

# NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen

NHG-werkgroep Verdachte huidafwijkingen

## Kernboodschappen

- Maak volgens een stappenplan onderscheid tussen benigne en (pre)maligne huidafwijkingen. Hierbij bepalen kleur en oppervlak tot welke groep differentiaaldiagnoses de afwijking behoort. Verifieer de diagnose bij een diagnose à vue.
- Verwijs naar de dermatoloog bij een (sterk vermoeden van een) hoogrisico basaalcelcarcinoom, hoogrisico ziekte van Bowen, plaveiselcelcarcinoom, kerato-acanthoom of melanoom.
- Maak in samenspraak met patiënten met een (vermoeden van een) actinische keratose of een basaalcelcarcinoom of de ziekte van Bowen, beide zonder hoogrisicokenmerken, de keuze tussen zelf behandelen of verwijzen.
- Verricht voorafgaand aan behandeling in de huisartsenpraktijk histopathologisch onderzoek, omdat de histopathologische diagnose bepalend is voor het beleid. Bij een sterk vermoeden van een actinische keratose of een atypische naevus volstaat een klinische diagnose.
- Histopathologisch onderzoek vindt plaats in de vorm van een stansbiopt; bij verdachte moedervlekken is ter uitsluiting van een melanoom een diagnostische excisie geïndiceerd.
- Inspecteer voorafgaand aan histopathologisch onderzoek en/of behandeling de volledige huid, omdat het bestaan van meerdere verdachte huidafwijkingen een reden kan zijn voor verwijzing naar de dermatoloog.
- Geef patiënten die in de huisartsenpraktijk worden behandeld instructie voor periodiek zelfonderzoek van de huid, met als doel recidieven en nieuwe uitingen van huidkanker tijdig te signaleren.

## INLEIDING

De NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen geeft aanbevelingen voor de diagnostiek en behandeling van de meestvoorkomende vormen van huidkanker: het basaalcelcarcinoom, het plaveiselcelcarcinoom en het melanoom. Daarnaast besteedt deze standaard aandacht aan de diagnostiek en behandeling van premaligne huidafwijkingen, zoals actinische keratose en de ziekte van Bowen. Het plaveiselcelcarcinoom van de penis en vulva vallen buiten het bestek van deze standaard (zie hiervoor de NHG-Standaard Lichen sclerosus).

Aanleiding voor het ontwikkelen van deze standaard was dat huisartsen steeds vaker worden geconfronteerd met vragen over mogelijk (pre)maligne huidafwijkingen. Dit is te verklaren door de oplopende incidentie van huidkanker en de toenemende publieke aandacht hiervoor. De incidentie stijgt door een toename van de cumulatieve blootstelling aan de zon en zonnebanken in combinatie met een toegenomen levensverwachting. Tijdige herkenning en adequate behandeling zijn voor alle vormen van huidkanker van belang en de huisarts speelt hierbij een belangrijke rol.<sup>1</sup>

De standaard biedt een stappenplan om bij verdachte huidafwijkingen onderscheid te maken tussen benigne en (pre)maligne aandoeningen. Benigne huidafwijkingen presenteren zich vaak typischer en eenduidiger dan (pre)maligne huidafwijkingen. Voor het maken van onderscheid kan het dus helpen om benigne huidafwijkingen beter te herkennen. Daarom bevat de standaard kenmerken en afbeeldingen van relevante benigne huidafwijkingen. Wanneer de huisarts de diagnose à vue herkent, biedt de standaard handvatten om de diagnose te verifiëren aan de hand van de morfologische kenmerken en afbeeldingen. Bij een vermoeden van een (pre)maligne huidafwijking wordt aanvullend onderzoek verricht en/of verwezen. Bij klinisch zeker benigne aandoeningen is aanvullend onderzoek niet nodig en volstaat meestal geruststelling.

De in deze standaard besproken (pre)maligne huidafwijkingen komen veel minder vaak voor bij mensen met donkere huidtypen en daarom richt deze standaard zich, vooral met betrekking tot de diagnostiek, primair op patiënten met lichtere huidtypes. Wel bevat de standaard achtergronden over huidkanker bij mensen met donkere huidtypen.

### Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

### Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

### Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kan de huisarts delegeren aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin is vastgelegd in welke situaties zij de huisarts moeten raadplegen en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Evenmin bevatten standaarden gedetailleerde aanwijzingen over de beoordeling van het spoedeisende karakter van een hulpvraag als de patiënt zich telefonisch meldt bij de triagist tijdens avond-, nacht- en weekenddiensten of bij de praktijkassistente tijdens praktijkuren. Gedetailleerde informatie hierover is te vinden in de NHG-TriageWijzer. Ook bij telefonische spoedbeoordeling geldt dat de huisarts verantwoordelijk blijft en moet toezien op de kwaliteit.

NHG-werkgroep Verdachte huidafwijkingen. NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen. Huisarts Wet 2017;60(6):276-90.

De werkgroep bestond uit (alfabetische volgorde): Baaten GGG, Buis PAJ, Damen Z, De Haas ERM, Van der Heide WK, Opstelten W, Smeink P en De Vijlder HC.

Deze standaard is ontwikkeld in samenwerking met en sluit aan op richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en het IKNL.<sup>2</sup>

## ACHTERGROND

### Begrippen

- Verdachte huidafwijking: huidafwijking waarbij volgens de huisarts sprake zou kunnen zijn van een premaligne of maligne huidafwijking.
- Premaligne huidafwijkingen: huidafwijkingen waarvan wordt verondersteld dat zij een verhoogd risico hebben op maligne ontaarding, en dus een ander beleid vergen dan benigne huidafwijkingen. Hieronder vallen actinische keratose, ziekte van Bowen, lentigo maligna en de atypische/dysplastische naevus.
- Maligne huidafwijkingen: basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom (inclusief het kerato-acanthoom) en melanoom.<sup>3</sup>
- Moedervlek/naevus: in deze standaard wordt een melanocytair naevus (naevus naevocellularis) bedoeld, dus een goedaardige huidafwijking opgebouwd uit pigmentcellen (melanocyten).
- Huidkleurig: zelfde kleur als de huid van de patiënt.
- Niet-huidkleurig: donkerder dan de huid van de patiënt, of andere kleur, zoals blauw of rood. Bij het bepalen van de kleur wordt roodheid door erytheem (dat berust op lokale vaatverwijding, en dus bij druk verdwijnt) buiten beschouwing gelaten.

### Epidemiologie algemeen

Huidkanker is de meestvoorkomende vorm van kanker in Nederland. In het algemeen komt huidkanker het meest voor bij oudere patiënten, maar de incidentie neemt in alle leeftijdsgroepen toe.

Het aantal volwassen patiënten dat de huisarts consulteerde met een vraag over een (voor de patiënt) verdachte huidafwijking steeg van 61 per 1000 in 2000 naar 94 per 1000 in 2010. Het aandeel van huidkanker in deze consulten is gestegen van 1 op de 18 in 2000

naar 1 op de 10 in 2010. In 2013 werd in de huisartsenpraktijk 3,7 keer per 1000 patiëntjaren (alle leeftijden) de diagnose maligniteit huid/subcutis (ICPC S77) gesteld.<sup>4</sup>

### Etiologie/pathofysiologie algemeen

De belangrijkste etiologische factor bij (pre)maligne huidafwijkingen is overmatige blootstelling aan uv-licht, waardoor het DNA van de huid irreversibel beschadigd raakt. Zowel uv-A- als uv-B-straling is hiervoor verantwoordelijk.<sup>5</sup> Een licht huidtype predisponeert voor beschadiging door zonlicht en voor het krijgen van huidkanker.<sup>6</sup> Patiënten met actinische keratose en patiënten die ooit een basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom hebben gehad, hebben een verhoogd risico op alle vormen van huidkanker.<sup>7</sup> Patiënten met pigmentstoornissen, zoals albinisme (maar niet vitiligo), en patiënten met afwijkingen in het DNA-herstelmechanisme van de huid, zoals xeroderma pigmentosum, hebben vooral een verhoogd risico op basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom. Hetzelfde geldt voor patiënten met een gestoorde immuniteit, al dan niet door het gebruik van immunosuppressieve medicatie, zoals na orgaantransplantatie.<sup>8</sup>

### Actinische keratose

Actinische keratose is een huidaandoening met verstoorde verhoorning die zich soms ontwikkelt tot een plaveiselcelcarcinoom. Ruim een derde van de Nederlandse bevolking ouder dan 50 jaar heeft actinische keratose. Ongeveer de helft heeft meer dan drie laesies.<sup>9</sup> Actinische keratose kan spontaan in regressie gaan, maar recidiveert vaak. Het risico dat actinische keratose zich ontwikkelt tot een plaveiselcelcarcinoom is niet goed bekend en waarschijnlijk per laesie klein; minder dan 1% per jaar. Het cumulatieve risico kan bij meerdere laesies die jaren bestaan bij een patiënt echter aanzienlijk zijn.<sup>10</sup>

### Basaalcelcarcinoom

Het basaalcelcarcinoom ontstaat in keratinocyten van de epidermis. Er worden vier histologische groeitypes onderscheiden: nodulair, superficiaal,

sprieterig en micronodulair. Het basaalcelcarcinoom is de meestvoorkomende vorm van huidkanker en de incidentie ervan is de afgelopen decennia van alle vormen het sterkst toegenomen. De voor leeftijdsopbouw gestandaardiseerde incidentie is sinds 1973 bijna verviervoudigd naar 1,4 per 1000 personen per jaar in 2015. Naar schatting krijgt een op de vijf Nederlanders in zijn leven een of meerdere basaalcelcarcinomen. De gemiddelde leeftijd waarop patiënten een eerste basaalcelcarcinoom krijgen is 65 jaar. Het kan voorkomen op iedere leeftijd, maar vooral vanaf het dertigste levensjaar neemt de incidentie ervan toe. Er zijn geen belangrijke verschillen in incidentie tussen mannen en vrouwen.<sup>9</sup> Een half jaar na een eerste basaalcelcarcinoom wordt bij een op de tien patiënten een tweede basaalcelcarcinoom aangetroffen. Het cumulatieve vijfjaarsrisico op een tweede basaalcelcarcinoom is 30 tot 40%. Het risico op andere vormen van huidkanker is ongeveer met een factor drie verhoogd.<sup>7</sup>

Het basaalcelcarcinoom metastaseert vrijwel nooit (naar schatting bij 0,03% van de patiënten), maar kan door zijn invasieve groei grote lokale destructie van aangrenzende weefsels veroorzaken. Het risico op recidieven wordt bepaald door prognostische factoren; onder andere het histologische groeitype en de lokalisatie van het basaalcelcarcinoom [tabel 1]. Lokalisatie in de H-zone [afbeelding 1] geeft een verhoogd risico op infiltratieve groei vanwege de daar aanwezige embryonale spleetlijnen. In aanwezigheid van een of meer hoogrisicokenmerken moet een basaalcelcarcinoom agressiever behandeld worden dan zonder aanwezigheid hiervan. Zonder deze factoren is sprake van een laag (bij lokalisatie op de romp) of gemiddeld (overige lokalisaties) risico op recidieven.<sup>11</sup>

### Ziekte van Bowen

De ziekte van Bowen is de in situ vorm van het plaveiselcelcarcinoom. De prevalentie is niet bekend.<sup>9</sup> Over het natuurlijk beloop en het risico op maligne ontaarding van de ziekte van Bowen tot een plaveiselcelcarcinoom is ook weinig

bekend.<sup>10</sup> Men vermoedt dat de ziekte van Bowen  $\geq 2$  cm of een recidief een hoger risico geven op maligne ontaarding en daarom worden ze beschouwd als hoogrisicofactoren voor de ziekte van Bowen.<sup>11</sup>

#### Plaveiselcelcarcinoom

Net als het basaalcelcarcinoom ontstaat het plaveiselcelcarcinoom in de keratinocyten van de epidermis. De incidentie van het plaveiselcelcarcinoom is de laatste 25 jaar verdubbeld naar 0,32 per 1000 patiënten per jaar in 2015. Voor mannen is de incidentie verdubbeld tot 0,40 per 1000 mannen per jaar; voor vrouwen is de incidentie verviervoudigd tot 0,25 per 1000 vrouwen per jaar. De gemiddelde leeftijd waarop patiënten een eerste plaveiselcelcarcinoom krijgen is 74 jaar. Het plaveiselcelcarcinoom komt vrijwel nooit voor bij patiënten jonger dan 45 jaar.<sup>9</sup> Een plaveiselcelcarcinoom kan zich ontwikkelen in een actinische keratose of de ziekte van Bowen, maar kan ook de novo ontstaan. Het risico op een plaveiselcelcarcinoom stijgt door blootstelling aan ioniserende straling, arsenicum, na PUVA-behandeling, in chronische wonden, littekens, brandwonden, ulcera of fistels en bij HPV-infectie.<sup>12</sup> Ook roken verhoogt het risico op een plaveiselcelcarcinoom.<sup>13</sup>

Na een plaveiselcelcarcinoom is het cumulatieve vijfjaarsrisico op een tweede plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom ongeveer 35 tot 40%.<sup>7</sup>

De prognose van het plaveiselcelcarcinoom hangt af van het stadium van de tumor. Dit wordt onder andere bepaald door de grootte en dikte van de tumor, eventuele doorgroei in omlig-

**Tabel 1** Basaalcelcarcinoom: kenmerken die gepaard gaan met een verhoogd risico op recidieven

Lokalisatie	H-zone: ogen, oren, lippen, neus, nasolabiale plooi [afbeelding 1]
Grootte	$\geq 2$ cm
Eerdere therapie	recidieftumor (op dezelfde plaats)
Histologisch groeitype	sprieterig, micronodulair

gende weefsels en eventuele metastasering (naar regionale lymfklieren en op afstand).<sup>14</sup> Gemiddeld treedt metastasering van een plaveiselcelcarcinoom op bij ongeveer 2% van de patiënten, gemiddeld twee jaar na de initiële behandeling. Meestal gaat het daarbij om metastasering naar regionale lymfklieren. De tienjaarsoverleving is 91%.<sup>15</sup>

#### Kerato-acanthoom

Het kerato-acanthoom is een huidtumor met centrale hoornprop, die moeilijk te onderscheiden is van een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom. Daarom wordt het qua diagnostiek, verwijzing en follow-up beschouwd als een plaveiselcelcarcinoom.<sup>16</sup>

#### Cornu cutaneum

Het cornu cutaneum is een hoornpilaar die zich kan ontwikkelen in een actinische keratose of plaveiselcelcarcinoom, maar ook in een verruca seborrhoeica of seborroïsch eczeem. De huisarts beoordeelt wat de onderliggende huidafwijking is en bepaalt op basis daarvan het verdere beleid.

#### Atypische/dysplastische naevus

De atypische naevus wordt, hoewel benigne, gezien als marker van een verhoogd melanoomrisico en is daarom in deze standaard ingedeeld onder de premaligne afwijkingen.<sup>17</sup> Aangetoond is dat de aanwezigheid van vijf of meer atypische naevi het risico op een melanoom met een factor zes doet toenemen.<sup>18</sup> Het risico dat uit een atypische naevus een melanoom ontstaat, is onbekend, maar wordt geacht dermate laag te zijn dat preventieve excisie van atypische naevi niet wordt aanbevolen. De meeste melanomen lijken de novo te ontstaan.

De diagnose atypische naevus wordt klinisch gesteld (zie *Diagnostiek*).

Als bij histopathologisch onderzoek van een naevus atypie (dysplasie) vast-

gesteld wordt, spreekt men van een dysplastische naevus.

#### Lentigo maligna

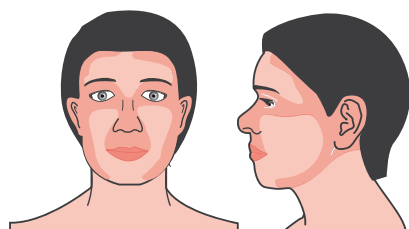
De lentigo maligna is de meestvoorkomende vorm van het in situ melanoom. In 2013 was de incidentie 0,38 per 1000 patiënten per jaar. De mediane leeftijd waarop de diagnose werd gesteld, was 71 jaar.<sup>9</sup> Het cumulatieve tienjaarsrisico voor patiënten met een lentigo maligna op een (lentigo maligna) melanoom is 1,0% voor mannen en 1,6% voor vrouwen.<sup>10</sup>

#### Melanoom

Het melanoom ontstaat in pigmentcellen (melanocyten) van de huid. Er wordt onderscheid gemaakt tussen superficiael spreidende, nodulaire, lentigo maligna en acrolentigineuze melanomen. De incidentie is in Nederland de laatste 25 jaar ruim verdubbeld naar 0,29 per 1000 personen per jaar in 2015. Het melanoom kan op iedere leeftijd voorkomen, maar vanaf het dertigste levensjaar neemt de incidentie ervan toe. Tot de leeftijd van 60 jaar komen melanomen aanzienlijk vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Boven de 60 jaar is de incidentie bij mannen hoger.<sup>9</sup> Patiënten uit families met het familiair melanoom of het 'familiaal atypical multiple mole melanoma syndrome' (FAMMM-syndroom) (voorheen bekend als het dysplastisch naevussyndroom) hebben ten gevolge van genmutaties een sterk verhoogd risico op een melanoom (het lifetime-risico loopt op tot 70%). In deze families is ook de incidentie van pancreastumoren verhoogd. Ook de aanwezigheid van congenitale naevi groter dan 20 cm doorsnede (op volwassen leeftijd), honderd of meer moedervlekken en vijf of meer atypische naevi vormen een risicofactor voor het krijgen van een melanoom.<sup>18</sup>

De prognose van het melanoom hangt af van het stadium van de tumor.

**Afbeelding 1** De H-zone



Dit wordt onder andere bepaald door de dikte van de tumor (Breslowdikte), mitoseactiviteit en het bestaan van ulceratie of metastasering.<sup>19</sup> Gemiddeld is de tienjaarsoverleving na een melanoom 83%. Een melanoom met Breslowdikte  $\leq$  1 mm leidt gemiddeld niet tot een verminderde vijfjaarsoverleving. De prognose van een melanoom is, bij gelijke Breslowdikte, voor vrouwen jonger dan 60 jaar beter dan bij mannen, daarna voor beide geslachten gelijk.<sup>20</sup>

#### Patiënten met een donkere huidskleur

Bij personen met een donkere huidskleur in Nederland is de incidentie van huidkanker niet bekend. Aangenomen wordt dat naarmate het huidtype donkerder is, huidkanker zeldzamer is.

Blootstelling aan zonlicht speelt bij deze patiënten waarschijnlijk een kleinere rol, aangezien huidkanker bij hen vaker op niet aan zon blootgestelde huiddelen voorkomt, zoals onder de voetzolen, op bovenbenen en bij de anus. Basaalcelcarcinomen zijn bij patiënten met een donkere huidskleur in de helft van de gevallen gepigmenteerd tegenover 5% bij patiënten met een lichte huidskleur. Andere verschillen met patiënten met een lichte huidskleur zijn dat plaveiselcelcarcinomen relatief vaker voorkomen dan basaalcelcarcinomen, en dat het merendeel van de melanomen van het acrolentigineuze type is. De prognose voor het plaveiselcelcarcinoom en het melanoom is bij patiënten met een donkere huidskleur minder gunstig dan bij patiënten met een lichtere huidskleur. Dit komt waarschijnlijk doordat zowel artsen als patiënten zich minder bewust zijn van het risico op maligne huidafwijkingen en zij daardoor deze huidafwijkingen in een later stadium herkennen.<sup>21</sup>

#### RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

De diagnostiek staat samengevat in [stroomschema 1].

#### Anamnese

Vraag naar:

- de duur van het bestaan van de huidafwijking; eventuele veranderingen sinds het ontstaan (groei, vorm, kleur);

- klachten, zoals jeuk, pijn en bloeden.

Besteed bij zowel de anamnese als het lichamenlijk onderzoek aandacht aan het inschatten van het risico van de patiënt op huidkanker [kader 1].

#### Lichamenlijk onderzoek

##### Stap 1

Bepaal aan de hand van de kleur en het oppervlak tot welke groep differentiaaldiagnoses de huidafwijking behoort:<sup>22</sup>

- huidkleurige afwijking met een glad oppervlak: zie bijlage [tabel 2]; met keratotisch/schilferend oppervlak: zie bijlage [tabel 3];
- niet-huidkleurige afwijking met een glad oppervlak: zie bijlage [tabel 4]; met een keratotisch/schilferend oppervlak: zie bijlage [tabel 5].

##### Stap 2

Vergelijk de huidafwijking voor verdere differentiatie aan de hand van de volledige PROVOKE-kenmerken met de huidafwijkingen in de relevante tabel.

PROVOKE staat voor:

- P:** plaats/lokalisatie
- R:** rangschikking (bij multipole huidafwijkingen, hier meestal niet relevant)
- O1:** omvang/afmetingen
- V:** vorm
- O2:** oppervlak/omtrek: glad/keratotisch/squameus/papillomateus, scherpte van begrenzing
- K:** kleur
- E:** efflorescentie: plaque, macula, ulcus, papel, nodu(lu)s

Bij diagnose à vue: verifieer de diagnose aan de hand van de relevante tabel.

Facultatief: beoordeel de huidafwijking met de dermatoscoop [kader 2].

##### Stap 2a (bij moedervlekken/naevi)

Bepaal bij huidafwijkingen waarbij op basis van stap 2 sprake lijkt te zijn van een moedervlek met behulp van het ABCDE-acroniem en het 'ugly duckling sign' in hoeverre kenmerken van een melanoom aanwezig zijn. Ga ook na of sprake is van een atypische naevus.

ABCDE-acroniem

Dit staat voor:

- **A**symmetrie
- **B**egrenzing (wisselend scherp/onscherp)
- **C**olor (niet-egale kleur, dit kan ook wit, blauw of rood zijn)
- **D**iameter ( $\geq$  6 mm)
- **E**volutie (verandering/ groei)

##### 'Ugly duckling sign'

Ga na of en in welke mate de moedervlek afwijkt van overige moedervlekken bij dezelfde patiënt. Bij een duidelijk verschil (positief 'ugly duckling sign') kan een vermoeden ontstaan van een melanoom.

Harde afkappunten om onderscheid te maken tussen onschuldige moedervlekken en melanomen zijn niet te geven, aangezien zowel het ABCDE-acroniem als het 'ugly duckling sign' niet is gevalideerd in de huisartsenpraktijk.<sup>23</sup>

##### Atypische naevi

Men noemt een naevus atypisch als er sprake is van een maculeuze of vlakke naevus met drie of meer kenmerken van atypie: asymmetrie, onscherpe begrenzing, niet-egale maar wel uitsluitend bruine kleur, diameter  $\geq$  5 mm, rondom erytheem. Maak bij vermoeden van een atypische naevus een foto van de huidafwijking en herbeoordeel de patiënt na zes tot twaalf weken. Pas als ook dan ook geen aanwijzingen bestaan voor een melanoom, kan de waarschijnlijkheidsdiagnose atypische naevus gesteld worden.<sup>24</sup>

##### Stap 3

Stel een waarschijnlijkheidsdiagnose en eventueel differentiaaldiagnose en betrek hierin de inschatting van het risico op huidkanker bij de betreffende patiënt [kader 1].

##### Stap 4

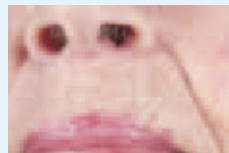
Inspecteer bij een verdachte huidafwijking de volledige huid. Denk hierbij ook aan voetzolen, handpalmen en de huid tussen de vingers en tenen. Een enigszins pragmatische aanpak, bijvoorbeeld ten aanzien van de genitaliën, is hierbij acceptabel. Het doel is te beoor-

## Samenvatting tabellen 2 tot en met 5\*

Onderscheidende PRO<sub>(1)</sub>VO<sub>(2)</sub>KE-kenmerken en klinische symptomen

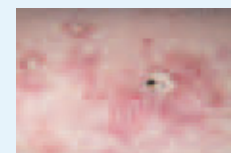
## Actinische keratose

R: solitair of multipel V: onregelmatige vorm  
 O<sub>2</sub>: ruw verhoord oppervlak  
 K: huidkleurig tot iets donkerder  
 E: plaque/papel  
 Klinisch: asymptomatisch, soms jeuk



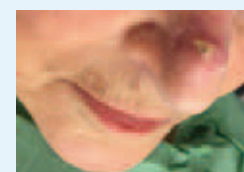
## M. Bowen

V: begrensd  
 O<sub>2</sub>/K: erythematosquameus  
 E: plaque  
 Klinisch: asymptomatisch, langzaam groeiend



## Plaveiselcelcarcinoom

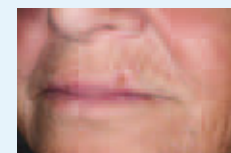
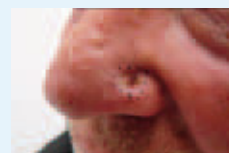
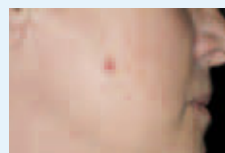
O<sub>2</sub>: ruw aanvoelend, soms verruceus, crusteus  
 K: huidkleurig of lichtrood  
 E: papel, plaque, soms met centrale ulceratie  
 Klinisch: asymptomatisch, maar kan pijnlijk zijn



## Basaalcelcarcinoom

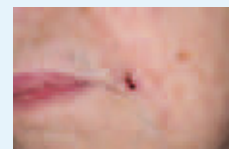
## Nodulair basaalcelcarcinoom

O<sub>2</sub>: glanzend, parelmoerachtig oppervlak met  
 fijne teleangiëctasieën, scherp begrensd  
 E: nodus, soms ulcererend  
 Klinisch: asymptomatisch



## Sprieterig basaalcelcarcinoom

O<sub>2</sub>: glanzend, onscherp begrensd, verlittekend,  
 soms met teleangiëctasieën  
 E: papel (soms verzonken) of plaque  
 Klinisch: asymptomatisch



## Superficieel basaalcelcarcinoom

O: glanzend, scherp begrensd, erythematosqua-  
 meus E: plaque  
 Klinisch: asymptomatisch



## Gepigmenteerd basaalcelcarcinoom

O<sub>2</sub>: glanzend, parelmoerachtig oppervlak met  
 fijne teleangiëctasieën  
 E: nodus, soms ulcererend  
 Klinisch: asymptomatisch

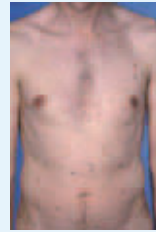


\* Raadpleeg voor de uitgebreide tabellen met differentiaaldiagnoses de bijlagen bij de standaard op de website.

