



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Basaalcelcarcinoom

Inhoudsopgave

Basaalcelcarcinoom	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Basaalcelcarcinoom	3
Basaalcelcarcinoom - Incidentie en prevalentie BCC	4
Diagnostiek	7
Classificatie	20
Basaalcelcarcinoom - Conventionele chirurgische excisie	26
Basaalcelcarcinoom - Excisie van primair BCC	28
Basaalcelcarcinoom - Irradicaal verwijderd BCC	32
Basaalcelcarcinoom - Excisie van recidief BCC	34
Basaalcelcarcinoom - Klinische marges BCC	36
Basaalcelcarcinoom - Mohs' micrografische chirurgie	40
Basaalcelcarcinoom - Radiotherapie	45
Overige behandelopties bij een laag-risico BCC	49
Systemische therapie	59
Basaalcelcarcinoom - Follow-up	69

Startpagina - Basaalcelcarcinoom

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met een basaalcelcarcinoom. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Hoe vaak basaalcelcarcinoom in Nederland voorkomt
- Wat er in het rapport van de patholoog moet staan
- Welke behandelingsmogelijkheden er zijn voor basaalcelcarcinoom
- De behandelingsmogelijkheden en de factoren die de therapiekeuze beïnvloeden zijn in een leidraad weergegeven
- Follow-up van patiënten met basaalcelcarcinoom

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met basaalcelcarcinoom.

Voor patiënten

Het basaalcelcarcinoom is de meest voorkomende vorm van huidkanker. Ongeveer 1 op de 6 Nederlanders krijgt een basaalcelcarcinoom in zijn of haar leven. Het begint in de bovenste laag van de huid en kan ter plaatse de diepte ingroeien en schade aanrichten. Een basaalcelcarcinoom zaait zich vrijwel nooit uit naar andere delen in het lichaam. De meeste patiënten met een basaalcelcarcinoom worden door de dermatoloog behandeld.

Bij aanverwante informatie is een patiëntenfolder te vinden.

Meer informatie over basaalcelcarcinoom is ook te vinden op Thuisarts en op kanker.nl:

<http://www.thuisarts.nl/>

<http://www.kanker.nl/basaalcelcarcinoom>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de dermatologen, pathologen, kno-artsen, huisartsen, plastisch chirurgen, klinisch genetici, oncologen, radiotherapeuten en verpleegkundigen. Daarnaast waren vertegenwoordigers van Integraal Kankercentrum Nederland, Levenmetkanker en Huidpatiënten Nederland betrokken bij de richtlijnontwikkeling.

Basaalcelcarcinoom - Incidentie en prevalentie BCC

Uitgangsvraag

Wat is de incidentie en prevalentie van het basaalcelcarcinoom in Nederland?

Aanbeveling

Er zijn bij deze module geen aanbevelingen opgesteld.

Onderbouwing

Achtergrond

BCC is met 80% de meest voorkomende vorm van huidkanker in Nederland. [Holterhues 2010] In ruim 35 jaar is het aantal primaire BCC's per jaar enorm toegenomen; in 1973 waren dat 4.179 BCC's, terwijl er in 2008 ongeveer 28.985 nieuwe diagnoses BCC gesteld zijn. [Flohil 2011a]

Het aantal BCC's blijft echter stijgen en de laatste 10 jaar neemt het aantal patiënten met een primair BCC toe met ongeveer 8% per jaar. [Flohil 2013a] Geschat wordt dat in 2020 de incidentie zelfs zal stijgen naar 234 per 100.000 persoonsjaren voor mannen en 226 per 100.000 persoonsjaren voor vrouwen. [Flohil 2011a] Concreet betekent dit dat 1 op de 6 Nederlanders een BCC ontwikkelt [de Vries 2009, Flohil 2011a] Hoewel BCC een lage mortaliteit kent, betekent deze enorme toename van het aantal BCC's een grote druk op de dermatologische zorg [de Vries 2009, Flohil 2011a]

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 2	1 op de 6 Nederlanders ontwikkelt een BCC. Dit zorgt voor grote druk op de dermatologische zorg. <i>B De Vries 2009, Flohil 2011a</i>
Niveau 3	Tussen 1973 en 2009 is de incidentie BCC verviervoudigd. Voor mannen is deze van 40 naar 165 gestegen en voor vrouwen van 34 naar 157 per 100.000 persoonsjaren. <i>B Flohil 2013a</i>
Niveau 3	Onder jonge vrouwen (<40 jaar) is de toename van het aantal primair, histologisch bevestigde BCC's het grootst (van 2 naar 22 per 100.000 persoonsjaren). <i>B Flohil 2013a</i>

Niveau 2	Het nodulair BCC is nog steeds het meest voorkomende histologische subtype BCC (41% in 2007). <i>B Flohil 2013b, Arits 2011</i>
Niveau 3	Het aandeel superficieel BCC is significant toegenomen: van 18% in 1991 naar 31% in 2007; de gemiddelde leeftijd van patiënten met een superficieel BCC is significant lager dan van patiënten met andere histologische subtypen, (65 jaar vs 69,5 jaar; $p < 0.0001$). <i>B Arits 2011</i>
Niveau 2	Het hoofd/ hals gebied is het vaakst aangedaan, zowel voor mannen als voor vrouwen (58%). De sterkste stijging wordt gezien op de romp bij mannen (77x) en benen (32x) en romp (25x) bij vrouwen. <i>B Arits 2011, Flohil 2013a</i>

Samenvatting literatuur

Er is een aantal onderzoeken gedaan naar de incidentie van BCC in Nederland, maar omdat het BCC niet wordt geregistreerd in de Nederlandse Kankerregistratie, is de incidentie in Nederland gebaseerd op schattingen. De meeste studies maakten daarom gebruik van cijfers afkomstig van de database van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), locatie Eindhoven (voorheen Integraal Kankercentrum Zuid, IKZ) [de Vries 2004, de Vries 2012, Flohil 2011a, Flohil 2013a, Flohil 2013b, Holterhues 2010] en één onderzoek maakte gebruik van een cohort uit het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC). [Arits 2011] Het gaat bij alle gevonden studies om primaire en histologisch bewezen BBC's.

Flohil et al. berekende in een observationele studie met 52.831 patiënten uit de IKNL, locatie Eindhoven database een incidentie gecorrigeerd voor leeftijd, die tussen 1973 en 2009 verviervoudigd is. Voor mannen is deze van 40 naar 165 gestegen en voor vrouwen zelfs van 34 naar 157 per 100.000 persoonsjaren. Ook liet deze studie zien dat onder jonge vrouwen de toename van BCC het grootst was, met een stijging van ongeveer 2 naar 22 per 100.000 persoonsjaren bij vrouwen <40 jaar. [Flohil 2013a]

Arits et al. vond in een observationele studie met 862 patiënten uit het MUMC een toename van de incidentie gecorrigeerd voor leeftijd van 54 naar 162 per 100.000 persoonsjaren onder mannen en van 62 naar 190 per 100.000 persoonsjaren onder vrouwen tussen 1991 en 2007. [Arits 2011]

Een noot bij deze studies is dat een eerste primair BCC vaak histologisch wordt bewezen, maar een aanzienlijk deel van de opeenvolgende BBC's niet [Flohil 2013b, de Vries 2012]. De cijfers uit de studies geven dus zeer waarschijnlijk tot zeker een onderschatting van het probleem weer [Flohil 2013b, de Vries 2012]. Een oplossing hiervoor geeft de Vries et al., die berekent dat het aantal patiënten met 1 of meer BBC's per jaar vermenigvuldigd dient te worden met een factor 1,3 om een betere schatting van het totaal aantal gediagnosticeerde BBC's in desbetreffend jaar te verkrijgen [de Vries 2012].

Het nodulaire BCC is nog steeds het meest voorkomende histologische subtype BCC [Flohil 2013b, Arits 2011], hoewel iets gedaald van 61% in 1991 naar 41% in 2007 onder patiënten uit MUMC [Arits 2011]. Het aandeel superficieel BCC was significant toegenomen: van 18% in 1991 naar 31% in 2007. De gemiddelde leeftijd van patiënten met een superficieel BCC was significant lager dan van patiënten met andere histologische subtypen, (65 jaar vs 69,5 jaar; $p < 0.0001$) [Arits 2011].

Het hoofd-, / halsgebied was het vaakst aangedaan, zowel voor mannen als voor vrouwen [Arits 2011, Flohil 2013a]. In 2009 bevond 58% van de nieuw gediagnosticeerde BBC's zich in dit gebied. Echter de grootste relatieve stijging wat betreft gebied was het BCC op de romp bij mannen (77x), gevolgd door op de benen (32x) en op de romp (25x) bij vrouwen [Flohil 2013a]. Ook Arits et al vonden in de MUMC populatie de grootste relatieve stijging op de romp van 18% in 1991 naar 45% in 2007 [Arits 2011]. (Zie ook de evidence tabel).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 25-07-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Arits AH, Schlangen MH, Nelemans PJ, and Kelleners-Smeets NW. Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011; 25 (5): 565-569.
- 2 - de Vries E, Louwman M, Bastiaens M, de Gruijl F, and Coebergh JW. 2004. Rapid and continuous increases in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. J. Invest Dermatol. 123 (4): 634-638.
- 3 - de Vries E, Micallef R, Brewster DH, Gibbs JH, Flohil SC, Saksela O, Sankila R, Forrest AD, Trakatelli M, Coebergh JW, and Proby CM. 2012. Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions. Arch. Dermatol. 148 (3): 347-354.
- 4 - de Vries E, Nijsten T, Louwman MW, and Coebergh JW. 2009. [Skin cancer epidemic in the Netherlands]. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 153: A768.
- 5 - Flohil SC, de Vries E, Neumann HA, Coebergh JW, and Nijsten T. 2011. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. Acta Derm. Venereol. 91 (1): 24-30.
- 6 - Flohil 2013a: Flohil SC, Seubring I, van Rossum MM, Coebergh JW, de Vries E, and Nijsten T. 2013. Trends in Basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. J. Invest Dermatol. 133 (4): 913-918.[2013a]
- 7 - Flohil 2013b: Flohil SC, van Tiel S, Koljenovic S, Jaanen-van der Sanden G, Overbeek LI, de Vries E, and Nijsten T. 2013. Frequency of non-histologically diagnosed basal cell carcinomas in daily Dutch practice. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 27 (7): 907-911. [2013b]
- 8 - Holterhues C, de Vries E, Louwman MW, Koljenovic S, and Nijsten T. 2010. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. J. Invest Dermatol. 130 (7): 1807-1812.

Diagnostiek

Uitgangsvraag

Wanneer en welke diagnostiek wordt aanbevolen om de diagnose basaalcelcarcinoom (BCC) te stellen?

Wanneer wordt aanvullende diagnostiek aanbevolen?

