

&

Dermatologie & Venereologie

16 en 17 november 2006

NASCHOLINGSCURSUS

**Constitutioneel eczeem en
plaveiselcelcarcinoom**

22^{STE} LUSTRUM NVDV

**NH Grand Hotel Krasnapolsky
Amsterdam**

**Nascholingscommissie Nederlandse Vereniging
voor Dermatologie en Venereologie**

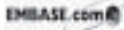
Gastredacteur: J.G. van der Schroeff



cover II

adv Leo Daivonex Dovobet fc

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



Het NTDV is vanaf 1 januari 2004 geïndexceerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE

Dr. P. G.M. Van der Valk, hoofdredacteur
Dr. A.C. de Groot, Dr. C.J.W. van Ginkel

REDACTIE

Dr. R.C. Beljaards, Dr. J.J.E. Van Everdingen, Dr. M.J. Korstanje,
Prof. dr. A.P. Oranje, Dr. P.C. van Voorst Vader, Dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stooft, Dr. R.L. van Leeuwen, Dr. J.V. Smit,
Dr. E.M. van der Snoek, Dr. H.B. Thio

RUBRIEK VERENIGING

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK VERBEELDING VAN DE HUID

Dr. A.C. de Groot

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel.: 024-3613724
Fax: 024-3541184, E-mail: redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

INZENDING VAN KOPIJ

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



www.elseviergezondheidszorg.nl

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is een uitgave van Elsevier Gezondheidszorg, onderdeel van Reed Business Information bv. Postbus 1110, 3600 BC MAARSSEN
Uitgever: M. van Mierle
Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl

ABONNEMENTEN

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, Klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl. € 138,- per jaar voor specialisten. € 67,50 per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 170,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

Commercieel Manager: Carlo Nieuwlands,
e-mail: carlo.nieuwlands@reedbusiness.nl
Telefoon: 0346-577250

COPYRIGHT

© 2006 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar. In 2006 11x.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

BIJLAGEN

Indien een bijlage wordt verstuurd, valt deze niet onder de verantwoordelijkheid van de redactie van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie, tenzij anders vermeld.

ALGEMENE VOORWAARDEN

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponceerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

WET BESCHERMING PERSOONSGEGEVENS

Uw opgegeven gegevens kunnen worden gebruikt voor het toezenden van informatie en/of speciale aanbiedingen door Reed Business Information bv en speciaal geselecteerde bedrijven. Indien u hiertegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



INHOUD

NASCHOLINGSCURSUS CONSTITUTIONEEL ECZEM EN PLAVEISELCEL CARCINOOM

362 TEN GELEIDE

363 PROGRAMMA

365 SPREKERS EN VOORZITTERS

ARTIKELN

369 Conceptrichtlijn constitutioneel eczeem: conclusies en aanbevelingen

380 Epidemiologie van het plaveiselcelcarcinoom
M. 't Hoen, T.E.C. Nijsten

385 De UV etiologie van het plaveiselcelcarcinoom
F.R. de Gruijl

389 Plaveiselcelcarcinomen en humaan papillomavirus infecties van de huid
E.I. Plasmeijer, J.N. Bouwes Bavinck, M.C.W. Feltkamp

395 Genetische aspecten van plaveiselcelcarcinomen
P.M. Steijnen, M.A.M. van Steensel

397 Histopathologische aspecten van het plaveiselcelcarcinoom van de huid
W.A.M. Blokk

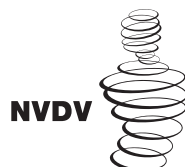
402 Curettage en coagulatie van plaveiselcelcarcinomen in orgaantransplantatie patiënten: resultaten van een open studie
Y.G.L. de Graaf, V.R. Basedew, N. van der Zwan-Kralt, R. Willemze, J.N. Bouwes Bavinck

407 Operatieve behandeling van het cutaan plaveiselcelcarcinoom waaronder Mohs' micrografische chirurgie
N. Kellers-Smeets

410 Fluorescentiediagnostiek (FDAP) en fotodynamische therapie bij voorstadia van het plaveiselcelcarcinoom
M.M. Kleinpenning, T. Smits, M.J.P. Gerritsen

VERBEELDING VAN DE HUID

414 Papelvrees
Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

 **TEN GELEIDE**

Het is voor de Commissie Nascholing van de NVDV een groot genoegen u te verwelkomen bij de tweedaagse nascholingscursus in Amsterdam. Deze nascholingscursus heeft een bijzonder karakter in verband met de gelijktijdige viering van het 110-jarig bestaan van de NVDV.

Op donderdag 16 november zal de gehele dag worden gewijd aan de conceptrichtlijn constitutioneel eczeem. Deze multidisciplinaire richtlijn is tot stand gekomen op initiatief van de NVDV. De verschillende aspecten van constitutioneel eczeem zullen aan de orde worden gesteld en afsluitend bestaat de gelegenheid tot discussie over de conceptrichtlijn.

Tijdens de tweede cursusdag op 17 november komt het plaveiselcelcarcinoom aan bod. Dit onderdeel van het programma is tot stand gekomen in samenwerking met de Commissie Oncologie, de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie en de Commissie Operatieve Dermatologie. Het plaveiselcelcarcinoom van de huid zal vanuit diverse invalshoeken worden besproken, waarbij vooral de etiologische, diagnostische en therapeutische aspecten aan de orde komen.

Op donderdagavond 16 november wordt het 22ste lustrum van de NVDV gevierd in de Wintertuin van NH Grand Hotel Krasnapolsky. De Lustrumcommissie organiseert een wervelende feestavond, met als onderdeel een spetterend lustrumcabaret.

De Commissie Nascholing en de Lustrumcommissie hopen dat u een leerzaam en feestelijk verblijf zult hebben in Amsterdam.

COMMISSIE NASCHOLING

Carla Bruijnzeel-Koomen
Ronald Frank
Rick Hoekzema
Thomas Rustemeijer
Jan Gerrit van der Schroeff
Rein Willemze

LOCATIE

NH Grand Hotel Krasnapolsky
Dam 9
1012 JS Amsterdam
Tel.: 020-5549111
Fax: 020-6228607
E-mail: nhkrasnapolsky@nh-hotels.com

LUSTRUMCOMMISSIE

Frits Blog
Frank Bruins
Christiane van Gerven
Auguste Glastra
Suzanne Pasmans

CONGRESBUREAU

FBU-congresbureau
Postbus 80125
3508 TC Utrecht
Tel.: 030 - 253 2519
Fax: 030 - 253 5851
E-mail: g.poot@fbu.uu.nl


PROGRAMMA
DONDERDAG 16 NOVEMBER 2006

08.00 – 09.00 uur ONTVANGST EN INSCHRIJVING

RICHTLIJN CONSTITUTIONEEL ECZEEM*Voorzitter: Prof. dr. J.D. Bos*

- | | | |
|-----------------|--|-------------------------------------|
| 09.00-09.15 uur | Inleiding Richtlijn Constitutioneel eczeem | Prof.dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen |
| 09.15-09.45 uur | The epidemiology of atopic dermatitis | Prof.dr. T.L. Diepgen |
| 09.45-10.15 uur | Is allergiediagnostiek zinvol bij constitutioneel eczeem? | Drs. J. Oude Elberink |
| 10.15-11.00 uur | Controversen over allergische oorzaken van constitutioneel eczeem
Pro/contra sessie o.l.v. Prof.dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen
Dr. R.A. Tupker, dr. M.S. de Bruin-Weller, dr. M.O. Hoekstra | |
| 11.00-11.30 uur | KOFFIEPAUZE

<i>Voorzitter: Prof.dr. A.P. Oranje</i> | |
| 11.30-12.00 uur | Plaatsbepaling van lokale calcineurineremmers bij constitutioneel eczeem | Dr. J.H. Sillevius Smitt |
| 12.00-12.30 uur | Hoe veilig is het chronisch gebruik van dermatocorticosteroiden bij constitutioneel eczeem? | Dr. M.S. de Bruin-Weller |
| 12.30-13.00 uur | Plaatsbepaling van systemische immunosuppressiva bij constitutioneel eczeem | Prof.dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen |
| 13.00-14.00 uur | LUNCHPAUZE

<i>Voorzitter: Prof.dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen</i> | |
| 14.00-14.30 uur | Plaatsbepaling van antibiotica, antihistaminica en lichttherapie bij constitutioneel eczeem | Dr.ir. K.H. Tjiam |
| 14.30-15.00 uur | Psychosocial aspects of atopic dermatitis: a practical approach | Prof.dr. U. Gieler |
| 15.00-15.30 uur | Patiënteneducatie bij constitutioneel eczeem | Prof.dr. P.J. Coenraads |
| 15.30-16.00 uur | THEEPAUZE | |
| 16.00-16.30 uur | Biedt de richtlijn constitutioneel eczeem voldoende houvast voor optimale zorg voor patiënten met constitutioneel eczeem?
Discussie o.l.v. de voorzitter van de Kwaliteitsraad NVDV,
Prof.dr. H.A.M. Neumann | |
| 16.30-17.15 uur | FEESTELIJKE HUISHOUDELIJKE VERGADERING NVDV | |
| 18.30-00.00 uur | LUSTRUMFEEST NVDV 110 JAAR | |

VRIJDAG 17 NOVEMBER 2006**PLAVEISELCEL CARCINOOM***Voorzitters: dr. M.T. Bastiaens en dr. G.A.M. Krekels*

10.00-10.10 uur Inleiding Prof.dr. R. Willemze

10.10-10.35 uur Epidemiologie van plaveiselcelcarcinomen: definitie, kliniek, incidentie, risicofactoren en kans op metastasering Dr. T.E.C. Nijsten

10.35-11.00 uur Over de rol van zonlicht bij het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen Dr. F.R. de Gruijl

11.00-11.30 uur KOFFIEPAUZE

Voorzitters: Prof.dr. E.P. Prens en dr. V. Sigurdsson

11.30-11.55 uur Over de rol van humaan papillomavirusinfecties bij het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen Dr. M.C.W. Feltkamp

11.55-12.20 uur Genetische aspecten van plaveiselcelcarcinomen Prof.dr. P.M. Steijlen

12.20-12.45 uur Histologische aspecten van plaveiselcelcarcinomen Dr. W.A.M. Blokk

12.45-13.45 uur LUNCHPAUZE

Voorzitters: dr. M.J.P. Gerritsen en drs. K. Munte

13.45-14.00 uur Curettage en coagulatie van plaveiselcelcarcinomen bij transplantatiepatiënten Drs. V.R. Basedew

14.00-14.25 uur Operatieve behandeling van plaveiselcelcarcinomen waaronder Mohs' chirurgie Dr. N.W.J. Kelleners-Smeets

14.25-15.10 uur Imiquimod and other topical immunomodulators for the treatment of actinic keratoses and prevention of squamous cell carcinoma Dr. C. Ulrich

15.10-15.30 uur THEEPAUZE

Voorzitters: dr. J.N. Bouwes Bavinck en drs. K. Munte

15.30-15.55 uur Fluorescentiediagnostiek (FDAP) en photodynamische therapie (PDT) Dr. M.J.P. Gerritsen

15.55-16.20 uur Stagering en behandeling van geavanceerde (gemetastaseerde) plaveiselcelcarcinomen Prof.dr. B. Kremer

16.20-16.35 uur Samenvatting van het beleid bij moeilijke plaveiselcelcarcinomen Dr. P.J.F. Quaedvlieg

16.35-16.50 uur Toekomstperspectief en sluiting Prof.dr. H.A.M. Neumann

16.50-18.00 uur BORREL

 SPREKERS EN VOORZITTERS**Drs. V.R. Basedew**

Afdeling Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden

Dr. M.T. Bastiaens

Afdeling Dermatologie
TweeSteden Ziekenhuis
Dr. Deelenlaan 5
5042 AD Tilburg

Dr. W.A.M. Blokk

Afdeling Pathologie
Universitair Medisch Centrum St. Radboud
Geert Grooteplein 10
6525 GA Nijmegen

Prof.dr. J.D. Bos

Afdeling Dermatologie
Academisch Medisch Centrum
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam

Dr. J.N. Bouwes Bavinck

Afdeling Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden

Prof.dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen

Afdeling Dermatologie
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Dr. M.S. de Bruin-Weller

Afdeling Dermatologie
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Prof.dr. P.J. Coenraads

Afdeling Dermatologie
Universitair Medisch Centrum Groningen
Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen

Prof.dr. T.L. Diepgen

Department of Clinical Social Medicine,
Occupational and Environmental Dermatology
University of Heidelberg
Thibautstrasse 3
69115 Heidelberg
Germany

Dr. M.C.W. Feltkamp

Afdeling Medische Microbiologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden

Dr. M.J.P. Gerritsen

Afdeling Dermatologie
Universitair Medisch Centrum St. Radboud
Geert Grooteplein 10
6525 GA Nijmegen

Prof.dr. U. Gieler

Department of Dermatology
Justus-Liebig University
Ludwigstrasse 76
35392 Giessen
Germany

Dr. F.R. de Gruijl

Afdeling Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden

Dr. M.O. Hoekstra

Wilhelmina Kinderziekenhuis
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Dr. N.W.J. Kelleners-Smeets

Afdeling Dermatologie
Academisch Ziekenhuis Maastricht
P. Debyelaan 25
6229 HX Maastricht

Dr. G.A.M. Krekels

Afdeling Dermatologie
Catharina Ziekenhuis
Michelangelolaan 2
5602 ZA Eindhoven

Prof.dr. B. Kremer

Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde
Academisch Ziekenhuis Maastricht
P. Debyelaan 25
6229 HX Maastricht

Drs. K. Munte

Afdeling Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam

 SPREKERS EN VOORZITTERS**Prof.dr. H.A.M. Neumann**

Afdeling Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam

Dr. T.E.C. Nijsten

Afdeling Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam

Prof.dr. A.P. Oranje

Afdeling Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam

Drs. J. Oude Elberink

Afdeling Allergologie
Universitair Medisch Centrum Groningen
Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen

Prof.dr. E.P. Prens

Afdeling Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam

Dr. P.J.F. Quaedvlieg

Afdeling Dermatologie
Academisch Ziekenhuis Maastricht
P. Debyelaan 25
6229 HX Maastricht

Dr. V. Sigurdsson

Afdeling Dermatologie
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Dr. J.H. Sillevius Smitt

Afdeling Dermatologie
Academisch Medisch Centrum
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam

Prof.dr. P.M. Steijnen

Afdeling Dermatologie
Academisch Ziekenhuis Maastricht
P. Debyelaan 25
6229 HX Maastricht

Dr.ir. K.H. Tjiam

Afdeling Dermatologie
Reinier de Graaf Groep
Reinier de Graafweg 3
2625 AD Delft

Dr. R.A. Tupker

Afdeling Dermatologie
St. Antonius Ziekenhuis
Koekoekslaan 1
3435 CM Nieuwegein

Dr. C. Ulrich

Department of Dermatology
University Hospital Charité
Schumannstrasse 20/21
10117 Berlin
Germany

Prof.dr. R. Willemze

Afdeling Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden



Cabaret 22^{ste} lustrum

De Nederlandse pers is het er unaniem over eens:
het dermatologencabaret anno 2006 is een verademing!
Verfrissend, dynamisch en onderhoudend. Met talentvolle
nieuwe krachten, een enkele oude starlette en een swingend
combo zorgen zij voor onvergetelijke momenten.

Een evenement dat u niet MAG missen.

Boek nu!

pag 368

adv Wyeth Enbrel fc

BELANGRIJKSTE CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN UIT DE CONCEPTRICHTLIJN CONSTITUTIONEEL ECZEEM

Het initiatief voor de ontwikkeling van deze richtlijn is genomen door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De werkgroep die de richtlijn heeft voorbereid is breed samengesteld. Behalve dat de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie hierin met de voorzitter en vijf leden ruim vertegenwoordigd is, hebben ook geparticipeerd: de Algemene Vereniging Verpleegkundigen en Verzorgenden, de Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland, de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, het Nederlands Huisartsen Genootschap, het Nederlands Instituut van Psychologen, de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, de Nederlandse Vereniging voor Allergologie, de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, de Nederlandse Vereniging van Dermatologisch Verpleegkundigen en Verzorgenden, de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO heeft de werkgroep methodologisch ondersteund.

De richtlijn is bestemd voor allen in de eerste en tweede lijn die regelmatig te maken hebben met patiënten met constitutioneel eczeem. De aanbevelingen in de richtlijn berusten zoveel mogelijk op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming en zijn gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te zijn voor de dagelijkse praktijk van diagnostiek, behandeling, nazorg, follow-up, ondersteuning en begeleiding van patiënten met constitutioneel eczeem. Bespreking van alternatieve geneeswijzen en Chinese kruiden is buiten beschouwing gelaten.

In onderstaande tekst zijn de belangrijkste conclusies en aanbevelingen weergegeven.

HOOFDSTUK 1. DIAGNOSTIEK

1. Op basis van welke criteria wordt de diagnose constitutioneel eczeem gesteld?

Conclusie: De diagnose constitutioneel eczeem is een klinische diagnose met arbitraire kenmerken, doch waarbij

jeuk altijd wordt gerekend tot (een van de) hoofdcriteria. **Aanbeveling:** Voor het stellen van de diagnose constitutioneel eczeem geeft de werkgroep de voorkeur aan de criteria van Williams (1995).

2. Op basis van welke scoresysteem kan het beste de ernst van het constitutioneel eczeem worden vastgesteld?

Conclusie: Van alle scoresystemen zijn de SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) en de EASI (Eczema Area and Severity Index) het best getest m.b.t. de validiteit en betrouwbaarheid. Nadeel is het betrekken van het aangedane oppervlak bij de score, hetgeen grote verschillen oplevert tussen waarnemers.

Aanbeveling: Bij de beoordeling van de ernst van het constitutioneel eczeem in het kader van wetenschappelijk onderzoek adviseert de werkgroep het gebruik van SCORAD of EASI. Voor de dagelijkse klinische praktijk is dat niet nodig. Indien men in dat geval een scoresysteem wil hanteren kan een eenvoudiger systeem worden gebruikt, zoals de TISS (Three Item Severity Score).

3. Hoe groot is de kans op het ontwikkelen van astma en allergische rinitis voor patiënten met constitutioneel eczeem en welke consequenties heeft dit?

Conclusie: Bij kinderen met constitutioneel eczeem komt astma relatief vaak voor (30-45% van de kinderen met eczeem van 4-7 jaar). De kans hierop is mogelijk groter als het eczeem ernstig is. Dit geldt ook voor rinitis (15-50% bij dezelfde leeftijdsgroep). De kans op astma en allergische rinitis bij kinderen met eczeem is groter bij een positieve familieanamnese voor atopie.

Aanbeveling: Bij de behandeling en begeleiding van kinderen met constitutioneel eczeem is het belangrijk zich te realiseren dat zij vaak ook last hebben van astma en/of rinitis.

4. Vanaf welke leeftijd kan een bepaling van specifiek IgE worden uitgevoerd?

Conclusie: Er is geen leeftijdsgrens voor het bepalen van IgE en allergeen-specifiek IgE in het serum. Bij meer dan 80% van kinderen <1 jaar en een positieve provocatie op koemelk is specifiek IgE tegen koemelk aantoonbaar. Bij meer dan 90% van kinderen <2 jaar en een positieve orale provocatie op kippenei is specifiek IgE tegen kippenei aantoonbaar. Naarmate de hoeveelheid specifiek IgE op voedselallergenen - met name kippenei, koemelk en pinda - in serum hoger is, neemt de klinische relevantie (positieve orale provocatie) toe.

Aanbeveling: Op iedere leeftijd kan, op indicatie, allergeenspecifiek IgE bepaald worden.

5. Wat is de klinische relevantie van (gecombineerde) allergologische diagnostiek bij constitutioneel eczeem?

Conclusie:

Inhalatieallergenen

Er is geen gouden standaard om de invloed van een inhalatieallergeen op (het beloop van) het eczeem te voorspellen. De kans dat het eczeem beïnvloed wordt door blootstelling aan huisstofmijtallergeen is groter bij patiënten met constitutioneel eczeem die ook astma/bronchiale hyperreactiviteit hebben en gesensibiliseerd zijn voor huisstofmijt. In verhouding tot een enkelvoudige test levert een combinatie van testen met een inhalatieallergeen geen meerwaarde op in de voorspelling van de klinische relevantie van expositie aan de betreffende allergenen.

Voedselallergenen

Late eczematuze reacties door voeding zijn beschreven. Echter, op basis van de huidige studies is onvoldoende vast te stellen of voedselallergenen invloed hebben op het beloop van het eczeem. De voorspellende waarde van een positieve anamnese in de vorm van toename van het eczeem na innamen van een voedselallergeen waarvoor specifiek IgE aantoonbaar is, is laag. De Atopy Patch Test met voedselallergenen is niet geschikt voor de routinediagnostiek: de methodiek is niet gestandaardiseerd – er worden veel fout-positieve reacties gezien (bijvoorbeeld door irritatie). Ten opzichte van de dubbelblind placebo-gecontroleerde voedselprovocatie is de meerwaarde van gecombineerde diagnostiek in de vorm van specifiek IgE en Atopy Patch Test niet aangetoond.

Aanbeveling: Indien er in de anamnese aanwijzingen zijn voor acute allergische reacties, is allergologische diagnostiek aangewezen. Bij niet-acute reacties dient allergologisch onderzoek met terughoudendheid te worden verricht. Indien in individuele gevallen toch wordt overgegaan tot aanvullende allergologische diagnostiek, dient de patiënt nader geïnformeerd te worden over de waarschijnlijk beperkte invloed van blootstelling aan allergenen op het beloop van het eczeem. Daarbij dienen tijdsinvestering voor het verrichten van de diagnostiek en de kosten van eventuele sanering/dieet eveneens besproken te worden. Bij het instellen van een eliminatiedieet dient samengewerkt te worden met een diëtiste. De relevantie van een eliminatie zal regelmatig geëvalueerd worden (bij kinderen bijvoorbeeld jaarlijks) met behulp van provocatieonderzoek (bij voorkeur dubbelblind placebo-gecontroleerd). Constitutioneel eczeem is vaak onderdeel van het atopisch syndroom. Bij andere uitingen van het atopisch syndroom zoals allergische rinoconjunctivitis, astma of 'oral allergy syndrome', kan het aanvragen van allergologische diagnostiek wel relevant zijn.

6. Zijn matras-, kussen- en dekbedhoezen (huisstofmijt-reducerend) zinvol voor patiënten met constitutioneel eczeem?

Conclusie: De resultaten van verschillende studies laten zien dat de toepassing van huisstofmijtwerende maatregelen zoals matras-, kussen- en dekbedhoezen bij patiënten met eczeem leidt tot een afname van de concentratie Derp 1. Desondanks gaat reductie van expositie aan huisstofmijt niet in alle studies gepaard met een afname van het eczeem. Bovendien is onduidelijk of de gemeten afname van de ernst van het eczeem klinisch relevant is.

Aanbeveling: De behandelaar dient zich te realiseren dat tot nu toe in geen enkele studie is aangetoond dat huisstofmijtwerende hoezen zowel een gunstig effect hebben op de concentratie Derp in de matras, als op de ernst van het eczeem. Daarom wordt geadviseerd om huisstofmijtwerende hoezen niet voor te schrijven aan alle patiënten met eczeem die gesensibiliseerd zijn voor huisstofmijt.

7. Is reductie van expositie aan voedselallergenen (koemelk, kippeneiwit, tarwe, soja, pinda en noten) zinvol voor patiënten met constitutioneel eczeem?

Conclusie: Het is onduidelijk of eliminatie van een voedselallergeen voor kortere of langere tijd gepaard gaat met een klinisch relevante afname van de ernst van het eczeem. Enige uitzondering is het kortetermijneffect van elimineren van kippeneiwit bij jonge kinderen die gesensibiliseerd zijn voor kippeneiwit: hier is sprake van enig bewijs.

Aanbeveling: Bij het voorschrijven van een eliminatiedieet dient de patiënt (of de ouder) geïnformeerd te worden dat het onduidelijk is of een dergelijk dieet het beloop van het eczeem gunstig beïnvloedt. Een eliminatiedieet dient niet te worden geadviseerd op grond van sensibilisatie (specifiek IgE en/of priktest) alleen, maar op basis van een positieve provocatie. Voorts dient een eliminatiedieet begeleid te worden door een diëtiste, aangezien er kans is op voedingsdeficiënties. De kans op sociale stigmatisatie dient meegenomen te worden bij de besluitvorming over een dieet.

8. Wat is de invloed van niet-allergische factoren op constitutioneel eczeem?

Conclusie: Veel voorkomende verergerende factoren voor constitutioneel eczeem zijn zweten en warmte, irritatie door textiel, ziek zijn en stress. Constitutioneel eczeem kan in de wintermaanden verergeren, mogelijk als gevolg van een lagere luchtvochtigheid in verwarmde ruimtes. Constitutioneel eczeem kan ook verergeren in de zomer, vooral als er tevens een hoge graspollenconcentratie is. Constitutioneel eczeem kan verergeren door het dragen van textiel met een ruwe vezel, zoals bepaalde kunststoffen en grove wol. De werkgroep is van mening dat een aantal niet-allergische factoren een rol spelen bij (verergering van) constitutioneel eczeem, omdat zij de huid irriteren en jeuk veroorzaken.

Aanbeveling: De patiënt dient geïnformeerd te worden over het feit dat een aantal niet-allergische factoren de jeuk, c.q. het constitutioneel eczeem doen verergeren. Dit zijn o.a. het dragen van kleding van textiel met een ruwe vezel, zweten en warm weer, ziek zijn, stress en klimaat; bij sommigen treedt verergering op in de winter, bij anderen juist in de zomer.

9. Hoe wordt de diagnose geïnfecteerd constitutioneel eczeem gesteld?

Conclusie: De diagnose geïnfecteerd constitutioneel eczeem wordt gesteld op de aanwezigheid van pustels, (soms purulent) exsudaat, crustae en een toename van jeuk. Ook kan de diagnose worden overwogen bij een onverklaarbare verergering van het eczeem, of bij onvoldoende respons op anti-inflammatoire behandeling. De diagnose herpes simplex-infectie bij constitutioneel eczeem wordt eveneens gesteld op klinische gronden met als kenmerk een al dan niet gedissemineerde monomorfe vesiculo-erosieve efflorescentie met een centrale dille in de vesiculae of pustels.

Aanbeveling: Voor het stellen van de diagnose geïnfecteerd constitutioneel eczeem kan worden volstaan met fysisch diagnostisch onderzoek en is het afnemen van een bacteriële kweek niet nodig. Dat geldt ook voor een herpes simplex-infectie bij constitutioneel eczeem.

HOOFDSTUK 2. LOKALE THERAPIE

10. Bestaat er een voorkeur voor eenmaaldaagse of tweemaaldaagse dermatocorticosteroiden?

Conclusie: Bij corticosteroidcrèmes/zalven met klasse 2 en 3 preparaten is 2 d.d. applicatie niet beter dan 1 d.d. in geval van constitutioneel eczeem. Ook hydrocortisonacetaat 2,5% in een zalfbasis 2 d.d. toegepast is niet effectiever bij constitutioneel eczeem dan hetzelfde preparaat 1 d.d. toegepast.

Aanbeveling: Bij toepassing van corticosteroidcrèmes/zalven van klasse 2 en 3 bij constitutioneel eczeem voldeet doorgaans een éénmaaldaagse applicatie. Bij het begin van de behandeling of bij behandeling van een exacerbatie kan de arts beslissen tijdelijk tweemaaldaagse applicatie te adviseren.

11. Is er een voorkeur voor gebruik van dermatocorticosteroiden in een continu- of een puls-schema?

Conclusie: Bij matig tot ernstig constitutioneel eczeem bij kinderen is betamethasonvaleraat 0,1% zalf 3 dagen van de week 2 d.d. niet effectiever dan hydrocortisonacetaat 1% 2 d.d. iedere dag. Bij gebruik van clobetasonbutyraatzalf bij kinderen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem lijkt op basis van weliswaar beperkte data 2 d.d. 4 dagen per week tenminste even effectief als 2 d.d. iedere dag van de week. Fluticasonpropionaatcrème en -zalf kunnen in een stabiele fase recidieven voorkomen bij 2-4 dagen per week 1 d.d.-applicatie.

Aanbeveling: Na de initiële behandeling van een matig tot ernstig constitutioneel eczeem en noodzaak tot onderhoudsbehandeling kan deze bestaan uit tweemaal daags, iedere dag, een applicatie van een klasse 1 dermatocorticosteroid of eenmaal daags op 2 tot 4 opeenvolgende dagen per week een applicatie van een klasse 2 of 3 dermatocorticosteroid. Dit geldt zowel voor volwassene als voor kinderen.

12. Is er bij gebruik van dermatocorticosteroiden ter behandeling van constitutioneel eczeem een verschil in effectiviteit tussen iedere dag van de week applicatie versus om de dag?

Conclusie: Er zijn geen onderzoeksgegevens die een verschil in effectiviteit van het iedere dag dan wel om de dag aanbrengen van dermatocorticosteroiden kunnen onderbouwen.

