



Onderzoekslijnen

dermato-oncologie Maastricht UMC+

F. Adan^{1,2*}, S. Ahmady^{1,2*}, E.C. Crüts^{1,2*}, L.C.J. van Delft^{2,3*}, B.J.A. Verkouteren^{2,3*}, M. van Geel^{2,4}, M.G.H.C. Reinders^{2,5}, N.W.J. Kelleners-Smeets^{2,5}, K. Mosterd^{2,5}

Momenteel zijn er binnen de afdeling Dermatologie in het Maastricht Universitair Medisch Centrum+ (MUMC+) meerdere onderzoekslijnen met de focus op verschillende soorten keratinocyt carcinomen. Deze onderzoekslijnen bestaan uit innovatief onderzoek, evaluatief onderzoek en onderzoek naar optimalisatie van zorg. Daarnaast is het MUMC+ expertisecentrum voor patiënten met het basaalcelnaevus syndroom (BCNS) met bijbehorende onderzoekslijn. In onderstaand overzicht worden de onderzoekslijnen beschreven én lichten we een tipje van de sluier op over enkele onderzoeksresultaten.

Cijfers van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) tonen aan dat huidkanker de meest voorkomende vorm van kanker is in Nederland met een jaarlijks stijgende incidentie. [1] Vanwege de grote aantallen en de aanhoudende incidentiestijging, geven met name de keratinocyt carcinomen (basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (PCC)) een grote druk op de dermatologische zorg. De oncologische onderzoekslijnen van onze afdeling richten zich daarom op zorginnovatie om deze zorg te verbeteren, op zorgevaluatie om nieuwe en bekende toepassingen te toetsen op doelmatigheid en op onderzoek om de zorg zo patiëntgericht mogelijk te maken.

ZORGINNOVATIE: OCT BIJ BCC – F. ADAN

BCC's worden normaliter gediagnosticeerd en gesubtypeerd na histopathologisch onderzoek van een biopt. [2] Er is een hoge diagnostische accuratesse, maar de procedure is tijdsintensief, kostbaar en invasief. Naast het ongemak van de procedure laat de uitslag vaak een week op zich wachten; een onzekere periode voor patiënten. Vanwege bovengenoemde argumenten is er een behoefte aan direct toepasbare, niet-invasieve diagnostische methoden.

De afgelopen jaren is er veel onderzoek gedaan naar verschillende tools voor niet-invasieve diagnostiek van huidkanker. Eén van deze methoden is optical coherence tomography (OCT), een beeldvormende techniek die real-time in-vivo dwarsdoorsnedebeelden van huidlaesies genereert tot een diepte van 1,0-1,5 mm. OCT is gebaseerd op het principe van lichtinterferometrie (figuur 1).

Onlangs toonde onze groep aan dat de diagnostische accuratesse voor het diagnosticeren van een BCC hoger is dan die

van de klinische blik gecombineerd met dermatoscopie en dat wellicht 40% van het aantal biopten te voorkomen is bij toepassing van deze techniek. [3] In het onderzoek van Sinx, et al. werden OCT-scans, in combinatie met klinische foto's, retrospectief beoordeeld. Een logische vervolgstap was het opzetten van een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT), waarin een OCT-geleide diagnose en behandeling werd vergeleken met de reguliere zorg (biopt).

In het MUMC+ werd deze RCT opgezet om de kosteneffectiviteit van een diagnostisch traject met OCT te vergelijken met de standaardzorg voor patiënten ouder dan 18 jaar waarbij een biopt nodig is om het subtype van het BCC te bepalen of waarbij twijfel is over de diagnose. Er werd gekozen voor een non-inferioriteitsstudie, aangezien er een klein risico bestaat dat je met OCT niet-BCC laesies en nodulaire of agressieve BCC's misclassificeert als superficiael BCC. Hierbij is de vraag of dergelijke misclassificaties leiden tot een verhoogd risico op een recidief, wanneer deze patiënten daardoor vervolgens onderbehandeld of zelfs niet behandeld worden. Patiënten werden geïncludeerd in een academisch ziekenhuis (MUMC+) en een tweetal perifere ziekenhuizen (het Catharina Ziekenhuis Eindhoven en het Zuyderland Medisch Centrum Heerlen).