Onderscheidende PRO<sub>(1)</sub>VO<sub>(2)</sub>KE-kenmerken en klinische symptomen

## Atypische naevus

O<sub>1</sub>: ≥ 5 mm  
 V: asymmetrisch  
 O<sub>2</sub>: onscherp begrensd  
 K: niet egaal bruin (donkerder dan huidkleur)  
 E: macula of plaque  
 Klinisch: stabiel (geen groei of klachten)  
 NB: overweeg de diagnose op basis van  
 aanwijzingen in de hoofdtekst bij stap 2a bij  
 Diagnostiek



## Lentigo maligna

O<sub>2</sub>: grillige randen  
 K: (sterk) onregelmatig gepigmenteerd  
 E: macula



## Melanoom

## Superficieel spreidend melanoom

V: asymmetrisch  
 O<sub>2</sub>: wisselend scherp en onscherp begrensd,  
 ulceratie en/of korstvorming  
 K: onregelmatig gepigmenteerd met erythema-  
 teuze basis, soms witgrijze en/of roze gebieden  
 E: macula plaque  
 Klinisch: klachten, zoals jeuk, bloeden en pijn,  
 kunnen voorkomen  
 NB: overweeg de diagnose op basis van  
 aanwijzingen in de hoofdtekst bij stap 2a bij  
 Diagnostiek



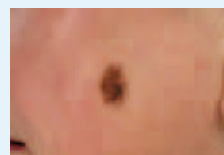
## Nodulair melanoom

Zie het superficieel spreidend melanoom (E: papel  
 of tumor)  
 Klinisch: kan in korte tijd ontstaan



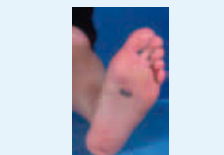
## Lentigo maligna melanoom

Zie het superficieel spreidend melanoom (E:  
 macula) en lentigo maligna



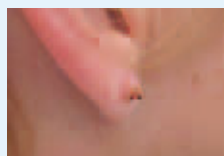
## Acrolentigineus melanoom

Zie het superficieel spreidend melanoom (P: op/  
 onder handen en voeten)

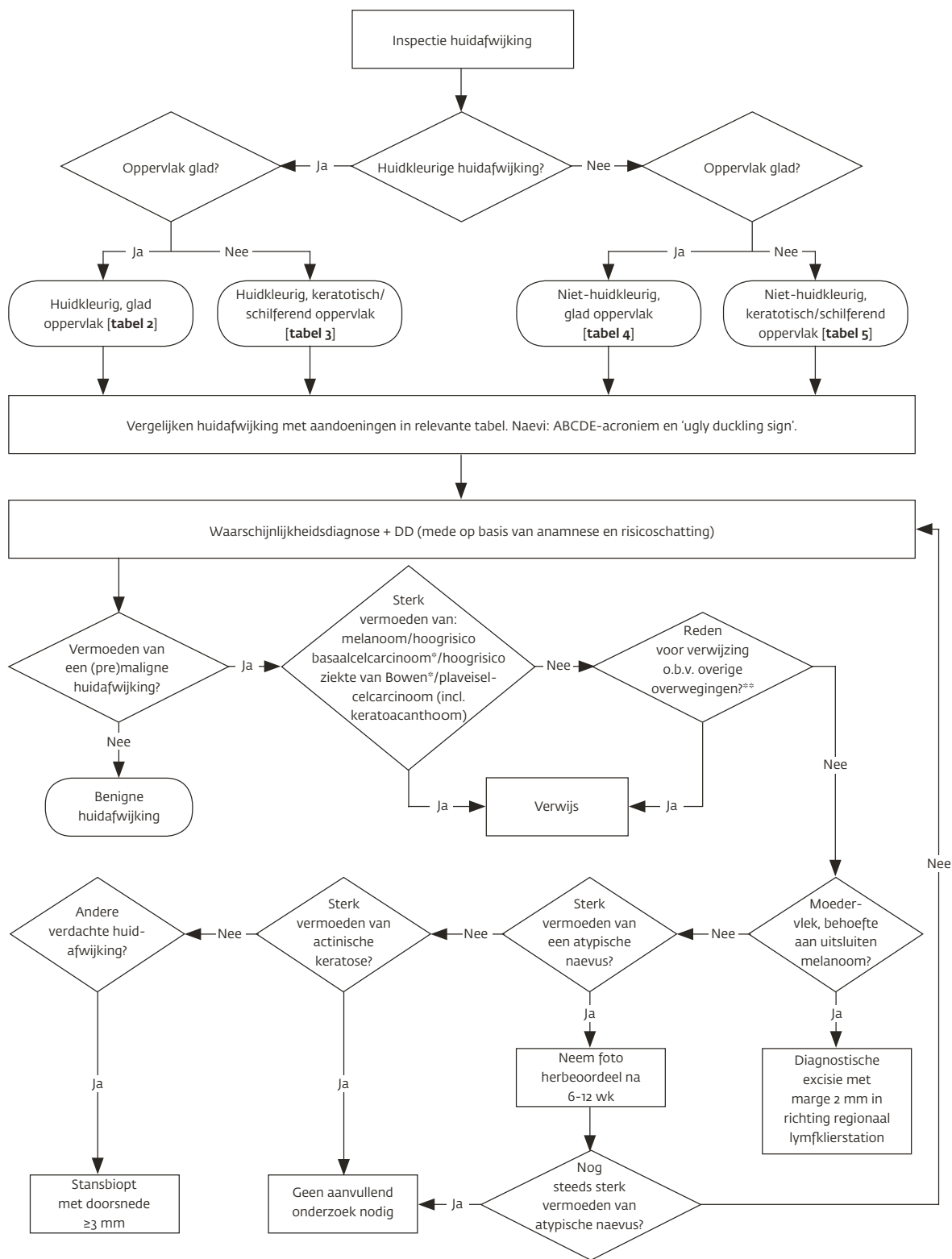


## Kerato-acanthoom

V: bolrond  
 O<sub>2</sub>: glad  
 E: papel of tumor met centraal een krater gevuld  
 met hoornprop  
 Klinisch: groeit/ontstaat binnen zes weken en  
 kan binnen enkele weken tot maanden spontaan  
 in regressie gaan



Stroomschema 1 Diagnostiek verdachte huidafwijkingen



\* Hoogrisico basaalcelcarcinoom: ≥ 2 cm, en/of lokalisatie in H-zone [afbeelding 1], en/of recidief, en/of histologisch sprieterig of micronodulair groeitype. Hoogrisico ziekte van Bowen: ≥ 2 cm, en/of recidief.

\*\* Zie Verwijzing en consultatie. Bepaal dit mede door middel van inspectie van de volledig aan zon blootgestelde huid.

**Kader 1 Inschatting risico op huidkanker (anamnese en lichamelijk onderzoek)**

Vraag naar:

- blootstelling aan de zon in het verleden: hobby's of werkzaamheden in de buitenlucht, langdurig of regelmatig verblijf in de tropen, zonnebaden, gebruik van zonnebanken;
- zonverbranding in het verleden: leeftijd, frequentie, blaren en locatie daarvan;
- voorgeschiedenis huidkanker;
- immuundeficiëntie (bijvoorbeeld het gebruik van immunosuppressieve medicatie)
- rookgedrag (nu en in het verleden);
- familieanamnese melanoom (vraag bij bevestigend antwoord bij wie en of er ook pancreastumoren voorkomen).

Beoordeel:

- het huidtype. Het lichtste type is type 1. Dit houdt in: lichte huid, sproeten, rosig tot lichtblond haar, lichte kleur ogen, snel verbrandend, bijna niet bruinend. Het donkerste type is type 6. Dit betreft negroïde patiënten;<sup>6</sup>
- of er sprake is van actinische schade, zoals rimpels (gezicht, décolleté), telegenictasieën en gehyper- of hypopigmenteerde maculae.

Het risico op een (pre)maligne huidafwijking is het grootst bij oudere patiënten met een licht huidtype, reeds aanwezige actinische schade/keratose of behandeling in het verleden vanwege een vorm van huidkanker of actinische keratose (zie *Achtergrond*).

delen of er nog meer verdachte huidafwijkingen bestaan, wat bijvoorbeeld gevolgen kan hebben voor het verwijzingsbeleid (zie *Verwijzing en consultatie*). De beschadiging van de huid door de zon beperkt zich immers niet tot de actuele verdachte huidafwijking, maar beslaat een uitgebreider huidgebied.<sup>7</sup> Het 'ugly duckling sign' kan hier ook van nut zijn (zie *stap 2a*).

**Aanvullend onderzoek**

Verricht bij een vermoeden van een (pre)maligne huidafwijking histopathologisch onderzoek, afhankelijk van de vermoedelijke aandoening door middel van een stansbiopt of diagnostische excisie [**kader 3**], tenzij sprake is van:

- een verwijzingsindicatie of reden om te verwijzen op basis van overige overwegingen (zie *Verwijzing en consultatie*);
- een sterk vermoeden van een actinische keratose (klinische diagnose volstaat);

- een sterk vermoeden van een atypische naevus (klinische diagnose volstaat).

Teledermatologie wordt bij een vermoeden van een (pre)maligne huidafwijking niet aanbevolen.<sup>29</sup>

**Evaluatie**

Bepaal of sprake is van:

- actinische keratose;
- atypische naevus (klinische diagnose, verwijzingsindicatie bij  $\geq$  vijf);
- basaalcelcarcinoom, hoogrisico (verwijzingsindicatie):
  - lokalisatie in de H-zone [**afbeelding 1**], en/of
  - diameter  $\geq$  2 cm, en/of
  - een recidief, en/of
  - histopathologisch micronodulair of sprieterig groeitype<sup>30</sup>
- basaalcelcarcinoom zonder hoogrisico-kenmerken; maak voor het beleid onderscheid tussen:
  - nodulair groeitype
  - superficieel groeitype
- ziekte van Bowen, hoogrisico (verwijzingsindicatie):
  - diameter  $\geq$  2 cm, en/of
  - recidief
- ziekte van Bowen zonder hoogrisico-kenmerken
- plaveiselcelcarcinoom (verwijzingsindicatie)
- kerato-acanthoom (verwijzingsindicatie)
- dysplastische naevus (histopathologische diagnose, verwijzingsindicatie)
- melanoom of lentigo maligna (verwijzingsindicatie, beoordeling melanoom door de dermatoloog binnen twee werkdagen)

**RICHTLIJNEN BELEID**

Het beleid is samengevat in [**stroomschema 2**].

**Kader 2 Dermatoscopie (facultatief)**

Dermatoscopie kan bij deskundig gebruik helpen om benigne van maligne huidafwijkingen te onderscheiden.<sup>25</sup>

Gebruik van een dermatoscoop in de huisartsenpraktijk is facultatief. Voorwaarde is dat de huisarts voor het gebruik van de dermatoscoop geschoold is en in de dagelijkse praktijk voldoende ervaring kan opbouwen en onderhouden.

**Voorlichting en bespreken behandelingsopties****Algemeen**

Geef de volgende voorlichting en adviezen:

- overmatige blootstelling aan zonlicht en zonverbranding zijn de belangrijkste oorzaken van premaligne en maligne huidafwijkingen;
- het risico om in de toekomst meer premaligne of maligne huidafwijkingen te krijgen is aanzienlijk verhoogd;
- beperk blootstelling van de huid aan de zon en gebruik een zonnebrandcrème met minimaal beschermingsfactor 30 en een dagcrème met beschermingsfactor 15;
- inspecteer elke drie tot zes maanden de volledige huid en consulteer de huisarts bij verandering van een huidafwijking (geef de patiënt daartoe instructie conform de instructie op [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl))<sup>31</sup>

Bied voorlichtingsmateriaal aan en verwijst naar de informatie op [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl). De informatie op [Thuisarts.nl](http://Thuisarts.nl) is gebaseerd op deze NHG Standaard.

**Actinische keratose**

Leg de patiënt naast de algemene voorlichting het volgende uit:

- actinische keratose is goedaardig, maar kan zich ontwikkelen tot huidkanker (een plaveiselcelcarcinoom);
- het risico hierop is klein ( $<$  1% per laesie per jaar), maar naarmate er meer en uitgebreidere laesies zijn, neemt het risico waarschijnlijk aanzienlijk toe;
- om die reden bestaat bij meerdere (arbitrair  $>$  vijf) laesies, grotere laesies (arbitrair  $>$  1 cm) of actinische veldveranderingen een voorkeur om te behandelen;
- bij enkele kleine solitaire laesies op een voor de patiënt makkelijk controleerbare lokalisatie is te overwegen behandeling achterwege te laten;
- actinische keratose kan ook spontaan verdwijnen, maar recidiveert vervolgens vaak.

Bespreek de wens of noodzaak voor behandeling op basis van het aantal, de grootte en de uitgebreidheid van de laesies, en de hinder die de patiënt ervan



**Kader 3 Aanbevelingen histopathologisch onderzoek bij een vermoeden van een (pre)maligne huidafwijking****Algemeen**

- fotografeer de verdachte huidafwijking vooraf, zodat een eventueel later betrokken dermatoloog de uitgangssituatie kan beoordelen;
- voorkom verknijpingsartefacten en plaats het pincet *niet* op de huidafwijking;
- bewaar het weefsel in formaline (minimaal zeven keer het volume van het weefsel).

**Aanvullend onderzoek moedervlek**

- verricht een diagnostische excisie met een excisiemarge van 2 mm, tot in de subcutis;<sup>26</sup>
- excideer in de richting van het regionale lymfklierstation (dit is niet altijd in de richting van de huidlijnen);
- excideer in de lengterichting van de extremiteit;
- markeer door middel van een hechting het proximale deel van het verwijderde weefsel.

**Aanvullend onderzoek overige verdachte huidafwijkingen**

- neem een stansbiopt met een minimale doorsnede van 3 mm (bij biopten vanaf 4 mm is hechten met hechtdraad, weefselijm of hechtpleister nodig);<sup>27</sup>
- neem biopten in het deel van de huidafwijking met de meest typerende kenmerken;

- bij een cornu cutaneum: knip eerst de hoornpilaar af en neem dan een biopt van de onderliggende huidafwijking.

**Geen schaaftbiopt**

Het nemen van een schaaftbiopt bij een verdachte huidafwijking wordt afgeraden, omdat hiermee alleen histopathologisch onderzoek mogelijk is van het op de huid gelegen deel van de afwijking en er geen mededelingen te doen zijn over doorgroei in de diepere lagen van de huid.

**Geen therapeutische excisie zonder voorafgaand aanvullend onderzoek**

Het verrichten van een therapeutische (in opzet radicale) excisie van een verdachte huidafwijking, zonder voorafgaand histopathologisch onderzoek, wordt afgeraden. Dit geldt ook voor het nemen van een grotere maat stansbiopt met therapeutische excisie als doel. De histopathologische diagnose is namelijk bepalend voor het beleid ten aanzien van therapeutische excisie (aanbevolen excisiemarge), eventuele niet-chirurgische behandelingsopties en de indicatie om te verwijzen.

Excisie zonder histopathologische diagnose kan leiden tot overbehandeling (onnodige excisie bij benigne huidafwijkingen of bij niet-chirurgische behandelingsopties, excisie met te grote marges, met als gevolg grotere littekens dan noodzakelijk

en een risico op wondinfectie) of onderbehandeling (excisie met te kleine marge en/of niet-radical excisie, waarna alsnog (re-)excisie met de juiste marge moet plaatsvinden, of ten onrechte niet verwijzen van patiënten).<sup>37</sup>

NB: radicaliteit is met stansbiopten niet te beoordelen.

**Informatie bij PA-aanvraag**

Stuur bij de PA-aanvraag de volgende informatie mee:<sup>28</sup>

- anamnestiche gegevens: sinds wanneer opgemerkt, recente verandering, verschijnselen zoals jeuk of bloeden, afmetingen;
- klinische diagnose en differentiaaldiagnose;
- sterkte van vermoeden van (pre)maligne aandoening;
- aard van de ingreep;
- bij excisie de excisiemarge;
- (schematische) tekening met plaats van laesie gemarkeerd;
- vraagstelling.

**Interpretatie PA-uitslag**

Neem bij twijfel of onduidelijkheid over de PA-uitslag contact op met de dermatoloog of patholoog of verwijs (zie *Verwijzing en consultatie*).

ondervindt (pijn, jeuk, cosmetische hinder). Maak een keuze tussen de behandelingsopties aan de hand van [tabel 6].<sup>32,33</sup> Zie voor verwijsindicaties en behandelingsmogelijkheden in de tweede lijn *Verwijzing en consultatie*. Zie voor aanbevelingen voor de uitvoering van de behandelingen [kader 4]. Benadruk indien behandeling achterwege wordt gelaten het belang van het periodieke zelfonderzoek van de laesie(s) en de overige huid (zie *Richtlijnen beleid, Voorlichting en bespreken behandelingsopties, Algemeen*).

**Basaalcelcarcinoom zonder hoogrisico-kenmerken (histopathologisch bevestigd)**

Leg de patiënt naast de algemene voorlichting het volgende uit:

- het basaalcelcarcinoom is de meest voorkomende vorm van huidkanker;
- het basaalcelcarcinoom zaait niet uit, maar kan wel onderhuids doorgroeien en aanzienlijke lokale schade veroorzaken;

- de kans op een tweede basaalcelcarcinoom binnen drie jaar is ongeveer 30 tot 40%.

**Nodulair basaalcelcarcinoom**

Bespreek met de patiënt met een nodulair basaalcelcarcinoom zonder hoogrisico-kenmerken dat therapeutische excisie met een marge van 3 tot 4 mm de aangewezen behandeling is [kader 4].<sup>35</sup> Deze methode is het meest effectief en biedt de mogelijkheid om histopathologisch te controleren of de behandeling radicaal is geweest.<sup>35</sup> Zie voor verwijsindicaties *Verwijzing en consultatie*.

**Superficieel basaalcelcarcinoom**

Bespreek met de patiënt met een superficieel basaalcelcarcinoom zonder hoogrisico-kenmerken dat naast therapeutische excisie ook een niet-chirurgische behandeling te overwegen is, zoals behandeling met 5-fluorouracilcrème of cryotherapie. Bespreek deze behandelingsopties met de patiënt aan de hand van de gegevens

in [tabel 7].<sup>33,35</sup> Zie voor verwijsindicaties en behandelingsmogelijkheden in de tweede lijn *Verwijzing en consultatie*. Zie voor aanbevelingen voor de uitvoering van de behandelingen [kader 4].

**Ziekte van Bowen zonder hoogrisico-kenmerken (histopathologisch bevestigd)**

Leg de patiënt naast de algemene voorlichting uit dat de ziekte van Bowen geen huidkanker is, maar zich wel kan ontwikkelen tot een plaveiselcelcarcinoom. Daarom is behandeling noodzakelijk. Indien er geen hoogrisicofactoren zijn, is behandeling in de huisartsenpraktijk mogelijk.

Bespreek dat chirurgische excisie waarschijnlijk de meest effectieve behandeling is, hoewel bewijs hiervoor ontbreekt.<sup>36</sup> Op basis van patiëntkenmerken of patiëntvoorkeur kan een andere behandeling overwogen worden, zoals cryotherapie of 5-fluorouracilcrème. Bespreek deze behandelingsopties met de patiënt aan de hand van de ge-

gegevens in [tabel 7].<sup>33,36</sup> Zie voor verwijssindicaties en behandelingsmogelijkheden in de tweede lijn *Verwijzing en consultatie*. Zie voor aanbevelingen voor de uitvoering van de behandelingen [kader 4].

**Atypische naevus**

Leg de patiënt naast de algemene voorlichting uit dat:

- de atypische naevus een goedaardige naevus is, maar wel wordt gezien als aanwijzing voor het bestaan van een algemeen verhoogd risico op een melanoom;
- het preventief verwijderen van atypische naevi niet wordt aanbevolen, omdat de kans dat een melanoom ontstaat uit een atypische naevus klein

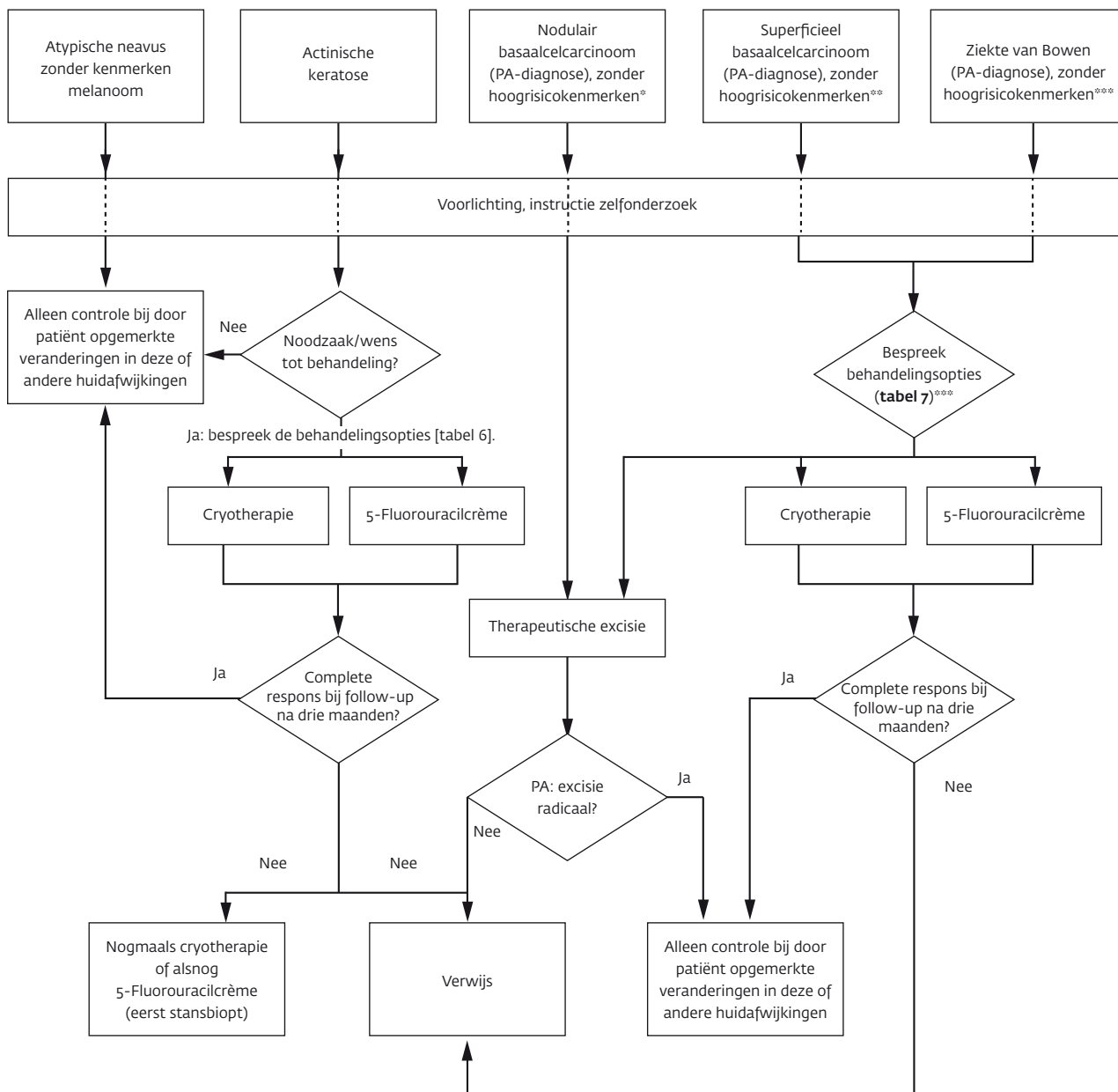
is;<sup>17</sup>

- alleen het periodiek inspecteren van de huid door de patiënt aan te bevelen is (zie *Voorlichting en bespreken behandelingsopties, Algemeen*).

**Niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling**

Zie [kader 4] voor aanbevelingen voor de

**Stroomschema 2** Beleid verdachte huidafwijkingen



\* Basaalcelcarcinoom zonder hoogrisicokenmerken: < 2 cm, lokalisatie buiten de H-zone [afbeelding 1], geen recidief en geen micronodulair of sprieterig histologisch groeitype.

\*\* Ziekte van Bowen zonder hoogrisicokenmerken: < 2 cm en geen recidief.

\*\*\* Zie hoofdstuk. Verwijs indien geen van de behandelingsopties geschikt is.

**Tabel 6** Behandelingsopties actinische keratose

	5-fluorouracilcrème	Cryotherapie
Geschikt voor	<p>multipale laesies (maximaal 500 cm<sup>2</sup>), maar kan ook bij solitaire laesies</p> <p>contra-indicatie: zwangerschap of lactatie</p>	enkele solitaire (arbitrair ≤ vijf) laesies
Inhoud behandeling	5-fluorouracilcrème (een chemotherapeuticum) wordt dagelijks twee keer aangebracht gedurende vier weken	de laesies worden tijdens een consult twee keer aangestipt (bevroren) met vloeibare stikstof
Effectiviteit	genezing bij ongeveer 60% van de patiënten	genezing bij ongeveer 40% van de patiënten
Bijwerkingen	<p>bij iedereen treden (heftige) lokale reacties op van de actinisch beschadigde huid: erytheem, erosie, crustae, ulcera, jeuk, zwelling (genezing duurt enkele weken)</p> <p>op onderbenen bij ouderen risico op vertraagde wondgenezing (ulcus cruris)</p> <p>cosmetisch storend litteken</p>	<p>pijn (vooral tijdens het aanstippen)</p> <p>blaarvorming</p> <p>op onderbenen bij ouderen risico op vertraagde wondgenezing (ulcus cruris)</p> <p>cosmetisch storend litteken</p> <p>vooral bij donkere huidskleur risico op hypo- of hyperpigmentatie of keloidvorming<sup>34</sup></p>
Aandachtspunten	<p>het effect is afhankelijk van therapietrouw</p> <p>de omvang van de actinisch beschadigde huid kan groter zijn dan met het blote oog waar te nemen is, waardoor de heftige huidreacties optreden in een groter gebied dan verwacht</p> <p>anticonceptieve maatregelen zijn noodzakelijk bij mannen en vrouwen in de vruchtbare levensfase tijdens en tot drie maanden na gebruik</p>	werkwijze met wattenstaaf is niet te standaardiseren (effect daarom sterk afhankelijk van behandelaar)

**Tabel 7** Behandelingsopties superfcieel basaalcelcarcinoom en ziekte van Bowen, beide zonder hoogrisicoenmerken

	Chirurgische excisie	5-fluorouracilcrème	Cryotherapie
Geschikt voor	alle in titel tabel genoemde aandoeningen	idem, maximaal 500 cm <sup>2</sup>	tumoren ≤ 5 mm waarbij de patiënt het behandelingsresultaat goed kan controleren
Inhoud behandeling	<p>de tumor wordt weggesneden met een marge van ongeveer 3 tot 5 mm, daarna wordt de wond gehecht</p> <p>het weggesneden weefsel wordt opgestuurd voor histopathologisch onderzoek</p>	<p>5-fluorouracilcrème (een chemotherapeuticum) wordt dagelijks twee keer aangebracht gedurende vier weken</p> <p>na drie maanden wordt het effect beoordeeld</p>	<p>de laesies worden tijdens een consult twee keer aangestipt (bevroren) met vloeibare stikstof</p> <p>na drie maanden wordt het effect beoordeeld</p>
Effectiviteit <sup>a</sup>	94 tot 98% genezing	80% cumulatieve genezing na een jaar (complete respons én tumorvrij na een jaar)	niet bekend
Kans op recidieven <sup>a</sup>	2 tot 17% na drie tot tien jaar		ongeveer 13% na een jaar en 39% na twee jaar (na ogenschijnlijk initieel complete respons na behandeling)
Bijwerkingen	<p>complicaties, zoals wondinfectie</p> <p>cosmetisch storend litteken (volgens artsen bij 30 tot 80% goed eindresultaat, volgens patiënten bij 80% goed eindresultaat)</p> <p>op onderbenen bij ouderen risico op vertraagde wondgenezing (ulcus cruris)</p>	<p>bij iedereen treden (heftige) lokale reacties op van de aangedane huid: erytheem, erosie, crustae, ulcera, jeuk, zwelling (genezing duurt enkele weken)</p> <p>cosmetisch storend litteken (risico mogelijk kleiner dan na chirurgische excisie; volgens artsen bij 60% goed eindresultaat)</p> <p>op onderbenen bij ouderen risico op vertraagde wondgenezing (ulcus cruris)</p>	<p>pijn (vooral tijdens het aanstippen)</p> <p>blaarvorming</p> <p>cosmetisch storend litteken (volgens patiënten bij 50% goed eindresultaat)</p> <p>vooral bij donkere huidskleur risico op hypo- of hyperpigmentatie of keloidvorming<sup>34</sup></p> <p>op onderbenen bij ouderen risico op vertraagde wondgenezing (ulcus cruris)</p>
Aandachtspunten		<p>het effect is afhankelijk van therapietrouw</p> <p>anticonceptieve maatregelen zijn noodzakelijk bij mannen en vrouwen in de vruchtbare levensfase tijdens en tot drie maanden na het gebruik</p>	werkwijze met wattenstaaf is niet te standaardiseren (effect daarom sterk afhankelijk van behandelaar)

<sup>a</sup> De gegevens over effectiviteit en recidiefkans hebben betrekking op het superfciele basaalcelcarcinoom zonder hoogrisicoenmerken. Er zijn geen soortgelijke gegevens over de ziekte van Bowen beschikbaar.

uitvoering van de (niet-)medicamenteuze behandelingsopties bij actinische keratose en basaalcelcarcinoom en ziekte van Bowen, beide zonder hoogrisicokenmerken.

### Controles

#### Actinische keratose

Controleer de patiënt na drie maanden met het doel om het behandelingsresultaat te evalueren. Bij incomplete respons:

- na cryotherapie: overweeg het eenmalig herhalen van cryotherapie of alsnog behandeling met 5-fluorouracilcrème, of verwijst;
- na 5-fluorouracilcrème, ondanks goede therapietrouw: verwijst (zie *Verwijzing en consultatie*);
- verricht bij patiënten die niet verwezen worden, voorafgaand aan het herhalen van cryotherapie of behandelen met 5-fluorouracilcrème, alsnog een stansbiopt ter bevestiging van de diagnose.