Aanbeveling: De arts kan in speciale gevallen (bijvoorbeeld bij het falen van pulstherapie omdat de dermatocorticosteroid vrije dagen niet volgehouden kunnen worden) overwegen om, in plaats van iedere dag, om de dag eenmaaldaags een dermatocorticosteroid te geven, waardoor de totale dosis corticosteroid wordt gehalveerd.

13. Is er bij gebruik van dermatocorticosteroiden ter behandeling van constitutioneel eczeem een verschil in effectiviteit tussen starten met een hoge klasse versus starten met een lage klasse?

Conclusie: Er zijn geen onderzoeksgegevens die wijzen op een hogere effectiviteit van een hoge klasse dan wel een lage klasse van dermatocorticosteroiden bij het starten van therapie in verband met eczeem.

Aanbeveling: In de acute fase van een ernstig eczeem heeft het de voorkeur direct te beginnen met een krachtig dermatocorticosteroid (klasse 3 of zelfs een klasse 4) in plaats van te starten met een dermatocorticosteroid uit een lagere klasse.

14. Wat is het effect van een penetratiebevorderend middel (ureum, salicylzuur) op de penetratie van een dermatocorticosteroid bij constitutioneel eczeem?

Conclusie: Er zijn geen onderzoeksgegevens over de effecten van penetratiebevorderende middelen op de penetratie van dermatocorticosteroiden bij constitutioneel eczeem.

Aanbeveling: Het is niet zinvol om bij constitutioneel eczeem combinaties met penetratiebevorderende middelen voor te schrijven. Bij onvoldoende effect van het corticosteroid kan men een hogere klasse corticosteroid of een middel uit een andere groep werkzame stoffen voorschrijven.

Samenvatting van algemene aanbevelingen voor het gebruik van dermatocorticosteroiden bij constitutioneel eczeem

Uitgangspunt bij de toepassing van dermatocorticosteroiden is het voorschrijven van een preparaat uit een zo laag mogelijke klasse, voldoende om het eczeem adequaat te behandelen en bijwerkingen te voorkomen. In de eerste lijn voldoen meestal middelen uit klasse 1 of 2. Bij ernstig eczeem kan beter meteen met een hogere klasse (klasse 3 of zelfs 4) worden begonnen, omdat de aandoening dan sneller verdwijnt en er waarschijnlijk uiteindelijk op termijn minder steroïden nodig zijn. Zodra verbetering optreedt kan de therapie geleidelijk afgebouwd worden en zo mogelijk gestaakt, waarbij

Tabel 1. Sterkteklassen van corticosteroiden bij volwassenen¹: advies ten aanzien van een keuze bij constitutioneel eczeem.²

Lokalisatie	romp, armen, benen, handen, voeten	gelaat, oksels, liezen, genitaliën	schedel	hals, oren	oogleden
Klasse corticosteroid	1,2,3	1,2	2,3	1,2,3	1,2

¹ Voor kinderen gelden de volgende maxima: kinderen <2 jaar: klasse 1, evt. 2 en kinderen >2 jaar klasse 1 of 2, evt. 3.

² Indien tijdens een eerdere behandeling er geen of onvoldoende effect was van een bepaald corticosteroid, kan men kiezen voor een preparaat van een hogere klasse.

de patiënt het advies krijgt de behandeling te hervatten zodra een recidief optreedt. Bij frequente recidieven is een onderhoudsbehandeling met dermatocorticosteroiden aangewezen. Bij exacerbaties van het eczeem tijdens onderhoudsbehandeling kan men kiezen over te gaan tot dagelijks gebruik gedurende enkele weken van het intermitterend toegepaste middel of tijdelijk een middel uit een hogere klasse gebruiken.

Wat betreft de toe te passen klasse van dermatocorticosteroiden in relatie tot lokalisatie en leeftijd van de patiënt kunnen de adviezen uit tabel 1 worden gevolgd, afkomstig uit de Richtlijn Dermatocorticosteroiden van de NVDV (hier is alleen het advies over constitutioneel eczeem opgenomen).

Naast behandeling met dermatocorticosteroiden is indifferente therapie van belang om de huid in een zo goed mogelijke conditie te houden en adviezen om huidirritatie te verminderen.

15. Is er bij de behandeling van constitutioneel eczeem een plaats voor de 'wet wrap'-methode en waarmee is de behandeling vergeleken?

Conclusie: Eén keer per dag toepassing van 'wet wrap' in combinatie met verdunde fluticasonpropionaat of verdunde mometasonfuroaat bij kinderen tussen 1 en 15 jaar oud met een matig tot ernstig constitutioneel eczeem, heeft een klinisch relevant effect op de ernst van het eczeem. Toepassing van verdunde (tot maximaal 25%) fluticasonpropionaat plus "wet wrap" gedurende maximaal twee weken leidt niet tot klinisch relevante suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsas bij kinderen. Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor toepassing van andere, inclusief indifferente, lokale middelen met 'wet wrap'.

Aanbeveling: Bij kinderen (tussen 1 en 15 jaar oud) met een matig tot ernstig constitutioneel eczeem dat niet reageert op een conventionele behandeling, kan maximaal één tot twee weken (éénmaal daags) 'wet wrap' met verdunde fluticasonpropionaatzalf (max. 25%) of verdunde mometasonfuroaatzalf (max. 15%) worden toegepast op de actieve laesies. Hierbij moet men zich realiseren dat

toepassing van 'wet wrap' een voor de patiënt en verzorger belastende therapie is. Een uitgebreide voorlichting, instructie en begeleiding door een dermatologisch verpleegkundige is daarbij gewenst. Bij voorkeur wordt deze behandeling dan ook ingezet vanuit de tweedelijns gezondheidszorg.

16. Zijn er studies die teer en dermatocorticosteroiden vergelijken?

Conclusie: Er zijn aanwijzingen dat teer een vergelijkbare effectiviteit heeft als klasse 1 dermatocorticosteroiden bij patiënten met een licht tot matig constitutioneel eczeem.

Aanbeveling: De werkgroep is van mening dat voor teerproducten (liquor carbonis detergens en pix lithan-tracis) een bescheiden plaats is bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

17. Wat is een verantwoord gebruik van dermatocorticosteroiden met betrekking tot lokale bijwerkingen?

Conclusie: Gebruik gedurende enkele weken van klasse 1-3 dermatocorticosteroiden is veilig wat betreft het ontstaan van huidatrofie. Gebruik gedurende vier maanden door volwassenen en kinderen vanaf twaalf jaar, van het klasse 3 dermatocorticosteroid fluticasonpropionaat op twee dagen per week, is veilig wat betreft het ontstaan van huidatrofie. Bij kinderen vanaf 1 jaar is het gebruik van hydrocortisoncrème 1% 2 d.d. en van betamethasonvaleraatzalf 0,1% 2 d.d. drie dagen per week gedurende een periode van vier maanden veilig wat betreft het ontstaan van zichtbare verschijnselen van huidatrofie. Bij volwassenen is het gebruik van triamcinolonacetonide 0,1% (romp en ledematen) en hydrocortisonacetaat 1% (gelaat, nek, lichaamsplouien) meestal veilig, het geeft slechts in klein aantal gevallen beperkte lokale bijwerkingen (striae). Het is echter niet beschreven of de striae optreden op de plaats van lokale applicatie; bovendien is niet onderzocht of de aanwezigheid het gevolg is van systemische bijwerking. De kans op lokale bijwerkingen van dermatocorticosteroiden stijgt naarmate de duur van het gebruik toeneemt, naarmate de totale hoeveelheid crème of zalf toeneemt en naarmate de sterkte van het dermatocorticosteroid groter is.

Aanbeveling: Behandelaars dienen hun patiënten te informeren dat het langdurig gebruik van een klasse 1 of klasse 2 dermatocorticosteroid (bij kinderen beneden de twee jaar klasse 1) zelden zal leiden tot lokale bijwerkingen. Behandelaars dienen hun patiënten te informeren dat ook het intermitterend gebruik van een dermatocorticosteroid klasse 3 zelden zal leiden tot lokale bijwerkingen. Omdat het gelaat en de lichaamsplouien extra gevoelig zijn voor bijwerkingen dient men zich hier bij voorkeur te beperken tot dermatocorticosteroiden uit klasse 1 en 2.

18. Wat is het risico van systemische effecten tijdens het gebruik van dermatocorticosteroiden?

Conclusie: De meeste studies naar systemische effecten van dermatocorticosteroiden hebben het basale serum

cortisol en/of stimulatietesten met ACTH als uitleesparameter gebruikt. Alhoewel de meeste studies geen duidelijk effect van dermatocorticosteroiden kunnen aantonen op bovengenoemde parameters, is het gezien de matige kwaliteit van de studies niet mogelijk een eenduidige uitspraak te doen. Goede studies naar fysiologische schade van eindorganen (bot, ogen) door het gebruik van dermatocorticosteroiden ontbreken.

Aanbeveling: Behandelars dienen hun patiënten te informeren dat kortdurend gebruik (maximaal 2 weken) van een klasse 3 of klasse 4 dermatocorticosteroid niet leidt tot systemische bijwerkingen. Tot er meer data bekend zijn is het zinvol zich te houden aan de adviezen die zijn beschreven in de CBO-richtlijn Dermatocorticosteroiden; echter, deze voldoen qua hoeveelheid niet bij een uitgebreid en ernstig eczeem. In dat geval moet de aanbevolen hoeveelheid overschreden worden voor adequate ziektecontrole; vervolgen van het basale serum cortisol kan in deze gevallen zinvol zijn. Het is van belang zich te realiseren dat een eventuele (tijdelijke) verlaging van het basale serum cortisol zowel door systemische resorptie van dermatocorticosteroiden kan optreden, met name in het begin van de behandeling als de huidbarrière het meest gestoord is, als door de activiteit van de ziekte zelf.

19. Wat is de indicatie en effectiviteit van lokale calcineurine-remmers?

Conclusie: De effectiviteit van tacrolimuszalf 0,1% is vergelijkbaar met hydrocortisonbutyraat (klasse 2). Tacrolimuszalf 0,03% is effectiever dan hydrocortisonacetaat (klasse 1) en minder effectief dan hydrocortisonbutyraat (klasse 2). Tacrolimuszalf 0,1% is effectiever dan pimecrolimuscrème 1%. De effectiviteit van tacrolimuszalf 0,03% en die van pimecrolimuscrème 1% zijn met elkaar vergelijkbaar. De werking van de lokale calcineurine-remmers blijft aanhouden bij chronisch gebruik gedurende lange perioden (1 jaar). Na stoppen met de therapie kan het eczeem geleidelijk terugkomen, zoals bij dermatocorticosteroiden. Het bijwerkingenprofiel van de lokale calcineurine-remmers kenmerkt zich op de korte termijn door branderigheid, die meestal tijdelijk van aard is. Een causaal verband tussen het gebruik van lokale calcineurine-remmers door patiënten met constitutioneel eczeem en het optreden van maligniteiten is niet bewezen. Eventuele effecten op langere termijn zijn niet bekend.

Aanbeveling: Pimecrolimuscrème en tacrolimuszalf zijn tweedelijngeneesmiddelen voor de behandeling van mild tot matig constitutioneel eczeem, met name voor patiënten vanaf 2 jaar die onvoldoende reageren op andere lokale therapieën en voor patiënten die bijwerkingen hebben van dermatocorticosteroiden. Lokale calcineurine-remmers dienen niet gecombineerd te worden met ultraviolet therapie en de blootstelling aan zonlicht dient tot een minimum beperkt te worden zolang onduidelijk is wat bijwerkingen zijn van deze combinatie op lange termijn.

20. Wat is het effect van lokale calcineurine-remmers toegepast in combinatie met dermatocorticosteroiden?

Conclusie: Pimecrolimus kan worden toegepast als steroïd-sparende behandeling van het constitutioneel eczeem. Er zijn aanwijzingen dat lokaal gebruik van tacrolimus in combinatie met dermatocorticosteroiden (clocortolonpivalaatecrème 0,1% en tacrolimuszalf 0,1%) bij volwassenen effectiever is dan wanneer beide medicamenten als monotherapie worden gebruikt.

Aanbeveling: Daar er slechts één kortdurende studie bekend is over het gecombineerd gebruik van tacrolimus en dermatocorticosteroiden, wordt deze combinatie niet geadviseerd als routinebehandeling.

21. Is lokale toepassing van teerpreparaten effectiever dan placebo bij de behandeling van constitutioneel eczeem?

Conclusie: Er zijn geen studies uitgevoerd naar het lokaal gebruik van teerpreparaten in een gerandomiseerd klinisch onderzoek.

Aanbeveling: De werkgroep is van mening dat voor teerproducten (liquor carbonis detergens en pix lithantracis) een bescheiden plaats is bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

22. Is er een plaats voor bufexamac bij de behandeling van constitutioneel eczeem op basis van klinische studies?

Conclusie: Er is op basis van de literatuur geen goede conclusie te trekken over de effectiviteit van bufexamac.

Aanbeveling: Er is naar de mening van de leden van de werkgroep slechts een zeer bescheiden plaats als adjuvante therapie voor het lokaal gebruik van bufexamac.

23. Wat is de effectiviteit van lokale antibacteriële en antimycotische therapie (als crème of als zeep)?

Conclusie: De klinische effectiviteit van lokale antibacteriële therapie is niet aangetoond. De klinische effectiviteit van lokale antimycotica is niet aangetoond. Er is geen bewijs dat antibioticum/steroid-combinaties een duidelijke therapeutische meerwaarde hebben t.o.v. dermatocorticosteroiden als monotherapie. Er is geen bewijs dat antimycoticum/antibioticum/steroid-combinaties een duidelijke therapeutische meerwaarde hebben t.o.v. dermatocorticosteroiden als monotherapie. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat routinebehandeling van met stafylokokken gekoloniseerd constitutioneel eczeem met 10% povidon-jodium effect heeft op de ernst van constitutioneel eczeem. In een subgroep van patiënten met een hoge stafylokokkendichtheid zijn er aanwijzingen dat 10% povidon-jodium-oplossing wel een verbetering van het eczeem geeft.

Aanbeveling: De werkgroep adviseert om bij geïnfecteerd constitutioneel eczeem lokale antibiotische therapie slechts kortdurend (10-14 dagen) voor te schrijven. De werkgroep adviseert bij niet-geïnfecteerd constitutioneel eczeem geen lokale antibiotische therapie voor te schrijven. 10% Povidon-jodium-oplossing is geen mid-

del van eerste keus bij de behandeling van met stafylokokken gekoloniseerd constitutioneel eczeem. Bij constitutioneel eczeem met recidiverende impetiginisatie of een hoge stafylokokkendichtheid is mogelijk een plaats voor behandeling met 10% povidon-jodium (oplossing) of 7,5 % povidon-jodium (scrub), waarbij TSH-bepaling overwogen dient te worden.

24. Wat is het effect van vette indifferente therapie of badolie op de ernst van constitutioneel eczeem?

Conclusie: Vette indifferente middelen verbeteren de globale ernst van het eczeem. Een ureum- of een glycerol-bevattende crème maakt de huid minder droog.

Aanbeveling: De werkgroep adviseert indifferente middelen (eventueel in combinatie met ureum of glycerol) als onderhoudstherapie te gebruiken.

25. Is er plaats voor ultraviolettherapie als therapie voor constitutioneel eczeem?

Conclusie: UVA-1 is de best onderzochte ultraviolettherapie voor behandeling van acute exacerbaties van constitutioneel eczeem, waarbij hoge doseringen (130 J/cm²) geen voordeel hebben boven gemiddelde doseringen (50 J/cm²). Smalspectrum UVB-therapie (TL-01, 311 nm, 5 mW/cm²) is een effectieve therapie voor de behandeling van constitutioneel eczeem. Smalspectrum UVB-therapie is voor de behandeling van het chronisch constitutioneel eczeem effectief, in tegenstelling tot medium dose UVA-1-therapie. Onderzoeken onder kinderen zijn te beperkt om een conclusie te rechtvaardigen.

Aanbeveling: Ultravioletlicht kan worden toegepast onder verantwoordelijkheid van een ervaren behandelaar indien lokale therapieën onvoldoende effect hebben. Op basis van beperkt onderzoek verdienen UVA, bad-PUVA en smalspectrum UVB een plaats bij de behandeling van constitutioneel eczeem. Voor de behandeling van chronisch gelicheniseerd constitutioneel eczeem is smalspectrum UVB effectiever dan UVA. Bij de behandeling van kinderen met constitutioneel eczeem is er voor ultraviolettherapie vooralsnog geen plaats.

HOOFDSTUK 3. SYSTEMISCHE THERAPIE

26. Wat is de effectiviteit van antihistaminica?

Conclusie: Niet-sederende antihistaminica hebben geen therapeutisch effect bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

Aanbeveling: Het is de ervaring van de werkgroep dat sederende antihistaminica kunnen worden toegepast bij constitutioneel eczeem wanneer er sprake is van nachtelijke slapeloosheid. Ten aanzien van het voorschrijven van sederende antihistaminica aan kinderen jonger dan 1 jaar kan geen aanbeveling worden gegeven vanwege tegenstrijdige gegevens wat betreft een gering risico van wiegendood. De werkgroep ziet geen plaats voor niet-sederende antihistaminica in het therapeutisch arsenaal.

27. Wat is de effectiviteit van ciclosporine?

Conclusie: Ciclosporine is effectief bij patiënten (zowel volwassenen als kinderen >2 jaar) met ernstig constitutioneel eczeem. Ook zijn er voldoende aanwijzingen dat ciclosporine voor een behandelperiode tot 1 jaar veilig gegeven kan worden.

Aanbeveling: Ciclosporine is een goede behandeloptie voor patiënten (zowel volwassenen als kinderen >2 jaar) met ernstig constitutioneel eczeem, die onvoldoende respons vertonen op intensieve lokale therapie. Wel is intensieve controle van bloeddruk en laboratoriumwaarden noodzakelijk. De werkgroep is van mening dat minimale monitoring het volgende in dient te houden:

- Voor aanvang behandeling: haemogram, leukocyten en leukocytdifferentiatie, leverfuncties, creatinine, triglyceriden en cholesterol.
- Gedurende de eerste 3 maanden 3-4 wekelijkse controle: controle bloeddruk en serum creatinine.
- Eénmalige controle serumcholesterol en triglyceriden bij eerste of tweede herhalingsconsult.
- Vanaf 3 maanden controle 1x per 2 à 3 maanden bloeddruk en serum creatinine. Monitoring van de bloedspiegels van ciclosporine wordt niet geadviseerd. Eventuele dosisaanpassing vindt plaats op geleide van klinisch effect of bijwerkingenprofiel. Naast beoordeling van de status van het eczeem moet de huid geïnspecteerd worden op eventuele maligniteiten.

28. Wat is de effectiviteit van azathioprine?

Conclusie: Azathioprine kan een werkzaam middel zijn dat bij ernstig constitutioneel eczeem ingezet kan worden.

Aanbeveling: De werkgroep beveelt aan om bij een ernstig constitutioneel eczeem azathioprine te geven, eventueel na bepaling van het thiopurine-methyltransferase (TPMT)-gehalte. Wanneer het TPMT-gehalte niet bekend is, geldt als aanbevolen startdosering 50 mg/dag, op geleide van laboratoriumbevindingen na 2 weken te verhogen naar 2-2,5 mg/kg/dag. De laboratoriumcontroles (creatinine, hemogram, leverenzymen en amylase) dienen na 2, 4, 6 en 8 weken plaats te vinden.

29. Wat is de effectiviteit van mycofenolaat-mofetyl (MMF)?

Conclusie: Er zijn aanwijzingen dat MMF effectief is bij volwassen patiënten met ernstig constitutioneel eczeem. Ook bij patiënten die niet reageren op ciclosporine kan MMF effectief zijn. Het bijwerkingenprofiel is mild.

Aanbeveling: Behandeling met MMF kan overwogen worden bij volwassen patiënten die niet of onvoldoende reageren op ciclosporine of bij wie er contra-indicaties zijn voor behandeling met ciclosporine. Indien patiënten met ernstig constitutioneel eczeem behandeld worden met MMF is intensieve controle vereist. Naast beoordeling van de status van het eczeem moet de huid geïnspecteerd worden op eventuele maligniteiten. De werkgroep adviseert om het volgende schema voor monitoring van laboratoriumwaarden aan te houden: in de eerste 2 maanden elke 2 weken en daarna maandelijks

gedurende het eerste jaar haemogram en leverenzymen laten bepalen. Eventuele dosisaanpassing vindt plaats op geleide van klinisch effect of bijwerkingprofiel.

30. Wat is de effectiviteit van tacrolimus?

Conclusie: De effectiviteit van oraal tacrolimus bij constitutioneel eczeem is niet onderzocht in een gerandomiseerde en gecontroleerde studie.

Aanbeveling: Orale tacrolimus is geen middel van eerste keus bij de behandeling van ernstig constitutioneel eczeem.

31. Wat is de effectiviteit van orale corticosteroiden?

Conclusie: De effectiviteit van orale corticosteroiden bij constitutioneel eczeem is onvoldoende onderzocht.

Aanbeveling: Op basis van de bekende langetermijnbijwerkingen preferereert de werkgroep voor langdurige orale therapie andere middelen dan orale corticosteroiden.

Algemene aanbeveling voor het gebruik van orale immunosuppressiva

Voor een patiënt met ernstig constitutioneel eczeem, die in aanmerking komt voor behandeling met orale immunosuppressiva, is ciclosporine het middel van eerste keus. Bij patiënten die niet goed reageren op ciclosporine, bij wie contra-indicaties bestaan of bij wie bijwerkingen het gebruik van ciclosporine beperken, lijkt azathioprine of MMF een goed alternatief. Orale corticosteroiden kunnen bij uitzondering kortdurend worden gebruikt.

32. Wat is de effectiviteit van antibiotica?

Conclusie: Er is onvoldoende bewijs dat flucloxacilline effectief is bij klinisch niet-geïnficeerd constitutioneel eczeem. Er is onvoldoende bewijs dat cefradoxil effectief is bij klinisch geïnficeerd constitutioneel eczeem.

Aanbeveling: De werkgroep is van mening dat er geen plaats is voor orale antibiotica bij een klinisch niet-geïnficeerd eczeem. Ondanks het ontbreken van wetenschappelijke studies adviseert de werkgroep om orale antibiotica in te zetten wanneer er sprake is van een verergering van het eczeem met klinische tekenen van infectie (impetiginisatie), dat wil zeggen als er pustels, gele crustae en natten aanwezig zijn. De voorkeur gaat hierbij uit naar flucloxacilline of claritromycine.

33. Wat is de effectiviteit van antimycotica?

Conclusie: De effectiviteit van ketoconazol is onvoldoende bewezen bij patiënten met constitutioneel eczeem gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied.

Aanbeveling: In de werkgroep was er geen unaniem oordeel over het nut van oraal ketoconazol bij constitutioneel eczeem met een hoofd-hals-lokalisatie.

34. Wat is de effectiviteit van antivirale middelen?

Conclusie: Aciclovir stopt de activiteit van een herpes simplex-infectie.

Aanbeveling: De werkgroep adviseert in geval van een klinische verdenking op een eczema herpeticum direct

te starten met valaciclovir in een dosering van tweemaal daags 500 mg bij volwassenen, of een afgeleide dosering hiervan bij kinderen, al of niet na afname van kweken. Dit mede gezien de hoge morbiditeit van deze infectie bij patiënten met constitutioneel eczeem.

35. Wat is de effectiviteit van interferon-gamma?

Conclusie: Het therapeutische effect van interferon-gamma is gering.

Aanbeveling: Voor interferon-gamma is geen plaats bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

36. Wat is de effectiviteit van intraveneuze immunoglobulines?

Conclusie: Het therapeutische effect van intraveneuze immuunglobulines is onvoldoende bewezen.

Aanbeveling: Voor intraveneuze immunoglobulines is geen plaats bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

37. Wat is de effectiviteit van natriumcromoglycaat?

Conclusie: Natriumcromoglycaat is niet werkzaam bij constitutioneel eczeem.

Aanbeveling: Voor natriumcromoglycaat is geen plaats bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

38. Wat is de effectiviteit van essentiële vetzuren (gamma-linoleenzuur, eicosapentaanzuur, docosahexaanzuur)?

Conclusie: Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor de werkzaamheid van essentiële vetzuren bij constitutioneel eczeem.

Aanbeveling: Voor essentiële vetzuren is geen plaats bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

39. Wat is de effectiviteit van vitamine E en selenium?

Conclusie: Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor de werkzaamheid van vitamine E en selenium bij constitutioneel eczeem.

Aanbeveling: Voor vitamine E en selenium is geen plaats bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

40. Wat is de effectiviteit van probiotica?

Conclusie: Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van probiotica bij constitutioneel eczeem.

Aanbeveling: Voor probiotica is geen plaats bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

HOOFDSTUK 4. PSYCHOSOCIALE GEVOLGEN

41. Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren kinderen met constitutioneel eczeem?

Conclusie: Constitutioneel eczeem kan psychosociale gevolgen voor kinderen (0-16 jaar) met zich meebrengen. Deze gevolgen betreffen de fysieke en emotionele gezondheid en het fysiek en sociaal functioneren.

Vanwege beperkingen in de opzet en uitvoering van het verrichte onderzoek is niet duidelijk hoe ernstig deze gevolgen zijn. De studies naar kwaliteit van leven suggereren wel een relatie tussen de ernst van het constitutioneel eczeem en de kwaliteit van leven, maar geven geen inzicht in de ernst van de psychosociale gevolgen. Naast 'kwaliteit van leven'-metingen worden geen genormeerde instrumenten gebruikt die psychische klachten in kaart brengen. Bovendien ontbreken in de 'kwaliteit van leven'-studies relevante vergelijkingsgroepen. Enkele specifiek op het slapen gerichte studies tonen aan dat het slaapgedrag van kinderen met constitutioneel eczeem minder verstoord is dan op basis van andere literatuur over de gevolgen van constitutioneel eczeem verwacht zou worden. De meeste aspecten van de slaap blijken niet te zijn verstoord, wel is het grote aantal keren wakker worden opvallend, evenals het krabben tijdens de slaap. Er zijn geen onderzoeksgegevens die de gevolgen van constitutioneel eczeem voor algemene dagelijkse verrichtingen, werk of school bestuderen.

Aanbeveling: Kinderen met ernstig constitutioneel eczeem ervaren een lagere kwaliteit van leven en hebben vaak last van slaapproblemen, gerelateerd aan jeuk en krabben.

Systematische aandacht bij de behandelaar voor de psychosociale anamnese is noodzakelijk.

Bij een vermoeden van ernstige psychische problematiek verdient verwijzing naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener (liefst met ervaring op het gebied van constitutioneel eczeem) overweging. Er kan gebruik worden gemaakt van gevalideerde vragenlijsten om dit vermoeden te objectiveren.

42. Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren gezinnen/ouders met een kind met constitutioneel eczeem?

Conclusie: Het onderzoek naar de psychosociale gevolgen van constitutioneel eczeem voor het gezin en de ouders is beperkt en de vergelijkbaarheid van de studies is gering, onder andere door het gebruik van verschillende meetinstrumenten. De meeste onderzoeken beperken zich tot 'kwaliteit van leven'-metingen, vaak ziektespecifiek, zonder daarnaast het welzijn of het psychisch functioneren van de ouders met gevalideerde en genormeerde meetinstrumenten in kaart te brengen. In de twee onderzoeken waarin dit laatste wel is gebeurd, zijn de resultaten verschillend: op de General Health Questionnaire worden geen verschillen gevonden met de normgroep, op de SF-12 wel op geestelijke gezondheid. Constitutioneel eczeem heeft effect op de kwaliteit van leven van het gezin/de ouders. De resultaten van de 'kwaliteit van leven'-metingen zeggen echter weinig over de ernst van de invloed van constitutioneel eczeem. Wel is het aannemelijk dat, evenals bij gevolgen van constitutioneel eczeem voor het kind, de ernst van het constitutioneel eczeem een belangrijke predictor is van de ernst van de gevolgen voor het gezin en de ouders. Er zijn verschillen tussen de studies in de eerste

versus de tweede lijn; in de eerste lijn zijn de effecten van constitutioneel eczeem op het gezin en de ouders doorgaans gering.

Aanbeveling: Gezinnen/ouders met een kind met ernstig constitutioneel eczeem ervaren een lagere 'kwaliteit van leven' en hebben vaak last van een verstoorde slaap. Systematische aandacht bij de behandelaar voor de psychosociale anamnese is noodzakelijk.

Bij aanwijzingen voor ernstige psychische problematiek verdient verwijzing naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener (liefst met ervaring op het gebied van constitutioneel eczeem) overweging.

Conclusie m.b.t. de 'kwaliteit van leven' bij constitutioneel eczeem

Het is aannemelijk dat patiënten met constitutioneel eczeem een geringere 'kwaliteit van leven' ervaren in vergelijking met gezonde normgroepen. De 'impact' van constitutioneel eczeem op de 'kwaliteit van leven' is vergelijkbaar met de 'impact' van psoriasis. Een geringere kwaliteit van leven houdt verband met de ernst van constitutioneel eczeem, de ervaren jeuk en de mate van verstoorde slaap.

43. Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren volwassenen met constitutioneel eczeem?

Conclusie: Er is weinig onderzoek naar het voorkomen van psychische klachten en psychiatrische stoornissen onder patiënten met constitutioneel eczeem. De beschreven onderzoeken geven onvoldoende informatie over de ernst van psychische klachten, zoals angst en depressie in relatie tot normale controles en tot psychiatrische populaties. Over interpersoonlijke problematiek bestaat vrijwel geen onderzoek.

Aanbeveling: Zeker bij volwassenen met ernstigere vormen van constitutioneel eczeem kunnen psychische klachten optreden en is het negatieve effect van constitutioneel eczeem op de 'kwaliteit van leven' aangetoond. Het heeft voor de arts of verpleegkundige dan ook zin om navraag te doen naar de psychosociale gevolgen van het eczeem. Bij een vermoeden van ernstige psychische problematiek verdient verwijzing naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener (liefst met ervaring op het gebied van constitutioneel eczeem) overweging. Deze kan gebruik maken van gevalideerde vragenlijsten om dit vermoeden te objectiveren.

Gelet op de behoefte aan expertise op het gebied van psychosociale problematiek bij constitutioneel eczeem, zowel bij kinderen, de ouders en het gezin als bij volwassenen, is bijscholing van alle betrokken behandelaars gewenst.

44. Hebben gevalideerde vragenlijsten een toegevoegde waarde bij bepalen beleid en bijvoorbeeld (noodzaak tot) verwijzen?

Conclusie: Er zijn geen onderzoeksgegevens waaruit blijkt dat gevalideerde vragenlijsten een toegevoegde waarde hebben bij het bepalen van beleid.

Aanbeveling: Ondanks het feit dat het gebruik van

gevalideerde vragenlijsten onvoldoende is onderzocht, is de werkgroep van mening dat bij vermoeden van ernstige psychosociale gevolgen of psychische klachten gerelateerd aan constitutioneel eczeem, in aanvulling op de psychosociale anamnese, het best gebruik kan worden gemaakt van gevalideerde psychologische screeningsinstrumenten en dermatologiespecifieke 'kwaliteit van leven'-vragenlijsten.

HOOFDSTUK 5. ARBEID

45. Welke bijdrage levert de werkplek aan het ontstaan/verergeren van constitutioneel eczeem?

Conclusie: Irritatieve factoren versterken het risico op het ontstaan van handeczeem. Bij personen met constitutioneel eczeem verhogen irriterende factoren het risico op het ontstaan van handeczeem met een factor 4. Personen met een (aanleg voor) constitutioneel eczeem bij werkcontact met vocht, voedingsmiddelen, irriterende stoffen en mechanische wrijving vallen niet frequenter uit dan personen zonder deze aanleg, maar zijn - bij uitval - wel langer uit het arbeidsproces.

Aanbeveling: Aangezien irriterende factoren bij patiënten met constitutioneel eczeem het risico op het ontstaan van handeczeem verhogen, is het belangrijk dat de zorgverlener en patiënt aan deze irriterende factoren aandacht schenken, zowel op het werk als privé. Als de zorgverlener en de patiënt samen tot de conclusie zijn gekomen dat de huidbelasting op de werkplek een belangrijke rol speelt bij het eczeem, is het aangewezen om contact op te nemen met de bedrijfsarts om het één en ander te objectiveren. De bedrijfsarts kan ervoor zorgen dat onderzoek naar huidbelastende factoren op de werkplek wordt verricht. In overleg met de werknemer en/of de specialist brengt de bedrijfsarts een advies uit aan de werkgever over de verbetering van huidbelastende arbeidsomstandigheden, waardoor verzuim door huidproblemen wordt geminimaliseerd.

46. Welke beroepen dienen te worden vermeden voor mensen met constitutioneel eczeem?

Conclusie: Personen met constitutioneel eczeem die in hun beroep een hoge natte werkbelasting ondervinden (kapsalon, schoonmaakwerk, voedselbereiding, bloemisterij en gezondheidszorg) hebben een verhoogd risico op het krijgen van handeczeem.

Aanbeveling: Bij de beroepskeuzeadvies voor mensen met constitutioneel eczeem kan het zinvol zijn om gebruik te maken van een schema (zie hieronder), waarin onderscheid wordt gemaakt tussen een drietal groepen met een verminderde belastbaarheid (stap 1). Per groep is een advies beschreven (stap 2).

Stap 1: Indeling in de risicogroep:

Groep 1: Matig tot ernstig constitutioneel eczeem met handeczeem; chronisch handeczeem; verandering van werk vanwege een irriterende dermatitis;

Groep 2: Constitutioneel eczeem zonder handeczeem;

dyshidrosis; allergische rinitis of astma in beroepen met verhoogd risico voor type I allergie (m.n. bakkers);
Groep 3: Aanwijzingen voor gevoelige huid: wolintolerantie, jeuk door transpiratie of droge huid.

Stap 2: Beroepsadvies:

Groep 1: Beroepen met nat werk of andere irriterende blootstelling worden ontraden; aanstellingskeuring en medische advisering is noodzakelijk;

Groep 2: Maatregelen nemen om blootstelling te voorkomen (qua arbeidsomstandigheden en qua persoonlijke bescherming); 'follow-up' elke 3 maanden in het eerste jaar en elke 6 maanden in het tweede jaar;

Groep 3: Maatregelen in de arbeidsomstandigheden om de blootstelling te voorkomen; 'follow-up' na 6, 12 en 24 maanden.

Bij ernstig constitutioneel eczeem worden natwerkberoepen ontraden. Indien er een matig actief constitutioneel eczeem is, kan met behulp van gerichte begeleiding bekeken worden of werken mogelijk is. Dit laatste vraagt overleg tussen de bedrijfsarts en de dermatoloog, in samenspraak met de patiënt.

47. Wat is de bijdrage van werkplekinterventies aan de vermindering van constitutioneel eczeem en welke preventieve interventies op het werk kunnen hieraan ook bijdragen?

Conclusie: Verandering van beroep vanwege constitutioneel eczeem leidt bij 60-70% van de werknemers niet tot volledige remissie van het eczeem. Het is niet wetenschappelijk onderzocht welk aandeel preventieve werkplekinterventies hebben in de vermindering van constitutioneel eczeem.

Aanbeveling: Aangezien vermindering van irriterende factoren op de werkplek een gunstige invloed heeft op de activiteit van het constitutioneel eczeem, wordt geadviseerd naar minimale blootstelling van irriterende factoren te streven. Daarnaast wordt geadviseerd een huidverzorgingsprogramma en voorlichtingsprogramma's bij medewerkers met constitutioneel eczeem op te zetten vanwege het te verwachten gunstige effect.

48. Wat is het effect van handschoenen en crèmes bij constitutioneel eczeem?

Conclusie: Er zijn geen klinische studies waarin de invloed van het gebruik van handschoenen tijdens het werk is bestudeerd. Voor crèmes zijn geen studies gevonden waarin is aangetoond dat deze crèmes voldoende bescherming bieden bij medewerkers met constitutioneel eczeem.

Aanbeveling: Aangezien er een positief effect op de activiteit van het constitutioneel eczeem is te verwachten wordt aanbevolen om handschoenen te dragen bij irriterende arbeidsomstandigheden (nat werk, irriterende stoffen, enz). Hierbij is het belangrijk de juiste keuze handschoenmateriaal te maken op grond van het product en/of de stof waartegen de handschoen moet beschermen. Schakel bij onvoldoende kennis de bedrijfsarts in. De werkgroep adviseert om, indien mogelijk, non-latex handschoenen te gebruiken. Dragen van afsluitende

handschoenen, langer dan een kwartier per keer, dient vermeden te worden. De werkgroep beveelt het dragen van katoenen binnenhandschoenen aan. Het gebruik van specifieke barrièrecremes op het werk wordt niet aanbevolen, wel is het nuttig om indifferente crèmes en zalven te gebruiken die uitdroging van de huid tegengaan.

49. Welke allergene producten en/of stoffen dienen te worden vermeden?

Conclusie: Contact met allergene stoffen geeft kans op het ontwikkelen van contactallergische huidafwijkingen. Er bestaat bij werknemers met constitutioneel eczeem geen hoger risico op het krijgen van allergisch contacteczeem op basis van een type IV allergie, dan bij niet atopische medewerkers. Dit betekent dat er geen extra voorzorgsmaatregelen noodzakelijk zijn voor atopische medewerkers die blootgesteld worden aan contactallergene stoffen. Anders is dit voor het krijgen van een type I reactie (urticaria). Er zijn aanwijzingen dat de kans hierop hoger is bij atopische medewerkers. Ook lijkt de duur van de expositie aan de stoffen een relevante factor.

Aanbeveling: Werknemers met constitutioneel eczeem behoeven geen producten te vermijden die (type IV) contactallergie kunnen geven. Indien mogelijk wordt aanbevolen contacturticaria te voorkomen bij constitutioneel eczeem. Denk hierbij aan het dragen van latexvrije handschoenen.

HOOFDSTUK 6. VOORLICHTING EN BEGELEIDING

50. Wat is het effect van interventies op het gebied van voorlichting en begeleiding bij constitutioneel eczeem?

Conclusie: Hoewel er maar enkele kleine studies naar het effect van groepsvoorlichting zijn verricht en deze studies bovendien moeilijk te vergelijken zijn, zijn er aanwijzingen dat groepsvoorlichting en -begeleiding, waarbij educatie wordt gecombineerd met gedragstherapie en ontspanning, bij zowel ouders van jonge kinderen als bij (jong)volwassenen met constitutioneel eczeem:

- goede toepassing van huidverzorging bevordert
- effectief reageren op exacerbaties bevordert.

Het effect van individuele voorlichting en begeleiding door verpleegkundigen is nog niet goed onderzocht.

Er zijn aanwijzingen dat een bezoek aan de verpleegkundige voor voorlichting en begeleiding, in aanvulling op consulten bij de arts bij de patiënt:

- verbetering geeft van het eczeem
- het gebruik van emollientia verhoogt
- de praktische kennis op het gebied van maken van afspraken en regelen van herhalingsrecepten verbetert.

Er zijn geen onderzoeken die de effecten van groepsinterventies vergelijken met de effecten van individuele interventies.

Aanbeveling: Voorlichting en begeleiding, gericht op zowel somatische als psychosociale aspecten, vormen ter wille van het zelfmanagement een wezenlijk onderdeel van de behandeling van patiënten met constitutioneel eczeem. Individuele voorlichting en begeleiding kan door de behandelaar vaak zelf gegeven worden. Indien hiervoor onvoldoende mogelijkheden zijn beveelt de werkgroep aan terzake deskundige verpleegkundigen in te zetten tijdens spreekuren, dagbehandeling of in de thuissituatie. Ook kunnen psychologische consulten, bij complexe psychosociale problematiek, nodig zijn. Alle patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld van het bestaan van de Vereniging van Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE). Deze patiëntenvereniging kan via groepsvoorlichting een rol spelen in onder meer informatievoorziening en lotgenotencontact.

51. Welke factoren beïnvloeden de therapietrouw bij mensen met constitutioneel eczeem?

Conclusie: Er zijn aanwijzingen dat veel mensen met constitutioneel eczeem bezorgd zijn over bijwerkingen van dermatocorticosteroïden. Bezorgdheid over bijwerkingen kan van invloed zijn op de therapietrouw. Een goede arts/patiënt-relatie (ervaren door ouders) bevordert therapietrouw.

Aanbeveling: Voor een goede therapietrouw is het van belang dat de arts en patiënt samen aan een goede relatie werken, waarbij de behandeling in samenspraak met de patiënt wordt vastgesteld. Goede, eenduidige uitleg over werking en bijwerking van de behandeling en over afbouwen van de therapie is van belang voor het bevorderen van therapietrouw, evenals informatie over de chroniciteit en het beloop van het eczeem.

pag 379

adv Schering Remicade fc

Epidemiologie van het plaveiselcelcarcinoom

M. 't Hoen, T.E.C. Nijsten

DEFINITIE

Het plaveiselcelcarcinoom van de huid (PCC) is een maligne tumor van de epidermale (en mucosale) keratinocyten waarbij er sprake is van invasieve groei. Een PCC kan de novo ontstaan, uit een actinische keratose of uit morbus Bowen (PCC in situ). Volgens de World Health Organization Classification of Tumours bestaan er vijf subtypes: acantholytisch PCC, spoelcelachtig PCC, verruceus PCC, pseudovasculair PCC en adenosquameus carcinoom.¹ Recentelijk is een voorstel gepubliceerd waarin het subtype tumor wordt ingedeeld op het maligne potentieel.²

INCIDENTIE

Niet-melanocytair huidkanker (NMHK) zijn de meest voorkomende maligne tumoren bij blanke personen. Momenteel wordt geschat dat meer dan 15% van alle kankers in Nederland NMHK zijn. Van de NMHK is ongeveer 80% basaalcelcarcinoom en 20% PCC. Mondiaal lopen de incidentie getallen van het PCC zeer uiteen (tabel 1).³⁻¹¹ De incidentie van het PCC in Nederland was in 2000 voor mannen 25 en voor vrouwen 12 per 100.000 persoonsjaren en zal naar alle waarschijnlijkheid sterk toenemen in de komende decennia.¹² De schatting is dat het aantal patiënten met een PCC van 3400 in 2000 naar 6000 in 2015 zal stijgen (tabel 2).¹²

RISICOFACTOREN

Er zijn vele risicofactoren voor het ontwikkelen van een PCC. Deze kunnen worden onderverdeeld in gastheerfactoren (samenhangend met fenotype dan wel genotype) en blootstellingsfactoren (omgeving, iatrogen en levensstijl) (zie tabel 3).

Gastheerfactoren

De incidentie van PCC stijgt naarmate we ouder worden, van minder dan 3 voor mensen tussen de 30 en 44 jaar tot meer dan 225 per 100.000 persoonsjaren voor degenen ouder dan 74 jaar.⁶ Bij mannen is de kans ongeveer tweemaal zo groot op het ontwikkelen van een

Samenvatting

Het plaveiselcelcarcinoom van de huid is de op één na meest voorkomende huidmaligniteit met een verwachte toename van de incidentie in de komende decennia. Plaveiselcelcarcinomen ontstaan uit een interactie tussen persoonsgebonden en blootstellingsfactoren. In dit artikel wordt in gegaan op de incidentie, risicofactoren, metastasering en mortaliteit van het plaveiselcelcarcinoom.

Summary

Squamous cell carcinoma of the skin is the second-most common skin malignancy with an expected rise in incidence in the coming decades. Squamous cell carcinomas originate from an interaction between host factors and environmental factors. In this article incidence, risk factors, occurrence of metastases and mortality of the squamous cell carcinoma is discussed.

plaveiselcelcarcinoom - epidemiologie - incidentie - risicofactoren

squamous cell carcinoma - epidemiology - incidence - risk factors

PCC als bij vrouwen.⁶ Binnen Nederland is er een opvallende geografische distributie, waarbij er in het meest noordelijke integrale kankercentrum (IKC) sprake is van een aanzienlijk hogere incidentie van het PCC dan in het meest zuidelijk IKC (tabel 4).⁶ Deze geografische verschillen worden ook elders vastgesteld en suggereren dat een lichte huid, al dan niet in combinatie met veel intermitterende zomblootstelling, verantwoordelijk is voor deze verschillen.^{4,11}

De pigmentstatus heeft een statische component, die zich fenotypisch vertaalt in huid-, haar- en oogkleur en een dynamische component, namelijk het huidtype (hoe reageert de huid na UV-blootstelling?). Melanocortinereceptor (MC1R)-genvariant is geassocieerd met haar- en oogkleur, maar bovendien hebben MC1R-polymorfismen een predictieve waarde met betrekking tot de kans op het ontwikkelen van huidkanker.¹³ Er zijn ook andere polymorfismen aangetoond van enzymen (bijvoorbeeld glutathion S-transferase) die een rol spelen in detoxificatieprocessen.¹⁴ Het belang van genetische voorbeschiktheid voor een verhoogd risico op PCC wordt verder fraai geïllustreerd door bepaalde genodermatosen. Patiënten met xeroderma pigmentosum zijn niet optimaal in staat om UV-geïnduceerde DNA-defecten te repareren en de immunologische reactie van patiënten met epidermodysplasia verruciformis tegen humaan papillomavirus (HPV) is onvoldoende, waardoor deze patiëntengroepen een verhoogd risico

op een PCC hebben.¹⁵ Voor de informatie omtrent de genetische aspecten van PCC verwijzen wij graag naar het artikel van collega Steijlen.

De risicofactoren HIV en orgaantransplantatie worden later behandeld, gezien de nauwe relatie met (iatrogene) immuunsuppressie. Andere klassieke, maar minder voorkomende, risicofactoren zijn onder andere chronische ulcera, lichen sclerosus et atrophicus, (acute en chronische) graft versus host-reacties en brandwonden.

Blootstellingsfactoren

Het risico op het ontwikkelen van een PCC ten gevolge van zonblootstelling is eigenlijk relatief laag (odds ratio <3), maar door de massale blootstelling van de populatie aan UV is het de meest bekende en maatschappelijk meest relevante uitlokkende factor voor het ontwikkelen van huidkanker. Van de drie types van zonblootstelling (acuut, intermitterend en chronisch) lijkt het er op dat chronische of cumulatieve zonblootstelling belangrijker is dan acute en intermitterende blootstelling in de ontwikkeling van een PCC, dit in tegenstelling tot het BCC en melanoom.^{16,17} Ook zijn er steeds meer aanwijzingen dat kunstmatig bruinen door middel van het gebruik van een zonnebank (voornamelijk UVA) het risico op PCC verhoogt.¹⁸ Voor meer gedetailleerde informatie over de rol van UV in het ontstaan van PCC verwijzen wij graag naar het artikel van collega De Gruijl.

Het is bekend dat HPV een risicofactor is voor diverse epitheliale tumoren. Er is echter nog veel onduidelijkheid over de etiologische relatie tussen HPV en tumoren uitgaande van de keratinocyten. Bij de zeldzame genodermatose epidermodysplasia verruciformis (EV) werd voor het eerst de aanwezigheid van HPV in PCC beschreven. Dit worden de EV-HPV-typen genoemd. In toenemende mate zijn er gegevens die wijzen op een relatie tussen cutane HPV-infecties en het ontstaan van PCC, zowel bij transplantatiepatiënten als bij immuuncompetente patiënten.^{15,19} HPV-DNA wordt in 30-60% van de NMHK en met name PCC aangetroffen. Bij patiënten na transplantatie is dit 90%. Voor verdere informatie omtrent de rol van HPV-infectie in het ontstaan van PCC verwijzen wij graag naar het artikel van de collegae Plasmeijer, Bouwes Bavinck en Feltkamp.

Roken vermenigvuldigt het risico op PCC met minstens een factor twee, onafhankelijk van blootstelling aan andere risicofactoren, waarbij er ook sprake lijkt te zijn van een dosis-risicorelatie.²⁰

Immuunsuppressie is een belangrijke risicofactor in de ontwikkeling van NMHK en voornamelijk van het PCC. Patiënten geïnfecteerd met HIV hebben een grotere kans op PCC en één studie laat een agressievere beloop zien en een presentatie op jongere leeftijd, waarbij 50% van de patiënten met HIV nog een CD4-getal boven de 200 had.^{21,22} In vele verschillende klinische settings is aangetoond dat iatrogeen-geïnduceerde immuunsuppressie één van de factoren is met de grootste verhoging van het risico op PCC.²³⁻²⁸ Bij orgaantransplantatie, waarvan niertransplantatie de belangrijkste is, stijgt het risico op

PCC exponentieel in tijd.^{23,24,27,28} In een Nederlandse populatie van patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan was de cumulatieve incidentie na 5, 11 en 20 jaar respectievelijk 3, 16 en 41%.²⁷ Bij een vergelijkbare Australische patiëntencategorie waren deze percentages nog veel hoger (25, 45 en 70%).²⁷ Vijf en 10 jaar na harttransplantatie heeft respectievelijk 7 en 20% van de patiënten tenminste één PCC gehad.²⁸ Reductie van immuunsuppressieve middelen wordt gezien als een adjuvante behandeling, indien een transplantatiepatiënt een NMHK heeft ontwikkeld. Recentelijk is een voorstel voor een praktische richtlijn omtrent vermindering van immuunsuppressie gepubliceerd.²⁹ Behalve de duur en de mate van de immuunsuppressie spelen ook blootstelling aan andere risicofactoren (bijvoorbeeld UV) een belangrijke rol in het risico op het ontwikkelen van huidkanker bij post-transplantatiepatiënten. Door goede voorlichting is er een beter besef en meer bereidheid adviezen op te volgen bij post-transplantatiepatiënten met betrekking tot preventieve maatregelen ter voorkoming van huidmaligniteiten.³⁰ Dit lijkt dan ook een goede methode voor reductie van de incidentie in deze specifieke patiëntenpopulatie, ofschoon gegevens hierover ontbreken.

Sinds de jaren '90 is het wereldwijd geaccepteerd dat het gebruik van psoralenen plus UVA (PUVA) geassocieerd is met PCC. Uit de veiligheidsstudie, die is opgezet na een klinische studie die het effect van PUVA in psoriasis bestudeerde (de zogenaamde 'PUVA Follow-up

Tabel 1. Incidentie van het plaveiselcelcarcinoom in verschillende landen, in volgorde van oplopende incidentie.³⁻¹¹

	Mondiaal gestandaardiseerde ratio per 100.000 persoonsjaren	
	Mannen	Vrouwen
Singapore 1993-1997	1,3-3,2	0,5-1,9
Finland 1995	8,7	5,3
Duitsland 1998-2001	11,2	5,3
Nederland 2003	16,3	9,0
Verenigd Koninkrijk 1998	25,2	8,6
Canada 2000	26,1	12,1
Zwitserland 1995-1998	28,9	17,1
Verenigde Staten, Arizona 1996	270,6	112,1
Australië 2002	499	291

Tabel 2. Beloop in tijd van aantallen PCC (absoluut en per 100.000 persoonsjaren) in Nederland.^{6,12}

	Aantallen PCC			Europese gestandaardiseerde ratio per 100.000 persoonsjaren		
	1989	2003	2015*	1989	2003	2015*
Mannen	1544	2208	3756	23,3	26,3	32,8
Vrouwen	863	1675	2349	8,7	13,9	17,1
Totaal	2407	3883	6105	16,0	20,1	NB

*) verwachting, NB: niet beschikbaar, PCC: plaveiselcelcarcinoom

Tabel 3. Risicofactoren voor plaveiselcelcarcinoom ingedeeld naar subcategorie.

Gastheerfactoren	
Fenotype (inclusief co-morbiditeit)	Leeftijd Seks Huid-fenotype Haarkleur Brandwonden Chronische veneuze ulcera HIV Orgaantransplantatie Eerder plaveisel- of basaalcercarcinoom
Genotype	MC1R-gen polymorfismen Xeroderma pigmentosum Albinisme Epidermodysplasia verruciformis
Blootstellingsfactoren	
Omgevingsfactoren	UV-blootstelling HPV
Iatrogeen	Immuunsuppressie Lichttherapie (PUVA en UVB) Radiotherapie
Levensstijlfactoren	Roken Zonvakanties/zonnebank Buitenwerk

Tabel 4. Regionale verschillen in Nederland met betrekking tot aantallen PCC (absoluut en per 100.000 persoonsjaren).⁶

	Aantallen PCC		Europese gestandaardiseerde ratio per 100.000 persoonsjaren	
	1989	2002	1989	2002
IKN	524	678	24,1	26,2
IKMN	168	277	14,4	19,0
IKL	122	178	14,5	16,6

PCC: plaveiselcelcarcinoom, IKN: Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, IKMN: Integraal Kankercentrum Midden-Nederland, IKL: Integraal Kankercentrum Limburg.

Study") blijkt dat er een evidente dosis-responsrelatie is en dat het risico belangrijk begint te stijgen na 250 behandelingen. Het blijkt ook dat dit risico niet daalt na stopzetten van deze behandeling en dat het risico exponentieel stijgt bij patiënten die ciclosporine hebben gebruikt.^{31,32} Kleine studies suggereren dat bad-PUVA veilig zou zijn, maar meer persoonsjaren zijn nodig om dit met meer zekerheid te kunnen zeggen. UVB-behandeling is minder carcinogeen en geschat wordt dat één PUVA-behandeling overeenkomt met zeven UVB-behandelingen. Naast immunosuppressieve geneesmiddelen en UV-behandelingen zijn er nog andere behandelingen die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op PCC, zoals radiotherapie en arseen.

(Chemo)preventie

Behalve het vermijden van bepaalde blootstellingen en het adequaat behandelen van actinische keratosen, kun-

nen systemische retinoiden een rol spelen in de preventie van PCC.³³ Een lage dosis acitretine kan het PCC-risico reduceren met 30 tot 50%. Vele in vitro en in vivo studies van het PCC suggereren dat de cyclo-oxygenase-expressie verhoogd is in PCC. Recente data bevestigen dat het gebruik van niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen geassocieerd is met een lagere incidentie van PCC.³⁴

Verder is het van belang om hoogrisicopatiënten efficiënt te kunnen identificeren om zo tot een gerichte preventie te komen. Behalve patiënten met bepaalde genodermatosen, immuungecompromitteerde patiënten, personen die veel PUVA hebben gebruikt en degenen met een voorgeschiedenis van huidkanker, blijft het moeilijk om hoogrisicopatiënten te identificeren door de afwezigheid van een goede biomarker. Steeds meer studies onderzoeken de mogelijkheid om hoogrisico patiënten vroegtijdig te identificeren door de associatie van bepaalde polymorfismen en UV-sensitiviteitsanalyses met huidkanker te bestuderen.¹³

LOKAAL RECIDIEF, METASTASERING EN MORTALITEIT

De kans op een lokaal recidief na behandeling van een PCC is 3-12%, waarbij de gebruikte primaire behandelingsmodaliteit van invloed is op het recidiefpercentage.^{35,36} Bij een eerder doorgemaakt lokaal recidief loopt dit percentage op tot 28%. De kans op metastasen op afstand is ca 5-9% gedurende een follow-up tijd van 3-5 jaar.^{37,38} In een recente studie uit een tertiair oncologisch ziekenhuis werd bij presentatie al in 17% kliermetastasen en in 4% metastasen op afstand gevonden.³⁹ Tumorkarakteristieken die in de literatuur gecorreleerd worden met metastasen zijn tumorgrootte^{35,36,38,40}, Clark level/diepte-invasie^{35,36,38,40}, perineurale groei^{35,36,40}, mate van differentiatie^{36,40}, lokatie³⁶, aanwezigheid van kleine tumornesten⁴⁰, aanwezigheid van uitlopers⁴⁰ en acantholyse⁴⁰. In een risicoanalyse werd gevonden dat de aanwezigheid van tenminste één van de 3 eerstgenoemde risicofactoren (tumorgrootte: <4 cm versus ≥4 cm) leidde tot een ziektegerelateerde 3-jaars overleving van 70%, terwijl er bij de afwezigheid van deze 3 factoren een 3-jaars ziektegerelateerde overleving van 100% is.³⁵ De gemiddelde 3-jaars ziektegerelateerde overleving is 85-94%, logischerwijs is de mortaliteit bij aanwezigheid van tumorpositieve lymfklieren aanzienlijk hoger.^{35,37-39}

CONCLUSIE

De komende decennia zal er een toename zijn van het aantal patiënten met een PCC. In het licht van de toenemende incidentie is het van steeds groter belang om naast preventie en vroege detectie te zorgen voor adequate herkenning van biologisch meer agressieve tumoren.

