupan-Kajcovski³

Oncologische patiënten hebben door hun immunosuppressieve behandelingen een verhoogd risico op infecties door opportunistische pathogenen, vooral gedurende langdurige periode van neutropenie. Dermatologen en oncologen dienen bij oncologische patiënten extra bedacht te zijn op zeldzame opportunistische infecties.

CASUS

Een 22-jarige vrouw met een hooggradig glioom ter plaatse van de hersenstam en pons, waarvoor zij adjuvante chemoradiatietherapie met temozolomide kreeg, presenteerde zich op de spoedkamer van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis met uitgebreid hoesten, koorts (38,7°C) en pijnlijke laesies in beide oksels. Bij presentatie had patiënte tachycardie (148 slagen/min), hypotensie (102/67 mmHg) en petechiën over het gehele lichaam met pijnlijke erythemateuze geïndureerde noduli in beide oksels. De laboratoriumuitslagen toonden een verhoogd C reactive protein (CRP) en pancytopenie aan. Patiënte werd opgenomen op verdenking van een neutropene sepsis. Ten aanzien van de axillaire laesies werd er aanvankelijk differentiaal diagnostisch gedacht aan cellulitis, erythema nodosum of hidradenitis suppurativa. Echter, binnen enkele dagen evolueerden deze rode noduli tot diepe pijnlijke ulcera

met necrotische bodem en erythemateuze randen (figuur 1 en 2). Echografisch onderzoek van de axillae toonde beiderzijds fors verdikte cutis met oedeem in de subcutis en in de linkerzijde een pocket met vocht. Onder een initiële diagnose van een septische shock op basis van een persisterende pancytopenie en cellulitis in beide oksels, werd er gestart met intraveneuze antibiotische behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur en ceftazidim. Hiernaast werd er ook gestart met i.v. fluconazol vanwege orale Candidiasis en i.v. hydrocortison stresschema. Het histopathologisch onderzoek van een afgenomen huidbiopt toonde diffuse dermale neutrofiële infiltraten met daarbij dermaal oedeem met gestuwde bloedvaten, extravasatie van erythrocyten en diepe dermale necrose. De bloed-, wond- en sputumkweken bleken positief voor *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Hierdoor werd de uiteindelijke voorkeursdiagnose ecthyma gangrenosum gesteld,



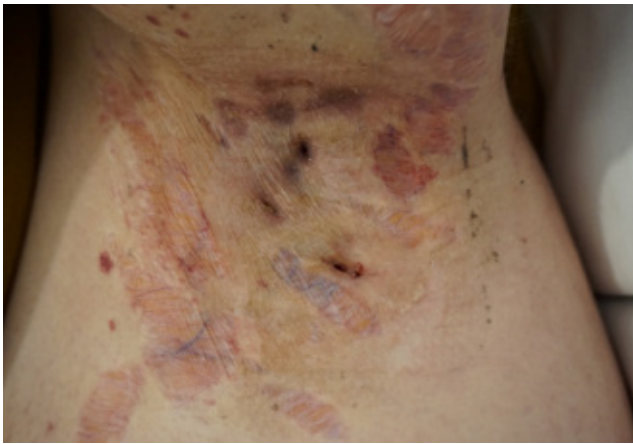
Figuur 1. Multipiele diepe ulcera en rode noduli in de oksels. Tevens zijn er uitgebreide striae te zien als gevolg van langdurig dexamethason gebruik.



Figuur 2. Detail van een van de ulcera met erythemateuze rand en necrotische bodem.

- ¹ Anios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut (NKI); PhD-kandidaat Dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut (NKI); dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut (NKI)

meest waarschijnlijk secundair aan de sepsis. Op basis van de kweken werd ceftazidim gecontinueerd en amoxicilline/ clavulaanzuur vervangen door ciprofloxacine. De oksels werden dagelijks verzorgd en behandeld met aanvankelijk zdd lokale applicatie van zilversulfadiazinecrème en later met gebruik van met zilver geïmpregneerd wondverband. Gedurende de opname hield de pancytopenie aan. Voorts ontwikkelde patiënte een acuut neuropsychiatrische ontregeling met psychotische en katatone kenmerken, waarschijnlijk uitgelokt door stress en spanning in combinatie met de hoge dosis dexamethason. Hoewel dit adequate wondzorg bemoeilijkte, slonken de ulcera over tijd en verdwenen de infiltraten (figuur 3). Na een opname van 25 dagen, kon patiënte naar huis worden ontslagen waarbij het oraal gebruik van ciprofloxacine en de lokale wondzorg thuis gecontinueerd werden.



Figuur 3. Genezende ulcera na ruim 1 maand ingezette therapie gericht op de verwekker (*Pseudomonas aeruginosa*).

DISCUSSIE

Oncologische patiënten hebben een verhoogd risico op complicaties als gevolg van hun intensieve therapie. Een van de meest voorkomende complicaties bij oncologische behandelingen zijn de infecties ten gevolge van langdurige neutropenie. Ecthyma gangrenosum (EG) is een zeldzame en mogelijk levensbedreigende huidinfectie, klassiek beschreven secundair aan neutropene sepsis op basis van een *Pseudomonas aeruginosa* (PA). EG werd voor het eerst beschreven door de Canadese patholoog dr. L. Barker in 1897 als een pathognomonisch symptoom van een infectie met PA. [1-3] In recente jaren zijn naast PA ook andere verwekkers van EG beschreven in de literatuur (tabel 1).

Ecthyma gangrenosum is een zeldzame diagnose die vooral gesteld wordt op basis van het (karakteristieke) klinische beeld. Aangezien het een zeldzaam ziektebeeld betreft, zal een arts het in zijn loopbaan zelden tegenkomen. Net zoals in onze casus, kan dit zorgen voor een diagnostische uitdaging waardoor het niet op tijd herkend wordt of ten onrechte voor een andere soortgelijke huidaandoeningen wordt aangezien zoals bijvoorbeeld cellulitis. [4] Er zijn diverse andere ulceratieve dermatosen die sterk op EG kunnen lijken.

Differentiaal diagnostisch moet overwogen worden: pyoderma gangrenosum, necrotiserende fasciitis, purpura fulminans, calciphylaxis cutis coumarine necrose (warfarin-induced skin necrosis), diabetische microangiopathie, auto-immuun vasculitiden, cocaïne geïnduceerde vasculitis. [1,2]

PA is een aerobe gramnegatieve bacterie die bekend staat als een beruchte opportunistische verwekker van infecties zoals pneumonie, urineweginfecties en wondinfectie van brandwonden. Een geveerde eigenschap van PA is zijn van nature resistentie voor veel gangbare antibiotica. Dit kan voor levensbedreigende infecties zorgen, met name bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem. [5] Desondanks wordt EG zonder bacteriëmie soms ook beschreven bij gezonde kinderen of jonge mannen met een intact immuunsysteem. [6,7] Dit kan al een voorbode zijn van een nog onbekende onderliggende aandoening zoals een maligniteit. Predisponerende factoren zijn langdurige neutropenie (ten gevolge van secundaire aplasie door recente chemotherapie of door een verworven immunodeficiëntiesyndroom), (hematologische) maligniteiten, multiple myeloom, diabetes mellitus, ondervoeding, en uitgebreide brandwonden. [1-3]

In de literatuur worden er twee vormen van EG beschreven: de klassieke (met bacteriëmie) vorm en de gelokaliseerde (zonder bacteriëmie). De klassieke variant begint klinisch als een of meerdere pijnloze erythemateuze laesies met een geïnduceerde rand met in het centrum een pustel en/of bulla. Deze onschuldige ogende laesies kunnen binnen 12-14 uur veranderen in zwart/grijze necrotische ulcera met een erythemateuze halo. [1,2] De lokalisatie en het aantal huidafwijkingen

Tabel 1. Ziekteverwekkers van Ecthyma gangrenosum

Classificatie	Pathoogeen
Gramnegatieve bacteriën	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escheria Coli</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas stutzeri</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Xanthomonas maltophilia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Chromobacterium violaceum</i> <i>Moraxella nonliquefaciens</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Gramnegatieve kokken	<i>Neisseria gonorrhoea</i>
Grampositieve kokken	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Schimmels	<i>Candida albicans</i> <i>Fusarium solani</i> <i>Mucormycosis</i> <i>Scytalidium dimidiatum</i> <i>Pseudallescheria boydii</i>
Virussen	Human immunodeficiency virus (HIV) Herpes simplex

kan variëren. Deze ulcera zijn het resultaat van bacteriële perivasculaire invasie van de media en adventitia wat leidt tot arteriële en veneuze bloedingen met als gevolg ischemische necrose van de huid. [1] De gelokaliseerde vorm betreft vaak een solitaire laesie op de plek waar het pathogeen geïntroduceerd is in de huid. Deze vorm heeft een betere prognose, al kan er desondanks een secundaire bacteriëmie ontstaan indien de behandeling uitblijft. [3,8]

Het aanvullend onderzoek is essentieel om PA aan te tonen en zo de diagnose van EG te stellen. Diagnostiek hoort te bestaan uit algeheel laboratoriumonderzoek, huidbiopt, huid-, bloed- en urinekweken. Indien verdacht, hiv-serologie en drugtesten kunnen worden overwogen om onderliggende immunosuppressieve oorzaken aan te tonen. Het histopathologisch beeld is aspecifiek, vaak wordt er vasculaire necrose aangetroffen met enkele inflammatoire cellen en veel omliggende bacteriën. [1-3] Onderzoek met een Woods lamp kan soms van toegevoegde waarde zijn aangezien PA groen oplicht onder UVA licht. [2]

EG is geassocieerd met een hoge mortaliteit (38-77% klassieke vorm, 15% gelokaliseerde vorm) waardoor tijdige herkenning

en snelle doelgerichte behandeling van essentieel belang zijn. Wanneer het veroorzakende micro-organisme nog onbekend is, wordt geadviseerd om de behandeling met breed spectrum β -lactam antibiotica te starten waaronder penicillinen (o.a. piperacilline/tazobactam), aminoglycosiden (o.a. gentamicine), fluorochinolonen (o.a. levofloxacin), cefalosporinen (o.a. ceftazidim), of carbapenems (o.a. imipenem, meropenem). [9, 10] Chirurgische debridement en dagelijkse wondzorg moeten ook worden overwogen.

Oncologische patiënten met chronische neutropenie blijven kwetsbaar voor opportunistische infecties veroorzaakt door pathogenen zoals *Pseudomonas aeruginosa*. Deze casus beschrijft een klassieke presentatie van ecthyma gangrenosum gelokaliseerd in de oksels en laat het belang zien van vroegtijdige herkenning en langdurige antibacteriële en multidisciplinaire behandeling. Aangezien het een potentieel fatale infectie betreft, is het belangrijk voor behandelaren om alert te zijn op nieuwe huidafwijkingen gedurende langdurige periodes van neutropenie.

