

De volgende huidkanker: wie, wat, wanneer en hoeveel?

L.M. Hollestein^{1,2}, J.A.C. Verkouteren¹, R.J.T. van der Leest¹, T. Nijsten¹

¹ *Afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam*

² *Afdeling Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), Utrecht*

Correspondentieadres:

E-mail: l.hollestein@erasmusmc.nl

DE EPIDEMIE VAN DE EERSTE HUIDKANKER

Dat huidkanker epidemische vormen aanneemt, is reeds bekend. In 2014 werden 38.000 mensen voor het eerst gediagnosticeerd met een basaalcelcarcinoom (BCC), 9.000 mensen voor het eerst met een plaveiselcelcarcinoom (PCC) en 5.600 mensen werden met een melanoom gediagnosticeerd.¹ Tezamen zijn dit meer dan 50.000 nieuwe huidkankerpatiënten. Ter vergelijking, er waren 90.000 andere invasieve tumoren in 2014. Dit zijn op zichzelf al schrikbarende aantallen, maar daarnaast zal een aanzienlijk deel van deze patiënten twee of meerdere huidkankers ontwikkelen. Het totaal aantal huidkankers per jaar ligt dus nog veel hoger dan 50.000 per jaar. Hoeveel huidkankers er jaarlijks precies in Nederland zijn, is onbekend, omdat de aantallen zo groot zijn, dat alle opeenvolgende BCC's en PCC's niet landelijk geregistreerd kunnen worden.

DE VOLGENDE(N): WAT, WANNEER EN HOEVEEL?

De volgende huidkanker kan al aanwezig zijn bij de diagnose van de eerste huidkanker. Van alle patiënten met een eerste BCC, werd 11% binnen een half jaar met een tweede gediagnosticeerd.² Het BCC is een langzaam groeiende tumor, dus dit tweede BCC was waarschijnlijk al aanwezig tijdens de consultatie voor het eerste BCC. Dit onderstreept de noodzaak om het gehele lichaam van een patiënt na te kijken wanneer hij of zij zich met een verdacht plekje op de huid presenteert.

Patiënten met een eerste huidkanker hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van alle andere typen huidkankers, die geassocieerd zijn met overmatige zonblootstelling, maar de kans op een tumor van hetzelfde type is het grootst.^{3,4} Vaak hebben deze mensen gedurende hun leven een

hoge blootstelling aan ultraviolet (UV)-licht gehad. De patronen van overmatige zonblootstelling kunnen verschillen. Overmatige zonblootstelling kan ontstaan door: acute blootstelling (bijvoorbeeld verbranding), intermitterende blootstelling (bijvoorbeeld pieken van hoge UV-blootstelling tijdens wintersport of zomervakantie) of cumulatieve blootstelling (bijvoorbeeld gedurende het leven veel buiten geweest voor hobby of werk). Mensen met overmatige blootstelling aan UV-licht hebben vaak een zonbeschadigde huid. Daarom blijft het vaak niet bij één huidkanker, maar omdat een groot deel van de huid zonbeschadigd is, zullen zij meerdere huidkankers ontwikkelen.⁴ Zo hebben patiënten met een melanoom een 12-15 maal verhoogd risico op een tweede melanoom en daarnaast ook een 4-6 maal verhoogd risico op een BCC of een PCC.^{5,6} Dit betekent dat 10 jaar na het eerst melanoom deze patiënten een kans hebben van 5% op een tweede melanoom, 2% op een PCC en 8% op een BCC.^{5,6} Een systematisch review en meta-analyse laat zien dat 36% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 22%-50%) van de patiënten met een keratinocytenkanker (BCC of PCC) binnen 5 jaar ten minste een tweede heeft ontwikkeld.⁷ Data uit de *Rotterdam Study* laten zien, dat dit risico na 25 jaar opgelopen is tot 52%.⁸ Uit het systematische review bleek ook dat literatuur over de tweede keratinocytenkanker schaars is, laat staan literatuur over de derde en opeenvolgende huidkankers.^{8,9}