De resultaten van deze studie zijn nog niet elders gepubliceerd, maar graag lichten we een tipje van de sluier op. In totaal werden 598 patiënten geïncludeerd tussen februari 2019 en september 2020. Beide studiegroepen bestonden uit 299 patiënten. Uit de resultaten blijkt dat een OCT-geleide diagnose en behandeling non-inferieur is ten opzichte van het reguliere biopt. Daarnaast wordt verwacht dat imple-

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

² GROW School for Oncology and Developmental Biology Maastricht University

³ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

⁴ Laboratoriumspecialist Klinische genetica, afdeling Dermatologie en Klinische Genetica, Maastricht UMC+

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

* Auteurs hebben evenveel bijgedragen aan de totstandkoming van dit artikel en zijn in alfabetische volgorde genoteerd.

mentatie van OCT zal leiden tot kostenbesparing daar het de kosten van bioptafname, histopathologisch onderzoek en de daaropvolgende telefonische consultatie bij een groot aantal patiënten uitspaart. Resultaten van de kosten-effectiviteitsanalyse volgen.

ZORGEVALUATIE: BEHANDELING M. BOWEN – S. AHMADY

Een morbus Bowen, ofwel een PCC in situ, is weliswaar niet invasief, maar onbehandeld zou een morbus Bowen zich kunnen ontwikkelen tot een PCC. [4,5] Er zijn meerdere behandelopties beschikbaar, waarvan chirurgische excisie de gouden standaard is. Maar ook niet-invasieve behandelingen met methylaminolevulinaat fotodynamische therapie (MAL-PDT) en 5-fluorouracil crème zijn geregistreerd voor morbus Bowen. Een voordeel van excisie is dat de radicaliteit en eventuele invasie door middel van histopathologisch onderzoek kunnen worden vastgesteld. Nadelen zijn echter het feit dat het een invasieve procedure is met ongemak en mogelijke complicaties tijdens en na de ingreep en na afloop het ontstaan van een litteken. Non-invasieve behandelingen, zoals MAL-PDT en 5-fluorouracil crème worden beide geaccepteerd als goede alternatieven voor excisie. Naast het superieure cosmetische resultaat, is er nog het voordeel dat meerdere laesies in een keer te behandelen zijn.

Er is momenteel geen consensus over de eerste keuze van behandeling bij patiënten met morbus Bowen in (inter)nationale richtlijnen. Robuust wetenschappelijk bewijs ontbreekt en daarom wordt in de praktijk de keuze meestal bepaald door de voorkeur van de patiënt of de behandelaar.

Wij startten daarom een multicenter gerandomiseerde, non-inferioriteitsstudie met als doel om de (kosten)effectiviteit van MAL-PDT en 5-fluorouracil crème met chirurgische excisie te vergelijken voor de behandeling van morbus Bowen. Deze studie vond plaats in het MUMC+, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Zuyderland Medisch Centrum en VieCuri Medisch Centrum. Patiënten van 18 jaar en ouder met een histologisch bewezen primair morbus Bowen, met een diameter van 4 tot 40 mm, werden geïncludeerd en gerandomiseerd naar één van de drie behandelingen: chirurgische excisie (met 5

