

**EVIDENCE-BASED RICHTLIJN
BEHANDELING VAN HET BASAALCELCARCINOOM**

DECEMBER 2007

Initiatief:

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Deelnemende verenigingen:

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheeskunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied

Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Ondersteuning:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Financiering:

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE	3
SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	4
INLEIDING	5
1. CONVENTIONELE CHIRURGISCHE EXCISIE	12
2. MOHS' MICROGRAFISCHE CHIRURGIE	15
3. RADIOTHERAPIE.....	17
4. CRYOCHIRURGIE.....	19
5. FOTODYNAMISCHE THERAPIE	21
6. CURETTAGE EN COAGULATIE.....	23
7. MEDICAMENTEUZE THERAPIE.....	24
8. FOLLOW-UP	26
9. LEIDRAAD TOT KEUZE VAN EEN BEHANDELING	27
LITERATUUR	30
BIJLAGE 1. BEKNOPT BESCHRIJVING VAN DE LITERATUURSEARCHES	34
BIJLAGE 2. OVERZICHT BELANGENVERKLARINGEN	36

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep 'Behandeling van het basocellulair carcinoom' bestond uit de volgende personen:

- Dhr. dr. R.C. Beljaards, dermatoloog, Medisch Centrum Alkmaar, namens de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, voorzitter
- Dhr. Dr. Tj. D. Bruintjes, KNO-arts, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn, namens de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied
- Mw. dr. M.R. Canninga-van Dijk, patholoog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, namens de Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Mw. dr. G.A.M. Krekels, dermatoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven, namens de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- Dhr. F. Oldenburger, radiotherapeut, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- Mw. J.G. Reinders, radiotherapeut, Arnhems Radiotherapeutisch Instituut, namens de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- Dhr. dr. V. Sigurdsson, dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, namens de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- Dhr. A.A.W.M. van Turnhout, plastisch chirurg, Tergooiziekenhuizen, Hilversum, namens de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
- Dhr. Dr. H.D. Vuyk, KNO-arts, Tergooiziekenhuizen, Blaricum, namens de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied

Methodologische en procedurele ondersteuning:

- Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog, secretaris Medisch Wetenschappelijke Raad, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
- Mw. M.K. Tuut, epidemioloog, senior-adviseur Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

Inleiding

Aanleiding

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie heeft een herziening plaatsgevonden van de richtlijn 'Behandeling van het basaalcelcarcinoom'.

Deze herziening werd noodzakelijk geacht omdat de eerdere richtlijn monodisciplinair van aard was. Bovendien was de richtlijn uit 2002 qua verantwoording uit de literatuur verouderd. Met name de ontwikkelingen binnen de fotodynamische therapie gaven aanleiding tot aanpassing van de richtlijn.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven welke behandelingen er mogelijk zijn en welke de voorkeur verdient. Hierbij is met name gekeken naar recidiefpercentages, irradicale behandeling, functionaliteit en cosmetiek.

Gebruikers richtlijn

Deze richtlijn is primair geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die aan de ontwikkeling van deze richtlijn hebben bijgedragen. Deze staan vermeld bij de samenstelling van de werkgroep.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2005 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met de diagnostiek en behandeling van basaalcelcarcinoom te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Werkwijze werkgroep

Om een nieuwe integrale evidence-based richtlijn voor de behandeling van het basaalcelcarcinoom te realiseren was een volledig herzieningstraject nodig van de richtlijn uit 2002 met bijzondere aandacht voor de onderbouwing van de richtlijn met bewijs uit de literatuur. De werkgroep heeft de richtlijn geschreven aan de hand van uitgangsvragen voor elke behandeling: Wat is de effectiviteit van de diverse behandelingen bij patiënten met een primair basaalcelcarcinoom met betrekking tot:

- a. radicaliteit en recidiefpercentage
- b. cosmetisch resultaat/functionaliiteit

De werkgroep werd in de loop van het traject ondersteund door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Gedurende de ontwikkeling van deze richtlijn hebben de werkgroepleden de concepten voorgelegd aan collega's.

De werkgroep heeft in eerste instantie zelf literatuur gezocht in PubMed. Hierbij is met name gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. Daar waar onvoldoende prospectieve studies voorhanden waren, werd de search aangevuld met retrospectief onderzoek. In 2007 zijn de literatuursearches herhaald en geactualiseerd door een informatiedeskundige van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. De resultaten van deze beide searches zijn vergeleken en ontbrekende artikelen werden aangevuld. Een beknopte omschrijving van de literatuursearches staat vermeld in bijlage 1.

Elk werkgroeplid heeft voor het hoofdstuk waarvoor hij/zij verantwoordelijk was, de literatuur gezocht, geselecteerd en beoordeeld op kwaliteit en inhoud. Op basis hiervan zijn de concepthoofdstukken van de richtlijn geschreven volgens een vast format, zoals hieronder beschreven:

Opbouw van de richtlijn

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Het doel hiervan is om de richtlijn transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

Inleiding

In de inleiding van elk hoofdstuk wordt aangegeven op welke vragen het hoofdstuk een antwoord geeft.

Beschrijving van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade/bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en

	onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	tevorens gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Beschrijving en beschouwing van de gepubliceerde artikelen zijn indien van toepassing te vinden onder het kopje 'beschrijving van de literatuur'.

Conclusie

Het wetenschappelijk materiaal is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Hiervoor is onderstaande indeling gehanteerd:

Niveau van conclusies

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden indien relevant besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen. Aanbevelingen ten aanzien van de keuze van de behandeling zijn opgenomen in hoofdstuk 9. Leidraad tot keuze van de behandeling.

Literatuur

Elk hoofdstuk wordt afgesloten met een literatuurlijst van de in dat hoofdstuk aangehaalde referenties.

Commentaarrronde

De conceptrichtlijn is, na vaststelling door werkgroep, ter commentaar aan de participerende wetenschappelijke verenigingen voorgelegd. De verenigingen hebben de conceptrichtlijn op hun eigen website voor commentaar opengesteld voor de leden. Met meenemen van de resultaten van de binnengekomen commentaren heeft de werkgroep de definitieve richtlijn opgesteld.

Publicatie en implementatie

De richtlijn wordt gepubliceerd op www.oncoline.nl, www.cbo.nl en eventueel op de websites van verschillende verenigingen. Daarnaast wordt een samenvatting van de richtlijn aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Bovendien wordt de richtlijn gebruikt voor nascholing van de NVDV. Ook zal de richtlijn worden verwerkt in het voorlichtingsmateriaal dat thans voor BCC beschikbaar is.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. De richtlijn wordt ter autorisatie aan de deelnemende verenigingen aangeboden. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'. Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Belangenverstrengeling

Alle werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld, waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie aangeven gedurende het richtlijntraject. Een overzicht van deze belangenverklaringen is opgenomen in bijlage 2.

Actualisering/levende richtlijn

Deze richtlijn zal, indien nodig, jaarlijks online worden geactualiseerd. Vanuit de domeingroep oncologie van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie zal dit proces bewaakt worden.