SAMENVATTING

Een 22-jarige vrouw die langdurige adjuvante chemoradiatietherapie met temozolomide had ondergaan voor een hooggradig glioom presenteerde zich met koorts, pancytopenie en pijnlijk geïndureerde erythemateuze noduli in beide oksels. Binnen enkele dagen veranderden de axillaire laesies in uitgebreide diepe ulcera met erythemateuze randen. Kweken en histologisch onderzoek bevestigden de diagnose 'Ecthyma gangrenosum op basis van een *Pseudomonas aeruginosa* sepsis'. Oncologische patiënten hebben door hun immunosuppressieve behandelingen een verhoogd risico op infecties door

opportunistische pathogenen, vooral gedurende langdurige periode van neutropenie. Dermatologen en oncologen dienen bij oncologische patiënten extra bedacht te zijn op zeldzame opportunistische infecties.

TREFWOORDEN

ecthyma gangrenosum - *pseudomonas aeruginosa* - temozolomide - neutropenie

KEYWORDS

ecthyma gangrenosum - *pseudomonas aeruginosa* - temozolomide - neutropenia

LITERATUUR

1. Shah M, Crane JS. Ecthyma Gangrenosum. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Vaiman M, Lazarovitch T, Heller L et al. Ecthyma gangrenosum and ecthyma-like lesions: review article. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:633-639.
3. Reich HL, Williams Fadely D, Naik NS et al. Nonpseudomonal ecthyma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:114-117.
4. Ishihara T, Ozawa H. Ecthyma gangrenosum mimicking cellulitis. *Clin Case Rep*. 2021;9:1787-1788.
5. Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, et al. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature*. 2000;406:959-964.
6. Mull CC, Scarfone RJ, Conway D. Ecthyma gangrenosum as a manifestation of *pseudomonas sepsis* in a previously healthy child. *Ann Emerg Med*. 2000;36:383-387.
7. Koo SH, Lee JH, Shin H. Ecthyma gangrenosum in a previously healthy infant. *Arch Plast Surg*. 2012;39:673-675.
8. Huminer D, Siegman-Igra Y, Morduchowicz G, et al. Ecthyma gangrenosum without bacteremia. Reports of six cases and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1987;147:299-301.
9. Greene SL, Su WP, Muller SA. Ecthyma gangrenosum: Report of clinical, histopathologic, and bacteriologic aspects of eight cases. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11:781-787.
10. Galazka P, Kaczor P, Kaluźny K et al. Ecthyma gangrenosum as a serious complication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in departments of paediatric oncology. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38:537-543.

CORRESPONDENTIEADRES

Tristan Bruijn
E-mail: t.bruijn@nki.nl



Varicella met een staartje

E. Genouw¹, M. Goeteyn², E. Wittouck²

Varicella is een veelvoorkomende kinderziekte. Bij dit vierjarig meisje presenteerde de ziekte zich echter met een zeldzame complicatie. We zagen haar op dringende doorverwijzing omwille van een purpurische rand die ontstond rondom de zich indrogende varicellaletsels. Na verdere investigaties werd de diagnose van immuun trombocytopenie (ITP) secundair aan varicella zoster infectie gesteld, ook gekend onder de oude benaming 'idiopathisch trombocytopenie purpura'.

Het meisje ontwikkelde varicella een week voorafgaand aan het optreden van de purpurische letsels. Op het moment dat deze purpurische letsels optraden, was ze al aan de betere hand: ze had al vier dagen geen koorts meer en ze kon terug wat eten na een initieel slechte intake omwille van pijnlijke intra-orale letsels. Klinisch onderzoek toonde een alert, speels meisje met een productieve hoest. Er waren verspreid op het lichaam meerdere indrogende varicellaletsels met een uit-

gesproken purpurische boord. Op haar benen waren er twee ecchymosen. Intra-oraal waren er herpetiforme ulceraties met een kleine purpurische rand en ter hoogte van het wangslimvlies waren er ook enkele petechiën (afbeelding 1). Verdere anamnese kon deze purpura niet verklaren: ze krabde niet aan de letsels, er was geen persoonlijke of familiale anamnese van stollingsproblemen en er waren noch anamnestic noch klinisch argumenten voor meningitis. Op basis van de kliniek



Afbeelding 1. Deze klinische foto's illustreren de hemorrhagische rand rondom de zich indrogende varicellaletsels (a,b,d,e); alsook enkele herpetische ulceraties op het palatum durum met purpurische rand (gingivale letsels en intra-orale petechiën niet op de foto) (c) en de ecchymosen op de onderbenen (f).

¹ Arts-specialist dermato-venereologie in opleiding, AZ St.-Jan Brugge-Oostende AV

² Dermatoloog, AZ St.-Jan Brugge-Oostende AV

werd er door onze collega's pediatrie initieel aan een hemorragische varicella gedacht. Dit is een ernstige vorm van varicella bij personen met een T-cel-deficiëntie.

Een bloedafname toonde een diepe trombocytopenie van 4×10^9 plaatjes per liter (ref $189-394 \times 10^9$ per liter), zonder andere significante afwijkingen in het perifere bloedbeeld. Er was een zeer lichte stijging van de transaminasen en er was geen CRP stijging. De diagnose van ITP uitgelokt door varicella werd gesteld. Na toediening van intraveneuze immuuglobulines was er een snelle opklaring van het probleem. Terwijl een milde trombocytopenie bij 1-2% van de kinderen met varicella kan optreden, is een ITP zeldzaam. [1] ITP kenmerkt zich klinisch door plots opkomende mucocutane petechiën, ecchymosen en/of bloedingen bij een verder gezond kind (zoals ook bij ons patiëntje). Er wordt van secundaire ITP gesproken indien deze zich ontwikkelt in de context van andere aandoeningen. Secundaire ITP komt vooral voor tussen drie- en vijfjarige leeftijd. Biochemisch is er een geïsoleerde trombocytopenie. Secundaire ITP is een uitsluitingsdiagnose na exclusie van andere oorzaken van trombocytopenie bij het kind (waaronder maligniteit, auto-immuunziekten, medicamenteuze trombocytopenie, hemolytische anemie en aangeboren trombocytopenie). Ongeveer 60% van de kinderen met een nieuwe diagnose van ITP maakten in de voorbije maand een virale infectie door, zoals met het Epstein-Barr virus, influenza, het varicella zoster virus of Covid-19. ITP is ook beschreven na vaccinatie tegen mazelen-bof-rubella. [2,3,4] Pathofysiologisch wordt er een toegenomen afbraak van plaatjes door het reticulo-endotheliaal systeem gezien in combinatie met auto-antilichamen tegen het plaatjesoppervlak (dit vermoedelijk door molecular mimicry tussen virale antigenen en plaatjesantigenen). Na affiniteitsmaturing zou het specifieke IgG betere virale specificiteit ontwikkelen en

is er geen reactiviteit meer tegen plaatjes (met uitzondering bij het chronische ITP type). Een retrospectieve studie in een tertiair centrum bevestigde ITP bij 1,1% van de kinderen die werden gehospitaliseerd voor varicella, met een berekend risico op ITP na varicella van 1:25000. De ITP trad in deze studie gemiddeld 8,5 dagen na de varicella huidletsels op. [2] Er is een risico op inwendige bloedingen, doch gelukkig worden er bij minder dan 3% van de kinderen ernstige bloedingen gezien (met minder dan 0,5% kans op intracraniale bloedingen bij kinderen). Conservatieve maatregelen worden bij elk kind met ITP aangeraden (o.a. geen inname van ontstekingsremmers en vermijden van trauma) en de verdere behandeling is afhankelijk van het geschatte bloedingsrisico. [3] Therapeutische opties zijn o.a. systemische corticosteroiden en/of intraveneuze immuuglobulines. [5] Bij post-varicella ITP zijn intraveneuze immuuglobulines eerste keus. [6] In het geval van een laag bloedingsrisico kan er ook voor watchfull waiting gekozen worden. Bij de meerderheid van de kinderen is ITP zelflimiterend, doch 20-30% kent een chronisch verloop gedurende langer dan 6 maanden. [5,7]

BESLUIT

Deze casus bespreekt een varicella-geïnduceerde ITP bij een vierjarige meisje. Hierbij willen we graag onderstrepen dat er bij hemorrhagische letsels bij een kind met varicella steeds aan de mogelijkheid van een ITP moet worden gedacht, waarvoor afname van een perifeer bloedonderzoek aangewezen is. Meestal treedt de ITP tijdens reconvalescentiefase van varicella op en typisch zijn kinderen met een secundaire ITP niet ziek ten gevolge van de ITP op zich. Er is een risico op inwendige bloedingen, doch gelukkig is dit risico laag bij kinderen. In ernstige gevallen dient de patiënt te worden gehospitaliseerd met toediening van intraveneuze immuuglobulines als eerstelijnsbehandeling.

SAMENVATTING

Een vierjarig meisje met recente diagnose van varicella werd verwezen door de huisarts omwille van het verschijnen van purpurische letsels. Klinisch zagen we een opvallende purpurische halo rondom de zich indrogende varicellaletsels bij een niet ziek, speels meisje. Er waren ook enkele ecchymosen verspreid op het lichaam en kleine intra-orale petechiën. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een hemorragische varicella of een stollingsprobleem. Een algemeen bloedonderzoek toonde een geïsoleerde diepe trombocytopenie zonder anamnestiche aanknopingspunten. De diagnose van een varicella-geïnduceerde immuun

trombocytopenie (ITP) werd gesteld. Het meisje werd opgenomen voor een behandeling met intraveneuze immuuglobulines met snelle opklaring van het beeld.

TREFWOORDEN

varicella - immuun trombocytopenie – ITP - pediatrie dermatologie

KEYWORDS

Varicella - immune thrombocytopenia – ITP - paediatric dermatology

LITERATUUR

1. Kumar M. Varicella-associated immune thrombocytopenic purpura in a child with bleeding manifestations with review of literature. *Indian J Child Health*. 2017;4(4):641-643.
2. Amir A, Gilad O, Yacovovich J, Scheuerman O, Tamary H, Garty BZ. Post-varicella thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr*. 2010 Sep;99(9):1385-8.
3. Bussell J. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Clinical features and diagnosis [internet]. UpToDate [updated June 2022, cited July 2022]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ityp-in-children-clinical-features-and-diagnosis?search=ityp%20children&source=search_result&selectedTit

- le=3~150&usage_type=default&display_rank=3
4. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2009 Jan;46(1 Suppl 2):S2-14. doi:10.1053/j.seminhematol.2008.12.005.
 5. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Initial management [internet]. UpToDate [updated June 2022, cited July 2022]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ityp-in-children-initial-management?search=ityp%20children&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
 6. Richtlijn Immuun gemedieerde trombocytopenie. Werkgroep voor niet oncologische hematologie, Nederlandse Vereniging voor Hematologie. 2013.
 7. Mantadakis E, Thomaidis S, Chatzimichael A. Chickenpox-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hippokratia.* 2011 Apr;15(2):190.