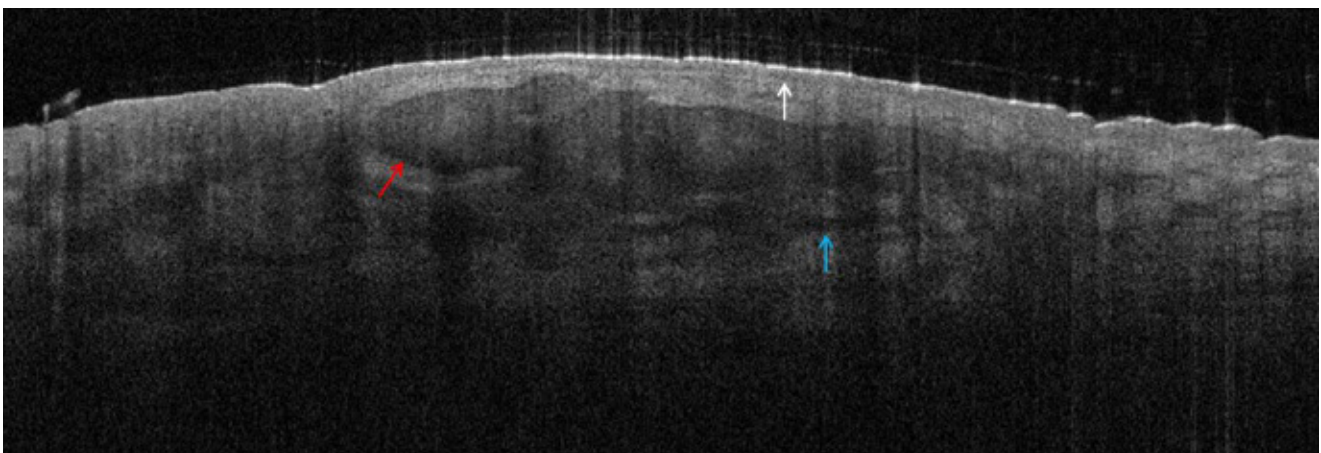
mm marge), MAL-PDT (twee sessies met 1 week interval) of 5% 5-fluorouracil crème (2x daags gedurende 4 weken). De primaire uitkomstmaat is de proportie van patiënten zonder residu/recidief morbus Bowen 12 maanden na het afronden van de behandeling. Patiënttevredenheid, patiëntvoorkeuren, cosmetisch resultaat, bijwerkingen, therapietrouw en pijn worden hierbij ook onderzocht.

Er werden in totaal 250 patiënten geïncludeerd tussen mei 2020 en januari 2021. De 3 maanden follow-up is inmiddels afgerond en alle patiënten zullen nog worden terug gezien voor de 12 maanden follow-up. Na 3 maanden blijkt chirurgie het meest effectief en lijkt er geen significant verschil te zijn tussen MAL-PDT en 5-FU crème. Door het in kaart brengen van de (kosten)effectiviteit, patiëntvoorkeuren en cosmetisch resultaat van de bovengenoemde drie behandelingen, zullen we met deze studie de nodige aanbevelingen kunnen doen voor de behandeling van morbus Bowen.

ZORGOPTIMALISATIE: KEUZEHELP BIJ SUPERFICIEEL BCC – L.C.J. VAN DELFT

Uit eerder onderzoek blijkt dat patiënten met keratinocyt carcinomen behoefte hebben om betrokken te worden bij hun behandelkeuze, beslissingen samen met hun arts te nemen en behoefte hebben aan duidelijke informatie en afwegingen inzake de behandelopties. [6] De behandelkeuze voor een patiënt met een superficieel BCC (sBCC) is een voorkeursgevoelige keuze vanwege de uiteenlopende behandelopties. [7] Met alle informatie opgedaan uit eerdere klinische trials op onze afdeling, werd een keuzehulp ontwikkeld om patiënten met een sBCC (en daarmee ook artsen) te ondersteunen bij hun behandelkeuze. De keuzehulp is ontworpen als een interactieve webapp en ontwikkeld via focusgroepen en interviews met zowel professionals als patiënten. [8] Patiënten kunnen via de keuzehulp thuis op hun eigen tempo alle informatie over het sBCC, de behandelopties en de voor- en nadelen bekijken (figuur 2). De keuzehulp vraagt patiënten ook om na te denken over wat zij belangrijk vinden ('waardeverheldering') om vervolgens de behandelkeuze samen met de arts af te stemmen.