Bij complete respons is verdere controle niet noodzakelijk. Benadruk nogmaals het belang van periodieke zelfcontrole (zie *Beleid, Voorlichting en bespreken behandelingsopties*).<sup>38</sup>

#### Basaalcelcarcinoom en ziekte van Bowen (beide zonder hoogrisicokenmerken)

Bespreek na therapeutische excisie de PA-uitslag in een vervolgsconsult (eventueel telefonisch). Indien de huidafwijking irradicaal verwijderd is: verwijst voor re-excisie (zie *Verwijzing en consultatie*).

Controleer de patiënt drie maanden na niet-chirurgische behandeling (5-fluorouracilcrème, cryotherapie) en evalueer het behandelingsresultaat. Bij onvolledige respons: verwijst, mede vanwege het risico van *sampling error* in het stansbiopt. Mogelijk is er toch sprake van een hoogrisico basaalcelcarcinoom of bij de ziekte van Bowen van een invasieve component (zie *Verwijzing en consultatie*).

Bij complete respons of na radicale therapeutische excisie is verdere

controle niet noodzakelijk. Benadruk nogmaals het belang van periodieke zelfcontrole (zie *Beleid, Voorlichting en bespreken behandelingsopties*).<sup>38</sup>

#### Hoogrisico basaalcelcarcinoom/hoogrisico ziekte van Bowen/plaveiselcelcarcinoom/melanoom

Het is vanwege het ontbreken van onderzoek niet mogelijk om aanbevelingen te doen over de rol van de huisarts bij de controle en follow-up van patiënten na behandeling in de tweede lijn vanwege een melanoom, plaveiselcelcarcinoom (inclusief het kerato-acanthoom), hoogrisico basaalcelcarcinoom of hoogrisico ziekte van Bowen.<sup>38</sup>

### Verwijzing en consultatie

Verwijst voor diagnostiek en/of behandeling naar de dermatoloog bij:<sup>39,40</sup>

- een sterk vermoeden van, of reeds histopathologisch vastgesteld:
  - basaalcelcarcinoom, hoogrisico (diameter > 2 cm, en/of lokalisatie in de H-zone [**afbeelding 1**] en/of een reci-

#### Kader 4

### Uitvoering behandelingen actinische keratose, en basaalcelcarcinoom en ziekte van Bowen, beide zonder hoogrisicokenmerken

#### Cryotherapie

Alleen vloeibare stikstof is effectief, methodes met dimethylether niet. Vloeibare stikstof in de vorm van spray verdient mogelijk de voorkeur boven de open methode met wattenstaafjes, omdat deze laatste methode moeilijker te standaardiseren is. Voor zowel de spray als de open methode gelden de volgende aanbevelingen:

- bevriest tot de gehele laesie en 1 tot 2 mm om de huidafwijking een halo vormen;
- laat de laesie ontdooien (de halo verdwijnt) en herhaal de eerste stap tijdens dezelfde sessie.

#### Chirurgische excisie

Voor basaalcelcarcinomen zonder hoogrisicokenmerken is de aanbevolen excisiemarge 3 tot 4 mm. Voor de ziekte van Bowen geldt een excisiemarge van 3 tot 5 mm.<sup>37</sup> Stuur het verwijderde weefsel op voor histopathologisch onderzoek (zie de paragraaf *Diagnostiek, Aanvullend onderzoek voor aanbevelingen*).

#### 5-Fluorouracilcrème

Bij keuze voor lokale medicamenteuze behandeling bij actinische keratose en superficiële basaalcelcarcinomen en de ziekte van Bowen gaat de voorkeur uit naar 5-fluorouracilcrème.<sup>33</sup>

Voor de toepassing van 5-fluorouracilcrème gelden de volgende aanbevelingen:

- geef 5-fluorouracilcrème 50 mg/g, tweemaal daags dun aanbrengen op de te behandelen plekken. Bij multipiele laesies kan de crème op een huidgebied aangebracht worden, waarbij het geen bezwaar is als ook stukjes gezonde huid meebehandeld worden (maximaal te behandelen huidoppervlak 500 cm<sup>2</sup>);
- leg de patiënt uit dat deze crème een vorm van lokale chemotherapie is, en dat het mede daarom van belang is bepaalde voorzorgsmaatregelen in acht te nemen:
  - goed de handen wassen na het aanbrengen van de crème;
  - contact tussen de crème en derden vermijden (vermijd het aanraken van anderen of objecten met de behandelde oppervlakken; dit is vooral relevant indien de crème op de handen wordt aangebracht);
  - contact tussen de crème en ogen en slijmvliezen vermijden;
- adviseer de patiënt daarnaast:
  - het behandelde gebied niet te bedekken met pleister of verband;
  - de crème niet in combinatie met andere huidmiddelen te gebruiken, tenzij de behandelend arts anders adviseert;

– de behandelde huid met kleding of pet te beschermen tegen de zon;

- overweeg voorafgaand aan de behandeling curettage van keratotische plaques, bijvoorbeeld met een mesje;
- behandel gedurende vier weken (bij actinische keratose eventueel korter als de huid eerder erosief is);
- informeer de patiënt over te verwachten lokale effecten, inherent aan de werking van de crème (erytheem, erosie, crustae, ulcera, jeuk, zwelling), bij voorkeur met plaatjes [[www.huidziekten.nl/folders/nederlands/efudix.htm](http://www.huidziekten.nl/folders/nederlands/efudix.htm)];
- plan vanwege de lokale effecten de behandeling zorgvuldig (het herstel van de huid duurt ongeveer tot drie weken na het beëindigen van de behandeling);
- behandel eventueel na met een vette indifferente crème, zoals vaselineceto-macrogolcrème.

Controleer de patiënt tijdens de behandeling na twee weken en besteed daarbij aandacht aan therapietrouw en bijwerkingen. Controleer ook als de patiënt met actinische keratose vanwege erosie van de huid eerder dan na vier weken wil stoppen met de behandeling.

- dief, en/of histopathologisch micro-nodulair of sprieterig groeitype<sup>30</sup>;
- ziekte van Bowen, hoogrisico: diameter > 2 cm, en/of recidief;
- plaveiselcelcarcinoom;
- kerato-acanthoom;
- dysplastische naevus (doel: advies over follow-up en inschatting van het risico op huidkanker);<sup>41</sup>
- melanoom of lentigo maligna (beoordeling melanoom binnen twee werkdagen).<sup>42</sup>
- actinische keratose of een basaalcelcarcinoom of ziekte van Bowen, beide zonder hoogrisicokenmerken:
  - indien geen van de behandelingsopties in de huisartsenpraktijk geschikt is;
  - na irradicale chirurgische excisie (niet relevant voor actinische keratose);
  - bij incomplete respons op niet-chirurgische behandeling conform aanbevelingen bij *Beleid, controles*.
- een verdachte huidafwijking in combinatie met een verhoogd risico op maligne huidafwijkingen (doel: advies over follow-up en inschatting van het risico op huidkanker):
  - immunosuppressie (orgaantransplantatie in voorgeschiedenis, immunosuppressieve therapie);
  - vijf of meer atypische naevi en/of honderd of meer banale moedervlekken;
  - aanwijzingen voor het FAMMM-syndroom: bij drie of meer melanomen in de familie, waarvan twee bij eerstegraads verwanten, waarbij twee tumoren mogen voorkomen bij één individu (de aangedane personen moeten dan ook eerstegraads verwanten zijn).

Overweeg om voor diagnostiek en/of behandeling te verwijzen bij:<sup>39</sup>

- uitgebreide of grote afwijkingen: vanwege de hogere complexiteit van diagnostiek en/of behandeling;
- lokalisatie in een risicogebied:
  - het onderbeen: bij ingeschat verhoogd risico op slechte wondgenezing kan het een overweging zijn om voor behandeling te verwijzen, vanwege het risico op het ontstaan van een ulcus cruris. Het risico geldt voor alle chirurgische en niet-chirurgi-

- sche behandelingsopties in de huisartsenpraktijk;
- het hoofd-halsgebied: dit is een sterke overweging om te verwijzen bij indicatie voor chirurgische excisie of diagnostische excisie (bij naevi), vanwege het risico op niet-radical excisie en cosmetische schade.<sup>1</sup> Bij het basaalcelcarcinoom is er bij lokalisatie in het gezicht mogelijk een indicatie voor micrografische chirurgie (ook bekend onder de naam Mohs<sup>2</sup>);
- rond een gewricht, op een hand of voet: dit is een overweging om te verwijzen bij indicatie voor chirurgische excisie of diagnostische excisie (bij naevi), vanwege het risico op niet-radical excisie en complicaties, zoals functionele beperkingen ten gevolge van peesletsel of littekens. Bij superficiële basaalcelcarcinomen en bij de ziekte van Bowen is ook niet-chirurgische behandeling te overwegen.
- een verdachte huidafwijking in combinatie met een verhoogd risico op maligne huidafwijkingen (doel: advies over follow-up en inschatting van het risico op huidkanker):
  - een maligne huidaandoening in de voorgeschiedenis;
  - uitgebreide actinische schade;
  - eerdere verdachte huidafwijkingen bij volledige huidinspectie.

Weeg in de keuze tussen zelf diagnostiek en/of behandeling doen of verwijzen ook patiënt- en artsgebonden factoren mee, zoals leeftijd, comorbiditeit, ingeschat risico op (pre)maligne huidafwijkingen van de patiënt en diagnostische en chirurgische vaardigheden van de huisarts, en beider voorkeur. Neem bij twijfel of onduidelijkheid over een PA-uitslag contact op met de dermatoloog of patholoog of verwijs.

#### *Behandelingsopties in de tweede lijn*

Voor patiënten met actinische keratose zijn behandelingsopties in de tweede lijn bijvoorbeeld:<sup>43</sup>

- preventief zwachtelen bij de behandeling (verkleint risico op slechte wondgenezing bij lokalisatie op het onderbeen);

- andere lokale medicamenteuze behandeling, zoals ingenolmebutaatgel (effectiviteit en bijwerkingen vergelijkbaar met 5-fluorouracilcrème, hoeft maar drie keer aangebracht te worden, duurder dan 5-fluorouracilcrème) of imiquimodcrème (effectiviteit, bijwerkingen en gebruik vergelijkbaar met 5-fluorouracilcrème, duurder, geen duidelijk voordeel);
- fotodynamische therapie (effectiviteit vergelijkbaar met 5-fluorouracilcrème, geschikt voor uitgebreidere laesies, bij lokalisatie op onderbenen en bij problemen met therapietrouw, kan pijnlijk zijn, één of twee behandelingen in het ziekenhuis, relatief duur);
- andere oppervlaktebehandelingen, zoals chemische peelings (effectiviteit vergelijkbaar met 5-fluorouracilcrème, geschikt voor uitgebreidere laesies, kan pijnlijk zijn en pigmentveranderingen veroorzaken, eenmalige behandeling in het ziekenhuis, relatief goedkoop) of laser (effectiviteit vergelijkbaar met 5-fluorouracilcrème, geschikt voor uitgebreidere laesies, minder recidieven, kan pijnlijk zijn en littekenvorming en pigmentveranderingen veroorzaken, relatief duur).

Voor patiënten met een basaalcelcarcinoom of de ziekte van Bowen, beide zonder hoogrisicokenmerken, zijn behandelingsopties in de tweede lijn bijvoorbeeld:<sup>43</sup>

- preventief zwachtelen bij de behandeling (verkleint risico op slechte wondgenezing bij lokalisatie van de tumor op het onderbeen);
- fotodynamische therapie (effectiviteit bij superficiële basaalcelcarcinomen vergelijkbaar met 5-fluorouracilcrème, geschikt voor uitgebreidere laesies, bij lokalisatie op het onderbeen en bij problemen met therapietrouw, kan pijnlijk zijn, één of twee behandelingen volstaan, duurder);
- micrografische chirurgie (ook bekend onder de naam Mohs<sup>2</sup>); weefselsparende techniek met volledig snijvlakcontrole, met laagste recidiefpercentage, met name geïndiceerd voor basaalcelcarcinomen in het gelaat, duur);
- radiotherapie (effectiviteit waarschijnlijk

lijk vergelijkbaar met chirurgische excisie, optimale weefselsparing, klein risico op late huidschade, zoals atrofie, teleangiëctasieën, fibrose, of secundaire huidmaligniteit, 15 tot 20 behandelingen in het ziekenhuis, zeer duur);

- imiquimod (effectiviteit, bijwerkingen en gebruik vergelijkbaar met 5-fluorouracilcrème, duurder, geen duidelijk voordeel).

#### **TOTSTANDKOMING EN METHODEN**

Zie voor het document Totstandkoming en methoden de webversie van deze standaard op [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

## NOTEN

### 1 Diagnostiek en behandeling verdachte huidafwijkingen door de huisarts

#### Diagnostiek

In een onderzoek van 734 verwijzingen naar de dermatoloog in het Radboudumc, die huisartsen deden in verband met een huidtumor, is de diagnose van de huisarts vergeleken met de definitieve diagnose. De definitieve diagnose was bij verdenking van de huisarts op huidkanker ( $n = 255$ ) in 53% van de gevallen daadwerkelijk huidkanker en in 22% een premaligne huidafwijking, zoals actinische keratose of dysplastische naevus. De onderzoekers berekenden voor de huisarts een positief voorspellende waarde van 48% voor de waarschijnlijkheidsdiagnose basaalcelcarcinoom, 32% voor plaveiselcelcarcinoom, 67% voor melanoom en 74% voor actinische keratose. Verruca seborrhoica werd relatief vaak niet herkend door huisartsen en aangezien voor huidkanker of een (atypische) naevus. Bij 218 verwijzingen was de waarschijnlijkheidsdiagnose van de huisarts een benigne huidafwijking, dus had de huisarts een andere reden om deze afwijkingen in de tweede lijn te laten beoordelen. Van deze huidafwijkingen bleek 16% alsnog een vorm van huidkanker te zijn. In nog geen 2% van de gevallen had de huisarts voorafgaand aan de verwijzing zelf een biopsie verricht [Van Rijsingen 2014].

In een retrospectieve analyse van pathologieverslagen ( $n = 1989$ ) van huidtumoren die door de huisarts ( $n = 161$ ) in de regio Arnhem in het jaar 2009 verwijderd of gebiopteerd werden, werd onderzocht in hoeverre de diagnose van de huisarts overeenkwam met de definitieve diagnose. De sensitiviteit van de verdenking van de huisarts op een (pre)maligne huidafwijking (hieronder vielen ook actinische keratose en dysplastische naevus) was 43% (50/117) en de specificiteit 92% (1239/1347). De huisartsen hadden op het PA-formulier de juiste diagnose ingevuld bij 21,6% (19/88) van de basaalcelcarcinomen, 0% (0/16) van de plaveiselcelcarcinomen en 8,7% (2/23) van de melanomen. Ruim de helft (56%) van de plaveiselcelcarcinomen werd door de huisartsen als basaalcelcarcinoom ingeschat [Van Rijsingen 2015].

In een onderzoek zijn alle aanvragen voor histopathologisch onderzoek ( $n = 4595$ ) die huisartsen in 1999 en 2000 deden, nader bekeken. De diagnose van de huisarts werd retrospectief vergeleken met de histopathologische diagnose. De huisarts schatte 4436 huidafwijkingen benigne in; dit klopte in 97% van de gevallen. De overige 3% bleek (pre)maligne te zijn. Om welke afwijkingen het ging, vermeldden de auteurs niet. Van de 159 huidafwijkingen die de huisarts als (pre)maligne inschatte, was bijna de helft (49%) toch benigne. De sensitiviteit van een maligne diagnose was 38% (81/215) en de specificiteit 98% (4302/4380) [Buis 2005].

#### Rol van de huisarts

In een enquête, verstuurd naar 552 huisartsen in de regio Nijmegen (respons: 49%), werd gevraagd naar zelfgerapporteerd kennisniveau van de verschillende soorten huidkanker, diagnostiek, beleid en naar opvattingen over de rol van de huisarts in de huidkankerzorg. De meerderheid (75%) vond behandeling van actinische keratose tot het takenpakket van de huisarts horen. Voor behandeling van het basaalcelcarcinoom was dit 20% (laag-risico basaalcelcarcinoom 33%) en voor plaveiselcelcarcinoom 3%. Over het melanoom werd dit gegeven niet gerapporteerd, maar de auteurs gaven aan dat huisartsen hier zeer terughoudend in waren. Ongeveer 10% van de huisartsen nam zelf (weleens) een biopsie bij verdenking op een basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom. Tweeëntwintig procent excideerde (weleens) een basaalcelcarcinoom en 13% een plaveiselcelcarcinoom. De kennis van lokale medicamenteuze behandelingen voor het basaalcelcarcinoom of actinische keratose, zoals imiquimod- of 5-fluorouracilcrème, of tweedelijnsbehandelingen, zoals fotodynamische thera-

pie, was (zeer) beperkt. Een derde inspecteerde (weleens) de volledige huid bij een basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom, 13% palpeerde bij een plaveiselcelcarcinoom de regionale lymfklierstations. De bereidheid om, als ze meer kennis zouden hebben, vaker zelf te behandelen was redelijk groot voor actinische keratose (56%), basaalcelcarcinoom (52%) en plaveiselcelcarcinoom in situ (42%), maar veel minder voor plaveiselcelcarcinoom (20%) en melanoom (2%) [Van Rijsingen 2014].

In een retrospectieve data-analyse van het Registratie Netwerk Groningen (3 huisartsenpraktijken, waarin 17 huisartsen werkzaam zijn en 22.000 patiënten ouder dan 18 jaar ingeschreven staan) is onderzocht in hoeverre de huisarts bij verdachte huidafwijkingen zelf behandelt of verwijst. Er werd gekeken naar de volgende ICPC-codes: S26 (angst voor kanker huid/subcutis), S77 (maligniteit huid/subcutis), S79 (ander benigne neoplasma huid/subcutis), S80 (ander/niet-gespecificeerd neoplasma huid/subcutis), S81 (hemangioom/lymfangioom), S82 (naevus/moedervlek), S83 (andere aangeboren afwijking(en) huid/subcutis) en S99 (andere ziekte(n) huid/subcutis). Tussen 2001 en 2010 werden deze diagnoses 16.337 keer gesteld bij 7034 patiënten (9% was S77). Bij een derde van de patiënten voerde de huisarts zelf een chirurgische ingreep uit en 13% van de patiënten werd verwezen naar de tweede lijn [Koelink 2014a].

#### Chirurgie door de huisarts

In de hiervoor genoemde retrospectieve analyse van pathologieverslagen ( $n = 1989$ ), werd ook onderzocht welke verrichting de huisarts toepaste en in hoeverre de afwijking volledig was verwijderd. Per jaar werden per huisarts 11,7 huidafwijkingen verwijderd, waarvan minder dan 1 per jaar een (pre)maligne afwijking (exclusief het melanoom). Per 7 huisartsen werd er in een jaar 1 melanoom verwijderd. In meer dan de helft (56%) van de pathologieverslagen waarbij de huisarts een (pre)maligne huidafwijking vermoedde ( $n = 156$ ), betrof het volledige (diagnostische) excisie(s). Stansbiopsien en shave-excisijs werden bij vermoeden van een (pre)maligne afwijking respectievelijk bij 26% en 13% verricht. Twee derde (20/31) van de door de huisarts vermoede dysplastische naevi werd met een excisie verwijderd, maar bij 8 werd een stansbiopsie gedaan. Volgens de NVDV-richtlijn Melanoom moet vanwege het risico op een melanoom een excisiebiopsie met een marge van 2 mm worden verricht [IKNL 2016]. In 92% (10/12) van de pathologieverslagen waarbij de huisarts een vermoeden aangaf van een melanoom betrof het een volledige excisie, maar van de huidafwijkingen die op basis van histopathologisch onderzoek een melanoom bleken te zijn, was slechts 74% (17/23) door middel van volledige (diagnostische) excisie verwijderd (bij de overige was voornamelijk een stansbiopsie verricht). De helft van de door de huisarts verwijderde basaalcelcarcinomen ( $n = 49$ ) was compleet verwijderd, 62% van de plaveiselcelcarcinomen ( $n = 13$ ) en 88% van de melanomen ( $n = 23$ ). Huidafwijkingen in het gezicht en de nek werden relatief vaker incompleet verwijderd (65,4%) in vergelijking met lokalisaties op romp (29,5%) of benen (10,7%) [Van Rijsingen 2015]. In dit onderzoek werd geen vergelijking gemaakt met de prestaties van dermatologen. Uit een Brits onderzoek, waarin voor 1087 geëxideerde basaalcelcarcinomen de vaardigheden van huisartsen ( $n = 60$ ; 225 excisijs) onder andere werden vergeleken met die van dermatologen, bleek ook na correctie voor verschillen in patiëntpopulatie en lokalisatie van de huidafwijking dat huisartsen minder vaardig waren dan dermatologen (OR voor complete excisie 0,35; 95%-BI 0,22 tot 0,51) [Murchie 2008]. In een onderzoek van vergelijkbare opzet met plaveiselcelcarcinomen ( $n = 1184$ ) presteerden huisartsen ( $n = 90$ ; 281 excisijs) even goed als dermatologen [Delaney 2012].

#### Conclusie

**Diagnostiek:** Globaal de helft van de huidafwijkingen waarbij de huisarts een vermoeden van huid-

kanker heeft, betreft goedaardige afwijkingen. Enkele procenten van de vele huidafwijkingen die de huisarts als goedaardig inschat, zijn kwaadaardig. Het nemen van een biopsie van een verdachte huidafwijking is niet gebruikelijk bij de meeste huisartsen. Huisartsen verrichten vrijwel nooit inspectie van de hele huid nadat een vorm van huidkanker is vastgesteld.

**Rol van de huisarts:** De huisarts handelt de meeste consulten van verdachte huidafwijkingen zelf af en verwijst 13% van de patiënten naar de tweede lijn. De huisarts behandelt actinische keratose meestal zelf, maar (in aflopende volgorde) basaalcelcarcinomen, plaveiselcelcarcinomen en melanomen veel minder vaak. Huisartsen staan open voor een grotere rol in de behandeling van actinische keratose, basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom in situ, mits zij daarin nader geschoold worden. Huisartsen zien voor zichzelf niet zozeer een grotere rol bij de behandeling van plaveiselcelcarcinoom en melanoom. De kennis van huisartsen van niet-chirurgische behandelingsmogelijkheden (met uitzondering van vloeibaar stikstof) van actinische keratose en basaalcelcarcinoom is (zeer) beperkt.

**Chirurgische vaardigheden:** Een relatief groot deel van de verdachte huidafwijkingen wordt door de huisarts incompleet geëxideerd; vooral bij lokalisatie in de nek en in het gezicht is dit percentage hoog. In hoeverre de prestaties van de huisarts verschillen van die van dermatologen is echter niet goed bekend.

### 2 Richtlijnen NVDV/IKNL

De NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen sluit met betrekking tot huisartsgeneeskundig relevante onderwerpen zo veel mogelijk aan op de NVDV-richtlijnen Melanoom (2016), Plaveiselcelcarcinoom van de huid (2012), Basaalcelcarcinoom (2015) en Actinische keratose (2017) [IKNL 2016, NVDV 2012, 2015, 2017].

### 3 Premaligne en maligne huidafwijkingen

De hier genoemde huidafwijkingen zijn de meest voorkomende premaligne en maligne huidafwijkingen. Zeldzamere vormen vallen buiten de scope van deze standaard.

### 4 Epidemiologie: cijfers eerste lijn

Uit een retrospectieve data-analyse van het Registratie Netwerk Groningen (3 huisartsenpraktijken, waarin 17 huisartsen werkzaam zijn en 22.000 patiënten ouder dan 18 jaar ingeschreven staan) bleek dat het aantal patiëntcontacten bij de huisarts voor een voor de patiënt verdachte huidafwijking tussen 2000 en 2010 duidelijk is gestegen. Per 1000 patiënten ouder dan 18 jaar steeg het aantal contacten van 61 naar 94 per jaar. Hierbij werd gekeken naar ICPC-codes S26 (angst voor kanker huid/subcutis), S77 (maligniteit huid/subcutis), S79 (ander benigne neoplasma huid/subcutis), S80 (ander/niet-gespecificeerd neoplasma huid/subcutis), S81 (hemangioom/lymfangioom), S82 (naevus/moedervlek), S83 (andere aangeboren afwijking(en) huid/subcutis), S99 (andere ziekte huid/subcutis). Zowel het aantal consulten voor benigne als voor maligne huidafwijkingen nam toe, maar het aandeel maligne huidafwijkingen nam relatief meer toe. Tussen 2000 en 2010 is dit gestegen van 1 op 18 naar 1 op 10 consulten voor verdachte huidafwijkingen. In 2010 werd 8 keer per 1000 patiënten de diagnose S77 gesteld [Koelink 2014a]. Volgens de NIVEL Zorgregistraties eerste lijn is in 2015 3,7 keer per 1000 patiëntjaren (alle leeftijden) de diagnose S77 (maligniteit huid/subcutis, met subcodes S77.01 basaalcelcarcinoom, S77.02 spinocellulair/plaveiselcelcarcinoom, S77.03 maligne melanoom en S77.04 Kaposi sarcoom) gesteld. Er is geen ICPC-code voor de diagnose actinische keratose [NIVEL, geraadpleegd november 2016].

### 5 Uv-licht en huidkanker

#### Uv-licht en risico op melanoom

In een systematische review van matige kwaliteit (AMSTAR 5/11) werden 57 observationele onderzoeken

ken (n = 38.671) besproken waarin de relatie tussen het krijgen van een melanoom en chronische of intermitterende blootstelling aan de zon en zonverbranding werd onderzocht. Van chronische blootstelling aan de zon was in het algemeen sprake bij mensen die buiten werkten. Van intermitterende blootstelling aan de zon was sprake bij activiteiten zoals zonnebaden, het uitoefenen van watersporten en het naar zonnige oorden op vakantie gaan. Voor de meta-analyse namen de auteurs meestal de uiterste waarden voor blootstelling aan de zon (minst versus meest). Uit de meta-analyse bleek dat vooral een hoge mate van intermitterende blootstelling aan de zon (RR 1,61; 95%-BI 1,31 tot 1,99) en hoge frequentie zonverbranding (RR 2,03; 95%-BI 1,73 tot 2,37) het risico op melanomen verhoogde. Chronische blootstelling aan de zon had geen risicoverhogend effect (RR 0,95; 95%-BI 0,87 tot 1,04) [Gandini 2005b]. In een andere systematische review van matige kwaliteit (AMSTAR 6/11) worden 51 observationele onderzoeken (aantal patiënten niet gerapporteerd) besproken, waarin de relatie tussen het krijgen van een melanoom en het aantal keren zonverbranding en de leeftijd waarop dat gebeurde werd onderzocht. Uit de meta-analyse bleek dat zowel 'ooit' zonverbranding op volwassen leeftijd (OR 1,44; 95%-BI 1,27 tot 1,63) als op kinderleeftijd (OR 1,91; 95%-BI 1,59 tot 2,30) het risico op een melanoom verhoogde. In 26 onderzoeken (n = 7349) werd gekeken naar de relatie tussen het aantal keren zonverbranding en melanomen. Uit meta-analyse van deze onderzoeken bleek dat 5 of meer keren zonverbranding per decennium geassocieerd is met een sterker verhoogd risico (OR 3,24; 95%-BI 2,19 tot 4,66) [Dennis 2008]. In een systematische review van goede kwaliteit (AMSTAR 8/11) werden 31 observationele onderzoeken, vooral patiëntcontroleonderzoeken (14.956 patiënten) besproken waarin het verband tussen het krijgen van een melanoom en het gebruikmaken van de zonnebank werd onderzocht. 'Ooit' gebruik van de zonnebank was geassocieerd met een verhoogd risico op melanoom (OR 1,16; 95%-BI 1,05 tot 1,28). Er was geen verschil tussen onderzoeken voor 2000 en daarna (dit hebben de auteurs onderzocht vanwege claims van de zonnebankenindustrie dat de modernere zonnebanken minder schadelijk zouden zijn). Meer dan tien keer gebruik van de zonnebank (10 onderzoeken) gaf een OR van 1,34 (95%-BI 1,05 tot 1,71). Langer dan 1 jaar gebruik van de zonnebank leek het risico meer te verhogen dan gebruik korter dan 1 jaar [Colantonio 2014]. Een andere systematische review komt tot dezelfde conclusies [Boniol 2012].