Het risico op een tweede huidkanker na een BCC, PCC of melanoom blijft verhoogd tot wel 20 jaar na diagnose.^{5,6} Het is niet haalbaar en wenselijk om alle huidkankerpatiënten jaren te volgen, maar er zal een afweging gemaakt moeten worden tussen de voor- en nadelen. In aanvulling op de relatieve risico's, kunnen absolute risico's helpen om een afweging te maken. Na 20 jaar zullen jaarlijks 23 tot 27 *extra* melanomen gediagnosticeerd worden per 10.000 patiënten met een melanoom ten opzichte van het aantal gediagnosticeerde melanomen per 10.000 personen in de gewone Nederlandse populatie. In het eerste jaar na diagnose worden er tot wel 82 *extra* melanomen gediagnosticeerd bij deze patiënten. De meeste melanomen en recidieven van eerder behandelde melanomen worden in driekwart van de gevallen door de patiënt zelf gevonden.¹⁰ Het grootste deel vindt de patiënt door toeval en 11% wordt door zelfcontrole gevonden. Nog ongepubli-

ceerde data van een Amerikaanse gerandomiseerde klinische studie lieten zien dat *skin self examination* het aantal gevonden melanomen verdriedubbelde in vergelijking met een controlegroep die geen instructies voor zelfcontrole kreeg.¹¹ Dus dit bevestigt dat geïnformeerde patiënten een rol kunnen spelen in hun eigen nacontroleschema zoals ook in de landelijke melanoomrichtlijn staat vermeld. Behalve epidemiologische informatie zullen ook de wensen van de patiënt in acht genomen moeten worden bij het maken van een nacontroleschema. De huidige richtlijn geeft aan dat patiënten met een dun melanoom (<1 mm) geen nacontrole nodig hebben. Artsen en patiënten zijn het hier waarschijnlijk niet mee eens, want 80% van de patiënten met een dun melanoom komt vaker op nacontrole dan de richtlijn voorschrijft.¹²

DE VOLGENDE(N): WIE?

Het nacontroleschema zou idealiter per patiënt aangepast moeten worden aan het risico op een volgende huidkanker. Risicofactoren voor een eerste ziekte-episode zijn vaak niet voorspellend voor het krijgen van een tweede ziekte-episode (dit wordt de *index-event bias* genoemd).¹³ Een voorbeeld hiervan is dat bijna alle patiënten met een eerste huidkanker een zekere mate van zonbeschadiging hebben en daarom is dit niet meer onderscheidend voor het voorspellen van een tweede huidkanker. Recent is een eerste predictiemodel voor een tweede BCC

ontwikkeld op basis van gegevens uit de *Rotterdam Study*. Er werden verschillende tumoreigenschappen en bekende risicofactoren voor een eerste BCC getest, zoals oog- en haarkleur en diverse UV-variabelen. Hieruit bleek dat leeftijd bij de diagnose van het eerste BCC, geslacht, dagelijkse koffieconsumptie, een superficiael eerste BCC en meer dan één BCC bij de eerste diagnose voorspellend waren voor het ontwikkelen van een tweede BCC binnen een periode van 5 jaar.¹⁴ De sterkste voorspeller was het hebben van meerdere BCC's bij de eerste diagnose. Opvallend was dat gecaffeïneerde koffieconsumptie een risicoverlagend effect had op het ontwikkelen van een tweede BCC. Hiervoor kunnen twee redenen gegeven worden; enerzijds kan er sprake zijn van een biologisch mechanisme (de toename van apoptose van UV-beschadigde keratinocyten door cafeïne), anderzijds kan er sprake zijn van een gezondere levensstijl bij de koffiedrinkers. In tabel 1 is een praktijkvoorbeeld van het predictiemodel te zien. Voordat dit predictiemodel toepasbaar is in de klinische praktijk zal het discriminerend vermogen vergroot moeten worden en er een externe validatie moeten plaatsvinden.

Naast tumor- en patiëntkarakteristieken kunnen genetische factoren ook een rol spelen. In ongeveer 10% van alle melanomen is er sprake van een erfelijk melanoom (*Familial Atypical Multiple Mole Melanoma* [FAMMM]-syndroom).¹⁵ Een aantal zeldzame genetische syndromen (*Xeroderma Pigmentosum* [XP] en *Nevoid Basal Cell Carcinoma*



Figuur 1. Een interpretatie van het ontstaan van meerdere huidkankers en de risicofactoren door de tekenaar en illustrator Marcel Ruijters voor het proefschrift van Robert van der Leest (verdediging 24 juni 2015, proefschrift te downloaden via: <http://repub.eur.nl/pub/78439>).