Deze keuzehulp werd in een pre- en post-implementatie



Figuur 1. OCT beeld van een nodulair basaalcelcarcinoom. Rode pijl = nodulair tumornest; witte pijl = dermo-epidermale overgang; blauwe pijl = verwijde capillair.

studie getest in een doelpopulatie in drie centra (MUMC+, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Radboudumc). Patiënten met een primair sBCC werden geïncludeerd. Patiënten in de pre-implementatie groep ontvingen reguliere zorg; patiënten in de post-implementatie groep bekeken, na het bespreken van de diagnose en behandelmogelijkheden met hun behandelbaar, thuis de keuzehulp. Vervolgens hadden ze na enkele dagen een tweede afspraak met hun arts voor het bespreken van hun behandelkeuze. Beide groepen werd gevraagd vragenlijsten in te vullen, waaronder de 'decisional conflict scale' voor het meten van keuzestress en een kennistest. [9]

De hypothese luidt dat patiënten na gebruik van de keuzehulp minder keuzestress en meer kennis hebben over het BCC en de behandelopties. De studieresultaten zijn nog niet elders gepubliceerd en onvolledig op het moment van schrijven, maar ook hier lichten we graag een tipje van de sluier op. In totaal werden 275 patiënten geïncludeerd van 2018 t/m 2021. In de groep van de patiënten zonder keuzehulp werd vaker voor chirurgie gekozen. In het algemeen was keuzestress bij patiënten met een sBCC laag, waardoor er weinig ruimte was voor verbetering. Drie maanden na de behandeling voelden patiënten die de keuzehulp gebruikt hadden zich echter meer gesteund in het maken van hun keuze. De kennistest liet geen verschil in kennis zien na het al dan niet gebruiken van de keuzehulp. In de toekomst is het doel om de zorg voor alle patiënten met een keratinocyt carcinoom te personaliseren waarbij patiëntvoorkeuren en persoonlijke situatie worden meegenomen.

Een andere voorkeursgevoelige en vaak complexe behandelkeuze is die voor patiënten met een hoog risico PCC in het hoofd-halsgebied. Deze patiënten maken de vaak ingewikkelde keuze tussen chirurgie, radiotherapie of een combinatie van behandelingen. Een nieuwe onderzoekslijn is recent opgestart om de zorg voor deze patiënten te evalueren met als doel deze in de toekomst te verbeteren en te personaliseren.

EXPERTISECENTRUM BASAALCELNAEVUS SYNDROOM – B.J.A. VERKOUTEREN

Het MUMC+ is een expertisecentrum voor patiënten met het BCNS, ofwel het Gorlin syndroom. Dit is een zeldzame autosomaal dominante aandoening met een prevalentie van $\pm 1:31.000-1:256.00$ gekenmerkt door het vaak al op jonge leeftijd ontstaan van multipale BCC's, kaakcysten en palmo-plantaire pits. [10] De diagnose wordt gesteld op een combinatie van aanwezige criteria en/of genetische confirmatie. [10] In $\pm 85\%$ van de BCNS-patiënten is er sprake van een kiembaanmutatie in het patched-1 (PTCH1) gen en in $\pm 5\%$ in het suppressor van fused homolog (SUFU). [10]

De zorg en follow-up voor BCNS-patiënten is complex vanwege de zeldzaamheid en het brede scala aan symptomen. Onlangs publiceerden wij een richtlijn voor de optimalisatie van de zorg voor patiënten met BCNS die we hieronder kort bespreken. [10]

In patiënten met BCNS ontstaan BCC's over het gehele lichaam, ook op de niet aan zon blootgestelde huid. Er kunnen honderden BCC's ontstaan, wat de behandeling complex maakt. Volgens (inter)nationale richtlijnen is chirurgie de gouden standaard in de behandeling van BCC's, waarbij voor