LITERATUUR

1. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the skin. Lyon: IARC Press, 2005.
2. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part Two. *J Cutan Pathol* 2006;33:261-79.
3. Koh D, Wang H, Lee JChia KS, Lee HP, Goh CL. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the skin: analysis of the Singapore Cancer Registry data 1968-97. *Br J Dermatol* 2003;148:1161-6.
4. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol* 1999;135: 781-6.
5. Katalanic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003;149:1200-6.
6. <http://www.ikcnet.nl/page.php?id=41>
7. Holme SA, Malinkovszky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. *Br J Dermatol* 2000;143:1224-9.
8. Demers AA, Nugent Z, Mihalcioiu C, Wiseman MC, Kliewer EV. Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:320-8.
9. Levi F, Te VC, Randimbison L, Erler G, La Vecchia C. Trends in skin cancer incidence in Vaud: an update, 1976-1998. *Eur J Cancer Prev* 2000;10:371-3.
10. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:528-36.
11. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *MJA* 2006;184:6-10.
12. Vries E de, Poll-Franse LV van de, Louwman WJ, Gruijil FR de, Coebergh JWW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152: 481-8.
13. Dwyer T, Stankovich JM, Blizzard L, et al. Does the addition of information on genotype improve prediction of the risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer beyond that obtained from skin phenotype? *Am J Epidemiol* 2004;159:826-33.
14. Marshall SE, Bordea C, Haldar NA, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and skin cancer after renal transplantation. *Kidney International* 2000;58:2186-93.
15. Struijk L, Schegget J ter, Bouwes Bavinck JN, Feltkamp MCW. Humaan papillomavirus in de etiologie van huidkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:518-22.
16. Armstrong B, Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001;63:8-18.
17. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer* 2006;94: 743-51.
18. Levine JA, Sorace M, Spencer J, Siegel DM. The indoor UV tanning industry: a review of skin cancer risk, health benefit claims, and regulation. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1038-44.
19. Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:389-95.
20. Hertog SAE de, Wensveen CAH, Bastiaens MT, et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:231-8.
21. Wilkins K, Turner R, Dolev JC, LeBoit PE, Berger TG, Maurer TA. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:189-206.
22. Nguyen P, Vin-Christian K, Ming ME, Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 2002;138:758-63.
23. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154:498-504.
24. Caforio ALP, Fortina AB, Piaserico S, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation* 2000;102: 222-7.
25. Perera GK, Child FJ, Heaton N, O'Grady J, Higgins EM. Skin lesions in adult liver transplant recipients: a study of 100 consecutive patients. *Br J Dermatol* 2006;154:868-72.
26. Herrero JL, Espana A, Quiroga J, et al. Nonmelanoma skin cancer after liver transplantation. Study of risk factors. *Liver Transpl* 2005;11:1100-6.
27. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia: follow-up study. *Transplantation* 1996;61:715-21.
28. Fortina AB, Piaserico S, Caforio ALP, et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol* 2004;140:1079-85.
29. Otley CC, Berg D, Ulrich C, et al. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol* 2006; 154: 395-400.
30. Clowers-Webb HE, Christenson LJ, Phillips PK, et al. Educational outcomes regarding skin cancer in organ transplant recipients: Randomized intervention of intensive vs standard education. *Arch Dermatol* 2006;142:712-8.
31. Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;121:252-8.
32. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042-5.
33. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:644-50.
34. Butler GJ, Neale R, Green AC, Pandeya N, Whitman DC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of actinic keratoses and squamous cell cancers of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:966-72.
35. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger C, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:759-65.
36. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
37. Czarnecki D, Staples M, Mar A, Giles G, Meehan C. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin in southern Australia. *Dermatology* 1994;189:52-4.
38. Griffiths RW, Feeley K, Survana SK. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. *Br J Plast Surg* 2002;55:287-92.
39. Mullen JT, Feng L, Xing Y, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol* 2006;13:902-9.
40. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002; 28:268-73.

pag 384

adv 3M Aldara fc

De UV-etioologie van het plaveiselcelcarcinoom

Frank R. de Gruijl

INLEIDING

Ultraviolette (UV) straling in het zonlicht is cytotoxisch en in overdoseringen schadelijk voor de huid, zoals blijkt uit zonnebrandreacties met apoptotische epidermale cellen en ontstekingsinfiltraten. De huid is bijzonder goed toegerust om de schadelijke effecten van UV-straling te herstellen, zelfs de excessieve schade van een zonnebrand, maar op den duur kunnen 'foutjes' in het genoom van de huidcellen aanleiding geven tot kankervorming.

Van alle typen huidkanker bij blanke mensen is de relatie met UV-straling in het zonlicht het duidelijkst voor het plaveiselcelcarcinoom (PCC): klinische, epidemiologische en dierexperimentele studies wijzen er eenduidig op dat de geaccumuleerde UV-dosis, m.n. door chronische blootstelling, maatgevend is voor het risico op deze huidkanker en de goedaardige voorloperlaesie, de actinische keratose (AK).

PCC EN CHRONISCHE BLOOTSTELLING AAN DE ZON

Het risico van huidcarcinomen, zowel voor het PCC als het basaalcelcarcinoom (BCC), was vroeger vooral verhoogd bij oudere mannen na tropenjaren of een buitenberoep. Maar met de toename van vrije tijd en zonnebaden komt het BCC ook steeds vaker voor bij jongere vrouwen (<40 jaar) op de onregelmatig blootgestelde huid.¹ Deze tendens tekende zich in veel geringere mate af bij het PCC, waarbij het overgrote deel blijft voorkomen bij oudere mannen (>60 jaar) op regelmatig blootgestelde en actinisch gedegeneerde huid van hoofd, nek en handruggen.

In Nederland komt het PCC bij de mannen ongeveer 4 en bij de vrouwen 7 keer minder vaak voor dan het BCC. Maar het PCC neemt relatief sterker toe dan het BCC als UV straling in de omgeving toeneemt. Zo verandert de verhouding PCC:BCC bij mannen van ongeveer 1:6 naar 1:3 van het noorden naar het zuiden in de Verenigde Staten. Opvallend is ook dat vooral het risico op PCC dramatisch toeneemt na PUVA-behandelingen, bij langdurige immuunsuppressieve behan-

Samenvatting

Het plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de huid is duidelijk gerelateerd aan chronische blootstelling aan zonlicht en de geaccumuleerde dosis ultraviolette (UV) straling. Het risico op PCC is veel gevoeliger voor veranderingen in UV blootstelling dan het risico op het basaalcelcarcinoom (BCC). Vroege UV-geïnduceerde veranderingen in de huid, zoals breuken in het DNA en mutaties in het p53 gen, hangen nauw samen met de latere vorming van PCC. Afgaande op de experimentele UV-inductie van PCC ontstaan deze tumoren uit (stemcellen in) de interfolliculaire epidermis. Het verhoogde risico op PCC bij langdurig gebruik van conventionele immuunsuppressiva (cyclosporine A en azathioprine) lijkt gedeeltelijk veroorzaakt te worden door nadelige effecten op de UV-geïnduceerde DNA-schade en het herstel daarvan. Een nieuwe generatie immuunsuppressiva, bijvoorbeeld rapamycine, lijkt deze nadelige effecten niet te hebben, en kan de tumorgroei zelfs afremmen.

Summary

Squamous cell carcinoma (SCC) is clearly related to chronic sun exposure and to the accumulated dose of ultraviolet (UV) radiation. The risk of SCC is much more sensitive to changes in UV exposure than the risk of basal cell carcinoma (BCC). Early UV-induced changes in the skin, like double strand breaks in DNA and mutations in the p53 gene, are closely linked to the ultimate development of SCC. Based on the experimental UV induction of SCC, these tumors appear to arise from (stem cells in) the interfollicular epidermis. The increase in SCC risk with prolonged use of conventional immunosuppressive drugs (cyclosporin A and azathioprin) seems to be in part attributable to the adverse effects on UV-induced DNA damage and repair of this damage. A new generation of immunosuppressive drugs, e.g. rapamycin, does not appear to have these adverse effects and can even impair tumor growth.

**ultraviolette straling - genetische schade -
plaveiselcelcarcinoom**

**ultraviolet radiation - genetic damage -
squamous cell carcinoma**

deling en bij xeroderma pigmentosum-patiënten; deze toename in PCC is zodanig dat de verhouding PCC:BCC omslaat. Een Canadese studie vond, tegen de verwachting in, geen verhoogd risico op huidcarcinomen onder gebruikers van zonnebanken², hoewel een eerdere

Correspondentieadres:
Dr. F.R. de Gruijl, Afdeling Dermatologie; LUMC, kamer T02.042, Postbus 9600,
2300 RC Leiden, E-mail: f.r.de_gruijl@lumc.nl.

– maar kwalitatief minder goede – Canadese studie wel een verhoogd risico had aangetoond voor PCC.³ Een vermindering van de UV-blootstelling door enkele jaren strikt gebruik van antizonnebrandcrème had een significante vermindering tot gevolg in nieuw ontwikkelde PCC bij volwassen vrijwilligers, maar zo'n vermindering werd niet gevonden voor BCC.⁴

Hoewel PCC en BCC in de vroege epidemiologie eenvoudigweg in de categorie 'niet-melanoom huidkanker' werden geschaard, is het nu duidelijk dat deze onbeholpen verzamelnaam geen recht doet aan de belangrijke verschillen tussen deze huidcarcinomen. In tegenstelling tot het BCC is het PCC duidelijk gerelateerd aan geaccumuleerde UV-doses uit zonlicht, en het risico op PCC lijkt ook veel gevoeliger voor veranderingen in de UV-blootstelling dan het risico op BCC.

DOOR UV GEÏNDUCEERDE DNA-SCHADE EN HERSTEL

UV-straling wordt geabsorbeerd door allerlei componenten van organische moleculen, m.n. door geconjugeerde verbindingen en aromatische ringen. Zo kunnen fotochemische reacties ontstaan in lipiden, eiwitten en DNA. Als de DNA-schade niet tijdig hersteld wordt, treedt bij replicatie een verhoogde kans op fouten op waarmee afwijkingen in genen kunnen ontstaan (genmutaties of zelfs volledig verlies van genen). Bij excessieve DNA-schade, die de herstelcapaciteit overstijgt, kan een cel overgaan tot gecontroleerde zelfeliminatie, apoptose.

Kortgolvlige UV-B-straling in zonlicht veroorzaakt vooral DNA-laesies door dimerisatie van opeenvolgende pyrimidinebasen in een DNA-streng; zo ontstaan cyclobutaan-pyrimidine-dimeren (CPD) en 6-4 fotoproducten (6-4FP). Bij replicatie van het beschadigde DNA kunnen deze dimeren tot specifieke puntmutaties leiden in het gekopieerde DNA (voornamelijk cytosine naar thymine transities), maar ook tot dubbelstrengsbreuken.⁵ Een volledig defect in het herstel van deze dimeren (d.m.v. nucleotide-excisie-herstel), zoals bij xeroderma pigmentosum, veroorzaakt een sterke toename in genafwijkingen en huidkanker, m.n. ook PCC. Bepaalde genetische varianten van eiwitten die betrokken zijn bij het herstel van dubbelstrengsbreuken (XRCC2, XRCC3, ligase IV) verhogen de kans op huidcarcinomen. In overeenstemming hiermee is recentelijk gevonden dat mensen die een huidcarcinoom hebben gehad een significant verhoogde gevoeligheid vertonen voor UV-inductie van dubbelstrengsbreuken in het DNA van bloedcellen (mensen bij wie een melanoom was verwijderd vertoonden geen significant verhoogde gevoeligheid).⁶

UV-straling induceert ook reactief zuurstof dat DNA-basen kan modificeren, en (enkelvoudige) strengbreuken kan veroorzaken. Deze oxidatieve schade is relatief belangrijk bij langgolvlige UV-A-straling, maar kan ook

door endogene metabole processen ontstaan. Deze schade wordt snel gerepareerd (binnen 1–2 uur).

Experimenten in (haarloze) muizen laten zien dat UV-straling met golflengten rond de 300 nm (in de UV-B-band) verreweg het effectiefst zijn in het induceren van AK en PCC.⁷

CHRONISCHE BLOOTSTELLING AAN UV-STRALING

UV-blootstelling leidt tot epidermale hyperplasie en verschuivingen in het cytokine-profiel in de huid, wat kan bijdragen aan de verminderde zonnebrandgevoeligheid, de 'gewenning' van de huid. Door jarenlange chronische blootstelling tasten de infiltraat-faciliterende matrix-metallo-proteïnasen (MMP) de dermale matrix waarschijnlijk dusdanig irreversibel aan, dat solaire elastose ('photo-aging') ontstaat, en een daarmee gepaard gaande epidermale atrofie.

Regelmatig blootgestelde huid vertoont vaak telomerase-activiteit⁸, wat aanhoudende celdeling mogelijk maakt en bijdraagt aan de immortalisatie van tumorcellen. Ook ontstaan er clustertjes (kloontjes) van epidermale cellen met hoge concentraties van het tumorsuppressie-eiwit p53 in gemuteerde vorm; de typen mutaties wijzen op UV-geïnduceerde pyrimidine-dimeren als oorzaak.⁹ Het p53-eiwit speelt een belangrijke rol in de respons tegen DNA-schade. P53 reguleert o.a. DNA-herstel en apoptose, en disfunctie kan dus de kans op genetische afwijkingen sterk verhogen.

GENETISCHE VERANDERINGEN IN PCC

De UV-gerelateerde mutaties in het p53-gen en activering van telomerase treden ook op in AK en PCC, en de vroege detectie van deze veranderingen in de huid duidt op microscopische foci waaruit de tumoren zich kunnen ontwikkelen. Een direct verband tussen p53-mutante foci en PCC is experimenteel aangetoond in chronisch UV-bestraalde haarloze muizen.¹⁰

Activering van het proliferatieve ras-signalpad in keratinocyten draagt bij aan de maligne transformatie tot PCC. In tegenstelling tot chemisch geïnduceerde PCC vertonen UV-geïnduceerde PCC in muizen echter geen activerende mutaties in ras-genen. Ook bij de mens vertonen PCC zelden ras-mutaties (0 – 10%). Er zijn wel aanwijzingen dat het ras-signaal op andere wijze is geactiveerd in UV-geïnduceerde PCC, bijvoorbeeld door amplificatie van het H-ras-gen.¹¹ Zo'n genamplificatie is het gevolg van chromosomale afwijkingen die zeer frequent optreden in PCC. Verrassenderwijs zijn verliezen en doublures van chromosoomfragmenten al ruim aanwezig in de goedaardige AK, wat erop wijst dat deze afwijkingen al in zeer vroege stadia optreden (N.B. deze afwijkingen komen ook voor in tumoren zonder

mutaties in het p53-gen). Deze chromosomale defecten ontstaan uit dubbelstrengbreuken in het DNA, die – zoals reeds vermeld – in verhoogde mate geïnduceerd worden door UV-straling in individuen die huidcarcinomen hebben gehad. De chromosomale afwijkingen in AK en PCC vertonen veel overeenkomsten, maar het verlies van 18q lijkt alleen op te treden in PCC en zou dus bij de maligne progressie betrokken kunnen zijn.¹²

STAMCEL ALS DOELWIT

PCC is klaarblijkelijk het gevolg van een serie genetische veranderingen in de keratinocyten waaruit de tumor ontstaat. Om zo'n serie veranderingen te ondergaan moet een keratinocyt over een lange periode aanwezig zijn in de huid, veel langer dan de 3-4 weken tijd waarin de epidermis zich vernieuwt. Dit wijst er op dat stamcellen waarschijnlijk een centrale rol spelen, omdat dit de cellen zijn die aanwezig blijven en waarvan de dochtercellen de epidermis vernieuwen. Het is frappant dat de foci met mutant-p53, waaruit de UV-geïnduceerde PCC in de muis voortkomen, uitsluitend tussen en rond de haarfollikels groeien. Dit suggereert dat PCC in aanleg uit inter-folliculaire stamcellen ontstaat. In tegenstelling tot BCC, dat waarschijnlijk uit de epidermale adnexen ontstaat (het hedgehog-siginaalpad is geactiveerd in BCC, en dit siginaalpad is specifiek voor epidermale adnexen; in transgene muizen lijken – microscopische – trichoblastomen voorstadia van BCC).

Bij chronische blootstelling van de haarloze muis aan zeer lage UV-doses accumuleert DNA-schade in inter-folliculaire stamcellen (Nijhof et al., voor publicatie aangeboden), in de actief delende cellen wordt de schade na deling verdund, en de schade wordt afgevoerd in gedifferentieerde cellen. Individuele basale epidermale cellen met geaccumuleerde DNA-schade worden soms ook in mensen aangetroffen.

IMMUNOSUPPRESSIE

Klassieke experimenten van Margaret Kripke¹³ hadden aangetoond dat de UV-geïnduceerde huidtumoren in muizen sterk immunogeen waren, d.w.z. dat deze

tumoren werden afgestoten bij transplantatie in syngene gastheren, tenzij het immuunsysteem van de gastheer werd onderdrukt (chronische UV-bestraling bleek een specifieke UV-tumor-specifieke tolerantie te induceren). De grote toename van PCC bij patiënten met orgaantransplantaties werd dan ook als een logisch gevolg gezien van de immuunsuppressieve medicatie van deze patiënten. Verder onderzoek heeft echter laten zien dat de conventionele immuunsuppressiva, ciclosporine A en azathioprine, het DNA-herstel in epidermale cellen verminderen.^{14,15} Azathioprine in combinatie met UV-A-straling kan bovendien de DNA-schade verhogen.¹⁶ Het verhoogde risico op PCC zou dus ook toegeschreven kunnen worden aan deze nadelige effecten op de epidermale cellen.

In het kader hiervan hebben wij een nieuwe generatie immuunsuppressiva getest op hun uitwerking op UV-carcinogenese in de haarloze muis (publicatie in voorbereiding). Zo bleek rapamycine in immuunsuppressieve doseringen de tumorontwikkeling sterk te vertragen i.p.v. te versnellen, zoals met ciclosporine A en azathioprine was gevonden in eerdere experimenten.¹⁴ Deze remming is in overeenstemming met de anti-angiogene werking van rapamycine. Dit experiment geeft aan dat een sterke vermindering van het risico op PCC bij personen met orgaantransplantaties haalbaar moet zijn.

CONCLUSIE

Het causale verband tussen UV-straling en PCC wordt door vele studies ondersteund en in steeds meer detail begrepen. Er zijn diverse mechanismen die hierbij waarschijnlijk een rol spelen, met verschillende eindpunten, variërend van puntmutaties, bijvoorbeeld in het p53-gen, tot grove chromosomale afwijkingen, waardoor amplificatie van het H-ras-gen kan ontstaan. Kennis van de cruciale moleculaire veranderingen kan de mogelijkheid bieden met specifiek ontworpen medicatie de tumor te genezen of te voorkómen, waarbij de huid(-tumor) eenvoudig toegankelijk is. Deze aanpak lijkt met name geschikt voor patiënten na orgaantransplantatie. Daarnaast laten recente studies zien dat met een nieuwe generatie immuunsuppressiva het risico op PCC bij deze patiënten sterk verminderd zou kunnen worden.

LITERATUUR

1. De Vries E, Louwman M, Bastiaens M, de Gruij F, Coebergh JW. Rapid and continuous increase in basal cell carcinoma in Southeast Netherlands since 1973. *J Invest Dermatol* 2004;123:634-8.
2. Bajdik CD, Gallagher RP, Astrakianakis G, Hill GB, Fincham S, McLean DI. Non-solar ultraviolet radiation and the risk of basal and squamous cell skin cancer. *Br J Cancer* 1996;73:1612-4.
3. Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. A case-control study in the Montreal region. *Cancer* 1985;55:907-11.
4. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:723-9. Erratum in: *Lancet* 1999;354:1038.
5. Garinis GA, Mitchell JR, Moorhouse MJ, Hanada K, de Waard H, Vandeputte D, et al. Transcriptome analysis reveals cyclobutane pyrimidine dimers as a major source of UV-induced DNA breaks. *EMBO J* 2005;24:3952-62.

6. Wang LE, Xiong P, Strom SS, Goldberg LH, Lee JE, Ross MI, et al. In vitro sensitivity to ultraviolet B light and skin cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1822-31.
7. De Gruijl FR, Sterenborg HJ, Forbes PD, Davies RE, Cole C, Kelfkens G, et al. Wavelength dependence of skin cancer induction by ultraviolet irradiation of albino hairless mice. *Cancer Res* 1993;53:53-60.
8. Ueda M, Ouhtit A, Bito T, Nakazawa K, Lubbe J, Ichihashi M, et al. Evidence for UV-associated activation of telomerase in human skin. *Cancer Res* 1997;57:370-4.
9. Jonason AS, Kunala S, Price GJ, Restifo RJ, Spinelli HM, Persing JA, et al. Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14025-9.
10. Rebel H, Kram N, Westerman A, Banus S, van Kranen HJ, de Gruijl FR. Relationship between UV-induced mutant p53 patches and skin tumours, analysed by mutation spectra and by induction kinetics in various DNA-repair-deficient mice. *Carcinogenesis* 2005;26:2123-30.
11. Pelisson I, Soler C, Chardonnet Y, Euvrard S, Schmitt D. A possible role for human papillomaviruses and c-myc, c-Ha-ras, and p53 gene alterations in malignant cutaneous lesions from renal transplant recipients. *Cancer Detect Prev* 1996;20:20-30.
12. Ashton KJ, Weinstein SR, Maguire DJ, Griffiths LR. Chromosomal aberrations in squamous cell carcinoma and solar keratoses revealed by comparative genomic hybridization. *Arch Dermatol* 2003;139:876-82.
13. Kripke ML. Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light. *J Natl Cancer Inst* 1974;53:1333-6.
14. Kelly GE, Meikle WD, Moore DE. Enhancement of UV-induced skin carcinogenesis by azathioprine: role of photochemical sensitisation. *Photochem Photobiol* 1989;49:59-65.
15. Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning MT, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* 2005;125:1020-5.
16. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005;309:1871-4.

Ix bijsluiter

Plaveiselcelcarcinomen en humaan papillomavirus-infecties van de huid

Elsmeike I. Plasmeijer¹, Jan Nico Bouwes Bavinck², Mariet C.W. Feltkamp¹

INLEIDING

Het plaveiselcelcarcinoom (PCC) is een maligne tumor van de epidermis die uitgaat van keratinocyten. Het is een van de meest voorkomende typen huidkanker in Nederland, met een incidentie van bijna 4000 nieuwe ziektegevallen per jaar (registratie 2003).¹ Samen met het basaalcelcarcinoom wordt het PCC onder de niet-melanocyttaire huidtumoren geschaard die in de Engelse literatuur bekend staan als non-melanoma skin cancer (NMSC). De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een PCC zijn UV-straling en oudere leeftijd. Ook is het risico op het krijgen van een PCC verhoogd bij immungecompromitteerde patiënten, zoals patiënten die een solide orgaantransplantatie hebben ondergaan en dus langdurig immuunsuppressieve medicijnen gebruiken.

Op basis van recent onderzoek zijn er aanwijzingen dat het humaan papillomavirus (HPV) een rol speelt bij het ontstaan van PCC en actinische keratose (AK), een premaligne voorloper van het PCC. In dit artikel zullen wij recent onderzoek, zowel van epidemiologische als van experimentele aard, over de mogelijke relatie tussen HPV-infectie en PCC-ontwikkeling opsommen en trachten te schetsen welke virale eigenschappen potentieel een rol kunnen spelen in dit proces. Hieruit moge blijken dat, hoewel de relatie HPV-PCC verre van eenduidig is, er voldoende aanwijzingen zijn om deze relatie verder te onderzoeken. Mocht er inderdaad sprake zijn van een causaal verband, dan ligt het voor de hand om te onderzoeken of HPV als potentieel doel van preventieve of therapeutische strategieën tegen PCC kan worden gebruikt.

Tot 25 jaar geleden werd het humaan papillomavirus (HPV) vooral gezien als de verwekker van cutane wratten; de vroegst geïsoleerde HPV-typen (HPV1 en 2) werden uit dergelijke afwijkingen geïsoleerd. Het virus behoort samen met andere virussen, zoals Epstein-Barrvirus en humaan herpesvirus 8, tot de bij de mens oncogene virussen.^{2,3} Hoewel als groep veelal aangeduid

als tumorvirussen, mondt slechts een kleine minderheid van infecties met deze virussen uit in kanker. In het geval van HPV is de oncogeniciteit te wijten aan de risicovolle replicatiestrategie van het virus. Met als doel viraal DNA te repliceren jaagt HPV ook de celcyclus op, waarbij het virus tegelijkertijd de gebruikelijke controlemechanismen die aan replicatie voorafgaan onderdrukt. De verhoogde replicatiesnelheid tezamen met het ontbreken van corrigerende mechanismen, zoals 'DNA repair' en 'apoptose', verhogen de kans op introductie van DNA-mutaties in het cellulaire genoom. Hiermee stijgt ook het risico op genomische instabiliteit en oncogene transformatie.

HPV is momenteel het bekendst om zijn causale relatie met het cervixcarcinoom, waarbij met name de hoogrisico types HPV16 en HPV18 een belangrijke rol spelen.^{4,5} Deze bezitten het vermogen gastheercellen oncogeen te transformeren.

HPV IN DE HUID

De ongeveer 30 HPV-typen die voorkomen in de huid en een rol lijken te spelen in de genese van AK en PCC, worden bèta-papillomavirussen genoemd.⁶ De HPV-typen die voorkomen op (genitale) mucosa behoren tot de alfa-papillomavirussen. De HPV-typen die verrucae vulgares en plantares veroorzaken bevinden zich ondermeer in de genera alfa, mu en gamma. Totaal bestaat de papillomavirusfamilie waarschijnlijk uit honderden PV-typen, waaronder ook typen geïsoleerd bij konijnen, honden en andere dieren, waarvan er reeds ruim 100 HPV-typen gekarakteriseerd zijn.⁶

Over de klinische uiting van een bèta-PV-infectie is niets bekend. Er zou sprake kunnen zijn van een uitgebreid beeld met papilloma-achtige structuren, zoals deze worden gezien bij patiënten na een solide orgaantransplantatie. Echter, bij immunocompetente personen lijkt een infectie met bèta-PV subklinisch te verlopen. Ook over de transmissie is weinig bekend. Aangenomen wordt dat dit plaatsvindt via huid- en haarderivaten (zoals schilfers en roos) en dat de haarfollikel een reservoir van het virus is, van waar het zich over de huid verspreidt.^{7,8} Bekend is namelijk dat enkele dierlijke papillomavirussen na infectie in de haarfollikel tot expressie komen en dat de haarfollikel epitheliale stamcellen bevat

Afdeling Medische Microbiologie¹ en Afdeling Dermatologie², Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
Correspondentieadres:
Dr. M.C.W. Feltkamp, Afdeling Medische Microbiologie, LUMC, Postbus 9600
2300 RC Leiden, E-mail: m.c.w.feltkamp@lumc.nl

Samenvatting

Het plaveiselcelcarcinoom (PCC) is een maligne tumor uitgaande van keratinocyten. De belangrijkste risicofactoren zijn UV-straling en oudere leeftijd. Uit recent onderzoek is gebleken dat er een epidemiologische relatie bestaat tussen het voorkomen van PCC en infecties met bepaalde humane papillomavirussen (HPV). HPV is een voor de mens potentieel oncogeen virus dat traditioneel bekend staat als de veroorzaker van cutane wratten, maar tegenwoordig vooral bekendheid geniet als causaal agens van het cervixcarcinoom. In de relatie met het PCC lijken vooral HPVs behorend tot het zogenaamde bèta-genus een rol te spelen. Deze bèta-PV typen werden voor het eerst aangetroffen bij patiënten met de zeldzame aandoening epidermodysplasia verruciformis (EV) en staan derhalve ook bekend als EV-HPV-typen. In dit artikel zal een overzicht worden gegeven van zowel de epidemiologische als experimentele aanwijzingen die er zijn voor een rol van bèta-PVs in de cutane oncogenese. Zo blijkt uit 'case-control studies' dat zowel de aanwezigheid van viraal DNA als de aanwezigheid van virus specifieke antistoffen statistisch significant geassocieerd is met het PCC alsook voorlopers daarvan, zoals actinische keratosen. Uit experimentele studies blijkt dat virale eiwitten van sommige bèta-PVs in staat zijn de tumor-suppressor eiwitten pRb en p53 te inactiveren, en in staat zijn om de door UV-licht geïnduceerde apoptose te remmen. Deze moleculaire eigenschappen bieden voldoende aanknopingspunten om een eventueel achterliggend mechanisme van transformatie te verklaren. Hoewel het complete beeld dat uit deze studies te destilleren valt nog niet eenduidig is, zijn er voldoende aanknopingspunten om de rol van bèta-PV in de cutane oncogenese verder te onderzoeken.

Summary

Squamous cell carcinoma (SCC) is a malignant tumour originating from keratinocytes. The major risk factors are UV-irradiation and older age. Recent studies have shown an epidemiological relationship between infections with human papillomavirus (HPV) and SCC. Human papillomavirus (HPV) is a potentially oncogenic virus, known for its relation with verrucae vulgares (common warts) and cervical cancer. With regard to SCC especially papillomaviruses from the beta genus seem to play a role. The first association between beta-PV and SCC was found in patients with epidermodysplasia verruciformis (EV) and therefore these beta-PV types are also known in literature as EV-HPV types. This article gives an overview of the epidemiological as well as the experimental evidence for the role of beta-PV infection in development of SCC. Case-control studies have shown that viral DNA as well as virus-specific antibodies is statistically significantly associated with SCC and its precursor, actinic keratosis. Experimental studies have shown that some beta-PV-types are able to inactivate the tumor suppressor proteins pRb and p53, and are able to inhibit ultraviolet B irradiation-induced apoptosis. These viral properties give enough clues to explain a mechanism of transformation. On the basis of these observations further research into the role of beta-PV in cutaneous oncogenesis is warranted and needed to consider the possibility of SCC preventive strategies directed against beta-PV.

plaveiselcelcarcinoom - humaan papillomavirus

squamous cell carcinoma - human papillomavirus

waardoor virale persistentie gewaarborgd lijkt. Tevens wordt verondersteld dat de haarfollikel een immuun-geprivilegeerde plaats is. Studies waarbij nauwkeurig en systematisch wordt gekeken naar de lokalisatie van virale replicatie en expressie in huid en haren zijn echter nog niet verricht.