Aanbeveling

- Zie de algemene inleiding voor overwegingen omtrent samen beslissen en patiëntvoorlichting.
- Stel bij klinische verdenking de diagnose BCC op basis van dermatoscopische kenmerken; hierbij is bekwaamheid in dermatoscopie vereist (opleiding tot dermatoloog dan wel een meerdaagse, gecertificeerde dermatoscopie cursus).
- Verricht een aanvullende diagnostische test in de volgende gevallen:
 - Er is geen dermatoscopische bevestiging bij klinische verdenking op BCC
 - Het subtype is belangrijk voor de behandelkeuze
 - Lokalisatie in de H-zone
- Aanvullend onderzoek bestaat in principe uit een biopsie; bij voor BCC verdachte laesies buiten de H-zone kan ook optische coherentie tomografie-geleide diagnostiek overwogen worden.
- Overweeg een CT en/of MRI te verrichten bij klinische verdenking op ossale betrokkenheid en/of infiltratie in diepere weke delen of bij perineurale uitbreiding van de primaire tumor.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

De systematische review van Dinnes et al. (2018a) is van zeer goede kwaliteit. Toch werd de bewijskracht voor accuratesse van dermatoscopie met twee niveaus verlaagd vanwege een hoog risico op bias in de geïnccludeerde studies en vanwege grote heterogeniteit in de gevonden sensitiviteit en specificiteit. In de meta-analyse werd dermatoscopie significant accurater bevonden voor het diagnosticeren van BCC dan visuele inspectie alleen (relatieve diagnostische odds ratio 8.2, 95% betrouwbaarheidsinterval 3.5 tot 19.3; $P < 0.001$). In een hypothetische groep van 1000 voor BCC verdachte laesies (waarvan 170 BCC's, gebaseerd op de gemiddelde prevalentie in de geïnccludeerde studies) betekende dit 24 extra gediagnosticeerde BCC's bij 166 vals-positieve bevindingen (specificiteit gefixeerd op 80%) of, andersom, bij een sensitiviteit gefixeerd op 80%: 183 onnodige excisies minder bij 34 gemiste BCC's.

Professioneel perspectief

Diagnostiek

In deze module zijn de effectiviteit van de visuele blik, dermatoscopie, RCM en OCT onderzocht met betrekking tot het stellen van de diagnose en het bepalen van de subtypering. Biopsie wordt over het algemeen gezien als de gouden standaard voor het stellen van de diagnose voorafgaand aan de behandeling. Het is echter belangrijk om op te merken dat de bepaling van het subtype door middel van een biopsie matig betrouwbaar is. Omdat BCC's relatief vaak meerdere groeiwijzen tonen, ontstaat er een grote kans op sampling error. (Kadouch 2016) In de systematic review van vijf studies door Kadouch et al. (2020)

werd gezien dat de sensitiviteit voor het bepalen van het subtype varieerde van 61% tot 85% en de specificiteit van 79% tot 88%. Dit komt overeen met de matige accuratesse die wordt gezien in biopten genomen vooraf aan Mohs-chirurgie (Izickson, 2010).

Uitgaande van de review van Dinnes et al. (2018a) zouden tenminste 80% van alle BCC-laesies d.m.v. dermatoscopie gediagnosticeerd kunnen worden met een zekerheid van 99%. Hierbij lijkt bekwaamheid in de dermatoscopie cruciaal (Dinnes, 2018a). Bekwaamheid in dermatoscopie kan volgens de werkgroep bereikt worden door een opleiding tot dermatoloog en/of het volgen van een gecertificeerde (meerdaagse) dermatoscopie cursus. Indien de diagnose BCC dermatoscopisch bevestigd is, het subtype niet uitmaakt voor de behandelkeuze en de laesie buiten de H-zone gelokaliseerd is, kan naar mening van de werkgroep een biopt achterwege blijven en direct worden overgegaan tot therapie. In alle overige gevallen, d.w.z. a) geen dermatoscopisch bewijs maar blijvende klinische en/of dermatoscopische verdenking op een BCC, b) subtype belangrijk voor de therapiekeuze en/of c) lokalisatie in de H-zone, zal een extra diagnostische test nodig zijn.

Een volgens de werkgroep belangrijk OCT-onderzoek werd van het literatuuronderzoek geëxcludeerd, omdat de referentietest niet bestond uit een biopt of een excisie. Adan et al. (2022) voerden een multicentrisch gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie uit onder 598 patiënten met een indicatie voor een biopt vanwege verdenking op BCC buiten de H-zone. Zij toonden aan dat OCT-geleide diagnostiek ten opzichte van pathologische beoordeling van een biopt niet tot een inferieur behandelresultaat leidde. Bij ongeveer twee derde van de patiënten kon een huidbiopt achterwege gelaten worden omdat OCT een zekere diagnose gaf. Diagnose met OCT bleek ook goedkoper dan een biopt.

De uitkomsten van deze studie leveren samen met de eerder beschreven resultaten voldoende bewijs om te stellen dat OCT-geleide diagnostiek kan worden toegepast als extra diagnostische test in plaats van histopathologisch onderzoek bij alle voor BCC verdachte laesies buiten de H-zone. Het is daarbij van belang om te vermelden dat toepassing van OCT kostenintensiever is dan dermatoscopie en een bepaalde mate van expertise vereist (van Loo, 2020).

In verhouding tot de hierboven beschreven tests ziet de werkgroep tot op heden geen meerwaarde voor het aanbevelen van RCM als diagnostische test in de reguliere dagelijkse praktijk. Recent onderzoek laat zien dat grootschalige implementatie van RCM in de reguliere klinische praktijk voor de diagnostiek en subtypering van het BCC nog onvoldoende betrouwbaar is (Woliner-van der Weg 2020). Desalniettemin kan RCM in voldoende getrainde handen van meerwaarde zijn in specifieke situaties waarbij het stellen van de diagnose BCC belangrijk is (en in mindere mate de subtypering), zoals bijvoorbeeld bij laesies met een brede differentiaaldiagnose of ter mapping van grote, lastig afgrensbare tumoren.

Aanvullende diagnostiek

Een kleine groep patiënten presenteert zich met een lokaal uitgebreid BCC. Om de invasie in diepere structuren in beeld te brengen kan een CT en/of MRI worden verricht. Om de meest geschikte beeldvorming te bepalen, kan overwogen worden om een radioloog van een MDO te raadplegen.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Wanneer de diagnose op basis van de dermatoscopie gesteld kan worden, kan er mogelijk worden afgezien van een diagnostisch biopt. Bij onduidelijke dermatoscopie buiten de H-zone kan OCT een rol spelen als alternatief voor een diagnostisch biopt.

Dit zou de patiënt een extra ingreep besparen en, met oog op de hoge incidentie van het BCC, kostenbesparend kunnen zijn (Adan 2022). Bovendien is de bepaling van het subtype door middel van een biopt matig betrouwbaar (Kadouch 2016).

Overbodig aanvullend onderzoek doen, leidt tot onnodige zorgkosten. Aanvullende diagnostiek dient alleen ingezet te worden binnen bepaalde kaders. De huidige herziening geeft handvatten om het toepassen van aanvullend onderzoek kritisch te beoordelen.

Waarden en voorkeuren patiënten

Het is van belang dat er voldoende informatie wordt gegeven over de, voor de individuele patiënt noodzakelijke diagnostiek. Daarbij dient rekening gehouden te worden met de hulpvraag van de patiënt. De waarden en voorkeuren van de patiënt hebben daardoor invloed op de uiteindelijke keuze die gezamenlijk met de behandelaar gemaakt zal worden.

In de algemene inleiding van deze richtlijn staat nadere informatie beschreven omtrent samen beslissen en goede patiëntvoorlichting.

Onderbouwing

Achtergrond

Een BCC presenteert zich klinisch meestal als een langzaam groeiende huidlaesie. Afhankelijk van het subtype kan het gaan om een glanzende plaque met teleangiëctasieën, erosie en/of ulceratie of een erythemosquameuze laesie.

Voor de keuze van de behandeling is, naast bevestiging van de diagnose, bepaling van het subtype veelal van belang. De gouden standaard in de diagnostiek van het BCC is histopathologisch onderzoek door middel van een biopsie, voorafgaand aan de behandeling. Echter, ook met visuele inspectie, de dermatoscoop en nieuwe beeldvormende methodes zoals reflectie confocale microscoop (RCM) en optische coherentie tomografie (OCT) kan in sommige gevallen de diagnose gesteld en het subtype bepaald worden. Een BCC kan omliggende structuren ingroeien, maar metastaseert zelden. Aanvullende beeldvormende diagnostiek naar lokale uitbreiding is zelden nodig en standaard screening op metastasen wordt niet zinvol geacht. In bepaalde situaties kan het wel nodig zijn om aanvullend beeldvormend onderzoek te verrichten.

In deze module worden verschillende diagnostische middelen tegen elkaar uitgezet en wordt er uitgeweid over de situaties waarin aanvullend onderzoek een rol heeft. De aanbevelingen geven de zorgverlener praktische handvatten.

Conclusies / Summary of Findings

De bewijskracht voor accuratesse van visuele inspectie en dermatoscopie werd met twee niveaus verlaagd vanwege een hoog risico op bias in de geïnccludeerde studies en grote heterogeniteit in de gevonden sensitiviteit en specificiteit.

De bewijskracht voor accuratesse van confocaal microscopie werd met drie niveaus verlaagd vanwege een hoog risico op bias in de geïnccludeerde studies, inconsistentie (hoge heterogeniteit) en vanwege onnauwkeurigheid (brede betrouwbaarheidsintervallen rondom het gevonden resultaat).

De bewijskracht voor accuratesse van optische coherentie tomografie werd met drie niveaus verlaagd vanwege een hoog risico op bias in de geïnccludeerde studies, inconsistentie (hoge heterogeniteit) en vanwege onnauwkeurigheid (brede betrouwbaarheidsintervallen rondom het gevonden resultaat).

Laag	Uitkomstmaat: accuratesse (t.a.v. diagnosestelling BCC) Het zou kunnen dat dermatoscopie een meer valide methode is voor het diagnosticeren van BCC dan alleen visuele inspectie. Dinnes et al. (2018a), Gust et al. (2022)
Laag	Uitkomstmaat: accuratesse (t.a.v. diagnosestelling BCC) Het zou kunnen dat reflectie confocale microscopie en biopsie vergelijkbare valide methodes zijn voor het diagnosticeren van een BCC. Dinnes et al. (2018b), Woliner–van der Weg (2020), Kadouch (2017), Lupu et al. (2019)
Zeer laag	Uitkomstmaat: accuratesse (t.a.v. diagnosestelling BCC) We zijn onzeker over de diagnostische accuratesse (t.a.v. diagnosestelling BCC) van optische coherentie tomografie Ferrante di Ruffano (2018), Cheng et al. (2016), Sinx et al. (2020), Gust et al. (2022)
Laag	Uitkomstmaat: accuratesse (t.a.v. subtypering BCC) Het zou kunnen dat reflectie confocale microscopie en biopsie vergelijkbare valide methodes zijn voor het subtyperen van een BCC. Dinnes et al. (2018b), Woliner–van der Weg (2020), Kadouch (2017)

Zeer laag	Uitkomstmaat: accuratesse (t.a.v. subtypering BCC) We zijn onzeker over de diagnostische accuratesse (t.a.v. subtypering BCC) van optische coherentie tomografie Ferrante di Ruffano (2018), Cheng et al. (2016), Sinx et al. (2020), Gust et al. (2022)
Laag	Uitkomstmaat: patiënttevredenheid Het zou kunnen dat reflectie confocale microscopie leidt tot een matige verhoging van de patiënttevredenheid ten opzichte van biopsie. Woliner-van der Weg (2020)
Geen GRADE	Uitkomstmaat: kosten Er zijn geen studies gevonden waarin deze uitkomstmaat is onderzocht.