Epidemiologie

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm van kanker. Het betreft een lokaal invasieve maligne huidtumor met langzame groei. Alhoewel de tumor zelden metastaseert (geschat op 0,03%), kent het een hoge morbiditeit door infiltratie in en destructie van aangrenzende weefsels [Lo, 1991]. Diepe infiltratie komt vooral voor bij lokalisatie in de embryonale spleetlijnen in het gelaat, de zogenaamde 'H-zone', die zich uitstrekt vanaf het gebied rondom de oren naar het jukbeen tot het voorhoofd en rondom de ogen tot over de neus naar de bovenlip. Door de weliswaar langzame maar gestage groei kan de tumor de diepte ingroeien en zichzelf een weg banen door ander weefsel heen met ernstige gevolgen, zoals botdestructie en ingroei in vitale weefsels zoals ogen en meningen.

Daar het BCC in Nederland niet is opgenomen in de landelijke kankerregistratie, ontbreken exacte cijfers over de incidentie. In 2005 werden in de PALGA-database 25.000 nieuwe BCC's geregistreerd. Omdat verondersteld mag worden dat bij nogal wat BCC's geen histologie wordt verricht is de daadwerkelijke incidentie waarschijnlijk beduidend hoger. De incidentie stijgt in de westerse wereld met 4% per jaar [PALGA-registratie, nog niet gepubliceerd]. De belangrijkste risicofactor is cumulatieve blootstelling aan ultraviolet licht. Van de behandelend arts mag in het kader van preventie dan ook worden verwacht dat advies wordt gegeven over overmatige blootstelling aan zonlicht. Andere risicofactoren zijn genetische predispositie, hoge leeftijd, immuungecompromitteerde patiënten en huidtype (BCC komt vooral voor bij type I en II huid) [Euvrard, 2003].

Er zijn voor de behandeling van het BCC vele technieken beschikbaar. In deze richtlijn wordt een voorstel gedaan aan de hand van de beschikbare literatuur en een voorkeur in de gewenste behandelingsmodaliteiten aangegeven.

Diagnostiek

De diagnose basaalcelcarcinoom wordt bij klinische verdenking voorafgaand aan de behandeling gesteld door middel van een biopt. Bij patiënten met vele BCC's kan van deze regel worden afgeweken. Histologisch onderzoek heeft niet alleen tot doel het bevestigen of uitsluiten van de diagnose, maar ook het bepalen van de groeiwijze. Bij de chirurgische

behandeling wordt histologisch onderzoek gedaan om te bepalen of de snijvlakken tumorvrij zijn. Door de grote verscheidenheid aan plaveiselcellige differentiatie en adnex-differentiatie die kan optreden in een basaalcelcarcinoom, zijn er door de jaren heen talrijke histologische subtypen beschreven. Voorbeelden hiervan zijn bijvoorbeeld het heldercellige, het adenoïde, het gepigmenteerde, het cysteuze en het infundibulocysteuze type. Hoewel het voor pathologen zeker belangrijk is deze histologische kenmerken op te merken, vooral met het oog op het maken van de juiste histologische differentiaal diagnose, is het gebruik van deze subtypen voor de behandelende artsen vaak eerder verwarrend dan verhelderend.

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

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

Opgemerkt moet worden dat basaalcelcarcinoom een combinatie van groeijwijzen kunnen vertonen, de laesie wordt dan benoemd naar de meest ongunstige groeijwijze en ook als zodanig behandeld. Zowel van het spruiterige als van het micronodulaire type is bekend dat het gedrag agressiever is dan van een compact of superficieel basaalcelcarcinoom.

Concept van laagrisico en hoogrisico basaalcelcarcinomen: prognostische criteria.

Basaalcelcarcinomen kunnen worden onderscheiden in die met een (relatief) 'laag risico' versus 'hoog risico' op basis van prognostische factoren (zie tabel 1). Deze factoren zijn: histologische groeitype, lokalisatie, grootte en primaire versus recidief tumor.

Tabel 1: Prognostische factoren

	'laag risico'	'hoog risico'
Histologisch groeitype	niet agressief (compact, superficieel)	agressief (spruiterig, micronodulair)
Lokalisatie	romp	H-zone (ogen, oren, lippen, nasolabiale plooï, neus)
Grootte	< 20 mm	> 20 mm
Eerdere therapie	primaire tumor	recidief tumor

Op basis van deze prognostische factoren kan de clinicus de meest geschikte behandeling kiezen. Hierbij geldt: hoe groter de marge gezonde huid, des te groter is de kans op radicaliteit om in een keer radicaliteit te bewerkstelligen. Radicaliteit is het beste uitgangspunt voor een adequate behandeling. Echter, een grote marge gaat ten koste van het cosmetisch resultaat en de functionaliteit. Het cosmetisch resultaat is mede afhankelijk van de grootte en lokalisatie van de tumor en patiëntkenmerken.

1. Conventionele chirurgische excisie

Onder conventionele chirurgische excisie wordt verstaan: chirurgische excisie met vooraf bepaalde marges. Dit in tegenstelling tot de excisie die bij de Mohs' micrografische chirurgie wordt toegepast met peroperatieve controle van de resectievlakken.

Voor de bespreking van de effectiviteit van conventionele chirurgische excisie wordt onderscheid gemaakt in drie groepen:

- Primair (voorheen niet behandeld) BCC
- Irradicaal geëxcideerd BCC (tumorpositieve snijvlakken)
- Recidief (voorheen behandeld) BCC

Excisie van primair BCC

Inleiding

Na een chirurgische excisie kan het excisiepreparaat histopathologisch worden beoordeeld op aanwezigheid van tumor in diepe en perifere snijvlakken [Breuninger, 1991; Wolf, 1987]. De chirurgische excisiemarge moet samenhangen met de waarschijnlijkheid van subklinische uitbreiding van de tumor per continuïtatem. Over de excisiemarge van het diepe snijvlak bestaat weinig literatuur, mede omdat deze diepte afhangt van de lokale anatomie. Gestreefd wordt naar radicaliteit. In principe is niet-radicaliteit een indicatie voor reëxcisie tot radicaliteit bereikt is. Bij twijfel over de radicaliteit van de snijvlakken, is het niet wenselijk om wondsluiting te verkrijgen met huidtranspositie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

In studies die gebruik maken van Mohs' micrografische chirurgie om de aanwezigheid van tumorcellen in de volledige snijrand te detecteren, blijkt bij kleine basaalcelcarcinomen (<2 cm) bij een excisiemarge van het laterale snijvlak van 3 mm in 85% sprake van een volledige excisie van de tumor. Bij een excisie marge van 4-5 mm blijkt sprake van radicaliteit in 95%, d.w.z. in 5% van de kleine, goed afgrensbare basaalcelcarcinomen bestaat een subklinische uitbreiding van de tumor van meer dan 4 mm [Silverman, 1992 (a); Thissen, 2000]. In tegenstelling tot kleine basaalcelcarcinomen noodzaken grotere tumoren en *spruiterige* groeiwijze tot ruimere marges om een radicale excisie te verkrijgen. Bij spruiterig groeiend primair BCC is de mate van radicaliteit bij een excisiemarge van 3 mm 66%, bij 5 mm marge 82% en bij 13-15 mm marge 95% [Thissen, 2000]. Een retrospectieve analyse van meerdere studies toont een recidiefpercentage van 10% bij primaire laesies [Rowe, 1989(a)]. Prospectief onderzoek laat een recidiefpercentage zien van 0,7% na vier jaar en 4% na vijf jaar [Avril, 1997; Rhodes, 2007]

Irradicaal verwijderd BCC

Inleiding

In meerdere studies wordt geadviseerd om bij incompleet geëxcideerd basaalcelcarcinoom direct een herbehandeling te verrichten, met name indien het defect van de excisie werd gesloten met een huidtranspositie of huidtransplantaat. In incidentele gevallen kan worden afgewacht als sprake is van een laagrisico primaire tumor met mogelijke positieve perifere snijranden. In het algemeen lijkt het juist om reëxcisie te verrichten [Bieley, 1992; Berlin, 2002; DeSilva, 1985; Richmond, 1987; Hauben, 1982; Koplin, 1980].