Een studie onder kinderen van 1 maand tot 4 jaar liet een prevalentie zien van bèta-PV-DNA tussen de 55 en 70%. Dit kwam dicht bij de prevalentie van 75% die bij de ouders gevonden werd. Meer dan de helft van de types die geïsoleerd werden bij baby's werden ook geïsoleerd bij de bijbehorende ouder.⁷ Afhankelijk van de gebruikte techniek wordt bij 50 tot 90% van gezonde personen bèta-PV-DNA in de haren aangetroffen. Bij immuungecompromitteerde personen kan dit oplopen tot 100 procent.⁸ Uitgetrokken wenkbrauwharen worden tegenwoordig veel gebruikt als

materiaal om in epidemiologische studies bèta-PV-infecties vast te stellen.

HPV EPIDEMIOLOGIE IN RELATIE TOT NMSC

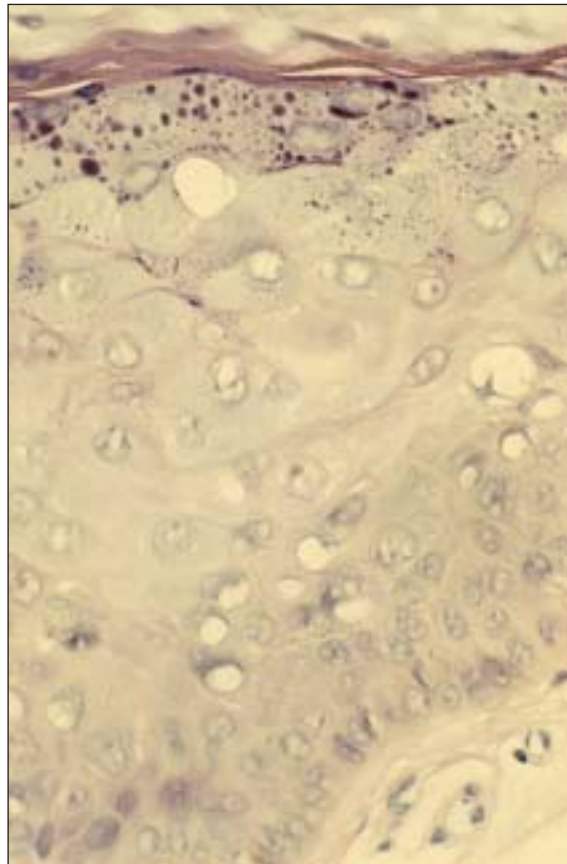
In eerste instantie werd een relatie gelegd tussen HPV en de ziekte epidermodysplasia verruciformis (EV) (figuur 1). EV is een zeldzame autosomaal recessieve aandoening waarbij reeds op jongvolwassen leeftijd bèta-PV-positieve PCC's ontstaan op aan zon blootgestelde huid. In de tumoren die bij deze patiënten optreden worden met name HPV types 5 en 8 gevonden. Aangezien het veelvuldig optreden van PCC bij een EV-patiënt parallellen vertoont met immuungesupprimeerde solide orgaantransplantatiepatiënten, waarbij in de jaren na



Figuur 1a.



Figuur 1b.



Figuur 1c.

Figuur 1. Een patiënt met epidermodysplasia verruciformis (EV): (a) Huidkleurige tot roodbruine platte papels in de hals, op de kaakranden en op de wangen (a) en erythemato-squamameuze maculae (pityriasis versicolor-achtige huidafwijkingen) op de rug (b); (c) het histopathologisch beeld van EV toont karakteristieke aanwijzingen voor een virale infectie met parakeratose en uitgebreide perinucleaire vacuolisatie in het stratum granulosum en spinosum (HE-kleuring).

transplantatie wratachtige structuren en PCC's ontstaan op zonbeschenen huid, is men deze afwijkingen gaan onderzoeken op de aanwezigheid van bèta-PV-DNA. Uit diverse studies is gebleken dat met behulp van gevoelige PCR technieken in tot 90% van de PCC- en AK-biopen van transplantatiepatiënten bèta-PV-DNA gevonden kan worden. Deze literatuur is samengevat in enkele overzichtartikelen.^{9,10} Hierbij prevaleert geen specifiek type bèta-PV in de afwijkingen, zoals dat bij het cervixcarcinoom wel het geval is (>50% is HPV16). Wel worden frequent meerdere types bèta-PV-DNA geïsoleerd uit een PCC. In ongeveer 30% van de basaalcelcarcinomen (BCC) wordt bèta-PV-DNA gevonden, ongeveer evenveel als in klinisch niet-afwijkende biopen van transplantatiepatiënten. Bij nauwkeuriger analyse blijkt dat de prevalentie van bèta-PVs in de voorloper AK (67%) hoger is dan in PCC (45%).¹¹

Recente middelgrote epidemiologische studies bij immuuncompetente personen wijzen uit dat er een significante associatie bestaat tussen het hebben van een

PCC enerzijds en de aanwezigheid van bèta-PV-DNA in wenkbrauwharen of antilichamen tegen bèta-PV anderzijds. In een Amerikaanse case-controlstudie onder 252 personen met PCC, 525 personen met BCC en 461 controlepersonen werd een statistische significante relatie gevonden tussen de aanwezigheid van HPV serumantistoffen, met name tegen HPV5 en PCC.¹² Door onze groep is in het LUMC een case-control studie uitgevoerd met 966 personen met een PCC, BCC of een melanoom in de voorgeschiedenis en 300 controlepersonen. Kenmerk van een HPV infectie was de aanwezigheid van HPV-DNA van 6 bèta-typen (HPV5, -8, -15, -20, -24 en -38) in uitgetrokken wenkbrauwharen en de aanwezigheid van serumantistoffen tegen dezelfde HPV-typen. De aanwezigheid van bèta-PV hing statistisch significant samen met een PCC¹³, maar niet met BCC en melanoom (ongepubliceerde data). Hierbij stond geen van de geteste HPV-typen op de voorgrond. Ook de aanwezigheid van serumantistoffen tegen HPV hing statistisch significant samen met PCC. Hierbij stonden HPV8 en -38 op de voorgrond.¹⁴

HPV-ONCOGENE TRANSFORMATIE

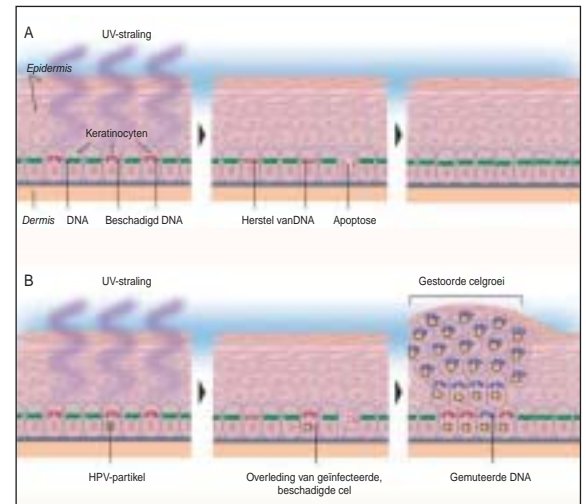
Onderzoeken naar het oncogene mechanisme van cutane bèta-PV hebben nog geen definitief mechanisme laten zien. Wel lijkt duidelijk dat het een ander principe is dan dat voor hoogrisico mucosale HPV-typen die geassocieerd zijn met het cervixcarcinoom.

PCC's van de huid komen vrijwel alleen voor op zon-beschreven lichaamsdelen. Ultraviolet (UV)-licht is dan ook de belangrijkste omgevingsrisicofactor voor cutane PCC's. Cutane keratinocyten worden voortdurend blootgesteld aan genotoxische schade, met name veroorzaakt door UV-straling. Cellen reageren op deze DNA-schade door ze te repareren of ze gaan in apoptose (figuur 2).²³ Hierbij speelt p53 een belangrijke rol. Dit tumorsuppressoreiwit zet cellen voorafgaand aan DNA-replicatie aan tot herstel van beschadigd DNA of apoptose indien onherstelbare DNA-schade opgetreden is. Van hoogrisico mucosale (genitale) HPV-typen is bekend dat p53 gebonden wordt door het virale onco-eiwit E6. Dit leidt ertoe dat p53 wordt afgebroken, waardoor DNA-herstel en apoptose bemoeilijkt wordt en de geïnfecteerde cel kan overleven. E7, een ander viraal onco-eiwit dat ook tot expressie komt in door genitale-HPV geïnfecteerde cellen, is in staat pRb te binden. pRb is ook een tumorsuppressoreiwit met een regulerende rol in de celcyclus. Inactivering leidt tot ongecontroleerde celdeling. Uiteindelijk kan inactivering van zowel pRb als p53 op den duur leiden tot genomische instabiliteit en oncogene transformatie, met een carcinoom tot gevolg.

Recentelijk is gerapporteerd dat de E6- en E7-eiwitten van bèta-PV-type HPV38 in staat zijn primaire humane keratinocyten te immortaliseren. HPV38 E7 is in staat pRb te inactiveren op een manier die vergelijkbaar is met HPV16 E7.¹⁵ Daarnaast lijkt het dat p53 door HPV38 niet gedegradeerd wordt, maar functioneel geïnactiveerd wordt waardoor inductie van transcriptie van genen betrokken bij groeiremming en apoptose achterwege blijft.¹⁶ Het resultaat is, evenals bij HPV16, een verminderde apoptose-inducerende activiteit van p53 in door HPV38 geïnfecteerde cellen. Dergelijke interacties met pRb en p53 zijn tot nu toe alleen voor HPV38 beschreven.

De meeste cutane PCC's bevatten door UV-geïnduceerde mutaties, waardoor p53 reeds gehandicapt is. Hierdoor is p53-inactivering door bèta-PV niet strikt genomen noodzakelijk, althans als men de transformatie van cutane keratinocyten door bèta-PV vergelijkbaar acht met de transformatie door mucosale hoogrisico HPV-typen.

Inmiddels zijn er aanwijzingen dat E6 van een aantal cutane bèta-PV-typen een ander cellulair proapoptotisch eiwit inactieveert, namelijk Bak, dat na UV-blootstelling onafhankelijk van p53 wordt 'opgeregeerd'. Als gevolg van deze inactivering wordt de door UVB geïnduceerde apoptose geremd.¹⁷ Ook zijn er aanwijzingen dat E6 van HPV-type 5 het herstel van door UVB geïnduceerde DNA-schade, met name het her-



Figuur 2. Conceptuele voorstelling van met bèta-papillomavirus (bèta-PV) samenhangende carcinogenese van de huid (gebaseerd op een eerdere publicatie): keratinocyten worden vrijwel continu blootgesteld aan ultraviolet (UV-)straling, waardoor DNA-schade wordt geïnduceerd. In de niet-geïnfecteerde huid (A) zal deze schade óf worden gerepareerd óf aanleiding geven tot apoptose. In met HPV geïnfecteerde keratinocyten echter (B) is zowel DNA-herstel als apoptose verstoord, waardoor DNA-schade kan accumuleren en leiden tot mutaties. In combinatie met HPV-geïnduceerde celproliferatie kan dit leiden tot genomische instabiliteit en, op termijn, oncogene transformatie. Het is onduidelijk of de aanwezigheid van HPV in de aangedane keratinocyt in de latere stadia van dit proces nog essentieel is.²³

stel van thyminedimeren, remt.¹⁸ Op grond van het bovenstaande is het goed voor te stellen dat door UVB geïnduceerde DNA-schade en -mutaties accumuleren in bèta-PV-geïnfecteerde keratinocyten. Op die manier zouden bèta-PV-infecties dus, als cofactor van UV-bestraling, de kans op een PCC van de huid vergroten. Overigens lijken sommige experimenten in transgene muizen toch te wijzen op autonome transformele eigenschappen van HPV8.¹⁹

In zijn algemeenheid zou men kunnen stellen dat met bèta-PV geïnfecteerde cellen een verminderd DNA-reparatiesysteem hebben en een verminderde gevoeligheid voor apoptose door UV-licht. Beschadigde cellen zouden derhalve kunnen overleven, waarna DNA-mutaties kunnen ontstaan door replicatie van het beschadigde DNA. Op deze manier kunnen gemuteerde keratinocyten blijven delen en in combinatie met een door HPV geïnduceerde celproliferatie zou dit op den duur kunnen leiden tot zichtbare laesies, mogelijk AK en PCC. Of in deze latere stadia bèta-PV nog aanwezig is in de getransformeerde cellen staat nog te bezien. Aangezien bèta-PV niet noodzakelijk lijkt voor het in stand houden van de getransformeerde staat door het inactiveren van p53, anders dan in het geval van hoogrisico HPV, kan het HPV-DNA verdwijnen uit de tumor ("hit and run"). Inderdaad is, met behulp van kwantitatieve PCR, in AK's een significant hogere virale load gevonden dan in PCC's en BCC's.²⁰ Dit zou pleiten voor een rol, als daar inderdaad sprake van is, van bèta-PV in de vroege carcinogenese.

BESCHOUWING

De relatie tussen het cutane PCC en bèta-papillomavirusen is niet zo eenduidig als de relatie tussen HPV en het cervixcarcinoom. Desalniettemin zijn er in de afgelopen jaren op verschillende vlakken aanwijzingen gevonden voor een dergelijke relatie. Zoals gerefereerd, zijn er op epidemiologisch niveau een aantal studies uitgevoerd die een verband lieten zien tussen met name HPV5, -8, -38 antilichamen en DNA in wenkbrauwharen en de aanwezigheid van een PCC. Ook interessant is de relatie met UV-licht. PCC's komen met name voor op oudere leeftijd.²¹ Dan komen zowel de hoogste cumulatieve dosis UV-licht voor als de hoogste bèta-HPV prevalentie.¹³ Een direct effect van UV-licht op bèta-HPV is overigens niet uitgesloten, aangezien met name zonverbrandingen op jonge leeftijd statistisch significant samengaan met de aanwezigheid van bèta-HPV-DNA op latere leeftijd.²¹

Aangezien in cutane PCC lang niet altijd, zoals bij het cervixcarcinoom, HPV-DNA in elke tumorcel wordt aangetroffen, lijkt bèta-PV niet zozeer een rol te spelen in de instandhouding van het maligne fenotype, maar eerder vroeg in de carcinogenese. Dit zou dan kunnen gaan om ophoping van door UVB geïnduceerde DNA-schade en daaruit voortkomende mutaties in met bèta-PV geïn-

fecteerde cellen, als gevolg van inefficiënt DNA-herstel en geremde apoptose. Inderdaad lijkt HPV-DNA vaker gevonden te worden in premaligne afwijkingen zoals AK I1 en is de virushoeveelheid in premaligne afwijkingen groter dan in carcinomen.²⁰

Op grond van de aanwijzingen zoals die er nu liggen is het onmogelijk om te spreken van een causaal verband tussen bèta-PV-infecties en PCC-ontwikkeling. Om tot een mogelijke antivirale therapie of preventie van het cutane PCC te kunnen komen is het daarom ook nog te vroeg. Eerst dient het potentiële oncogene mechanisme van een bèta-HPV-infectie verder te worden ontfaafd als ook aanvullende, bij voorkeur prospectieve, epidemiologische studies te worden verricht waarbij ook de rol van persistentie van de bèta-PV-typen moet worden belicht. Daarnaast dienen ook gastheerfactoren, zoals immuniteit, bij dit onderzoek te worden betrokken. In een recente studie hebben wij aanwijzingen gevonden dat het hebben van antilichamen tegen E6 een mogelijk beschermend effect heeft op PCC-ontwikkeling.²² Deze informatie kan uiteraard perspectief bieden wanneer men denkt aan preventieve strategieën gebaseerd op vaccinatie, bijvoorbeeld voorafgaand aan een solide orgaantransplantatie. Echter, ook hier geldt dat eerst het causale verband tussen bèta-PV-infectie en PCC-ontwikkeling in kaart moet zijn gebracht.

LITERATUUR

1. Vries E de, Rhee H van der, Coebergh JWW. Trends, oorzaken, aanpak en gevolgen van de huidkankerepidemie in Nederland en Europa. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1108-15.
2. Zur Hausen H. Oncogenic DNA viruses. *Oncogene* 2001;20:7820-3.
3. Morris JD, Eddleston AL, Crook T. Viral infection and cancer. *Lancet* 1995;346:754-8.
4. Walboomers JMM, Meijer CJLM, Steenbergen RDM, et al. Humaan papillomavirus en het ontstaan van baarmoederhalskanker: concept van carcinogenese. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1671-4.
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
6. De Villiers EM, Fauquet C, Broker T, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
7. Antonsson A, Karanfilovska S, Lindqvist PG, Hansson BG. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy. *J Clin Microbiol* 2003;41:2509-14.
8. Boxman IL, Berkhout RJ, Mulder LH, et al. Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J Invest Dermatol* 1997;108:712-5.
9. Pfister H, Ter Schegget J. Role of HPV in cutaneous premalignant and malignant tumors. *Clin Dermatol* 1997;15:335-47.
10. Harwood CA, McGregor JM, Proby CM, Breuer J. Human papillomavirus and the development of non-melanoma skin cancer. *J Clin Pathol* 1999;52:249-53.
11. Pfister H, Fuchs PG, Majewski S, et al. High prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in actinic keratoses of the immunocompetent population. *Arch Dermatol Res* 2003;295:273-9.
12. Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:389-5.
13. Struijk L, Bouwes Bavinck JN, Wannings P, et al. Presence of human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hairs is associated with a history of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2003;121:1531-5.
14. Feltkamp MCW, Broer R, di Summa FM, et al. Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with nonmelanoma skin cancer. *Cancer Res* 2003;63:2695-2700.
15. Caldeira S, Zehbe I, Accardi R, et al. The E6 and E7 proteins of the cutaneous human papillomavirus type 38 display transforming properties. *J Virol* 2003;77:2195-2206.
16. Accardi R, Dong W, Smet A, et al. Skin human papillomavirus type 38 alters p53 functions by accumulation of deltaNp73. *EMBO Rep* 2006;7:334-40.
17. Jackson S, Harwood C, Thomas M et al. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev* 2000;14:3065-73.
18. Giampieri S, Storey A. Repair of UV-induced thymine dimers is compromised in cells expressing the E6 protein from human papillomaviruses types 5 and 18. *Br J Cancer* 2004;90:2203-9.
19. Schaper ID, Marcuzzi GP, Weissenborn SJ, et al. Development of skin tumors in mice transgenic for early genes of human papillomavirus type 8. *Cancer Res* 2005;65:1394-1400.
20. Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K, et al. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* 2005;125:93-7.
21. Termorshuizen F, Feltkamp MC, Struijk L, et al. Sunlight exposure and (sero)prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus. *J Invest Dermatol* 2004;122:1456-62.
22. Struijk L, Hall L, van der Meijen E, et al. Markers of cutaneous human papillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:529-35.
23. Struijk L, Schegget J ter, Bouwes Bavinck JN, Feltkamp MCW. Humaan papillomavirus in de etiologie van huidkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:518-22.

pag 394

adv Vichy Dermablend fc

Genetische aspecten van het plaveiselcelcarcinoom

Peter M. Steijlen, Maurice A.M. van Steensel

Uit klinische waarnemingen kennen we een aantal factoren die kunnen bijdragen aan het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom (PCC). Dit zijn immunosuppressie, blootstelling aan UV-licht, stoornissen in het DNA-herstel en chronische ontsteking. Het klassieke voorbeeld van de chronische ontsteking die kan onttaarden in een PCC is het Marjolin-ulcus. Polymorfismen in de melanocortine-1-receptor, leidend tot rood haar, kunnen ook een factor zijn, maar dat komt waarschijnlijk omdat een lichte huid (zoals gebruikelijk bij rood haar) meer UV doorlaat.

Welke de grootste gemene deler van al deze risicofactoren is weten we nog niet, maar het is aannemelijk dat het DNA-schade moet zijn. UV-licht beschadigt het DNA. Normaliter zorgt dan onder andere p53 voor een stop in de celcyclus, waarna het DNA kan worden hersteld. Hiervoor beschikt de cel over verschillende mechanismen. Deze kunnen alle congenitaal defect zijn en geven dan aanleiding tot het ontstaan van verschillende maligniteiten, waaronder het PCC. Echter, niet alle ziekten van het DNA-herstel predisponeren in gelijke mate tot PCC. Zo geeft xeroderma pigmentosum, waarbij het excisie-repair-mechanisme defect is, vrijwel steeds een PCC. Het Muir-Torre-syndroom echter, dat wordt veroorzaakt door een defect in het mismatch-repair-mechanisme, leidt doorgaans tot het ontstaan van talgkliertumoren en keratoacanthomen. Waarom dit verschil bestaat is nog een raadsel. Het is echter redelijk om te veronderstellen dat met name breuken in het DNA predisponeren tot PCC, omdat sommige breuksyndromen, zoals het Werner-syndroom, ook een toegenomen risico op PCC geven. De verschillende 'cancer prone'-syndromen zijn op het eerste gezicht sterk verschillend, maar hebben toch veel overeenkomsten. De belangrijkste bespreken wij hieronder.¹

Xeroderma pigmentosum (autosomaal recessief)

Xeroderma pigmentosum wordt veroorzaakt door mutaties in genen die verantwoordelijk zijn voor de reparatie van door UV-licht veroorzaakte DNA-schade. Het gaat hierbij om de herkenning van het beschadigde DNA, het uit elkaar gaan van het DNA door helicase en de incisie en verwijderen van beschadigde DNA-strengen door endonucleasen. Elke mutatie is geassocieerd met een complementatiegroep.

De huidafwijkingen treden al in de eerste levensjaren op. De ernst hangt af van de complementatiegroep. Er is

Samenvatting

Het plaveiselcelcarcinoom (PCC) is een van de meest voorkomende maligniteiten in de Westerse bevolking. De incidentie is nu ongeveer 4/1000 en zal in de komende jaren toenemen. De tumor ontstaat waarschijnlijk uit stamcellen van de epidermis. De moleculaire basis van deze maligne onttaarding is op dit moment grotendeels onduidelijk. Opheldering ervan zou kunnen leiden tot de ontwikkeling van effectieve behandelingen voor gemetastaseerd PCC. Die zijn er nu niet, waardoor de prognose van uitgezaaid PCC slecht is.

Summary

Squamous cell carcinoma is one of the most prevalent malignancies in the Western world. Nowadays the incidence is about 4/1000 and will rise in the coming years. The tumor probably develops out of stem cells from the epidermis. The molecular basis of this malignant degeneration is still for a great part unclear. More insight in this process may lead to the development of effective treatment for metastasized squamous cell carcinoma. Right now effective therapies are not available, which makes the prognosis very poor.

**plaveiselcelcarcinoom - genetica -
genodermatosen**

**squamous cell carcinoma - genetics -
genodermatoses**

al op jonge leeftijd sprake van fotosensitiviteit met zonnebrandachtige reacties zoals erytheem, ontsteking en blaren. Daarna ontwikkelen zich gepigmenteerde maculae, achromische maculae en teleangiëctasieën; droge, schilferige, atrofische huid met vernauwing van de mond en neusgaten; actinische keratosen, keratoacanthomen, basaalcelcarcinomen, plaveiselcelcarcinomen en melanomen. Daarnaast treden progressief klachten op van fotofobie, conjunctivitis, ectropion en opaciteiten. In een aantal gevallen treden ook neurologische klachten op waaronder mentale retardatie en sensorineurale doofheid. Het vermijden van UV-straling en een driemaandelijkse controle op huidmaligniteiten is noodzakelijk. De prognose is afhankelijk van de preventieve maatregelen, die echter gepaard gaan met grote psychosociale problemen.

Dyskeratosis congenita (X-gebonden recessief en dominant; autosomaal dominant)

Synoniem: Zinnser-Engman-Cole-syndroom

Dyskeratosis congenita wordt veroorzaakt door een defect in het telomerasecomplex. De dominante vorm

Correspondentieadres:

Peter M. Steijlen, Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht
P. Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht, E-mail: ani@sder.azm.nl

is geassocieerd met mutaties in de RNA-component van telomerase, hTERC, terwijl de X-gebonden vorm wordt veroorzaakt in het gen dat codeert voor dyskerine, een eiwit dat zowel betrokken is bij de telomerasefunctie als de ribosomale RNA-processing. Tijdens de eerste 10 levensjaren treden er huid-, nagel- en mucosale afwijkingen op. De huidafwijkingen bestaan uit grijsbruine netvormige hyperpigmentatie in de nek, gelaat, romp, bovenste dijbenen, atrofie, hypopigmentaties en teleangiëctasieën. Er ontstaat een hypotrichose van de schedel, de wenkbrauwen en de oogleden. De nagels worden dystrofisch met longitudinale groeven en pterygium. De slijmvliezen ontwikkelen een leukoplakie. Daarnaast ontstaat er een Fanconi-type van pancytopenie met secundaire infecties en hemorrhagieën. Er kan een milde tot matige retardatie bestaan. De patiënten overlijden vaak omstreeks 20- of 30-jarige leeftijd ten gevolge van maligniteiten, meestal door PCC, een gastro-intestinale bloeding of een opportunistische infectie.

Werner-syndroom

Het Werner-syndroom is een autosomaal recessieve aandoening veroorzaakt door het *RECQL2*- (of *WRN*)-gen. Het gen codeert voor het enzym DNA-helicase. Mutaties in dit gen leiden tot een toename van recombinaties met een predispositie voor een versnelde veroudering en kanker. De afwijkingen treden in het derde of vierde decennium op. De huid laat toenemend sclerodermoïde veranderingen zien, vooral acraal en in het gelaat met atrofie, gevlekte hyperpigmentaties, teleangiëctasieën, ulcera aan de benen en verlies van subcutaan vet. Er is sprake van een progressief haarverlies. De patiënten ontwikkelen een vogelgezicht en een puntneus. Er ontstaat cataract en een hoge en hese stem. In 10% van de gevallen ontstaan er diverse maligniteiten, waaronder carcinoom van de huid.

Rothmund-Thomson-syndroom

Het Rothmund-Thomson-syndroom is een autosomaal recessieve aandoening veroorzaakt door het *RecQL4*-helicase-gen. De afwijkingen treden tussen de derde en zesde levensmaand op en bestaan uit erytheem en oedeem in het gelaat, die later overgaan in roodbruine reticulair vlekken met atrofie, hypopigmentatie, teleangiëctasieën, later ook op de billen en de strekzijden van de extremiteiten. Er bestaat een fotosensitiviteit met of zonder blaren. Later ontwikkelt zich een alopecie van de schedel, wenkbrauwen en oogleden. Daarnaast komen juveniel cataract, hypogonadisme, tanddysplasie en afwijkingen van het spier- en skeletstelsel voor. Er is onder deze patiënten een verhoogde incidentie van maligniteiten, waaronder PCC.

Huriez-syndroom

Dit is een zeldzame autosomaal dominante aandoening waarbij het gendefect niet bekend is. Patiënten ontwikkelen een palmoplantaire hyperkeratose met sclerodermoïde veranderingen van de vingers. Er bestaat een verhoogd risico op PCC met een versterkte neiging om te metastaseren.

DE ROL VAN CHRONISCHE ONTSTEKING

Aan deze ziektebeelden kunnen we zien, dat genetische factoren een grote rol spelen bij het ontstaan van PCC's. Op het eerste gezicht is hiermee de rol van chronische ontsteking moeilijk te verenigen. Maar chronische ontsteking in de epidermis leidt tot hyperproliferatie, dus een sterke toename van DNA-vermenigvuldiging en een daardoor eveneens toegenomen risico dat er blijvende fouten in het erfelijk materiaal terechtkomen. Bij iedere celdeling wordt immers het DNA vermenigvuldigd, waarbij steeds fouten worden gemaakt. Als dan ook nog het DNA-herstel onvoldoende functioneert, zou kanker kunnen ontstaan. De vraag is natuurlijk, waarom dan niet iedereen een PCC krijgt. Wie lang genoeg leeft, loopt immers altijd DNA-schade op.

Het meest recente onderzoek suggereert, dat chronische ontsteking misschien wel het eerste agens is. Een muis, die in de huid het adhesiemolecuul alpha-catenine mist, ontwikkelt een chronische ontsteking van de epidermis die zich steeds tot aanvankelijk benigne en later maligne papillomen ontwikkelt. Het blijkt, dat de ontstekingsreactie via NF- κ B verloopt.² Dit transcriptie-factorcomplex speelt een centrale rol bij de regulatie van ontsteking en proliferatieve responsen. Ook bij andere vormen van kanker lijkt het betrokken te zijn. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen in hoeverre ontsteking daadwerkelijk een *conditio sine qua non* is. Vanuit het oogpunt van chemopreventie is het een erg aantrekkelijke optie – misschien is een PCC wel te voorkomen door risicogroepen preventief te behandelen met acetylsalicylzuur of statines. Voor chemotherapie van gemetastaseerd PCC doen zich dan natuurlijk ook boeiende mogelijkheden voor. De uitdagingen voor de toekomstige clinicus zullen liggen in het identificeren van patiënten die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een PCC en mogelijk kunnen profiteren van chemopreventieve maatregelen.