Predictor	Waarde	Score	Totale score	1-jaars risico	3-jaars risico	5-jaars risico
Leeftijd bij het eerste BCC (in jaren)	≤ 55	0	≤ -5	1%	4%	6%
	60	1	-4	2%	5%	8%
	65	2	-3	2%	6%	9%
	70	2	-2	2%	6%	10%
	75	1	-1	2%	7%	11%
	80	0	0	3%	9%	13%
	85	-3	1	3%	10%	16%
Geslacht	Vrouw	0	3	5%	13%	20%
	Man	1	4	5%	15%	23%
Dagelijks aantal koppen koffie	0	2	5	6%	18%	28%
	1	1	6	8%	21%	32%
	2	1	≥ 7	10%	27%	40%
	3	0				
	4	-1				
	5	-1				
Eerste BCC is superficeel	Nee	0				
	Ja	1				
> 1 BCC bij de eerste diagnose	Nee	0				
	Ja	5				
Totale score		...				

BCC: basaalcelcarcinoom

Tabel 1. Predictiemodel om het risico op een tweede BCC te voorspellen:¹⁴ aan de linkerkant staat een scorekaart afgebeeld om het risico op een tweede BCC voor een individu te voorspellen op het moment van de diagnose van de eerste BCC. Aan de rechterkant staan de mogelijke totaalscores en de bijbehorende absolute risico's.

Syndrome [NBCCS]; 0,5-2,5 : 1 miljoen) zorgen voor de ontwikkeling van meerdere BCC's op jonge leeftijd, soms al vanaf 9 jaar.¹⁶⁻¹⁸

Vaak voorkomende genetische variaties (*single nucleotide polymorphisms* [SNPs]) kunnen ook een genetische basis vormen voor het ontwikkelen van meerdere BCC's. Uit een genetische studie bleek dat SNPs die eerder geassocieerd waren met het ontstaan van een eerste BCC niet voorspellend waren voor het ontwikkelen van meerdere BCC's.¹⁹ Daarnaast werden enkele SNPs gevonden die mogelijk geassocieerd zijn met het ontwikkelen van meerdere BCC's. Deze laatste resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat het een kleine studie betrof en de resultaten nog niet zijn gerepliceerd.¹⁹

ZORG OM DE ZORG

Het mag duidelijk zijn dat het aantal huidkankers enorm is en nog steeds toeneemt, maar dat dit in schril contrast staat met de beschikbare informatie over wie de hoogrisicopatiënten zijn. Voor een aanzienlijke groep patiënten met verschillende typen huidkankers vindt er een overconsumptie van nacontroles plaats ten opzichte van de huidige richtlijn.^{12,20} Dit leidt tot een grotere zorgvraag, zowel in de eerste als de tweede lijn. De huisartsenzorg bestaat voor 14% uit dermatologische problemen.²¹ Van alle dermatologische zorg bij de huisarts bestaat ten minste 13% uit naevi, benigne huidtumoren en huidkanker.²¹ Het aandeel dermato-oncologische zorg door dermatologen wordt geschat op minstens een derde van de totale werklast.²² Er is een discrepantie tussen deze grote zorglast en de plaats van dermatologie in het geneeskunde cur-

riculum.²² Het huidige curriculum bevat gemiddeld zo'n 10 uur aan dermatologiecolleges en 0-3 weken aan stages tijdens de coschappen, afhankelijk van de faculteit. Dit impliceert een inhoudelijke achterstand op het gebied van de dermatologie bij het afronden van de geneeskunde opleiding.

De samenwerking tussen huisartsen en dermatologen kan worden verbeterd middels nascholing, het opstarten van een NHG-kaderopleiding (dermatologie & kleine huidchirurgie), het creëren van korte lijnen voor intercollegiale consultatie, door- en terugverwijzingen tussen de eerste en tweede lijn en geïntegreerde zorgpaden.²²

De angst dat deze zorgverschuivingen de (financiële) positie van de dermatoloog zullen ondergraven wensen wij, net als H.A.M. Neumann en R.C.

Beljaards, te weerleggen met het concept van gepast en zinnige zorg.²³ Aan de onderkant van het dermato-oncologisch spectrum zullen wij zorg overdragen naar anderen, maar aan de bovenkant van het spectrum ligt de uitdaging voor de medisch specialist.