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Meerdere studies tonen dat niet alle basaalcelcarcinomen recidiveren indien sprake is van tumorpositieve snijranden. De recidiefkans varieert van 17-58%. De laagste recidiefgetallen werden gezien bij positieve perifere snijranden. De hogere recidiefgetallen werden gezien bij positieve diepe en perifere snijranden, bij tumoren die eerder waren gerecidiveerd en tumoren die waren behandeld met radiotherapie [Sarma, 1984; Bieley, 1992; Gooding, 1965; DeSilva, 1985; Richmond, 1987; Liu, 1991]. In een serie van 187 incompleet geëxcideerde basaalcelcarcinomen, waarvan 93% in het hoofdhalsgebied, werden 119 tumoren direct behandeld met radiotherapie, één werd geëxcideerd en 67 werden niet behandeld. Na een follow-up van 2,7 jaar toonde statistische analyse een waarschijnlijkheid van 5 jaarsgenezing van 91% in de radiotherapiegroep en 61% in de onbehandelde groep [Liu, 1991]. Een studie waarbij 43 incompleet geëxcideerde basaalcelcarcinomen werden gereëxcideerd en de preparaten met standaard techniek werden beoordeeld, toonden 7% resttumor [Sarma, 1984]. Bij 78 incompleet geëxcideerde basaalcelcarcinomen werd in een andere studie reëxcisie verricht en met vriescoupes beoordeeld volgens de Mohs' methode, zodat de volledige resectievlakken konden worden beoordeeld. Daarbij werd in 55% resttumor gevonden [Bieley, 1992]. Deze resultaten lijken niet in strijd met een andere studie waarbij resttumor werd gevonden in 28% bij incompleet geëxcideerd basaalcelcarcinoom [Berlin, 2002]. In meerdere studies wordt geadviseerd om bij incompleet geëxcideerd basaalcelcarcinoom direct een herbehandeling te verrichten, met name indien het defect van de excisie werd gesloten met een huidtranspositie of huidtransplantaat. In incidentele gevallen kan worden afgewacht als sprake is van een laagrisico primaire tumor met mogelijke positieve perifere snijranden. In het algemeen lijkt het juist om reëxcisie te verrichten [Bieley, 1992; Berlin, 2002; DeSilva, 1985; Richmond, 1987; Hauben, 1982; Koplin, 1980].

Excisie van recidief BCC

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Resultaten van alle gepubliceerde series over de chirurgische excisie van BCC tonen een slechter behandelresultaat bij recidief basaalcelcarcinomen dan bij primaire laesies [Rowe, 1989 (b)]. Voor de irradicaal geëxcideerde basaalcelcarcinomen met sprieterige groei van het ooglid of de periorbitale regio is de recidiefkans 50% [Marchac, 1982]. Recidief BCC vereist een ruimere excisiemarge dan primair BCC, met of zonder Mohs' micrografische chirurgie [Breuninger, 1991]. Bij behandeling van een recidief BCC dient het hele vorige behandelde c.q. gereconstrueerde gebied te worden geëxcideerd [Wagner, 1987].

Conclusies

Niveau 1	Chirurgische excisie is een effectieve behandeling voor BCC (recidiefpercentage 4-10% voor primair BCC en 17% voor recidief BCC in vijf jaar). <i>B Rowe, 1989 (a,b); Avril, 1997; Rhodes, 2007</i>
-----------------	--

Niveau 4	Uit de literatuur zijn geen eenduidige conclusies te trekken over de benodigde marges van de excisie.
-----------------	---

Aanbeveling

De mening van de werkgroep is dat bij conventionele chirurgische excisie een klinische marge van 3 mm bij een BCC \leq 10 mm een redelijke afweging is tussen curatie en behoud van weefsel; bij grotere tumoren en/of sprieterig groeiende BCC of bij een recidief BCC wordt 5 mm marge aanbevolen.

2. Mohs' micrografische chirurgie

Inleiding

Bij Mohs micrografische chirurgie (MMC) wordt van een uitgesneden preparaat het *gehele* snijvlak peroperatief (door middel van horizontale vriescoupes) onderzocht. Door het combineren van lokalisatie van tumor in het histologisch preparaat met cartografie van het defect bij de patiënt, spreekt men van micrografische chirurgie. Door het peroperatief maken van vriescoupes wordt histopathologische radicaliteit nagestreefd en kan direct aansluitend aan de behandeling een reconstructie plaatsvinden. MMC is een techniek die slechts in een aantal centra in Nederland wordt uitgevoerd. Er wordt gestreefd naar een specifieke opleiding voor Mohs' chirurgie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Door de aard van de procedure wordt in principe in 100% van de gevallen radicaliteit van de excisie bereikt [Smeets, 2004 (b)].

Recidiefpercentage primaire BCC: in een prospectief vergelijkende studie (excisie versus Mohs) onder 400 patiënten met primaire basaalcelcarcinomen in het gelaat van minimaal 1 centimeter met of agressieve groeiwijze (micronodulair of sprieterig) en/of gelokaliseerd in de H-zone met follow-up van 30 maanden was het recidiefpercentage 2% [Smeets, 2004 (a)]. In een grote retrospectieve studie onder 465 patiënten met een primair BCC wordt een 5-jaars recidiefpercentage genoemd van 3% voor de niet-agressieve en 6% voor de agressieve groeiwijze [Smeets, 2004 (b)].

Recidiefpercentage recidief BCC: In de prospectief vergelijkende studie van Smeets wordt na een korte follow-up van 18 maanden 0% recidieven gevonden onder 200 patiënten met recidief basaalcelcarcinoom in het gelaat [Smeets, 2004 (a)]. Andere retrospectieve onderzoeken vermelden hogere vijfjaars recidiefpercentages voor behandeling van recidief BCC's; deze variëren van 4,8 tot 10% [Wennberg, 1999; Mohs, 1986; Mohs, 1988; Rowe, 1989 (a)].

Cosmetische aspecten van de behandeling

Indien er sprake is van een irradicale excisie in het gelaat is het defect na conventionele reëxcisie significant groter (en het cosmetisch resultaat slechter) dan met MMC [Smeets, 2004 (a)].