Should clinical evaluation by the naked eye be used to diagnose basal cell carcinoma in patients with suspected basal cell carcinoma?

Patient or population: patients with suspected basal cell carcinoma

Setting:

New test: [comparator test] | **Cut-off value:**

Range of sensitivities: 0.77 to 0.87 | **Range of specificities:** 0.79 to 0.85

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalence 0% Zoals gezien bij		
True positives	0 to 0	7017 (8)	⊕⊕○○ Low
False negatives	0 to 0		
True negatives	790 to 850	7017 (8)	⊕⊕○○ Low
False positives	150 to 210		

CI: confidence interval

Should a dermoscopy be used to diagnose basal cell carcinoma in patients with suspected basal cell carcinoma?

Patient or population: patients with suspected basal cell carcinoma

Setting:

New test: [comparator test] | **Cut-off value:**

Pooled sensitivity: 0.93 (95% CI: -- to --) | **Pooled specificity:** 0.99 (95% CI: -- to --)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalence0% Zoals gezien bij		
True positives	0 (0 to 0)	4683 (7)	⊕⊕○○ Low
False negatives	0 (0 to 0)		
True negatives	990 (0 to 0)	4683 (7)	⊕⊕○○ Low
False positives	10 (1000 to 1000)		

CI: confidence interval

Should a confocal microscope be used to diagnose basal cell carcinoma in patients with suspected basal cell carcinoma?

Patient or population: patients with suspected basal cell carcinoma

Setting:

New test: [comparator test] | **Cut-off value:**

Pooled sensitivity:0.76 (95% CI: 0.45 to 0.92)|**Pooled specificity:**0.95 (95% CI: 0.66 to 0.99)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalence0% Zoals gezien bij		
True positives	0 (0 to 0)	912 (4)	⊕○○○ Very low
False negatives	0 (0 to 0)		
True negatives	950 (660 to 990)	912 (4)	⊕○○○ Very low
False positives	50 (10 to 340)		

CI: confidence interval

Should optical coherence tomography be used to diagnose basal cell carcinoma in patients with suspected basal cell carcinoma?

Patient or population: patients with suspected basal cell carcinoma

Setting:

New test: [comparator test] | **Cut-off value:**

Pooled sensitivity:0.95 (95% CI: 0.91 to 0.97)|**Pooled specificity:**0.77 (95% CI: 0.69 to 0.83)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalence 0% Zoals gezien bij		
True positives	0 (0 to 0)	396 (3)	⊕⊕○○ Low
False negatives	0 (0 to 0)		
True negatives	770 (690 to 830)	396 (3)	⊕⊕○○ Low
False positives	230 (170 to 310)		

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag 1

Om de uitgangsvraag van deze module te beantwoorden is een systematische analyse van de literatuur gedaan. De onderzoeksvraag die hiervoor is onderzocht is PICO-gestructureerd en luidt: Wat is de diagnostische accuratesse van de visuele inspectie, dermatoscoop, RCM en OCT?

Populatie	Volwassen patiënten met verdenking op BCC
Interventie	Visuele inspectie, dermatoscopie, RCM, OCT
Referentie	Biopt of excisie
Outcomes	Diagnostische accuratesse, kosten, patiënttevredenheid

Cruciaal:

- Diagnostische accuratesse

Belangrijk:

- Kosten
- Patiënttevredenheid

In- en exclusiecriteria

De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van de onderstaande, vooraf gestelde criteria:

- Het gaat om systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) of observationele studies;
- De patiëntengroep bestaat uit mensen met een verdenking op BCC;
- De indextest bestaat uit de klinische blik, dermatoscoop, confocaal microscoop en/of optische coherentie tomografie;
- De referentietest bestaat uit een biopt of excisie;
- De uitkomstmaten zijn gerapporteerd;

Literatuur is geëxcludeerd wanneer de indextest niet duidelijk gedefinieerd was, wanneer slechts een deel van de deelnemers een biopt hadden gekregen, of wanneer de groep was geselecteerd op uiteindelijke diagnose.

Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

Op 31 oktober 2022 is in de databases Embase en Medline gezocht naar wetenschappelijke literatuur. De zoekactie leverde na ontdubbelen 560 resultaten op. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 'Zoekstrategieën'.

De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. In eerste instantie zijn titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hierna werden 45 referenties geïncludeerd voor de beoordeling op basis van de volledige artikeltekst. Na de beoordeling van de volledige tekst zijn zeven studies definitief geïncludeerd voor de literatuuranalyse. In de exclusietabel in bijlage 'Overzicht geëxcludeerde studies' is de reden voor exclusie van de overige referenties toegelicht.

Uitgangsvraag 2

Voor de tweede uitgangsvraag is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de werkgroep verwacht dat daar geen goede gerandomiseerde studies van zijn. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van ondersteunende literatuur.

Resultaten

Onderstaand is een beschrijving gegeven van de geïncludeerde studies die betrekking hebben op uitgangsvraag 1: "Wanneer en welke diagnostiek wordt aanbevolen om de diagnose BCC te stellen?". Deze vraag heeft zowel betrekking op de diagnosestelling als de subtypering.

Beschrijving van de studies

De zoekactie identificeerde drie systematische reviews die van toepassing zijn voor de onderzoeksvraag. Aanvullend werden nog twee RCT's en vier observationele studies geïncludeerd die niet in één van de door ons geïncludeerde systematische reviews waren geïncludeerd.

Dinnes et al. (2018a) voerden een systematische review en meta-analyse uit om de diagnostische accuratesse van visuele inspectie en de dermatoscoop, alleen of in combinatie, te bepalen voor de detectie van BCC's en huidplaveiselcelcarcinomen (Dinnes, 2018a). Ze maakten daarbij onderscheid tussen face-to-face evaluaties en beeld-gebaseerde evaluaties op afstand. De onderzoekers vonden in totaal 24 relevante studies, waarbij 8805 laesies waren beoordeeld middels visuele inspectie en 6855 laesies met behulp van de dermatoscoop. Dinnes et al. (2018b) voerden een systematische review en meta-analyse uit om de diagnostische accuratesse van reflectie confocale microscopie te bepalen voor de detectie van BCC, cutaan plaveiselcelcarcinoom en andere vormen van huidkanker, en om deze accuratesse te vergelijken met die van visuele inspectie en/of de dermatoscoop (Dinnes, 2018b). De onderzoekers vonden in totaal 10 studies met 11 cohorten, waarbij in totaal 2037 laesies waren beoordeeld middels confocaal microscopie.

Ferrante di Ruffano et al. (2018) voerden een systematische review en meta-analyse uit om de diagnostische accuratesse van optische coherentie tomografie (OCT) te bepalen voor de detectie van verschillende vormen van huidkanker (Ferrante di Ruffano, 2018). Ze vonden in totaal vijf studies, waarvan er drie (n = 396 laesies) rapporteerden over de aanwezigheid van BCC.

Kadouch et al. (2017) voerden een RCT uit onder 100 patiënten die zich presenteerde met een laesie verdacht voor BCC op basis van visuele inspectie en (in de meeste gevallen) dermatoscopie. Patiënten

werden gerandomiseerd in de RCM plus excisie of biopsie plus excisie groep om zowel de diagnose als de subtypering te bepalen.

Woliner-van der Weg et al. (2020) voerden een RCT uit onder 288 patiënten die zich presenteerde met een laesie verdacht voor BCC. Patiënten werden gerandomiseerd in de RCM of biopsie groep. Als referentiestandaard werd alleen een excisie of follow-up geaccepteerd (wanneer er geen BCC werd gediagnosticeerd).

Cheng et al. (2016) voerden een prospectieve cohortstudie uit onder 103 patiënten die zich presenteerden met een laesie verdacht van BCC op basis van visuele inspectie en dermatoscopie (Cheng, 2016). Tijdens de afspraak werden beelden gemaakt voor OCT, gevolgd door een biopsie. De beelden werden allemaal door eenzelfde onderzoeker beoordeeld. In totaal werden er 168 laesies beoordeeld.

Gust et al. (2022) voerden een prospectieve cohortstudie uit onder 154 patiënten met 182 laesies verdacht voor BCC (Gust, 2022). Er werden beelden gemaakt voor zowel dermatoscopie en line-field confocale OCT, welke door twee geblindeerde experts werden beoordeeld. Na het maken van de beelden werd een biopt genomen.

Lupu et al. (2019) voerden een retrospectieve cohortstudie uit onder 87 patiënten met 123 laesies verdacht van BCC op basis van visuele inspectie en dermatoscopie, die beoordeeld werden middels RCM en waarbij nadien excisie en histopathologisch onderzoek plaatsvond. (Lupu, 2019). Alleen patiënten waarvan de gegevens compleet waren, werden geïnccludeerd. Er moesten beelden zijn gemaakt met behulp van de Vivascoop 1500 (RCM) en er moest een excisie zijn verricht. De beelden werden beoordeeld door twee experts.

Sinx et al. (2020) voerden een prospectieve cohortstudie uit onder 182 patiënten met 250 laesies met een verdenking op een non-melanoma huidkanker (Sinx, 2020). De patiënten ondergingen visuele inspectie, eventueel aangevuld met dermatoscopie, gevolgd door het maken van een OCT-scan en het nemen van een biopt. Twee geblindeerde onderzoekers beoordeelden de OCT-beelden.

Risk of bias

Alle studies zijn onderzocht op het risico op bias. Hieronder zijn bondig de resultaten beschreven. De volledige beoordeling is beschreven in bijlage X.

De systematische review van Dinnes et al. (2018a) is van zeer goede kwaliteit. Deze review heeft zich op één punt na aan alle AMSTAR 2 criteria gehouden. Het enige dat ontbrak is rapportage over de financiering van de geïnccludeerde studies.

De systematische review van Dinnes et al. (2018b) is van goede kwaliteit. Ook hier zijn de meeste AMSTAR 2 criteria opgevolgd. Rapportage over financiering van de geïnccludeerde studies ontbrak en in de meta-analyse was niet gekeken naar de invloed van de individuele studiekwaliteit op de gepoolde resultaten.

