



'Clinische lessen': over basaalcelcarcinomen

J.M. Muche¹, K. Mosterd²

**"Onder de pogingen, die alom met grote scherpzinnigheid en hardnekkigheid worden ondernomen om een inzicht in de pathogenese van den kanker te krijgen, neemt sedert jaren het experimenteele onderzoek de voornaamste plaats in, en de studie van de morphologie der kanker cel, bij proeven op dieren en in weefsel kweken, zoowel als het chemische onderzoek van de stofwisseling dezer cellen hebben veelbelovende perspectieven geopend." [1] Met deze nagenoeg literaire zin opent collega prof. dr. Th. M. van Leeuwen 81 jaar geleden zijn klinische les over huidkanker. En hij continueert: "Dit mag evenwel geen reden zijn voor de clinicus zijn taak te vergeten, om bij den mensch zijn waarnemingen systematisch voort te zetten; want nog steeds houd ik de uitspraak van De Vries voor juist: 'dat voor elk afzonderlijk orgaan, allicht zelfs voor elk afzonderlijk type van carcinoom, gezocht moet worden naar oorzaak en behandeling.'..."
Wanneer heeft u voor het laatst zoveel woorden in maar twee zinnen zo mooi bij elkaar gevoegd? En wanneer heeft u voor het laatst 360 huidkankers bij elkaar gevoegd voor "eenige beschouwingen"?**

Collega Van Leeuwen heeft vijftien jaar moeten verzamelen om te constateren dat er maar twee klinische uitingen zijn van huidcarcinoom (namelijk ulcus rodens en tumor) en drie pathologische (basocellulair, planocellulair en spinocellulair carcinoom). Ulcus rodens komt vaker voor bij basocellulair carcinoom, tumor bij planocellulair carcinoom, 17 patiënten hebben multiële tumoren, 79% zijn ouder dan 60 jaar, 65% zijn mannelijk en 87% van de carcinomen zitten in het gelaat (inclusief de oren). In zijn zoektocht naar de oorzaak van huidkanker vindt hij geen factoren van "algemeen-constitutioneelen aard" en ook geen veranderingen van de omliggende huid anders dan verwacht bij veroudering (hierop slechts 41 uitzonderingen: 16x seniele keratose, 15x tuberculosis cutis, 3x stralingsveranderingen, 2x brandwondlitteken, 1x ulcus cruris, 4x congenitale anomalie). Hij benadrukt dat er "zulk een langdurig stadium van betrekkelijke goedaardigheid (bestaat), waarin de kwaadaardigheid wel histologisch te herkennen is, maar nog niet geheel tot uiting komt" en hij vermoedt een belangrijke rol van het verstoorde evenwicht tussen epidermis en cutis.

Om 360 nieuwe patiënten met "huidcarcinoom" te verzamelen zijn in Nederland tegenwoordig maar twee dagen nodig. [2] Maar gebruiken we dit grote aantal om aan onze plicht te voldoen onze "waarnemingen met groote nauwkeurigheid en zoo uitvoerig mogelijk te verrichten"? In de laatste tien jaar had 3% van alle in PubMed opgenomen publicaties over kanker Nederlandse (co-)auteurs. Hetzelfde geldt voor publicaties over het basaalcelcarcinoom (BCC). Ten aanzien van de epidemiologie van het BCC halen Nederlanders zelfs 6%. [3]

Verschillende risicofactoren voor het ontwikkelen van een BCC waren al bekend, namelijk intermitterende en hevige zonexpositie (voornamelijk in de vroege levensjaren), Noordepse etniciteit, lichte huidkleur, neiging tot huidverbranding in plaats van pigmentatie, voorgeschiedenis van zonverbranding met blaren, zonnebankgebruik, eerdere radiotherapie, immunosuppressie en enkele genetische syndromen. [4] Nederlanders hebben in de afgelopen vijf jaar echter veel kennis toegevoegd. Zoals dat één op de vijf Nederlanders tijdens zijn leven huidkanker ontwikkelt waarbij het in 97% een carcinoom van de keratinocyt betreft. Waren vroeger vooral mannen aangedaan, tegenwoordig treft de aandoening steeds meer vrouwen; het eerste superficiële BCC komt vaker voor bij jonge vrouwen op de romp. [5] Ook weten we nu dat het hebben van meerdere BCC's (vooral tijdens de eerste diagnosestelling) leidt tot nog meer BCC's. [6] Bovendien is er na het optreden van een eerste huidmaligniteit een langdurig verhoogd risico op het ontwikkelen van volgende huidkankers, voornamelijk van het type BCC (13,2-27,8%). [7] Een cumulatieve dosering hydrochloorthiaziden van >50.000 mg verhoogt het risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom (3,05x) en een BCC (1,34x). [8] Na radiotherapie voor kanker op kinderleeftijd is de kans op een BCC zelfs 30 keer verhoogd. [9] En ook: orgaangetransplanteerden die behandeld worden voor actinische keratose blijken een dubbel zo hoog risico te hebben op plaveiselcelcarcinomen als getransplanteerden die geen behandeling behoeven. [10] Gelukkig leidt het hebben van keratinocytenkanker en de behandeling daarvan niet tot een lagere levenskwaliteit [11]