Conclusie

Niveau 3	MMC is een effectieve behandeling van primair BCC met ongunstige prognostische factoren (recidiefpercentage 3-6% in vijf jaar) en voor recidief BCC in het gelaat (recidiefpercentage 4,8-10% in vijf jaar).
-----------------	--

	<i>B</i> <i>Smeets, 2004 (a)</i>
	<i>C</i> <i>Smeets, 2004 (b)</i>

3. Radiotherapie

Inleiding

Voor de behandeling van huidtumoren wordt gebruik gemaakt van: elektronen straling (4-20 MeV), orthovoltage röntgenstraling (80-250 kV), interstitiële radiotherapie (brachytherapie) en zonodig fotonenstraling (4-20 MV) bij grotere en diep infiltrerende tumoren. Met de moderne apparatuur kan in ieder aangegeven doelvolumen een vrijwel homogene dosis afgegeven worden, terwijl het omgevende normale weefsel en het achterliggende weefsel gespaard blijven. Hierdoor is radiotherapie meestal bij elke lokalisatie van de tumor toepasbaar. Ook vormt onderliggend bot en/of kraakbeen geen contra-indicatie. Behandeling van een recidief in de zin van reconstructie na radicaal excisie is moeilijker in verband met radiotherapeutische verandering in omliggend weefsel.

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Door het ontbreken van histologische controle kan de radicaliteit na radiotherapie niet worden bepaald. Ten aanzien van recidiefpercentages bestaat de radiotherapeutische literatuur uit vele retrospectieve en zeer heterogene studies zowel qua histologie (BCC/PCC (plaveiselcelcarcinoom)), dosis, fractionering, stralenkwaliteit en de wijze waarop de resultaten worden gepresenteerd.

Primair BCC: Er zijn slechts twee gerandomiseerde onderzoeken met radiotherapie uitgevoerd: een studie waarbij radiotherapie werd vergeleken met chirurgische excisie en een studie waarin radiotherapie werd vergeleken met cryotherapie [Avril, 1997; Hall, 1986]. In de studie van Avril werden 347 patiënten, met een basaalcelcarcinoom kleiner dan vier centimeter en gelokaliseerd in het gelaat, gerandomiseerd. Na een follow-up van vier jaar was het recidiefpercentage 7,5% voor de radiotherapiearm en 0,7% bij excisie (nadat bij 40% reëxcisie werd uitgevoerd). In deze studie werd interstitiële brachytherapie toegepast bij 55% van de patiënten in de radiotherapiearm. 33% van deze patiënten heeft contacttherapie gehad en 12% kreeg Orthovolt-therapie. Naar verschillen tussen deze toepassingen is niet gekeken. Orthovolt-therapie is de enige therapie die tegenwoordig nog gebruikt wordt naast elektronentherapie. De studie van Hall omvat 93 patiënten met histologisch bewezen BCC in het gelaat of op de romp (type onbekend). Er werd gerandomiseerd over twee onderzoekarmen: radiotherapie (contacttherapie) versus cryotherapie. Na een follow-up van twee jaar waren de recidiefpercentages in de radiotherapiegroep 4% en in de cryotherapiegroep 39%. Een dergelijk vergelijkend onderzoek tussen radiotherapie en cryochirurgie zonder medenemen van de histologische groeiwijze zou heden ten dage waarschijnlijk niet goedgekeurd worden door de METC. De review van Rowe komt overeen

met de resultaten van bovenstaande studies; hierin werd een vijfjaars recidiefpercentage van 8,7% gevonden [Rowe, 1989 (a)].

Recidief BCC: Radiotherapie bij behandeling van recidief tumoren na behandeling met andere modaliteiten is eveneens effectief, er zijn echter alleen retrospectieve studies beschreven die de resultaten van BCC en het PCC gezamenlijk vermelden: vijfjaars recidiefpercentages van 9,5 - 16% [Guix, 2000; Silverman, 1992 (b); Caccialanza, 2001].

Cosmetische aspecten van de behandeling

De fractiedosis bij radiotherapie is medebepalend voor het cosmetisch eindresultaat. In de eerder genoemde gerandomiseerde studie werd na 4 jaar een slechter cosmetisch resultaat verkregen na bestraling ten opzichte van een excisie, maar in de studie is gebruik gemaakt van verouderde technieken [Avril, 1997].

Conclusie

Niveau 2	Radiotherapie is een effectieve behandeling voor een primair BCC wat betreft radicaliteit (recidiefpercentage: 4 tot 7,5% in twee tot vier jaar). <i>B</i> Avril, 1997; Hall, 1986
-----------------	---

Niveau 3	Radiotherapie is voor een recidief BCC een minder effectieve behandeling dan voor een primair BCC (recidiefpercentage: 9,5-16% in vijf jaar) wat betreft radicaliteit, maar vergelijkbaar met conventionele excisie. <i>C</i> Guix, 2000; Silverman, 1992; Caccialanza, 2001
-----------------	---

Overige overwegingen

Teneinde een goed cosmetisch resultaat te verkrijgen, kiest men voor kleinere fracties, hetgeen een langere behandelduur tot gevolg heeft. In de praktijk veelal 17-20 fracties van 3-3,5 Gy in 4-5 weken. De beschreven late schade bestaande uit huidatrofie, teleangiectasieën, fibrose en necrose treedt bij voldoende fractionering nauwelijks op (mening van de radiotherapeut uit de werkgroep). De kans op een secundaire maligniteit na radiotherapie van een BCC wordt op een artikel na niet beschreven in de literatuur. In het betreffende artikel wordt een percentage van 3,5% genoemd [Landthaler, 1995]. Indien er sprake is van een recidief in voorheen bestraald gebied dan is radiotherapie veelal niet meer mogelijk en is chirurgie aangewezen.

Aanbevelingen

Vanwege de weefselsparing (behoud van de anatomie) is radiotherapie met name geschikt voor lokalisatie in het gelaat en rond of op het oor.

4. Cryochirurgie

Inleiding

Cryochirurgie bestaat uit het veroorzaken van weefselnecrose door bevriezing met vloeibare stikstof. De open spray methode is de methode van voorkeur [Bessems, 1989]. De wattenstokmethode is niet te standaardiseren. Het defect na cryochirurgie geneest per secundam. Het kraakbeen van neus, oor en traankanalen zijn goed bestand tegen bevriezing met vloeibare stikstof.

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Door het ontbreken van histologische controle kan de radicaliteit na cryochirurgie niet worden bepaald. Ten aanzien van recidiefpercentages bestaat de literatuur omtrent cryochirurgie uit diverse heterogene studies zowel qua histologie, vriesmethode en de wijze waarop de resultaten worden gepresenteerd.

Primair BCC: In een gerandomiseerde studie onder 88 geselecteerde patiënten (BCC, geen agressief groeitype en niet op de neus) waarin cryochirurgie werd vergeleken met fotodynamische therapie wordt een 1-jaar klinisch recidief percentage van 13% na cryochirurgie gemeld (na histologische controle 15%) en na fotodynamische therapie van 5% (na histologische controle 25%) [Wang, 2001]. De studie van Hall omvat 93 patiënten met histologisch bewezen BCC in het gelaat of op de romp (type onbekend), waarin cryochirurgie wordt vergeleken met radiotherapie. Na een follow-up van twee jaar waren de recidiefpercentages in de radiotherapiegroep 4% en in de cryotherapiegroep 39% [Hall, 1986]. Uit diverse retrospectieve studies met 5-jaar follow-up blijkt een recidiefpercentage voor primaire BCC van 2-18% [Nordin, 1997; Zacarian, 1983; Kuflik, 2004; Graham, 1990; Lingren, 1997].