Kunnen van de behandelingen				
	Opereren onder plaatselijke verdoving	Imiquimod crème (Aldara®)	5-Fluorouracil crème (Efudil®)	Fotodynamische therapie (PDT)
Hoe wordt de behandeling uitgevoerd?	De arts haakt het basaalcelcarcinoom weg tijdens een operatie. De wond wordt gehecht. Ongeveer 1 week later haakt uw huisarts de hechtingen eruit. U gaat in totaal 1 of 2 keer naar het ziekenhuis.	U smeert de crème thuis zelf op uw huid. • 1 x per dag • 5 dagen per week • Maximaal 6 weken	U smeert de crème thuis zelf op uw huid. • 2 x per dag • 7 dagen per week • Maximaal 4 weken	De verpleegkundige smeert 3 uur voor de behandeling crème op uw huid. Daarna volgt de behandeling met de speciale lamp. U gaat in totaal 2 keer naar het ziekenhuis voor deze behandeling.
Welk effect heeft de behandeling?	Bij 97% van de mensen is het basaalcelcarcinoom weg na 1 operatie (bij 97 van elke 100 mensen). Bij 97% van de mensen is het basaalcelcarcinoom nog steeds weg na 5 jaar. Dat betekent bij 97 van elke 100 mensen.	Bij 80-84% van de mensen is het basaalcelcarcinoom nog steeds weg na 5 jaar. Dat betekent bij 80 tot 84 van elke 100 mensen.	Bij 90% van de mensen is het basaalcelcarcinoom nog steeds weg na 5 jaar. Dat betekent bij 90 van elke 100 mensen.	Bij 97-99% van de mensen is het basaalcelcarcinoom nog steeds weg na 5 jaar. Dat betekent bij 97 tot 99 van elke 100 mensen.
Wanneer wordt onderzocht of het basaalcelcarcinoom helemaal weg is?	Het weggehaalde stukje huid wordt onderzocht onder de microscoop. Binnen 1 tot 2 weken na de operatie vertelt uw arts of het basaalcelcarcinoom helemaal weg is.	Uw arts controleert tussen de 6 en 12 maanden na de behandeling of het basaalcelcarcinoom helemaal weg is.	Uw arts controleert tussen de 6 en 12 maanden na de behandeling of het basaalcelcarcinoom helemaal weg is.	Uw arts controleert tussen de 6 en 12 maanden na de behandeling of het basaalcelcarcinoom helemaal weg is.

Figuur 2. Een pagina uit de keuzehulp voor patiënten met een superficiael basaalcelcarcinoom waarbij patiënten de voor- en nadelen van alle behandelopties kunnen vergelijken.

laag complexe BCC's ook non-invasieve behandelingen overwogen kunnen worden. [2,7] Radiotherapie is relatief contra geïndiceerd bij BCNS-patiënten, vanwege een verhoogd risico op BCC's in het bestraalde gebied. [10] Een extra behandeloptie zijn de hedgehog signaalroute remmers zoals vismodegib en sonidegib, waarvan enkele studies aantoonde dat dit effectieve behandelingen zijn voor patiënten met lokaal uitgebreide en gemetastaseerde BCC's maar ook voor patiënten met multipale BCC's in het kader van BCNS. [7,11,12] Vanwege de vele bijwerkingen zoals haaruitval, misselijkheid, smaakverlies, spierkrampen en gewichtsverlies is deze behandeling geen lange termijn optie. Daarnaast komt een deel van de BCC's weer terug na staken van de therapie. [10] Onlangs publiceerden wij de resultaten van een retrospectieve cohortstudie naar het gebruik van vismodegib in Nederland. [13] Hieruit bleek dat er in Nederland meerdere patiënten met BCNS zijn die al enkele jaren met een aangepast schema worden behandeld, waarbij zij afwisselend enkele maanden wel en niet vismodegib gebruiken. [13] Het onderzoek is belangrijk om bewijs te vergaren voor deze niet vaak toegepaste behandeling bij een zeldzame aandoening. Het onderzoek zal prospectief worden gecontinueerd waarbij ook het gebruik van sonidegib zal worden meegenomen. Vanwege de systemische bijwerkingen leek behandeling met topicale hedgehog signaalroute remmers een voor de hand liggende stap om deze bijwerkingen te minimaliseren en zo langer gebruik van hedgehog signaalroute remmers mogelijk te maken. In het MUMC+ vond onderzoek plaats naar de toepassing van topicale hedgehog signaalroute remmers bij BCNS in het kader van een internationale studie (NCT03703310), maar de daaropvolgende open label extensiestudie werd vroegtijdig beëin-