De systematische review van Ferrante di Ruffano (2018) is van goede kwaliteit. Ook hier zijn de meeste AMSTAR 2 criteria opgevolgd. Rapportage over financiering van de geïnccludeerde studies ontbrak en in de meta-analyse was niet gekeken naar de invloed van de individuele studiekwaliteit op de gepoolde resultaten. De RCT van Kadouch et al. (2017) is van goede kwaliteit. De juiste maatregelen werden ondernomen om selectie bias te voorkomen. Echter waren de pathologen niet geblindeerd voor de uitkomsten van het biopt tijdens het beoordelen van de coupes van de excisie.

De RCT van Woliner-van der Weg et al. (2020) is van redelijk tot goede kwaliteit. Er is sprake van selectiebias doordat de gebruikte gouden standaard niet voor alle soorten BCC's wordt gebruikt.

De observationele studie van Cheng et al. (2016) is van redelijke kwaliteit. Bij alle patiënten was dezelfde indextest en referentietest toegepast op eenzelfde tijdstip. Het was alleen niet duidelijk of de beoordeling van de indextest geblindeerd heeft plaatsgevonden. Ook is onduidelijk of het sample representatief is voor de doelgroep.

De observationele studie van Gust et al. (2022) is van redelijke kwaliteit. De beoordelaren van de indextest waren geblindeerd en alle patiënten hebben dezelfde indextest en referentietest ondergaan. Het is alleen onduidelijk of het sample representatief is voor de doelgroep.

De retrospectieve studie van Lupu et al. (2019) was van matig slechte kwaliteit. Dit was voornamelijk het resultaat van het retrospectieve design, waarbij een groot aantal patiënten werd geëxcludeerd omdat de indextest of de referentietest niet was uitgevoerd. Dit heeft mogelijk geleid tot een niet representatief sample.

De observationele studie van Sinx et al. (2020) is van redelijke kwaliteit. De beoordelaren van de indextest waren geblindeerd en alle patiënten hebben dezelfde indextest en referentietest ondergaan. Het is alleen onduidelijk of het sample representatief is voor de doelgroep.

Beschrijving van de resultaten

Visuele inspectie

De systematische review en meta-analyse van Dinnes et al. (2018a) vond 8 datasets met in totaal 7017 laesies waaronder 1586 BCC's waarbij face-to-face visuele inspectie had plaatsgevonden. Vanwege de waargenomen heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies zijn de gepresenteerde resultaten geschat op basis van samenvattende ROC-curven (Receiver Operating Characteristic curve) in plaats van de gemiddelde sensitiviteit en specificiteit. De sensitiviteit was 77% bij een vastgestelde specificiteit van 80% en de specificiteit was 79% bij een vastgestelde sensitiviteit van 80% voor het diagnosticeren van BCC. Daarnaast waren er 4 datasets met in totaal 853 laesies waaronder 156 BCC's waarbij visuele inspectie op basis van vastgelegde beelden plaats vond. Hierbij was de sensitiviteit 87% bij een vastgestelde specificiteit van 80% en de specificiteit was 85% bij een vastgestelde sensitiviteit van 80%.

Dermatoscopie

De systematische review en meta-analyse van Dinnes et al. (2018a) vond 7 datasets met in totaal 4683 laesies waaronder 363 BCC's waarbij zowel face-to-face visuele inspectie als dermatoscopie had plaatsgevonden. Vanwege de waargenomen heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies zijn de gepresenteerde resultaten geschat op basis van samenvattende ROC-curven in plaats van de gemiddelde sensitiviteit en specificiteit. De sensitiviteit was 93% bij een vastgestelde specificiteit van 80% en de specificiteit was 99% bij een vastgestelde sensitiviteit van 80% voor het diagnosticeren van BCC. Daarnaast waren er 9 datasets met in totaal 2271 laesies waaronder 737 BCC's waarbij visuele inspectie en dermatoscopie op basis van vastgelegde beelden plaats vond. Hierbij was de sensitiviteit 93% bij een vastgestelde specificiteit van 80% en de specificiteit was 96% bij een vastgestelde sensitiviteit van 80%. In een hypothetische groep van 1000 voor BCC verdachte laesies (waarvan 170 BCC's, gebaseerd op de gemiddelde prevalentie in de geïncludeerde studies) betekent dit 24 extra gediagnosticeerde BCC's bij 166 vals-positieve bevindingen of, andersom: 183 bipten minder bij 34 gemiste BCC's.

In de observationele studie van Gust et al. (2022) werd dermatoscopie uitgevoerd onder 154 patiënten met een verdenking op een BCC. De onderzoekers vonden een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 86%.

Reflectie confocale microscoop

De systematische review en meta-analyse van Dinnes et al. (2018b) rapporteerde de gepoolde sensitiviteit en specificiteit van de reflectie confocale microscoop voor een groep van alle verdachte laesies en een groep van dubbelzinnige laesies. Voor de groep van alle verdachte laesies werden er in totaal 4 datasets gevonden met 912 laesies waaronder 107 BCC's. De gepoolde sensitiviteit was 76% (95% BI 45%-92%) en de specificiteit 95% (95% BI 66%-99%) voor het diagnosticeren van BCC. Voor de groep van dubbelzinnige laesies werden er in totaal 3 datasets gevonden met 668 laesies waaronder 148 BCC's. De gepoolde sensitiviteit was 94% (95% BI 79%-98%) en de specificiteit 85% (95% BI 72%-92%).

In de RCT door Woliner-van der Weg (2020) werden 288 patiënten met een verdenking op een BCC geïnccludeerd. Patiënten werden gerandomiseerd voor RCM of biopsie. De referentiestandaard betrof chirurgische excisie of follow-up. De sensitiviteit met betrekking tot het diagnosticeren van een BCC was voor beide interventies hoog en gelijk aan elkaar (99,0% vs. 99,0%, 95%BI -4,9 tot 4,9, $p=1,0$). De specificiteit was significant lager voor RCM dan voor een biopsie (respectievelijk 59,1% vs. 100%, 95BI -61,8 tot -22,4, $p<0,001$).

De sensitiviteit voor het bepalen van een agressief subtype was significant lager bij RCM dan bij biopsie (respectievelijk 33,3% vs. 77,3%, 95%BI -67,1 tot -14,6, $p=0,003$). De sensitiviteit voor het bepalen van een niet superfcieel subtype was gelijkwaardig bij RCM en biopsie (respectievelijk 88,9% en 91,0%, 95%BI -13,0 tot 8,3, $p=0,724$).

In de RCT door Kadouch et al. (2017a) werden 100 patiënten met een verdenking op een BCC geïnccludeerd. Twee dermatologen met minder dan een jaar ervaring met RCM werden een week getraind voor het werken met RCM. De sensitiviteit om de diagnose BCC te stellen was vergelijkbaar voor RCM en biopsie (100% (90,77-100) vs. 93,94% (79,77-99,26)). Echter liet biopsie een hogere specificiteit zien dan RCM (79% (49,20-95,34) versus 38% (8,52-75,51)). Nadien werd de beoordeling ook door twee experts uitgevoerd: RCM liet een sensitiviteit van 100% (85,75-100) zien en een specificiteit van 75% (34,91-96,81).

Er werd ook gekeken naar het identificeren van een agressief subtype van het BCC. Voor RCM werd een accuratesse van 68% gezien en bij biopsie 77%. Nadien werd de beoordeling ook door twee experts uitgevoerd: RCM liet een accuratesse van 50% tot 85% zien.

In de retrospectieve studie van Lupu et al. (2019) werden 87 patiënten met een verdenking op een BCC geïnccludeerd. Zij berekenden een sensitiviteit van 97% en een specificiteit van 79% voor het stellen van de diagnose BCC.

Optische coherentie tomografie

De systematische review en meta-analyse van Ferrante di Ruffano et al. (2018) berekende de sensitiviteit en specificiteit van OCT op basis van 3 studies met in totaal 396 laesies waaronder 237 BCC's. Ze vonden een sensitiviteit van 95% (95% BI 91%-97%) en een specificiteit van 77% (95% BI 69%-83%) voor het diagnosticeren van BCC.

In de observationele studie van Cheng et al. (2016) werd OCT toegepast onder 103 patiënten. De onderzoekers vonden een sensitiviteit van 87% en specificiteit van 80%.

In de observationele studie van Sinx et al. (2020) werd OCT toegepast onder 182 patiënten. Voor het bepalen

van de sensitiviteit en specificiteit hielden zij rekening met het vertrouwen van de beoordelaar in de diagnose. Bij een vertrouwensscore van 0 werd de diagnose als zijnde negatief beschouwd. Hierbij werd de berekende sensitiviteit 97% en de specificiteit 48%. Van de 83 histologisch bevestigde BCC's werden er 81 gedetecteerd doormiddel van visuele inspectie en 79 door OCT. De sensitiviteit voor het aantonen van een nodulair en/of agressief BCC was 87,0% voor visuele inspectie plus dermatoscopie en 88,9% voor OCT ($P=1$). De specificiteit voor het aantonen van superficieel BCC was 47,8% voor visuele inspectie plus dermatoscopie en 78,3% voor OCT ($P=0,031$).

Line-field confocale optische coherentie tomografie

In de observationele studie van Gust et al. (2022) werden 154 patiënten onderzocht middels LC-OCT. De onderzoekers vonden een sensitiviteit van 98% en een specificiteit van 80% voor het diagnosticeren van BCC. Daarnaast vonden ze een sensitiviteit van 77% en een specificiteit van 96% voor het diagnosticeren van verschillende subtypes (superficieel, nodulair en gemengd).

Patiënttevredenheid

In de RCT door Woliner-van der weg (2020) naar de effectiviteit van RCM vs. biopsie werden de patiënttevredenheid en de voorkeuren van de patiënt onderzocht. De patiënttevredenheid was goed en ook zeer vergelijkbaar tussen de RCM en biopsie groep. Patiënten die met beide onderzoeken ervaring hadden, verkozen RCM boven biopsie wanneer ervan uit kon worden gegaan dat de diagnostische accuratesse aan elkaar gelijk was.