Recidief BCC: Er zijn geen studies bekend met cryochirurgie voor recidief BCC.

Cosmetische aspecten van de behandeling

In een gerandomiseerd onderzoek onder 96 BCC-patiënten met een niet-agressief carcinoom in het hoofdhalsg gebied, waarin de resultaten met die na excisie zijn vergeleken, beoordeelden de patiënten het cosmetische resultaat na cryotherapie als significant slechter dan na excisie [Thissen, 2000].

In een studie van 118 BCC met een *superficiële* groeitype werd de het cosmetisch resultaat van PDT met methylaminolevulaat (MAL) na drie maanden vergeleken met dat van cryochirurgie (2 vries-dooicycli met vloeibare stikstofspray in 1 zitting) [Basset-Seguin, 2001]. 87% van de met PDT behandelde patiënten beoordeelde het resultaat als goed-uitstekend tegenover 49% in de cryochirurgie groep.

Conclusie

Niveau 2	Cryochirurgie is ten opzichte van chirurgische verwijdering een minder effectieve behandeling voor een primair BCC wat betreft radicaliteit (recidiefpercentage van 13% na 1 jaar en van 39% na twee jaar). <i>B Wang, 2001; Hall, 1986</i>
-----------------	--

Aanbeveling

<p>Cryochirurgie kan worden toegepast voor (kleine) solide en superficiële BCC's, en is gecontraïndiceerd bij BCC met agressieve histopathologische groeiwijze. In de literatuur zijn geen uitspraken voorhanden over het recidief BCC, maar de recidiefpercentages zullen naar verwachting hoger liggen.</p>

5. Fotodynamische therapie

Inleiding

Fotodynamische therapie (PDT) voor de behandeling van het BCC komt in steeds meer dermatologische centra beschikbaar. Als precursor van fotosensitizer kan zowel gebruik gemaakt worden van aminolevulinezuur (ALA) als van methylaminolevulaat (MAL), maar de enige vergelijkende studies zijn met MAL gedaan. Beiden vormen in metabool actieve cellen een overmaat aan protoporfyrine IX.

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

In een studie van 118 BCC's met het *superficiële* groeitype werd de effectiviteit van PDT met methylaminolevulaat (MAL) vergeleken met die van cryochirurgie (2 vries-dooicycli met vloeibare stikstofspray in 1 zitting) [Basset-Seguin, 2001]. Na 3 maanden waren in de MAL-PDT groep 97% van de basaalcelcarcinomen geheel genezen, van de met cryochirurgie behandelde laesies was dit 95%. In een gerandomiseerde studie op 101 BCC met een *nodulair* groeitype werd de effectiviteit van PDT met MAL vergeleken met conventionele chirurgische excisie. Na 5 jaar recidiveerde in de MAL-PDT groep 7 van de 49 tumoren (14%), en 2 van de 52 met excisie behandelde tumoren (4%) [Rhodes, 2007]. In een gerandomiseerde studie onder 88 patiënten waarin cryochirurgie werd vergeleken met photodynamische therapie wordt een 1-jaar klinisch recidief percentage van 5% na PDT gemeld (na histologische controle 25%) [Wang, 2001].

Cosmetische aspecten van de behandeling

Het cosmetische eindresultaat voor MAL-PDT werd ook in de studie van Rhodes door de patiënten als superieur ervaren (na vijf jaar concludeerden 82% van de patiënten het eindresultaat bij PDT als uitstekend, versus 33% bij excisie, en 87% van de onderzoekers het eindresultaat bij PDT als uitstekend versus 54% bij excisie) [Rhodes, 2007]. Zie daarnaast de studie van Basset-Seguin die onder cryochirurgie is beschreven.

Conclusies

Niveau 3	De effectiviteit van MAL-PDT is minder goed dan die van chirurgie bij de behandeling van BCC met een nodulair groeitype, ondanks dat goede tumordebuling heeft plaatsgevonden. <i>B Rhodes, 2007</i>
Niveau 3	PDT is cosmetisch superieur aan chirurgische excisie, zowel beoordeeld door patiënten als door de behandelaren. <i>B Rhodes, 2007</i>

Aanbeveling

PDT is een goede behandeling voor superficiële BCC's en benadert qua recidiefpercentages dat van chirurgische excisie voor dit groeitype. Voor nodulair groeiende BCC's is PDT een minder effectieve behandeling.

6. Curettage en coagulatie

Inleiding

Bij deze techniek wordt de tumor onder lokale verdoving gecuretteerd, gevolgd door coagulatie. Het belang van coagulatie is erop gericht om het resterende tumorweefsel te vernietigen en een goede hemostase te bewerkstelligen. De techniek is niet gestandaardiseerd. De effectiviteit is sterk afhankelijk van de ervaring van de behandelaar [Silverman, 1991; Kopf, 1977].

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Er zijn geen prospectieve studies naar de effectiviteit. Retrospectieve recidiefpercentages van onbekend histologisch groeitype variëren van 6,2 tot 13,2%, bij een follow-upduur van 5 jaar [Silverman, 1991; McDaniel, 1983; Launis, 1993]. In de grootste studie (2314 patiënten geïnccludeerd in de periode 1955-1982, van wie 1110 meer dan 5 jaren waren gevolgd) werden drie termijnen onderzocht [Silverman, 1991]. In de perioden 1955-1962, 1963-1972 en 1973-1982 waren de recidiefpercentages 17,0, 12,3 en 7,3%. De auteurs verklaren deze verschillen doordat vóór 1970 zogenaamde moeilijke primaire afwijkingen niet met excisie maar onder andere ook met curettage en coagulatie werden behandeld. Verder concluderen zij uit hun studie dat kleine BCC's ($\leq 0,5$ cm) een recidiefpercentage van 4,6% vertonen na 5 jaren follow-up. In dezelfde studie werd een recidiefpercentage van 18,1 gevonden bij 666 recidief BCC die 5 jaar eerder waren behandeld [Silverman, 1991].

Cosmetische aspecten van de behandeling

In een retrospectief onderzoek beoordeelde de behandelend arts in 76% van de gevallen het cosmetisch resultaat na curettage en coagulatie goed tot uitstekend na 1 jaar follow-up [Silverman, 1991].

Conclusies

Niveau 3	Het recidiefpercentage na curettage en coagulatie is zowel bij de primaire behandeling als bij behandeling van recidief BCC's hoger dan bij andere therapiemodaliteiten. <i>C Silverman, 1991; McDaniel, 1983; Launis, 1993</i>
-----------------	--

Aanbeveling

Curettage en coagulatie is uitsluitend geschikt voor laagrisico BCC: primaire kleine ($\leq 0,5$ cm) BCC's, klinisch niet verdacht voor een agressief groeitype, op laagrisico plaatsen (buiten de H-zone), waarbij het resultaat van de behandeling goed te controleren is.