#### Uv-licht en risico op basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom

In een patiëntcontroleonderzoek analyseerden Cricker et al. de relatie tussen blootstelling aan de zon en het ontstaan van basaalcelcarcinomen. Voor dit onderzoek werd gebruikgemaakt van enquêteresultaten die door mensen van 40 tot 64 jaar oud (n = 4103, 82% van de doelpopulatie) waren ingevuld. Patiënt waren mensen bij wie in het voorafgaande jaar een basaalcelcarcinoom was vastgesteld (n = 175). Als controle werden 700 mensen geselecteerd bij wie dat niet het geval was. Er werd gestratificeerd naar geslacht en leeftijd. Alle deelnemers werden geïnterviewd over de blootstelling aan zon in hun leven. De participatiegraad was 89%. Er was een significante relatie tussen het ri-

sico op een basaalcelcarcinoom en de mate van blootstelling aan de zon in warmere maanden (p = 0,02). De OR voor de laagste mate van blootstelling was als referentie op 1,0 vastgesteld. De OR voor de hoogste mate van blootstelling was 3,4 (95%-BI 1,15 tot 10,31). Deze relatie was er ook ten aanzien van blootstelling gedurende het hele jaar, maar deze was niet significant. Naarmate de blootstelling aan de zon meer intermitterend was, nam het risico op basaalcelcarcinoom extra toe bij patiënten met een licht huidtype, maar niet bij patiënten met een donkerder huidtype [Kricke 1995b].

Uit een systematische review (AMSTAR 8/11) van 12 observationele onderzoeken (n = 9328) bleek ook dat 'ooit' gebruik van zonnebanken het risico op een basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom verhoogde (RR voor plaveiselcelcarcinoom 1,67; 95%-BI 1,29 tot 2,17; RR voor basaalcelcarcinoom 1,29; 95%-BI 1,08 tot 1,53). In 4 onderzoeken (n = 6523) werd de relatie tussen veel gebruik van zonnebanken (wisselend gedefinieerd, bijvoorbeeld 'regelmatig gebruik van de zonnebank' of 'meer dan 5 keer per jaar') en het optreden van een basaalcelcarcinoom onderzocht. Het relatieve risico op een basaalcelcarcinoom door regelmatig gebruik van de zonnebank was 1,50 (95%-BI 0,81 tot 2,77). De resultaten uit deze onderzoeken liepen zeer uiteen en een eenduidige conclusie is dan ook niet mogelijk. In 3 onderzoeken (n = 7181) werd het verband tussen het gebruik van zonnebanken op jonge leeftijd (gedefinieerd als jonger dan 16, jonger dan 20 of middelbareschoolleeftijd) en het risico op het ontwikkelen van een basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom onderzocht. Dit risico was door het gebruik van zonnebanken op jonge leeftijd verhoogd (RR voor plaveiselcelcarcinoom 2,02; 95%-BI 0,70 tot 5,86; RR voor basaalcelcarcinoom 1,40; 95%-BI 1,29 tot 1,52). Voor de Verenigde Staten berekenden de auteurs dat jaarlijks 170.000 gevallen van basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom gerelateerd zijn aan het gebruik van zonnebanken [Wehner 2012].

**Overweging:** Algemeen probleem met alle hierboven besproken onderzoeken is dat de begrippen, zoals zonverbranding, niet eenduidig gedefinieerd werden. Daarnaast is er onder andere een risico op herinnerings- en selectiebias. De heterogeniteit tussen de onderzoeken was groot, maar hiervoor werd in de meta-analyses gecorrigeerd.

**Conclusie:** Blootstelling aan uv-licht (zowel zon als zonnebank) verhoogt het risico op alle vormen van huidkanker. Bij melanomen lijkt vooral verbranding door de zon een rol te spelen en bij basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom chronische of intermitterende blootstelling aan de zon.

#### 6 Invloed fenotypische kenmerken

Bepaalde fenotypische kenmerken maken patiënten gevoeliger voor schade ten gevolge van de zon en dus voor huidkanker. Uit een meta-analyse (AMSTAR 7/11) van 29 observationele onderzoeken (n = 20.951) blijkt dat de belangrijkste risicofactoren voor het krijgen van een basaalcelcarcinoom zijn: het hebben van rood versus donker haar (OR 2,02; 95%-BI 1,68 tot 2,44), een lichte, snel verbrandende en niet bruinende huid versus een makkelijk bruinende, niet verbrandende huid (OR 2,0; 95%-BI 1,7 tot 2,4) [Khalesi 2013b]. Uit een meta-analyse van 60 observationele onderzoeken (AMSTAR

6/11) (n = 28.157) blijkt dat deze kenmerken ook bij het risico op een melanoom een rol spelen: rood ten opzichte van bruin haar (RR 3,6; 95%-BI 2,6 tot 5,4), blanke ten opzichte van donkere huid (RR 2,1; 95%-BI 1,7 tot 2,6) en het hebben van veel sproeten (RR 2,1; 95%-BI 1,8 tot 2,5) [Gandini 2005c].

**Overweging:** In alle meta-analyses is de heterogeniteit tussen de verschillende onderzoeken groot. In de meta-analyses werd hiervoor gecorrigeerd. Daarnaast was er een risico dat de resultaten werden beïnvloed door herinnerings- en selectiebias. Het was vaak onduidelijk of de onderzoekers geblijndeerd waren voor de huidkankerstatus van de patiënt.

Het huidtype wordt vastgesteld door anamnese en lichamelijk onderzoek. Kenmerken van de huidtypen (indeling volgens Fitzpatrick) staan in [tabel 8].

**Conclusie:** patiënten met rood haar en een lichte, snel verbrandende huid, die niet bruint (huidtype 1) hebben het grootste risico op huidkanker.

#### 7 Actinische keratose en eerdere huidkanker als risicofactor voor huidkanker

##### Huidkanker bij/na actinische keratose

In een systematische review van 7 onderzoeken (n = 1709) (AMSTAR 7/11) werd het verband tussen actinische keratose en het krijgen van een basaalcelcarcinoom onderzocht. Er bleek een associatie te bestaan tussen het hebben van meer dan 10 actinische keratosen en een verhoogd risico op een basaalcelcarcinoom (RR 4,97; 95%-BI 3,26 tot 7,58) [Khalesi 2013a]. In een andere systematische review van 60 onderzoeken (AMSTAR 6/11) (n = 28.157) werd geconcludeerd dat actinische keratose en eerdere huidkanker het risico op melanomen verhogen (gezamenlijk RR 4,3; 95%-BI 2,8 tot 6,6) [Gandini 2005c].

##### Huidkanker na een basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom

In een systematische review van 45 observationele onderzoeken werd het risico op een tweede vorm van huidkanker onderzocht bij patiënten die een basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom hebben gehad. De onderzoeken waren voornamelijk cohortonderzoeken, bijvoorbeeld ook kankerregistraties. Het aantal patiënten werd niet gerapporteerd. De incidentieratio's werden gestandaardiseerd voor de follow-uptermijn. Na een basaalcelcarcinoom was vooral het risico op een tweede basaalcelcarcinoom verhoogd, met een factor 17,4 (95%-BI 0 tot 37,4). Het risico op een plaveiselcelcarcinoom na een basaalcelcarcinoom was 3,2 keer hoger dan je zou verwachten (95%-BI 0 tot 6,5), het risico op een melanoom was 2,4 keer groter dan gemiddeld (95%-BI 2,3 tot 2,6). Het gemiddelde cumulatieve vijfjaarsrisico op een tweede basaalcelcarcinoom bedroeg 36,2% (range 11,0 tot 49,9). Na een plaveiselcelcarcinoom was vooral het risico op een tweede plaveiselcelcarcinoom verhoogd, met een factor 15,0 (95%-BI 14,0 tot 16,0). Het risico op een basaalcelcarcinoom was 4,2 keer hoger (95%-BI 2,0 tot 6,5) en het risico op een melanoom 2,7 keer hoger dan verwacht (95%-BI 2,3 tot 3,2). Het gemiddelde vijfjaars cumulatieve risico op een tweede plaveiselcelcarcinoom bedroeg 37,0% (range 30,0 tot 50,0) en dat op een basaalcelcarcinoom 39,2% (range 6,0 tot

Tabel 8 Kenmerken huidtypen

Huidtype	Anamnese	Lichamelijk onderzoek
1	Verbrandt snel en wordt (bijna) niet bruin.	Lichte huid, vaak sproeten, rossig of lichtblond haar, lichte kleur ogen.
2	Verbrandt snel, wordt langzaam bruin.	Lichte huid, blond haar, lichte ogen.
3	Verbrandt zelden, wordt gemakkelijk bruin.	Licht getinte huid, donker tot bruin haar, vrij donkere ogen.
4	Verbrandt bijna nooit, bruint zeer goed.	Getinte huid, donker haar, donkere ogen. Mediterrane type.
5	Verbrandt nooit, bruint zeer goed.	Aziatisch type.
6	Verbrandt nooit, bruint zeer goed.	Negroïde type.

Bron: Huidziekten.nl, geraadpleegd 12 mei 2015.



72,5). Het gemiddelde vijfjaars cumulatieve risico op een tweede basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom was 36,2% (95%-BI 22,4 tot 50,0) [Flohil 2013a].

In een Nederlands patiëntencohort (n = 2483) waarbij een eerste basaalcelcarcinoom was verwijderd, werd retrospectief de kans op een tweede basaalcelcarcinoom in de eerste 5 jaar na de diagnose bepaald. Na een half jaar werd bij 11% een tweede basaalcelcarcinoom gediagnosticeerd. Het vijfjaars cumulatieve risico op meerdere basaalcelcarcinomen was 29,2%. Risicofactoren voor multipole basaalcelcarcinomen waren het mannelijk geslacht (HR 1,30; 95%-BI 1,11 tot 1,53) en oudere leeftijd (HR voor leeftijd 65 tot 74 jaar in vergelijking met < 50 jaar 1,18 (95%-BI 1,37 tot 2,41) [Flohil 2011a].

#### Huidkanker na een melanoom

In een systematische review van 50 observationele onderzoeken werd het risico op een vorm van huidkanker na een melanoom onderzocht. In de meeste onderzoeken werd het risico op een tweede melanoom onderzocht. Het aantal patiënten in de onderzoeken werd niet gerapporteerd. De incidentieratio's werden gestandaardiseerd voor de follow-uptermijn. Patiënten hadden na een eerste melanoom een 10 keer groter risico om nog een keer een melanoom te krijgen (95%-BI 8,5 tot 12,3). Het risico op een basaalcelcarcinoom na een melanoom was 4,5 keer groter dan je zou verwachten (95%-BI 3,9 tot 5,4) en het risico op een plaveiselcelcarcinoom 2,8 keer groter (95%-BI 1,9 tot 3,7). Het gemiddelde cumulatieve risico na 20 jaar was het hoogst voor het krijgen van een basaalcelcarcinoom (14%). Dit risico was voor het krijgen van nog een melanoom 5,4% en voor het krijgen van een plaveiselcelcarcinoom 4,0% [Van der Leest 2015].

**Conclusie:** Actinische keratose en eerdere huidkanker zijn risicofactoren voor het krijgen van huidkanker. Het risico om nogmaals dezelfde vorm van huidkanker te krijgen, is relatief het meest verhoogd. Na elke vorm van huidkanker is het absolute risico op het krijgen van een basaalcelcarcinoom echter het grootst. Een half jaar na een basaalcelcarcinoom wordt bij 11% van de patiënten een tweede basaalcelcarcinoom geconstateerd. Het cumulatieve vijfjaarsrisico op een tweede basaalcelcarcinoom is 36%. Na een plaveiselcelcarcinoom bedraagt het cumulatieve vijfjaarsrisico op een tweede plaveiselcelcarcinoom 37% en op een basaalcelcarcinoom 39%.

#### 8 Immunosuppressie en huidkanker

Immunosuppressie vergroot de kans op huidkanker. In een patiëntcontroleonderzoek uitgevoerd in Taiwan trad kanker van de huid en zachte weefsels op in een populatie van 1115 patiënten met hiv gedurende de follow-up van 11 jaar 3,44 keer (95%-BI 1,15 tot 10,26) vaker dan in de controlepopulatie. Huidkanker werd niet afzonderlijk onderzocht [Chen 2015]. In een retrospectief cohortonderzoek waarin 5090 hiv-patiënten in Italië werden gevolgd (mediane follow-up-tijd 6,4 jaar), werd een relatief risico op melanomen gevonden van 2,6 (95%-BI 1,3 tot 5,3) en op basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van 2,3 (95%-BI 1,6 tot 3,3). De uitkomsten werden voor de follow-up-tijd gecorrigeerd. Bij de start van het onderzoek was bij ruim 17% van het cohort de diagnose aids gesteld [Calabresi 2013].

In een systematische review werd aan de hand van 36 retrospectieve onderzoeken, gepubliceerd tussen 2006 en 2010, de incidentie van en risicofactoren voor huidkanker bij patiënten na orgaantransplantatie (n = 52.086) besproken. De incidentie van basaalcelcarcinomen is bij patiënten na orgaantransplantatie 10 keer hoger en die van plaveiselcelcarcinomen 100 keer hoger dan in een 'gezonde' populatie. De verhouding basaalcelcarcinoom: plaveiselcelcarcinoom is bij orgaangetransplanteerden omgekeerd aan die bij een 'gezonde' populatie (12-7 versus 4:1). De belangrijkste risicofactoren lijken te zijn: leeftijd, mannelijk geslacht, licht huidtype, veel blootstelling aan de zon en

langere duur van immunosuppressieve medicatie. Uit beperkt onderzoek blijkt dat een verhoogd risico op een basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom vooral is aangetoond voor prednison, azathioprine, cyclosporine, tacrolimus en monoklonale antilichamen. Het bestaan van virale wratten, vooral indien veroorzaakt door oncogene HPV-typen, leek gepaard te gaan met een hoger risico op plaveiselcelcarcinoom bij immuungecompromiteerde patiënten [Mudigonda 2013]. Ook in een cohort van 931 patiënten na orgaantransplantatie in Groot-Brittannië, met een gemiddelde leeftijd van 41 jaar, werd gevonden dat vooral het risico op een plaveiselcelcarcinoom sterk verhoogd is bij deze patiënten [Harwood 2013].

Over de incidentie van melanomen bij patiënten na orgaantransplantatie bestaat onzekerheid. Uit beperkt onderzoek komen relatieve incidenties van 0 tot 17 keer vaker voor dan in de 'gezonde' populatie [Mudigonda 2013]. In het cohort van Harwood et al. waren slechts 10 van de 1820 huidkankers een melanoom [Harwood 2013].

Ook het gebruik van biologicals kan het risico op huidkanker verhogen. In een systematische review en meta-analyse van 29 prospectieve observationele onderzoeken werd de incidentie van maligniteiten onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis die TNF-alfa-blokkers gebruiken. Van deze onderzoeken richtten 4 (n = 29.250) zich op huidkanker. Het risico op basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom was significant verhoogd (OR 1,33; 95%-BI 1,06 tot 1,60). Het risico op een melanoom was niet significant verhoogd (OR 1,79; 95%-BI 0,92 tot 2,67) [Mariette 2011, Mariette 2012].

#### 9 Epidemiologie: landelijke cijfers

Huidkanker is de meestvoorkomende vorm van kanker in Nederland. Borstkanker was in Nederland in 2013 met 14.600 patiënten de meestvoorkomende vorm van kanker. Huidkanker stond op de tweede plaats met 14.400 patiënten (zie [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl) van de Nederlandse Kankerregistratie, geraadpleegd mei 2015). Het IKNL registreert het basaalcelcarcinoom echter niet. Indien de geëxtrapoleerde incidentiecijfers van het IKNL regio Eindhoven, dat als enige kankercentrum wel een eerste bevestigde diagnose basaalcelcarcinoom registreert, hierbij opgeteld worden, staat huidkanker met stip op nummer één.

#### Basaalcelcarcinoom

De Nederlandse Kankerregistratie biedt incidentie- en prevalentiecijfers voor het basaalcelcarcinoom. Deze zijn gebaseerd op geëxtrapoleerde data van het IKNL regio Eindhoven. Tussen 1989 en 2015 nam de voor leeftijdsopbouw van de Europese populatie gecorrigeerde incidentie van histologisch bewezen eerste basaalcelcarcinomen toe van 69 naar 145 per 100.000 personen per jaar. De incidentie is het hoogst in de oudste leeftijdsgroepen. Bij patiënten jonger dan 30 jaar komt het basaalcelcarcinoom nauwelijks voor, bij patiënten met een leeftijd tussen 30 en 44 jaar bedraagt de incidentie 69 en bij patiënten van 75 jaar en ouder bedraagt deze 870 per 100.000 personen per jaar. De incidentie is voor mannen en vrouwen ongeveer gelijk [Nederlandse Kankerregistratie, geraadpleegd september 2016]. Het lifetime-risico op een basaalcelcarcinoom wordt geschat op 1 op 5 voor vrouwen en 1 op 6 voor mannen. Dit risico was in 1973 ongeveer 1 op 20 [Flohil 2011b]. Hollestein et al. berekenden dat de gemiddelde leeftijd waarop een (eerste) basaalcelcarcinoom wordt gediagnosticeerd 65 jaar is [Hollestein 2014].

#### Plaveiselcelcarcinoom

De Nederlandse Kankerregistratie biedt incidentie- en prevalentiecijfers voor het plaveiselcelcarcinoom van de huid. In 2014 werden 10.264 nieuwe patiënten met plaveiselcelcarcinoom gediagnosticeerd (5705 mannen; 4559 vrouwen). De voor leeftijdsopbouw van de Europese bevolking gecorrigeerde incidentie van plaveiselcelcarcinoom is tussen 1989 en 2015 verdubbeld naar 32 per 100.000 patiënten per jaar. Voor mannen is de incidentie in

die periode verdubbeld van 21 naar 40 per 100.000 personen per jaar. Voor vrouwen is de voor leeftijdsopbouw van de Europese bevolking gestandaardiseerde incidentie in dezelfde periode gestegen van 7 naar 25 per 100.000 vrouwen per jaar. De incidentie is het hoogst in de oudste leeftijdsgroepen. Bij patiënten jonger dan 44 jaar komt plaveiselcelcarcinoom nauwelijks voor. Bij patiënten met een leeftijd tussen 45 tot 60 jaar was de incidentie in 2015 17 per 100.000 personen per jaar en bij patiënten ouder dan 75 jaar 401. Het risico om plaveiselcelcarcinoom te krijgen voor het 85° levensjaar steeg tussen 1989 en 2015 van 3,4% naar 8,4% voor mannen en van 1,1% naar 4,9% voor vrouwen [Nederlandse Kankerregistratie, geraadpleegd oktober 2016]. De gemiddelde leeftijd van patiënten bij wie een plaveiselcelcarcinoom wordt vastgesteld, is 74 jaar [Hollestein 2014].

#### Melanoom

De voor leeftijdsopbouw van de Europese populatie gestandaardiseerde incidentie van melanomen is in de periode van 1989 tot 2015 gestegen van 11 naar 28 per 100.000 personen per jaar. Het melanoom komt het vaakst voor bij oudere patiënten en bij hen trad ook de sterkste stijging in de incidentie op. Bij patiënten van 75 jaar of ouder nam de incidentie toe van 24 per 100.000 personen per jaar naar 87 in het jaar 2015. Ook in jongere leeftijdsgroepen, vooral vanaf het dertigste levensjaar, neemt de incidentie toe. In 1989 was de incidentie in de leeftijdsgroep van 30 tot 44 jaar bijvoorbeeld 12 per 100.000 personen per jaar, in 2015 was deze 26. Tot de leeftijd van 14 jaar komt het melanoom vrijwel nooit voor. Bij het melanoom zijn er opvallende verschillen in incidentie tussen mannen en vrouwen. Op jongere leeftijd komt het melanoom vaker voor bij vrouwen. Daarna neemt het verschil geleidelijk af, en vanaf de leeftijd van 60 jaar is de incidentie bij mannen hoger [Nederlandse Kankerregistratie, geraadpleegd september 2016].

#### Actinische keratose

Als onderdeel van een populatiegebonden cohortonderzoek in Rotterdam (het ERGO-onderzoek) werd de huid van 2061 personen (55% vrouw, gemiddelde leeftijd 72 jaar, range 51 tot 98 jaar) volledig onderzocht op aanwezigheid van actinische keratose. Ruim een derde (37,5%) van de deelnemers had minimaal één actinische keratose. Van deze personen had 56% een tot drie laesies, 23% vier tot negen laesies en 21% tien of meer laesies. De prevalentie van actinische keratose nam toe met de leeftijd [Flohil 2013b].

#### Lentigo maligna

In een populatie-onderzoek werd op basis van cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie de naar leeftijdsopbouw van de Europese bevolking gestandaardiseerde incidentie van lentigo maligna berekend. Deze steeg tussen 1989 en 2013 van 0,72 naar 3,83 per 100.000 personen per jaar. Het absolute aantal patiënten bij wie een eerste lentigo maligna werd vastgesteld steeg tussen 1989 en 2013 van 110 naar 903. De mediane leeftijd waarop een eerste lentigo maligna werd vastgesteld was in 2013 71 jaar [Greveling 2016].

#### 10 Risico op maligne ontaarding premaligne afwijkingen

##### Actinische keratose

In een systematische review bespraken Werner et al. het natuurlijke beloop van actinische keratose [Werner 2016]. Er werden 24 onderzoeken (n = 6871) ingesloten, waarvan 17 RCT's (alleen patiënten in de controlegroepen werden geanalyseerd), 6 prospectieve cohortonderzoeken en 1 onderzoek met niet nader gespecificeerde opzet.

Het risico op maligne ontaarding tot een plaveiselcelcarcinoom van actinische keratose was bij patiënten zonder huidkanker in de voorgeschiedenis en zonder immunosuppressie 0 tot 0,075% per laesie per jaar (op basis van twee onderzoeken (n = 2249; > 239 laesies) met follow-upduur van 1 tot 2

jaar). De kans op spontane regressie varieerde van 15 tot 63% per laesie per jaar (op basis van 5 onderzoeken; n = 1889; 9625 laesies), maar 15 tot 53% van deze laesies recidiveerde (op basis van 4 onderzoeken; n = 1261; > 1605 laesies). Spontane complete remissie van laesies op schedel en handruggen trad op in 0 tot 7,2% van de patiënten per jaar (5 onderzoeken; n = 470; aantal laesies niet bekend). Van deze laesies recidiveerde 57% binnen 12 tot 14 maanden (1 onderzoek; n = 18; aantal laesies niet bekend).

De kwaliteit van de ingesloten onderzoeken wordt door de auteurs van de systematische review als slecht beoordeeld.

Conclusie: Het risico op maligne ontaarding lijkt laag te zijn, maar het cumulatieve risico (over meerdere jaren en bij meerdere laesies) is mogelijk een stuk hoger. Laesies gaan relatief vaak spontaan in regressie, maar recidiveren daarna in ongeveer de helft van de gevallen.

#### Ziekte van Bowen

Er zijn geen betrouwbare gegevens over het risico op maligne ontaarding van de ziekte van Bowen. In een RCT (n = 31) waarin imiquimodcrème werd vergeleken met placebo, werd in de placebogroep gedurende de follow-upperiode (28 weken) bij 2 van de 16 patiënten ontaarding tot een plaveiselcelcarcinoom vastgesteld [Patel 2006].

#### Lentigo maligna

In een cohortonderzoek op basis van cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie is berekend hoe groot het risico op een lentigo maligna melanoom is na de diagnose lentigo maligna. Hierbij werd geen rekening gehouden met de lokalisatie van het melanoom, dus het stond niet vast dat het melanoom daadwerkelijk ontstaan is uit de lentigo maligna. Wel werd alleen gekeken naar lentigo maligna melanomen. Het cumulatieve vijfjaarsrisico op een lentigo maligna melanoom na de diagnose lentigo maligna bedroeg 0,7% (95%-BI 0,5 tot 1,0) voor mannen en 0,8% (95%-BI 0,6 tot 1,1) voor vrouwen. Na 10 jaar was dit respectievelijk 1,0% (95%-BI 0,6 tot 1,3) en 1,6% (95%-BI 1,2 tot 2,0). Na 25 jaar respectievelijk 2,0% (95%-BI 1,2 tot 2,8) en 2,6% (95%-BI 1,9 tot 3,3) [Greveling 2016].

#### 11 Hoogrisico basaalcelcarcinoom en hoogrisico ziekte van Bowen

De genoemde kenmerken van hoogrisico basaalcelcarcinomen zijn ontleend aan de NVDV-richtlijn Basaalcelcarcinoom [NVDV 2015]. De kenmerken zijn gebaseerd op klinische consensus en de ervaring van dermatologen dat een basaalcelcarcinoom met een hoogrisico kenmerk een hoger recidiefrisico heeft dan gemiddeld. De in de richtlijn genoemde categorieën laagrisico en gemiddeld risico zijn in de standaard samengevoegd tot de categorie 'zonder hoogrisico kenmerken'.

Op basis van theoretische en pragmatische overwegingen worden in deze standaard de hoogrisico kenmerken van het basaalcelcarcinoom voor zover relevant (afmeting  $\geq 2$  cm of recidieven) ook gezien als hoogrisico kenmerken bij de ziekte van Bowen. Het gaat daarbij om een verondersteld hoger risico op maligne ontaarding tot een plaveiselcelcarcinoom bij grotere afwijkingen en bij recidieven. Ook is het risico op *sampling error* (waarbij een plaveiselcelcarcinoom gemist wordt bij het stansbiopt en diagnostiek en behandeling dus niet adequaat zijn) groter naarmate de tumor groter is. Om aan te sluiten bij de terminologie bij het basaalcelcarcinoom wordt ook bij de ziekte van Bowen de restgroep ziekte van Bowen zonder hoogrisico kenmerken genoemd.

#### 12 Specifieke risicofactoren plaveiselcelcarcinoom

De in de hoofdtekst genoemde risicofactoren sluiten aan op de NVDV-richtlijn Plaveiselcelcarcinoom [NVDV 2012].

In deze noot wordt nader ingegaan op de relatie

tussen een HPV-infectie en het plaveiselcelcarcinoom vanuit de vraag of een eventuele relatie klinische consequenties heeft. Uit een systematische review en meta-analyse van 17 onderzoeken, waarin het voorkomen van HPV in plaveiselcelcarcinomen (n = 391) werd vergeleken met het voorkomen van HPV in biopten van gezonde huid (n = 238), bleek dat HPV 3,43 keer vaker voorkwam in biopten van plaveiselcelcarcinomen dan in biopten van gezonde huid (95%-BI 1,97 tot 5,98; p < 0,0001). Deze relatie was sterker bij immuuncompromitteerde patiënten dan bij patiënten met een normale afweer. De heterogeniteit tussen de ingesloten onderzoeken was groot. Op basis van deze review lijkt HPV-infectie dus geassocieerd te zijn met plaveiselcelcarcinomen, maar de auteurs benadrukken dat causaliteit hiermee niet is aangetoond. Er is meer onderzoek nodig om inzicht te krijgen in eventuele klinische consequenties [Wang 2014].

#### 13 Roken en het risico op huidkanker

In een systematische review bespraken Leonard et al. 25 observationele onderzoeken (n = 569.425) naar het verband tussen rookgedrag en het optreden van basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen. De relatie tussen roken en het plaveiselcelcarcinoom werd specifiek bekeken in 8 onderzoeken (n = 148.720) en de relatie tussen roken en het basaalcelcarcinoom in 16 onderzoeken (n = 190.905). Roken verhoogde het risico op plaveiselcelcarcinoom significant (OR 1,52; 95%-BI 1,15 tot 2,01), maar had geen effect op het risico op een basaalcelcarcinoom (OR 0,95; 95%-BI 0,82 tot 1,09). In de meeste onderzoeken werd gecorrigeerd voor confounding factoren, zoals leeftijd, geslacht en huidtype. Belangrijke beperking van deze systematische review was het risico op bias ten aanzien van het rookgedrag van deelnemers, dat meestal door henzelf werd gerapporteerd [Leonardi-Bee 2012].

Conclusie: Roken verhoogt waarschijnlijk het risico op plaveiselcelcarcinoom, maar niet het risico op basaalcelcarcinoom.

#### 14 Stadiëring plaveiselcelcarcinoom

Voor stadiëring van het plaveiselcelcarcinoom wordt de TNM-classificatie gebruikt, plus een aantal aanvullende prognostische factoren [tabel 9] [NVDV 2012].

Tabel 9 TNM-classificatie plaveiselcelcarcinoom

Stadium	T*	N**	M***
0	Tis	0	0
I	T1	0	0
II	T2	0	0
III	T3	0	0
	T1-3	1	0
IV	T1-3	2	0
	T4	-	-
	-	3	-
	-	-	1

\* Tis: in situ tumor; T1: tumor  $\leq 2$  cm; T2: tumor > 2 cm; T3: extradermale invasie in spier, bot, kraakbeen, kaak of orbita; T4: directe tumoringroei of perineurale invasie in schedelbasis of axiaal skelet.