Kosteneffectiviteit

Geen van de studies rapporteerde over de kosten van de diagnostische instrumenten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 03-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - a. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, et al. Visual inspection and dermoscopy, alone or in combination, for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12(12). doi: 10.1002/14651858.CD011901.PUB2
- 2 - Adan F, Nelemans PJ, Essers BAB, Brinkhuizen T, Dodemont SRP, Kessels JPHM, Quaadvlieg PJF, Dermont GJ, Winnepenninckx VJL, Abdul Hamid M, Kelleners-Smeets NWJ, Mosterd K. Optical coherence tomography versus punch biopsy for diagnosis of basal cell carcinoma: a multicentre, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2022 Aug;23(8):1087-1096. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00347-3.
- 3 - b. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12(12). doi:10.1002/14651858.CD013191
- 4 - Cheng HM, Lo S, Scolyer R, Meekings A, Carlos G, Guitera P. Accuracy of optical coherence tomography for the diagnosis of superficial basal cell carcinoma: a prospective, consecutive, cohort study of 168 cases. Br J Dermatol. 2016;175(6):1290-1300. doi:10.1111/BJD.14714
- 5 - Ferrante di Ruffano L, Dinnes J, Deeks JJ, et al. Optical coherence tomography for the diagnosis of skin cancer in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;2018(12):CD013189. doi:10.1002/14651858.CD013189

- 6 - Gust C, Schuh S, Welzel J, et al. Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography Increases the Diagnostic Accuracy and Confidence for Basal Cell Carcinoma in Equivocal Lesions: A Prospective Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4). doi:10.3390/CANCERS14041082
- 7 - Kadouch, D. J., Leeflang, M. M., Elshot, Y. S., Longo, C., Ulrich, M., van der Wal, A. C., Wolkerstorfer, A., Bekkenk, M. W., & de Rie, M. A. (2017). Diagnostic accuracy of confocal microscopy imaging vs. punch biopsy for diagnosing and subtyping basal cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 31(10), 1641-1648. <https://doi.org/10.1111/jdv.14253>
- 8 - Lupu M, Popa IM, Voiculescu VM, et al. A Retrospective Study of the Diagnostic Accuracy of In Vivo Reflectance Confocal Microscopy for Basal Cell Carcinoma Diagnosis and Subtyping. *J Clin Med*. 2019;8(4). doi:10.3390/JCM8040449
- 9 - Sinx KAE, van Loo E, Tonk EHJ, et al. Optical Coherence Tomography for Noninvasive Diagnosis and Subtyping of Basal Cell Carcinoma: A Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 2020;140(10):1962-1967. doi:10.1016/J.JID.2020.01.034
- 10 - van Loo, E., Sinx, K. A. E., Welzel, J., Schuh, S., Kelleners-Smeets, N. W. J., Mosterd, K., & Nelemans, P. J. (2020). Cumulative Sum Analysis for the Learning Curve of Optical Coherence Tomography Assisted Diagnosis of Basal Cell Carcinoma. *Acta dermato-venereologica*, 100(19), adv00343. <https://doi.org/10.2340/00015555-3696>
- 11 - Woliner-van der Weg, W., Peppelman, M., Elshot, Y. S., Visch, M. B., Crijns, M. B., Alkemade, H. A. C., Bronkhorst, E. M., Adang, E., Amir, A., Gerritsen, M. J. P., van Erp, P. E. J., & Lubeek, S. F. K. (2021). Biopsy outperforms reflectance confocal microscopy in diagnosing and subtyping basal cell carcinoma: results and experiences from a randomized controlled multicentre trial. *The British journal of dermatology*, 184(4), 663-671. <https://doi.org/10.1111/bjd.19381>

Classificatie

Uitgangsvraag

Hoe wordt aanbevolen basaalcelcarcinomen (BCC) te classificeren?

Aanbeveling

- Classificeer afzonderlijke BCC's als laag- of hoog-risico aan de hand van de kans op een radicale behandeling/recidiefkans na behandeling voor het maken van beleidsafwegingen. Zie die tabel hieronder.

Tabel Criteria voor laag- en hoog-risico BCC

Klinische criteria	Laag-risico	Hoog-risico*
Locatie ¹ en diameter	L-zone ² ≤20 mm (maximum diameter) M-zone ³ ≤10 mm	L-zone ² >20 mm (maximale klinische diameter) M-zone ³ >10 mm (maximale klinische diameter) H-zone ⁴
Begrenzing	Matig of scherp begrensd	Onscherp begrensd
Primair of lokaal recidief	Primair	Recidief/residu
Locatie eerder blootgesteld aan radiotherapie	Nee	Ja
Histopathologische criteria		
Groeipatroon	Nodulair of superficieel	Infiltratief/sprieterig of micronodulair
Basosquameus carcinoom	Afwezig	Aanwezig
Invasie niveau	Dermis/subcutis	Voorbij subcutis
Perineurale invasie	Afwezig	Aanwezig
(Lymf)angioinvasie	Afwezig	Aanwezig

1. Naast de H-zone, zijn de L (low-risk) en M (medium-risk) zone in combinatie met de maximale tumordiameter overgenomen uit de Britse en Amerikaanse richtlijn (grotendeels gebaseerd op expert opinie). De werkgroep is van mening dat grotere tumoren een andere benadering behoeven dan kleinere tumoren en heeft derhalve gekozen om deze indeling over te nemen.

2. L-zone= romp en extremiteiten, met uitzondering van handen, nagels, genitaliën, enkels en voeten

3. M-zone= wangen, voorhoofd, scalp, nek, pretibiaal, handen, nagels, genitaliën, enkels en voeten

4. H-zone= zie figuur 'De H-zone' voor de H-zone van het gelaat.

- Gebruik de vier histopathologische subtypen (nodulair, superficieel, infiltratief/sprieterig of micronodulair) om het groeipatroon te definiëren in de pathologie- en algemene rapportage.
- Benoem de volgende kenmerken in het pathologieverslag indien aanwezig:
 - (Lymf)angioinvasie
 - Perineurale invasie
 - Basosquameus carcinoom

- Gebruik de term lokaal gevorderd BCC voor BCC's met uitgebreide destructie van het omliggende weefsel waarbij genezing middels chirurgie en/of radiotherapie niet haalbaar wordt geacht. De term wordt ook wel afgekort tot laBCC (locally advanced BCC).

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Er is niet systematisch naar literatuur gezocht en er is geen GRADE analyse verricht.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Niet van toepassing

Professioneel perspectief

Een BCC is op verschillende manieren te classificeren. De gebruikelijke TNM classificatie (UICC/ AJCC) is voor het merendeel van de BCC's niet geschikt aangezien hierbij de voor een behandeling belangrijke factoren (zoals locatie en histologisch subtype) niet worden meegenomen. Het BCC kan onder andere ingedeeld worden op basis van het histopathologisch subtype en/of het natuurlijk beloop en/of het risico op recidief na behandeling (bijvoorbeeld hoog- versus laag-risico). Daarnaast wordt er in het kader van systemische therapieën gesproken over irresectabel (lokaal) gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Afhankelijk van het doel van de classificatie, wordt hier een passende indeling voor gekozen. De hier beschreven classificatie komt overeen met de Britse (British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021) en de Amerikaanse richtlijn (NCCN Guidelines Version 2.2022 Basal Cell Skin Cancer) en in mindere mate met de Europese richtlijn opgenomen in het artikel door Peris et al. (2023), omdat laatstgenoemde minder concrete aanbevelingen geeft en de focus ligt op classificatie van moeilijk te behandelen BCC's. De basis van de Britse en Amerikaanse richtlijnen ten aanzien van de classificatie is gebruikt om de huidige classificatie/indeling op te stellen. Hieronder volgt een uiteenzetting van de verschillende classificatiemogelijkheden en wordt er een toelichting gegeven op de termen 'lokaal gevorderd BCC' en 'gemetastaseerd BCC'.

Histopathologische indeling

De histopathologische indeling berust op de verschillende groeipatronen die BCC's kennen. Er worden in de literatuur verschillende indelingen op basis van histopathologische subtypes genoemd, doch de alhier beschreven indeling heeft de voorkeur gezien de (mogelijke) implicaties voor de klinische praktijk. Met het oog op de groeiwijze van de tumor zijn er vier varianten te onderscheiden die hieronder nader worden toegelicht.

In de Britse, Amerikaanse en Europese richtlijn is basosquameus carcinoom separaat opgenomen als hoog-risico criterium. De histologische definitie, zoals hieronder gegeven is afgeleid van de definitie zoals genoemd in WHO classification of skin tumors, 5th edition 2022.

1. Superficieel BCC

Zeer oppervlakkige nesten, die steeds uitgaan van/in contact staan met de epidermis.

2. Nodulair BCC

Grote nesten, en kleine nesten groeiend in een nodulair patroon, met duidelijke begrenzing naar het omgevende niet-aangedane weefsel.

3. Micronodulair BCC

Kleine afgeronde (en langgerekte) nestjes, diffuus infiltrerend tussen het preexistente weefsel met weinig tot geen stromareactie.

4. Infiltratief/sprieterig BCC

Kleine strengetjes omgeven door desmoplastisch stroma. De begrenzing naar het omgevende weefsel is vaak onscherp. Infiltratief BCC en sprieterig BCC zijn synoniemen van elkaar.

Basosquameus carcinoom

Een basosquameus carcinoom is een tumor die zowel gebieden met (histomorfologische en immuunfenotypische) karakteristieken van een BCC als gebieden met uitsluitend plaveiselcellige differentiatie (gelijkend op plaveiselcelcarcinoom) bevat, in variabele verhoudingen. Er kan een overgangszone zijn tussen de twee groeipatronen, of ze kunnen nauw met elkaar verweven zijn. De als BCC herkenbare component toont vaak een infiltratieve groeiwijze; de plaveiselcellige component toont histologische atypie. Dit betreft een zeldzame tumor.

NB: het gaat dus niet om BCC's die centraal in de tumorveldjes plaveiselcellige differentiatie laten zien, zoals zeer frequent voorkomt met name bij de nodulair groeiende variant.

Hoog- vs. laag-risico BCC

BCC's kunnen ook worden geclassificeerd op basis van het te verwachten natuurlijk beloop en/of risico op terugkeer van ziekte in laag- en hoog-risico. Deze indeling heeft als doel om te ondersteunen bij het maken van een beleidsafweging (wel/niet behandelen en welke behandelopties) en om een adequate excisiemarge te bepalen bij (conventionele) chirurgische excisie. De risicoschatting is gebaseerd op histopathologische kenmerken, klinische presentatie en de patiëntkarakteristieken. De criteria ten aanzien van het laag-risico/hoog-risico BCC worden toegelicht in tabel 1 'Criteria voor laag- en hoog-risico BCC'. Deze tabel is gebaseerd op de risicofactoren die benoemd worden in de Britse richtlijn. De volgende risicofactoren werden uit de tabel verwijderd omdat de werkgroep twijfelde aan de prognostische waarde en er geen onderbouwende literatuur voor werd gevonden: gebruik immuun suppressie, invasiediepte > 6 mm en specifieke T stadia (T2, T3 en T4a/b)

Tabel Criteria voor laag- en hoog-risico BCC

Klinische criteria	Laag-risico	Hoog-risico*
Locatie ¹ en diameter	L-zone ² ≤20 mm (maximum diameter) M-zone ³ ≤10 mm	L-zone ² >20 mm (maximale klinische diameter) M-zone ³ >10 mm (maximale klinische diameter) H-zone ⁴
Begrenzing	Matig of scherp begrensd	Onscherp begrensd
Primair of lokaal recidief	Primair	Recidief/residu
Locatie eerder blootgesteld aan radiotherapie	Nee	Ja
Histopathologische criteria		
Groeipatroon	Nodulair of superficieel	Infiltratief/sprieterig of micronodulair
Basosquameus carcinoom	Afwezig	Aanwezig
Invasie niveau	Dermis/subcutis	Voorbij subcutis
Perineurale invasie	Afwezig	Aanwezig
(Lymf)angioinvasie	Afwezig	Aanwezig

1. Naast de H-zone, zijn de L (low-risk) en M (medium-risk) zone in combinatie met de maximale tumordiameter overgenomen uit de Britse en Amerikaanse richtlijn (grotendeels gebaseerd op expert opinie). De werkgroep is van mening dat grotere tumoren een andere benadering behoeven dan kleinere tumoren en heeft derhalve gekozen om deze indeling over te nemen.

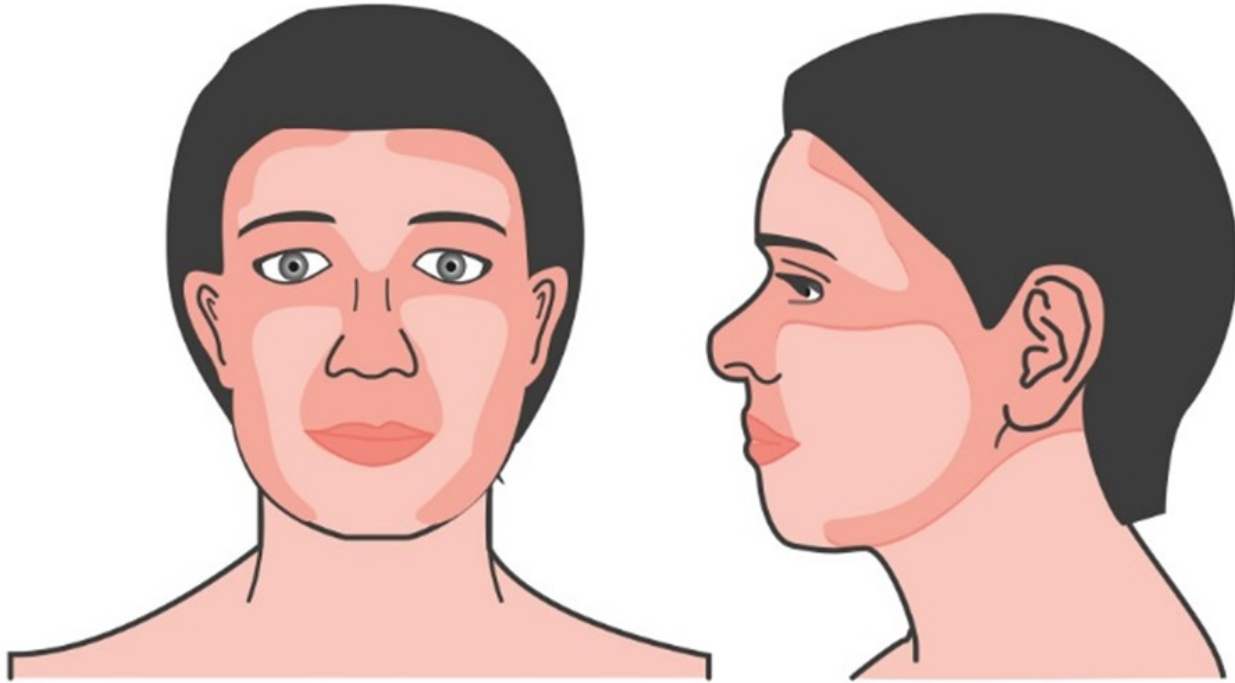
2. L-zone= romp en extremiteiten, met uitzondering van handen, nagels, genitaliën, enkels en voeten

3. M-zone= wangen, voorhoofd, scalp, nek, pretibiaal, handen, nagels, genitaliën, enkels en voeten

4. H-zone= zie figuur 'De H-zone' voor de H-zone van het gelaat.

Figuur De H-zone

Met toestemming overgenomen uit de NHG-Standaard verdachte huidafwijkingen (2017)



Lokaal gevorderd en/of gemetastaseerd BCC

Naast een gewoon hoog-risico BCC wordt er ook een lokaal gevorderd BCC gedefinieerd. Er wordt gesproken van een lokaal gevorderd BCC (laBCC), ook wel beschreven als 'locally advanced basal cell carcinoma', bij gevorderde ziekte. Deze term is ontstaan met de komst van (nieuwe) systemische therapieën. Er is geen wereldwijde consensus over de definitie van deze term. Lokaal gevorderd BCC impliceert over het algemeen dat er sprake is van een patiënt met een BCC met lokaal gevorderde destructie van het omliggende weefsel, waarbij genezing middels chirurgie en/of radiotherapie niet haalbaar wordt geacht. Vaststelling van de haalbaarheid van chirurgie en/ of radiotherapie vindt plaats in een multidisciplinair overleg met dermatoloog, oncologisch (hoofd-hals) chirurg, plastisch/reconstructief chirurg, radiotherapeut, radioloog/nucleair-geneeskundige, patholoog en medisch oncoloog. Gemetastaseerd BCC verwijst naar ziekte met één of meerdere metastasen (mBCC). In de literatuur wordt ook wel gesproken over 'advanced basal cell carcinoma' of 'metastatic basal cell carcinoma' (NCCN Guidelines Version 2.2022 Basal Cell Skin Cancer, Peris 2019, Amici 2015).

Onderbouwing

Achtergrond

Op basis van de huidige literatuur, de bestaande (internationale) richtlijnen en dagelijkse praktijkervaring zijn er verschillende manieren om BCC's te classificeren. Dit kan mede variëren afhankelijk van het doel van de classificatie (bijvoorbeeld de inschatting van het natuurlijk beloop, de therapieselectie of de kans op recidief na behandeling). Naast klinische en histopathologische tumorkarakteristieken, dienen patiëntkarakteristieken in ogenschouw genomen te worden.

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op reeds bestaande richtlijnen, ondersteunende artikelen en op basis van expert opinion.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 03-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Basal Cell Skin Cancer Version 2.2022 - March 24, 2022
- 2 - British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021
- 3 - Peris, K., Fargnoli, M. C., Kaufmann, R., Arenberger, P., Bastholt, L., Seguin, N. B., Bataille, V., Brochez, L., Del Marmol, V., Dummer, R., Forsea, A. M., Gaudy-Marqueste, C., Harwood, C. A., Hauschild, A., Höller, C., Kandolf, L., Kellerners-Smeets, N. W. J., Lallas, A., Leiter, U., Malvehy, J., ... EADO"A, EDF"B, ESTRO"C, UEMS"D and EADV"E (2023). European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 192, 113254. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113254>
- 5 - Amici, J. M., Battistella, M., Beylot-Barry, M., Chatellier, A., Dalac-Ra, S., Dreno, B., Falandry, C., Froget, N., Giacchero, D., Grob, J. J., Guerreschir, P., Leccia, M. T., Malard, O., Mortier, L., Routier, E., Stefan, A., Stefan, D., Stoeber, P. E., & Basset-Seguin, N. (2015). Defining and recognising locally advanced basal cell carcinoma. European journal of dermatology : EJD, 25(6), 586-594. <https://doi.org/10.1684/ejd.2015.2641>
- 6 - Afbeelding H-zone, NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen, 2017. Beschikbaar via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/verdachte-huidafwijkingen>

Basaalcelcarcinoom - Conventionele chirurgische excisie

Onder conventionele excisie wordt verstaan: excisie met vooraf bepaalde marges en routine-pathologie, waarbij zowel centrale doorsnijdingen als de puntjes van de excisie worden beoordeeld. Dit in tegenstelling tot micrografische chirurgie volgens Mohs waarbij peroperatief door middel van horizontale vriescoupes de snijranden, zijsnijvlakken en bodem volledig beoordeeld worden. De excisiemarge hangt samen met de waarschijnlijkheid van subklinische uitbreiding van de tumor per continuïtatem. Gestreefd wordt naar radicaliteit. In principe is een niet-radicale excisie een indicatie voor reëxcisie tot radicaliteit bereikt is.

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

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

Hierbij zal tevens onderscheid worden gemaakt naar type BCC (superficieel, nodulair, sprieterig en micronodulair), lokalisatie en tumorgrootte.

Ook zal er een advies worden geformuleerd over de te handhaven marges. Hierbij wordt onderscheid gemaakt naar type BCC (superficieel, nodulair, sprieterig en micronodulair) en hoog- versus laag-risico lokalisaties (zie algemene inleiding).

Wetenschappelijke onderbouwing

Effectiviteit en cosmetisch resultaat

Als primaire uitkomstmaat bij onze search werd naar de effectiviteit van conventionele excisie gekeken, uitgedrukt in radicaliteit en recidiefpercentage. Als secundaire uitkomsten maten werd naar cosmetisch resultaat, functionaliteit en kosten gekeken.

Onze search resulteerde in 7 RCTs en 2 prospectieve studies met een follow-up van 1 tot 10 jaar. Hierbij werd CE van primaire overwegend laag risico BCC's vergeleken met alternatieve behandelingen als Imiquimod, ALA-PDT, MAL-PDT, curettage en coagulatie en MMC. In één studie werden hoog risico BCC's in het gelaat geïnccludeerd en werd CE vergeleken met MMC. In een deel van deze studies werd naast de recidiefkans ook het cosmetische resultaat beschreven.

Marges

Onze search resulteerde in geen enkele RCT of prospectieve studie waarbij verschillende marges werden onderzocht en werden gerelateerd aan radicaliteitspercentages.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 25-07-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de

Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bath-Hextall F(1), Ozolins M(2), Armstrong SJ(3), Colver GB(4), Perkins W(5), Miller PS(6), Williams HC(7); Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):96-105.
- 2 - Roozeboom MH(1), Aardoom MA, Nelemans PJ, Thissen MR, Kelleners-Smeets NW, Kuijpers DI, Mosterd K. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Aug;69(2):280-7
- 3 - Cosgarea R(1), Susan M, Crisan M, Senila S. Photodynamic therapy using topical 5-aminolaevulinic acid vs. surgery for basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Aug;27(8):980-4.
- 4 - Chren MM(1), Torres JS, Stuart SE, Bertenthal D, Labrador RJ, Boscardin WJ. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: a prospective cohort study. *Arch Dermatol.* 2011 May;147(5):540-6.
- 5 - Mosterd K(a), Thissen MR, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Janssen RL, Broekhof KG, Neumann HA, Steijlen PM, Kuijpers DI. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(4):864-70.
- 6 - Mosterd K (b), Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Steijlen PM, Vermeulen A, Neumann H, Kelleners-Smeets NW. 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 Dec;9(12):1149-56.
- 7 - Szeimies RM(1), Ibbotson S, Murrell DF, Rubel D, Frambach Y, de Berker D, Dummer R, Kerrouche N, Villemagne H; Excilight Study Group. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Nov;22(11):1302-11.
- 8 - Kuijpers DI(1), Thissen MR, Berretty PJ, Ideler FH, Nelemans PJ, Neumann MH. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2007 May;33(5):579-87.
- 9 - Rhodes LE(1), de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, Wong GA, Grob JJ, Varma S, Wolf P. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* 2004 Jan;140(1):17-23.
- 10 - Rhodes LE1, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, Wong GA, Richard MA, Anstey A, Wolf P. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2007 Sep;143(9):1131-6.
- 11 - van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, Steijlen PM, Neumann HA, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer.* 2014 Nov;50(17):3011-20

Basaalcelcarcinoom - Excisie van primair BCC

Uitgangsvraag

Conventionele chirurgische excisie: Excisie van primair Basaalcelcarcinoom (BCC).

Aanbeveling

Er zijn voor deze submodule geen aanbevelingen opgesteld.

Onderbouwing

Achtergrond

Na een chirurgische excisie kan het excisiepreparaat histopathologisch worden beoordeeld op aanwezigheid van tumor in diepe en perifere snijvlakken. [Breuninger 1991 (1), Wolf 1987 (2)] De chirurgische excisiemarge moet samenhangen met de waarschijnlijkheid van subklinische uitbreiding van de tumor per continuïtat. 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-radicale excisie 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.

Samenvatting literatuur

Radicaliteit en recidiefpercentage

In de gevonden studies bij onze search naar effectiviteit van CE bij een primair BCC werden de volgende recidiefkansen gevonden voor een primair radicaal geëxcideerd BCC.

In de gerandomiseerde vergelijkende studie van Bath-Hextall et.al.(2014) werd de behandeling van histologisch bevestigde primaire superficiële (n=257) en nodulaire BCC's (n=244) met imiquimod crème versus CE vergeleken. Patiënten werden gerandomiseerd in imiquimod crème, eenmaal daags gedurende 6 weken (sBCC), imiquimod crème eenmaal daags gedurende 12 weken (nBCC) of excisie met een marge van 4mm. Na 3 jaar follow-up was het klinisch behandelingsucces hoger bij tumoren behandeld met CE dan imiquimod crème, zowel in sBCC's (98,0% versus 85,1%) als in nBCC's (98,9% versus 81,8%).

Roozenboom et al. (2013) onderzochten prospectief histologisch bevestigde primaire nodulaire BCC's. Gefractioneerd ALA-PDT werd vergeleken met CE (n= 171; 83 PDT, 88 excisie). Na 5 jaar follow up werd een cumulatieve recidiefkans gevonden van 2,3% in de excisiegroep en 30,7% in de ALA-PDT groep.

Cosgarea et.al.(2012) beschrijven een prospectief vergelijkende studie waarbij histologisch bevestigde oppervlakkige en nodulaire BCC's (n=78 patiënten) werden behandeld met ALA-PDT (48 BCC's in 32 patiënten), twee sessies met een tussentijd van een week, of met CE (46 BCC's in 40 patiënten). Na 12 maanden werden in beide groepen 2 recidieven gevonden. De gemiddelde follow up was 25 maanden (16-34 maanden), waarbij een recidiefpercentage gevonden werd van 4,2% in de ALA-PDT groep versus 4,3% in de CE groep.

Chren et.al.(2011) verrichtten een grote cohort studie (443 tumoren) naar CE, MMC en curettage en elektrodissectie, met een lange (mediaan 6 jaar) en complete (99%) follow-up. De groepen waren niet vergelijkbaar (er waren minder hoofd-hals tumoren in de curettage en elektrodissectie groep en meer tumoren in de H-zone in de MMC groep) en vooraf opgestelde criteria voor een behandeling ontbraken (onder andere de klinische marge bij CE).

Er werd geen apart recidiefpercentage voor het BCC berekend in deze studie, echter uit de getallen viel af te leiden dat 9/148 (6,1%) BCC's recidiveerden. Voor MMC en curettage en elektrodissectie waren de recidiefpercentages lager (3,1% en 1,8% respectievelijk).

Szeimies et.al.(2008) beschrijven een multicentre open vergelijkende studie waarbij MAL-PDT, twee sessies met een week tussentijd en eventueel herhaalt na 3 maanden (n=196 patiënten, met gemiddeld 1,4 BCC per patiënt) werd vergeleken met CE.

Na 12 maanden werd er geen recidief gevonden in de excisie groep, in de PDT groep recidiveerden 11/118 (9,3%) BCC's. In deze studie werden histologisch bevestigde BCC's met een grootte van 8-20 mm geïnculdeerd en BCC's centraal in het gezicht geëxcludeerd.

Mosterd et.al.(2008,b) hebben een prospectief vergelijkende studie verricht bij primaire (n=408) en recidief BCC's (n=204) waarbij CE vergeleken werd met MMC. Van de 397 primaire BCC's werden 127 BCC's lost in follow up na 5 jaar, 7 recidieven werden gevonden in de CE groep vs 4 recidieven in de MMC groep (4,1% vs 2,5%). Deze studiegroep werd gevolgd tot meer dan 10 jaar na behandeling (van Loo et.al. 2014). Er waren op dat moment nog slechts 35,5% van de tumoren in de primaire BCC groep in follow-up. Het verschil in recidiefpercentages was groter geworden in de groep van de primaire BCC's: 12,2% na CE versus 4,4% na MMC ($p = 0.100$). Meer dan de helft van het aantal recidieven na behandeling van de primaire BCC's werd gevonden in de periode tussen 5 en 10 jaar follow-up.

Kuipers et.al.(2008) beschrijven een vergelijkende studie naar curettage en coagulatie versus CE bij oppervlakkige en nodulaire BCC's. Na 5 jaar werd een recidief percentage van 17,6% versus 8,2% gevonden (de overall 5-jaars recidief kans was 19,6% voor curettage en coagulatie en 8,4% voor CE ($p = 0.10$)).

Rhodes et.al.(2004) hebben een vergelijkende studie uitgevoerd (n=101 patiënten) waarbij histologisch bevestigde nodulaire BCC's werden behandeld met MAL-PDT, twee sessies met een week tussentijd, of met CE. Na 12 maanden werd een complete respons gevonden van 96% in de CE groep versus 83% in de MAL-PDT groep. Deze studiegroep werd 5 jaar gevolgd (Rhodes 2007). Na 5 jaar werd een histologisch bevestigd recidief gevonden in 14% van de MAL PDT groep versus 4% na CE.

Cosmetische uitkomst

In een vijftal RCT's werd de cosmetische uitkomst beoordeeld.

In de eerder genoemde studie van Bath-Hextall et.al.(2014) werd door dermatologen een goed tot excellent cosmetisch resultaat gevonden na 3 jaar van 32,6% van de sBCC en 38,8% nBCC

Cosgarea et.al.(2012) beschrijven een goed tot excellent cosmetisch resultaat op basis van beoordeling door dermatologen in 86,9% en 84,8% op basis van beoordeling door patiënten.

In de studie van Szeimies et.al.(2008) werd na 1 jaar het cosmetisch resultaat als goed beoordeeld door de onderzoeker in 59,8% en door de patiënten in 82,6%.

Rhodes et.al. (2007) beschrijven een goed tot excellent cosmetisch resultaat na 5 jaar op basis van beoordeling door onderzoekers in 54%.

In de studie van Rhodes et.al.(2004) werd het cosmetisch resultaat, na 1 jaar beoordeeld door onderzoeker goed gevonden in 38,5% en 84% van de patiënten vonden het goed.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 25-07-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bath-Hextall F(1), Ozolins M(2), Armstrong SJ(3), Colver GB(4), Perkins W(5), Miller PS(6), Williams HC(7); Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; Jan;15(1):96-105.
- 2 - Roozeboom MH(1), Aardoom MA, Nelemans PJ, Thissen MR, Kelleners-Smeets NW, Kuijpers DI, Mosterd K. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69(2):280-7
- 3 - Cosgarea R(1), Susan M, Crisan M, Senila S. Photodynamic therapy using topical 5-aminolaevulinic acid vs. surgery for basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(8):980-4.
- 4 - Chren MM(1), Torres JS, Stuart SE, Bertenthal D, Labrador RJ, Boscardin WJ. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: a prospective cohort study. *Arch Dermatol.* 2011;147(5):540-6.
- 5 - Mosterd K(a), Thissen MR, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Janssen RL, Broekhof KG, Neumann HA, Steijlen PM, Kuijpers DI. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008; 159(4):864-70.
- 6 - Mosterd K (b), Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Steijlen PM, Vermeulen A, Neumann H, Kelleners-Smeets NW. 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(12):1149-56.
- 7 - Szeimies RM(1), Ibbotson S, Murrell DF, Rubel D, Frambach Y, de Berker D, Dummer R, Kerrouche N, Villemagne H; Excilight Study Group. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(11):1302-11.
- 8 - Kuijpers DI(1), Thissen MR, Berretty PJ, Ideler FH, Nelemans PJ, Neumann MH. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2007; 33(5):579-87.
- 9 - Rhodes LE(1), de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, Wong GA, Grob JJ, Varma S, Wolf P. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* 2004; 140(1):17-23.
- 10 - Rhodes LE1, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, Wong GA, Richard MA, Anstey A, Wolf P. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2007; 143(9):1131-6.

11 - van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, Steijlen PM, Neumann HA, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. Eur J Cancer. 2014; (17):3011-20

Basaalcelcarcinoom - Irradicaal verwijderd BCC

Uitgangsvraag

Conventionele chirurgische excisie: Irradicaal verwijderd Basaalcelcarcinoom (BCC).

Aanbeveling

Er zijn voor deze submodule geen aanbevelingen opgesteld.

Onderbouwing

Achtergrond

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 laag risico primaire tumor met mogelijke positieve perifere snijranden. In het algemeen lijkt het juist om re excisie te verrichten. [Bieleley 1992 (1), Berlin 2002 (2), De Silva 1985 (3), Richmond 1987 (4), Hauben 1982 (5), Koplin 1980 (6)]

Samenvatting literatuur

Radicaliteit en recidiepercentage

In de 8 geïncludeerde studies is deze onderzoeksvraag niet beantwoord.