7. Medicamenteuze therapie

Imiquimod

Inleiding

Imiquimod is een immuunmodulator dat via het vrijkomen van cytokines een Th1-reactie induceert, waaronder alpha-interferon, gamma-interferon en interleukine 12. Hierdoor wordt een antiviraal en een antitumoraal effect verkregen [Beutner, 1999; Marks, 2001; Geisse, 2002; Shumack, 2002; Sterry, 2002; Geisse, 2004; Gollnick, 2005; Schulze, 2005; Bath, 2004; Rubin, 2005]. Imiquimod is commercieel verkrijgbaar in een concentratie van 5%. Het wordt lokaal toegepast 5 keer per week, 6 weken lang. Occlusie geeft geen beter resultaat [Sterry, 2002].

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Acht dose-finding RCT's over imiquimod bij BCC (superficieel en compact) zijn tot nu toe gepubliceerd [Beutner, 1999; Marks, 2001; Geisse, 2002; Shumack, 2002; Sterry, 2002; Geisse, 2004; Gollnick, 2005; Schulze, 2005]. In een recent onderzoek met de dosering 5 keer per week, 6 weken lang bij superficiële BCC (sBCC) op de romp, ledematen en in de nek liet een histologische clearance zien van 82% bij 12 weken [Geisse, 2004]. Het resultaat bij compacte BCC's is beduidend lager [Shumack, 2002; Geisse, 2004]. Een open studie van 182 patiënten met sBCC, 5 keer per week voor 6 weken, is gaande teneinde de 5 jaar recurrence rate te bepalen. Eindrapportage is nog niet bekend maar tussenrapportage na 2 jaar liet bij 79% van de patiënten nog geen recidief zien na een oorspronkelijke klinische clearance [Gollnick, 2005].

Conclusie

Niveau 3	Imiquimod toont effect bij de behandeling van het superficiële BCC. <i>B Geisse, 2004</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

De behandeling met imiquimod gaat geregeld gepaard met neveneffecten in de vorm van lokale huidreacties (jeuk, oedeem, eczeem) maar volgens studies kunnen de patiënten deze reacties goed verdragen [Beutner, 1999; Marks, 2001; Geisse, 2002; Shumack, 2002; Sterry, 2002; Geisse, 2004; Gollnick, 2005; Schulze, 2005; Bath, 2004]. De behandeling wordt in de thuissituatie toegepast.

Aanbeveling

Imiquimod is een mogelijke behandeling voor patiënten met kleine superficiële BCC's op de romp, ledematen en in de nek.

5-Fluorouracil

Inleiding

Het cytostaticum (5-FU) wordt tweemaal daags lokaal opgebracht gedurende een periode van 4 tot 6 weken, afhankelijk van het moment waarop de huid erosief wordt (gerelateerd aan lokalisatie). De penetratie (en daarmee de effectiviteit) kan worden verhoogd door 5-FU onder occlusie aan te brengen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

In een onderzoek op 95 nodulaire BCC's werd gekeken naar het effect van 5% 5-FU na curettage, onder occlusie, die om de dag werd vervangen (totale behandelduur 6 weken) [Reymann, 1979]. Er was een hoge uitval; er waren 56 BCC's met een 5-jaars follow-upduur. De berekende 5-jaars recidiefkans was 21,4%. Er zijn geen goede studies naar de effectiviteit van 5-FU bij de behandeling van het superficiële BCC.

Conclusie

Niveau 3	5-FU is voor de behandeling van het solide BCC weinig effectief. <i>C Reymann, 1979</i>
-----------------	--

Aanbeveling

Gezien de lage effectiviteit is 5-FU voor de behandeling van het solide BCC in principe ongeschikt.
Onderzoek naar de effectiviteit van 5-FU voor de behandeling van superficiële BCC's wordt aanbevolen.

8. Follow-up

Patiënten met een BCC hebben een verhoogd risico op andere vormen van huidkanker: plaveiselcelcarcinoom en melanoom [Marcil, 2000; Iersel, 2005]. Er is geen prospectief gerandomiseerd onderzoek verricht waaruit blijkt dat regelmatig controle van BCC tot minder morbiditeit leidt in geval van recidief of bij een nieuwe tumor. Het is een algemene aanname in de oncologie 'hoe vroeger hoe beter' maar voor BCC's is dat nooit goed onderzocht. In twee studies is zelfs aangetoond dat behoorlijke vertraging tot behandeling (tot 12 maanden) niet relevant is voor de uitkomst van de beoogde operatie [Kirkup, 1999; Eide, 2005].

Op basis van de geraadpleegde literatuur meent de werkgroep dat het niet nodig is om alle patiënten met een BCC routinematig in een nacontroleschema te houden. Het is aan te bevelen om patiënten met BCC in de hoogrisicozone of met twee of meer BCC's onder nacontrole te houden. De frequentie ervan is niet in een richtlijn te bepalen, in sommige gevallen is controle om de 3 maanden nodig, maar jaarlijkse controle zal in meeste gevallen voldoende zijn. Controle houdt in: een zorgvuldige inspectie van het litteken en een algehele inspectie van de aan zonlicht blootgestelde huid. Het besluit om een patiënt al of niet in controle te houden en de intensiteit van de nacontrole hangen af van meerdere factoren, waaronder de lokalisatie en de toegepaste behandeling (voornamelijk de mogelijkheid van radicaliteitsonderzoek). Het is wel belangrijk om de patiënt goed te informeren over de kans van recidief en vorming van nieuwe tumoren. Het combineren van een goed gesprek en het uitreiken van een folder is in dit geval van groot belang. De patiënt moet ook geïnstrueerd worden over zelfonderzoek en geadviseerd om bij suspecte huidafwijking naar de huisarts of naar de dermatoloog te gaan. De huisarts moet door de behandelend specialist geïnformeerd worden over de diagnose en de behandeling.

Aanbeveling

De werkgroep is voorstander van een vereenvoudigd controleschema: patiënten met een eenmalig BCC hoeven niet onder controle te worden gehouden, voor de andere patiënten zou een controle eens per jaar voldoende kunnen zijn.

9. Leidraad tot keuze van een behandeling

In voorgaande hoofdstukken is ingegaan op de voor- en nadelen van de verschillende mogelijke therapieën. Het zou wenselijk zijn om op grond van vergelijkend onderzoek tussen de behandelingsmodaliteiten een keuze te kunnen maken, echter het aantal vergelijkende studies is zeer gering. Er zijn twee studies met radiotherapie waarvan één in vergelijking met cryochirurgie en de andere in vergelijking met chirurgie [Avril, 1997; Hall, 1986]. In beide studies betrof het een vorm van radiotherapie die thans nauwelijks meer wordt toegepast. In een andere studie wordt cryochirurgie vergeleken met chirurgie [Thissen, 2000]. Daarnaast zijn er nog drie studies waarin fotodynamische therapie is vergeleken met chirurgie en met cryotherapie [Wang, 2001; Basset-Seguin, 2001; Rhodes, 2007]. In twee van deze zes studies werd bovendien alleen gekeken naar het cosmetisch eindresultaat. Op basis van deze resultaten is het niet mogelijk om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over de voorkeursbehandeling. Toch heeft de werkgroep, mede op basis van eigen ervaringen en buitenlandse richtlijnen getracht een globale keuze te maken wat betreft de geschiktheid van een therapie van een primair BCC en een recidief-BCC [Telfer, 1999; Bowers, 2004]. Deze keuzes zijn weergegeven in tabel 2.1 (primair BCC) en tabel 2.2 (recidief BCC). Hierbij is rekening gehouden met belangrijkste prognostische factoren: histologisch groeitype, omvang van de tumor, lokalisatie van de tumor en aard van de tumor (primair versus recidief). Op basis hiervan kan in individuele gevallen een weloverwogen keuze worden gemaakt. De behandeling van patiënten met een basaalcelcarcinoom (zowel primaire als recidief basaalcelcarcinomen) blijft een voor de individuele patiënt gekozen behandeling.