\*\* N0: geen regionale lymfkliermetastase; N1: 1 lymfkliermetastase  $\leq 3$  cm; N2: 1 lymfkliermetastase 3 tot 6 cm of multipole kliermetastasen < 6 cm; N3: lymfkliermetastase > 6 cm.

\*\*\* M0: (klinisch) geen metastasen op afstand;

M1: metastasen op afstand.

Bron: NVDV-richtlijn Plaveiselcelcarcinoom 2012.

Aanvullende prognostisch nadelige factoren:

- tumor met dikte van > 4 mm
- perineurale invasie
- lymfovasculaire invasie
- lokalisatie op oor of lip
- slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom of ongedifferentieerd carcinoom

Tumoren in stadium I met twee of meer van de aanvullende prognostische factoren worden ingedeeld als stadium II. Tumoren vanaf stadium II worden beschouwd als hoogrisicotumoren.

#### 15 Prognose plaveiselcelcarcinoom

In een retrospectief cohortonderzoek werd bij een cohort van 6164 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom (totaal 8997 laesies) gedurende een gemiddelde follow-upduur van 71 maanden gevolgd in hoeverre bij hen metastasen optraden. Ruim de helft van de patiënten was man; de gemiddelde leeftijd was 72 jaar. Gedurende de follow-up trad bij 1,9% (95%-BI 1,6 tot 2,2) een metastase op. Verreweg het grootste deel (87%) van de metastasen trad op naar regionale lymfklierstations. De gemiddelde tijd vanaf behandeling van de primaire tumor tot het optreden van de metastase was 26 maanden, de mediane tijd bedroeg 22 maanden. De gemiddelde tijd tot het optreden van axillaire lymfkliermetastasen was het langst, namelijk 1039 dagen, in vergelijking met bijvoorbeeld 725 dagen bij cervicale lymfklieren. Risicofactoren voor metastasering waren een grote diameter van de primaire tumor, slechte histologische differentiatie, doorgroei van de tumor in zenuwen en lokalisatie van de primaire tumor op of achter het oor, op de lip of op de wangen [Brougham 2012]. In Nederland was de voor leeftijdsopbouw van de bevolking gestandaardiseerde sterfte aan niet-melanoom huidkanker (90% plaveiselcelcarcinoom, 10% zeldzame vormen van huidkanker, exclusief het basaalcelcarcinoom) in 2013 0,35 per 100.000 patiëntjaren. In Nederland overleden in dat jaar 43 mannen en 55 vrouwen aan de gevolgen van niet-melanoom huidkanker. De tienjaarsoverleving (gestandaardiseerd voor leeftijdsopbouw en gecorrigeerd voor de verwachte sterfte) is 91% [Nederlandse Kankerregistratie, geraadpleegd maart 2015, sterftecijfers voor het plaveiselcelcarcinoom op aanvraag geleverd in juni 2016]. Het is echter niet bekend welk deel van deze sterfte daadwerkelijk door het plaveiselcelcarcinoom werd veroorzaakt, omdat onder niet-melanoom huidkanker ook een aantal zeldzame varianten van huidkanker vallen die vaak een slechtere prognose hebben.

#### 16 Kerato-acanthoom

Het kerato-acanthoom is een goed gedifferentieerde huidtumor die in korte tijd ontstaat. Kenmerkend is de centrale hoornprop. Na verloop van enkele maanden wordt het kerato-acanthoom kleiner en uiteindelijk verdwijnt het vanzelf. Na de spontane genezing blijft een litteken zichtbaar. Aan de hand van excisiepreparaten van kerato-acanthomen (n = 220) is in een onderzoek gevonden dat een kwart daarvan maligne was. Dit kwam vooral voor bij oudere patiënten (75-plussers) [Sanchez Yus 2000]. De meest geaccepteerde verklaring voor de bevindingen dat relatie vaak sprake blijkt te zijn van een maligniteit is dat een kerato-acanthoom klinisch nauwelijks is te onderscheiden van een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom. Ook histopathologisch is het onderscheid lastig. In de NVDV-richtlijn Plaveiselcelcarcinoom van de huid wordt aanbevolen om kerato-acanthomen bij twijfel te behandelen als goed gedifferentieerd stadium I plaveiselcelcarcinomen, zowel wat betreft de diagnostiek, behandeling en follow-up [NVDV 2012]. In recentere bronnen wordt aanbevolen om het kerato-acanthoom *altijd* te behandelen als goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom [Kwiek 2016]. Dit komt overeen met de handelingswijze van pathologen en dermatologen (inventarisatie bij dermatologen namens NVDV in de werkgroep en pathologen via IKNL, april 2016).

**Conclusie/aanbeveling:** Vanwege het risico dat in een kerato-acanthoom een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom schuilt, wordt het kerato-acanthoom qua diagnostiek, verwijzing en follow-up beschouwd als een (goed gedifferentieerd) plaveiselcelcarcinoom.

### 17 Atypische/dysplastische naevus

Een atypische naevus is een diagnose die gesteld wordt op basis van het lichamelijk onderzoek en is gedefinieerd als naevus met drie of meer kenmerken van atypie volgens het ABCDE-acroniem voor atypische naevi [Burghout, 2014, Cruz 2016, Gandini 2005a]. De atypische naevus onderscheidt zich moleculair-genetisch van de banale naevus, maar valt nog wel in het benigne gebied van het spectrum. Wel wordt de atypische naevus gezien als marker van een verhoogd melanoomrisico. De meeste melanomen ontwikkelen zich echter niet uit een pre-existente naevus, maar de novo. Het risico dat uit een atypische naevus een melanoom ontstaat is onbekend, maar wordt geacht dermate laag te zijn dat preventieve excisie van atypische naevi niet wordt aanbevolen. Wel is het van belang dat de patiënt instructie krijgt voor periodiek zelfonderzoek van de huid op verdachte huidafwijkingen en de huisarts consulteert bij veranderingen in een atypische naevus [Cruz 2016].

Als histopathologisch atypie (dysplasie) wordt vastgesteld, wordt de naevus dysplastisch genoemd. Dit is dus een histopathologische diagnose. Mogelijk is klinische atypie maar matig voorspellend voor het bestaan van histopathologische dysplasie, en andersom is afwezigheid van klinische atypie waarschijnlijk geen garantie voor afwezigheid van histopathologische dysplasie. In een review wordt bijvoorbeeld een onderzoek besproken waarin 940 moedervlekken klinisch en histopathologisch werden beoordeeld. In dit onderzoek was de sensitiviteit van klinische atypie voor een histopathologisch dysplastische naevus 58% en de specificiteit 67%. In een ander onderzoek dat in deze review wordt besproken, werden 58 'gewone' moedervlekken (klinisch niet-atypisch) histopathologisch beoordeeld en bleek dat 29% drie dysplastische kenmerken had [Rosendahl 2015]. In deze standaard wordt zowel het beleid beschreven bij een klinisch atypische naevus als bij een naevus waarvan bij histopathologisch onderzoek dysplasie is aangetoond.

### 18 Specifieke risicofactoren melanoom

#### Familiair melanoom/FAMMM-syndroom

Familiair melanoom/Familiair Atypical Multiple Mole Melanoma syndrome (FAMMM-syndroom) wordt in Nederland gedefinieerd als drie of meer melanomen, waarvan twee bij eerste-graads verwanten, waarbij twee tumoren mogen voorkomen bij één individu (de aangedane personen moeten dan ook eerstegraads verwanten zijn). Ongeveer 10% van alle melanomen komt voor in een familiale setting. Bij 40% van deze families wordt daadwerkelijk een hoogrisico genmutatie aangetoond. Meestal gaat het om CDKN2A-mutaties, waaronder p16-Leiden-deletie, die in de omgeving van Leiden relatief veel voorkomt. Het lifetime-risico op een melanoom bij mensen met hoogrisico genmutaties is 70%, het risico op meerdere melanomen 40% [Bishop 2002]. Bij mensen met p16-Leiden-deletie is ook een verhoogd risico op pancreastumoren aangetoond (lifetime-risico 17 tot 20%) [Vasen 2000]. Het lifetime-risico van tweedegraads familieleden in CDKN2A-positieve families is 8% en vergelijkbaar met het risico bij honderd of meer banale naevi (RR 6,9; 95%-BI 4,6 tot 10,3) of vijf of meer atypische naevi (RR 6,4; 95%-BI 3,8 tot 10,3). In hoeverre het risico op melanomen verhoogd is bij clustering van meerdere laagrisicogenmutaties, is onvoldoende bekend [IKNL 2016].

#### Congenitale naevi

Uit een systematische review van veertien onderzoeken in derdelijns populaties (n = 6571) met fol-

low-upduur van 3,4 tot 23,7 jaar bleek dat het lifetime-risico op maligne ontaarding van een congenitale naevus slechts 0,7% bedraagt. Ook bleek uit deze review dat 75% van de maligne ontaarding betrekking had op congenitale reuzennaevi, die een diameter hebben van 40 tot 50 cm en vaak dicht behaard zijn. Een op de 500.000 congenitale naevi is een reuzennaevi. Het lifetime-melanoomrisico in reuzennaevi bedraagt 5%, maar de helft van de maligne ontaarding treedt al op voor het vijfde levensjaar [IKNL 2016, Krengel 2006].

#### Aantal moedervlekken

Het aantal moedervlekken dat een patiënt heeft, is ook geassocieerd met het risico op een melanoom. Uit een meta-analyse van 46 observationele onderzoeken (AMSTAR 6/11) (n = 10.499) bleek dat het hebben van meer dan honderd versus minder dan vijftien moedervlekken een relatief risico (RR) op een melanoom geeft van 6,9 (95%-BI 4,6 tot 10,3). Het hebben van vijf of meer versus nul atypische moedervlekken geeft een relatief risico van 6,4 (95%-BI 3,8 tot 10,3) [Gandini 2005a].

#### Familieanamnese

Uit een meta-analyse, waarin zestig onderzoeken (n = 28.157) werden besproken, bleek dat een positieve familieanamnese (zonder dat sprake is van een familiair melanoom/FAMMM) ook risicoverhogend werkt (RR 1,74; 95%-BI 1,41 tot 2,14) [Gandini 2005c].

**Conclusie:** Specifieke risicofactoren voor het krijgen van een melanoom zijn afkomst uit een familie waarin familiair melanoom/FAMMM-syndroom heerst, het hebben van een congenitale reuzennaevus, honderd of meer gewone moedervlekken, vijf of meer atypische moedervlekken en een positieve familieanamnese voor melanomen.

### 19 Stadiëring melanoom

Voor stadiëring van het melanoom wordt sinds 2012 de AJCC-stadiëring gehanteerd [tabel 10] [IKNL 2016].

**Tabel 10** AJCC-stadiëring melanomen

Stadium	T*	N**	M***
0	Tis	0	0
IA	T1a	0	0
IB	T1b, T2a	0	0
IIA	T2b, T3a	0	0
IIB	T3b, T4a	0	0
IIC	T4b	0	0
III	Alle T	N > 0	0
IV	Alle T	Alle N	M > 0

\* Tis: in situ melanoom; T1: Breslowdikte ≤ 1 mm;

T1a: zonder ulceratie en met mitosen < 1/mm<sup>2</sup>;

T1b: met ulceratie of met mitosen > 1/mm<sup>2</sup>; T2: Breslowdikte 1 tot 2 mm; T3: Breslowdikte 2 tot 4 mm; T4: Breslowdikte > 4 mm. T2, 3 en 4a: zonder ulceratie, T2, 3 en 4b: met ulceratie.

\*\* N0: geen kliermetastasen; N1: een kliermetastase; N2: 2 tot 3 kliermetastasen; N3: ≥ 4 kliermetastasen. a: micrometastase; b: macrometastase.

\*\*\* M0: geen metastasen op afstand; M1a: huid, subcutaan of lymfkliermetastasen op afstand; M1b: longmetastasen; M1c: alle andere viscerale metastasen of elke vorm van metastasering op afstand.

Bron: NVDV-richtlijn Melanoom 2016.

### 20 Prognose melanoom

Het melanoom stond in 2010 op de elfde plaats voor sterfte aan kanker in Nederland [CBS 2011].

In Nederland was de voor leeftijdsopbouw van de bevolking gestandaardiseerde sterfte aan melanoom in 2013 3,7 per 100.000 patiëntjaren. Dat jaar overleden in Nederland 493 mannen en 328 vrouwen aan een melanoom. De tienjaarsoverleving (gestandaardiseerd voor leeftijdsopbouw en gecorrigeerd voor de verwachte sterfte) is 84% [Nederlandse Kankerregistratie, geraadpleegd maart 2015]. Een patiënt die overlijdt aan een melanoom heeft gemiddeld twintig levensjaren verloren [Holterhues 2013].

Uit een Nederlands cohortonderzoek onder alle 40.050 patiënten (16.942 mannen, 23.108 vrouwen) bij wie tussen 1994 en 2008 de diagnose melanoom werd geregistreerd door het IKNL, bleek dat de conditionele relatieve vijfjaarsoverleving (vijfjaars-CRS) voor patiënten met een melanoom in stadium T1 (50% van de patiënten; 44% van de mannen en 54% van de vrouwen) overeenkomt met die van de algehele Nederlandse bevolking met dezelfde leeftijd en geslacht. Ook bleek dat voor patiënten met een hogere Breslowdikte de vijfjaars-CRS stijgt naarmate ze langer overleefd hadden. Voor tumoren in stadium T2 gold bijvoorbeeld dat meteen na de diagnose de vijfjaars-CRS voor mannen 88% en voor vrouwen 95% was. Respectievelijk acht en zes jaar na de diagnose was de vijfjaars-CRS weer vergelijkbaar met de overleving van de Nederlandse bevolking met dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Voor stadium T4 steeg de vijfjaars-CRS van ongeveer 60% op het moment van de diagnose tot ongeveer 90% zeven jaar na de diagnose. In dit stadium bleef dus een oversterfte van ongeveer 10% bestaan. De meeste subgroepen met positief beoordeelde lymfklieren waren te klein om analyses op te verrichten [Van der Leest 2014].

Vrouwen hebben een gunstigere prognose dan mannen. Uit een posthocanalyse van resultaten van vier Europese RCT's naar adjuvante behandelingen bij patiënten met gelokaliseerd melanoom (stadium I of II) (n = 2672; 48% man, 52% vrouw) blijkt dat vrouwen onder andere in het voordeel zijn voor wat betreft de ziektespecifieke overleving (HR 0,74; 95%-BI 0,62 tot 0,88), recidiefvrije overleving (HR 0,69; 95%-BI 0,61 tot 0,79), tijd tot het optreden van lymfkliermetastasen (HR 0,70; 95%-BI 0,59 tot 0,83) en metastasering op afstand (HR 0,69; 95%-BI 0,59 tot 0,81). In de analyse werd onder andere gecorrigeerd voor leeftijd, Breslowdikte, lokalisatie van de tumor, het wel of niet bestaan van ulceratie en het type behandeling. Bij vrouwen na de menopauze bleven de verschillen met mannen significant, behalve het verschil in ziektespecifieke overleving. Dit suggereert dat oestrogenen niet verantwoordelijk zijn voor de verschillen in prognose tussen mannen en vrouwen [Joosse 2013]. Uit een vervolg op deze posthocanalyse, ditmaal op resultaten van drie RCT's naar behandelingsopties bij patiënten met melanoom stadium III (n = 2734; 58% man, 42% vrouw) en twee RCT's naar behandelingsopties bij patiënten met melanoom stadium IV (n = 1306; 59% man, 41% vrouw), blijkt dat ook in dit gevorderde stadium vrouwen in het voordeel zijn. De verschillen bleven ook in deze analyse significant bij postmenopauzale vrouwen [Joosse 2013].

Ook in een retrospectief cohortonderzoek onder 7338 patiënten in Duitsland (46% man, 54% vrouw) bij wie tussen 1976 en 2008 de diagnose melanoom stadium I of II werd gesteld, bleken er verschillen te bestaan in prognose tussen mannen en vrouwen. Bij mannen tot 59 jaar was de tumor significant dikker dan bij vrouwen, in de oudere leeftijdsgroep was er geen verschil. Gedurende de follow-up van tien jaar ontwikkelde 16,8% van de mannen en 13% van de vrouwen metastasen (p < 0,001). Metastasering op afstand trad op bij 12,4% van de mannen en 8,7% van de vrouwen (p < 0,001). De tienjaars ziektespecifieke overleving was 83,9% voor mannen en 89,5% voor vrouwen (p < 0,001) en de recidiefvrije overleving bedroeg respectievelijk 77,2% en 83,1% (p < 0,001). In tegenstelling tot de analyses van Joosse et al. bleken de in dit onderzoek gevonden verschillen na het 59e levensjaar (dus bij vrouwen na de menopauze) niet meer significant te



van  $\geq 1$  op de 7-puntschecklist. Zij laten overige patiënten buiten beschouwing, terwijl Walter et al. alle patiënten met een voor de huisarts verdachte naevus beschrijven, ongeacht de score op de 7-puntschecklist.

#### Effect

##### Diagnostische accuratesse 7-puntschecklist

Cox et al.: Van de 381 verwezen patiënten (met een score op de 7-puntschecklist  $\geq 1$ ) had 8% daadwerkelijk een melanoom. Bij deze verwezen patiënten bestond zowel op de originele als op de gereviseerde 7-puntschecklist geen significant verschil in score tussen melanomen en niet-melanomen (gemiddelde score respectievelijk 3/7 en 4,5/10). De verdeling van de specifieke kenmerken waarop werd gescoord met de 7-puntschecklist verschilde evenmin tussen melanomen en niet-melanomen. De sensitiviteit en specificiteit van verschillende afkappunten staan samengevat in [tabel 11].

NB: De helft van de patiënten met een melanoom werd buiten de tweewekenregel verwezen. Dat wil zeggen dat de huisarts ze niet heeft herkend als mogelijke huidkanker (maar wel reden zag om te verwijzen) [Cox 2008].

Walter et al.: Van de afzonderlijke kenmerken waarop gescoord werd met de 7-puntschecklist was alleen voor 'onregelmatige begrenzing' en voor 'niet-egale kleur' een significante relatie aantoonbaar met de diagnose melanoom ( $p < 0,001$ ). De sensitiviteit van 'onregelmatige begrenzing' voor de diagnose melanoom was 69,4%, de specificiteit 66,6%. De sensitiviteit en specificiteit van 'niet-egale kleur' waren respectievelijk 86,1% en 52,1%. De sensitiviteit en specificiteit van de verschillende scores op de 7-puntschecklist staan samengevat in [tabel 11]. Het discriminerend vermogen (onderscheid tussen zieken en niet-zieken) van de originele 7-puntschecklist ('area under curve', AUC) was 0,77 (95%-BI 0,70 tot 0,85) en van de gereviseerde checklist 0,80 (95%-BI 0,73 tot 0,87). Het verschil in discriminerend vermogen tussen de originele en gereviseerde checklist was niet

significant [Walter 2013]. Zie [tabellen 12 en 13] voor resultaten in de tweede lijn.

##### Aantal verwijzingen/biopsies/excisies

De gevonden onderzoeken geven geen informatie over deze cruciale uitkomstmaat.

##### Aantal gemiste huidkankerdiagnoses

De gevonden onderzoeken geven geen informatie over deze cruciale uitkomstmaat.

#### Conclusie

Er is zeer veel onduidelijkheid over de waarde van de 7-puntschecklist, de ABCDE-regel en het 'ugly duckling sign' (kwaliteit van bewijs is zeer laag) bij het maken van onderscheid tussen een naevus en een melanoom door de huisarts.

#### Van bewijs naar aanbeveling

Aangezien een melanoom mogelijk grote gevolgen heeft voor de prognose van de patiënt, is het van belang om zo min mogelijk melanomen te missen (hoge sensitiviteit gewenst). Aan de andere kant is het juist ook in de eerste lijn belangrijk om het aantal foutpositieve verdenkingen op een melanoom zo veel mogelijk te beperken, dus de specificiteit moet niet te laag zijn.

Er is geen diagnostisch hulpmiddel waarvan de toegevoegde waarde boven gangbare diagnostiek in de huisartsenpraktijk voldoende vaststaat. Een betrouwbaar afkappunt voor de score op de ABCDE-regel of 7-puntschecklist is op basis van het onderzoek niet te bepalen.

Dermatologen in Nederland gebruiken meestal de ABCDE-regel. Deze regel is breder bekend en is makkelijker te onthouden door de afkorting. Het beoordelen van een naevus aan de hand van de criteria van het ABCDE-acroniem door de huisarts zal naar verwachting bijdragen aan systematische diagnostiek, ook al is het niet mogelijk om dit te gebruiken als beslissingsregel en het beleid volledig te baseren op de score.

#### Aanbeveling

Beoordeel door middel van het ABCDE-acroniem

in hoeverre een verdachte naevus kenmerken van een melanoom heeft. Hoe meer kenmerken aanwezig zijn, des te groter de kans dat sprake is van een melanoom. Bij patiënten met meerdere naevi kan de huisarts de huidafwijking ook vergelijken met de overige naevi die de patiënt heeft ('ugly duckling sign'). Hierbij wordt het vermoeden van een melanoom sterker naarmate het verschil groter is.

#### 24 Diagnose atypische naevus

Omdat excisie van atypische naevi niet wordt aanbevolen (zie noot 17), is het van extra belang dat de diagnose klopt en dat geen sprake is van een melanoom. Daarom is ervoor gekozen de aanbeveling te doen om bij een vermoeden van een atypische naevus een foto te maken van de huidafwijking en de patiënt na zes tot twaalf weken te controleren. Pas als dan nog geen aanwijzingen zijn voor een melanoom (andere kleuren dan bruin, het bestaan van evolutie) kan volstaan worden met het beleid dat bij atypische naevi geldt: het geven van algemene voorlichting en een advies voor periodiek zelfonderzoek.

#### 25 De waarde van dermatoscopie bij het maken van onderscheid tussen maligne en benigne huidafwijkingen in de huisartsenpraktijk

**Achtergrond**  
Het goed kunnen onderscheiden van benigne van maligne huidafwijkingen door de huisarts is belangrijk met het oog op het aantal verwijzingen naar de tweede lijn en de prognose van patiënten met een vorm van huidkanker. Met behulp van een dermatoscoop kan de huisarts dit onderscheid mogelijk beter maken.

##### Uitgangsvraag

Wat is de waarde van het gebruik van een dermatoscoop door de huisarts in vergelijking met geen gebruik van de dermatoscoop bij het maken van onderscheid tussen maligne en benigne huidafwijkingen?

##### Cruciale uitkomstmaten

- accuratesse voor de diagnose huidkanker (sensitiviteit en specificiteit)
- aantal verwijzingen/biopsies/excisies
- aantal gemiste huidkankerdiagnoses
- kosteneffectiviteit

Voor het beantwoorden van deze vraag zijn alleen onderzoeken gebruikt die in een eerstelijnssetting met echte patiënten met verdachte huidafwijkingen (geen foto's) zijn uitgevoerd [Koelink 2014b, Argenziano 2006, Menzies 2009, Rosendahl 2012].

#### Resultaten

##### Beschrijving onderzoeken

Koelink: In een clustergerandomiseerd onderzoek in Nederland werd het effect van het gebruik van de dermatoscoop door huisartsen bij het diagnos-

Tabel 11 Accuratesse 7-puntschecklist (eerste lijn)

Onderzoek	Voorafkans melanoom	Afkappunt	Sensitiviteit	Specificiteit
Cox 2008	7,8% (30/381)	$\geq 3$ punten (origineel)	67%	37%
		$\geq 3$ punten (gereviseerd)	90%	17%
		$\geq 4$ punten (origineel)	33%	73%
		$\geq 4$ punten (gereviseerd)	67%	31%
Walter 2013	2,5% (36/1436)	$\geq 1$ punt (beide versies)	100%	7,3%
		$\geq 3$ punten (origineel)	80,6%	61,7%
		$\geq 3$ punten (gereviseerd)	91,7%	33,1%
		$\geq 5$ punten (origineel)	25,0%	95,4%
		$\geq 5$ punten (gereviseerd)	75%	69,1%

Tabel 12 Accuratesse ABCDE-regel en 'ugly duckling sign' (tweede lijn)

Onderzoek	Voorafkans melanoom	Afkappunt	Sensitiviteit	Specificiteit
Benelli	15% (60/401)	$\geq 1$ criterium	91,6%	12,9%
		$\geq 2$ criteria	85%	44,5%
		$\geq 3$ criteria	66,6%	79,4%
		$\geq 4$ criteria	38,3%	95,6%
		5 criteria	6,6%	99,4%
Thomas	Niet te berekenen	$\geq 1$ criterium	97,3%	36%
		$\geq 2$ criteria	89,3%	65,3%
		$\geq 3$ criteria	65,5%	80%
		$\geq 4$ criteria	54%	93,5%
		5 criteria	43%	99,6%
Scope	3,4% (5/145)	Verschillend	90%	85%
		Totaal verschillend	75%	93%

Tabel 13 Accuratesse afzonderlijke kenmerken ABCDE-regel (tweede lijn)

Kenmerk	Sensitiviteit	Specificiteit
A	Benelli 66,6%	61%
	Thomas 57%	72%
B	Benelli 18,3%	84,7%
	Thomas 57%	71%
C	Benelli 68,3%	54,6%
	Thomas 65%	59%
D	Benelli 76,6%	58,7%
	Thomas 90%	63%
E	Benelli 48,3%	73%
	Thomas 84%	90%

ticeren van verdachte huidafwijkingen onderzocht. Er werden 53 huisartsen uit 48 huisartsenpraktijken geworven. Alle deelnemers kregen een halve dag algemene training in dermatologie (blote-oogdiagnostiek). De 27 huisartsen uit de interventiegroep kregen daarnaast 6 uur training in het gebruik van een dermatoscoop die gebruikmaakt van gepolariseerd licht. De focus lag hierbij op het onderscheiden van huidafwijkingen die van pigmentcellen uitgaan (melanocytair huidafwijkingen) en huidafwijkingen die van andere huidcellen uitgaan (niet-melanocytair huidafwijkingen, zie ook noot 22). Daarnaast werd aandacht besteed aan het gebruik van de 7-puntschecklist voor dermatoscopie (niet te verwarren met de 7-puntschecklist voor blote-oogdiagnostiek die besproken wordt in noot 23). Als laatste werd aandacht besteed aan kenmerken van de verschillende niet-melanocytair huidafwijkingen. De deelnemende huisartsen includeerden gedurende een jaar alle opeenvolgende volwassen patiënten (n = 381) die op het spreekuur kwamen met een verdachte huidafwijking (naar inschatting van de huisarts). In totaal werden 461 verdachte huidafwijkingen onderzocht. Alle huisartsen stelden met het blote oog de diagnose en maakten foto's van de huidafwijking; in de interventiegroep stelden de huisartsen de diagnose ook met behulp van de dermatoscoop. De door de huisartsen gestelde diagnoses werden vergeleken met de diagnose bij histopathologisch onderzoek, of indien dit niet verricht was, met de diagnose van de dermatoloog na verwijzing. Indien de patiënt niet verwezen werd, gold de diagnose van de dermatoloog op basis van de door de huisartsen gemaakte foto's als referentiediagnose. Ook werd de kosteneffectiviteit berekend [Koelink 2014b].

Argenziano: In dit onderzoek kregen Italiaanse en Spaanse huisartsen (n = 73) een eendaagse nascholing over de ABCDE-regel voor klinische diagnose van melanomen, kenmerken van niet-melanoom huidkanker en de 3-puntschecklist. De 3-puntschecklist is een (beperkt) gevalideerd hulpmiddel voor het onderscheiden van maligne van benigne huidafwijkingen door middel van dermatoscopie [Soyer 2004]. Na de scholing werden de huisartsen gerandomiseerd voor blote-oogdiagnostiek in combinatie met dermatoscopie (interventie) of blote-oogdiagnostiek (controle). De huisartsen includeerden in een periode van zestien maanden vervolgens alle patiënten (n = 2522; 2548 laesies) die op het spreekuur kwamen met een (voor de patiënt) verdachte huidafwijking en stelden hun diagnose. Daarna werd de patiënt beoordeeld door minimaal twee specialisten. Deze wisten niet in welke onderzoeksgroep de huisarts zat. Alle voor huidkanker verdachte afwijkingen werden geëxcideerd en histopathologisch onderzocht [Argenziano 2006].