digd omdat de vereiste studieresultaten niet werden behaald. Naast de dermatologische problematiek zijn bij controle en behandeling van BCNS-patiënten verschillende andere specialisten betrokken. Zo is screening op skeletafwijkingen zoals scoliose, verscheidene oogafwijkingen en cardiale fibromen belangrijk. [10] Ook ovariumfibromen en lymfomesenterische cysten kunnen voorkomen, maar indien asymptomatisch is een behandeling niet nodig. [10] Meer dan 70% van de patiënten ontwikkelt frequent kaakcysten waarvoor operatieve behandeling noodzakelijk is. Screening hiervoor via orthopantogram of MRI wordt aangeraden vanaf de leeftijd van 8 jaar. [10] In patiënten met een *SUFU* mutatie zijn vooral nog geen kaakcysten beschreven, waardoor screening bij deze groep niet noodzakelijk is. [10] Ongeveer 5% van de BCNS-patiënten ontwikkelt een medulloblastoom, vaak voor het 5e levensjaar. In patiënten met een *SUFU* mutatie wordt deze prevalentie tot 20x hoger geschat, waardoor in deze groep frequente screening via MRI wordt aanbevolen. [14, 15] Al deze symptomen en multipelen, telkens opnieuw noodzakelijke behandelingen, maakt dat BCNS een negatieve impact heeft op de kwaliteit van leven. [10] Het aanbieden van psychologische hulp, aan patiënten en hun omgeving, wordt aanbevolen ten tijde van diagnose maar ook gedurende de jaren erna. [10] Wij zijn op het moment daarom ook bezig met onderzoek naar de kwaliteit van leven in de Nederlandse BCNS-populatie.

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. NKR Cijfers: Nederlandse Kankerregistratie, IKNL; 2020 [Beschikbaar van: <https://iknl.nl/nkr-cijfers>].
2. Dutch Society for Dermatology and Venereology (NVDV). Basal cell carcinoma: Dutch guideline. Dutch Society for Dermatology and Venereology (NVDV), Utrecht; 2015.
3. Sinx KAE, van Loo E, Tonk E, Kelleners-Smeets NWJ, Winnepenninckx VJL, Nelemans PJ, et al. Optical coherence tomography for noninvasive diagnosis and subtyping of basal cell carcinoma: a prospective cohort study. *The Journal of investigative dermatology*. 2020. [svp aanvullen]
4. Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol*. 1986;122(10):1124-6.
5. Peterka ES, Lynch FW, Goltz RW. An association between Bowen's disease and internal cancer. *Arch Dermatol*. 1961;84:623-9.
6. van Egmond S, et al. Needs and preferences of patients regarding basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma care: a qualitative focus group study. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):122-9.
7. Peris K, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10-34.
8. van Delft LCJ, et al. Development of a patient decision aid for superficial basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2021;184(4):744-6.
9. O'Connor A. Decisional conflict scale. <http://www.ohri.ca/decisionaid/>, 1993 - updated 2005.
10. Verkouteren BJA, Cosgun B, Reinders M, et al. A guideline for the clinical management of basal cell nevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). *Br J Dermatol*. 2021; accepted.
11. Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):404-12.
12. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2180-8.
13. Verkouteren BJA, Wakkee M, Reyners AKL, et al. Eight years of experience with vismodegib for advanced and multiple basal cell carcinoma patients in the Netherlands: a retrospective cohort study. *Br J Cancer*. 2021;124(7):1199-206.
14. Verkouteren BJA, Cosgun B, Vermeulen RJ, et al. Prevalence of medulloblastoma in basal cell nevus syndrome patients with a *PTCH1* mutation. *Neuro Oncol*. 2021;23(6):1035-6.
15. Evans DG, Oudit D, Smith MJ, Rutkowski D, Allan E, Newman WG, et al. First evidence of genotype-phenotype correlations in Gorlin syndrome. *J Med Genet*. 2017;54(8):530-6.

CORRESPONDENTIEADRES

Klara Mosterd

E-mail: k.mosterd@mumc.nl