Tabel 2.1. Primair BCC: Aanbevelingen voor therapiekeuze op basis van histologie, omvang en lokalisatie van de tumor, gemeten aan minimale recidiefkans en cosmetisch eindresultaat

Type BCC/histologie/grootte/lokalisatie	excisie	Mohs' chirurgie	radiotherapie	cryochirurgie	curettage en coagulatie	PDT
<i>superficieel:</i>						
- gunstige lokalisatie, < 2cm	+++	o	o	++	+	++
- gunstige lokalisatie, > 2cm	+++	o	+	-	-	++
- ongunstige lokalisatie, < 2cm	+++	+	++	-	-	++
- ongunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+	++	-	-	++
<i>Compact:</i>						
- gunstige lokalisatie, < 2cm	+++	o	o	++	+	-
- gunstige lokalisatie, > 2cm	+++	o	++	-	-	-
- ongunstige lokalisatie, < 2cm	+++	++	++	-	-	-
- ongunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+++	++	-	-	-
<i>Sprieterig/micronodulair:</i>						
- gunstige lokalisatie, < 2cm	+++	o	+	-	-	-
- gunstige lokalisatie, > 2cm	+++	++	++	-	-	-
- ongunstige lokalisatie, < 2cm	+++	++	++	-	-	-
- ongunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+++	++	-	-	-

+++ In het algemeen de voorkeursbehandeling;

++ In het algemeen niet de voorkeursbehandeling, maar goed alternatief;

+ matig alternatief;

- niet aanbevolen wegens onderbehandeling;

o niet aanbevolen wegens overbehandeling

* behandeling met imiquimod en 5-fluorouracil is een matig alternatief bij superficiële BCC < 2 cm met een gunstige lokalisatie

Tabel 2.2. Recidief BCC: Aanbevelingen voor therapiekeuze op basis van histologie, omvang en lokalisatie van de tumor, gemeten aan minimale recidiefkans en cosmetisch eindresultaat

Type BCC/histologie/grootte/lokalisatie	excisie	Mohs' chirurgie	radiotherapie	cryochirurgie	curettage en coagulatie	PDT
<i>superficieel:</i>						
- gunstige lokalisatie, < 2cm	+++	0	+	+	-	-
- gunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+	+	-	-	-
- ongunstige lokalisatie, < 2cm	+++	++	++	-	-	-
- ongunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+++ **	++	-	-	-
<i>Compact:</i>						
- gunstige lokalisatie, < 2cm	+++	0	++	+	-	-
- gunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+	++	-	-	-
- ongunstige lokalisatie, < 2cm	+++	++	++	-	-	-
- ongunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+++ **	++	-	-	-
<i>Sprieterig/micronodulair:</i>						
- gunstige lokalisatie, < 2cm	+++	+	++	-	-	-
- gunstige lokalisatie, > 2cm	+++	++	++	-	-	-
- ongunstige lokalisatie, < 2cm	+++	+++ **	++	-	-	-
- ongunstige lokalisatie, > 2cm	+++	+++ **	++	-	-	-

+++ In het algemeen de voorkeursbehandeling;

++ In het algemeen niet de voorkeursbehandeling, maar goed alternatief;

+ matig alternatief;

- niet aanbevolen wegens onderbehandeling;

o niet aanbevolen wegens overbehandeling

* Imiquimod en 5-fluorouracil hebben geen plaats bij de behandeling van recidief BCC's

** Er zijn aanwijzingen dat Mohs' chirurgie een lagere recidiefkans geeft bij de behandeling van een recidief basaalcelcarcinoom [Mosterd 2008]. De keuze voor Mohs' chirurgie of conventionele excisie wordt mede bepaald door bijkomende factoren, zoals de voorkeur en de lichamelijke conditie van de patiënt en de (tijds) beschikbaarheid van goede faciliteiten voor Mohs' chirurgie.

Literatuur

- Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbaulet A, Duvillard P, Benhamou E, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997; 76: 100-6.
- Basset-Seguín N, Ibbotson S, Emtestam L. Photodynamic therapy using Metvix® is as efficacious as cryotherapy in BCC, with better cosmetic results. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 Suppl. 2: 226.
- Bath FJ, Bong J, Perkins W, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Berlin J, Katz KH, Helm KF, Maloney ME. The significance of tumor persistence after incomplete excision of basal cell carcinoma. *J Acad Dermatol* 2002; 46: 639.
- Bessems P. *The cryosurgical open-cone-spray method* [proefschrift]. Maastricht; 1989.
- Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TI, Ginkel A, Owens ML. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 1002-7.
- Bielely HC, Kirsner RS, Reyes BA, Garland LD. The use of Mohs micrographic surgery for determination of residual tumour in incompletely excised basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 754-6.
- Bowers B, Basset-Seguín N, Colver G, Finlay AY, Neumann HAM, Ulrich C, et al. Guideline for the management of basal cell carcinoma. Guideline subcommittee of the European Dermatology Forum, 2004/2005.
- Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Surg Oncol* 1991; 17: 574-8.
- Caccialanza M, Piccinno R, Grammatica A. Radiotherapy of recurrent basal and squamous cell skin carcinomas: a study of 249 re-treated carcinomas in 229 patients. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 25-8.
- DeSilva SP, Dellon AL. Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma results of a five-year prospective study. *J Surg Oncol* 1985; 28: 72-4.
- Eide MJ, Weinstock MA, Dufresne RG Jr, Neelagaru S, Risica P, Burkholder GJ, et al. Relationship of treatment delay with surgical defect size from keratinocyte carcinoma (basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin). *J Invest Dermatol* 2005; 124: 308-14.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-91.
- Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 722-33.

- Geisse JK, Rich P, Pandya A, Gross K, Andras K, Ginkel A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 390-8.
- Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Tebbs V, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following successful treatment with imiquimod 5% cream: interim 2-year results from an ongoing 5-year follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 374-81.
- Gooding CA, White G, Yatsuhashi M. Significance of marginal extension in excised basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1965; 273: 923-4.
- Graham G, Clark L. Statistical analysis in cryosurgery of skin cancer. *Clinics Dermatol* 1990; 8: 101-7.
- Guix B, Finestres F, Tello J, Palma C, Martinez A, Guix J, et al. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 95-102.
- Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol* 1986; 37: 33-4.
- Hauben DJ, Zirkin H, Mahler D, Sacks M. The biologic behaviour of basal cell carcinoma: Part I. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 103-9.
- Iersel CA van, Velden HVN van de, Kusters CDJ, Spauwen PHM, Blokx WAM, Kiemeneij LALM, et al. Prognostic factors for a subsequent basal cell carcinoma: implications for follow-up. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1078-80.
- Kirkup ME, Berker DAR de. Clinical measurement of dimensions of basal cell carcinoma: effect of waiting for elective surgery. *Br J Dermatol* 1999; 141: 876-9.
- Kopf AW, Bart RS, Schragar D, Lazar M, Popkin GL. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1977; 113: 439-43.
- Koplin L, Zarem HA. Recurrent basal cell carcinoma: a review concerning the incidence, behaviour and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65: 656-64.
- Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Derm Surg* 2004; 30: 297-300.
- Landthaler M, Hagspiel HJ, Braun-Falco O. Late irradiation damage to the skin caused by soft X-ray radiation therapy of cutaneous tumors. *Arch Dermatol* 1995; 131: 182-6.
- Launis J. Curettage for treatment of non-melanoma skin cancer [abstract]. *Melanoma Research* 1993; 3: 27.
- Lingren G, Larko O. Long term follow-up of cryosurgery of basal cell carcinoma of the eyelid. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 742-6.
- Liu FF, Maki R, Warde P, Fitzpatrick P. A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 423-8.
- Lo JS, Snow SN, Reitzner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 715-19.

