

Basaalcelcarcinoom

Dr. N.W.J. Kelleners-Smeets, drs. R.A. Kuin

De richtlijn dateert uit 2008 en is gedeeltelijk herzien in 2014.

In 2002 bracht de NVDV de richtlijn Behandeling van het basaalcelcarcinoom uit. In 2007 is de richtlijn herzien op het onderdeel fotodynamische therapie en werd een multidisciplinaire werkgroep gevormd. In 2014 is de richtlijn wederom *gedeeltelijk* herzien. Wat behandeling van het BCC betreft, is de richtlijn herzien op het onderdeel *superficieel basaalcelcarcinoom* (BCC) en is het hoofdstuk *Systemische therapie*, vismodegib (H10) toegevoegd. Daarbij is het hoofdstuk *Incidentie en prevalentie* (H1) toegevoegd en zijn de hoofdstukken Leidraad tot een keuze voor de behandeling en het hoofdstuk follow-up (H12) geüpdatet.

Een gedeeltelijke aanpassing heeft voordelen in de zin dat het werk en de tijd beperkt is, als nadeel is te noemen dat veranderingen in een onderdeel ook gevolgen kunnen hebben voor overige tekst. Hiermee is zoveel mogelijk rekening gehouden en is terug te vinden op welke basis en datum de evidence in de richtlijn is opgenomen. Voorts zijn door de gedeeltelijke herziening de therapiekeuzetabellen voor primair en recidief BCC tijdelijk verwijderd uit de richtlijn. Bij de volgende herziening zullen de overige hoofdstukken herzien worden en zullen deze tabellen ook opnieuw gemaakt worden.

Inleiding

Het aantal BCC's blijft stijgen en de laatste tien jaar neemt het aantal patiënten met een primair BCC toe met ongeveer 8% per jaar. Concreet betekent dit dat één op de zes Nederlanders een BCC ontwikkelt. Hoewel BCC een lage mortaliteit kent, betekent deze enorme toename van het aantal BCC's een grote druk op de dermatologische zorg.

BCC's kunnen op basis van hun biologisch gedrag worden ingedeeld in BCC's met een 'laag risico' en BCC's met een 'hoog risico' op recidief. Het risico wordt beïnvloed door vier prognostische factoren: het histologische groeitype, de lokalisatie van de tumor, de omvang en het feit of de te behandelen tumor een primair of een recidief BCC betreft (zie tabel 1).

Tabel 1. Risicofactoren van het BCC.

| | Laag risico | Hoog risico |
|------------------------|---|--|
| Histologisch groeitype | Niet-agressief (nodulair, superficieel) | Agressief (sprieterig, micronodulair) |
| Lokalisatie | Romp | H-zone (ogen, oren, lippen, nasolabiale plooi, neus) |
| Omvang | < 2 cm | > 2 cm |
| Eerdere therapie | Primaire tumor | Recidieftumor |

Pathologie (versie 2007)

De diagnose BCC wordt bij klinische verdenking voorafgaand aan de behandeling gesteld door middel van een biopt. Bij patiënten met veel BCC's kan van deze regel worden afgeweken. Histologisch onderzoek heeft niet alleen tot doel het bevestigen of uitsluiten van de diagnose, maar ook het bepalen van de groeiwijze. Bij de chirurgische behandeling wordt histologisch onderzoek gedaan om te bepalen of de snijvlakken tumorvrij zijn. Door de grote ver-

scheidenheid aan plaveiselcellige differentiatie en adnexdifferentiatie die kan optreden in een BCC, zijn er door de jaren heen talrijke histologische subtypen beschreven. Voorbeelden hiervan zijn bijvoorbeeld het heldercellige, het adenoïde, het gepigmenteerde, het cysteuze en het infundibulocysteuze type. Hoewel het voor pathologen zeker belangrijk is deze histologische kenmerken op te merken, vooral met het oog op het maken van de juiste histologische differentiële diagnose, is het gebruik van deze subtypen voor de behandelende artsen vaak eerder verwarrend dan verhelderend. Met het oog op de *groeiwijze* van de tumor (en dus niet op de *differentiatie* die gezien wordt) zijn er vier subtypen van het BCC te onderscheiden:

- Het *nodulaire* BCC, ook wel *solide* of *compact* genoemd. Er zijn grote nesten met duidelijke begrenzing naar het omgevende niet-aangedane weefsel. De stromareactie is vaak beperkt.
- Het *superficiële* BCC, zeer oppervlakkige nesten, vaak multifocaal.
- Het *spruiterige* BCC, kleine strengtjes van basaloïde cellen omgeven door desmoplastisch stroma, de begrenzing naar het omgevende weefsel is vaak onscherp.
- Het *micronodulaire* BCC, groeiend in kleine, fraai afgeronde nesten, elk ongeveer ter grootte van de bulb van een haarfollikel.

Opgemerkt moet worden dat een BCC een combinatie van groeivijzen kan vertonen, de laesie wordt dan benoemd naar de meest ongunstige groeivijze en ook als zodanig behandeld. Zowel van het spruiterige als van het micronodulaire type is bekend dat het gedrag agressiever is dan van een nodulair of superficiael BCC.

In een conclusie van een pathologierapport moeten de volgende items altijd vermeld worden:

- Lokalisatie indien door de clinicus verstrekt, anders vermelden lokalisatie niet aangegeven (H-zone gelaat hoog risico)

- Groeipatroon (nodulair, superfcieel, beide laag risico; infiltratief, micronodulair, beide hoog risico): bij meerdere patronen in elk geval het ongunstigste groeipatroon vermelden
- Indien recidief na eerdere therapie vermelden

Bij excisie eveneens:

- Radicaliteit. Optioneel hierbij de krapste marge (informeert clinicus over potentieel risico op recidief in relatie tot groeitype en diameter)
- Diameter van de laesie (< 2 cm laag risico, > 2 cm hoog risico)

Optioneel:

- Perineurale groei
- Diepte invasie (dermis, subcutis of dieper)

Behandeling

De in tabel 1 genoemde risicofactoren zullen in hoge mate de kans op radicale verwijdering en dus op recidiveren van de tumor beïnvloeden. Op basis van deze risicofactoren kan de behandelaar een weloverwogen keuze maken. In de keuze spelen overigens niet alleen deze risicofactoren een rol, maar zullen ook andere factoren van invloed zijn, zoals het cosmetische eindresultaat, de functionaliteit van het achterblijvend weefsel en individuele factoren (tabel 2). Ten slotte zal ook de mogelijkheid tot histologische controle op de radicaliteit van de behandeling van invloed zijn op de keuze van de therapie. Vooral in geval van een hoogrisico-BCC kan dit wenselijk zijn.

Een overzicht van de verschillende behandelingsmogelijkheden voor het BCC staan opgesomd in tabel 3.

Tabel 2. Factoren die de therapiekeuze beïnvloeden.

| Kans op radicaliteit | |
|---|--------------------------|
| Prognostische factoren | Histologisch groeitype |
| | Lokalisatie |
| | Omvang |
| | Eerdere behandeling |
| Mogelijkheid tot histologisch onderzoek | Controle op radicaliteit |
| Cosmetisch eindresultaat | |
| Functionaliteit | |
| Conditie van de patiënt | Leeftijd |
| | Vitaliteit |
| Medicatie | Anticoagulantia |
| Voorkeur van de patiënt | |

Tabel 3. Behandlingsmodaliteiten voor het BCC.

| Aard interventie | Soort interventie |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| Chirurgische behandeling | Conventionele excisie |
| | Mohs micrografische chirurgie |
| | Curettage en electrocoagulatie |
| Fysische en chemische behandeling | Fotodynamische therapie |
| | Radiotherapie |
| | Cryochirurgie |
| Medicamenteuze behandeling | Topicaal imiquimod |
| | Topicaal 5-fluorouracil |
| | Systemisch vismodegib |

Het is wenselijk om op basis van vergelijkend onderzoek een keuze te kunnen maken in de verschillende behandelingen. Echter, het aantal prospectieve studies waarin behandeltechnieken qua effectiviteit met elkaar zijn vergeleken is beperkt. Hieronder worden de belangrijkste vormen van behandeling kort besproken.

Chirurgische verwijdering door middel van conventionele excisie (versie 2007)

Bij een excisie wordt de tumor scherp verwijderd met vooraf vastgestelde marges. De breedte van deze marges is altijd onderwerp van dispuut geweest. Uit onderzoek blijkt dat voor kleine nodulaire BCC's een excisiemarge van 3 mm in 85% van de gevallen leidt tot volledige verwijdering, en bij een marge van 4 mm in 95% van de gevallen. Sprieterig groeiende BCC's maken het verwijderen met een grotere klinisch tumorvrije marge noodzakelijk; een marge van 3 mm leidt dan nog slechts in 66% tot totale verwijdering. In de praktijk wordt meestal een marge van 3 mm voor het primair nodulair BCC gehanteerd, en 5 mm voor het primair sprieterige BCC.

In de literatuur blijken recidiefpercentages na conventionele chirurgische verwijdering te fluctueren tussen de 4-10% voor het primair BCC, afhankelijk van het histologische groeitype en de gehanteerde marges, en 17% voor het recidief BCC.

Het grote voordeel van chirurgische verwijdering blijft de mogelijkheid tot controle op radicaliteit van de behandeling. De zijranden en de bodem van de verwijderde tumor kunnen histologisch onderzocht worden op eventueel nog aanwezige restanten van het BCC. Belangrijk is wel te beseffen dat met de gebruikelijke methode van histologisch onderzoek na excisie, slechts een heel beperkt deel (0,01%) van de snijvlakken wordt beoordeeld. Uitspraken over radicaliteit zijn daarom weliswaar indicatief, maar nooit absoluut.

Mohs micrografische chirurgie (versie 2007)

De techniek verschilt van de conventionele excisie hierin, dat het BCC scherp wordt verwijderd zonder vooraf vastgestelde marges. Daarentegen wordt direct tijdens de ingreep het materiaal histologisch onderzocht door middel van vriescoupes. Omdat deze

vriescoupes horizontaal zijn georiënteerd (versus de verticale coupes bij een conventionele excisie), wordt in feite 100% van het snijvlak gezien. Bij irradicaliteit wordt per direct een tweede ronde excisie en vriescoupes verricht. Dit proces van aansluitenderonde-excisie en beoordeling gaat net zolang door tot het operatieveld tumorvrij kan worden afgegeven. Hierdoor wordt een volledige histopathologische radicaliteit nagestreefd alvorens aansluitend een reconstructie plaatsvindt.

In de literatuur worden vijfjaarsrecidiefpercentages vermeld van 3-6% voor het primair BCC en 4,8-10% voor het recidief BCC. Daarmee is Mohs micrografische chirurgie (MMC) de behandeling met het laagste percentage aan recidieven in vergelijking tot de andere behandelingen. Nadelen van de techniek zijn de beperkte beschikbaarheid en de arbeidsintensiviteit van de techniek voor behandelaar en patiënt.

Op dit moment is de meerwaarde van MMC boven conventionele excisie niet wetenschappelijk aangetoond. Hoogstens kan worden gesteld dat er aanwijzingen zijn dat MMC een lagere recidiefkans geeft bij de behandeling van een gerecidiveerd BCC. Daar waar evidence ontbreekt, spelen andere factoren (ervaring, patiëntenvoorkeur, kosten, organisatie enzovoort) een belangrijke rol. MMC is een techniek die bij voorkeur in nauwe samenwerking tussen dermatoloog, plastisch chirurg en patholoog wordt uitgevoerd. De plastisch chirurgen willen op dit moment (met het magere bewijs dat er is) geen voorkeur uitspreken. De dermatologen spreken wel een voorkeur uit.

Cryochirurgie (versie 2007)

Bij deze behandeling vindt destructie van de tumor plaats door bevriezing met vloeibare stikstof. De intracellulair gevormde ijskristallen leiden tot necrose van de tumor en het aansluitende weefsel. De applicatie van stikstof vindt meestal plaats met de

spraymethode, al dan niet met een open conus als begrenzing. De techniek is onderhevig aan vele variabelen en dus niet goed te standaardiseren: spray versus contact met wattenstok, aantal vriesdooicycli, duur van de vriesperiode. In de literatuur worden sterk wisselende recidiefpercentages gevonden, oplopend tot 39% na twee jaar follow-up. Geadviseerd wordt dan ook om cryochirurgie slechts toe te passen op kleine superficiële en nodulaire BCC's, cryochirurgie is gecontra-indiceerd bij het sprieterig groeiend BCC en het recidief BCC.

Nadeel van de techniek is de genezing per secundam met kans op de ontwikkeling van hypertrofische littekens en hypopigmentatie. In diverse studies wordt het cosmetische eindresultaat als significant minder fraai beoordeeld ten opzichte van excisie of fotodynamische therapie. Bovendien is met deze techniek geen histologische controle van de behandeling mogelijk.

Fotodynamische therapie

Fotodynamische therapie (PDT) voor de behandeling van het superficiële BCC wordt in steeds meer dermatologische centra toegepast. Als precursor van de fotoactieve stof kan gebruikgemaakt worden van zowel aminolevulinezuur (ALA) als van methylaminolevulaat (MAL). De meeste vergelijkende studies zijn met MAL gedaan. Beide stoffen vormen in metabool actieve cellen een overmaat aan protoporfyrine IX, die in combinatie met zichtbaar licht, reactieve zuurstof vormt. Reactief zuurstof kan direct tumorcellen vernietigen door de inductie van necrose en apoptose, destructie van tumorvasculatuur en een acute immuunrespons.

Superficiële BCC (2014)

(MAL)-PDT heeft een cumulatief behandelingsucces van 73-84%, na één jaar follow-up voor het primair superficiële BCC. Imiquimod

crème en 5-FU crème zijn beide in effectiviteit niet-inferieur aan MAL-PDT voor de behandeling van het superficieel BCC (cumulatief behandelingsucces na één jaar follow-up MAL-PDT 73%, imiquimod crème 83% en 5-FU crème 80%).

Het cosmetisch eindresultaat na behandeling van het primair superficieel BCC met MAL-PDT verschilt niet significant met imiquimod crème of 5-FU crème (goed tot uitstekend eindresultaat bij MAL-PDT 62%, imiquimod crème 61% en 5-FU crème 58%). Het verschilt echter wel significant met excisie (na één jaar follow-up 94% uitstekend tot goed eindresultaat voor MAL-PDT, versus 60% voor excisie).

De behandeling van het superficieel BCC met MAL-PDT is een veilige behandeling en gaat gepaard met pijn (8% van de patiënten gaf een pijnscore van 7-10 (schaal 0-10) tijdens de eerste sessie en 10% tijdens de tweede sessie) en mild tot matig erytheem (41% van de patiënten).

Er zijn aanwijzingen dat de gefractioneerde ALA-PDT-behandeling een betere effectiviteit (cumulatief behandelingsucces 88%) heeft dan de huidige MAL-PDT-behandeling. Verder onderzoek is nodig om dit aan te tonen.

Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling van een superficieel BCC, waarbij er onvoldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, of bij locatie van het superficieel BCC op de onderbenen, heeft behandeling met PDT de voorkeur.

Nodulair BCC (2007)

De effectiviteit van MAL-PDT is minder goed dan die van chirurgie bij de behandeling van BCC met een nodulair groeitype, ondanks dat goede tumordebuling heeft plaatsgevonden. PDT bij BCC's met een nodulair groeitype is cosmetisch superieur aan chirurgische excisie, zowel beoordeeld door patiënten als door de behandelaren.

Lokale medicamenteuze therapie

Imiquimod (2014)

Imiquimod crème is een immuunmodulator dat via het vrijkomen van cytokines een Th1-reactie induceert, waaronder alfa-interferon, gamma-interferon en interleukine 12. Hierdoor wordt een antiviraal en een antitumoraal effect verkregen. Imiquimod crème is commercieel verkrijgbaar in een concentratie van 5%. Het wordt lokaal toegepast eenmaal daags, vijf dagen per week, zes weken lang op het superficiële BCC.

Imiquimod crème heeft een cumulatief behandelingsucces van 83-87% na één jaar follow-up en 85% (doseringschema 1dd, 7x/week) na drie jaar follow-up voor het primair superficieel BCC. Imiquimod crème en 5-FU crème zijn beide in effectiviteit niet-inferieur aan MAL-PDT voor de behandeling van het superficieel BCC (cumulatief behandelingsucces na één jaar follow-up MAL-PDT 73%, imiquimod crème 83 % en 5-FU crème 80%). Conventionele chirurgische excisie is effectiever dan imiquimod crème (doseringschema 1dd, 7x/week) na drie jaar follow-up voor de behandeling van het superficieel BCC (cumulatief behandelingsucces 98% conventionele excisie versus 85% imiquimod crème).

Het cosmetisch eindresultaat na behandeling van het superficieel BCC met imiquimod crème verschilt niet significant met 5-FU crème of MAL-PDT (goed tot uitstekend eindresultaat bij MAL-PDT 62%, imiquimod crème 61% en 5-FU crème 58%). Het verschilt echter wel significant in het voordeel voor imiquimod crème in vergelijking met conventionele excisie bij het superficieel BCC (goed tot uitstekend eindresultaat bij imiquimod crème 67% versus conventionele excisie 33%).

Imiquimod crème is een veilige behandeling voor het primair superficieel BCC met kans op griepachtige verschijnselen (3-4,2%) en lokale huidreacties (matig tot ernstig erytheem het

vaakst (51%) in de laatste behandelweek en daarnaast lokale crustae (36%), jeuk (28%), erosie (26%) en zwelling (19%) in de laatste behandelweek).

Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling, waarbij er voldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, is imiquimod crème een effectieve en veilige behandeling van het superficieel BCC. Het is daarbij belangrijk goede informatie aan de patiënt te verstrekken bij behandeling met imiquimod crème, bij voorkeur met informatieve foto's in de patiëntenfolder.

5-Fluorouracil (5-FU)

Superficieel BCC (2014)

5-FU 5% crème heeft een cumulatief behandelingsucces van 80%, na één jaar follow-up voor het primair superficieel BCC. Imiquimod crème en 5-FU crème zijn beide in effectiviteit niet-inferieur aan MAL-PDT voor de behandeling van het superficieel BCC (cumulatief behandelingsucces na één jaar follow-up MAL-PDT 73%, imiquimod crème 83% en 5-FU crème 80%).

Het cosmetisch eindresultaat na behandeling van het superficieel BCC met 5-FU crème verschilt niet significant met imiquimod crème of MAL-PDT.

5-FU crème is een veilige behandeling voor het primair superficieel BCC met kans op lokale huidreacties (matig tot ernstig erytheem het vaakst (59% in de laatste behandelweek) en daarnaast matige lokale jeuk (35%), erosie (31%), crustae (27%) en zwelling (19%) in de laatste behandelweek).

Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling waarbij er voldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht is 5-FU crème een (kosten)effectieve en veilige behandeling van het superficieel BCC. Daarbij is het belangrijk goede informatie aan de patiënt te verstrekken bij de behandeling met 5-FU crème, bij voorkeur met informatieve foto's in de patiëntenfolder.

Nodulair BCC (2007)

Gezien de lage effectiviteit is 5-FU voor de behandeling van het nodulair BCC in principe ongeschikt.

Systemische medicamenteuze therapie: vismodegib (2014)

Een nieuwe ontwikkeling voor de behandeling van patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC zijn remmers van de hedgehog-sigtaaltransductieroute. Vismodegib is in Nederland geregistreerd voor volwassen patiënten met lokaal uitgebreid BCC dat ongeschikt is voor chirurgie of radiotherapie, of symptomatisch gemetastaseerd BCC. De dosering vismodegib bedraagt eenmaal daags één capsule van 150 mg en wordt in een continue dosering gegeven. In klinische studies werd behandeling met vismodegib voortgezet tot progressie van de ziekte of tot onacceptabele toxiciteit. In eerste studies laat vismodegib een goed resultaat zien bij de behandeling van patiënten met basaalcelnaevussyndroom. Vervolgonderzoek loopt nog.

Met vismodegib zijn complete responspercentages van 11-21% en partiële responspercentages van 22-36% gerapporteerd bij patiënten met een lokaal uitgebreid BCC. Ook zijn er complete responspercentages van 5% en partiële responspercentages van 26-30% gerapporteerd bij patiënten met een gemetastaseerd BCC.

Vismodegib geeft bij nagenoeg alle patiënten behandeling gerelateerde bijwerkingen in de vorm van spierspasmen (64-69%), alopecia (58-63%) en dysgeusie (51-71%).

De werkgroep adviseert om vismodegib aan te bieden als behandeloptie bij volwassen patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC, waarbij ingeschat wordt dat conventionele behandelingen als chirurgie en radiotherapie onvoldoende effectief zijn of op bezwaren stuiten.

Vismodegib dient uitsluitend voorgeschreven te worden na consultatie en bespreking in een multidisciplinair oncologisch team.

Leidraad tot keuze van een behandeling

Er zijn veel factoren (tumor- en patiëntkenmerken) die meewegen in de behandeling van een patiënt met een BCC (zie tabel 1 en 2, blz. 34 en 37). In de versie van de richtlijn uit 2007 stonden twee tabellen (primair BCC en recidief BCC) met daarin aanbevelingen voor therapiekeuze op basis van histologie, omvang en lokalisatie van de tumor, gemeten aan minimale recidiefkans en cosmetisch eindresultaat. Omdat nu slechts een deel van de behandelingen voor een beperkte indicatie werd herzien is de werkgroep van mening dat er op dit moment geen overzichtstabel gemaakt kan worden.

De werkgroep wil benadrukken dat de behandeling van patiënten met een BCC maatwerk blijft. Dit betekent dat er ruimte blijft voor het gefundeerd afwijken van de richtlijn. Daarbij dienen alle artsen, eerste, tweede of derde lijn, die een patiënt behandelen met een BCC kennis te hebben van deze richtlijn en daar ook naar te handelen.

Follow-up

Patiënten met een BCC hebben een verhoogd risico op andere vormen van huidkanker: plaveiselcelcarcinoom en melanoom. Er is geen prospectief gerandomiseerd onderzoek verricht waaruit blijkt dat regelmatig controle van BCC tot minder morbiditeit leidt in geval van recidief of bij een nieuwe tumor. Het is een algemene aanname in de oncologie 'hoe vroeger hoe beter', maar voor BCC's is dat nooit goed onderzocht. In twee studies is zelfs aangetoond dat behoorlijke vertraging tot behandeling (tot twaalf maanden) niet relevant is voor de uitkomst van de beoogde operatie.

Op basis van de geraadpleegde literatuur meent de werkgroep dat het niet nodig is om alle patiënten met een BCC routinematig in een nacontroleschema te houden.

De werkgroep adviseert de volgende patiënten wel te controleren:

- De werkgroep beveelt aan om na een behandeling zonder histologische controle op radicaliteit, ten minste eenmalig te controleren, 6-12 maanden na de behandeling.
- De werkgroep beveelt aan om hoogrisicopatiënten zoals patiënten met basaalcelnaevussyndroom, patiënten die langdurig immunosuppressiva gebruiken en patiënten met een zeer uitgebreide actinisch beschadigde huid, jaarlijks door een dermatoloog te laten controleren. Of zo nodig vaker, afhankelijk van de patiënt en indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht.
- Het is te overwegen om patiënten met een BCC met een hoog risico op een lokaal recidief, zoals grote en agressief groeiende primaire BCC's en recidief BCC's in het gelaat, waarbij een (volgend) recidief een hoge mate van morbiditeit zou kunnen veroorzaken, onder controle te houden. In de meeste gevallen zal jaarlijkse controle voldoende zijn, of zo nodig vaker, afhankelijk van de patiënt en indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht.
- De werkgroep beveelt aan om bij alle patiënten met een BCC minimaal een keer de gehele huid na te kijken en vervolgens te instrueren over zelfonderzoek, om een BCC-informatiefolder mee te geven of te wijzen op de digitale informatiefolder BCC, bij voorkeur die van de website van de NVDV.

Controle houdt in:

- Zorgvuldige inspectie van het litteken
- Controle van de gehele huid
- De patiënt goed informeren over de kans op recidief en vorming van nieuwe tumoren
- De patiënt goed instrueren over zelfonderzoek
- Een BCC-informatiefolder meegeven of wijzen op de digitale informatiefolder BCC, bij voorkeur die van de website van de NVDV
- Adviseren om bij suspecte huidafwijking naar de huisarts of naar de dermatoloog te gaan
- De huisarts regelmatig informeren over de diagnose en de behandeling