CORRESPONDENTIEADRES

Els Wittouck

E-mail: els.wittouck@azsintjan.be



Help, ik word minder grijs!

S. Kerre¹, E. Van Aerde¹, H. Plasschaert²

Een 90-jarige grijsjarige dame vertoont een opvallende zone van bruin gerepigmenteerd haar waaronder zich een melanoma bevindt. Repigmentatie van grijs haar is een zeldzame presentatie van een melanoma.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 90-jarige dame komt met haar dochter op raadpleging omdat ze sedert een aantal weken een zone van bruin haar opgemerkt heeft in haar sedert jaren grijze haardos. Patiënte, zonder noemenswaardige medische voorgeschiedenis, is verder gezond en gebruikt enkel bisoprolol als medicatie. Bij klinisch onderzoek bemerken we een zone van bruin haar met in het midden ervan een onregelmatig begrensd, bruin-zwart gepigmenteerd letsel. Dermoscopisch zien we vooral een opvallende pigmentatie met chaotische verdeelde zones gaande van zwart over bruin en ook zones van hypopigmentatie. Gezien de verdenking op een melanoma wordt een biopsie gepreleveerd dat het beeld toont van een lentigo maligne melanoma in situ. Er werd een brede excisie van het letsel voorgesteld doch patiënte weigert dit gezien haar leeftijd.

BESPREKING

Deze casus vertegenwoordigt een uitzonderlijke presentatie van een melanoma, namelijk onder de vorm van repigmentatie van de haren, hetgeen nog maar sporadisch in de literatuur gerapporteerd werd. [1,2] In de literatuur worden op één na allemaal vrouwen beschreven. Opvallend is ook dat de repigmentatie niet steeds de oorspronkelijke haarkleur van de patiënt is. [2] Pathofysiologische verklaringen zijn enerzijds proliferatie van maligne pigment producerende cellen of anderzijds paracrine stimulatie van de tyrosine kinase KIT receptor van goedaardige bulbair melanocyten. [3] Dit laatste mechanisme zou ook repigmentatie door andere oorzaken zoals inflammatie (bij fibroserende alopecia, een herpes

infectie, radiotherapie) of door medicatie kunnen verklaren (latanoprost, thalidomide, immune checkpoint inhibitoren, TNF-alpha inhibitoren). [4] Deze casus toont het belang aan van een opvallende kliniek in de soms moeilijke diagnose van een scalp melanoma. De pathofysiologie erachter opent mogelijk deuren voor de aanpak van grijze haren.

SAMENVATTING

A 90-year old woman with grey hair presents a tuft of brown hair on the scalp, covering a melanoma. Repigmentation is rare presentation of a melanoma.

TREFWOORDEN

Repigmentatie – haar - melanoma

KEYWORDS

Repigmentation – hair - melanoma

LITERATUUR

1. Tiger JB, Habeshian KA, Barton DT. Repigmentation of hair associated with melanoma in situ of scalp. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Oct;71(4):e144-5.
2. Chan C, Magro CM, Pham AK. Spontaneous hair repigmentation in an 80-year-old man: A case of melanoma-associated hair repigmentation and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2019 Sep;41(9):671-674.
3. D'Mello SA, Finlay GJ. Signaling pathways in melanogenesis. *Int J Mol Sci.* 2016 Jul 15;17(7):1144.
4. Sebaratnam DF, Rodriguez Bandera AI. Hair repigmentation with anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunotherapy: A novel hypothesis. *JAMA Dermatol.* 2018 Jan 1;154(1):112-113

CORRESPONDENTIEADRES

Stefan Kerre

E-mail: stefankerre@gmail.com



¹ Dermatologieaarschot, Aarschot

² Pathologie, CMA, Antwerpen



Terbinafine-geïnduceerde solaire urticaria

L. Lemarcq¹, E. Coussens², K. Vossaert², S. Lanssens²

Wij presenteren een casus waarbij solaire urticaria mogelijk te linken is aan terbinafine, een middel dat onnodig werd opgestart omwille van een klinisch vermoeden van onychomycose. Deze casus benadrukt het belang van een nauwkeurig klinisch onderzoek en nagelonderzoek alvorens terbinafine op te starten. Ondanks dat terbinafine doorgaans goed wordt verdragen, kan het in uitzonderlijke gevallen zeer hinderlijke nevenwerkingen hebben.

CASUS

Een 32-jarige vrouw ervaarde sinds maart 2022 telkens na enkele minuten zonblootstelling een hevig jeukende, rode, oedemateuze huiduitslag ter hoogte van de aan zonlicht blootgestelde huid die spontaan verdween na 1 à 2 uren. Er werd nog geen behandeling gestart, maar ze probeerde om zonblootstelling zoveel mogelijk te mijden. Op de consultatie toonde ze foto's van een scherp begrensde urticariële huid-eruptie ter hoogte van de armen ontstaan na zonblootstelling (figuur 1 en 2). De systeemanamnese was negatief. Als medicatie nam ze sinds januari 2022 terbinafine 250mg 1x/dag op advies van de huisarts omwille van een klinische diagnose van onychomycose ter hoogte van de teennagels.

Naar aanleiding van de suggestieve anamnese en foto's werden lichttesten verricht die een urticariële reactie toonden na blootstelling aan UVA-licht en aldus de diagnose solaire urtica-

ria bevestigden (figuur 3). Er trad geen reactie op na blootstelling aan UVB-licht (figuur 4). Op het moment van de consultatie waren er klinisch geen aanwijzingen voor onychomycose en bij het verrichte nagelonderzoek waren zowel het rechtstreeks onderzoek als de schimmelkweek negatief. Terbinafine werd gestaakt en na enkele weken kon de urticariële reactie niet langer uitgelokt worden met dezelfde dosis UVA-licht wat het verband met terbinafine onzes inziens bevestigt. Voor zover wij weten, is dit nog maar de tweede gerapporteerde casus van solaire urticaria geïnduceerd door terbinafine.

DISCUSSIE

Solaire urticaria is een zeldzame vorm van induceerbare urticaria die ontstaat tijdens of direct na blootstelling aan ultraviolet (UV) en/of zichtbaar licht. Verschillende golflengten van het elektromagnetisch stralingsspectrum kunnen solaire urticaria induceren. Door middel van lichttesten kan de diagnose beves-



Figuur 1. Klinische foto: scherp begrensde urticariële reactie na zonblootstelling



Figuur 2. Klinische foto: scherp begrensde urticariële reactie na zonblootstelling

¹ Aios dermatologie, Dermatologie Maldegem, België

² Dermatoloog, Dermatologie Maldegem, België



Figuur 3. Lichttesten: urticariële reactie na blootstelling aan 2 joule UVA-licht



Figuur 4. Lichttesten: geen reactie na blootstelling aan 0,1 joule UVB-licht

tigd worden, alsook het actiespectrum bepaald worden. UVA- en zichtbaar licht zijn de meest frequente triggers. De pathofysiologie is nog niet volledig gekend. Volgens de basisprincipes van de fotobiologie worden de effecten van elektromagnetische straling op een levend organisme gemedieerd door een chromofoor dat specifieke golflengtes van het elektromagnetisch spectrum absorbeert (absorptiespectrum) en hierdoor moleculaire veranderingen induceert die aan de basis liggen van de biologische respons. Bij solaire urticaria zijn IgE-gemedieerde mestcelactivatie en -degranulatie met afgifte van histamine en andere mediators, volgend op de blootstelling van het chromofoor aan elektromagnetische stralen binnen het actiespectrum, de primaire moleculaire gebeurtenissen die de symptomen induceren. Dit klassieke pathogenetische model is gebaseerd op passieve transferexperimenten volgens het Prausnitz-Küstner principe uit de vroege twintigste eeuw. Hierbij werd serum van patiënten met solaire urticaria intradermaal geïnjecteerd bij gezonde vrijwilligers waarna de injectieplaats werd blootgesteld aan UV-radiatie. Het ontstaan van urticaria bij de gezonde vrijwilligers bevestigde de hypothese dat een serumfactor (chromofoor) na blootstelling aan het actiespectrum mestcelactivatie induceerde. Bij passieve transferexperimenten met serumewitfracties konden zowel de albumine- als globulinefractie solaire urticaria uitlokken wat leidde tot de hypothese dat de serumfactor ofwel een abnormaal serum chromofoor is, ofwel een abnormaal circulerend antilichaam tegen normale chromoforen in het serum of de huid. Experimenten met verschillende globulinefracties toonden dat het in het laatste geval vermoedelijk IgE-antilichamen betreft. Vanwege ethische bezwaren werd onderzoek later in vitro verricht waaruit bleek dat serumewitwitten met zeer uiteenlopend moleculair gewicht solaire urticaria kunnen induceren. Door analyse van de actiespectra werd gepoogd verder inzicht te krijgen in de causale chromoforen maar dit werd bemoeilijkt door de complexe invloed van de huid op de relatie tussen het

actie- en absorptiespectrum. Met de toenemende kennis over fotobiologie wordt duidelijk dat het klassieke model niet de volledige pathogenese van solaire urticaria weergeeft en het in werkelijkheid vermoedelijk een multifactorieel proces is. Dat bij een kwart van de patiënten solaire urticaria niet kan uitgelokt worden met lichttesten kan doordat het actiespectrum niet vervat zit in de testen, maar mogelijk wijst dit erop dat bij een deel van de patiënten meerdere chromoforen gelijktijdig geactiveerd dienen te worden of dat andere gelijktijdige fysieke of niet-fysieke stimuli nodig zijn om symptomen te induceren. Bij de transferexperimenten kon de rol van IgE-antilichamen bij solaire urticaria nooit rechtstreeks aangetoond worden waardoor de evidentie hiervoor beperkt is tot de werkzaamheid van omalizumab, een anti-IgE monokonaal antilichaam. Van omalizumab is gekend dat het ook een invloed heeft op niet-IgE-gemedieerde mechanismen die mogelijk eveneens van belang zijn bij solaire urticaria. Verder dient te worden onderzocht of er andere mechanismen zijn die mestcellen kunnen activeren, zoals rechtstreekse activatie door blootstelling aan elektromagnetische straling. De rol van genetische en omgevingsfactoren is bovendien ongekend. Samengevat blijft op heden onvolledig begrepen welke chromoforen betrokken zijn bij solaire urticaria en door welke mechanismen blootstelling aan elektromagnetische straling leidt tot mestcelactivatie en -degranulatie. [1]

Solaire urticaria is doorgaans idiopathisch. [2] Er zijn slechts enkele gerapporteerde gevallen waarbij solaire urticaria gelinkt werd aan medicatie, namelijk aan repirinast, tetracycline, progestagenen in orale contraceptiva en terbinafine. [2-5] Hierbij spreekt men van secundaire solaire urticaria. [3] Benoxaprofen, een NSAID dat intussen van de markt werd gehaald, en topisch gebruik van teer en pek werden gelinkt aan het ontstaan van een urticariële reactie bij lichttesten, maar aangezien solaire urticaria bij deze middelen niet de initiële klinische presentatie was, worden ze buiten beschou-

wing gelaten. [2] Voor zover ons bekend is dit de tweede casus van solaire urticaria die mogelijk geassocieerd is aan terbinafine, een allylamine antimycoticum. [4] Solitaire urticaria wordt, in tegenstelling tot allergische fotosensibiliteitsreactie en polymorfe lichtruptie, niet vermeld in de bijsluiter van terbinafine.