Namens de domeingroep Oncologie:

¹ Dermatoloog, Mohs Klinieken, Hoorn

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

en het hebben van BCC niet tot een kortere levensduur. [12] Bij getransplanteerden lijkt consumptie van veel onverzadigde vetzuren het risico op keratinocytenkanker te reduceren. [13] BCC's groeien afhankelijk van het tumortype (micronodulair/sprieterig: 4,46 mm per jaar; nodulair/superficieel: 1,06 mm per jaar) en onafhankelijk van initiële grootte en lokalisatie. [14] BCC subtypering op basis van een punchbiopt kan beter in meerdere niveaus gebeuren, aangezien een agressieve groeiwijze in 24,1% van de gevallen gemist wordt bij het (standaard) onderzoek op één niveau. [15] Dit heeft ook invloed op de therapiekeuze, want in 38,6% van de recidieven na niet-chirurgische behandeling van superficiële BCC's bleek er toch sprake van een andere (niet-superficiële) groeiwijze. [16] De plaats van nieuwe optische technieken in de diagnostiek moet nog bepaald worden: Terwijl confocale microscopie minder sensitief is in de diagnose en subtypering van BCC's dan biopsie en pathologisch onderzoek [17], is optical coherence tomography toch een goede aanvulling op klinische beoordeling met dermatoscopie en verhoogt het de diagnostische accuratesse significant. [18] Ook wat betreft de therapie hebben nieuwe technieken wellicht een plaats: Raman spectroscopie, maar ook deep learning modellen kunnen gebruikt worden voor 'objectieve' beoordeling van de snijvlakken bij Mohs micrografische chirurgie (MMC). [19,20]

Bij een conventionele excisie beoordeelt pathologisch onderzoek overigens maar 0,19% van het snijvlak. [21] Het zou interessant zijn om te weten of dit juist de representatieve 0,19% zijn. Maar sowieso kan een BCC het best verwijderd door een dermatoloog (93% radicaal versus 70% bij de huisarts en 83% bij de plastisch chirurg). [22] Onze klinische blik lijkt hierin bepalend, want evidentie voor een optimale chirurgische marge is er niet. [23] Wellicht zijn de in onze richtlijn aanbevolen chirurgische marges voor conventionele excisie zelfs te krap, maar wat betreft de indicaties voor MMC leidt de richtlijn tot (kosten)efficiënt gebruik van deze operatiemethode. [24] Toepassing van MMC spaart bovendien 46,1% gezond weefsel. [25]

Als er niet gesneden wordt, is imiquimod de beste non-invasieve behandeling van het superficiële BCC (80,5% tumorvrij overleven na vijf jaar ten opzichte van 70,0% bij 5-FU en 62,7% bij fotodynamische therapie (MAL-PDT)). [26] Combinatie van curettage en imiquimod kan zelfs bij nodulaire BCC's een goede optie zijn. [27] PDT kan overigens in één dag worden uitgevoerd (drie en vijf uur na applicatie) [28] en waarschijnlijk is er geen verschil tussen de effectiviteit van ALA-PDT en MAL-PDT. [29] Ten slotte kan de keuze van behandeling bij BCC's beter niet afhangen van de leeftijd, maar van factoren zoals co-morbiditeit en polyfarmacie. [30,31]

In zijn onderzoek naar de oorzaak excludeert Van Leeuwen expliciet erfelijkheid. Het syndroom van Gorlin en Goltz (basaalcel naevus syndroom, BCNS) [32] kende hij nog niet. Maar juist de combinatie van klinisch en genetisch onderzoek heeft in de laatste jaren veel opgeleverd. Tegenwoordig kom je bij een "klinische" les over huidkanker niet meer weg zonder genetica. Sterker nog, het sporadische BCC lijkt de meest gemuteerde humane kanker überhaupt en 76% van alle mutaties zijn gerelateerd aan UV-licht. [33] Deze grote mutatielast zou ook

een voordeel kunnen zijn: de antigeniciteit van de kankercel stijgt en ons immuunsysteem zorgt voor wat Van Leeuwen "een langdurig stadium van betrekkelijke goedaardigheid" noemt. [34] (Omgekeerd verhoogd immunosuppressie de kans op BCC's.)