Menzies: In dit onderzoek werd de waarde van dermatoscopie en de optie tot dermatoscopische follow-up bij de diagnostiek en behandeling van verdachte gepigmenteerde huidafwijkingen onderzocht. Aan het onderzoek deden 63 huisartsen van 19 huisartsenpraktijken mee. Geen van hen had ervaring met dermatoscopie. De huisartsen kregen scholing over dermatoscopie, bestaande uit een leerboek, een cd-rom met voorbeelden en een twee uur durende workshop. Geïnccludeerd werden verdachte gepigmenteerde huidafwijkingen (n = 374) waarvan de huisarts met blote-oogdiagnostiek bepaalde dat biopsie of verwijzing nodig was. De huisartsen bekeken de laesie nog een keer met een dermatoscoop en stelden nogmaals hun diagnose en beleid vast. Beleidsalternatieven waren: excisie of verwijzing, dermatoscopische follow-up na drie maanden, of een expectatief beleid waarbij de patiënt werd gevraagd terug te komen bij veranderingen. De door de huisartsen gestelde diagnoses werden vergeleken met referentiediagnoses die werden vastgesteld aan de hand van de histopathologische diagnose, het beloop in de tijd (van benigne geachte laesies) of de diagnose van de spe-

cialist na verwijzing of na teledermatoscopie [Menzies 2009].

Rosendahl: In een prospectieve gegevensanalyse van een huidkankerdatabase in Australië en Nieuw-Zeeland werd onderzocht welk effect het gebruik van de dermatoscoop door huisartsen had op de *number needed to excise* (NNE), dus hoeveel verdachte huidafwijkingen moeten worden geëxcideerd om een melanoom te vinden. Deze database is oorspronkelijk opgezet om artsen te ondersteunen in het volgen van door hen ingestuurde (biopen van) huidafwijkingen tot aan de definitieve diagnose. In dit onderzoek werd gekeken naar huidafwijkingen die door huisartsen werden geëxcideerd om een melanoom uit te sluiten. Er deden 193 huisartsen mee (29% huisartsen zonder speciale interesse in huidkanker, 45% met interesse en 26% in huidkanker gespecialiseerde huisartsen). De huisartsen zonder speciale interesse in huidkanker behoorden veel vaker tot de categorie die weinig gebruikmaakte van de dermatoscoop (57% versus 11% van de huisartsen met interesse en 4% van de gespecialiseerde huisartsen). De deelnemende huisartsen stuurden vanaf 2008 21.900 laesies in van 16.479 patiënten. Bij 2367 laesies (11%) werd de diagnose melanoom histopathologisch bevestigd. Meer dan de helft (56%) van de patiënten werd behandeld door een gespecialiseerde huisarts [Rosendahl 2012].

#### Kwaliteit van het bewijs

De algehele kwaliteit van het bewijs is laag. De kwaliteit van het bewijs is een niveau lager geëvalueerd vanwege het risico op bias en met een niveau vanwege onnauwkeurigheid. Het risico op bias bestond, omdat bijvoorbeeld in het onderzoek van Koelink et al. de onderzoekers niet geblindeerd waren, een controlegroep ontbrak in het onderzoek van Menzies en omdat het onderzoek van Rosendahl observationeel van opzet was. Onnauwkeurigheid werd veroorzaakt door de kleine patiëntenaantallen (met huidkanker) in de onderzoeken.

Andere opmerkingen over de kwaliteit van de onderzoeken: de interventie en de patiëntpopulatie (en dus de prevalentie van huidkanker) verschillen per onderzoek, evenals de gebruikte uitkomstmaten. Hierdoor is interpretatie van de resultaten moeilijk. Daarnaast is er onzekerheid over de extrapolatie van de resultaten van de onderzoeken, aangezien de deelnemende huisartsen dit vrijwillig deden en waarschijnlijk meer dan gemiddelde interesse hadden in huidkanker. Sterk aan het onderzoek van Koelink et al. is dat het is uitgevoerd in Nederland, wat een voordeel is voor de representativiteit van de resultaten voor de Nederlandse situatie.

#### Effect

##### Diagnostische accuratesse

Koelink: Onder de 461 onderzochte huidafwijkingen waren 22 melanomen (5%), 7 plaveiselcelcarcinomen (2%) en 56 basaalcelcarcinomen (13%). Er bestonden tussen de interventie- en de controlegroep geen significante verschillen in diagnostische accuratesse bij voor huidkanker verdachte huidafwijkingen (50,5% versus 40,5% correcte diagnoses). Het relatieve risico (RR) om een correcte diagnose voor huidkanker te krijgen door gebruik van de dermatoscoop ten opzichte van blote-oogdiagnostiek was 1,25 (OR 1,51; 95%-BI 0,96 tot 2,37; p = 0,07). Er werden aanzienlijk meer melanomen correct gediagnosticeerd in de interventiegroep (61,5% versus 22,2% in de controlegroep), maar dit verschil was niet significant (OR 5,52; 95%-BI 0,76 tot 39,9) [Koelink 2014b].

Argenziano: Onder de 2548 huidafwijkingen waren 12 melanomen (0,5%), 14 plaveiselcelcarcinomen (0,5%) en 66 basaalcelcarcinomen (2,6%).

In de interventiegroep was bij verdachte huidafwijkingen de sensitiviteit van de inschatting 'maligne' door de huisarts 79% en in de controlegroep 54% (p = 0,002). De specificiteit was in beide groepen ongeveer gelijk (71%) [Argenziano 2006].

Menzies: Onder de 374 huidafwijkingen waren 33 melanomen (9%), 6 gepigmenteerde basaalcelcarcinomen en 2 in situ plaveiselcelcarcinomen. De sensitiviteit van de inschatting 'maligne' bij gepigmenteerde huidafwijkingen met de dermatoscoop was 55% en met het blote oog 40% (verschil niet significant). Door de optie van dermatoscopische follow-up steeg de sensitiviteit tot 68%, wat wel een significant verschil was met blote-oogdiagnostiek (p = 0,014). De specificiteit was met alle methodes globaal gelijk (ongeveer 86%) [Menzies 2009].

Rosendahl: Bij 2367 (11%) van de 21.900 onderzochte huidafwijkingen werd de diagnose melanoom histopathologisch bevestigd. Er was na correctie voor het soort huisarts (met/zonder speciale interesse of gespecialiseerd) geen significante relatie tussen het NNE bij wel of geen gebruik van de dermatoscoop [Rosendahl 2012].

#### Aantal verwijzingen/biopen/excisies

Koelink: In de interventiegroep werd 17,4% van de patiënten met een verdachte huidafwijking verwezen naar de tweede lijn, in de controlegroep 22,4%. Excisie werd verricht bij respectievelijk 35,4% en 40,4% van de patiënten. Er was een vaakzaam afwachtend beleid respectievelijk bij 41,5% en 23,8%. Het significantieniveau werd niet berekend [Koelink 2014].

Menzies: Door gebruik van de dermatoscoop (met of zonder dermatoscopische follow-up) werden van de 374 verdachte gepigmenteerde huidafwijkingen (die buiten dit onderzoek allemaal geëxcideerd of verwezen zouden zijn) nog slechts 163 (43,6%) verwezen of geëxcideerd. Dit is een reductie van 56,4% (95%-BI 51,2 tot 61,5). De verhouding tussen het aantal benigne en maligne geëxcideerde of verwezen laesies was met het blote oog 323:34 (9,5:1). Door middel van de dermatoscoop, inclusief dermatoscopische follow-up, werd deze verhouding 115:33 (3,5:1) (p < 0,0005) [Menzies 2009].

#### Aantal gemiste huidkankerdiagnoses

Koelink: In de interventiegroep werden 3 maligne huidafwijkingen (1 melanoom, 1 basaalcelcarcinoom en 1 plaveiselcelcarcinoom) ten onrechte expectatief behandeld, ten opzichte van geen enkele in de controlegroep [Koelink 2014b].

Argenziano: In de interventiegroep misten de huisartsen 6 van de 39 (15%) maligne huidafwijkingen en in de controlegroep 23 van de 53 (43%) [Argenziano 2006].

Menzies: Van de 42 maligne gepigmenteerde laesies werd 1 niet goed herkend (een in situ melanoom) [Menzies 2009].

#### Kosteneffectiviteit:

Koelink: Berekend werd dat dermatoscopie per gewonnen juiste diagnose 89 euro kostte, wat dermatoscopie kosteneffectief maakte. De eventuele kosten die voortvloeien uit de gemiste diagnoses konden niet in de analyse meegenomen worden [Koelink 2014b].

#### Conclusie

Er is onzekerheid over de waarde van het gebruik van een dermatoscoop door de huisarts bij het maken van onderscheid tussen maligne en benigne huidafwijkingen (algehele kwaliteit van bewijs laag). Mogelijk is door middel van dermatoscopie het aantal (onterechte) verwijzingen door de huisarts te verlagen, maar er is onzekerheid over de grootte van het risico om daarmee de diagnose huidkanker te missen.

#### Van bewijs naar aanbeveling

De dermatoscoop is een in de huisartsenpraktijk makkelijk toe te passen en relatief goedkoop diagnostisch hulpmiddel. Bij dermatologen is aangetoond dat zonder training in dermatoscopie de diagnostische accuratesse door dermatoscopie juist afneemt [Binder 1995, Binder 1997]. Het ligt voor de hand dat dit ook voor huisartsen geldt. In alle onderzoeken kregen de deelnemende huisartsen scholing in het gebruik van de dermatoscoop.

**Aanbeveling**

De huisarts kan bij de diagnostiek van verdachte huidafwijkingen het gebruik van een dermatoscoop overwegen. Voorwaarden zijn dat de huisarts eerst scholing volgt gericht op het gebruik van de dermatoscoop en dat de huisarts er in de praktijk voldoende ervaring mee kan opbouwen en onderhouden.

**26 Excisiebiopst**

De NVDV-richtlijn Melanoom (2016) adviseert om bij vermoeden van een melanoom een excisiebiopst te verrichten met een marge van 2 mm. Als de diagnose histopathologisch wordt bevestigd, wordt aan de hand van de Breslowdikte de definitieve excisie-marge bepaald [IKNL 2016]. Dit beleid wordt bij alle moedervlekken aanbevolen die ter uitsluiting van een melanoom verwijderd worden.

Zie voor een plaatje van het lymfatische systeem [http://nl.123rf.com/photo\\_39001540\\_menselijke-anatomie-lymfestelsel-medische-illustratie-lymfeklieren.html](http://nl.123rf.com/photo_39001540_menselijke-anatomie-lymfestelsel-medische-illustratie-lymfeklieren.html).

**27 Stansbiopst**

Bij het uitvoeren van een biopst is er de keuze tussen een stans- en schaaftbiopst. Bij een vermoeden van huidkanker is een schaaftbiopst niet geschikt, aangezien daarmee slechts histopathologisch onderzoek mogelijk is van het op de huid liggende deel van de huidafwijking. Met een stansbiopst worden biopsten verkregen met de volledige huiddikte.

In afwijking van de aanbevelingen in het *Handboek verrichtingen in de huisartsenpraktijk* beveelt deze standaard aan om stansbiopsten van minimaal 3 mm diameter te nemen. Bij biopsten van 2 mm diameter is het door krimp en schuin aansnijden in de praktijk vaak niet goed mogelijk een voor histopathologisch onderzoek goed te beoordelen preparaat te verkrijgen. Bij biopsten vanaf 4 mm diameter is het vaak nodig te hechten, met hecht draad, weefsellijm of hechtpleister en daarbij bestaat het risico dat een lelijk litteken ontstaat, omdat een ronde wond wordt gehecht tot een langwerpig litteken. Zie het *Handboek verrichtingen in de huisartsenpraktijk* [Goudswaard 2014]. Een ellipsvormige wond kan verkregen worden door het eerst opstrekken van de huid in de richting van de huidlijnen en dan het biopst te nemen.

**Sampling error**

Er bestaat bij het nemen van een stansbiopst een risico op zogenaamde 'sampling error'. Dat wil zeggen dat een buiten het stansbiopst gelegen afwijking gemist kan worden. In een systematische review bespreken Kadouch et al. 5 onderzoeken (1285 basaalcelcarcinomen) over de betrouwbaarheid van een stansbiopst bij het vaststellen van het groeitype (hoog- of laagrisico) van een basaalcelcarcinoom. Het percentage basaalcelcarcinomen met hoogrisico groeitype dat ten onrechte aangezien werd voor een laagrisico groeitype varieerde tussen de 5 en 15% (mediaan 8%). De sensitiviteit (het deel van de basaalcelcarcinomen met een hoogrisico groeitype dat als zodanig herkend

werd) varieerde tussen 61 en 85% (mediaan 72%). De auteurs denken dat de lage betrouwbaarheid van biopsten vooral te wijten is aan sampling error, vooral bij grotere afwijkingen [Kadouch 2016]. De werkgroep ziet het risico op sampling error niet als reden om af te zien van het nemen van stansbiopsten. De voordelen, zoals hierboven genoemd, wegen op tegen de nadelen. Bij de praktische aanbevelingen bij het nemen van een stansbiopst wordt gewezen op het belang om het biopst uit een representatief deel van de huidafwijking te nemen. Bij incomplete respons op behandeling van een (verondersteld) laagrisico basaalcelcarcinoom of de ziekte van Bowen wordt verwezen, vanwege het risico dat een hoogrisico basaalcelcarcinoom of een plaveiselcelcarcinoom gemist wordt.

**28 Informatie bij PA-aanvraag**

De hier genoemde gewenste informatie is gebaseerd op aanbevelingen in NVDV-richtlijnen over huidkanker en van pathologen in de Tumorfocusgroep Melanoom van het IKNL.

**29 Teledermatologie Achtergrond**

Door middel van teledermatologie kan de huisarts zich op afstand door een dermatoloog laten ondersteunen bij de diagnostiek en het bepalen van het beleid bij verdachte huidafwijkingen. Mogelijk levert dit een reductie van het aantal overbodige verwijzingen op. In Nederland wordt de zogenaamde 'store-and-forward'-methode gebruikt (de huisarts stuurt een of meer foto's, de dermatoloog beoordeelt deze binnen een bepaalde termijn en koppelt de beoordeling en het advies terug aan de huisarts).

**Uitgangsvraag**

Wat is de waarde van teledermatologie bij het maken van onderscheid tussen benigne en maligne huidafwijkingen door de huisarts?

**Cruciale uitkomstmaten**

- accuratesse voor de diagnose huidkanker (sensitiviteit en specificiteit)
- percentage verwijzingen
- aantal gemiste huidkankerdiagnoses
- kosteneffectiviteit in Nederland

Voor het beantwoorden van deze vraag is gezocht naar onderzoeken waarin de huisarts de aanvrager was van een teledermatologieconsult, zodat de resultaten de praktijksituatie het meest zouden benaderen. Dit leverde drie onderzoeken op [Bowns 2006, Moreno-Ramirez 2006, Moreno-Ramirez 2007]. Er zijn geen systematische reviews van voldoende kwaliteit gevonden.

**Resultaten****Beschrijving onderzoeken**

Moreno-Ramirez 2007: In een multicenter longitudinaal onderzoek werden de resultaten geanalyseerd van een bestaand systeem voor teledermatologische triage in Spanje. Het systeem richtte zich op patiënten bij wie de huisarts een vorm van

huidkanker vermoedde. Tussen maart 2004 en mei 2005 werden op aanvraag van de twaalf participerende eerstelijns gezondheidscentra 2009 teleconsultaties uitgevoerd, alle door dezelfde dermatoloog. Het beleid op basis van teledermatologie was dichotoom: wel of geen verwijzing, en dat kwam overeen met wel of geen vermoeden van huidkanker. Als maat voor de 'gouden standaard' (klinische beoordeling en indien nodig histopathologisch onderzoek) werden 403 patiënten bij wie teleconsultatie was verricht aselekt gekozen om ook klinisch beoordeeld te worden [Moreno-Ramirez 2007].

Moreno-Ramirez 2006: Voor dit pilotonderzoek vormt het hierboven genoemde initiatief in Spanje de basis. Onderzocht werd wat de toegevoegde waarde van teledermatologie is bij de triage van patiënten met een verdachte gepigmenteerde huidafwijking. Van de huidafwijkingen van alle patiënten die in september 2004 voldeden aan de inclusiecriteria (n = 63) maakten de huisartsen digitale opnames. Alle patiënten werden vervolgens eerst klinisch beoordeeld door een ervaren dermatoloog en er werd histopathologisch onderzoek verricht. Later beoordeelde een van de twee andere dermatologen de via teledermatologie ingestuurde foto's en gaf advies over wel of niet verwijzen [Moreno-Ramirez 2006].

Bowns 2006: In een observationeel onderzoek in Groot-Brittannië werden 256 patiënten nader bestudeerd die door de huisarts verwezen waren in verband met een voor huidkanker verdachte huidafwijking. Deze patiënten werden verwezen op basis van de tweewekenregel, die inhield dat patiënten bij wie de huisarts een melanoom of plaveiselcelcarcinoom vermoedde binnen twee weken door een specialist beoordeeld moesten worden. Op de dag dat de patiënten regulier door de specialist beoordeeld werden, werd door een fotograaf van de medische fotografie-afdeling van een ziekenhuis een foto gemaakt van de verdachte huidafwijking. Een van de drie onafhankelijke dermatologen bepaalde vervolgens op basis van de foto's en de gegevens in de verwijsbrief of de patiënt klinisch beoordeeld zou moeten worden of niet. Daarnaast werden de patiënten zoals gepland klinisch beoordeeld en behandeld door een dermatoloog. Op indicatie werd histopathologisch onderzoek verricht [Bowns 2006].

**Kwaliteit van het bewijs**

De kwaliteit van het bewijs is laag. De kwaliteit van het bewijs werd een niveau lager geoordeeld vanwege het risico op bias en nog een niveau lager vanwege indirect bewijs. Het risico op bias stond in de onderzoeken van Bowns en Moreno-Ramirez (2006), aangezien in deze onderzoeken niet duidelijk was of de teledermatoloog en klinische beoordelende dermatoloog geblindeerd waren voor elkaars beoordeling. Er was sprake van indirect bewijs, omdat de onderzoekssituatie in de meeste onderzoeken aanzienlijk verschilde met de situatie in de dagelijkse praktijk. In de onderzoeken van Moreno-Ramirez (2006) en Bowns werden de patiënten bijvoorbeeld altijd klinisch

**Tabel 14 Resultaten diagnose huidkanker op basis van teledermatologie**

Onderzoek	Soort huidafwijking (n)	Percentage huidkankerdiagnoses	Sensitiviteit (95%-BI)	Specificiteit (95%-BI)	Percentage verwijzingen	Aantal gemiste huidkankerdiagnoses
Moreno-Ramirez 2007	alle voor huidkanker verdachte huidafwijkingen (2009)	2% melanoom, 11% basaalcelcarcinoom, 1% plaveiselcelcarcinoom	0,99 (0,98 tot 1,00)	0,62 (0,56 tot 0,69)	40,8	1 (niet nader gespecificeerd)
Moreno-Ramirez 2006	gepigmenteerde huidafwijkingen, verdacht voor melanoom (63)	2% melanoom, 3% basaalcelcarcinoom, 2% dysplastische naevus	1	0,65	47,5	0
Bowns	huidafwijkingen, verdacht voor melanoom of plaveiselcelcarcinoom (256)	32% maligne of dysplastische afwijkingen (4% melanoom, 6% plaveiselcelcarcinoom, 11% basaalcelcarcinoom)	0,98 (0,92-0,99)	0,39 (0,32 tot 0,47)	70,3	2 plaveiselcelcarcinomen

beoordeeld. Hierdoor zijn bij teledermatologie mogelijk meer risico's genomen dan in de praktijk het geval zou zijn. In het onderzoek van Bowns werden de foto's door een fotograaf gemaakt, wat waarschijnlijk betere kwaliteit foto's oplevert dan foto's gemaakt door huisartsen. Aanvullende opmerking over de kwaliteit van het bewijs is dat het feit dat de onderzoeken onderling van elkaar verschillen voor wat betreft de methode, het soort verdachte huidafwijking en de (manier van rapporteren van) uitkomstmaten maakt dat het nauwelijks mogelijk is om een eenduidige conclusie te trekken.

#### Effectiviteit

Diagnostische accuratesse/percentage verwijzingen/aantal gemiste huidkankerdiagnoses  
Zie [tabel 14] voor de resultaten.

#### Kosteneffectiviteit

Er zijn geen gegevens over kosteneffectiviteit in Nederland.

#### Conclusie

Het is onduidelijk wat de waarde is van teledermatologie bij de triage van verdachte huidafwijkingen door de huisarts (algehele kwaliteit van bewijs laag). Er zijn aanwijzingen dat door teledermatologie het aantal verwijzingen afneemt, maar dat huidkanker soms niet wordt herkend.

#### Van bewijs naar aanbeveling

Een verkeerde inschatting op basis van teledermatologie kan voor patiënten met huidkanker, vooral met een melanoom, ernstige gevolgen hebben. In veel Nederlandse ziekenhuizen is teledermatologie vanwege dit risico niet mogelijk bij gepigmenteerde huidafwijkingen.

#### Aanbeveling

Teledermatologie wordt bij een vermoeden van een premaligne of maligne huidafwijking niet aanbevolen.

#### 30 Gemengde groeiwijze

Bij basaalcelcarcinomen komt het regelmatig voor dat er meerdere histopathologische groeitypes worden gevonden. Het beleid wordt bepaald op basis van het meest 'ernstige' groeitype. Een basaalcelcarcinoom met zowel nodulaire als sprieterige groei is een voorbeeld van een hoogrisico basaalcelcarcinoom.

#### 31 Zelfcontrole

Het advies voor regelmatige zelfcontrole aan patiënten met een premaligne of maligne huidafwijking is gebaseerd op het risico op recidieven en het risico op het krijgen van nieuwe uitingen van huidkanker (zie noot 7). Deze aanbeveling sluit aan bij aanbevelingen uit de NVDV-richtlijn Basaalcelcarcinoom en de NVDV-richtlijn Actinische keratose [NVDV 2017, NVDV 2015].

#### 32 De effectiviteit en bijwerkingen van behandelingen voor actinische keratose

##### Achtergrond

Er zijn veel lokale behandelingsmethodes voor actinische keratose. De meest toegepaste zijn cryotherapie, applicatie van 5-fluorouracil (5-FU), ingenolmebutaat (IMB) of imiquimod (IMI), en fotodynamische therapie (PDT). Bij cryotherapie worden met vloeibare stikstof alle cellen op de behandelde plaats vernietigd. 5-FU is een chemotherapeutisch middel dat induceert een sterke ontstekingsreactie met necrose in de huid. Imiquimod stimuleert de immuunrespons. Bij fotodynamische therapie, die alleen wordt toegepast in de tweede lijn, wordt een middel aangebracht op de actinische keratose. Dit maakt de cellen gevoeliger voor de daarop volgende behandeling met licht en zuurstof die resulteert in vernietiging van de cellen. Met uitzondering van cryotherapie zijn de genoemde behandelingen in principe selectief: ze bestrijden de actinische keratose zonder effect op de niet-aangedane huid.

#### Uitgangsvraag

Welke lokale behandelingsmethodes zijn aan te bevelen voor de behandeling van actinische keratose?

#### Cruciale uitkomstmaten

- complete remissie
- cosmetisch eindresultaat
- aantal patiënten dat stopt met de behandeling vanwege bijwerkingen
- frequentie en ernst van bijwerkingen

Bij het beantwoorden van deze vraag is gebruik gemaakt van de netwerkmeta-analyse van Vegter et al. en de Cochrane-review van Gupta et al. [Gupta 2012, Vegter 2014]. Het voordeel van de netwerkmeta-analyse is dat op basis van indirecte vergelijkingen uitspraken gedaan kunnen worden over de effectiviteit van behandelingsmethodes in vergelijking met elkaar, ook wanneer de verschillende behandelingen nooit in een onderzoek met elkaar zijn vergeleken. De netwerkmeta-analyse van Vegter werd verkozen boven een netwerkmeta-analyse van Gupta et al. [Gupta 2013]. Vegter et al. hanteerden striktere inclusiecriteria dan Gupta et al., waardoor de relevantie van de uitkomsten voor de praktijk groter is. De Cochrane-review werd gebruikt voor aanvullende gegevens, zoals het *number needed to treat* (NNT) en bijwerkingen. Een systematische literatuursearch naar onderzoeken die na de zoekdatum van Vegter et al. zijn gepubliceerd, leverde geen relevante RCT's op.

#### Resultaten

##### Beschrijving onderzoeken

In de netwerk meta-analyse werden 25 RCT's (n = 5562) geïnccludeerd waarin de effectiviteit van een of meer lokale behandelingen werd vergeleken met placebo of met een andere lokale behandeling. Met het doel om de relevantie voor de praktijk te vergroten en de heterogeniteit tussen onderzoeken te verkleinen, hanteerden Vegter et al. striktere inclusiecriteria dan Gupta et al. Zo sloten Vegter et al. alleen onderzoeken in met patiënten met milde tot matige ernstige actinische keratose (vijf tot twintig laesies), gelokaliseerd in het gezicht en op de schedel. In vergelijking met de Cochrane-review van Gupta et al. werden hierdoor 6 RCT's uitgesloten. Ook werden in vergelijking met Gupta et al. 36 onderzoeken uitgesloten die niet complete remissie als uitkomstmaat hadden. Tevens werden 6 onderzoeken met immunocompromitteerde patiënten en 4 onderzoeken met combinatietherapieën uitgesloten. Vanwege de striktere inclusiecriteria werden beide onderzoeken met het in Nederland verkrijgbare 5% 5-fluorouracilcrème (n = 44) uitgesloten van de netwerkmeta-analyse. In de ingesloten onderzoeken varieerde de gemiddelde leeftijd tussen 63 en 72 jaar. De meerderheid (81%) was van het mannelijk geslacht. Er waren 3 onderzoeken waarin patiënten (n = 262) behandeld werden met 0,5% 5-fluorouracilcrème, 2 (n = 169) met cryotherapie, merendeels een enkele vries-dooicyclus. Acht onderzoeken (n = 1244) waren met imiquimod 5%, 2 (n = 309) met ingenolmebutaat 0,015%, 7 (n = 593) met een vorm van fotodynamische therapie (ALA-PDT en MAL-PDT), 5 (n = 413) met diclofenac in hyaluronzuur en 23 (n = 2250) met placebo [Vegter 2014]. In de Cochrane-review werden 83 RCT's (n = 10.036) besproken waarin het effect en bijwerkingen van de bovengenoemde interventies werden onderzocht. In deze review werden ook onderzoeken met immunocompromitteerde patiënten geïnccludeerd, maar deze werden apart geanalyseerd. Ook werd niet geselecteerd op lokalisatie van de actinische keratose. Er werden geen onderzoeken gevonden naar het effect van curettage of schaafexcisie [Gupta, 2012].

##### Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs is laag. De kwaliteit van bewijskracht werd twee niveaus lager gewaardeerd vanwege het hoge risico op bias (in vrijwel alle onderzoeken bestond een risico op selectieve

as, omdat er onvoldoende informatie werd gegeven over de randomisatiemethode; daarnaast werden in de meeste onderzoeken patiënten, artsen en/of onderzoekers niet geblindeerd of werd hierover geen informatie gegeven; in veel onderzoeken werd voor slechts een beperkt aantal patiënten resultaten gerapporteerd). Met betrekking tot de uitkomstmaat 'cosmetisch eindresultaat' is de kwaliteit van het bewijs daarnaast een niveau lager gewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid (zeer lage patiëntenaantallen).

#### Effectiviteit

**Complete remissie:** Uit de netwerkmeta-analyse kwamen de volgende kansen op complete remissie: ALA-PDT: 75,8% (95%-BI 55,4 tot 96,2); 0,5% 5-fluorouracilcrème: 59,9% (95%-BI 38,9 tot 80,9); 16 weken imiquimod: 63,3% (95%-BI 45,5 tot 81,1); 4 weken imiquimod: 56,3% (95%-BI 33,8 tot 78,8); ingenolmebutaat: 54,5% (95%-BI 27,8 tot 81,2); cryotherapie (merendeels een enkele vries-dooicyclus): 38,2% (95%-BI 12,1 tot 64,3); diclofenac/hyaluronzuur: 24,7% (95%-BI 12,4 tot 37,0%); placebo: 6,9% (95%-BI 5,5 tot 8,3) [Vegter 2014].