LITERATUUR

1. Spitz JL. Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders. 2^e editie. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
2. Kobiela A, Fuchs E. Links between α -catenin, NF- κ B, and squamous cell carcinoma in skin. *PNAS* 2006;206:2322-7.

Histopathologische aspecten van het plaveiselcelcarcinoom van de huid

W.A.M. Blokx

HISTOPATHOLOGIE VAN EPIDERMAL PREALIGNITEITEN

Actinische keratosen (AK's) representeren dysplastische epitheelafwijkingen in zonbeschadigde huid en zij worden histopathologisch gekenmerkt door zowel cytonucleaire als architecturale atypie van de epidermis. De cytonucleaire epitheelatypie leidt tot variatie in kerngrootte en -vorm met vaak kernhyperchromasie (donkere verkleuring van de kern) die basaal meestal het meest prominent is. Architecturaal is er vaak 'crowding' c.q. dicht opeen liggen van de keratinocyten met oppervlakkig parakeratose. Afhankelijk van de mate van dysplasie zijn de epitheelafwijkingen meer uitgebreid naar het oppervlak aanwezig, maar in tegenstelling tot m. Bowen zijn de afwijkingen veelal niet-transepidermaal. Ook blijven adnexen veelal gespaard, wat vaak leidt tot orthokeratose ter plaatse van adnexmondingen, de zogenaamde 'Freudenthal funnels'. Dermaal is er elastose. Indien histologische afwijkingen worden gezien passend bij actinische keratose, maar elastose is afwezig, dan moeten andere oorzaken van epidermale dysplasie worden overwogen, zoals arseenkeratose, niertransplantatie en teerkeratose.

Morbus Bowen (MB), ook wel plaveiselcelcarcinoom in situ genoemd, wordt gekenmerkt door transepidermale atypie en desorganisatie van de epidermale opbouw, waarbij er uitrijping ontbreekt aan het oppervlak met vaak hoog reikende mitosen (in de bovenste epidermishelft). Veelal is de epidermis hierbij acanthotisch verbreed en is er oppervlakkig confluerende parakeratose. Er is geen invasie door de epidermale basaalmembraan.¹ In tegenstelling tot actinische keratose is MB lateraal veelal vrij scherp afgegrensd van het aangrenzend epitheel en is er uitbreiding van de dysplastische epitheelafwijkingen in de cutane adnexen. Ook kan elastose ontbreken, aangezien MB zowel op niet als wel aan UV blootgestelde huid kan ontstaan.

Er worden verschillende histologische subtypen onderscheiden van AK's, zoals een hypertrofische/proliferatieve variant, een atrofisch type, een acantholytisch subtype en een bowenoïde subtype. Met name dit laatste subtype

Samenvatting

Het cutane plaveiselcelcarcinoom is na het basaalcelcarcinoom van de huid de meest frequente maligniteit in de blanke populatie. Plaveiselcarcinomen van de huid ontstaan veelal uit actinische keratosen (AK's) en minder frequent uit morbus Bowen (MB). In dit artikel worden achtereenvolgens de histopathologische kenmerken van AK en MB en hun histopathologische differentiële diagnose beschreven en wordt een alternatieve classificatie van deze epidermale premaligniteiten, namelijk de KIN ('keratinocytic intraepidermal neoplasia')-classificatie toegelicht. Meer uitgebreid komt de histopathologie van het cutane plaveiselcarcinoom aan bod, met beschrijving van histopathologische varianten. Kort wordt ingegaan op gradering, staging en de belangrijkste prognostische factoren voor recidivering en metastasering.

Summary

Squamous cell carcinoma of the skin is the second most common malignancy in the general population. Precursor lesions, recently also termed keratinocytic intraepidermal neoplasia (KIN), consist most often of actinic keratoses. Less frequently cutaneous squamous cell carcinoma develops in Bowen's disease. This article describes the histopathological features of actinic keratoses and Bowen's disease, each with their histological differential diagnosis. The KIN classification is briefly mentioned with emphasis on the pathological aspects of this classification system for cutaneous (pre)neoplasia. The histopathology of squamous cell carcinoma of the skin and its variants are described. The differential diagnosis of cutaneous squamous cell carcinoma is discussed. Briefly, the currently known most important pathological features for grading and staging, and the most important histological prognostic factors for recurrence and metastases are reviewed.

**huid - actinische keratose -
plaveiselcelcarcinoom - pathologie -
differentiële diagnose**

**skin - actinic keratosis - squamous cell
carcinoma - pathology - differential
diagnosis**

is lastig te onderscheiden van een MB. Argumenten voor een bowenoïde actinische keratose zijn de aanwezigheid van dermale elastose, onscherpe laterale begrenzing van de laesie, en het sparen van cutane adnexen met aanwezigheid van zogenaamde Freudenthal funnels.

Correspondentieadres:

Dr. W. Blokx, Afdeling Pathologie (interne post 824), Universitair Medisch Centrum St Radboud, Geert Grooteplein 10, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen,
E-mail: w.blokx@patbol.umcn.nl.

Er is ook een variant van AK met een fors lichenoid ontstekingsinfiltraat, die histologisch onderscheiden moet worden van benigne lichenoid keratose op basis van respectievelijk aan- dan wel afwezigheid van dysplastische epitheelafwijkingen. Een benigne lichenoid keratose is veelal een solitaire laesie bij ouderen op het coeur, vaak ook door zon beschadigde huid. Volgens sommigen zou er histologisch frequent een lentigo solaris in de periferie van de laesie gevonden kunnen worden.

CLASSIFICATIE

Recentelijk zijn er voorstellen gedaan voor een nieuwe classificatie van epidermale premaligniteiten (tabel 1). Cockerell² heeft een voorstel gedaan voor een KIN-classificatie, waarbij er naar analogie van de CIN- en VIN-classificatie voor respectievelijk cervix- en vulvadysplasieën drie categorieën van KIN worden onderscheiden. De gedachte was dat een benaming van intra-epitheliale neoplasie het premaligne karakter van actinische keratosen meer benadrukt, aangezien de term intraepitheliale neoplasie impliceert dat de laesie een potentie heeft om over te gaan in een invasief carcinoom. De KIN-classificatie onderscheidt drie KIN-gradaties, waarbij in elke categorie zowel klinische als histologische kenmerken omschreven zijn.³

Histologisch wordt KIN I gekenmerkt door atypie in het basale 1/3 deel van de epidermis, KIN II door atypie in het basale 2/3 deel van de epidermis, en KIN III door diffuse transepidermale atypie. Er zijn diverse kritieken op deze classificatie⁴, omdat het een klinisch-pathologische classificatie is en deze klinisch-pathologische correlatie lang niet altijd voorhanden is. Verder zou de klinische beschrijving weinig specifiek zijn. Andere critici vinden dat deze classificatie een continuüm suggereert, waarbij AK-laesies altijd achtereenvolgens stadium KIN I tot en met III zouden doorlopen, terwijl in de praktijk er vaak een KIN I- of KIN II-laesie grenst aan een invasief plaveiselcarcinoom, waarbij KIN III lijkt te worden overgeslagen. Verder zou volgens tegenstanders een AK-KIN III (vergelijkbaar met de bowenoïde acti-

nische keratose) niet equivalent zijn aan MB-KIN III. Uit eigen onderzoek is gebleken dat de KIN-graden in zowel AK als MB zeer goed correleert met proliferatie (MIB-1). Daarenboven is een KIN-gradering voor pathologen relatief simpel te bepalen aangezien zij reeds met dit type gradering vertrouwd zijn vanuit met name de gynaecologische pathologie. Vooral de klinische poot en de klinisch-pathologische correlatie lijken dus een zwakte te zijn in deze classificatie.

In onze pathologiepraktijk in het Nijmeegse is de histologische KIN-classificatie reeds ingeburgerd geraakt en wordt deze gebruikt naast de gebruikelijke classificatie van AKs en MB.

Bij alle KIN III-laesies is het beleid dat er in principe re-excisie wordt uitgevoerd.

De meest belangrijke en frequente problemen voor de patholoog bij de diagnostiek van epidermale premaligniteiten zijn de volgende:

1. Wel of geen invasieve groei.

Met name proliferatieve AKs kunnen veel basale epitheelproliferatie laten zien die nogal eens irregulair is en waarbij doorsnijdingen nodig kunnen zijn om met zekerheid invasieve groei uit te sluiten. Behulpzaam is de aanwezigheid van een zogenaamde differentiatiesprong die aanwezig is bij een invasieve tumor en gekenmerkt wordt door een extra uitdifferentiatie van de invasieve tumor met ruimer worden van cytoplasma en vaak meer evidente squameuze differentiatie.

2. Differentiatie tussen een AK en een superficiael basaalcelcarcinoom.

Soms heeft een AK een opvallend basaloïd celtype met basale budding die suggestief is voor een superficiael basaalcelcarcinoom. Middels immunohistochemie met BerEP4 is dit relatief simpel van elkaar te onderscheiden. Een basaalcelcarcinoom zal aankleuren met deze marker, een AK niet.⁵

3. Differentiatie van MB van andere intraepitheliale maligniteiten en niet-maligne laesies.

Met name een clear cell type MB, zeker als deze een klonale groeiwijze toont, moet gedifferentieerd worden van een melanoom in situ en een (extramammaire) m. Paget. Alle tonen histologisch een vaak nestvormige en soms pagetoïde proliferatie van heldere cellen in het epitheel.

Tabel 1. Vergelijking van beide classificatiesystemen voor epidermale dysplasie.

Klassieke classificatie	KIN classificatie (keratinocytic intraepidermal neoplasia)
actinische keratose - zonbeschadigde huid - elastose	KIN I: atypie in basale 1/3 epitheeldeel
Dysplasie zonder elastose: denk aan een andere etiologische factoren zoals arseen, niertransplantatie, teer	KIN II: atypie in basale 2/3 epitheeldeel
M. Bowen - carcinoma in situ: transepitheliale atypie - wel/niet zomblootgestelde huid Genitaal/jonge leeftijd: bowenoïde papulose, HPV 16 en 18	KIN III: transepitheliale atypie

Deze differentiële diagnose kan relatief simpel opgelost worden met een aanvullende slijmkleuring, zoals een alcian blue kleuring die alleen positief is in (extramammaire) m. Paget, en een immunohistochemisch panel bestaande uit pankeratine (MB +), CEA en Cam5.2 of cytokeratine 7 (in (extramammaire) m. Paget +), en een S100 of andere melanocyttaire marker (in melanoom in situ +).^{6,7}

Ook een clear cell acanthoom behoort tot de klinische en histologische differentiële diagnose van een m. Bowen. Histologisch toont een clear cell acanthoom een lateraal scherp begrensde laesie, gekenmerkt door acanthose met toename van bleke, wat gezwollen keratinocyten. De cellen zijn hierbij echter, in tegenstelling tot MB, niet atypisch. In de PAS-kleuring zijn de cellen typisch sterk PAS positief, wat berust op een glycogeen-toename. Oppervlakkig is er vaak parakeratose met in het epitheel influx van neutrofielen.

HISTOPATHOLOGIE VAN HET CUTANE PLAVEISELCEL CARCINOOM (PCC)

Histologisch wordt een PCC van de huid gekenmerkt door aanwezigheid van in de dermis of dieper infiltrerende velden van atypisch plaveiselepitheel. In tegenstelling tot bovenstaande premaligniteiten is er dus doorbraak van tumor door de epidermale basaalmembran. Plaveiselcellige differentiatie kenmerkt zich door een ruim eosinofiel cytoplasma van de tumorcellen met celbruggen tussen de tumorcellen. Er is variabele verhoorning met hoornparelvorming, afhankelijk van de differentiatiegraad van het carcinoom. Bij de gradering van het PCC wordt veelal een onderverdeling gemaakt in drie graden, namelijk goed, matig en slecht gedifferentieerd. De gradering is relatief subjectief en er bestaat geen goede consensus over hoe te graderen en de betekenis van deze gradering.

Er worden diverse histopathologische subtypen van plaveiselcelcarcinoom onderscheiden, waarvan er in de meest recente uitgave van de WHO-atlas van huidtumoren er vijf nader worden omschreven, te weten het acantholytisch PCC, het spoelcellige PCC, het ver-

ruceus PCC, het pseudo-vasculair PCC, en tot slot het adenosquameus PCC.⁸

ACANTHOLYTISCH PCC

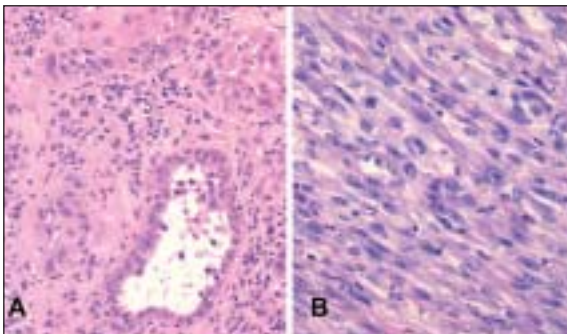
Het acantholytisch PCC^{1,8,9} is een variant van PCC waarbij er loslating van celbruggetjes optreedt ofwel acantholyse in de invasieve plaveiselnesten. Zo kan er een indruk van buis- c.q. lumenvorming in de tumor worden gewekt en kunnen zelfs grote cysteuze holten in de tumor optreden (figuur 1). Deze pseudolumenvorming leidt tot een differentiële diagnose met adenocarcinoom, dat gekenmerkt wordt door reële lumenvorming en ook met bijvoorbeeld maligne vaat tumoren/angiosarcomen. Een slijmkleuring en een kleuring voor endotheliale markers (CD31, factor VIII, CD34) zijn behulpzaam in deze differentiële diagnose. Dit type PCC zou zich iets agressiever kunnen gedragen dan het conventionele type, maar de prognose is zoals bij de conventionele typen met name afhankelijk van de invasiediepte.

SPOELCELLIGE PCC

Het spoelcellige PCC^{1,8,9} vertoont in ieder geval gedeeltelijk een spoelcellige morfologie (figuur 1), met eventueel een variabele component van meer typisch PCC. De nieuwe WHO atlas geeft geen percentage van spoelcellige component die minimaal nodig is voor het stellen van de diagnose spoelcellig PCC. De spoelcellige morfologie geeft een differentiële diagnose van dit type PCC met spoelcellig melanoom (S100+), atypisch fibroxanthoom en spoelcellig sarcoom, met name leiomyosarcoma. Deze differentiatie kan heel lastig zijn, ook met immunohistochemische kleuringen, aangezien alle keratinemarkers negatief kunnen zijn; de meest frequente positieve keratine is cytokeratine 5/6 die in 2/3 van de gevallen positief is. Sommige tumoren brengen zowel keratine als vimentine tot expressie.

VERRUCEUS PCC

Verruceus PCC^{1,8,9} is een zeldzame variant van goed gedifferentieerd carcinoom met lage maligniteitsgraad. Dit type carcinoom komt met name oraal en anogenitaal voor (figuur 2). Er is histologisch veelal een asymmetrische exo- en endofytische rondkolvige proliferatie van plaveiselepitheel met een pushing groeiwijze basaal, waarbij de tumor wel dieper reikt dan het niveau van de basis van het aangrenzende epitheel. De atypie is vaak beperkt met karakteristieke aanwezigheid van intraepitheliale microabcesjes met neutrofielen. Correlatie met de kliniek is van belang bij de differentiële diagnose met een benigne reactieve epitheelproliferatie (en bijvoor-



Figuur 1. Enkele histologische varianten van plaveiselcelcarcinoom.

A. Acantholytisch plaveiselcelcarcinoom (rechtsonder), naast elders een meer conventioneel type plaveiselcarcinoom.
B. Spoelcellig carcinoom.

Tabel 2. **Belangrijkste histologisch onderscheidende kenmerken die pleiten voor respectievelijk keratoacanthoom (KA) en plaveiselcarcinoom (PCC).**

Argumenten voor KA

- dicht infiltraat met reuscellen
- eosinofiele of neutrofiële micro-abscesjes in het epitheel
- incorporatie van elastinevezels in het epitheel

Argumenten voor PCC

- tumorvelden onder het niveau van de zweetklieren
- veel acantholyse
- mitosen buiten de rand van de tumor
- lymfvatinvasie

NB1: bloedvatinvasie en perineurale groei zijn bij beide beschreven.

NB2: geen enkel histologisch criterium is onderscheidend.

beeld ook pemphigus vegetans waarbij ook intra-epitheliale abscesjes aanwezig kunnen zijn). Klinisch is er veelal een grote bloemkoolachtige laesie.

PSEUDO-VASCULAIR PCC

Pseudo-vasculair PCC is een agressief PCC met acantholyse, wat leidt tot een op angiosarcoom gelijkend beeld. Immunohistochemie met keratines en vaatmarkers zoals factor VIII en CD31 kan deze differentiële diagnose oplossen. In epithelioid angiosarcoom kunnen echter epitheliale markers tot expressie komen naast vaatmarkers, maar omgekeerd zijn in dit type PCC vaatmarkers altijd negatief.

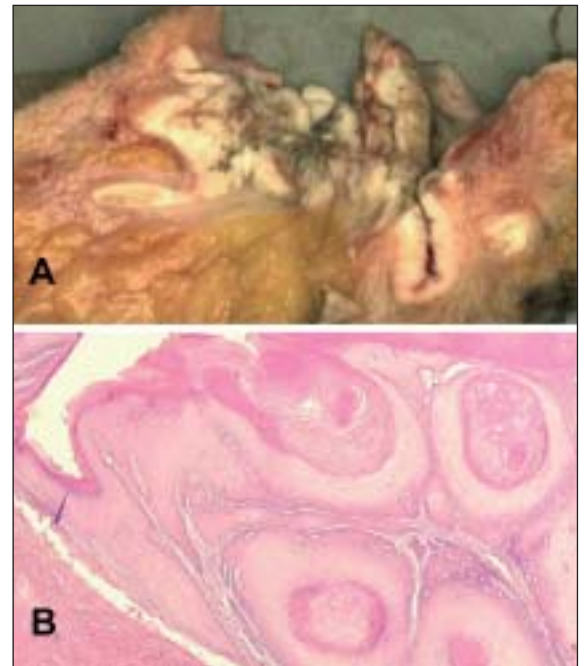
ADENOSQUAMEUS CARCINOOM

Adenosquameus carcinoom⁹ is zeldzaam en het wordt verondersteld uit te gaan van pluripotente cellen ter plaatse van de acrosyngia. De tumor komt het meest frequent voor op hogere leeftijd in het hoofdhalsgebied. De tumor bestaat uit velden van atypische, veelal dyskeratotische plaveiselcellen met naadloze overgang naar ductale structuren met slijmproductie in een alcian blue-kleuring of PAS-kleuring. De tumorcellen zijn keratine- en EMA-positief, waarbij de lumenvormende cellen CEA-positief zijn. Dit carcinoom moet gedifferentieerd worden van microcysteuze adnexale carcinomen die tubulaire structuren zonder mucineproductie tonen. Verder van mucoepidermoïd carcinoom dat gobletcellen bevat, maar geen lumina. Metastase van elders dient te worden uitgesloten, met name metastase van adenosquameus carcinoom, primair afkomstig uit de long en speekselklier.

HISTOPATHOLOGISCHE DIFFERENTIËLE DIAGNOSE VAN HET CUTAAN PCC

Een doorsnee PCC is een gemakkelijke diagnose voor een patholoog. Er zijn echter een aantal belangrijke differentiële diagnoses die zich met name bij slechte differentiatie of ongewone varianten voordoen. De belangrijkste zijn:

1. Differentiatie van andere tumoren, met name bij de acantholytische, spoelcellige, en pseudo-vasculaire varianten van het PCC zoals reeds hierboven beschreven.
2. Differentiatie van benigne epitheelproliferatie zoals pseudoepitheliomateuze hyperplasie, verruceuze laesies en pemphigus vegetans. Dit geldt met name voor het reeds bovenbeschreven verruceus carcinoom. Klinisch-pathologische correlatie is veelal behulpzaam.
3. Differentiatie met varianten van het basaalcelcarcinoom. Ook hierover is nog controverser. Enerzijds lijken er echte mengtumoren voor te komen, een basosquameus carcinoom, dat bestaat uit een typisch



Figuur 2. Verruceus plaveiselcelcarcinoom.

A. Macroscopische opname van een resectiepreparaat bestaande uit anorectum en perianale huid met op 0,5 cm distaal van de anus op de perianale huidlokalisatie van een grote verruceuze tumor met een doorsnede van 4,5 cm.

B. Een microscopische beeld van de tumor toont een endofytische rondkolvige proliferatie van goed gedifferentieerd, beperkt atypisch plaveiselepitheel met een pushing groeiwijze basaal, waarbij de tumor wel dieper reikt dan het niveau van de basis van het aangrenzende epitheel. Macroscopisch en microscopisch beeld passen bij een verruceus plaveiselcelcarcinoom.

conventioneel basaalcelcarcinoom naadloos overgaand in een conventioneel PCC. Daarnaast bestaat er een keratotisch basaalcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom met squameuze differentiatie. Dit type carcinoom heeft het architecturaal en cytonucleair grondpatroon van een conventioneel basaalcelcarcinoom, waarbij er verspreid wel verhoorning wordt gezien in de tumornestjes. Dit type carcinoom zou dan ook beschouwd en behandeld moeten worden als een basaalcelcarcinoom. Het antilichaam Ber-EP4 zou ook hier behulpzaam kunnen zijn in de differentiële diagnose tussen PCC en basosquameus carcinoom.¹⁰ Tot slot is er het zogenaamde metatypische basaalcelcarcinoom; dit type carcinoom heeft een low power architectuur van een basaalcelcarcinoom, maar bij high power een cytonucleair beeld dat meer past bij een PCC, met te veel atypie en een te groot celtype in vergelijking met een conventioneel basaalcelcarcinoom. Dit type tumor zou zich ook agressiever gedragen met een slechtere prognose dan een conventioneel basaalcelcarcinoom, waardoor sommigen een therapie als bij PCC voorstaan.

4. Differentiatie van keratoacanthoom (KA). De differentiële diagnose tussen PCC en keratoacanthoom is nooir lastig voor een patholoog. Klinisch wordt een keratoacanthoom gekenmerkt door een snel groeiende symmetrische laesie met een centrale hoornplug en spontane involutie. Histologisch is deze symmetrie er ook, echter op een biopsie is dit element per definitie niet goed beoordeelbaar en derhalve de differentiële diagnose niet te maken. Typisch toont een excisie een symmetrische verhoornende tumor met centrale hoornkrater en collerette. In een latere fase is er vaak een opvallend goede eosinofiele differentiatie van het epitheel. Tabel 2 toont de belangrijkste histologisch onderscheidende elementen voor de differentiële diagnose KA-PCC. Geen enkel histologisch kenmerk is echter absoluut onderscheidend.¹ De diagnose keratoacanthoom lijkt derhalve een stille dood te sterven, en hoewel de laesie vroeger nog wel als benigne werd beschouwd, is over het algemeen nu de opinie dat een KA beschouwd moet worden als een goed gedifferentieerde vorm van plaveiselcelcarcinoom. Bij twijfel zou de laesie altijd beschouwd en behandeld moeten worden als een PCC.¹¹ Ook bij incomplete excisies kan een PCC nooit met zekerheid worden uitgesloten en dient altijd complete excisie te worden geadviseerd.

STAGERING VAN HET CUTANE PCC

De TNM-classificatie van huidcarcinomen heeft met betrekking tot het T-stadium een indeling die gebaseerd is op de tumordiameter (T1 t/m T3), dan wel invasiediepte (T4). Met Tis wordt het in situ carcinoom aangeduid. T1-tumoren hebben een diameter kleiner dan 2 cm, T2-tumoren een diameter tussen 2 en 5 cm, T3-

tumoren zijn groter dan 5 cm en T4-tumoren invaderen diep in extracutane structuren zoals spierweefsel, kraakbeen of bot. Bij N1- en M1-tumoren zijn er regionale lymfkliermetastasen respectievelijk afstandmetastasen aanwezig. Tot op dit moment wordt de pT(NM)-classificatie veelal niet aangegeven in een pathologieverslag, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld het melanoom waarbij steeds meer pathologen geneigd zijn deze te vermelden.

PROGNOSTISCHE FACTOREN VOOR RECIDIVERING EN METASTASERING VAN HET CUTANE PCC

Hoewel het klinische T-stadium een belangrijke determinant is voor het verdere beloop¹², lijken ook additionele histologische factoren van belang voor de prognose, zoals desmoplastische subtype, tumordikte ('Breslow'), Clark level $\geq V$, slechte differentiatiegraad en mitosen aantal.^{1,13,14} Derhalve lijkt er een noodzaak om de TNM-classificatie van het cutane PCC aan te passen.¹⁵ Grote multicenter studies met analyse van grote aantallen patiënten zijn echter nodig om zoals bij het melanoom een valide systeem voor prognose inschatting te genereren en de waarde van deze factoren goed aan te geven.¹³

In een overzichtsartikel van Alam et al¹⁶ wordt een 5-jaarsrecidiefpercentage van 8% en een 5 jaars kans op metastasering van 5% aangegeven voor een cutaan PCC. Als de belangrijkste klinische risicofactoren worden genoemd grootte van de tumor (>2 cm), lokalisatie (op lip en oor) en immuunsuppressie.

Histologische kenmerken die voorspellend zijn voor recidief of metastasering zijn diepte >4 mm, slechte differentiatie, invasiediepte (Clark level $\geq IV$), diepe infiltratieve groeiwijze, subtype (spoelcellig en acantholytisch) en zeer ongunstig is perineurale invasie. Perineurale invasie zou slechts voorkomen bij ca 5% van de cutane PCC's, maar een 5 maal hoger relatief risico op recidief en metastasering geven.

In een pathologieverslag zouden relevante factoren voor prognose moeten worden opgenomen. Op basis van huidige gegevens zouden voornamelijk invasie in subcutis of dieper, slechte differentiatiegraad, diepe infiltratieve groeiwijze, een desmoplastisch of acantholytisch subtype, en perineurale invasie liefst in de conclusie van een pathologieverslag voor moeten komen.

Het beloop van een gemetastaseerd PCC is uiterst slecht: Joseph et al. beschrijven een metastasefrequentie van 4,9%, met in deze gemetastaseerde groep een mortaliteit van 70,6% ten opzichte van 3,4% voor de groep als geheel.¹⁷ Ook in transplantatiepatiënten is de prognose van een gemetastaseerd huidcarcinoom slecht met een gerapporteerde 3 jaars ziekte-specifieke overleving van 56%.¹⁸

(Vervolg op pagina 406.)

Curettage en coagulatie van plaveiselcelcarcinomen in orgaantransplantatiepatiënten: resultaten van een open studie

Y.G.L. de Graaf, V.R. Basdew, N. van der Zwan-Kralt, R. Willemze, J.N. Bouwes Bavinck

INLEIDING

Orgaantransplantatiepatiënten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinomen (PCC) en basaalcelcarcinomen (BCC).^{1,2} Bij deze immuun-gecompromiteerde patiënten blijken PCC's agressiever dan PCC's van immuuncompetente patiënten en ontwikkelen de tumoren zich vaak in een korte tijd.³

De behandeling van PCC's in orgaantransplantatiepatiënten bestaat meestal uit excisie met histologisch onderzoek.⁴ Mohs' microchirurgie kan worden overwogen voor hoogrisico-tumoren.¹ Recente internationale richtlijnen over behandeling en preventie van PCC's in de transplantatiepopulatie, adviseren destructieve of excisie modaliteiten.^{5,6}

Curettage en coagulatie (C&C) wordt in deze richtlijnen genoemd als een behandeloptie voor geselecteerde tumoren, bijvoorbeeld niet ulcererende PCC's kleiner dan 2 cm en gelokaliseerd in laagrisico-gebieden, zoals op de romp en extremiteiten.⁶ Succesvolle behandeling is afhankelijk van de ervaring van de behandelend arts.^{6,7}

De effectiviteit van C&C voor de behandeling van huidmaligniteiten is bij een groot aantal immuuncompetente patiënten onderzocht.^{8,9} Een studie waarin 981 PCC's werden behandeld met C&C, rapporteerde een recidiefpercentage van 1,3 tot 3,7%.¹⁰ Drie andere grote studies, waarin respectievelijk 947, 894 en 104 PCC's en BCC's werden behandeld met C&C, gaven een 5-jaars genezingspercentage tussen 96% en 100%.¹¹⁻¹³

Tot voor kort zijn er geen studies gepubliceerd waarin C&C wordt gebruikt bij de behandeling van PCC's in orgaantransplantatiepatiënten. C&C wordt echter wel frequent toegepast bij orgaantransplantatiepatiënten, meestal voor superficiële en vroege huidmaligniteiten.¹⁴ In de literatuur is wel een case report verschenen, waarin multipole PCC's in een orgaantransplantatiepatiënt suc-

cesvol worden behandeld door curettage.¹⁵ Het doel van onze studie was om het recidiefpercentage van PCC's in orgaantransplantatiepatiënten na C&C te evalueren en te vergelijken voor verschillende locaties.