Hoewel we al wisten dat het BCNS is gekoppeld aan kiembaanmutaties in de Sonic Hedgehog (Hh) pathway, bewezen Nederlanders dat het ook veroorzaakt kan worden door postzygotisch mozaïcisme in de Hh pathway. [35]

Met genetic profiling werden de Hh pathway mutaties bovendien aangetroffen in 85% van de sporadische BCC's. [36] Bij de kleine fractie BCC's die geen Hh mutaties tonen, lijken andere defecten te leiden tot activatie van transcriptiefactoren stroomafwaarts in deze pathway. [37] De Hh pathway is belangrijk voor de embryonale ontwikkeling van het neurale, musculoskeletale, hematopoietische en dermale orgaansysteem, maar stuurt ook differentiatie en proliferatie van het volwassen weefsel. Een ongeremde Hh pathway is op zichzelf in staat tumorigenesis te veroorzaken door activatie van de celcyclus richting mitosis. [38] En het type cel dat geraakt wordt door de mutatie lijkt ook de kliniek te bepalen: basale cellen uit de interfolliculaire epidermis lijken eerder superficiële BCC te ontwikkelen, stamcellen uit de haarfollikel eerder nodulaire. [39] Echter, de bovengenoemde genetic profiling toonde ook mutaties in andere aan kanker gerelateerde genen (85%), waaronder p53 mutaties (61%). Ook zijn er meer genetische syndromen met een verhoogd risico op BCC (zie [40] voor een overzicht). Verlies van p53 kan ontwikkeling van BCC's uit interfolliculaire basaalcellen veroorzaken, maar ook vanuit de follikelcellen.

Zoals altijd leiden er dus meerdere wegen naar Rome. De Hh pathway is hierbij de meest gekozen snelweg en de route die je neemt, bepaalt hoe je eruitziet als je aankomt. Nederlanders zijn op al deze wegen naar Rome te vinden. In de geest van Van Leeuwen moeten we dat ook zo houden.

LITERATUUR

1. Van Leeuwen. *Clinische lessen. Over huidkanker.*
2. Schreuder K, De Groot J, Hollestein L, Louwman M. *Huidkanker in Nederland. Cijfers uit 30 jaar Nederlandse kankerregistratie. IKNL 2019.*
3. *Pubmed analyse dd 20-09-2021*
4. Hastings AK, Fikrig E. *Zika Virus and Sexual Transmission: A New Route of Transmission for Mosquito-borne Flaviviruses. Yale J Biol Med. 2017;90(2):325-330.*
5. Verkouteren JAC, Pardo LM, Uitterlinden AG, Nijsten T. *Non-genetic and genetic predictors of a superficial first basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(3):533-540.*
6. Smedinga H, Verkouteren JAC, Steyerberg EW, Hofman A, Nijsten T, Vergouwe Y. *Occurrence of metachronous basal cell carcinomas: a prognostic model. Br J Dermatol. 2017;177(4):1113-1121.*
7. Van der Leest RJT, Hollestein LM, Liu L, Nijsten T, de Vries E. *Risks of different skin tumour combinations after a first melanoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma in Dutch population-based cohorts: 1989-2009. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(3):382-389.*
8. Morales DR, Pacurariu A, Slattery J, Kurz X. *Association between hydrochlorothiazide exposure and different incident skin, lip and oral cavity cancers: A series of population-based nested case-control studies. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(7):1336-1345.*