- Marchac D, Papadopoulos O, Duport G. Curative and aesthetic results of surgical treatment of 138 basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1982; 8: 379-87.
- Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent non-melanoma skin cancer in patients with a history of non-melanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1524-30.
- Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma. Results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 807-13.
- McDaniel WE. Therapy for basal cell epitheliomas by curettage only. Further study. *Arch Dermatol* 1983; 119: 901-3.
- Mohs FE, Larson P, Iriundo M. Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of carcinoma of the external ear. *Arch Dermatol* 1988; 19: 729-37.
- Mohs FE. Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of eyelid cancers. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 901-9.
- Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD et al.. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1149-56.
- Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Venereol* 2003; 17: 167-70.
- Nordin P, Larko O, Stenquist B. Five-year results of curettage-cryosurgery of selected large primary basal cell carcinomas on the nose: an alternative treatment in a geographical area underserved by Mohs' surgery. *Br J Dermatol* 1997; 136: 180-3.
- Reymann F. Treatment of basal cell carcinoma of the skin with 5-fluorouracil ointment. *Dermatologica* 1979; 158: 368-72.
- Rhodes LE, Rie M de, Leifdottir R, Yu RC, Bachmann I, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate phototherapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1131-6.
- Richmond JD, Davie RM. The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg* 1987; 40: 63-7.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315-28 (a).
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 424-3 (b).
- Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2262-9.
- Sarma DP, Griffing CC, Weilbaeher TG. Observations on the inadequately excised basal cell carcinoma. *J Surg Oncol* 1984; 25: 79-80.
- Schulze HJ, Cribier B, Requena L, Reifemberger J, Ferrandiz C, Garcia Diez A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005; 152: 939-47.

- Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1165-71.
- Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 471-6 (a).
- Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, Bart RS, Grin CM, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 549-54 (b).
- Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rate of treated basal cell carcinoma. Part 2: curettage and electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 720-6.
- Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh ME, Krekels GA, et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face – results of a retrospective study of the literature. *Br J Dermatol* 2004; 151: 141-7 (b).
- Smeets NWJ, Krekels GAM, Ostertag JU, Essers BAB, Dirksen CD, Nieman FHM, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1766-72 (a).
- Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, Takwale A, Bichel J, Andres K, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1227-36.
- Telfer NR, Colver GB, Bower PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 1999; 141: 415-23.
- Thissen MRTM, Nieman FHM, Ideler AHLB, Berretty PJM, Neumann HAM. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg* 2000; 26: 759-64.
- Wagner RF. Multi focal recurrent basal cell carcinoma following primary tumor treatment by electrodissection and curettage. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 1047-9.
- Wang I, Bendsoe N, Klintenberg C, Enejder A, Andersson-Engels S, Svanberg S, et al. Photodynamic therapy versus cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 832-40.
- Wennberg A-M, Larkö O, Stenquist B. Five-year results of Mohs' micrographic surgery for aggressive facial basal cell carcinoma in Sweden. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 370-2.
- Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987; 123: 340-4.
- Zacarian S. Cryosurgery of cutaneous carcinomas. An 18-year study of 3022 patients with 4228 carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 947-56.

Bijlage 1. Beknopte beschrijving van de literatuursearches

Conventionele chirurgische excisie:

Database: Pubmed en internationale guidelines.

Talen: Engels, Duits, Frans, Nederlands

Zoektermen: Basal cell (carcinoma), (surgical)excision, margin, excisional margin.

Apart gekeken naar reviews

Jaartal: alle tot 2006

Mohs' micrografische chirurgie en cryochirurgie:

Basal cell carcinoma (Engels, Duits, Nederlands)

Mohs micrographic surgery en micrographic surgery en mohs surgery

Cryotherapy en cryosurgery

Jaartal start 1970 tot en met 2006

Database: Pubmed

Radiotherapie:

Medline-PUBMED (mesh database) en Cochrane library vanaf 1980 tot heden.

Talen: Nederlands, Engels, Duits en Frans.

Trefwoorden: carcinoma, basal cell(s), epithelioma(s), basal cell, carcinoma , basal cell pigmentent and rodent ulcer (s), basalioma, skin cancer/neoplasm.

Gekeken is naar randomised (controlled) trials

Dit resulteerde in twee gerandomiseerde studies. Daarnaast zijn cohorten bestudeerd, waarbij BCC's en plaveiselcelcarcinoom vaak bij elkaar werden genomen.

Fotodynamische therapie, curettage en coagulatie, imiquimod en 5-fluorouracil:

2002-2006, Engels, PubMed, termen: basal cell carcinoma, photodynamic therapy, curettage and electrodesiccation, imiquimod, 5-fluorouracil.

Search door Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO:

Medline en Embase zoekacties voor basaalcelcarcinoom

Er is in Medline gezocht vanaf 2005 tot juli 2007 naar artikelen over basaalcelcarcinoom met de gecontroleerde trefwoorden explode "Carcinoma-Basal-Cell"/all of "Neoplasms-Basal-Cell"/ all of de vrije tekstwoorden ((basal near5 cell near5 (carcinom* or cancer or neoplasm*)) or (bcc near (cance* or carcin* or skin or derma*)))

De resultaten zijn ingeperkt tot de talen dutch or french or german or english.

Hierna is zijn de systematische reviews via een zoekfilter geselecteerd.

Ook is in plaats van het filter voor systematische reviews een filter voor rct's gebruikt. Van deze rct's zijn alleen de rct's uit 2007 nader bekeken.

In Embase is een vergelijkbare zoekactie gedaan vanaf 2006 tot juli 2007.

Bijlage 2. Overzicht belangenverklaringen

Activiteiten die de leden van de werkgroep 'Behandeling van het basaalcelcarcinoom' in de afgelopen drie jaar hebben ontplooid op uitnodiging van of met subsidie van de farmaceutische industrie (gepeild in november 2007).

Wergroep lid	Firma	Activiteit
Beljaards	Galderma	Consultatie/adviesing
Bruintjes	Geen	
Canninga-van Dijk	Geen	
Krekels	Galderma	Consultatie/adviesing
	3M/Medapharma	Consultatie/adviesing
Oldenburger	Geen	
Reinders	Geen	
Sigurdsson	Geen	
Tuut	Geen	
Van Turnhout	Allergan	Consultatie/adviesing
Van Everdingen	Geen	
Vuyk	Geen	