PATIËNTEN EN METHODEN

Sinds 1966 kregen ongeveer 2000 patiënten een nier- of nier-pancreas-transplantatie in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) te Leiden. Ongeveer 200 van deze orgaantransplantatiepatiënten worden regelmatig met huidproblemen gezien op de Afdeling Dermatologie van het LUMC. Tot 1989 werden alle PCC's geëxcideerd. Sindsdien worden steeds meer laagrisico PCC's behandeld door middel van C&C.

Laagrisico PCC's worden klinisch gedefinieerd als tumoren kleiner dan 2 cm, ontstaan binnen 3 maanden en zonder klinische voelbare infiltratie in dieper gelegen weefsel. Na locale anesthesie en verwijdering van het merendeel van de tumor met een scalpel of schaar, werd het materiaal altijd opgestuurd voor histologisch onderzoek. Het overige tumorweefsel wordt verwijderd door middel van curettage en herhaaldelijke coagulatie.

Alleen histologisch-bevestigde PCC's die tussen april 1989 en december 2004 zijn behandeld met C&C, werden geïncludeerd in de studie. Alle patiënten in de studie werden routinematig gezien op de Polikliniek Dermatologie om de 3 maanden, of vaker indien geïndiceerd. De medische dossiers werden nagekeken op lokalisatie van de tumor, eventueel residuaal of recidief PCC, eventuele periode tot vaststelling van residuaal of recidief PCC, de follow-up-duur en de complicaties van de behandeling.

Na C&C kan het verschil tussen residuaal, recidief of de novo PCC niet gemaakt worden op klinische of histologische gronden. Een PCC werd beschouwd als residuaal, indien kort na de initiële behandeling op dezelfde locatie een histologisch bevestigd PCC ontstond. In de meeste gevallen ontstonden nieuwe PCC's op een volkomen andere locatie dan de oorspronkelijke PCC's. Bij twijfel over de locatie, werd het nieuwe PCC beschouwd als residuaal of recidief. Zongeëxposeerde huid werd gedefinieerd als huid op de handruggen, onderarmen en in het hoofd-halsgebied. Niet-zongeëxposeerde huid werd gedefinieerd als alle overige locaties.

Correspondentieadres:

Y.G.L. de Graaf, Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, E-mail: y.g.l.de_graaf@lumc.nl.

De studie is eerder gepubliceerd in *The British Journal of Dermatology* (Y.G.L. de Graaf, V.R. Basdew, N. van der Zwan-Kralt, R. Willemze and J.N. Bouwes Bavinck. The occurrence of residual or recurrent squamous cell carcinomas in organ transplant recipients after curettage and electrodesiccation. *Br J Dermatol* 2006;154:493-97) Deze Nederlandstalige versie wordt gepubliceerd met toestemming van *The British Journal of Dermatology*.

Samenvatting

Orgaantransplantatiepatiënten ontwikkelen frequent multipole plaveiselcelcarcinomen (PCC's). Chirurgische excisie en Mohs' microchirurgie zijn de meest gebruikte behandelingen voor deze tumoren, echter curettage en coagulatie (C&C) is een goed alternatief voor deze patiënten. Het doel van onze studie was om het recidiefpercentage van geselecteerde PCC's in orgaantransplantatiepatiënten na C&C te evalueren en te vergelijken voor verschillende locaties. Tussen april 1989 en december 2004 werden 211 PCC's in 48 orgaantransplantatiepatiënten behandeld met curettage en coagulatie. Alleen histologisch bevestigde PCC's werden geïnccludeerd in de studie. De gegevens werden retrospectief beoordeeld op het percentage residuaal of recidief PCC. Het voorkomen van residuale of recidief PCC's voor verschillende locaties na behandeling van de PCC's met curettage en coagulatie werd beoordeeld met een Kaplan-Meier-survivalanalyse. De gemiddelde follow-up-periode na curettage en coagulatie van de individuele PCC's was 50 maanden (mediaan 41; range 3-186). In totaal werden 13 residuale of recidief PCC's geobserveerd in 10 patiënten. Het totale percentage residuaal of recidief PCC was 6%, voor de PCC's op de dorsale zijde van de handen en vingers 7%, 11% voor PCC's in het hoofd-halsgebied, 0% voor de onderarmen en 5% voor de overige niet-zongeëxposeerde delen (schouders, benen). Na behandeling werden geen belangrijke klinische of cosmetische bijwerkingen gezien. In orgaantransplantatiepatiënten met multipole PCC kan curettage en coagulatie een veilige behandeling zijn voor geselecteerde laagrisico SCC's, met een acceptabel genezingspercentage.

Summary

Background: Organ transplant recipients frequently develop multiple squamous cell carcinomas (SCCs). Surgical excision and Mohs' micrographic surgery are frequently used treatments for these carcinomas; however, curettage and electrodesiccation is a useful alternative in these patients. Objectives: To evaluate the efficacy of curettage and electrodesiccation for the treatment of appropriately selected low-risk SCCs in organ transplant recipients at different sites. Methods: Between April 1989 and December 2004, 211 SCCs in 48 organ transplant recipients were treated by curettage and electrodesiccation. Only histologically confirmed SCCs were included in this study. The charts of these patients were retrospectively reviewed and checked for the rate of residual or recurrent SCCs. The occurrence of residual or recurrent SCCs at different locations after treatment of SCCs with curettage and electrodesiccation was estimated with a Kaplan-Meier survival analysis. Results: The mean follow-up time after curettage and electrodesiccation of the individual SCCs was 50 months (median 41; range 3-186). In total, 13 residual or recurrent SCCs were observed in 10 patients. The overall rate of residual or recurrent SCCs was 6%, with 7% for SCCs on the dorsum of the hands or fingers, 11% for SCCs on the head and neck, 0% for the forearms, and 5% for the remaining non-sun-exposed areas (shoulder, legs). No major clinical or cosmetic adverse events were registered after treatment. Conclusions: In organ transplant recipients with many SCCs curettage and electrodesiccation can be a safe therapy for appropriately selected low-risk SCCs, with an acceptable cure rate.

Curettage en coagulatie - orgaantransplantatiepatiënten - recidiefpercentage - plaveiselcelcarcinoom

Curettage and electrodesiccation - organ transplant recipients - recurrence rates - squamous cell carcinoma

Data werden geanalyseerd met SPSS versie 12.0 voor Windows (SPSS, Chicago, IL, VS). Het percentage residuaal of recidief PCC na behandeling van PCC's met C&C werd berekend met een Kaplan-Meier-survivalanalyse. Survival-functies voor de verschillende PCC-locaties werden vergeleken met een log rank-test.

RESULTATEN

In totaal werden 211 PCC's bij 48 orgaantransplantatiepatiënten behandeld met C&C op onze Afdeling Dermatologie tussen 1989 en 2004. Met uitzondering van enkele laesies, werden alle laesies behandeld door een ervaren dermatoloog (J.N.B.B.) of onder directe supervisie van deze dermatoloog.

De belangrijkste karakteristieken van de patiënten met

en zonder residuaal of recidief PCC zijn uitgezet in tabel 1. De 48 patiënten hadden een gemiddelde \pm SD follow-up-periode van 73 ± 48 maanden (mediaan 70, range 3-186) na de behandeling van de eerste PCC met C&C.

De gemiddelde follow-up-periode van de individuele 211 PCC's was 50 maanden (mediaan 41, range 3-186). In 10 van de 48 patiënten werd een residuaal of recidief PCC gevonden. Patiënten met residuaal of recidief PCC waren jonger, vaker vrouwen en met meer PCC's in de voorgeschiedenis (tabel 1). Deze verschillen waren niet significant, behalve het totaal aantal PCC's behandeld met C&C, wat hoger was bij patiënten met recidief PCC's (tabel 1).

De meeste PCC's behandeld met C&C bevonden zich op de zongeëxposeerde huid (n=129, 61%) en voornamelijk op het dorsum van de handen en vingers (n=81, 38%). De karakteristieken van de tumoren voor de verschillende huidlokalisaties staan in tabel 2.

Tabel 1. Karakteristieken van de patiënten.

	Zonder residuaal of recidief PCC	Met residuaal of recidief PCC
Totaal aantal patiënten	38	10
Geslacht: M/V	22/16	3/7
Type transplantatie		
Nier	33	9
Nier-pancreas	3	1
Lever	1	0
Hart	1	0
Periode na transplantatie bij laatste polikliniek bezoek (jaren), gemiddeld ± SD (range)	24 ± 8 (7–38)	27 ± 7 (12–37)
Leeftijd bij laatste polikliniek bezoek (jaren), gemiddeld ± SD (range)	62 ± 9 (43–79)	56 ± 10 (44–72)
Leeftijd bij eerste PCC (jaren), gemiddeld ± SD (range)	52 ± 10 (36–77)	47 ± 8 (37–62)
Aantal PCC's per patiënt (totaal), gemiddeld ± SD (range)	8 ± 8 (1–38)	18 ± 11 (6–39)
Aantal PCC's per patiënt behandeld met C&C, gemiddeld ± SD (range) ^a	3 ± 3 (1–18)	10 ± 7 (3–19)
Follow-up sinds eerste PCC behandeld met C&C (maanden), gemiddeld ± SD (range)	70 ± 50 (3–186)	84 ± 39 (26–145)

PCC, plaveiselcelcarcinoom. C&C, curettage en coagulatie. ^a Het verschil tussen de twee groepen was niet statistisch significant met uitzondering van het aantal PCC's per patiënt behandeld met C&C ($P = 0,01$).

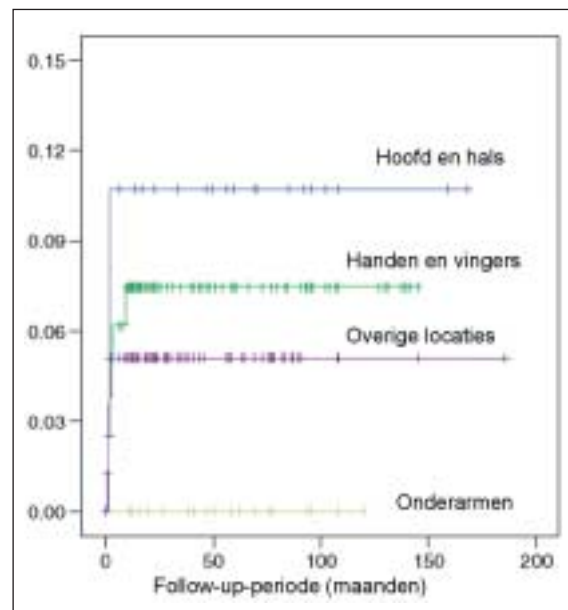
Residuale of recidief PCC's werden klinisch en histologisch gevonden in 13 (6%) van de 211 behandelde PCC's bij 10 van de 48 patiënten. De gemiddelde ± SD tijd tot recidief was 10 ± 10 weken (mediaan 8, range 2–40). Alle residuale of recidief PCC's werden geëxideerd en vertoonden geen nieuwe recidieven na deze excisie gedurende de follow-up-periode (8 tot 128 maanden; tabel 3). Vier patiënten overleden aan niet-PCC-gerelateerde oorzaken gedurende de follow-up-periode. Een van deze patiënten had een residuaal of recidief PCC links temporaal, 11 jaar vóór zijn overlijden.

Het percentage residuaal of recidief PCC na behandeling met C&C voor de verschillende locaties wordt getoond in figuur 1. De verschillen zijn niet statistisch significant ($p = 0,44$). De meeste residuale of recidief PCC's, 11 van de 13, ontwikkelden zich binnen 12 weken follow-up; 2 ontwikkelden zich binnen 40 weken follow-up. Na deze periode zijn geen nieuwe residuale of recidief PCC's geobserveerd. Na behandeling werden geen belangrijke klinische en cosmetische bijwerkingen gezien.

DISCUSSIE

Onze data laten zien dat C&C, uitgevoerd door een ervaren persoon, een effectieve behandeling is voor geselecteerde laagrisico PCC's in orgaantransplantatiepatiënten, met een laag residuaal of recidief percentage van 6%. Dit percentage is hoger dan het percentage van 1,3 tot 3,7 % in eerdere case studies met immuuncompetente patiënten.

C&C van enkele PCC's in de hoofd-halsregio werd zonder significante problemen uitgevoerd. Behandeling van deze hoogrisico PCC's met C&C wordt echter niet geadviseerd, vanwege het meer agressieve karakter van



Figuur 1. Kaplan-Meier-overlevingsanalyse toont residuale of recidief PCC's op verschillende locaties van het lichaam. De gecensureerde waarden zijn indicatief.

deze PCC's en een hoger metastaserisico. C&C in de hoofd-halsregio moet daarom worden afgeraden, tot de veiligheid van C&C in deze regio's is vastgesteld.

C&C heeft veel voordelen. De nadruk moet echter wel gelegd worden op de uitvoering hiervan door een ervaren persoon. De cosmetische resultaten zijn over het algemeen goed tot uitstekend en het is een relatief gemakkelijke procedure. Het stellen van de klinische diagnose, het afnemen van de histologie en de behandeling kunnen in een bezoek worden uitgevoerd. Het is daarom ook mogelijk meer laesies te behandelen in een bezoek. Patiënten hoeven ook niet terug te komen voor het verwijderen van hechtingen. Dit alles maakt C&C gemakkelijk voor de patiënt met meerdere PCC's.

Tabel 2. Tumorkarakteristieken.

Locatie PCC's	Aantal primaire PCC's (%)	Aantal residuale of recidief PCC's	Periode tot residuaal of recidief PCC (weken)
Dorsum van de hand en vingers	81 (38%)	6 (7%)	2, 6, 8, 9, 16, 40
Hoofd en hals	28 (13%)	3 (11%)	5, 8, 8
Onderarmen	20 (10%)	0	
Overige locaties	82 (39%)	4 (5%)	3, 6, 10, 11
Totaal	211 (100%)	13 (6%)	

PCC, plaveiselcelcarcinoom. C&C, curettage en coagulatie.

Tabel 3. Karakteristieken van de patiënten met residuale of recidief PCC's na curettage en coagulatie.

Patiënt no.	Geslacht	Leeftijd (jaren)	PCC-lokalisatie en histologisch type	Periode tot residuaal of recidief PCC (weken)	Follow-up na excisie residuaal of recidief PCC (maanden)
1	M	42	Vinger (tussen I-II) rechterhand ^a	2	25
2	M	55	Dorsum linkerhand ^a	8	33
		57	Linkerschouder ^a	3	8
3 ^c	M	50	Links temporaal	5	128
4	V	45	Dorsum linkerhand ^a	6	85
5	V	49	Ventraal bovenbeen ^a	6	26
		50	Rechterschouder ^a	11	16
6	V	55	Frontaal deel schedel ^a	8	82
		55	Anterieur deel van de schedel ^b	8	82
7	V	39	Dorsum linkerhand ^a	9	53
8	V	66	Rechter onderbeen ^a	10	81
9	V	67	Derde vinger rechterhand ^a	16	65
10	V	39	Derde vinger rechterhand ^a	40	83

PCC, plaveiselcel carcinoom. ^a goed-gedifferentieerd PCC; ^b slecht gedifferentieerd PCC; ^c patiënt overleden op 61-jarige leeftijd door een andere oorzaak.

PCC's op de dorsale zijde van handen of vingers behoeven vaak reconstructieve chirurgie of een skin graft. Hiervoor is vaak kortdurende opname of algehele anesthesie nodig. De meeste geselecteerde laagrisico PCC's op de dorsale zijde van de handen en vingers kunnen effectief behandeld worden met C&C. Bij een residuaal of recidief PCC is plastische chirurgie een goede optie.

Het grootste nadeel van C&C is het ontbreken van histologische beoordeling van de tumorgrenzen. Als een patiënt regelmatig wordt onderzocht, hoeft dit geen probleem te zijn. Een ander nadeel van C&C is de langzame genezing, het verhoogde risico op secundaire wondinfecties en het risico op gehypopigmenteerde en verdikte littekens als gevolg van de procedure.

Bijna alle recidieven werden geobserveerd binnen 12 weken na behandeling. Dit suggereert dat de meeste reci-

dieven kunnen worden gezien als een residuale tumor. We zagen geen residuaal of recidief PCC later dan 10 maanden, waaruit we kunnen concluderen dat patiënten vooral binnen het eerste jaar regelmatig gecontroleerd moeten worden. Dit is de eerste grotere studie over de effectiviteit van C&C voor PCC's in orgaantransplantatiepatiënten met een lange follow-up-periode. Prospectieve gerandomiseerde trials zijn het best om twee behandelmodaliteiten met elkaar te vergelijken, maar deze retrospectieve niet-vergelijkende studie biedt toch waardevolle informatie.

Tot slot kunnen we, gezien het lage percentage residuaal of recidief PCC en het ontbreken van significante klinische of cosmetische bijwerkingen, C&C bij orgaantransplantatiepatiënten die multipiele laagrisico PCC's ontwikkelen aanbevelen, mits uitgevoerd door een ervaren persoon.

LITERATUUR

1. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
2. London NJ, Farmery SM, Will EJ, et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995;346:403-6.
3. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients. epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:1-17.
4. Jemec GB, Holm EA. Nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Transplantation* 2003;75:253-7.
5. Anonymous. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV. long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:31-6.

6. Stasko T, Brown MD, Carucci JA, et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004;30:642-50.
7. Sheridan AT, Dawber RP. Curettage, electrosurgery and skin cancer. *Australas J Dermatol* 2000;41:19-30.
8. Goldman G. The current status of curettage and electrodesiccation. *Dermatol Clin* 2002;20:569-78.
9. Motley R, Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
10. Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2002;146:18-25.
11. Freeman R, Knox J, Heaton C. The treatment of skin cancer. A statistical study of 1,341 skin tumors comparing results obtained with irradiation, surgery, and curettage followed by electrodesiccation. *Cancer* 1964;17:535-8.
12. Knox J, Freeman R, Duncan WC, Heaton C. Treatment of skin cancer. *South Med J* 1967;60:241-6.
13. Tromovitch T. Skin cancer; treatment by curettage and desiccation. *Calif Med* 1965;103:107-8.
14. Clayton AS, Stasko T. Treatment of nonmelanoma skin cancer in organ transplant recipients: review of responses to a survey. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:413-16.
15. Reymann F. Treatment of multiple squamous cell carcinomas of the skin in an immunosuppressed patient. *Dermatologica* 1981;162:304-6.

(Vervolg van pagina 401.)

LITERATUUR

1. Rinker MH, Fenske NA, Scalf LA, et al. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Control* 2001;8:354-63.
2. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000;42:11-7.
3. Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol* 2003;139:66-70.
4. Anwar J, Wrono DA, Kimyai-Asadi A, et al. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol* 2004;22:189-96.
5. Tope WD, Nowfar-Rad M, Kist DA. Ber-EP4-positive phenotype differentiates actinic keratosis from superficial basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000;26:415-8.
6. Rosen L, Amazon K, Frank B. Bowen's disease, Paget's disease, and malignant melanoma in situ. *South Med J* 1986;79:410-3.
7. Lau J, Kohler S. Keratin profile of intraepidermal cells in Paget's disease, extramammary Paget's disease, and pagetoid squamous cell carcinoma in situ. *J Cutan Patbol* 2003;30:449-54.
8. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, et al. Pathology and Genetics of skin tumours. Lyon: IARC Press, 2006.
9. Petter G, Hausteiner UF. Rare and newly described histological variants of cutaneous squamous epithelial carcinoma. Classification by histopathology, cytomorphology and malignant potential. *Hautarzt* 2001;52:288-97.
10. Beer TW, Shepherd P, Theaker JM. Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. *Histopathology* 2000;37:218-23.
11. Cribier B, Asch P, Grosshans E. Differentiating squamous cell carcinoma from keratoacanthoma using histopathological criteria. Is it possible? A study of 296 cases. *Dermatology* 1999;199:208-12.
12. Kraus DH, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:582-7.
13. Petter G, Hausteiner UF. Squamous cell carcinoma of the skin-histopathological features and their significance for the clinical outcome. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998;11:37-44.
14. Petter G, Hausteiner UF. Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000;26:521-30.
15. Dinehart SM, Peterson S. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma and proposal of a new staging system. *Dermatol Surg* 2005;31:1379-84.
16. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344:975-83.
17. Joseph MG, Zulueta WP, Kennedy PJ. Squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and limbs: the incidence of metastases and their outcome. *Aust N Z J Surg* 1992;62:697-701.
18. Martinez JBA, Otley CC, Stasko T, et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2003;139:301-6.

Operatieve behandeling van het cutaan plaveiselcelcarcinoom waaronder Mohs' micrografische chirurgie

Nicole Kelleners-Smeets

Voor de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom (PCC) bestaan in Nederland nog geen richtlijnen. Ondanks de hoge frequentie van voorkomen zijn er geen prospectief gerandomiseerde vergelijkende studies voor de diverse behandelingen van het PCC. Hierdoor is de effectiviteit van de diverse behandelingsmodaliteiten moeilijk met elkaar te vergelijken. Voor de aanbevelingen voor de behandeling van het PCC in dit artikel werd met name gebruik gemaakt van de richtlijnen voor behandeling van het PCC uit Groot-Brittannië en ervaringen binnen het AZM.¹

Een chirurgische benadering van het PCC is voor het merendeel van de tumoren de eerstekeus behandeling.¹ Bij andere technieken, zoals cryochirurgie en curettage en coagulatie, is het behandelresultaat afhankelijk van de ervaring van de behandelaar en ontbreekt het aan histopathologische controle. Dit laatste geldt ook voor behandeling middels radiotherapie en dit kan een oorzaak zijn voor recidivering bij klinisch slecht afgrensbare tumoren. Radiotherapie is een behandelingsmogelijkheid bij (oudere) patiënten wanneer een chirurgische behandeling niet wenselijk of mogelijk is, een chirurgische behandeling leidt tot grote functionele schade of als adjuvante behandeling na chirurgie.² Cryotherapie kan gebruikt worden voor kleine, laagrisico- en scherp begrensde plaveiselcelcarcinomen.^{1,2}

De keuze voor een behandeling wordt mede bepaald door een aantal tumorgerelateerde factoren die geassocieerd zijn met een grotere kans op het ontstaan van een recidief of metastase. Factoren die hierbij van belang zijn, zijn samengevat in tabel 1. Daarnaast zijn er ook patiëntgebonden kenmerken (leeftijd en algehele conditie) die uiteindelijk de keuze voor een behandeling bepalen. Het merendeel van de PCC's zijn laagrisicotumoren waarvoor meerdere behandelingsmodaliteiten een optie zijn. Het is echter essentieel de hoogrisicotumoren hiervan te onderscheiden, waarbij een uitgebreidere behandeling en eventueel een multidisciplinaire benadering nodig is.

MARGES BIJ CHIRURGISCHE EXCISIES

Bij de operatieve behandeling van het plaveiselcelcarcinoom wordt een tumorvrije marge nagestreefd. Bij klei-

Samenvatting

Een chirurgische benadering van het plaveiselcelcarcinoom is voor het merendeel van de tumoren de eerstekeus behandeling. Voor de keuze van behandeling is het van groot belang een onderscheid te maken tussen laag- en hoogrisicotumoren. Voor hoogrisicotumoren is een agressievere benadering nodig en deze tumoren worden vaker behandeld in een multidisciplinair team. Mohs' micrografische chirurgie kan geïndiceerd zijn voor de behandeling van hoogrisicotumoren in het gelaat.

Summary

Surgical excision is the treatment of first choice for the majority of squamous cell carcinomas. It is important to distinguish the high risk from the low risk tumours before treatment. High risk tumours demand a more aggressive approach and often treatment within a multiprofessional team. Mohs' micrographic surgery can be used for high risk tumours located in the face.

plaveiselcelcarcinoom - therapie - excisie - Mohs' chirurgie

squamous cell carcinoma - therapy - surgical excision - Mohs surgery

ne (<2 cm), goed gedifferentieerde PCC's op laagrisicolocaties wordt een marge van 4-5 mm aanbevolen. Bij deze marge zal in 95% van de gevallen radicaliteit gegarandeerd zijn.⁵ Bij kleinere marges bestaat er een grotere kans dat er tumor achter blijft. Bij hoogrisico PCC's wordt een ruimere marge (minimaal 6 mm) aanbevolen.¹ Deze klinische tumorvrije marges zijn erop gericht eventuele microscopische uitbreiding van de tumor ook radicaal te verwijderen. Juist deze microscopische lokale metastasen kunnen aanleiding geven tot een lokaal recidief of lymfklier- dan wel afstandsmetastasen.

Aangezien een PCC neigt tot metastasering bestaat de vraag of een krappe histologische marge voldoende is om de kans op recidief en metastase te verminderen. In een studie met grote hoogrisico-PCC's bleek de overlevingskans bij een histologische marge <1 mm 0% (n = 5), tegenover 100% bij een marge >1 mm (n = 5) en 40% indien de marge niet gespecificeerd was (n = 22, p = 0,005).⁶ Uit een recente histopathologische studie van Quaedvlieg et al. blijkt een marge kleiner dan of gelijk aan 2 mm een grotere kans te geven op metastasering.⁴

Derhalve verdient niet alleen de klinische marge preoperatief, maar ook de histologische marge de aandacht.

Deze histopathologische controle van de resectieranden vindt in het algemeen plaats middels de 'breadloaf'-techniek. Met deze techniek wordt slechts een deel van de resectieranden in beeld gebracht.⁷ Een methode om wel 100% van de resectieranden te controleren is Mohs' micrografische chirurgie.

MOHS' MICROGRAFISCHE CHIRURGIE (MMC) VOOR PCC

MMC is een gemodificeerde excisietechniek waarbij peroperatief vriescoupes worden gemaakt waarbij 100% van de resectievlakken in beeld kan worden gebracht. Deze techniek is zeer geschikt voor de behandeling van niet-melanoma huidmaligniteiten. In Nederland bestaat met name veel ervaring in de behandeling van het basaalcelcarcinoom in het gelaat.^{8,9} In de Verenigde Staten wordt het merendeel van alle PCC's in het gelaat middels MMC

behandeld. Resultaten van studies naar de behandeling van het PCC middels MMC laten lage recidiefpercentages zien bij vaak hoogrisico tumoren (tabel 2). Opnieuw dient gesteld te worden dat er geen prospectief gerandomiseerde studies verricht zijn, waardoor vergelijking met andere therapieën bemoeilijkt wordt.

MMC is met name geschikt voor behandeling van hoogrisico tumoren.¹⁻³ Specifiekere indicaties zijn locaties waarbij ruime marges niet haalbaar of wenselijk zijn zoals in het gelaat. Omdat bij de standaard histopathologische controle geen 100% van de snijvlakken in beeld wordt gebracht, kan middels MMC bij PCC's met perineurale invasie de daadwerkelijke uitbreiding van de tumor in beeld worden gebracht en behandeld. Ook wanneer de klinische begrenzing van de tumor moeilijk te beoordelen is, zoals wanneer een PCC zich bevindt in een gebied van uitgebreide actinische keratose (AK), kan MMC geïndiceerd zijn. Postoperatief dient uiteraard de eventueel bestaande AK behandeld te worden ten einde progressie naar een nieuw PCC te voorkomen.¹¹ Wanneer een PCC in eerste instantie irradicaal geëxcideerd is kan MMC geschikt zijn om de tumor alsnog radicaal te verwijderen.

Zoals uit recent onderzoek is gebleken heeft een krap radicaal geëxcideerd PCC een grotere kans op een metastase.⁴ Bij een standaardbehandeling met MMC wordt echter wel gewerkt met een krappe marge. Dit wordt gerechtvaardigd door het feit dat bij MMC 100% histopathologische controle gewaarborgd is, terwijl bij standaard histopathologische controle slechts een deel van de resectieranden in beeld wordt gebracht. Het feit dat er echter meer recidieven of metastasen zijn na MMC van PCC's ten opzichte van basaalcelcarcinomen doet de vraag rijzen of deze krappe marge voldoende is voor volledige curatie. Derhalve wordt soms aansluitend aan de Mohs' procedure nog een extra marge genomen.¹ De waarde hiervan en eventuele noodzaak hiertoe dient bepaald te worden in grote follow-up-studies.