Door medicatie geïnduceerde fotodermatosen worden ruwweg ingedeeld in fototoxische en fotoallergische reacties. Fototoxische reacties zijn het gevolg van directe weefselschade door een door licht geactiveerd fotoproduct zonder dat een onderliggend immunologisch mechanisme betrokken is. Fotoallergische reacties daarentegen zijn immunologisch gemedieerd waarbij na sensitisatie type IV (T-cel-gemedieerde) overgevoeligheid ontstaat tegen een fotoallergeen. [3] De plaats van medicatie in het ontstaan van solaire urticaria is hypothetisch. Dat het antihistaminicum repirinast solaire urticaria kon uitlokken, is opmerkelijk wanneer rekening wordt gehouden met de vooropgestelde pathogenese. [2] Volgens Yap, et al. (2000) is secundaire solaire urticaria het gevolg van directe fotosensitisatie eerder dan dat het immunologisch gemedieerd is, al lijkt een klassieke fototoxi-

sche reactie bij de beschreven casus van tetracycline-geïnduceerde solaire urticaria onwaarschijnlijk vanwege de afwezigheid van pijn, het ontstaan van de reactie binnen enkele minuten na blootstelling aan zonlicht en het verdwijnen van de klachten binnen 1 à 2 uur. [3] Volgens Kuo, et al. (2014) kan de etiologie van solaire urticaria immunologisch of niet-immunologisch gemedieerd zijn in verschillende situaties. [4] Er wordt geen hypothese geformuleerd over hoe terbinafine of progestagenen in orale contraceptiva solaire urticaria kunnen uitlokken. [4-5]

De hypothese dat solaire urticaria bij deze casus geassocieerd is aan terbinafine is enerzijds gebaseerd op de tijdslijn waarbij terbinafine tijdens de winter werd opgestart en vanaf de eerste zomblootstelling in het voorjaar solaire urticaria optrad. Anderzijds namen de klachten na het staken van terbinafine stelselmatig af tot het volledig verdwijnen van de klachten na ongeveer 2 maanden, wat overeenstemt met de tijdsperiode waarbinnen op basis van de halfwaardetijd van 16,5 dagen verwacht wordt dat terbinafine uit het lichaam wordt geëlimineerd. Hoe terbinafine solaire urticaria kan induceren, blijft ongekend.

SAMENVATTING

Een jonge vrouw kwam op raadpleging vanwege een urticariële huidruptie die telkens na enkele minuten zomblootstelling ontstond op de aan zonlicht blootgestelde huid. Naar aanleiding van de suggestieve anamnese en klinische foto's werden lichttesten verricht die de diagnose solaire urticaria bevestigden. Solaire urticaria is een zeldzame aandoening waarvan de pathogenese niet volledig is gekend. Enkele gevallen werden beschreven waarbij medicatie mogelijk geassocieerd is aan het ontstaan van solaire urticaria. Bij deze casus lijkt solaire urticaria mogelijk gelinkt aan terbinafine die onnodig werd opgestart omwille van een klinisch vermoeden van onychomycose, zonder dat dit aan de hand van nagelonderzoek werd bevestigd. Deze casus benadrukt het belang van een nauwkeurig klinisch onderzoek en nagelonderzoek alvorens terbinafine op te starten. Ondanks dat terbinafine doorgaans goed wordt verdragen, kan het in uitzonderlijke gevallen zeer hinderlijke nevenwerkingen hebben met een grote impact op de levenskwaliteit van de patiënt.

TREFWOORDEN

Solaire urticaria – fotodermatose – terbinafine – onychomycose

SUMMARY

A young woman consulted because of an urticarial skin eruption that developed every time after a few minutes of sun exposure on sun-exposed skin. Based on the suggestive history and clinical pictures, phototesting was performed which confirmed the diagnosis of solar urticaria. Solar urticaria is an uncommon condition whose pathogenesis is incompletely understood. Some cases have been described where medication may be associated with the development of solar urticaria. In this case, solar urticaria seems to be linked to terbinafine, which was started unnecessarily because of a clinical suspicion of onychomycosis, without being confirmed through nail examination. This case highlights the importance of a careful clinical examination and nail examination before starting terbinafine. Although terbinafine is generally well tolerated, in exceptional cases it can have very annoying side effects with a major impact on the patient's quality of life.

KEYWORDS

Solaire urticaria – photodermatosis – terbinafine – onychomycosis

LITERATUUR

1. McSweeney SM, Sarkany R, Fassihi H, Tziotzios C, McGrath JA. Pathogenesis of solar urticaria: Classic perspectives and emerging concepts. *Exp Dermatol* 2022;31(4):586-593.
2. Morison WL. Solar urticaria due to progesterone compounds in oral contraceptives. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19(3):155-6.
3. Yap LM, Foley PA, Crouch RB, Baker CS. Drug-induced solar urticaria due to tetracycline. *Australas J Dermatol*. 2000;41(3):181-4.
4. Kuo S, Sivamani RK. UVB-sensitive solar urticaria possibly associated with terbinafine. *Dermatol Online J* 2014;20(3)
5. Kurumaji Y, Shono M. Drug-induced solar urticaria due to repirinast. *Dermatology* 1994;188(2):117-21.

CORRESPONDENTIEADRES

Laure Lemarcq

E-mail: info@dermatologiemaldegem.be



Dentogene fistel: een tandje bijzetten

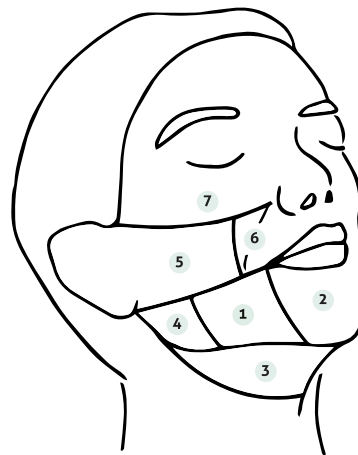
C.A.J. Michielsens¹, L.M.T. van der Spek-Keijser²

Dentogene fistels zijn onderbelicht. Ze komen solitair voor. Differentiaal diagnostisch kan het lijken op een granuloma pyogenicum, plaveiselcarcinoom, basaalcelcarcinoom, furunkel, atheroomcyste of een branchiogene-/thyroglossus cyste. De laesie kan symptomeloos verlopen of wordt voorafgegaan door tandpijn of zwelling van het gebied met uiteindelijk doorbraak naar de huid met vorming van een nodus en dimpling als zichtbare afwijking. De vraag naar tandheelkundige ingrepen in de anamnese en samenwerking met de tandarts is van belang voor het stellen van de juiste diagnose en behandeling.

ACHTERGROND

Een dentogene fistel wordt veroorzaakt door een chronische tandontsteking. Fistelopeningen kunnen zich intra-oraal en/of extra-oraal uiten. De extra-orale uiting is een gevolg van beschadiging van enamel en dentine door cariës, trauma, implantaat complicaties of parodontitis met aantasting van de tandpulp door bacteriële invasie. Overige oorzaken zijn parotitis, parotistumoren, osteoporose, bisfosfonaat geïnduceerde osteonecrose, osteomyelitis, lues, diepe mycose of tuberculose. Onbehandeld zal de tandpulp necrotiseren met verspreiding van de infectie door corticaal bot, periost en omringend weefsel met afscheiding van purulent exsudaat. [1] In eerste instantie is er sprake van een subcutane induratie van de kaak met in tweede instantie betrokkenheid van de huid. De huid vertoont een rode en blauwe verkleuring met zwelling, waar er bij doorbraak bloed en pus kan uitkomen. Indien de ontstekingsverschijnselen zijn afgenomen kan het bindweefsel rondom de fistelgang krimpen met het ontstaan van de bekende huidafwijking. Men ziet dan een ingetrokken huidgebied met een solitaire cyste of nodus, wat bestaat uit granulatiweefsel of een crusta. Een strengachtige structuur, vastzittend aan het onderliggende bot, is voelbaar bij palpatie. Bij inspectie intra-oraal dient er gekeken te worden naar een fistelopening. De fistel kiest de weg van de minste weerstand, waarbij de lokalisatie bepaald wordt door de plaats van de gebitsontsteking en het verloop van de aangezichtsmusculatuur. Fistels treden het vaakst ter plaatse van de mandibulaire en mentale regio op (figuur 1 – 1; 2). Differentiaal diagnostisch kan er gedacht worden aan een granuloma pyogenicum, plaveiselcarcinoom, basaalcelcarcinoom, furunkel, atheroomcyste of een branchiogene-/thyroglossus cyste. Deze diagnoses hebben als belangrijk verschil dat ze niet in relatie staan met de onderliggende kaak. [2-4]

Een dentogene fistel levert vaak beperkte klinische symptomen op, wat zorgt voor vertraging in diagnostiek en behandeling. Voorafgaande klachten zijn zwelling van het gebied met doorbraak naar de huid, vermoedelijk na ontsteking van het



Figuur 1. Anatomische gebieden kenmerkend voor optreden dentogene fistels, lateraal aangezicht.

- 1 Mandibulair;
- 2 Mentaal;
- 3 Submandibulair;
- 4 Mandibulaire hoek;
- 5 Buccaal;
- 6 Nasolabiaalplooi;
- 7 Infraorbitaal.

gebit of tandpijn. Mannen kunnen ongemak bij het scheren vermelden met bloedverlies van het kwetsbaar granulatiweefsel. Klachten kunnen echter ook ontbreken. Het duurt gemiddeld enkele weken tot maanden voordat patiënten zich presenteren. De aandoening is relatief zeldzaam, met slechts een paar patiënten met de extra-orale manifestatie die zich jaarlijks bij de kaakchirurgie melden. In een langlopende retrospectieve studie van 75 patiënten was de gemiddelde leeftijd voor het ontstaan van een dergelijke fistel 45 jaar, waarbij de meerderheid 51 jaar of ouder was. De man-vrouw verdeling was evenredig. [5] Gezien de atypische presentatie is de huidafwijking vaak al behandeld door middel van incisie, excisie, elektrocoagulatie of antibiotica, voordat men na recidieven tot de juiste diagnose komt.