Uit de Cochrane-review bleek dat behandelen met 0,5% 5-fluorouracilcrème gedurende 4 weken in vergelijking met placebo (3 onderzoeken, n = 522) significant effectiever was dan kortere behandelingsduren (NNT 4 weken 3,2; 2 weken 7,1; 1 week 15,4). 5-fluorouracilcrème in sterkte van 5% is niet vergeleken met placebo en derhalve kon geen NNT worden berekend. Ten aanzien van imiquimodcrème 5% in vergelijking met placebo (11 onderzoeken, n = 2880) werden geen statistisch significante verschillen gevonden met betrekking tot het totaal aantal doses en de duur van de behandeling. De heterogeniteit tussen de onderzoeken was overigens groot [Gupta 2012].

**Cosmetisch eindresultaat:** Uit twee RCT's uit de Cochrane-review blijkt dat imiquimod vaker een goed cosmetisch eindresultaat geeft dan 5% 5-fluorouracilcrème (1 RCT; n = 50) (RR 19,4; 95%-BI 2,8 tot 133,3; NNT 1,3) en cryotherapie (1 RCT; n = 75). Verdere gegevens over het cosmetische eindresultaat ontbreken [Gupta 2012].

#### Bijwerkingen

In de netwerkmeta-analyse werden aard en voorkomen van bijwerkingen niet gerapporteerd. Uit de Cochrane-review blijkt het volgende [Gupta 2012].

Kans om te stoppen vanwege bijwerkingen. Tijdens behandeling met imiquimodcrème stoppen patiënten die 48 applicaties in 16 weken moesten toepassen relatief vaak met de behandeling vanwege bijwerkingen (RR in vergelijking met placebo 2,6; 95%-BI 1,6 tot 4,3; NNH 27); patiënten die korter werden behandeld stopten niet vaker dan patiënten die met placebo werden behandeld (8 RCT's; n = 2290). In de overige onderzoeken, waarin een kortere behandelingsduur van imiquimod (12 applicaties in 4 weken), 5% 5-fluorouracilcrème, 0,5% 5-fluorouracilcrème, ingenolmebutaat, ALA-PDT en MAL-PDT werden onderzocht, stopte maar zelden een patiënt vanwege bijwerkingen met de behandeling. In de 4 RCT's (n = 592) met 3% diclofenac in hyaluronzuur 2,5% stopten patiënten na behandeling met 3% diclofenac significant vaker dan met vehikel (hyaluronzuur 2,5%) behandelde patiënten met de behandeling vanwege bijwerkingen (15% versus 4%; NNH 9,4).

#### Frequentie en ernst bijwerkingen

Patiënten hebben tijdens behandeling met 0,5% 5-fluorouracilcrème significant vaker last van huidirritatie dan tijdens behandeling met placebo (NNH 3; 2 RCT's; n = 384). Huidirritatie komt ook vaker voor bij patiënten tijdens en na ALA-PDT in vergelijking met placebo-PDT (NNH 9; 1 RCT; n = 300) en in vergelijking met cryotherapie (NNH 3; 1 RCT; n = 297). Over MAL-PDT is dit niet bekend. Uit 1 RCT (n = 222) blijkt dat patiënten die behandeld werden met ingenolmebutaat vaker (7%) last hadden van niet-ernstige bijwerkingen dan patiënten die met placebo werden behandeld (2%).



### Conclusie

Het is onduidelijk wat de effectiviteit en bijwerkingen zijn van behandeling van actinische keratose met imiquimod, 5-fluorouracilcrème, ingenolmebutaatgel, cryotherapie en 3% diclofenac in hyaluronzuur of fotodynamische therapie ten opzichte van placebo. Uit voornamelijk indirecte vergelijkingen tussen onderzoeken met relatief weinig patiënten lijken imiquimodcrème, 0,5% 5-fluorouracilcrème, ingenolmebutaatgel en fotodynamische therapie (ALA-PDT) het meest effectief te zijn. Cryotherapie en 3% diclofenac in hyaluronzuur lijken minder effectieve behandelingen te zijn. De betrouwbaarheidsintervallen overlappen elkaar echter behoorlijk en de algehele kwaliteit van het bewijs is laag.

Imiquimod bij frequente applicatie en 3% diclofenac in hyaluronzuur lijken gepaard te gaan met een groter risico op het voortijdig beëindigen van de behandeling vanwege bijwerkingen. Onduidelijk is aan welke bijwerkingen dit te wijten is, 5-fluorouracilcrème (beide sterktes) lijkt relatief vaak huidirritatie te veroorzaken. De effectiviteit van curettage of schaafoxcisie van actinische keratose is niet onderzocht.

### Van bewijs naar aanbeveling

Gezien de waarschijnlijk kleine kans op maligne onttaarding van actinische keratose is het van belang om met de patiënt een afweging te maken over noodzaak en wenselijkheid van eventuele behandeling. In de NVDV-richtlijn Actinische keratose staat beschreven dat te overwegen is behandeling achterwege te laten bij solitaire laesies op een voor de patiënt makkelijk te controleren lokalisatie. De noodzaak tot behandeling neemt toe naarmate de laesies uitgebreider en talrijker zijn, omdat verondersteld wordt dat het cumulatieve risico op maligne onttaarding dan groter is. Ook neemt de noodzaak tot behandeling toe naarmate de laesies verdacht zijn (diameter groter dan 1 cm, snelle toename van de omvang, bloed, erytheem of ulceratie). Dit zijn kenmerken die meestal voor de huisarts aanleiding vormen om een plaveiselcelcarcinoom uit te sluiten door middel van stansbiopsie of verwijzing van de patiënt. Verder neemt de noodzaak tot behandeling toe bij patiënten met huidkanker in het verleden en bij patiënten die immuuncompromitteerd zijn. Dit laatste geldt als verwijsindicatie voor de huisarts. Behandeling kan daarnaast wenselijk zijn op basis van last die de patiënt van de laesies ondervindt, zoals jeuk, pijn of cosmetische hinder [NVDV 2017].

Al met al zijn er weinig betrouwbare gegevens bekend over het effect en bijwerkingen van lokale behandelingen voor actinische keratose. Applicatie van 5-fluorouracilcrème, imiquimodcrème of ingenolmebutaatgel lijkt de meest effectieve behandeling te zijn voor in de huisartsenpraktijk, maar therapietrouw van de patiënt is hierbij een voorwaarde. De in de huisartsenpraktijk meest toegepaste behandeling voor actinische keratose, cryotherapie, lijkt een van de minder effectieve behandelingen te zijn. Daarbij moet wel opgemerkt worden dat het merendeel van de patiënten behandeld werd met slechts één vries-dooicyclus. In de praktijk kan cryotherapie eenvoudig herhaald worden. Het percentage genezen patiënten zal dan mogelijk hoger liggen. Cryotherapie heeft voordelen boven lokale medicamenteuze therapieën; de patiënt hoeft met cryotherapie niet wekenlang te smeren en krijgt geen erosieve laesie. Een nadeel van cryotherapie kan zijn dat het waarschijnlijk vaker dan 5-fluorouracilcrème leidt tot blijvende hypo- of hyperpigmentatie van de huid. Bij 5-fluorouracilcrème wordt deze bijwerking niet beschreven in het Farmacotherapeutisch Kompas [Zorginstituut Nederland 2016].

In Nederland is 5-fluorouracilcrème alleen verkrijgbaar in een sterkte van 5%, terwijl de effectiviteit vooral onderzocht is voor de sterkte 0,5%. Het ligt niet voor de hand dat de effectiviteit van de hogere sterkte minder zal zijn. Mogelijk zal een hogere sterkte gepaard gaan met meer bijwerkingen, maar in Nederland is ruime en goede ervaring

met de toepassing van 5% 5-fluorouracilcrème. Op basis van overwegingen in noot 33 is gekozen voor 5% 5-fluorouracilcrème als voorkeursmiddel voor lokale medicamenteuze therapie door de huisarts.

In de NVDV-richtlijn Basaalcelcarcinoom (2015) staat beschreven dat voor lokale medicamenteuze behandeling therapietrouw van belang is. Daarnaast staat beschreven dat lokalisatie op het onderbeen bij ouderen met verminderde doorbloeding bij lokale medicamenteuze behandeling of cryotherapie (en chirurgie) een risico vormt voor complicaties ten gevolge van vertraagde wondgenezing (ulcus cruris, erisypelas). Fotodynamische therapie in de tweede lijn heeft deze bezwaren niet, maar is vanzelfsprekend duurder [NVDV 2015]. Volgens de NVDV-richtlijn Actinische keratose is fotodynamische therapie vooral een optie bij uitgebreide actinische keratose en is bij solitaire afwijkingen de meerwaarde ten aanzien van eenvoudigere en goedkopere behandelingen niet aangetoond. Voor zeer uitgebreide actinische keratose zijn ook chemische peelings en, in mindere mate, laser in de tweede lijn een optie [NVDV 2017].

De NVDV-richtlijn Actinische keratose ziet curettage of schaafoxcisie als behandelingsopties bij enkele solitaire actinische keratosen [NVDV, 2017]. Er lijken voor de huisarts geen goede redenen te zijn om bij solitaire actinische keratose te kiezen voor curettage of schaafoxcisie. Ten eerste is er geen onderzoek gedaan naar de effectiviteit van curettage of schaafoxcisie. Ten tweede is het in de NVDV-richtlijn genoemde voordeel dat je met curettage of schaafoxcisie een histopathologische diagnose kunt stellen niet zo relevant. Met deze methode is namelijk vaak geen goed onderscheid te maken tussen actinische keratose en plaveiselcelcarcinoom. Daarom wordt in de standaard aanbevelen om bij twijfel aan de diagnose een stansbiopsie te nemen en bij een sterk vermoeden van een plaveiselcelcarcinoom te verwijzen. Voor wat betreft andere voordelen (snel, makkelijk, goedkoop) en nadelen (wondgenezingsstoornissen, hyperpigmentatie, pigmentverschuiving) onderscheidt curettage zich niet in positieve zin van cryotherapie.

### Aanbevelingen

Bespreek met patiënten met actinische keratose de wens of noodzaak voor behandeling op basis van het aantal (arbitrair > vijf laesies), de grootte (arbitrair > 1 cm), uitgebreidheid van de laesies en de hinder die de patiënt ervan ondervindt (pijn, jeuk, cosmetische hinder). Maak bij wens of noodzaak tot behandeling in overleg met de patiënt een keuze tussen de behandelingsopties (5-fluorouracilcrème of cryotherapie) op basis van de gegevens in [tabel 6]. Verwijs indien geen van deze behandelingsopties geschikt is naar de dermatoloog. Dit is bijvoorbeeld bij keuze of indicatie voor 5-fluorouracilcrème en te verwachten problemen met therapietrouw (behandelingsoptie in de tweede lijn: preventief zwachtelen, ingenolmebutaat, fotodynamische therapie) of bij lokalisatie van de actinische keratose op het onderbeen bij een oudere patiënt, vanwege het risico op problemen met de wondgenezing (behandelingsopties in de tweede lijn: preventief zwachtelen, fotodynamische therapie), of bij zeer uitgebreide laesies (behandelingsopties in de tweede lijn: fotodynamische therapie, chemische peelings). Zie hiervoor de paragraaf *Verwijzing en consultatie*. Benadruk indien behandeling achterwege wordt gelaten het belang van het periodieke zelfonderzoek van de laesie(s) en de overige huid (zie *Richtlijnen beleid, Voorlichting en bespreken behandelingsopties, Algemeen*).

### 33 Voorkeursmiddel lokale medicamenteuze therapie

Voor alle verdachte huidafwijkingen die voor lokale medicamenteuze therapie in aanmerking komen wordt hetzelfde voorkeursmiddel geadviseerd, namelijk 5% 5-fluorouracilcrème. Hier is voornamelijk om praktische redenen voor gekozen; zo kan de huisarts, die gemiddeld niet of nauwelijks ervaring

heeft met deze middelen, ervaring opbouwen met één middel. Het meest onderzocht voor alle indicaties zijn 5-fluorouracilcrème en imiquimodcrème. Er lijkt tussen deze middelen geen groot verschil te bestaan in effectiviteit en bijwerkingen (zie noot 32, 35 en 36). Het mogelijke voordeel van imiquimod is dat het minder vaak aangebracht hoeft te worden: een keer per dag, afhankelijk van de indicatie drie tot vijf dagen per week ten opzichte van 5-fluorouracilcrème, die de hele week twee keer per dag aangebracht moet worden. Tegen imiquimod pleiten de hogere kosten ten opzichte van 5-fluorouracilcrème. Dit komt voornamelijk omdat imiquimod wordt verkocht in sachets van 250 mg. Deze inhoud is voldoende voor het behandelen van 20 cm<sup>2</sup> huid en voor elke keer aanbrengen wordt geadviseerd een nieuwe sachet van 5 euro aan te breken. In de huisartsenpraktijk zal het te behandelen huidoppervlak meestal kleiner zijn. 5-fluorouracilcrème wordt verkocht in tubes van 20 en 40 g (à 31 euro) en wordt dus efficiënter gebruikt (zie [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl), geraadpleegd op 29-02-2016).

Daarnaast is er nog een nadeel aan het gebruik van imiquimod als voorkeursmiddel voor alle relevante indicaties, namelijk het feit dat imiquimod niet is geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Bowen. Een aanbeveling om een middel off label voor te schrijven is alleen op zijn plaats als er uit wetenschappelijk onderzoek overtuigend vaststaat dat het middel de voorkeur moet krijgen boven geregistreerde middelen (zie *NVDV-Standard Off label voorschrijven van geneesmiddelen*). Daar is hier geen sprake van.

Bij actinische keratose is ook ingenolmebutaatgel beperkt onderzocht en effectief gebleken. Hoewel dit middel qua gebruiksgemak voordelen heeft boven 5-fluorouracilcrème en imiquimodcrème, wordt toepassing in de huisartsenpraktijk niet aanbevolen vanwege het beperkte onderzoek en de veel hogere kosten dan 5-fluorouracilcrème.

**Conclusie:** Bij de indicatie voor lokale medicamenteuze behandeling van een superficiael basaalcelcarcinoom zonder hoogrisico kenmerken, de ziekte van Bowen of actinische keratose wordt 5% 5-fluorouracilcrème aanbevolen.

### 34 Cryotherapie bij patiënten met donkere huidskleur

Deze informatie is gebaseerd op het boek *Etnische dermatologie* [Hamerlinck 2016].

### 35 Behandeling basaalcelcarcinoom

De adviezen voor de behandeling van het basaalcelcarcinoom zijn gebaseerd op de NVDV-richtlijn Basaalcelcarcinoom (2015) [NVDV 2015]. In deze noot staan eerst de meest relevante conclusies, overwegingen en aanbevelingen uit de NVDV-richtlijn samengevat. Vervolgens worden deze vertaald naar de NHG-Standaard in de onderdelen 'van conclusie naar aanbeveling' en 'aanbevelingen'.

### Conclusies in de NVDV-richtlijn Basaalcelcarcinoom (2015)

#### Chirurgische excisie

1. Chirurgische excisie is een effectieve behandeling voor het primaire basaalcelcarcinoom. Het recidiefpercentage varieert na drie tot tien jaar tussen 2 en 17% (kwaliteit van bewijs hoog).
2. Chirurgische excisie is effectiever dan imiquimodcrème voor de behandeling van zowel superficiële als nodulaire basaalcelcarcinomen. Het cumulatieve behandelingssucces is drie jaar na chirurgische excisie gemiddeld 98% versus gemiddeld 83% na behandeling met imiquimodcrème (lage kwaliteit van bewijs).
3. Chirurgische excisie is effectiever dan fotodynamische therapie. Recidiefpercentages na een follow-upperiode van een tot vijf jaar variëren voor chirurgische excisie tussen 0 en 4% en na fotodynamische therapie tussen 4 en 31% (kwaliteit van bewijs matig).
4. Radicaliteitspercentages na chirurgische excisie met een klinische marge van 3 tot 4 mm van

een laagrisico basaalcelcarcinoom variëren van 93,6 tot 97,7% (kwaliteit van bewijs matig).

- Het merendeel (> 80%) van de patiënten is tevreden over het cosmetische eindresultaat na chirurgische excisie. Dermatologen beoordeelden het cosmetische eindresultaat als goed tot zeer goed in 33 tot 87% van de gevallen (kwaliteit van bewijs matig).

#### Curettage en coagulatie

Het recidiepercentage na curettage en coagulatie is relatief hoog, behalve bij kleine ( $\leq 5$  mm) laagrisicotumoren, dus met nodular of superficieel histologisch groeiotype, < 2 cm, lokalisatie op de romp en geen recidief (kwaliteit van bewijs laag).

#### Cryotherapie

Cryotherapie is voor de behandeling van het basaalcelcarcinoom minder effectief dan chirurgische excisie (recidiepercentage van 13% na een jaar en van 39% na twee jaar) (kwaliteit van bewijs matig).

#### Lokale medicamenteuze behandeling

- 5-fluorouracil- en imiquimodcrème zijn beide effectief voor de behandeling van het primaire superficiële basaalcelcarcinoom; het cumulatieve percentage na een jaar behandelings succes (het product van complete respons na behandeling en nog tumorvrij na een jaar, waarbij een stansbiopt werd genomen bij het klinische vermoeden van een recidief) bedraagt 80 tot 85% (kwaliteit van bewijs matig).
- 5-fluorouracil- en imiquimodcrème zijn niet-inferieur aan fotodynamische therapie voor de behandeling van het primaire superficiële basaalcelcarcinoom (kwaliteit van bewijs matig).
- Het cosmetisch eindresultaat na behandeling van het superficiële basaalcelcarcinoom met imiquimodcrème is significant beter dan na chirurgische excisie. Het eindresultaat is volgens dermatologen goed tot uitstekend bij 66,7% na behandeling met imiquimodcrème en bij 32,6% na conventionele excisie (kwaliteit van bewijs laag).
- Het cosmetisch eindresultaat is vergelijkbaar na behandeling van het superficiële basaalcelcarcinoom met imiquimodcrème, 5-fluorouracilcrème en fotodynamische therapie. Het eindresultaat is volgens dermatologen goed tot uitstekend bij 62,4% na fotodynamische therapie, bij 61,4% na behandeling met imiquimodcrème en bij 57,5% na behandeling met 5-fluorouracilcrème (kwaliteit van bewijs matig).
- 5-fluorouracil- en imiquimodcrème zijn veilig voor de behandeling van superficiële basaalcelcarcinomen, maar veroorzaken wel de volgende bijwerkingen: 5-fluorouracilcrème lokale huidreacties (matig tot ernstig erytheem het vaakst (59% in de laatste behandelingsweek) en matige lokale jeuk (35%), erosie (31%), crustae (27%) en zwelling (19%) in de laatste behandelingsweek; imiquimod kan griepachtige verschijnselen veroorzaken (3 tot 4,2%) en lokale huidreacties (matig tot ernstig erytheem het vaakst (51%) in de laatste behandelingsweek en daarnaast lokale crustae (36%), jeuk (28%), erosie (26%) en zwelling (19%) in de laatste behandelingsweek (kwaliteit van bewijs matig).

#### Fotodynamische therapie

- Behandeling van een primair superficieel basaalcelcarcinoom met fotodynamische therapie is effectief. Het cumulatieve behandelings succes na een jaar follow-up (het product van complete respons na behandeling en nog tumorvrij na een jaar, waarbij een stansbiopt werd genomen bij het klinische vermoeden van een recidief) was 72,8 tot 84,0% (kwaliteit van bewijs matig).
- Het cosmetisch eindresultaat na behandeling van het primaire superficiële basaalcelcarcinoom met fotodynamische therapie is significant beter dan na chirurgische excisie. Na een jaar follow-up is het eindresultaat goed tot uitstekend bij 94,1% van de met fotodynamische therapie behandelde patiënten en bij 59,8% pa-

tiënten na chirurgische excisie (kwaliteit van bewijs laag).

- Behandeling van het primaire superficiële basaalcelcarcinoom met fotodynamische therapie is veilig, maar kan wel gepaard gaan met pijn; 8% van de patiënten gaf een pijnscore van 7 tot 10 (schaal 0 tot 10) tijdens de eerste sessie en 10% tijdens de tweede sessie. Ook mild tot matig erytheem komt voor, bij 41% van de patiënten (kwaliteit van bewijs matig).

#### Radiotherapie

Radiotherapie is een effectieve behandeling voor het primaire basaalcelcarcinoom. Het recidiepercentage bedraagt 4 tot 7,5% in twee tot vier jaar (kwaliteit van bewijs matig).

#### Micrografische chirurgie (Mohs)

- Micrografische chirurgie is een effectieve behandeling voor primaire hoogrisico basaalcelcarcinomen en voor recidief basaalcelcarcinomen. Het recidiepercentage bedraagt respectievelijk 1,4 tot 3,1% en 2,4 tot 4,0% in vijf jaar (kwaliteit van bewijs matig).
- Tien jaar na de behandeling van hoogrisico basaalcelcarcinomen in het gelaat met micrografische chirurgie komen minder recidieven voor dan na conventionele chirurgische excisie (kwaliteit van bewijs laag).

#### Systemische behandeling

- Bij patiënten met een lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom zijn met vismodegib complete responspercentages van 10,7 tot 21% en partiële responspercentages van 22 tot 35,7% te behalen (kwaliteit van bewijs matig).
- Bij patiënten met een gemetastaseerd basaalcelcarcinoom zijn met vismodegib complete responspercentages van 5,1% en partiële responspercentages van 25,6 tot 30% gerapporteerd (kwaliteit van bewijs matig).
- Vismodegib geeft bij nagenoeg alle patiënten behandelingsgerelateerde bijwerkingen in de vorm van spierspasmen (64 tot 68,9%), alopecia (58-63%) en dysgeusie (51 tot 70,5%) (kwaliteit van bewijs matig).

#### Overwegingen NVDV-richtlijn

- Chirurgische excisie is in het algemeen een snelle en effectieve behandeling met een laag risico op complicaties.
- Voor de behandeling met 5-fluorouracilcrème of imiquimodcrème is compliance van de patiënt noodzakelijk. Bij de behandeling van 5-fluorouracilcrème en imiquimodcrème op de onderbenen bij oudere patiënten kunnen complicaties optreden als gevolg van wondgenezing. Goede informatie aan de patiënt, bij voorkeur met foto's in de patiëntenfolder, is essentieel in de behandeling met 5-fluorouracilcrème en imiquimodcrème. De kosten van een tube 5-fluorouracilcrème zijn beduidend lager dan de kosten voor de benodigde zakjes imiquimodcrème.
- Fotodynamische therapie is een niet-invasieve intramurale behandeling, waardoor compliance optimaal is. Bij patiënten bij wie een mindere compliance voor thuisbehandeling te verwachten is, als gevolg van lokalisatie, algemene conditie en cognitieve vaardigheden, heeft fotodynamische therapie de voorkeur. In gebieden met een slechte wondgenezing, zoals de onderbenen,

waarbij complicaties als erysipelas en ulcus cruris kunnen optreden bij chirurgische behandeling of bij lokale medicamenteuze behandeling, heeft behandeling met fotodynamische therapie de voorkeur.

- Radiotherapie veroorzaakt acute toxiciteit (erytheem, crustae, desquamatie en eventueel erosie) en late toxiciteit (huidatrofie, hypo-/hyperpigmentatie, teleangiëctasieën, fibrose en zeer zelden necrose). Afhankelijk van het doelgebied kan ook slijmvlieschade of alopecia optreden. Ook is er een klein risico op secundaire maligniteiten. Voordeel van radiotherapie is dat contouren behouden blijven (bijvoorbeeld bij een tumor op het oor en de neusvleugel). Voor een behandeling met radiotherapie dient een patiënt veelal vier à vijf keer per week gedurende twee tot vijf weken naar het instituut te komen. Radiotherapie is een relatief dure behandeling.
- De kosten van micrografische chirurgie zijn hoger vergeleken met andere behandelingen. Uit een kosteneffectiviteitsberekening blijkt na een follow-up van vijf jaar dat micrografische chirurgie kosteneffectief is in de behandeling van het recidief basaalcelcarcinomen in het gelaat.

#### Aanbevelingen NVDV-richtlijn

- Bij chirurgische excisie dient een klinische marge van 3 tot 4 mm aangehouden te worden bij een laagrisico superficieel of laagrisico nodular basaalcelcarcinoom (5 mm bij hoogrisico basaalcelcarcinomen).
- Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling waarbij er voldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, is 5-fluorouracilcrème een (kosten)effectieve en veilige behandeling van het superficieel basaalcelcarcinoom.
- Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling van een superficieel basaalcelcarcinoom, waarbij er onvoldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, of bij locatie van het superficieel basaalcelcarcinoom op de onderbenen, heeft behandeling met fotodynamische therapie de voorkeur.
- Cryochirurgie kan worden toegepast voor (kleine) nodulaire en superficiële basaalcelcarcinomen en is gecontra-indiceerd bij basaalcelcarcinomen met agressieve histopathologische groeiwijze.
- Curettage en coagulatie is uitsluitend geschikt voor kleine laagrisico basaalcelcarcinomen:  $\leq 0,5$  cm, nodular of superficieel groeiotype, op de romp, waarbij het resultaat van de behandeling goed te controleren is.
- Radiotherapie is een effectieve behandeling voor een basaalcelcarcinoom indien een chirurgische behandeling op bezwaren stuit. Vanwege de arbeidsintensiviteit en kosten dient micrografische chirurgie gereserveerd te worden voor hoogrisico basaalcelcarcinomen in het gelaat of voor basaalcelcarcinomen in lastig te reconstrueren esthetische lichaamsdelen. Micrografische chirurgie zou overwogen moeten worden voor de indicaties genoemd in [tabel 15].
- Systemische behandelingen met vismodegib moet worden aangeboden als behandelingsoptie bij volwassen patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd basaalcelcarcinoom, waarbij ingeschat wordt dat conventionele behandelingen als chirurgie en radiotherapie onvoldoende effectief zijn of op bezwaren stuiten.

#### Aanvullende overwegingen NHG-Standaard

**Tabel 15** Indicatie micrografische chirurgie bij het basaalcelcarcinoom

Primair basaalcelcarcinoom in de H-zone > 10 mm (verwijsindicatie voor huisarts)
Primair basaalcelcarcinoom op oogleden en ala nasi/neuspunt > 5 mm (sterke overweging om te verwijzen voor de huisarts)
Primair basaalcelcarcinoom in het gelaat buiten de H-zone
> 10 mm van een agressief groeiotype (verwijsindicatie voor huisarts), of
> 15 mm met een nodular groeiotype (sterke overweging om te verwijzen voor de huisarts)
Recidief basaalcelcarcinoom in het gelaat (verwijsindicatie voor huisarts)
Irradicaal geëxideerd basaalcelcarcinoom in het gelaat (verwijsindicatie voor huisarts)

Bron: NVDV-richtlijn Basaalcelcarcinoom 2015.

De aanbevelingen in de NHG-Standaard sluiten grotendeels aan op de aanbevelingen in de NVDV-richtlijn Basaalcelcarcinoom. Het voordeel van chirurgische excisie is dat histopathologische controle op radicaliteit mogelijk is. Naast de in de richtlijn al genoemde risicolokalisatie op het onderbeen, beveelt de NHG-Standaard ook aan om verwijzing te overwegen bij lokalisatie in het hoofd-halsgebied, rond gewrichten en op handen en voeten vanwege het hogere risico op niet-radicaal excisie, cosmetische schade en functionele beperkingen. Niet-chirurgische behandelingen zijn niet effectief bij het nodulaire basaalcelcarcinoom, met uitzondering van radiotherapie, maar dit is een behandelingsoptie die alleen in uitzonderingsgevallen geldt. In afwijking van de aanbeveling in de NVDV-richtlijn wordt in deze standaard curettage gevolgd door coagulatie niet aanbevolen. Redenen hiervoor zijn de lagere effectiviteit en het feit dat de structuur van het weefsel hiermee verloren gaat, waardoor microscopische beoordeling niet meer mogelijk is. In afwijking van de aanbeveling in de NVDV-richtlijn wordt in deze standaard de plaats voor cryochirurgie beperkt tot kleine, primaire superficiële tumoren, dus de minst agressieve vorm van het basaalcelcarcinoom. Bij kleine, primaire nodulaire tumoren wordt cryochirurgie niet aanbevolen.

#### Aanbeveling NHG-Standaard

Bij een nodulair basaalcelcarcinoom zonder hoogrisico kenmerken is chirurgische excisie met een klinische marge van 3 tot 4 mm de voorkeursbehandeling. Overweeg verwijzing van patiënten bij wie chirurgische excisie op bezwaren stuit, bijvoorbeeld bij lokalisatie op de onderbenen bij ouderen met verminderde doorbloeding (behandelingsoptie in de tweede lijn: preventief zwachtelen, radiotherapie) of bij lokalisatie van de tumor in het hoofd-halsgebied, rond gewrichten of op handen en voeten (behandelingsopties in de tweede lijn: chirurgische excisie door meer ervaren behandelaar, radiotherapie, of micrografische chirurgie [tabel 15]).