Voor de dermatologen zal op termijn de laagcomplexere zorg verdwijnen of vervangen worden door meer complexe zorg als de dermatoloog daartoe uitgerust is. De grote werklast van huidkankerzorg vraagt om meer chirurgisch georiënteerde dermatologen, die ook de meer complexe reconstructies kunnen uitvoeren, zodat de toegevoegde waarde van de dermatoloog duidelijk blijft.²² Dit heeft als voordeel dat het doorverwijzen naar andere specialisten, en dus de kosten, zal afnemen en de patiënt onder behandeling kan blijven bij de meest aangewezen medisch specialist; de dermatoloog. Natuurlijk moeten complexe patiënten behandeld blijven worden door een multidisciplinair team en moet er een hoofd-halstumorwerkgroep aanwezig zijn.

Voorbeeld casus:

Een 60-jarige man wordt voor het eerst gediagnosticeerd met een BCC. Het is een nodulair BCC op de neus. De man heeft een licht huidtype en heeft 30 jaar buiten gewerkt. De man drinkt gemiddeld 1 kop koffie per dag.

Voorbeeld predictiemodel:

Niet alle risicofactoren voor eerste BCC zijn van belang bij het ontwikkelen van een tweede BCC. Bovenstaande informatie levert een totale score op van 3 punten. Dit betekent dat deze man een absoluut risico heeft van 5% om een tweede BCC binnen 1 jaar te ontwikkelen en een absoluut risico van 20% om binnen 5 jaar een tweede BCC te ontwikkelen.

ZONDER EERSTE, GEEN VOLGENDE

Om de cirkel weer rond te maken gaan we terug naar de eerste huidkanker. Het overgrote deel van de huidkankers wordt veroorzaakt door overmatige blootstelling aan UV-licht. Huidkanker is daarom gelukkig weer één van de speerpunten van de preventiecampagnes van het KWF. Zowel primaire preventie (voorkomen van de eerste huidkanker) alsmede tertiaire preventie (voorkomen van de volgende huidkankers) zijn belangrijk.²⁴ Voor een groot deel vallen de primaire en tertiaire preventie voor huidkanker samen; geniet van de zon, maar bescherm jezelf: 1) smeer je in; 2) bedek je huid; 3) zoek de schaduw op.

LITERATUUR

1. (IKNL) IKN. Cijfers over Kanker, www.cijfersoverkanker.nl [accessed on 9 Feb 2016]
2. Flohil SC, Koljenovic S, Haas ER de, et al. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. *Br J Dermatol* 2011;165:874-81.
3. Keim U, Pols JC van der, Williams GM, et al. Exclusive development of a single type of keratinocyte skin cancer: evidence from an Australian population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2015;135:728-33.
4. Verkouteren JA, Leest RJ van der, Nijsten T. Cohort studies (and skin cancer) never come alone. *J Invest Dermatol* 2015;135:649-51.
5. Leest RJ van der, Hollestein LM, Liu L, et al. Risks of different skin tumor combinations after a first melanoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma in Dutch population based cohorts: 1989-2009. Submitted 2016.
6. Leest RJ van der, Liu L, Coebergh JW, et al. Risk of second primary in situ and invasive melanoma in a Dutch population-based cohort: 1989-2008. *Br J Dermatol* 2012;167:1321-30.
7. Flohil SC, Leest RJ van der, Arends LR, et al. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocytic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:2365-75.
8. Verkouteren JA, Nijsten T, Hollestein LM. Competing risk of death in Kaplan-Meier curves when analyzing subsequent keratinocyte cancer. *JAMA Dermatol* 2016; accepted for publication.
9. Wehner MR, Linos E, Parvataneni R, et al. Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2015;151:382-8.
10. Francken AB, Thompson JF, Bastiaannet E, et al. [Detection of the first recurrence in patients with melanoma: three quarters by the patient, one quarter during outpatient follow-up] Detectie van her eerste recidief bij patiënten met melanoom: driekwart door de patient zelf, een kwart bij poliklinische controle. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:557-62.
11. Robinson JK. A Comparison of Interventions to Teach Melanoma Patients Skin Self-examination (NCT01432860), <https://clinicaltrials.gov> [accessed on 23 February 2016]
12. Holterhues C, Poll-Franse LV van de, Vries E de, et al. Melanoma patients receive more follow-up care than current guideline recommendations: a study of 546 patients from the general Dutch population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1389-95.
13. Smulders YM. [Index event bias: why causal factors appear not to apply to disease recurrence] 'Index-eventbias': waarom causale factoren niet op lijken te gaan voor recidiefziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3458.
14. Verkouteren JA, Smedinga H, Steyerberg EW, et al. Predicting the Risk of a Second Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol* 2015;135:2649-56.
15. Kanker.nl, www.kanker.nl [accessed on 10 Feb 2016]

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.