9. Teepen JC, Kok JL, Kremer LC, Tissing WJE, et al. DCOG-LATER Study Group. Long-Term Risk of Skin Cancer Among Childhood Cancer Survivors: A DCOG-LATER Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(8):845-853.
10. Green AC, Way M, Oster M, Plasmeijer EI, et al. Destructive and topical treatments of skin lesions in organ transplant recipients and relation to skin cancer. *Arch Dermatol Res*. 2020 Sep 5. Epub ahead of print.
11. Arts LPI, Waalboer-Spuij R, de Roos KP, et al. Health-Related Quality of Life, Satisfaction with Care, and Cosmetic Results in Relation to Treatment among Patients with Keratinocyte Cancer in the Head and Neck Area: Results from the PROFILES Registry. *Dermatology*. 2020;236(2):133-142.
12. Waalboer-Spuij R, Hollestein LM, van de Poll-Franse LV, Nijsten TEC. Histological diagnosis of basal cell carcinoma is not associated with life expectancy in elderly Dutch people: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):e88-e89.
13. Miura K, Way M, Jiyad Z, Marquart L, et al. Omega-3 fatty acid intake and decreased risk of skin cancer in organ transplant recipients. *Eur J Nutr*. 2021;60(4):1897-1905.
14. Van Winden MEC, Hettterschijt CRM, Bronkhorst EM, et al. Evaluation of Watchful Waiting and Tumor Behavior in Patients With Basal Cell Carcinoma: An Observational Cohort Study of 280 Basal Cell Carcinomas in 89 Patients. *JAMA Dermatol*. 2021;Sep 8:e213020.
15. Van Delft LCJ, Nelemans PJ, Abdul Hamid M, Kelleners-Smeets NWJ. Single versus Multiple Level Sectioning for the Subtyping of Basal-Cell Carcinoma: A Retrospective Study. *Dermatology*. 2020;236(3):237-240.
16. Van Delft LCJ, Nelemans PJ, Jansen MHE et al. Histologic subtype of treatment failures after noninvasive therapy for superficial basal cell carcinoma: An observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1022-1028.
17. Woliner-van der Weg W, Peppelman M, Elshot YS, et al. Biopsy outperforms reflectance confocal microscopy in diagnosing and subtyping basal cell carcinoma: results and experiences from a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2021;184(4):663-671.
18. Sinx KAE, van Loo E, Tonk EHI, et al. Optical Coherence Tomography for Noninvasive Diagnosis and Subtyping of Basal Cell Carcinoma: A Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 2020;140(10):1962-1967.
19. Boitor R, de Wolf C, Weesie F, et al. Clinical integration of fast Raman spectroscopy for Mohs micrographic surgery of basal cell carcinoma. *Biomed Opt Express*. 2021;12(4):2015-2026.
20. Van Zon MCM, van der Waa JD, Veta M, Krekels GAM. Whole-slide margin control through deep learning in Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma. *Exp Dermatol*. 2021;30(5):733-738.
21. Van Delft LCJ, Nelemans PJ, van Loo E, Abdul Hamid M, Kelleners-Smeets NWJ. The illusion of conventional histological resection margin control. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1240-1241.
22. Ramdas K, van Lee C, Beck S, et al. Differences in Rate of Complete Excision of Basal Cell Carcinoma by Dermatologists, Plastic Surgeons and General Practitioners: A Large Cross-Sectional Study. *Dermatology*. 2018;234(3-4):86-91.
23. Van Loo E, Sinx KAE, Welzel J, et al. Cumulative Sum Analysis for the Learning Curve of Optical Coherence Tomography Assisted Diagnosis of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(19):adv00343.
24. Mucche JM, Van Rengen A, Mosterd K. Radicale behandeling van basaal-celcarcinoom. Kosteneffectiviteit van Mohsoperatie versus conventionele excisie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161: D1549.
25. Van Kester MS, Goeman JJ, Genders RE. Tissue-sparing properties of Mohs micrographic surgery for infiltrative basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1700-1703.
26. Jansen MHE, Mosterd K, Arits AHMM, et al. Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2018;138(3):527-533.
27. Sinx KAE, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ, Winnepenninckx VJL, Arits AHMM, Mosterd K. Surgery versus combined treatment with curettage and imiquimod for nodular basal cell carcinoma: One-year results of a noninferiority, randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):469-476.
28. Nguyen KP, Knuiman GJ, Blokk WAM, Hoogedoorn L, Smits T, Gerritsen MJP. Is a single day patient friendly methyl aminolevulinate photodynamic therapy illumination scheme for superficial basal cell carcinoma feasible? A randomized multicenter pilot trial. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(2):194-199.
29. Kessels JPHM, Kreukels H, Nelemans PJ, et al. Treatment of superficial basal cell carcinoma by topical photodynamic therapy with fractionated 5-aminolevulinic acid 20% vs. two-stage topical methyl aminolevulinate: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1056-1063.
30. Van Winden MEC, Bronkhorst EM, Visch MB, et al. Predictors of surgical treatment burden, outcomes, and overall survival in older adults with basal cell carcinoma: Results from the prospective, multicenter BATO cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2021;So190-9622(21)01034-3.
31. Leus AJG, Frie M, Haisma MS, et al. Treatment of keratinocyte carcinoma in elderly patients - a review of the current literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1932-1943.
32. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med*. 1960;262:908-912.
33. Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, Kolodney MS. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):213-220.
34. Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, et al. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *J Invest Dermatol*. 2014;134:213-220.
35. Reinders MGHC, Cosgun B, Gijzen LMC, et al. Genetic profiling of basal cell carcinomas detects postzygotic mosaicism in basal cell naevus syndrome. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):587-591.
36. Bonilla X, Parmentier L, King B, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2016;48(4):398-406.
37. Reijfenberger J, Wolter M, Knobbe CB, et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*. 2005;152(1):43-51.
38. Roy S, Ingham PW. Hedgehogs tryst with the cell cycle. *J Cell Sci*. 2002;115(pt 23):4393-4397.
39. Grachtchouk M, Pero J, Yang SH, Ermilov AN, Michael LE, Wang A, et al. Basal cell carcinomas in mice arise from hair follicle stem cells and multiple epithelial progenitor populations. *J Clin Invest*. 2011;121(5):1768-1781.
40. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):303-317.

CORRESPONDENTIEADRES

Marcus Mucche

E-mail: j.mucche@mohsklinieken.nl