Bij superficiële basaalcelcarcinomen zonder hoogrisico kenmerken is naast chirurgische excisie een aantal niet-chirurgische behandelingen te overwegen (behandeling met 5-fluorouracilcrème (zie noot 33) of cryochirurgie). Bespreek de behandelingen aan de hand van de gegevens in [tabel 7] in de hoofdtekst. Overweeg verwijzing van oudere patiënten met een basaalcelcarcinoom op het onderbeen (behandelingsopties in de tweede lijn: fotodynamische therapie, preventief zwachtelen) of bij te verwachten problemen met de therapietrouw bij een sterke voorkeur voor niet-chirurgische behandeling (behandelingsopties in de tweede lijn: fotodynamische therapie). Zie ook de paragraaf *Verwijzing en consultatie*.

#### 36 Behandeling ziekte van Bowen

In een Cochrane-review bespraken Bath-Hexall et al. 9 RCT's (n = 363) waarin de effectiviteit van behandelingen voor de ziekte van Bowen werd onderzocht en voor zover mogelijk gepoold. In het algemeen waardeerden de auteurs de kwaliteit van de ingesloten onderzoeken als slecht. In de meeste publicaties werd de methode onvoldoende beschreven. Van de meeste onderzoeken was bijvoorbeeld niet duidelijk in hoeverre deelnemers, artsen en patholoog-anatoom geblindeerd waren en welke methode gebruikt werd om te randomiseren. Hierdoor bestond er veel onzekerheid over het risico op bias [Bath-Hexall 2013]. Er is geen search verricht naar later verschenen RCT's.

##### Chirurgie/curettage

Er zijn geen RCT's gevonden.

##### Cryotherapie

In twee onderzoeken werd cryotherapie vergeleken met fotodynamische therapie (n = 255). De cryotherapie omvatte in beide onderzoeken een vries-dooicyclus met twintig seconden vriezen waarbij 2 tot 3 mm gezonde huid werd bevroren. Er werden ver-

schillende technieken voor fotodynamische therapie gehanteerd. Uit de resultaten uit deze onderzoeken zijn geen eenduidige conclusies te trekken ten aanzien van effectiviteit of bijwerkingen.

In een onderzoek (n = 127) werd cryotherapie vergeleken met 5-fluorouracilcrème. De cryotherapie omvatte in beide onderzoeken een vries-dooicyclus met twintig seconden vriezen waarbij 2 tot 3 mm gezonde huid werd bevroren. De 5-fluorouracilcrème werd de eerste week eenmaal daags, en de daaropvolgende drie weken tweemaal daags aangebracht. Er was geen significant verschil in genezingskans (na een behandeling in beide onderzoeksgroepen ongeveer 66%, na twee behandelingen iedereen genezen) of recidiefkans na twaalf maanden (in beide onderzoeksgroepen ongeveer 9%), noch op het cosmetische resultaat (in beide onderzoeksgroepen ongeveer 70% goed resultaat). Wel rapporteerden patiënten na behandeling met 5-fluorouracilcrème significant minder vaak bijwerkingen (met uitzondering van pijn; verder worden ze niet gespecificeerd) (RR 0,64; 95%-BI 0,47 tot 0,86).

##### 5% 5-fluorouracilcrème

In drie RCT's (n = 236) werd 5% 5-fluorouracilcrème vergeleken met (verschillende technieken van) fotodynamische therapie. De 5-fluorouracilcrème werd de eerste week eenmaal daags, en de daaropvolgende drie weken tweemaal daags aangebracht. In twee van de drie onderzoeken werden geen verschillen in genezingspercentages gevonden. In geen van de onderzoeken werd een verschil gevonden in recidiefpercentage na twaalf maanden. In twee van de drie onderzoeken was het cosmetische resultaat na 5-fluorouracilcrème minder goed dan na fotodynamische therapie, in het andere onderzoek was er geen verschil. Bijwerkingen traden in een RCT (n = 66) significant vaker op na behandeling met 5-fluorouracilcrème, in een andere RCT (n = 103) werd geen verschil gevonden. De derde RCT (n = 10) rapporteerde geen bruikbare gegevens over bijwerkingen.

##### Imiquimod

In een onderzoek (n = 31) werd behandeling met imiquimodcrème vergeleken met placebocrème. Beide crèmes werden dagelijks aangebracht gedurende zestien weken. Met imiquimodcrème genazen significant meer laesies dan met placebocrème (60% versus 0%). Na twaalf maanden en na 72 weken was bij niemand uit de imiquimodgroep een recidief opgetreden.

##### Fotodynamische therapie

In een onderzoek (n = 148) werd fotodynamische therapie vergeleken met placebo-fotodynamische therapie. Na fotodynamische therapie trad genezing significant vaker op dan na behandeling met placebo-fotodynamische therapie: 84% versus 50% (RR 1,68; 95%-BI 1,12 tot 2,52). Ook was het percentage recidieven na twaalf maanden significant lager: 15% versus 50% (RR 0,29; 95%-BI 0,10 tot 0,86; 1 onderzoek; n = 107). Er waren geen significante verschillen in bijwerkingen.

De vier onderzoeken (n = 160) waarin diverse technieken van fotodynamische therapie met elkaar werden vergeleken, zijn hier buiten beschouwing gelaten.

##### Conclusie

Er is zeer beperkt bewijs dat behandeling van de ziekte van Bowen met cryotherapie, 5-fluorouracilcrème, imiquimodcrème of fotodynamische therapie effectiever is dan niets doen. De effectiviteit van chirurgische behandelingen is niet onderzocht. Onderzoek waarin voor de eerste lijn relevante vergelijkingen worden gemaakt, bijvoorbeeld tussen chirurgie en cryotherapie of lokale medicamenteuze behandelingen, ontbreekt.

##### Overwegingen

Het is niet mogelijk om op basis van de hierboven beschreven onderzoeken een voorkeursbehande-

ling aan te wijzen. De therapeutische opties bij de ziekte van Bowen zijn grotendeels dezelfde als bij het superficiële basaalcelcarcinoom zonder hoogrisico kenmerken. Hoewel de effectiviteit bij de ziekte van Bowen niet onderzocht is, wordt ervan uitgegaan dat chirurgische behandeling de meest effectieve behandeling is. Voordeel is tevens dat het de mogelijkheid biedt om histopathologisch te controleren of de behandeling radicaal is geweest. Niet-chirurgische behandelingen zijn ook te overwegen, bijvoorbeeld bij een duidelijke voorkeur van de patiënt voor niet-chirurgische behandeling, of bij een verhoogd risico op complicaties ten gevolge van chirurgische excisie. Er wordt van uitgegaan dat bij de ziekte van Bowen dezelfde overwegingen bij het maken van een keuze gelden als bij het basaalcelcarcinoom en daarom wordt verwezen naar de gegevens in [tabel 7] in de hoofdtekst. De effectiviteitsgegevens in deze tabel hebben echter alleen betrekking op het basaalcelcarcinoom.

#### Aanbeveling

Bij de ziekte van Bowen is chirurgische excisie de behandeling van eerste keus. Op basis van patiëntkenmerken of patiëntvoorkeur kan een niet-chirurgische behandeling (behandeling met 5-fluorouracilcrème, zie noot 33, of cryochirurgie) worden overwegen. Bespreek deze behandelingsopties met de patiënt aan de hand van de gegevens in [tabel 7] van de hoofdtekst, hoewel de effectiviteitsgegevens niet op ziekte van Bowen van toepassing zijn. De overwegingen om de patiënt te verwijzen, zijn dezelfde als bij het basaalcelcarcinoom (zie noot 35).

#### 37 Excisiemarges

In de NVDV-richtlijn Basaalcelcarcinoom wordt voor laagrisico basaalcelcarcinomen (nodulair of superficieel histologisch groeitype, en < 2 cm, lokalisatie op de romp en geen recidief) een excisiemarge aanbevolen van 3 tot 4 mm. Voor hoogrisico basaalcelcarcinomen (micronodulair of sprietig histologisch groeitype, of > 2 cm, of lokalisatie in de H-zone van het gelaat, of een recidief) geldt een marge van 5 mm [NVDV 2015]. In de NVDV-richtlijn is voor deze marges gekozen op basis van recidiefpercentages in onderzoeken. Er zijn echter geen onderzoeken waarin recidiefpercentages bij verschillende excisiemarges met elkaar vergeleken zijn. In deze standaard is de aanbevolen excisiemarge voor laagrisico basaalcelcarcinomen overgenomen, hoewel de huisarts ook basaalcelcarcinomen zal behandelen die een gemiddeld risico op recidieven hebben, bijvoorbeeld bij lokalisatie op de ledematen. Patiënten met een hoogrisico basaalcelcarcinoom worden verwezen naar de dermatoloog.

Het advies om bij de ziekte van Bowen een excisiemarge van 3 tot 5 mm aan te houden, is gebaseerd op consensus. Bij een plaveiselcelcarcinoom wordt in de NVDV-richtlijn Plaveiselcelcarcinoom van de huid een marge van 5 mm aanbevolen [NVDV 2012]. Aangezien de ziekte van Bowen niet infiltratief is, lijkt een kleinere excisiemarge te verdedigen.

##### Excisie met de juiste klinische marge noodzakelijk

In de praktijk wordt weleens gedacht dat er geen verder beleid noodzakelijk is als een tumor klinisch niet met de aanbevolen excisiemarge verwijderd is maar uit histopathologisch onderzoek blijkt dat de excisie radicaal was. Dit is niet juist. De aanbevolen klinische excisiemarges zijn gebaseerd op recidiefpercentages. Hoe kleiner de excisiemarge, hoe groter het risico op een recidief. Aangezien voor histopathologisch onderzoek een zogenaamde 'bread loaf'-methode wordt gebruikt, en de patholoog slechts een paar 'sneetjes' uit het preparaat beoordeelt, biedt de PA-uitslag dat een tumor radicaal is verwijderd maar beperkte garantie dat dit daadwerkelijk zo is. Uit onderzoek op basis van preparaten afkomstig uit micrografische chirurgie bij het basaalcelcarcinoom, waarbij wel het hele snijvlak werd beoordeeld, bleek dat bij een

excisiemarge van 3 mm 85% van de preparaten volledig geëxideerd was; bij een marge van 4 mm was dit 95%. Dit toont het belang aan van het hanteren van de klinisch aanbevolen excisiemarges, ook al is de tumor volgens de PA-uitslag radicaal verwijderd [NVDV 2015].

### 38 Controles na huidkanker

De adviezen voor de controles na behandeling van actinische keratose, basaalcelcarcinoom en de ziekte van Bowen zijn voornamelijk gebaseerd op consensus.

Met betrekking tot de controles na actinische keratose sluit de standaard aan op de conceptversie van de NVDV-richtlijn Actinische keratose. Hierin wordt follow-up van patiënten met actinische keratose niet aanbevolen, met uitzondering van patiënten met 'hoogrisicolaesies, actinische veldveranderingen en basaal- of plaveiselcelcarcinoom in de voorgeschiedenis en/of gecompromitteerde immunestatus'. Zij zouden bijvoorbeeld een keer per zes tot twaalf maanden moeten worden gecontroleerd. Hoogrisicolaesies zijn gedefinieerd als laesies met inflammatie/induratie, diameter > 1 cm, snelle toename omvang, bloed, erythem of ulceratie [NVDV 2017]. De benoemde uitzonderingen zijn naar verwachting voor de huisartsenpraktijk minder relevant, omdat daarvoor een verwijfsindicatie geldt.

Met betrekking tot de controles na een basaalcelcarcinoom sluit de standaard globaal aan op de aanbevelingen in de NVDV-richtlijn Basaalcelcarcinoom [NVDV 2015]. Wel is gekozen om de eenmalige controle al na drie in plaats van na zes tot twaalf maanden te adviseren, omdat zes tot twaalf maanden erg lang leek en het effect van de behandeling ook na drie maanden goed te beoordelen zal zijn.

Gezien het feit dat er geen richtlijn is over de ziekte van Bowen is ervoor gekozen om het controlebeleid gelijk te maken aan dat bij het basaalcelcarcinoom zonder hoogrisicokenmerken.

Over de rol van de huisarts bij de controle en fol-

low-up van patiënten die voor een melanoom, plaveiselcelcarcinoom of hoogrisico basaalcelcarcinoom behandeld zijn in de tweede lijn, worden in deze standaard geen aanbevelingen gedaan. De huisarts zou een rol kunnen spelen, bijvoorbeeld in een constructie van 'shared care' met de tweede lijn [De Vegt 2011]. Er zijn echter nog geen onderzoeken gepubliceerd waarin de mogelijke rol van de huisarts in de Nederlandse situatie is onderzocht.

### 39 Verwijscriteria

De verwijscriteria zijn geformuleerd op basis van consensus en tot stand gekomen op grond van onderstaande overwegingen.

- Aandoeningen zoals een melanoom, lentigo maligna, plaveiselcelcarcinoom, kerato-acanthoom en hoogrisico basaalcelcarcinoom vereisen meer oncologische vaardigheden van de behandelaar dan bij de gemiddelde huisarts aanwezig zal zijn.
- Bij een sterk vermoeden op bovengenoemde aandoeningen is de voorafkans daarop relatief groot en verdient het de voorkeur om de patiënt zonder voorafgaand histopathologisch onderzoek te verwijzen, zodat diagnostiek en behandeling bij één arts kunnen plaatsvinden.
- Bij een dysplastische naevus hangt het beleid af van de mate van dysplasie en van verschillende factoren, zoals het bestaan van meerdere afwijkende moedervlekken bij de patiënt en de familieanamnese voor melanoom. Het doel van de verwijzing is dat de dermatoloog advies geeft over het beleid, inclusief de follow-up (wel of niet geïndiceerd, hoe vaak, door wie).
- Voor het vervolgbeleid bij incomplete respons op niet-chirurgische behandeling of na irradicale excisie is meer expertise noodzakelijk dan voor de initiële behandeling. Voor adequate re-excisie moet de operateur bijvoorbeeld op de hoogte zijn van de lokalisatie waar de excisie compleet was. Hiervoor is laagdrempelig overleg met de patholoog wenselijk. Daarnaast zijn voor e-

excisie extra goede chirurgische vaardigheden noodzakelijk.

- De verwijfsindicaties voor multipole moedervlekken en FAMMM zijn overgenomen uit de IKNL-richtlijn Melanoom [IKNL 2016].

### 40 Verwijzing naar de dermatoloog

De huisarts verwijst patiënten met een verdachte huidafwijking primair naar de dermatoloog, omdat dit de medisch specialist is met de meeste kennis en ervaring van (verdachte) huidafwijkingen. Op indicatie kan de dermatoloog besluiten om de patiënt voor behandeling door te verwijzen naar bijvoorbeeld een plastisch chirurg of kno-arts. De regie blijft ook dan in principe in handen van de dermatoloog.

### 41 Dysplastische naevus

Het beleid bij dysplastische naevi hangt af van de mate van dysplasie en het verdere risicoprofiel van de patiënt (huidtype, aantal moedervlekken, aantal moedervlekken met atypische kenmerken, het voorkomen van melanomen in de familie). Aangezien ook bij dermatologen nog veel discussie bestaat over het beleid bij dysplastische naevi, is het niet mogelijk om hier in de standaard aanbevelingen over te geven. Het advies luidt om de patiënt te verwijzen.

### 42 Beoordelingstermijn bij (vermoeden van) melanoom

De hier gestelde termijn van twee werkdagen is gebaseerd op het vierde normeringsrapport van de Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS) [SONCOS 2016]. Zie ook <http://www.soncos.org>.

### 43 Behandelingsopties in de tweede lijn

De genoemde behandelingsopties zijn ontleend aan de NVDV-richtlijn Basaalcelcarcinoom en de NVDV-richtlijn Actinische keratose [NVDV 2015, NVDV 2017].

## LITERATUUR

Bij verwijzing naar NHG-producten: zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

- Agbai ON, Buster K, Sanchez M, Hernandez C, Kundu RV, Chiu M, et al. Skin cancer and photoprotection in people of color. A review and recommendations for physicians and the public. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:748-62.
- Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1877-82.
- Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD007281.
- Benelli C, Roscetti E, Pozzo VD, Gasparini G, Cavicchini S. The dermoscopic versus the clinical diagnosis of melanoma. *Eur J Dermatol* 1999;9:470-6.
- Binder M, Schwarz M, Winkler A, Steiner A, Kaidar A, Wolff K, et al. Epiluminescence microscopy. A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. *Arch Dermatol* 1995;131:286-91.
- Binder M, Puspoeck-Schwarz M, Steiner A, Kittler H, Muellner M, Wolff K, et al. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions. Short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:197-202.
- Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, Bergman W, Bishop JN, Bressac-de Paillerets B, et al. Geographical variation in the penetrance of cdkn2a mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:894-903.
- Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use. Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4757.
- Bowns IR, Collins K, Walters SJ, McDonagh AJ. Telemedicine in dermatology. A randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-xi, 1-39.
- Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012;106:811-5.
- Buis PA, Chorus RM, Van Diest PJ. Value of histopathologic analysis of skin excisions by gps. *Br J Gen Pract* 2005;55:458-60.
- Burghout KA, Sigurdsson V, Toonstra J. Diagnostiek van melanomen. *Huisarts Wet* 2014;57:482-5.
- Byrd-Miles K, Tombs EL, Peck GL. Skin cancer in individuals of african, asian, latin-american, and american-indian descent. Differences in incidence,

clinical presentation, and survival compared to caucasians. *J Drugs Dermatol* 2007;6:10-6.

- Byrd KM, Wilson DC, Hoyler SS, Peck GL. Advanced presentation of melanoma in african americans. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:21-4; discussion 142-3.
- Calabresi A, Ferraresi A, Festa A, Scarcella C, Donato F, Vassallo F, et al. Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and non-virus-related non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients compared with the general population in a large health district of northern Italy, 1999-2009. *HIV Med* 2013;14:481-90.
- CBS. Kanker. Lager risico, meer sterfgevallen (2011). <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2011/05/kanker-lager-risico-meer-sterfgevallen>. Geraadpleegd augustus 2016.
- Chen CH, Chung CY, Wang LH, Lin C, Lin HL, Lin HC. Risk of cancer among HIV-infected patients from a population-based nested case-control study. Implications for cancer prevention. *BMC Cancer* 2015;15:133.
- Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults. Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:847-57.e1-18.
- Cox NH, Madan V, Sanders T. The U.K. Skin cancer 'two-week rule' proforma. Assessment of potential modifications to improve referral accuracy. *Br J Dermatol* 2008;158:1293-8.
- Cruz Gomez JM, Bergman W. Herkenning en follow-up van de atypische naevus. Benigne marker of voorloper van melanoom? *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:D216.
- De Vegt F, Van Dijk JA, Van de Lisdonk EH, Verbeek AL. Nacontrole oncologie - grotere rol voor de huisarts. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A4148.
- Delaney EK, Duckworth L, Thompson WD, Lee AJ, Murchie P. Excising squamous cell carcinomas. Comparing the performance of gps, hospital skin specialists and other hospital specialists. *Fam Pract* 2012;29:541-6.
- Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: Does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2008;18:614-27.
- Flohil SC, Koljenović S, De Haas ERM, Overbeek LIH, De Vries E, Nijsten T. Het blijft vaak niet bij één basaalcelcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011a;155:A4110.
- Flohil SC, De Vries E, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011b;91:24-30.

- Flohil SC, Van der Leest RJ, Arends LR, De Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013a;49:2365-75.
- Flohil SC, Van der Leest RJ, Dowlatsahi EA, Hofman A, De Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population. The rotterdam study. *J Invest Dermatol* 2013b;133:1971-8.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma. I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005a;41:28-44.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma. II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005b;41:45-60.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma. III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005c;41:2040-59.
- Goudswaard AN, In 't Veld GH, Kramer WLM. Handboek verrichtingen in de huisartsenpraktijk. 5 ed. Houten/Utrecht: Pream Uitgevers, 2014.
- Greveling K, Wakkee M, Nijsten T, Van den Bos RR, Hollestein LM. Epidemiology of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in the netherlands, 1989-2013. *J Invest Dermatol* 2016;136:1955-60.
- Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004415.
- Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis. A follow-up on a cochrane review. *Br J Dermatol* 2013;169:250-9.
- Hamerlinck FFV, Swinkels OJ, Steenkamer TA, Boersma IH. Etnische dermatologie. Haarlem: DCHG, 2016.
- Harwood CA, Mesher D, McGregor JM, Mitchell L, Leedham-Green M, Rafferty M, et al. A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients. A 22-year prospective study in an ethnically diverse population. *Am J Transplant* 2013;13:119-29.
- Hollestein LM, De Vries E, Aarts MJ, Schroten C, Nijsten TE. Burden of disease caused by keratinocyte cancer has increased in the netherlands since 1989. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:896-903.
- Holterhues C, Hollestein LM, Nijsten T, Koomen ER, Nusselder W, De Vries E. Burden of disease due to cutaneous melanoma has increased in the netherlands since 1991. *Br J Dermatol* 2013;169:389-97.
- IKNL. Landelijke richtlijn Melanoom (2016). <http://www.oncoline.nl/melanoom>. Geraadpleegd augustus 2016.
- Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Patel PM, Keilholz U, et al. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage iii to iv melanoma. A pooled analysis of five european organisation for research and treatment of cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2013;31:2337-46.
- Kadouch DJ, Van Haersma de With A, Limpens J, Van der Wal AC, Wolkerstorfer A, Bekkenk MW, et al. Is a punch biopsy reliable in subtyping basal cell carcinoma? A systematic review. *Br J Dermatol* 2016;175:401-3.
- Khalesi M, Whiteman DC, Doi SA, Clark J, Kimlin MG, Neale RE. Cutaneous markers of photo-damage and risk of basal cell carcinoma of the skin. A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013a;22:1483-9.
- Khalesi M, Whiteman DC, Tran B, Kimlin MG, Olsen CM, Neale RE. A meta-analysis of pigimentary characteristics, sun sensitivity, freckling and melanocytic nevi and risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol* 2013b;37:534-43.
- Koelink CJ, Kollen BJ, Groenhof E, Van der Meer K, Van der Heide WK. Skin lesions suspected of malignancy: An increasing burden on general practice. *BMC Fam Pract* 2014a;15:29.
- Koelink CJ, Vermeulen KM, Kollen BJ, De Bock GH, Dekker JH, Jonkman MF, et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of dermoscopy in primary care: A cluster randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014b;28:1442-9.
- Krengel S, Hauschild A, Schafer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi. A systematic review. *Br J Dermatol* 2006;155:1-8.
- Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. A dose-response curve for sun exposure and basal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1995a;60:482-8.
- Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in western australia. *Int J Cancer* 1995b;60:489-94.
- Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (ka): An update and review. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1220-33.
- Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of non-melanoma skin cancer. Systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012;148:939-46.
- Mariette X, Reynolds AV, Emery P. Updated meta-analysis of non-melanoma skin cancer rates reported from prospective observational studies in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2012;71:e2.
- Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, Van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies. A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1895-904.
- Menzies SW, Emery J, Staples M, Davies S, McAvoy B, Fletcher J, et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care. A sequential intervention trial. *Br J Dermatol* 2009;161:1270-7.
- Mervic L, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Fuschner A, Metzler G, et al. Sex differences in survival of cutaneous melanoma are age dependent. An analysis of 7338 patients. *Melanoma Res* 2011;21:244-52.
- Moreno-Ramirez D, Ferrandiz L, Galdeano R, Camacho FM. Teledermatology as a triage system for pigmented lesions. A pilot study. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:13-8.
- Moreno-Ramirez D, Ferrandiz L, Nieto-Garcia A, Carrasco R, Moreno-Alvarez P, Galdeano R, et al. Store-and-forward teledermatology in skin cancer triage. Experience and evaluation of 2009 teleconsultations. *Arch Dermatol* 2007;143:479-84.
- Mudigonda T, Levender MM, O'Neill JL, West CE, Pearce DJ, Feldman SR. Incidence, risk factors, and preventative management of skin cancers in organ transplant recipients. A review of single- and multicenter retrospective studies from 2006 to 2010. *Dermatol Surg* 2013;39:345-64.
- Murchie P, Delaney EK, Thompson WD, Lee AJ. Excising basal cell carcinomas. Comparing the performance of general practitioners, hospital skin specialists and other hospital specialists. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:565-71.
- Nederlandse Kankerregistratie, beheerd door IKNL. Cijfers over kanker. <http://www.cijfersoverkanker.nl>
- NIVEL. Incidentie- en prevalentiecijfers van gezondheidsproblemen in de nederlandse huisartsenpraktijk in 2014. <https://www.nivel.nl/nzr/incidenties-en-prevalenties>. Geraadpleegd augustus 2016.
- NVDV. Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom van de huid (2012). <https://richtlijnen-database.nl/>
- NVDV. Richtlijn Actinische keratose (2017). <http://richtlijnen-database.nl/>. Geraadpleegd mei 2017.
- NVDV. Richtlijn Basaalcelcarcinoom (2015). <http://richtlijnen-database.nl/>. Geraadpleegd augustus 2016.
- Patel GK, Goodwin R, Chawla M, Laidler P, Price PE, Finlay AY, et al. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (bowen's disease). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1025-32.
- Rosendahl C, Williams G, Eley D, Wilson T, Canning G, Keir J, et al. The impact of subspecialization and dermatology use on accuracy of melanoma diagnosis among primary care doctors in australia. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:846-52.
- Rosendahl CO, Grant-Kels JM, Que SK. Dysplastic nevus. Fact and fiction. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:507-12.
- Sanchez Yus E, Simon P, Requena L, Ambrojo P, De Eusebio E. Solitary keratoacanthoma. A self-healing proliferation that frequently becomes malignant. *Am J Dermatopathol* 2000;22:305-10.
- Scope A, Dusza SW, Halpern AC, Rabinovitz H, Braun RP, Zalaudek I, et al. The "ugly duckling" sign. Agreement between observers. *Arch Dermatol* 2008;144:58-64.
- SONCOS. 4e Normerings rapport 2016. Stichting Oncologische Samenwerking. <https://www.soncos.org>. Geraadpleegd augustus 2016.
- Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, et al. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. *Dermatology* 2004;208:27-31.
- Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of abcde criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology* 1998;197:11-7.
- Van der Leest RJ, Flohil SC, Arends LR, De Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior melanoma. A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1053-62.
- Van der Leest RJ, Van Steenberghe LN, Hollestein LM, De Vries E, Nijsten T, Van Akkooi AC, et al. Conditional survival of malignant melanoma in the Netherlands: 1994-2008. *Eur J Cancer* 2014;50:602-10.
- Van Rijsingen MC, Van Bon B, Van der Wilt CJ, Lagro-Janssen AL, Gerritsen MJ. The current and future role of general practitioners in skin cancer care. An assessment of 268 general practitioners. *Br J Dermatol* 2014;170:1366-8.
- Van Rijsingen MC, Vossen R, Van Huystee BE, Gorgels WJ, Gerritsen MJ. Skin tumour surgery in primary care: Do general practitioners need to improve their surgical skills? *Dermatology* 2015;230:318-23.
- Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, Van Der Velden PA, Hille ET, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-leiden). *Int J Cancer* 2000;87:809-11.
- Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in europe. *PLoS One* 2014;9:e96829.
- Walter FM, Prevost AT, Vasconcelos J, Hall PN, Burrows NP, Morris HC, et al. Using the 7-point checklist as a diagnostic aid for pigmented skin lesions in general practice. A diagnostic validation study. *Br J Gen Pract* 2013;63:e345-53.
- Walter FM, Morris HC, Humphrys E, Hall PN, Prevost AT, Burrows N, et al. Effect of adding a diagnostic aid to best practice to manage suspicious pigmented lesions in primary care. Randomised controlled trial. *BMJ* 2012;345:e4110.
- Wang J, Aldabagh B, Yu J, Arron ST. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma. A meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:621-9.
- Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer. Systematic review and meta-analysis.

- BMJ 2012;345:e5909.
- Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis. A systematic review. *Br J Dermatol* 2013;169:502-18.
- Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, Corona R, Sera F, Blum A, et al. Three-point checklist of dermoscopy. An open internet study. *Br J Dermatol* 2006;154:431-7.
- Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas 2016. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/5-5-fluoro-uracil-in-de-dermatologie>. Geraadpleegd augustus 2016.