Tabel 1. Factoren die een grotere kans geven op een recidief en metastase.^{1,3,4}

- Grootte >2 cm
- Slecht gedifferentieerde tumoren
- Perineurale invasie
- Tumoren met een histologische diepte van >2-4 mm
- Tumoren in litteken
- Tumoren in bestraald gebied
- Lokalisatie op lip of oor
- Lokalisatie niet aan zon blootgestelde delen
- Recidief PCC
- Tumoren bij immuungecompromitteerde patiënten

Tabel 2. Resultaten Mohs' chirurgie (studies vanaf 1990).

auteur	jaar	aantal tumoren	primair	recidief	locatie	recidief% primairen	recidief% recidieven	metastase% primairen	metastase% recidieven
Leibovitch ²	2005	381	229	152	96% H-H	2.6	5.9		
Turner ^{10, a}	2000	64	51	13	97% H-H	2.0	7.7	5.9	0
Holmkvist ^{11, b}	1998	50	48	2	lip	8	0		
Lawrence ^{12, c}	1994	44	19	25	95% H-H	11.3 ^d	11.3 ^d		

^a Mohs' techniek met formaline-gefixeerde coupes in plaats van vriescoupes

^b 82% van de patiënten met een vijfjaars follow-up

^c Alle tumoren met perineurale invasie

^d Geen onderverdeling in primaire en recidieftumoren

LITERATUUR

1. Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2002;146:18-25.
2. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:253-60.
3. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
4. Quaedyvlieg PJ, Creytens DH, Epping GG, Peutz-Kootstra CJ, Nieman FH, Thissen MR, et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopathology* 2006;49:256-64.
5. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241-8.
6. North JH, Jr., Spellman JE, Driscoll D, Velez A, Kraybill WG, Petrelli NJ. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremity: analysis of prognostic factors. *J Surg Oncol* 1997;64:212-7.
7. Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:288-94.
8. Vuyk HD, Lohuis PJ. Mohs micrographic surgery for facial skin cancer. *Clin Otolaryngol* 2001;26:265-73.
9. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1766-72.
10. Turner RJ, Leonard N, Malcolm AJ, Lawrence CM, Dahl MG. A retrospective study of outcome of Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma using formalin fixed sections. *Br J Dermatol* 2000;142:752-7.
11. Holmkvist KA, Roenigk RK. Squamous cell carcinoma of the lip treated with Mohs micrographic surgery: outcome at 5 years. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:960-6.
12. Lawrence N, Cottel WI. Squamous cell carcinoma of skin with perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:30-3.

Fluorescentiediagnostiek (FDAP) en fotodynamische therapie bij voorstadiïa van het plaveiselcelcarcinoom

M.M. Kleinpenning, T. Smits, M.J.P. Gerritsen

Gedurende de laatste decennia is de incidentie van huid(pre)maligniteiten fors toegenomen. Voor Nederland wordt in de periode van 2000 tot 2015 zowel een toename van 80% van het totale aantal patiënten met huidkanker als van het aantal patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom (PCC) verwacht.¹ Daarnaast is er een toename van het aantal huidmaligniteiten per patiënt. Sedert enige tijd is er in de literatuur een discussie gaande of een van de voorlopers van het PCC, de actinische keratose (AK), niet moet worden gezien als een vroeg stadium van het PCC in het biologisch continuüm van carcinoma in situ tot invasief PCC.²⁻⁵ Het percentage opgegeven AK's dat evolueert tot een PCC varieert nogal in de literatuur. Omdat de diagnose van AK veelal klinisch wordt gesteld, zonder histologische onderbouwing, zou dit percentage wel eens hoger kunnen liggen. Suchniak et al. bipteerden 50 klinisch gediagnosticeerde AK's, waarbij zij in 18 biopten (36%) histologisch invasief PCC en in 7 biopten (14%) carcinoma in situ vaststelden.⁶ De vraag is dus hoe goed onze klinische diagnose van AK's is.⁷ Moeten wij vaker bipteren? Er bestaat op dit moment nog geen goede techniek waarmee wij onderscheid tussen de individuele AK's kunnen maken: welke verdwijnt spontaan, welke blijft stabiel en welke ontwikkelt zich tot PCC. Nieuwe, niet-invasieve technieken die ons kunnen helpen te differentiëren tussen deze verschillende typen AK's zouden welkom zijn. De vraag is of fluorescentiediagnostiek (FDAP, fluorescence diagnosis with ALA-induced porphyrins), een van de fotodynamische therapie (PDT) afgeleide diagnostische modaliteit, deze ondersteuning kan bieden.

De PDT is de laatste jaren enorm in ontwikkeling in de Nederlandse dermatologie. Vele centra passen deze therapie reeds toe. Het fotodynamische principe bij deze therapie behelst een zuurstofafhankelijke reactie die veroorzaakt wordt door belichting van middels een fotosensitizer lichtgevoelig gemaakt weefsel. In de dermatologie wordt als topische fotosensitizer gebruikgemaakt van de precursor van PpIX, 5-aminolevulinezuur (ALA) of van de methylester van aminolevulinezuur (MAL). ALA zou met name worden opgenomen door snel delende epider-

Samenvatting

Fluorescentiediagnostiek (fluorescence diagnosis with ALA-induced porphyrins, FDAP) is een nieuwe van de fotodynamische therapie (PDT) afgeleide techniek, die mogelijk verschillende typen weefsel op grond van verschil in fluorescentie-intensiteit van elkaar zou kunnen onderscheiden. Hierbij wordt 5-aminolevulinezuur (5-ALA), een precursor van de endogene fotosensitizer protoporphyrine IX (PpIX), lokaal op de huid aangebracht. Doordat het nu in overmaat aangemaakte PpIX wordt aangestraald met blauw licht, en vervolgens rood licht uitzendt, kunnen PpIX-accumulerende cellen zichtbaar worden gemaakt. PDT als behandeling van voorstadiïa van het plaveiselcelcarcinoom wordt al veel toegepast in Nederland. In dit artikel zullen enkele relevante aspecten en de waarde van FDAP en PDT worden besproken.

Summary

Fluorescence diagnosis (fluorescence diagnosis with ALA-induced porphyrins, FDAP) is a novel technique derived from photodynamic therapy (PDT), by which different tissue types can be distinguished from one another, based on differences in fluorescence intensity. In this technique a precursor of the endogenous photosensitizer protoporphyrin IX (PpIX), 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is used, which is topically applied to the skin. As PpIX emits red light when excited with blue light, PpIX accumulating cells can be visualized with this method. Currently, PDT, as a treatment for squamous premalignancies, is widely used in the Netherlands. In this article several relevant aspects and the value of the FDAP and the PDT will be discussed.

male cellen en gemetaboliseerd in de haemsynthesecyclus, waarbij protoporphyrine IX (PpIX), de precursor van haem, wordt aangemaakt. Exogeen aanbod van ALA leidt tot overmaat van protoporphyrine IX (PpIX), omdat het enzym ferrochelatase nodig is voor de stap van PpIX naar haem, de beperkende stap is in het haemetabolisme. Belichting van het fotosensitieve weefsel met zichtbaar rood licht leidt tot excitatie van PpIX tot in de 'triplet status'. Hierna volgt een reactie met zuurstof en worden zo reactieve 'zuurstofspecies', zoals 'singletzuurstof', geproduceerd. Het gevolg is membraanschade, celdestructie, necrose en apoptose, waarbij ook indirect ontstekingsmediatoren worden geproduceerd.

Om deze schade, die bij de fotodynamische therapie gewenst is, bij FDAP te voorkomen, wordt bij de

fluorescentiediagnostiek gebruikgemaakt van een veel lagere lichtintensiteit. Omdat het emissiespectrum van PpIX ook bestaat uit golflengtes in het rode gebied en er anders geen goed contrast is tussen excitatie- en emissiegolflengtes bij FDAP, wordt ter excitatie van de fotosensitizer geen rood maar blauw licht (400-420 nm) gebruikt. Net als bij de PDT wordt bij FDAP het indirecte 'fotosensitizer' topisch of systemisch toegediend, waarna het redelijk selectief accumuleert in het doelweefsel en wordt omgezet in PpIX. Door ALA geïnduceerde fluorescentie werd voor het eerst bij blaaskanker beschreven.⁸ Alhoewel FDAP inmiddels door meerdere medische specialismen wordt toegepast, is het nog geen routineonderzoek. De interpretatie van de fluorescentiegegevens is nog erg lastig. De porfyrieffluorescentie is niet helemaal specifiek, ook de omgevende of ontstoken huid kan fluoresceren. Het exacte mechanisme van preferentiële PpIX-accumulatie is niet goed bekend en de procedure van FDAP is nog niet gestandaardiseerd. De karakteristieken van de verschillende huidaandoeningen zijn wisselend, zoals de aard en de mate van hyperkeratose. De penetratie van het ALA en het licht is wisselend, de gebruikte concentraties en incubatietijd van ALA variëren in de verschillende studies. Daarnaast treedt er een bepaalde mate van 'photobleaching' (fotodegradatie, waarbij PpIX wordt opgebruikt) op. Al met al moet er dus nog veel onderzoek gebeuren om de exacte waarde van FDAP te bepalen.

Zoals bovenvermeld wordt bij FDAP gebruikgemaakt van een fotosensitizer, meestal MAL of ALA, en een lichtbron (blauw licht). Daarnaast wordt een detectiesysteem en digitale beeldanalyse gebruikt om de rode fluorescentie in maat en getal uit te drukken. In Nijmegen wordt hiervoor de Dyaderm (Biocam GmbH, Regensburg, Duitsland) gebruikt. Dit systeem bestaat uit een flitslamp en een 12-bit Sony CCD camera. Deze zijn gekoppeld aan een Pentium IV computer die voorzien is van beeldvormende software (Dyaderm Pro v1.4, Biocam GmbH, Regensburg, Duitsland).

DE PROCEDURE EN FACTOREN DIE VAN INVLOED ZIJN OP DE FLUORESCENTIE BIJ FDAP

Voordat de fotosensitizer wordt aangebracht dient het te behandelen huidareal goed voorbereid te worden met een keratolyticum ter verwijdering van alle hyperkeratosen, opdat de fotosensitizer en het licht de huid optimaal kunnen penetreren. Is de voorbereiding onvoldoende, dan zal het aantal fout-negatieve resultaten toenemen en worden dus potentieel suspecte laesies gemist. Is de voorbereiding te irriterend, dan zou theoretisch door een verstoorde huidbarrière er (lokaal) meer 5-ALA kunnen worden opgenomen. Dit leidt tot een verhoging van het aantal fout-positieve resultaten en dus op een overschatting van het aantal suspecte laesies. Gepigmenteerde laesies vormen ook een probleem, aangezien hier het licht niet goed door-

heen komt en deze laesies dus gemist kunnen worden. Recentelijk is ook aangetoond dat er een inter- en intrapatiëntvariatie bestaat bij de door ALA geïnduceerde PpIX-fluorescentie.⁹

Na een adequate voorbehandeling kan de fotosensitizer aangebracht worden. Hiervoor wordt meestal 20% 5-ALA zalf of MAL gebruikt, in de voor de PDT gebruikelijke dosering. Hier overheen wordt een lichtwerend occlusief verband geplakt zodat de fotosensitizer optimaal kan inwerken en er geen fotodegradatie kan optreden. De tijd dat de fotosensitizer moet inwerken is van invloed op de verschillende PpIX-spiegels in de verschillende weefseltypen en bepaalt voor een groot deel het contrast tussen laesionale en niet-laesionale huid. Zo is er per huidaandoening een bepaalde incubatietijd waarin er een optimaal contrast bestaat tussen laesionale en niet-laesionale huid. Bij AK's en het basaalcelcarcinoom (BCC) lijkt 3 tot 4 uur incubatie met 20% 5-ALA of MAL optimaal.¹⁰⁻¹²

Na incubatie met de fotosensitizer gedurende een bepaalde tijd wordt het occlusief verband verwijderd en de huid ontdaan van zalfresten. Dit dient in een schemerachtige omgeving plaats te vinden om 'photobleaching' van PpIX te voorkomen. Om vervolgens fluorescentie te kunnen waarnemen moet de fotosensitizer worden geëxciteerd met die specifieke golflengte(s) waarvoor de fotosensitizer gevoelig is. Bij PpIX is dit blauw licht (408±20 nm). Hiervoor kan een Wood's lamp worden gebruikt, maar er zijn ook speciale digitale systemen op de markt die het mogelijk maken om de fluorescentie te kwantificeren, zodat er ook aan gemeten kan worden. Het voordeel van dit systeem is dat er tegelijkertijd een fluorescentiebeeld en klinische foto kunnen worden gemaakt in 1/7 van een seconde, zodat de 'photobleaching' wordt geminimaliseerd. Ook is het mogelijk deze beelden over elkaar heen te leggen en nadien te analyseren met speciale software.

IS MACROSCOPISCHE FLUORESCENTIE-INTENSITEIT GEMETEN MET FDAP- GECORRELEERD MET HOEVEELHEID PpIX IN DE HUID?

Voor dit onderzoek werden 11 patiënten met stabiele plaque psoriasis en 11 patiënten met AK's, na voorbereiding van de huid met 10 % salicylzuur in vaseline, met FDAP in beeld gebracht. Biopten van laesionale en niet-laesionale huid werden genomen voor extractie van porfyrienes en onderzoek op dsDNA (als epidermale referentie). Van de punchbiopten werden extracten gemaakt waarin vervolgens PpIX, dsDNA en totaal eiwit werden gemeten m.b.v. spectrofluorometrie. In de digitale beelden die gemaakt werden met fluorescentiediagnostiek werd de fluorescentie-intensiteit bepaald m.b.v. beeldanalyse software. Resultaten werden statistisch geanalyseerd en onderling vergeleken.

Het PpIX gehalte in laesionale huid was significant hoger dan in niet-laesionale huid. Dit was meer uit-

gesproken bij psoriasis dan bij AK's. De PpIX-ratio laesionale versus non-laesionale huid (mean pmol/ml \pm SEM) bedroeg $4,12 \pm 0,91$ bij psoriasis en $1,96 \pm 0,24$ bij AK's. De fluorescentie-intensiteit was hoger bij psoriasis dan bij AK's met een hogere ratio laesionale huid : niet-laesionale huid. Omdat PpIX hoofdzakelijk epidermaal gevormd wordt, werd het PpIX-gehalte uitgedrukt per hoeveelheid epidermale cellen. Hiervoor werd dsDNA gebruikt als epidermale marker. De meest opvallende bevinding hieruit was dat het PpIX-gehalte in laesionale en niet-laesionale huid in AK's niet significant meer van elkaar verschilden. Dit impliceert een hogere PpIX-productie per cel in psoriasis dan in AK's. De reden hiervoor kan grofweg gelegen zijn in een hogere metabole activiteit of hogere 5-ALA opname in psoriasis dan in AK's. Wanneer het PpIX-gehalte in de huid werd vergeleken met de bijpassende fluorescentiewaarde van de huid bleken beide waarden redelijk goed gecorreleerd.¹³

Fluorescentiediagnostiek lijkt dus een goed beeld te geven van het porfyriengehalte in de huid, mits het nauwkeurig en gestandaardiseerd is uitgevoerd.

HETEROGENE FLUORESCENTIE BIJ FDAP

Een lastig probleem bij FDAP is de heterogene fluorescentie, waarbij delen van een laesie wel en delen van een laesie geen fluorescentie laten zien. Bij verschillende aandoeningen, zoals bij psoriasis en voorstadia van het PCC, kan ondanks het feit dat er klinisch een homogeen beeld wordt gezien en afdoende voorbehandeld is met keratolytica, toch een heterogeen fluorescentiebeeld gezien worden. Uit ons onderzoek in de stabiele psoriasisplaque bij 14 patiënten is gebleken dat dit niet veroorzaakt lijkt te worden door wisselende activiteit van de ziekte in de huid, maar puur en alleen door de barrière van het stratum corneum.¹⁴

BESTAAT ER EEN CORRELATIE TUSSEN DE FDAP EN DE KIN-GRAAD BIJ VOORSTADIA VAN HET PCC?

Sedert enkele jaren is er een discussie gaande in de literatuur of het niet zinnig is AK's histologisch te classificeren middels een KIN-gradering (keratinocytische intra-epidermale neoplasie, KIN I, II en III) in analogie met de CIN (cervicale intra-epitheliale neoplasie) en andere (pre)maligniteiten. In een recent door ons uitgevoerd - maar nog niet gepubliceerd - onderzoek bij 14 patiënten met AK's werden geen significante verschillen gevonden tussen de mate van fluorescentie bij de verschillende KIN-stadia. Ook de proliferatie activiteit (Ki-67-positieve kernen in de epidermis) was niet gerelateerd aan de mate van fluorescentie.¹⁵

FOTODYNAMISCHE THERAPIE (PDT) BIJ VOORSTADIA VAN HET PCC

Inmiddels zijn er vele studies waarin is aangetoond dat PDT een effectieve therapie is bij de behandeling van voorstadia van het PCC.¹⁶⁻²¹ In Nederland worden met name Metvix® (MAL, methylester van aminolevulinezuur) en 5-aminolevulinezuur in een magistraal-bereide zalf gebruikt. Veelal wordt dit in een dagbehandelingssetting gedaan waarbij 's ochtends de zalf wordt aangebracht en enkele uren later wordt belicht. Van groot belang is dat de aangedane huid goed wordt voorbehandeld met o.a. keratolytica. Eventueel kan het verstandig zijn de huid van tevoren te curetteren. De fotodynamische therapie kan pijnlijk zijn, reden waarom het bij de behandeling van grotere huidarealen aan te bevelen is goede pijnstilling te geven tijdens en vlak na de PDT. De therapeutische en cosmetische effecten zijn in het algemeen zeer fraai. Een enkele keer kan er hyperpigmentatie ontstaan.

CONCLUSIE

Concluderend kan worden gesteld dat diagnostiek middels FDAP nog experimenteel is. De resultaten van onderzoek tot nu toe laten zien dat de diagnostiek geen weefsel-specifieke resultaten oplevert. Verder onderzoek moet ons de waarde van de FDAP leren. De PDT heeft een enorme vlucht genomen in dermatologisch Nederland bij de behandeling van AK's en actinische schade.

LITERATUUR

1. Vries de VE, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, et al. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152:481-8.
2. Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2003;139:1216-7.
3. Ackerman AB. Opposing views of 2 academies about the nature of solar keratosis. *Cutis* 2003; 71:391-5.
4. Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol* 2003;139:66-70.
5. Person JR. An actinic keratosis is neither malignant nor premalignant: it is an initiated tumor. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:637-8.
6. Suchniak JM, Baer S, Goldberg LH. High rate of malignant transformation in hyperkeratotic actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:392-4.
7. Venna SS, Lee D, Stadecker MJ, et al. Clinical recognition of actinic keratoses in a high-risk population: how good are we? *Arch Dermatol* 2005;141:507-9.
8. Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R, et al. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol* 1996;155:105-9.
9. Ibbotson SH, Jong C, Lesar A, et al. Characteristics of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in human skin in vivo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22:105-10.
10. Fritsch C, Lehmann P, Stahl W et al. Optimum porphyrin accumulation in epithelial skin tumours and psoriatic lesions after topical application of delta-aminolevulinic acid. *Br J Cancer* 1999;79:1603-8.

11. Ericson MB, Sandberg C, Gudmundson F et al. Fluorescence contrast and threshold limit: implications for photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma. *J Photochem Photobiol B* 2003;69:121-7.
12. Angell-Petersen E, Sorensen R, Warloe T et al. Porphyrin formation in actinic keratosis and basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Invest Dermatol* 2006;126:265-71.
13. Smits T, Robles CA, van Erp PE et al. Correlation between macroscopic fluorescence and protoporphyrin IX content in psoriasis and actinic keratosis following application of aminolevulinic acid. *J Invest Dermatol* 2005;125:833-9.
14. Kleinpenning MM, Smits T, Ewalds E et al. Heterogeneity of fluorescence in psoriasis after application of 5-aminolevulinic acid: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2006; 155:539-45.
15. Smits T, M.M.Kleinpenning, W.A.M. Blokk, P.C.M. van de Kerkhof, P.E.J. van Erp M.J.P. Gerritsen. Fluorescence diagnosis in keratinocytic intraepidermal neoplasias. *Submitted*.
16. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:258-62.
17. Morton CA, Brown SB, Collins S et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146:552-67.
18. Morton CA. Topical photodynamic therapy for Bowen's disease. *Australas J Dermatol* 2005;46 Suppl:S11-S15.
19. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H et al. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996;135:766-71.
20. Salim A, Leman JA, McColl JH et al. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2003;148:539-43.
21. Zeitouni NC, Oseroff AR, Shieh S. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancers. Current review and update. *Mol Immunol* 2003;39:1133-6.

 VERBEELDING VAN DE HUID

Papelvrees

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

Dit is deel 1 van een drieluik over het thema 'schaamte'

Een gezamenlijke vriend is een midveertiger, gemiddeld van lengte, stevig gebouwd en gespierd, zijnde het resultaat van trouwe trainingsavonden in het krachthonk van een sportschool. Daarnaast redelijk geslaagd in het leven. Een gemeenschappelijke vriendin noemt hem 'iemand die nadenkt, een impulsivo met ruggengraat, een puber en een oude man, een workaholic die van het leven geniet.' Als vrijgezel doet hij het prima. Zijn blauwe pretoogjes en een gevatte babbel zijn daarbij belangrijke hulpmiddelen. Opvallend is het gemak waarmee hij zich tussen mensen beweegt. Vooral tussen vrouwen. Het ritueel van aantrekken en behoedzaam afstoten, beheerst hij volledig. Succes verzekerd, denkt men. Toch neemt hij zelden die laatste stap, door een vrouw mee naar huis te nemen of met haar mee te gaan. Vanwege de acne conglobata die grote delen van zijn romp bedekt. Schaamte werpt zijn schaduw soms vooruit... Al beweert hij er niet onder te lijden, toch lijkt hij zich te schamen voor zijn kwaal.

SCHAAMTEGRENSEN

De huidbarrière heeft een psychosociale dimensie, omdat belevingsaspecten zoals pijn en tastzin veelal via de huid worden waargenomen. Het sociale effect van huidafwijkingen als vitiligo en psoriasis is bekend en beschreven in de medische literatuur: andere mensen maken onaangename opmerkingen, de patiënt voelt zich een outcast, vermijdt aanraking, verwarring met aids en lepra, schaamte, arbeidsverzuim, relatieproblemen, et cetera.^{1,2} Hierdoor mijden patiënten zwemmen, zonnebaden, kappersbezoek, sport, gezamenlijk douchen, dansen en uitgaan.³

Al deze factoren zijn, behalve in de medische vakliteratuur, ook terug te vinden in belletristiek. Acne duikt op, het zal niet verbazen, in de meest beroemde puberroman uit de geschiedenis, *The catcher in the rye* van J.D. Salinger. Hoofdpersoon Holden Caulfield ziet acne bij zijn schoolgenoot Robert Ackley: 'Not just on his fore-

head or his chin, like most guys, but all over his whole face. And not only that, he had a terrible personality'. Ackley is een loser, want behalve acne heeft hij 'about everything' zegt Caulfield: 'That guy had just about everything. Sinus trouble, pimples, lousy teeth, halitosis, crumby fingernails. You had to feel a little sorry for the crazy souvabitch.'⁴

Schoolkinderen zijn monsters voor elkaar. Dat ervaart ook de arme Eli Boyle: 'Hij stonk uit zijn mond, alsof hij zure room uit de kattenbak had gegeten. Hij droeg beugels voor zijn tanden en zijn benen; had acne en zijn zweet stonk naar spek; hij at uit zijn neus; liet op de meest ongelegen momenten de vreselijkste winden. (...) droeg een bruinhoornen bril met jampotglazen; had dun, rood haar, remsporen in zijn onderbroek en was allergisch voor pollen, katoen, nootjes en zeep. Hij hinkte, lispelde, was loens en had last van tics, smerige oren en - hoe zeg ik dit netjes - zeer ongelegen erecties in zijn grijze gymbroek. (...) Hij was de oudste jongen die ik kende die op school in zijn broek plaste, voor in de bus zat en in het openbaar huilde dat zijn mammië moest komen. Hij reed op een driewieler met een vlag achterop, omdat hij problemen had met zijn "evenwicht", gebruikte geen melk of kaas of tarweproducten, kreeg regelmatig epilepsieaanvallen en had last van spierspasmen en braakneigingen.'⁵ Wij laten het hierbij, maar de arme Boyle heeft nog meer aandoeningen.

Acne is voor pubers geen kwaaltje maar een regelrechte ramp. Acne alleen al is, binnen de adolescentenwereld, voldoende reden om buiten de groep te worden geplaatst, laat staan wanneer kinderen, zoals Robert Ackley en Eli Boyle, nog meer, vooral zichtbare kwalen meedragen. Zichtbaarheid leidt snel tot veroordeling. Geen wonder dat ze uiterst teruggetrokken leven, niet zozeer vanwege hun aandoeningen maar vanwege de gierende schaamte hiervoor. Schaamte die zij delen met onze vriend-van-bodybuilder-allure. Al zoekt hij verlichting in het afbeulen van het eigen lijf.

ZELFEVALUATIE

Maar is het wel schaamte? Is het niet eerder gêne? Wat is het verschil? De dissertatie van Ellis van Dam helpt.⁶ Gêne overvalt iemand die meent voor schut te staan. Hij voelt zich in verlegenheid gebracht omdat iemand hem confronteerde met iets dat hij op dat moment liever

J.J.E. van Everdingen, dermatoloog en secretaris Medisch Wetenschappelijke Raad, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht.
F. Meulenberg, publicist en in deeltijd verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.
Correspondentie-adres: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl



Emoties en daarmee schaamte zijn belangrijk in de spreekkamer. In het boek *Hefstig vel* (Elsevier Gezondheidszorg, 2002) werden voor het eerst door patiënten met ernstige huidaandoeningen hun gevoelens van schaamte afgelegd.

buiten de openbaarheid had gehouden. Hij vindt dus dat een *ander* hem in een lastig parket bracht. Vaak betreft het situaties waarin wat privé is publiek wordt. Iemand die in verlegenheid is gebracht, ervaart veelal verschillende gevoelens tegelijkertijd, zoals boosheid en onzekerheid. Hij is zich op een pijnlijke manier van zichzelf bewust. Hij lijdt gezichtsverlies.

Schaamte is iets anders dan *gêne*. Schaamte is niet verbonden aan het oordeel van anderen. Schaamte heeft te maken met een negatieve zelfevaluatie. Schaamte overvalt iemand als blijkt dat hij, anders dan hij dacht, bepaalde kwaliteiten of een eigenschap niet blijkt te hebben. Hij spiegelt zich aan specifieke idealen of waarden die een onderdeel vormen van zijn mensbeeld. Zijn zelfbeeld valt dan in stukken uiteen. Waar aan *gêne* een extern oordeel ten grondslag ligt, is voor schaamte een intern oordeel typerend. *Gêne* en schaamte verschillen dus, al kunnen zij makkelijk in elkaar overvloeien.

Op het eerste gezicht lijkt het alsof schaamte iets negatiefs is. Het fenomeen moet echter een functie hebben. Een wezenlijk verschil tussen mens en dier is dat een mens over zichzelf kan nadenken. Het bewustzijn kan zichzelf tot object nemen (het reflexieve bewustzijn). Kenmerkend voor het reflexieve bewustzijn is dat we onszelf als het ware van buitenaf kunnen bezien, zoals we naar een ander object of een ander mens kijken. Dat is een heel gewoon vermogen, nodig om als individu een plaats te vinden binnen de maatschappij. Hoe weten we zo precies wat we moeten doen om het gewenste sociale resultaat te bereiken in onze omgang met anderen? Psychiater Dries van Dantzig antwoordt op die vraag: 'We kiezen dat gedrag, dat ons behoedt voor schaamte. Daarmee is gezegd dat schaamte een gevoel is, dat

bedoeld is om niet beleefd te worden, om vermeden te worden, zoals pijn. Volgens mij is schaamte dus, ook net als pijn, een onmisbaar gevoel, juist omdat we het kunnen missen als kiespijn. Zoals we de hele dag er op letten geen pijn te lijden, zo zorgen we er de hele dag voor, ons niet te hoeven schamen.'⁷ Als dat mechanisme faalt, zitten we in zak en as.

EMOTIELEER

Zowel *gêne* als schaamte spelen bij psoriasis, vitiligo, acne en talloze andere huidziekten een grote rol. Emoties zijn belangrijk in de spreekkamer. En daarmee schaamte. Wordt dat voldoende onderkend? Wij vermoeden van niet. Waarmee de vraag opduikt: voor wat schamen patiënten zich eigenlijk?

LITERATUUR

1. Gupta MA, Gupta AK, Ellis CN, et al. Some psychosomatic aspects of psoriasis. *Adv Dermatol* 1990; 5: 21-32.
2. Jowett S, Ryan T. Skin disease and handicap: an analysis of the impact of skin conditions. *Soc Sci Med* 1985;20:425-9.
3. Ramsay B, O'Reagan M. A survey of the social and psychological aspects of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;118: 195-201.
4. Salinger JD. *The catcher in the rye*. Boston: Little Brown and Company, 1991.
5. Walter J. *Schuldbekentenis*. Rijswijk: Uitgeverij Elmar, 2004:25-27.
6. Van Dam E. *Schuldgevoel, schaamte en morele opvoeding – Een theoretisch-pedagogische analyse en rechtvaardiging [dissertatie]*. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1999.
7. Van Dantzig A. Schaamte en de structuur van het bewustzijn. In: Heuves A, Boerwinkel AR (red). *Een wijze van kijken: psychoanalyse en schaamte*. Amsterdam: Het Spinhuis, 1996.

4x bijsluiter

cover III

adv Roche Possay Effaclar fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc