

RICHTLIJN

Samenvatting richtlijn basaalcelcarcinoom 2015

S.A.T. Karsch^{1*}, A. Lamberts^{1*}, N.W.J. Kelleners-Smeets²

*gedeeld eerste auteurschap

¹ Arts-onderzoeker en richtlijnmedewerker Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Correspondentieadres:

Aniek Lamberts

E-mail: a.lamberts@nvdv.nl

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is een lokaal invasieve maligne huidtumor met langzame groei. Het is de meest voorkomende vorm van kanker onder blanke Nederlanders.¹ De laatste tien jaar neemt het aantal patiënten met een BCC toe met 8% per jaar, wat betekent dat één op de zes Nederlanders een BCC ontwikkelt.^{2,3}

De oorspronkelijke richtlijn Basaalcelcarcinoom dateert uit 2002. In 2007 werd de richtlijn voor het eerst herzien. In 2014 volgde voor de eerste keer een modulaire herziening van het onderdeel *Behandeling van het superficiael basaalcelcarcinoom* in de hoofdstukken *Photodynamische therapie*, *Imiquimod* en *5-fluorouracil*. Daarnaast werden de hoofdstukken *Leidraad tot keuze voor behandeling* (H11) en *Follow-up* (H12) herzien. De richtlijn kreeg twee nieuwe hoofdstukken: *Vismodegib* (H10) en *Incidentie en prevalentie* (H1).

HERZIENING 2015

De herziening in 2015 kwam tot stand nadat in de commentaarfase van de herziening van 2014 veel opmerkingen kwamen op de hoofdstukken die niet herzien waren. Het gedeeltelijk aanpassen van de richtlijn heeft voordelen in de zin dat het werk en de tijd beperkt is. Een nadeel kan zijn dat veranderingen in een onderdeel ook gevolgen kunnen hebben voor de overige tekst. Hier is zoveel mogelijk rekening mee gehouden. Per hoofdstuk is terug te vinden wanneer de evidence in de richtlijn is opgenomen. De werkgroep heeft in 2015 de volgende hoofdstukken herzien; *Diagnostiek* (H2; voor-

heen *Pathologie*), *Conventionele excisie* (H3), *Mohs micrografische chirurgie* (H4), *Radiotherapie* (H5) en *Leidraad tot keuze van een behandeling* (H11). In deze samenvatting worden enkel de herziene hoofdstukken samengevat.

DIAGNOSTIEK

In 2007 bestond dit hoofdstuk enkel uit een beschrijving over histopathologie. In 2015 werden de alinea's *Klinische diagnostiek* en *Dermatoscopie* toegevoegd.

Met het oog op de groeiwijze van de tumor (en dus niet op de differentiatie die gezien wordt) zijn vier subtypen van het BCC te onderscheiden:

1. Het nodulair BCC (nBCC), in het verleden ook wel compact of solide genoemd. Er zijn grote nesten met duidelijke begrenzing naar het omgevende niet-aangedane weefsel. De stromareactie is vaak beperkt.
2. Het superficiële BCC (sBCC), zeer oppervlakkige nesten, beperkt tot het stratum papillare, vaak multifocaal in contact met de epidermis.
3. Het sprieterige BCC (in Engelstalige literatuur wordt hiervoor ook wel de term morpheaform gebruikt), kleine strengtjes van basaloïde cellen omgeven door desmoplastisch stroma, de begrenzing naar het omgevende weefsel is vaak onscherp.
4. Het micronodulaire basaalcelcarcinoom, groeiend in kleine, fraai afgeronde nesten elk ongeveer ter grootte van de bulb van een haarfollikel.

Een huidstansbiopt geeft in 60,9-80,7% van de gevallen een goed beeld weer van het histologisch subtype van de tumor.^{4,6}

De betrouwbaarheid van de klinische diagnose BCC varieert van 51-85,5%.⁷⁻¹¹ De werkgroep beveelt aan de diagnose BCC in principe vast te stellen door middel van histopathologisch onderzoek. Bij een sterke klinische verdenking op een BCC, gelokaliseerd op een laagrisicolocatie (tabel 1) of bij patiënten met talrijke BCC's, kan men hiervan afwijken.

De rol van dermatoscopie in de diagnostiek naar non-melanoma huidkanker groeit. De criteria voor dermatoscopie bij BCC zijn vertakkende vaatjes, lesteengrijze, ovoïde structuren of globules, ulceratie, esdoornachtige gebieden, spaakwielstructuur. Dermatoscopie geeft een sensitiviteit van 95-97%, een specificiteit van 87-96% en een positief voorspellende waarde van 88-96% voor de diagnose BCC.¹² Maar net als voor de klinische diagnostiek geldt dat dermatoscopie de histopathologische diagnostiek vooralsnog nog niet kan vervangen.

CONVENTIONELE EXCISIE

Conventionele excisie (CE) is een excisie met vooraf bepaalde marges en routinepathologie. Na excisie wordt histologisch onderzoek gedaan om te bepalen of de snijvlakken tumorvrij zijn. Hierbij dienen zowel centrale doorsnijdingen als de puntjes van de excisie histologisch te worden beoordeeld. Bij CE wordt een selectie van de snijranden beoordeeld daar waar bij Mohs micrografische chirurgie (MMC) de snijranden volledig worden beoordeeld.

De effectiviteit van een behandeling wordt beoordeeld aan de hand van het recidiefpercentage. Bij de search werden 7 gerandomiseerde studies (10 publicaties) gevonden. Dit waren op 1 na, studies die CE van primaire laagrisico-BCC's vergeleken met ALA-PDT, MAL-PDT, imiquimod, curettage en cryochirurgie. Het recidiefpercentage na 3 tot 10 jaar varieert van 2-17% (tabel 2).¹³⁻²³ CE is effectiever dan PDT, imiquimod-crème en elektrodesiccatie, en cryochirurgie. Er is één gerandomiseerde studie die CE van primaire BCC's (n = 204) vergeleek met MMC (n = 204) voor hoogrisico-BCC's in het gelaat.^{14,20} De 10 jaar follow-up data was beschikbaar van slechts 38,6% van de geïncludeerde patiënten. De recidiefpercentages na 10 jaar waren 12,2% in de groep met CE en 4,4% in de groep na MMC (p = 0,100).¹⁴

In de gevonden studies werd ook gekeken naar de kans op een radicale excisie met een vooraf vastgestelde marge. Radicaliteitspercentages na CE met een klinische marge van 3-4 mm van laagrisico-BCC's varieerden van 93,6%-97,7% (tabel 2).^{13-15,17-23} Bij CE met een klinische marge van 3 mm van een primair hoogrisico-BCC in het gelaat, blijkt 18% irradicaal verwijderd te zijn.²⁰ Bij een recidief BCC is zelfs 30% irradicaal verwijderd. De werkgroep adviseert bij CE een klinische marge van 3-4 mm aan te houden bij een laagrisico-sBCC of laagrisico-nBCC. Bij een hoogrisico-BCC beveelt de werkgroep een minimale klinische marge aan van 5 mm.

MOHS MICROGRAFISCHE CHIRURGIE

Bij MMC wordt van een uitgesneden preparaat het gehele snijvlak peroperatief (door middel van horizontale vriescoupes) onderzocht. Door het combineren van lokalisatie van tumor in het histologisch preparaat met cartografie van het defect bij de patiënt, spreekt men van micrografische chirurgie. Met

de peroperatief verkregen vriescoupes wordt bijna 100% van het snijvlak histologisch onderzocht, waarbij volledige radicaliteit nagestreefd wordt. Hiermee kan krap worden geopereerd en direct aansluitend een reconstructie plaatsvinden.

Er zijn twee cohortstudies en één gerandomiseerde studie gevonden die MMC vergelijkt met CE. Uit deze studies blijkt dat MMC een effectieve behandeling is voor primair hoogrisico-BCC's (recidiefpercentages van 1,4-3,1% in vijf jaar) en recidief BCC's (recidiefpercentages van 2,4-4,0% in vijf jaar) in het gelaat.^{16,20,24} Ook op lange termijn (na 10 jaar) bleken minder recidieven voor te komen bij MMC in vergelijking met CE (4,4% vs 12,2% bij primair BCC; 3,9% vs 13,5% bij recidief BCC).¹⁴ Slechts één studie vergeleek het cosmetisch resultaat van MMC met CE en vond geen verschil.²⁵ Zoals te verwachten, bleek de defectgrootte de belangrijkste prognostische factor voor het cosmetisch resultaat.

De kosten van MMC zijn hoger in vergelijking met andere behandelingen.²⁶⁻²⁸ Dit verschil wordt met name veroorzaakt door de hogere personele kosten als gevolg van de langere duur van de ingreep. Uit een kosteneffectiviteitsberekening van Mosterd et al. blijkt na vijf jaar follow-up dat MMC kosteneffectief is in de behandeling van het recidief BCC in het gelaat.²⁰

MMC is een meer tijdrovende en arbeidsintensievere behandeling in vergelijking met CE. De werkgroep beveelt aan om MMC te reserveren voor de behandeling van hoogrisico-BCC's in het gelaat of voor BCC's in lastig te reconstrueren esthetische subunits. MMC valt als behandeling te overwegen voor de indicaties in tabel 3.

RADIOTHERAPIE

Huidtumoren kunnen ook worden behandeld met radiotherapie. Met name elektronenstraling (4-20 MeV) en orthovoltagestraling (80-250 kV) worden gebruikt. Bij grotere en diep infiltrerende tumoren kan interstitiële radiotherapie (brachytherapie) en fotonenstraling (4-10 MV) worden ingezet.

De literatuurs search resulteerde in twee gerandomiseerde studies uit 1986 en 1997.^{29,30} Omdat deze literatuur oud en achterhaald is en er verder geen prospectief onderzoek voor handen is, wordt in deze richtlijn gebruikgemaakt van tien retrospectieve studies (vanaf 2000). Behandeling met orthovolt- en elektronenbestraling levert een tweejaarsrecidiefpercentage op van 0-7% en een vijfjaarsrecidiefpercentage van 4,2-26,7%.³¹⁻³⁸ Het cosmetisch resultaat van brachytherapie ten opzichte van CE werd door artsen als goed omschreven bij 97% na excisie en bij 40% na radiotherapie. Patiënten beoordeelden het resultaat als goed in 87% na excisie en 69% na radiotherapie.³⁹ Retrospectieve studies over orthovolt- en elektronen-therapie toonden een voldoende tot goed cosmetisch resultaat bij 83-95% beoordeeld door artsen.^{35,37,40}

Tabel 1. Prognostische factoren.

	'laag risico'	'hoog risico'
Histologisch groeitype	niet agressief (nodulair, superficiael)	agressief (sprieterig, micronodulair)
Lokalisatie	Romp	H-zone (ogen, oren, lippen, nasolabiale plooi, neus)
Grootte	< 2 cm	≥ 2 cm
Eerdere therapie	primaire tumor	recidief tumor

Tabel 2. Overzicht van studies naar marges bij conventionele excisie van primair BCC.

Studie	Excisie vs	Marges	Radicaliteits-percentages in de excisiegroep	Recidief-percentages in de excisiegroep
Bath-Hextall (2014) ¹³	Imiquimod	4 mm voor sBCC en nBCC op laagrisico lokalisaties	n.b.*	2,0%
Roozeboom (2013) ¹⁵	ALA-PDT	3 mm voor nBCC	97,7%	2,3%
Cosgarea (2012) ²¹	ALA-PDT	3 mm voor sBCC en nBCC	n.b.	sBCC en nBCC 4,3%
Szeimies (2008) ²²	MAL-PDT	3 mm voor sBCC (geëxcludeerd neus, nasolabiaal, orbitaal), tumorgrootte 8-20mm	93,6%	0%
Mosterd (2008a) ¹⁷	ALA-PDT	3 mm bij nBCC (tumorgrootte max 20mm, 51% gelaat)	97,7%	2,3%
Mosterd (2008b) ²⁰	Mohs micrografische chirurgie	3 mm (primair hoog-risico BCC's en recidief BCC in het gelaat)	Primair BCC 82% Recidief BCC 70%	Primair BCC 4,1% Recidief BCC 12,1%
Kuijpers (2007) ¹⁸	Curettag + cryochirurgie	3 mm sBCC en nBCC (tumorgrootte max 20mm, hoofd-hals)	93,9%	8,4%
Rhodes (2004) ²³	MAL-PDT	5 mm nBCC	n.b.	4,0%
Rhodes (2007) ¹⁹	MAL-PDT	5 mm nBCC	96%	4,0%
van Loo (2014) ¹⁴	Mohs micrografische chirurgie	3 mm (primair BCC en recidief BCC)	n.b	Primair BCC 12,2% Recidief BCC 13,5%

n.b.: niet beschreven.

Tabel 3. Indicaties voor MMC.

Primair BCC in de H-zone > 10 mm;
Primair BCC op oogleden en ala nasi/ neuspunt > 5 mm
Primair BCC in het gelaat buiten de H-zone > 10 mm van een agressief groeitype of >15 mm met een nodulair groeitype
Recidief BCC in het gelaat
Irradicaal geëxcideerd BCC in het gelaat

Tabel 3 is tot stand gekomen op basis van evidence (Smeets 2004, Mosterd 2008 en van Loo 2014) en expert opinion.

Radiotherapie is een effectieve behandeling voor een BCC indien een chirurgische behandeling op bezwaren stuit. Behandeling met radiotherapie is tijdrovend. De patiënt dient veelal vier á vijf keer

per week gedurende twee tot vijf weken naar het instituut te komen. Daarnaast is radiotherapie een relatief dure behandeling.²⁸

LEIDRAAD TOT KEUZE VAN EEN BEHANDELING

In dit hoofdstuk geeft de werkgroep aan dat er verschillende factoren meespelen in de behandeling van een patiënt met een BCC. Zo zijn er de risico-factoren zoals weergegeven in tabel 1. Daarnaast zijn er ook patiëntkenmerken die de keuze voor een behandeling bepalen.⁴¹ De versie van de richtlijn in 2007 bevatte een tabel met 'plussen' en 'minnen' per behandeling, rekening houdend met diverse tumorkenmerken. De werkgroep is van mening dat zo'n tabel de individuele patiënt geen recht doet. De behandeling van patiënten met een BCC blijft maatwerk en er dient ruimte te blijven voor gefundeerd afwijken van deze richtlijn.

LITERATUUR

- Holterhues C, Vries E de, Louwman MW, Koljenovic S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol* 2010;130:1807-12.
- Vries E de, Nijsten T, Louwman MW, Coebergh JW. Skin cancer epidemic in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A768.
- Flohil SC, Vries E de, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011;91:24-30.
- Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:894-8.
- Russell EB, Carrington PR, Smoller BR. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:69-71.
- Wolberink EA, Pasch MC, Zeiler M, Erp PE van, Gerritsen MJ. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:985-9.
- Moffatt CR, Green AC, Whiteman DC. Diagnostic accuracy in skin cancer clinics: the Australian experience. *Int J Dermatol* 2006;45:656-60.
- Ek EW, Giorlando F, Su SY, Dieu T. Clinical diagnosis of skin tumours: how good are we? *ANZ J Surg* 2005;75:415-20.
- Har-Shai Y, Hai N, Taran A, et al. Sensitivity and positive predictive values of presurgical clinical diagnosis of excised benign and malignant skin tumors: a prospective study of 835 lesions in 778 patients. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1982-9.
- Schwartzberg JB, Elgart GW, Romanelli P, Fangchao M, Federman DG, Kirsner RS. Accuracy and predictors of basal cell carcinoma diagnosis. *Dermatol Surg* 2005;31:534-7.
- Ahnlied I, Bjellerup M. Accuracy of clinical skin tumour diagnosis in a dermatological setting. *Acta Derm Venereol* 2013;93:305-8.
- Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:67-75.
- Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:96-105.
- Loo E van, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014;50:3011-20.
- Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:280-7.
- Chren MM, Torres JS, Stuart SE, Bertenthal D, Labrador RJ, Boscardin WJ. Recurrence after treatment of non-melanoma skin cancer: a prospective cohort study. *Arch Dermatol* 2011;147:540-6.
- Mosterd K, Thissen MR, Nelemans P, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;159:864-70.
- Kuijpers DI, Thissen MR, Berretty PJ, Ideler FH, Nelemans PJ, Neumann MH. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007;33:579-87.
- Rhodes LE, Rie MA de, Leifsdottir R, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007;143:1131-6.
- Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol* 2008;9:1149-56.
- Cosgarea R, Susan M, Crisan M, Senila S. Photodynamic therapy using topical 5-aminolevulinic acid vs. surgery for basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:980-4.
- Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, et al. Excilight Study Group. A clinical study comparing methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1302-11.
- Rhodes LE, Rie M de, Enström Y, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004;140:17-23.
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:452-7.
- Smeets N, Krekels G, Ostertag J, et al. Surgical excision versus Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: a prospective randomized trial. *Lancet* 2004;364:1766-72.
- Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, et al. Cost-effectiveness of Mohs Micrographic Surgery vs Surgical Excision for Basal Cell Carcinoma of the Face. *Arch Dermatol* 2006;142:187-94.
- Wilson LS, Pregoner M, Basu R, et al. Fee comparisons of treatments for nonmelanoma skin cancer in a private practice academic setting. *Dermatol Surg* 2012;38:570-84.
- Rogers HW, Coldiron BM. A relative value unit-based cost comparison of treatment modalities for nonmelanoma skin cancer: effect of the loss of the Mohs multiple surgery reduction exemption. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:96-103.
- Avril MF, Aupein A, Margulis A, Gerbaulet A, Duveillard P, Benhamou E, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76:100-6.

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