CASUS

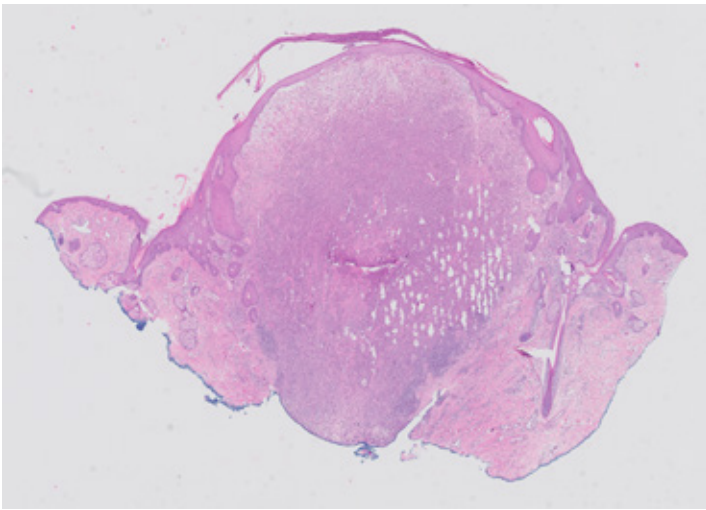
Een vrouw van 55 jaar bezocht de polikliniek dermatologie met een sinds vijf weken plotseling ontstaan bultje onder de kin met sporadisch pus uitvloed. Er was sprake van manipulatie van het bultje door patiënte (figuur 2). Ze gebruikte geen medicatie en had behoudens meerdere tandheelkundige ingrepen een blanco voorgeschiedenis.

¹ Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Bravis ziekenhuis, Bergen op Zoom

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Bravis ziekenhuis, Bergen op Zoom



Figuur 2. Klinische presentatie eerste consult.



Figuur 3. Histopathologisch beeld.

Klinisch werd er een exofytische, deels keratotische ronde nodus van 10 millimeter gezien met een hemorrhagische crusta en dimpling. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een granuloma pyogenicum, verruca vulgaris, keratoacanthoom of mogelijk een plaveiselcelcarcinoom. Na een shave-excisie werd histopathologisch de diagnose granuloma pyogenicum gesteld. Het volgende beeld werd beschreven: huidfragment met centraal ulceratie en beginnende crustavorming en aan de rand restanten van de pre-existente epidermis. De epidermis toont reactieve veranderingen, focaal met parakeratose. De gehele dermis wordt ingenomen door gemengdcellig ontstekingsinfiltraat, overwegend granulocytair en focaal organiserend tot granulatiweefsel (figuur 3). Twee weken later bezocht patiënte de polikliniek opnieuw wegens een slechte genezing en vond een in toto huidbiopt plaats. Echter na een maand trad er weer een recidief op van de oorspronkelijke nodus waarna een excisie werd verricht en histopathologisch onderzoek werd herhaald.

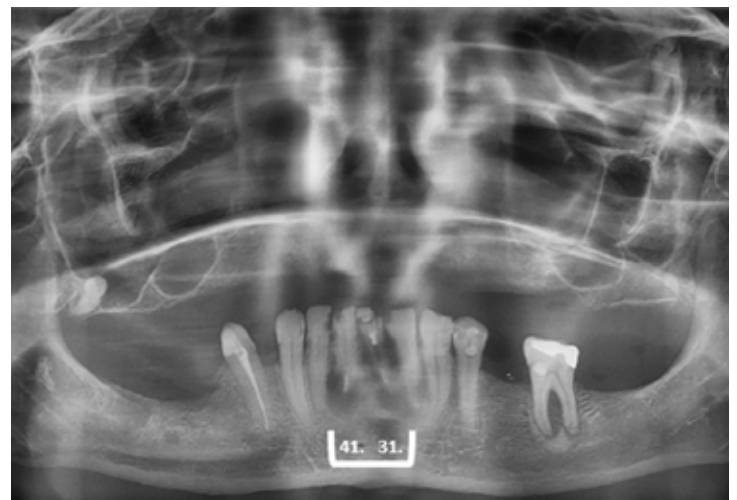
Het excisiepreparaat toonde nu het histologisch beeld van een abcederende folliculitis. Fusidinezuur zalf werd als nabehandeling voorgeschreven, waarna er bij beoordeling een livide hypertrofisch litteken met centraal een één millimeter groot hypergranulatiepuntje werd gezien. Vier maanden

later kwam patiënte op controle waarbij de geëxcideerde plek gevoelig bleef bij aanraken en er volgens patiënte een 'vliesje' overheen lag. Bij klinische beoordeling werd er een litteken met opnieuw dimpling gezien wat gevoelig was bij palpatie, maar niet pijnlijk bij intra-orale palpatie. Bij patiënte waren er in het verleden meerdere tanden getrokken. Sinds 2013 had zij een bovengebtsprothese. De laatste afspraak bij de tandarts dateerde uit 2018.

Gezien het klinisch beeld en de voorgeschiedenis werd een dentogene fistel of cyste als diagnose overwogen. De röntgenfoto van de mandibula liet geen afwijkingen zien. Via de kaakchirurg werd een orthopantomogram en verder tandheelkundig onderzoek verricht. De tanden met elementnummer 31/41 bleken avitaal (figuur 4). De gebitselementen werden geëxtraheerd en zij kreeg een frameprothese. Het is de verwachting dat patiënte volledig van deze fistel zal genezen.

AANVULLEND ONDERZOEK

Behoudens een sterke klinische verdenking na het uitvragen van de medische voorgeschiedenis en het verrichten van intra- en extra-oraal onderzoek, kan beeldvorming aangevraagd worden voor het stellen van de diagnose. Het histopathologisch beeld is immers vaak niet-specifiek. Er kan sprake zijn van actieve of zelfs abcederende ontsteking en granulatiweefsel. In een later stadium ook verlittekening. Het aantonen van (delen van) een fistelgang bekleed met plaveiselepitheel is pathognomonisch, maar in een groot deel van de gevallen is dit niet aantoonbaar. Als beeldvorming is een röntgenfoto van de mandibula vaak niet toereikend voor het in beeld brengen van deze beperktere afwijkingen. Een orthopantomogram kan daarentegen gebruikt worden om het botverlies van de geïnfecteerde tand aan te tonen. [6,7] Eventueel zou een Cone-Beam CT-scan (CBCT) ter aanvulling overwogen kunnen worden voor het driedimensionaal in beeld brengen van de kaken en omliggende weefsels. Een CBCT-scan kan de uitgebreidheid en de relatie van de periapicale afwijking met de aangrenzende gebitselementen beter in beeld brengen. [5,7]



Figuur 4. Gebitselementen 31 en 41, verantwoordelijk voor het ontstaan van de dentogene fistel naar de submentale huid.

BEHANDELING

De therapie bestaat uit behandeling van de onderliggende oorzaak. Tandheelkundige ingrepen zoals een wortelkanaalbehandeling of extractie leidt tot verdwijnen van de dentogene fistel. Vaak ziet men spontaan en snel herstel na de correc-

te behandeling binnen een termijn van 2 weken. De aanwezige dimpling en mogelijke hyperpigmentatie verdwijnt vaak zonder restverschijnsel, maar het genezingsproces neemt meer tijd in beslag. In enkele gevallen zal chirurgische revisie of fistulectomie vanuit esthetisch oogpunt nodig zijn. [4,8,9]

SAMENVATTING

Dentogene fistels komen zelden voor. De diagnose wordt in eerste instantie vaak verkeerd gesteld, waardoor ook de juiste behandeling achterblijft. De aandoening kan zich op verschillende manieren, klinisch en histologisch, uiten. Dentogene fistels dienen differentiaal diagnostisch altijd overwogen te worden bij het voorkomen van aangezichtslaesies die recidiveren ondanks behandeling. Daarnaast is het van belang om de medische (inclusief de tandheelkundige) voorgeschiedenis van een patiënt uit te vragen en intra- en extra-oraal onderzoek te verrichten voor het stellen van de juiste diagnose. In deze casuïstiek bespreking werd een 55-jarige patiënte gepresenteerd met een recidiverende nodus, gepaard gaande met dimpling en verkleuring van de overliggende huid in het submentale gebied. Patiënte had reeds meerdere behandelingen ondergaan en de uiteindelijke diagnose volgde na het verrichten van een orthopantomogram. Het orthopantomogram liet radioluentie, hetgeen duidt op botverlies, ter plaatse van de distale wortel van gebitselement 31/41 zien met van daaruit fisteling naar de huid. Patiënte werd vervolgens naar haar tandarts verwezen voor verdere behandeling.

TREFWOORDEN

Dentogeen – fistel – ontsteking - huid

SUMMARY

Odontogenic cutaneous fistulas are rare and often misdiagnosed, resulting in inappropriate treatment. Patients can experience discomfort due to the lesion, which has several different clinical and histological manifestations. Odontogenic cutaneous fistulas should be considered in the differential diagnosis of facial lesions who reoccur despite therapy. Asking patients about their medical (including dental) history and performing intra- and extraoral exam is equally important. This case report presents a 55-year-old patient with a history of a recurrent nodular lesion with dimpling and discolouration of the skin in the submental region. The patient had multiple interventions and a final diagnosis of odontogenic cutaneous fistula was made after an orthopantomogram was performed. The orthopantomogram showed radiolucency, which indicates bone loss, in the distal root of tooth 31./41. with fistula of the skin. Subsequently the patient was referred to her dentist for further treatment.

KEYWORDS

Odontogenic – dental – fistula - sinus tract – inflammation - cutaneous

LITERATUUR

1. Kim SH, Park SJ, Oh JJ, Lee ES. A case of cutaneous sinus tract of dental origin. *Ann Dermatol.* 2002;14:235-238.
2. Chowdri NA, Sheikh S, Gagloo MA, Parray FQ, Sheikh MA, Khan FA. Clinicopathological profile and surgical results of nonhealing sinuses and fistulous tracts of the head and neck region. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:2332-2336.
3. Spear KL, Sheridan PJ, Perry HO. Sinus tracts to the chin and jaw of dental origin. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:486-492.
4. Lee EY, Kang JY, Kim KW, Choi KH, Yoon TY, Lee JY. Clinical characteristics of odontogenic cutaneous fistulas. *Ann Dermatol.* 2016;28(4):417-21.
5. Guevara-Gutiérrez E, Riera-Leal L, Gómez-Martínez M, Amezcua-Rosas G, Chávez-Vaca CL, Tlacuilo-Parra A. Odontogenic cutaneous fistulas: clinical and epidemiologic characteristics of 75 cases. *Int J Dermatol.* 2015;54(1):50-5.
6. Barbosa CAM, Tancredo F, Fonseca CF, Pinho MAB. Diagnosis of cutaneous sinus tract in association with traumatic injuries to the teeth. *Braz J Dent Traumatol.* 2011;2:75-79.
7. Pandey R, Gupta R, Bhagat N, Ikamul-Islam J. Oro cutaneous fistula of a periodontal origin. *Indian Journal of Dental Advancements.* 2017;9(1):69-72.
8. Cioffi GA, Terezhalmay GT, Parlette HL. Cutaneous draining sinus tract: an odontogenic aetiology. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:94-100.
9. Braun RJ, Lehman J 3rd. A dermatologic lesion resulting from a mandibular molar with periradicular pathosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;52:210-212.

CORRESPONDENTIEADRES

Celia Michielsens

E-mail: c.michielsens@bravis.nl



Heeft er iemand een ide(e)?

V. Van Dam¹, A. Van Reempts², S. Lanssens³, E. Coussens³, K. Vossaert³

Een meisje van 14 jaar raadpleegt ons omwille van hevige jeuk op de hoofdhuid sinds enkele weken en recent ook jeuk verspreid over het lichaam. Klinisch zien we een uitgebreide pediculosis capitis en een aspecifieke eczemateuze huidruptie op het lichaam. Een week later ontstaat er een indrukwekkende veralgemeende huidruptie met bullae op de handen en jeukende papulovesiculeuze plaques op het lichaam. Na verdere uitwerking wordt de diagnose gesteld van een pediculide, een zeldzame ide-reactie op pediculosis capitis.

Een ide-reactie is een vaag en breed begrip. Het is een diagnostische uitdaging omdat er geen specifieke klinische noch histologische kenmerken zijn. Het is belangrijk om beter inzicht te krijgen in dit mechanisme om de diagnose van een ide-reactie sneller te kunnen stellen. Het is essentieel om naast de ide-reactie zelf ook de onderliggende oorzaak adequaat te behandelen om deze immunrespons te doorbreken.

CASUS

Een 14-jarig meisje werd dringend door haar huisarts naar de raadpleging verwezen wegens het vermoeden van scabiës. Zij had al sinds enkele weken hevige jeuk op de hoofdhuid, en recent ook verspreid over het lichaam. Haar mama had kort voordien luizen ontdekt, maar een behandeling met antiluisshampoo op basis van permetrine gaf weinig verbetering.



Fig. 1 Veralgemeende ide-reactie bij pediculosis capitis

- ¹ Arts-assistent Dermatologie, Maldegem
- ² Aios Dermatologie, Maldegem
- ³ Staflied Dermatologie, Maldegem

Het klinisch onderzoek toonde inderdaad op de hoofdhuid een massale infestatie met pediculosis capitis. Verspreid over het lichaam waren er rode schilferende plaques met lichenificatie en talloze geëxcorieerde papels. Scabiës kon worden uitgesloten door de afwezigheid van delta signs bij grondig dermoscopisch onderzoek. Er werd een behandeling voorgeschreven met een antiluzenlotion voor de hoofdhuid en een lokaal corticoïd voor het lichaam. Het luizenprobleem was op korte tijd veel beter. De letsels op het lichaam daarentegen vertoonden na ongeveer een week een acute verslechtering met ontstaan van bullae op de handen en jeukende vesiculeuze plaques op de romp en ledematen (figuur 1).

Gezien de hevige jeuk, het papulo-vesiculeus aspect en de symmetrische presentatie werd aan dermatitis herpetiformis als mogelijke diagnose gedacht. Anderzijds leek een verband tussen de zware luizeninfestatie en de jeukende huidletsels zeer waarschijnlijk.

Een biopsie voor routine histologie en direct immuun fluorescentie (DIF) onderzoek toonde een perivasculaire lymfocytair dermatitis met bijmenging van eosinofielen en een specifiek beeld van complementactivatie op DIF, algeheel passend bij een eczematuze dermatitis. Een bloedafname toonde een uitgesproken verhoogd absoluut aantal eosinofielen (1474/mcL). Er waren geen serologische of histologische argumenten voor dermatitis herpetiformis. Op basis van de anamnestiche en klinische gegevens werd de diagnose gesteld van een pediculide. Een systemische corticotherapie was nodig om de opstoot onder controle te krijgen.

DISCUSSIE

Een pediculide is een ide-reactie secundair op een pediculosis capitis. Een dergelijke reactie is zeldzaam en werd voor het eerst beschreven in 1984 door Brenner, et al. [1] Tot nu toe zijn er in de literatuur slechts acht case reports van pediculide beschreven.

De term '-ide' is een suffix afkomstig uit het Grieks en duidt een 'vader-zoon'-relatie aan. In een dermatologische context is een ide-reactie (ook wel autoeczematosis of autosensitatie genoemd) een strooireactie die optreedt enkele dagen of weken na de initiële huidaandoening. Deze reactie kan subtiel tot zeer uitgesproken zijn en komt het meest frequent voor bij infectieuze dermatosen, in het bijzonder bij schimmelinfecties. Anderzijds wordt een ide-reactie ook bij verschillende niet-infectieuze oorzaken beschreven, o.a. bij stasedermatitis, tatoeages, radiotherapie en hechtingen. [2,3,4] De veralgemeende huidruptie die kan optreden bij een contactallergie wordt in case reports ook soms een ide-reactie genoemd.

Een ide-reactie is vaak een diagnostische uitdaging, omdat er geen specifieke klinische noch histologische kenmerken zijn. Klinisch uit deze reactie zich vaak als een eczematuze hevig jeukende huidruptie, maar ook een presentatie onder de vorm van onder andere erythema multiforme, erythema nodosum en Sweet syndroom werden beschreven. [5] De histologie varieert afhankelijk van de klinische presentatie, maar

geeft jammer genoeg geen indicatie naar de oorzaak van de huidruptie. De differentiële diagnose is dan ook breed en includeert andere types van eczeem zoals irritatief eczeem, contactallergisch eczeem en atopisch eczeem. Ook (al dan niet veralgemeende) vesiculeuze huidrupties zoals drugerupties, dermatitis herpetiformis, insectenbeten, scabiës en herpesinfecties behoren tot de differentiële diagnose. [5]

Een ide-reactie is dus een vaag begrip met onduidelijke afbakening van de klinische en histologische criteria. De pathofysiologie van een ide-reactie is evenmin al uitgeklaard. Er wordt gesteld dat het om een abnormale immuunrespons gaat waarbij circulerende T-lymfocyten een belangrijke rol spelen. Bij meerdere studies werd een verhoogde hoeveelheid geactiveerde T-lymfocyten teruggevonden in het perifeer bloed bij patiënten met een ide-reactie, waarbij deze hoeveelheid daalde na behandeling van deze reactie. [6,7,8] De keratinocyten ter hoogte van de initiële plaats van de exogene prikkel (al dan niet infectieus) produceren pro-inflammatoire cytokines die lokale T-cellen activeren. Deze geactiveerde T-cellen verplaatsen zich dan systemisch via hematogene verspreiding. De verspreiding van geactiveerde T-lymfocyten veroorzaakt een huidruptie op secundaire plaatsen ver van de primaire locatie. [5] Algemeen wordt een ide-reactie beschouwd als een vorm van een vertraagde hypersensitiviteitsreactie (type 4) door een externe stimulus. [9]

De onderliggende oorzaak moet behandeld worden om de inflammatoire respons te doorbreken die zorgt voor deze ide-reactie. Indien dit niet adequaat gebeurt, kan een recidief van de ide-reactie optreden. De ide-reactie zelf kan behandeld worden met topische en (zo nodig) systemische corticosteroiden alsook met bijkomende symptomatische behandelingen zoals vochtige omslagen, hydraterende maatregelen en antihistaminica. [5,10]

Het is belangrijk om beter inzicht te krijgen in dit mechanisme om de diagnose van een ide-reactie sneller te kunnen stellen. Het is essentieel om naast de ide-reactie zelf ook de primaire oorzaak adequaat te behandelen om deze immuunrespons te doorbreken.

CONCLUSIE

Wanneer een patiënt tegelijkertijd twee verschillende dermatosen vertoont, is een verband tussen beide waarschijnlijk. Ook al is een ide-reactie eerder zeldzaam en is dit in de praktijk voornamelijk gekend bij tinea-infecties, moet eraan gedacht worden bij veralgemeende jeuk en huidletsels bij een

TREFWOORDEN

pediculide – ide-reactie – autosensitatie – autoeczematosis

KEYWORDS

pediculid – id reaction – autosensitization – autoeczematization

pediculosis capitis. Het is belangrijk om dit dan ook voldoende snel en voldoende sterk te behandelen.

Een beter inzicht in het pathogenetisch mechanisme van een ide-reactie helpt om de diagnostische en therapeutische accuraatheid te verbeteren.

LITERATUUR

1. Brenner S, Ophir J, Krakowski A. Pediculid. An unusual -id reaction to pediculosis capitis. *Dermatologica*. 1984;168(4):189-91. PMID: 6724072.
2. Bhagat YV, Otles M, Salmon B, Graham R, Micheal M. A Case of severe disseminated autoeczematization secondary to cellulitis. *Cureus*. 2022 May 24;14(5):e25310. doi: 10.7759/cureus.25310. PMID: 35774716; PMCID: PMC9236631.
3. Price A, Tavazoie M, Meehan SA, Leger M. Id reaction associated with red tattoo ink. *Cutis*. 2018 Nov;102(5):E32-E34. PMID: 30566564.
4. Huerth KA, Glick PL, Glick ZR. Cutaneous id reaction after using cyanoacrylate for wound closure. *Cutis*. 2020 Mar;105(3):E11-E13. PMID: 32352442.
5. Bertoli MJ, Schwartz RA, Janniger CK. Autoeczematization: A strange id reaction of the skin. *Cutis*. 2021 Sep;108(3):163-166. doi: 10.12788/cutis.0342. PMID: 34826280.
6. Kasteler JS, Petersen MJ, Vance JE, Zone JJ. Circulating activated T lymphocytes in autoeczematization. *Arch Dermatol*. 1992 Jun;128(6):795-8. PMID: 1599265.
7. González-Amaro R, Baranda L, Abud-Mendoza C, Delgado SP, Moncada B. Autoeczematization is associated with abnormal immune recognition of autologous skin antigens. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Jan;28(1):56-60. doi: 10.1016/0190-9622(93)70009-i. PMID: 8425971.
8. Cunningham MJ, Zone JJ, Petersen MJ, Green JA. Circulating activated (DR-positive) T lymphocytes in a patient with autoeczematization. *J Am Acad Dermatol*. 1986 Jun;14(6):1039-41. doi: 10.1016/s0190-9622(86)70129-1. PMID: 2941457.
9. Nancy Cheng, Dakara Rucker Wright, Bernard A. Cohen; Dermatophytid in tinea capitis: rarely reported common phenomenon with clinical implications. *Pediatrics*. August 2011; 128 (2): e453-e457. 10.1542/peds.2010-2757
10. Ilkit M, Durdu M, Karakaş M. Cutaneous id reactions: a comprehensive review of clinical manifestations, epidemiology, etiology, and management. *Crit Rev Microbiol*. 2012 Aug;38(3):191-202. doi: 10.3109/1040841X.2011.645520. Epub 2012 Feb 3. PMID: 22300403.

CORRESPONDENTIEADRES

Valerie Van Dam

E-mail: valerie.vandam@dermatologiemaldegem.be



Epithelioïd sarcoom van het onderbeen, klinisch en histologisch misleidend

P. Vlaanderen¹, D. Vellinga², M.A. de Graaff³

Het epithelioïd sarcoom is een zeldzame, agressieve wekedelentumor die met name voorkomt bij jongvolwassenen en zich klinisch initieel cutaan manifesteert. Histologisch kenmerkt het zich door een proliferatie van epithelioïde cellen met immunohistochemische expressie van EMA, keratine en CD34. Door infiltratie van inflammatoire cellen kan het een pseudogranulomateus beeld geven, met mogelijk misdiagnose en behandelingsvertraging als gevolg. Wij presenteren een casus van een 40-jarige vrouw die zich op de polikliniek dermatologie presenteerde met een epithelioïd sarcoom van het onderbeen, met in eerste instantie een klinisch en histologisch misleidend beeld.

CASUS

Een 40-jarige Aziatische vrouw met een blanco voorgeschiedenis kwam op de polikliniek dermatologie wegens sinds anderhalf jaar bestaande, plots ontstane, langzaam uitbreidende, jeukende bruinrode huidafwijkingen op het linkeronderbeen. Eerdere behandeling bestond uit lokale applicatie van miconazol-, fucidinezuur- en clobetasolcrème met minimale verlichting van de jeukklachten. De huisarts vroeg echoscopie aan; dit toonde geïndureerd, inflammatoir subcutaan vetweefsel met hierin een echoarme structuur waarvan de aard niet geheel duidelijk was, er werden geen ossale afwijkingen gezien.

Bij het lichamelijk onderzoek op de polikliniek zagen wij op het linker anterolaterale onderbeen een gebied van circa 15 centimeter met onscherp begrenste lichtbruine maculae met lokale sclerosering (figuur 1). Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een (lokale) sclerodermie, verlittekening met calcinosis cutis ten gevolge van trauma zoals krabben, vasculitis of een melanoom met lokale metastasen.

Histopathologisch onderzoek toonde een oppervlakkige chronische dermatitis met acanthose, hyperkeratose, geringe spongiose en eosinofilie, wat zou kunnen passen bij een vorm van eczeem. Aanvullend oriënterend en auto-immuun laboratoriumonderzoek toonde een dubieus positief ANF, terwijl anti-ENA negatief bleek. Er werd gestart met clobetasolpropionaatzalf 1 maal per dag gedurende 2 weken, waarop jeukklachten en huidafwijkingen enigszins verminderden. Een nieuwe biopsie werd verricht wegens het atypische klinische beeld, welke tevens voor second opinion werd opgestuurd naar het Leids Universitair Medisch Centrum. Er werd een atypische proliferatie van plompe spoelvormige tot epithe-



Figuur 1: Op het linker anterolaterale onderbeen zijn onscherp begrenste lichtbruine maculae met lokale sclerosering zichtbaar.

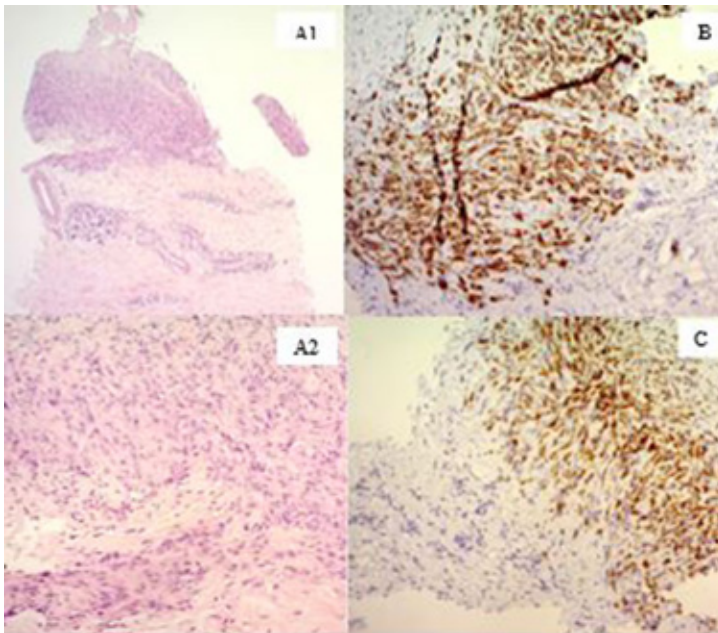
lioïde cellen met blazige kernen gezien, voorts focaal necrose. Immunohistochemisch onderzoek toonde positiviteit voor keratine AE1/AE3, epithelial membrane antigen (EMA), CD34 en α -Smooth muscle actin (SMA). Er was expressieverlies van integrase interactor 1 (INI-1) (figuur 2). P53 was wildtype en de tumorcellen waren negatief voor desmine, CD99, S100, SOX10 en Melan A. Het morfologisch en immunohistochemisch onderzoek was zodoende best inpasbaar bij een epithelioïd sarcoom. Bij revisie van het eerste biopt bleek er geen tumorweefsel aanwezig te zijn, derhalve was er in eerste instantie sprake van een 'sampling error'.

Onze patiënte verwezen wij naar de oncologisch chirurg voor nadere diagnostiek en behandeling. Aanvullend MRI-onderzoek liet een zeer grillig infiltrerende wekedelentumor

¹ Anios dermatologie, Alrijne ziekenhuis, DC Klinieken Voorschoten

² Dermatoloog, Alrijne ziekenhuis, DC Klinieken Voorschoten

³ Klinisch patholoog Alrijne ziekenhuis



Figuur 2: Histologisch beeld: A1: HE-kleuring, A2: HE-kleuring, B: Expressie voor Keratine-AE1/AE3, C: Expressie van EMA. Vergrotingen A1: 10x, A2, B, C: 20x.

anterolateraal in het linkerbeen zien, uitbreidend zowel in de subcutis als langs de (intermusculaire) fascie. Een CT-thorax en PET-CT lieten geen metastasen zien. Vanwege het niet lokaal resectabele karakter, bestonden behandelopties uit amputatie van het onderbeen of geïsoleerde extremitisperfusie, waarbij patiënte gekozen heeft voor het laatstgenoemde.

BESPREKING

Epidemiologie

Een epithelioïd sarcoom is een zeldzame tumor van mesenchymale origine met epithelioïde morfologie, gelegen in de dermis, subcutis of diepere weke delen. Het vormt minder dan 1% van alle wekedelentumoren en komt bij meer dan 70% van de gevallen voor bij jongvolwassenen tussen de 10 en 40 jaar. [1,2] Het manifesteert zich voornamelijk op de distale extremiteiten (vingers, handen, onderarmen, onderbenen en voeten) als een langzaam groeiende, vaak symptoomloze zachte zwelling, vast aanvoelende bulten of als een geïndureerde plaque, tot wel 20 centimeter in diameter. Het wordt dan ook vaak gemisdiagnosticeerd als een cyste, persisterende wrat, eczeem of ulcus op basis van een infectie. Pijnklachten of sensibiliteitsstoornissen kunnen in een later stadium optreden indien er perineurale infiltratie plaatsvindt. Metastasen komen voor bij 21-64% en lymfogene metastasen zijn in de literatuur beschreven bij 22-48%. Lokale recidiefkansen liggen tussen de 19-56% en deze tumoren metastaseren vaak naar regionale lymfeklieren, de longen, botten of de hersenen. [1,3,4] De vijfjaars overlevingskans ligt tussen de 25- en 78%, afhankelijk van de locatie van de tumor en aanwezigheid van lymfogene en/of hematogene metastasen. [5,6]

Histopathologie

Clinicopathologisch wordt er onderscheid gemaakt tussen het klassieke (distale) type, gelokaliseerd op de distale extremi-

teiten en het proximale-type, met voornamelijk lokalisatie in het romp gebied. Het klassieke-type kenmerkt zich door een pseudogranulomateus groeipatroon, het proximale-type door nesten en velden van grote epithelioïde cellen.

Een histologisch biopt is essentieel om de diagnose te kunnen stellen. Histologisch wordt het epithelioïd sarcoom gekarakteriseerd door celrijke noduli met centraal necrose, hemorrhagie en cysteuze veranderingen, hierdoor heeft de laesie soms een pseudogranulomateus aspect. De tumornoduli bestaan uit epithelioïde tot spoelvormige cellen met kernen met milde cytonucleaire atypie en kleine nucleoli. Meer dan 90% van de epithelioïd sarcomen zijn bij immunohistochemisch onderzoek positief voor keratine en EMA, voorts is er expressieverlies voor INI-1. De infiltratie van inflammatoire cellen en het groeipatroon van de tumor kan een misleidend pseudogranulomateus beeld geven waardoor het stellen van de juiste diagnose en behandeling vertraging zou kunnen oplopen. [7]

BEHANDELING

De primaire behandeling is chirurgisch en kan bij een lokaal beeld leiden tot genezing. Bij lokaal inoperabele epithelioïde sarcomen, zoals de hier beschreven casus, is amputatie danwel regionale geïsoleerde extremitetsperfusie met cytostatica (doxorubicine en ifosfamide) geïndiceerd. [8] Radiotherapie kan overwogen worden bij lokale regionale recidieven of als palliatieve behandeling. Momenteel lopen verschillende onderzoeken naar behandeling met nieuwe cytostatica, immunotherapie en brachytherapie.

CONCLUSIE

Een epithelioïd sarcoom is een relatief onbekende, zeldzame wekedelentumor die zich veelal manifesteert op jonge leeftijd. In eerste instantie kan een epithelioïd sarcoom klinisch en histologisch lijken op een benigne huidafwijking, waardoor het stellen van de diagnose en behandeling vertraging kunnen oplopen. Deze casus illustreert het belang om als dermatoloog klinisch scherp te blijven redeneren wanneer het histologisch beeld en (het verwachte effect van) de behandeling niet correleren met de kliniek. Bij deze zeldzame, agressieve wekedelentumor, is vroege diagnose essentieel voor een gunstigere overlevingsprognose.

TREFWOORDEN

epithelioïd sarcoom – oncologie - vroege herkenning

KEYWORDS

epithelioid sarcoma – oncology - early recognition

LITERATUUR

1. Armah HB, Parwani AV. Epithelioid sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:814-9.
2. Fisher C. Epithelioid sarcoma of Enzinger. *Adv Anat Pathol.* 2006;13:114-21.
3. Levy A, Le Péchoux C, Terrier P, Bouaita R, Domont J, Mir O, et al.

- Epithelioid sarcoma: Need for a multimodal approach to maximize the chances of curative conservative treatment. Ann Surg Oncol. 2014;21:269–76.*
4. Baratti D, Pennacchioli E, Casali PG, Bertulli R, Lozza L, Olmi P, et al. Epithelioid sarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol. 2007 Dec;14(12):3542–51.*
 5. Elsamna ST, Amer K, Elkattawy O, et al. Epithelioid sarcoma: half a century later. *Acta oncol. 2020;59:48–54.*
 6. Spillane, A. J., J. M. Thomas, and C. Fisher. Epithelioid sarcoma: the clinicopathological complexities of this rare soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol. 2000;7:218–225.*
 7. Li Y, Cao G, Tao X, Guo J, Wu S, Tao Y. Clinicopathologic features of epithelioid sarcoma: Report of seventeen cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol. 2019;12:3042–8.*
 8. Hoekstra HJ. Extremity perfusion for sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am. 2008;17:805–24.*

CORRESPONDENTIEADRES

Pip Vlaanderen

E-mail: pipvlaanderen@hotmail.com



Minocycline geïnduceerde hyperpigmentatie

A.A.J.H. Zwanenburg¹, E.I. Plasmeijer²

Minocycline geïnduceerde hyperpigmentatie is een bijwerking die vaak niet geheel reversibel is en gepaard kan gaan met een verminderde kwaliteit van leven. De incidentie is het hoogst bij patiënten die langdurig met minocycline behandeld worden voor orthopedische infecties. Er zijn 3 typen minocycline-geïnduceerde hyperpigmentatie bekend, waarvan Type II het meest voorkomend is. Hier wordt een patiënte gepresenteerd bij wie waarschijnlijk sprake is van Type I hyperpigmentatie, waarbij inflammatie door letrozol ter behandeling van haar mammacarcinoom de hyperpigmentatie geëxacerbeerd heeft. Dit mechanisme is nog niet eerder in de literatuur beschreven.

CASUS

Een 73-jarige vrouw presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie in het Antoni van Leeuwenhoek met grijs-blauwe verkleuring van de huid. Deze verkleuring begon 10 maanden voor presentatie, na het starten van letrozol vanwege een dubbelzijdig gemetastaseerd mammacarcinoom. De verkleuring begon rondom de mond en breidde zich in de loop van de maanden uit naar de wenkbrauwen en kaak. Op het moment van presentatie was de grijs-blauwe verkleuring tevens zichtbaar op de huid van de onderarmen, rondom de knieën, op de scheenbenen en onder alle vingernagels. De teennagels waren niet aangedaan. Ook de slijmvliezen van de mond, de tong en het tandvlees waren grijs-blauw verkleurd. De verkleuring verdween niet spontaan. Bij lichamelijk onderzoek

werd bij dermatoscopie een perifolliculaire distributie van de grijs-blauwe verkleuring gezien, in afwezigheid van een pigmentnetwerk, dots of globules. Anamnestic gebruikte zij sinds 2017 100 mg orale minocycline per dag bij geïnfecteerd osteosynthese materiaal na een cervicale spondylodese. Op het moment van presentatie had zij een cumulatieve dosering van rond de 150 gram bereikt. Tevens was zij bekend met het gebruik van amitriptyline sinds 2013. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een geneesmiddelenreactie op minocycline dan wel een ijzer- of zilverstapeling. Er werden twee biopten afgenomen van de verkleurde huid, waarin in beiden pigment deposities gezien werden met positieve melaninekleuring en negatieve ijzerkleuring. Hierop werd de diagnose minocycline-geïnduceerde hyperpigmentatie gesteld. Gezien de patiënte de minocycline reeds sinds 2017 gebruikte, was de werkhypothese dat de hyperpigmentatie geëxacerbeerd werd door een ontstekingsreactie bij de start van letrozol. Omdat patiënte vanwege het geïnfecteerde osteosynthese materiaal een antibiotische onderhoudsbehandeling behoefde, is zij hierop kortdurend overgestapt naar een ander antibioticum. Echter heeft zij vanwege andere bijwerkingen snel de behandeling middels minocycline hervat. Hierop verergerde de



Afbeelding 1. De hyperpigmentatie begon in het gelaat.



Afbeelding 2. Hyperpigmentatie onder de vingernagels.

¹ PhD kandidaat en anios, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

hyperpigmentatie langzaam, in de loop van de daaropvolgende maanden. Niet lang hierna is patiënte overleden aan het gemetastaseerd mammacarcinoom.

DISCUSSIE

Minocycline is een lipofiel antibioticum uit de tetracycline groep dat zowel een antibiotische als een anti-inflammatoire werking kent. [1] Hyperpigmentatie bij minocycline is beschreven in zo'n 15% van de patiënten behandeld voor acne of rosacea met een gemiddelde cumulatieve dosering van 47 gram na gemiddeld 17 maanden. [2] Voor orthopedische infecties werd een hogere hyperpigmentatie incidentie van 54% beschreven, bij patiënten die langdurig minocycline gebruikten met een gemiddelde cumulatieve dosering van 107,3 gram. [3] De beschreven standaarddosering van minocycline bij orthopedische infecties is 200 mg per dag, wat hoger is dan de 100 mg per dag die voor dermatologische indicaties wordt aangehouden. [4]

Minocycline-geïnduceerde hyperpigmentatie is in 3 typen beschreven. [5] Type I, met grijs-blauwe tot zwarte pigmentatie in gebieden waar voorheen inflammatie of verlittekening plaatsvond. [6] Dit type wordt niet geassocieerd met de dosis of duur van minocyclinegebruik. (6) Type II, waarbij grijs-blauwe verkleuring van verder gezonde huid ontstaat, veelal op de benen, onderarmen, en handen. Type III, waarbij een diffuse bruine verkleuring op zonbeschenen gebieden wordt gezien. [7] Bij type II en III lijken de duur en cumulatieve dosering van het minocyclinegebruik wel van invloed te zijn. [8]

Bij onze patiënte was het meest waarschijnlijk sprake van type I hyperpigmentatie, gezien de hyperpigmentatie na aanvang van de letrozol behandeling optrad en tevens na meer dan 4 jaar chronisch minocyclinegebruik. Huidafwijkingen/ontsteking die de hyperpigmentatie geëxacerbeerd kunnen hebben, zoals exantheem of rash, worden in 5-10% van de patiënten behandeld met letrozol beschreven. [9] Ook is de hyperpigmentatie onder de nagels en van de orale mucosa niet typisch voor type II hyperpigmentatie. [3] Alternatief zou sprake kunnen zijn van een mengbeeld van type I en II, gezien type II hyperpigmentatie het meest voorkomende type is bij de orthopedische patiëntpopulatie en gezien de cumulatieve dosering en behandelduur van patiënte hierbij zou kunnen passen. [3] Type I minocycline-geassocieerde hyperpigmentatie secundair aan het gebruik van een ander geneesmiddel is bij ons weten nog niet eerder in de literatuur beschreven. Vaker wordt dit type hyperpigmentatie geobjectiveerd in gebieden van acne inflammatie of littekens, rosacea of bij bulleuze huidafwijkingen. [10,11,12]

De behandeling van minocycline-geïnduceerde hyperpigmentatie is moeizaam. Stoppen wordt aanbevolen om verdere progressie tegen te gaan, maar in 25% van de patiënten wordt geen verbetering van het huidbeeld beschreven na gemiddeld 1,3 jaar en complete remissie is zeldzaam. [3] Blijvende hyperpigmentatie, zeker op zichtbare lichaamsdelen zoals het aangezicht, kan gepaard gaan met een verminderde kwaliteit van leven. [13] Hierom wordt aangeraden patiënten in te lichten over deze potentiële bijwerking en gedurende de minocyclinebehandeling te monitoren op het ontstaan van hyperpigmentatie.

TREFWOORDEN

Minocycline – hyperpigmentatie – letrozol - inflammatie

KEYWORDS

Minocyclin – hyperpigmentatie – letrozole - inflammation

LITERATUUR

1. Ochsendorf, F. Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks. *Am J Clin Derm.* 2010;11:327–341.
2. Dwyer C, Cuddihy A, Kerr R, Chapman, R, Allam B. Skin pigmentation due to minocycline treatment of facial dermatoses. *Br J Dermatol.* 1993; 129: 158–162.
3. Hanada Y, Berbari EF, Steckelberg JM. Minocycline-induced cutaneous hyperpigmentation in an orthopedic patient population. *Open Forum Infect. Dis.* 2016;3:107.
4. Goulden V, Glass D, Cunliffe WJ. Safety of long-term high-dose minocycline in the treatment of acne. *Br J Dermatol* 1996;134:693–5.
5. Mouton RW, Jordaan HF, Schneider JW. A new type of minocycline-induced cutaneous hyperpigmentation. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:8–14.
6. Fernandez-Flores A, Nguyen T, Cassarino DS. Mucocutaneous hyperpigmentation in a patient with a history of both minocycline and silver ingestion. *Am J Dermatopathol.* 2017;39:916–919.
7. Argenyi ZB, Finelli L, Bergfeld WF, et al. Minocycline-related cutaneous hyperpigmentation as demonstrated by light microscopy, electron microscopy and X-ray energy spectroscopy. *J Cutan Pathol.* 1987;14:176–180.
8. Mehrany K, Kist JM, Ahmed DDF, Gibson LE. Minocycline-induced cutaneous pigmentation. *Int J Dermatol.* 2003;42:551–552.
9. The A. Litt's drug eruption and reaction manual. *Indian J Dermatol.* 2019 May-Jun;64(3):249. doi: 10.4103/ijid.IJD_155_19. PMID: PMC6537678.
10. Ozog DM, Gogstetter DS, Scott G, Gaspari AA. Minocycline-induced hyperpigmentation in patients with pemphigus and pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2000 Sep;136(9):1133–8. doi: 10.1001/archderm.136.9.1133. PMID: 10987869.
11. Fenske NA, Millns JL, Greer KE. Minocycline-induced pigmentation at sites of cutaneous inflammation. *JAMA.* 1980;244:1103–6.
12. Layton AM, Cunliffe WJ. Minocycline induced pigmentation in the treatment of acne – a review and personal observations. *J Dermatol Treat.* 1989;1:9–12.
13. Jiang J, Akinseye O, Tovar-Garza A, Pandya AG. The effect of melasma on self-esteem: A pilot study. *Int J Womens Dermatol.* 2018;4(1):38–42.

CORRESPONDENTIEADRES

Anna Zwanenburg

E-mail: a.zwanenburg@nki.nl