Cosmetische uitkomst

In de 8 geïncludeerde studies is deze onderzoeksvraag niet beantwoord.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 25-07-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bieleley HC, Kirsner RS, Reyes BA, Garland LD. The use of Mohs micrographic surgery for determination of residual tumor in incompletely excised basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1992 May;26(5 Pt 1):754-6. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1583176>
- 2 - Berlin J, Katz KH, Helm KF, Maloney ME. The significance of tumor persistence after incomplete excision of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2002 Apr;46(4):549-53. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11907506>
- 3 - De Silva SP, Dellon AL. Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: results of a five-year prospective study. J Surg Oncol 1985 Jan;28(1):72-4. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3968892>
- 4 - Richmond JD, Davie RM. The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. Br J Plast Surg 1987 Jan;40(1):63-7. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3814899>
- 5 - Hauben DJ, Zirkin H, Mahler D, Sacks M. The biologic behavior of basal cell carcinoma: Part I. Plast Reconstr Surg 1982 Jan;69 (1):103-9. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7053497>

- 6 - Koplin L, Zarem HA. Recurrent basal cell carcinoma. A review concerning the incidence, behavior, and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. *Plast Reconstr Surg* 1980 May;65(5):656-64. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7367506>
- 7 - Sarma DP, Griffing CC, Weilbaecher TG. Observations on the inadequately excised basal cell carcinomas. *J Surg Oncol* 1984 Feb;25(2):79-80. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6694405>
- 8 - Gooding CA, White G, Yatsushashi M. Significance of marginal extension in excised basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1965 Oct 21;273(17):923-4. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5832875>
- 9 - Liu FF, Maki E, Warde P, Payne D, Fitzpatrick P. A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 Mar;20(3):423-8. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1899855>

Basaalcelcarcinoom - Excisie van recidief BCC

Uitgangsvraag

Welke marges dienen aangehouden te worden bij conventionele chirurgische excisie van recidief BCC?

Aanbeveling

De mening van de werkgroep is dat bij conventionele chirurgische excisie een klinische marge van 3 mm bij een BCC ≤ 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.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 1	Chirurgische excisie is een effectieve behandeling voor BCC (recidiefpercentage 4-10% voor primair BCC en 17% voor recidief BCC in vijf jaar). B Rowe 1989 (a 5),b 1), Avril 1997 6), Rhodes 2007 7)
Niveau 4	Uit de literatuur zijn geen eenduidige conclusies te trekken over de benodigde marges van de excisie.

Samenvatting literatuur

Radicaliteit en recidiefpercentage

Er is 1 RCT waarbij CE werd vergeleken met MMC bij recidief BCC's in het gelaat. In deze studie van Mosterd et.al.(2008) werden 202 recidief BCC's geïnccludeerd. Hiervan waren 56 BCC's lost in follow up. Er werden 10 recidieven gevonden in de CE groep en 2 in de MMC groep (12,1%vs 2,4%). Deze studiegroep werd gevolgd tot meer dan 10 jaar na behandeling [van Loo 2014]. Er waren op dat moment nog slechts 38,6% van de tumoren in de recidief BCC groep in follow-up. Het verschil in recidiefpercentages was ongeveer gelijk: 13,5% na CE versus 3,9% na MMC (p = 0.023).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 25-07-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- [1](#) - Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1989 Apr;15(4):424-31.[b] # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2925988>
- [2](#) - Marchac D, Papadopoulos O, Duport G. Curative and aesthetic results of surgical treatment of 138 basal-cell carcinomas. J Dermatol Surg Oncol 1982 May;8(5):379-87. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7096764>

- 3 - Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1991 Jul;17(7):574-8. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1860987>
- 4 - Wagner RF, Jr., Cattel WI. Multifocal recurrent basal cell carcinoma following primary tumor treatment by electrodesiccation and curettage. J Am Acad Dermatol 1987 Dec;17(6):1047-9. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3429717>
- 5 - Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. J Dermatol Surg Oncol 1989 Mar;15(3):315-28. [a] # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2646336>
- 6 - 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(1):100-6. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218740>
- 7 - Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. Arch Dermatol 2007 Sep;143 (9):1131-6. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875873>

Basaalcelcarcinoom - Klinische marges BCC

Uitgangsvraag

Conventionele chirurgische excisie: Klinische marges Basaalcelcarcinoom (BCC).

Aanbeveling

De werkgroep adviseert bij CE een klinische marge van 3-4 mm aan te houden bij een laag risico superficieel of laag risico nodulair BCC.

Bij een hoog risico BCC (zie tabel 2 in de inleiding) wordt een minimale klinische marge van 5 mm aanbevolen.

Overwegingen

Bij afwezigheid van histologisch bevestigde radicaliteit, is het niet wenselijk om wondsluiting te verkrijgen met een huidtranspositie. Bij verschuiving van huid is immers niet meer te achterhalen waar het irradicale deel is en de reconstructie zal veelal opgeofferd moeten worden bij een reëxcisie.

Een CE is in het algemeen een snelle en effectieve behandeling met een laag risico op complicaties.

In de literatuur zijn geen studies te vinden die een advies geven over een histologisch vrije marge. Over het algemeen wordt aangenomen dat er geen histologische vrije marge noodzakelijk is. De werkgroep is van mening dat bij een agressief groeiend BCC met een histologische marge <1 mm, overleg plaats dient te vinden met de patholoog over de kans op daadwerkelijke radicaliteit. In een beslissing over de radicaliteit moet ook rekening gehouden worden met andere tumor- en patientkenmerken.

Onderbouwing

Achtergrond

Over de excisiemarges van de snijvlakken bestaat geen gedegen literatuur op het niveau van level 1 of 2. In de gevonden studies bij onze search naar effectiviteit van CE bij een primair BCC werden de volgende marges gehanteerd:

Tabel 1

Studie	Marges	Radicaliteitspercentages	Recidiefpercentages
Bath-Hextall (2014)	4mm voor sBCC en nBCC op laagrisico lokalisaties	n.b.*	2.0%
Roozeboom (2013)	3mm voor nBCC	97,7%	2,3%
Cosgarea (2012)	3 mm voor sBCC en nBCC	n.b.	sBCC en nBCC 4,3%
Szemies (2011)	3 mm voor sBCC (geëxcludeerd neus, nasolabiaal, orbitaal), tumorgrootte 8-20mm	93,6%	0%
Mosterd (2008, a)	3 mm bij nBCC (tumorgrootte max 20mm, 51% gelaat)	97,7%	2.3%
Mosterd (2008, b)	3 mm (primair hoog-risico BCC's en recidief BCC in het gelaat)	primair BCC 82% recidief BCC 70%	Primair BCC 4,1% Recidief BCC 12,1%
Kuijpers (2007)	3 mm sBCC en nBCC (tumorgrootte max 20mm, hoofd-hals)	93,9%	8.4%
Rhodes (2004):	5mm nBCC	n.b.	4.0%
Rhodes (2007)	5mm nBCC	96%	4,0%
van Loo 2014	3 mm (primair BCC en recidief BCC)	n.b	Primair BCC 12,2% Recidief BCC 13,5%

*n.b. Niet beschreven

In de Europese richtlijn (EDF guidelines 2012) wordt onderscheid gemaakt in laag, intermediair en hoog risico BCC. Laag risico BCC is een primair superficieel en nodulair BCC; BCC < 1 cm in een intermediair risicogebied (voorhoofd, wang, kin, schedel en nek); BCC < 2cm in een laag risico gebied (romp en ledematen). Intermediair risico is een superficieel recidief BCC; BCC < 1 cm in een hoog risico gebied (neus, perio-oraal, peri-oculair en oor); BCC > 1 cm in een intermediair risicogebied; BCC > 2cm in een laag risicogebied. Hoog risico BCC is een klinisch slecht afgrensbbaar BCC; histologisch agressief BCC; een recidief BCC(niet superficieel); een nodulair BCC > 1 cm in hoog risico gebied.

Tabel 2: Marges uit de Europese Richtlijn

Soort BCC	Marges
Laag risico BCC	Excisie met marge van 3-4 mm
Intermediair risico BCC	Excisie met marge van > 4 mm
Hoog risico BCC	Excisie met marge van 5-10 mm

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 2	CE is een effectieve behandeling voor een primair BCC (recidiefpercentage varieert na 3 jaar tot 10 jaar van 2-17%). <i>B Bath-Hextall 2014, van Loo 2014, Roozeboom 2013, Chren 2011, Mosterd 2008, Kuijpers 2008, Rhodes 2007</i>
Niveau 2	CE is in de meeste studies effectiever dan PDT op basis van lagere recidiefpercentages na een follow up periode van 1-5 jaar; recidiefpercentage na CE varieert van 0-4,3% en na PDT van 4,2-30,7% <i>B Roozeboom 2013, Cosgarea 2012, Mosterd (a) 2008, Szeimies 2011, Rhodes 2007, Rhodes 2004</i>
Niveau 2	<i>Radicaliteitspercentages na CE met een klinische marge van 3-4 mm van een laag-risico BCC variëren van 93,6%-97,7%.</i> <i>B Roozeboom 2013, Mosterd (a) 2008, Szeimies 2008, Rhodes 2007, Rhodes 2004</i>
Niveau 2	Goede tot excellente cosmetische resultaten na CE van een primair BCC worden verkregen in 32,6 % - 87 % beoordeeld door dermatologen. De beoordeling door patiënten in dezelfde studies varieerde van 82,6-84,8% <i>B Bath-hextall 2014, Cosgarea 2012, Szeimies 2008, Rhodes 2007, Rhodes 2004</i>
Niveau 3	CE is effectiever dan imiquimod crème (doseringsschema 1 dd gedurende 6 weken voor een sBCC en 1 dd gedurende 12 weken voor een nBCC) na 3 jaar follow-up voor de behandeling van zowel sBCC als nBCC (sBCC: cumulatief behandelingsucces 98,0% bij CE versus 85,1% bij imiquimod crème; nBCC: cumulatief behandelingsucces 98,9% bij CE versus 81,8% bij imiquimod crème). <i>B Bath-Hextall 2014</i>
Niveau 3	Bij CE van een hoog risico primair BCC in het gelaat met een klinische marge van 3 mm blijkt 18% irradicaal verwijderd. Bij excisie met een klinische marge van 3 mm van een recidief BCC in het gelaat blijkt 30% irradicaal. <i>B Mosterd (b) 2008</i>

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 25-07-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1989 Apr;15(4):424-31.[b] # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2925988>
- 2 - Marchac D, Papadopoulos O, Duport G. Curative and aesthetic results of surgical treatment of 138 basal-cell carcinomas. J Dermatol Surg Oncol 1982 May;8(5):379-87. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7096764>
- 3 - Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1991 Jul;17(7):574-8. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1860987>
- 4 - Wagner RF, Jr., Cottel WI. Multifocal recurrent basal cell carcinoma following primary tumor treatment by electrodesiccation and curettage. J Am Acad Dermatol 1987 Dec;17(6):1047-9. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3429717>
- 5 - Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. J Dermatol Surg Oncol 1989 Mar;15(3):315-28. [a] # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2646336>
- 6 - 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(1):100-6. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218740>
- 7 - Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. Arch Dermatol 2007 Sep;143 (9):1131-6. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875873>

Basaalcelcarcinoom - Mohs' micrografische chirurgie

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit (radicaliteit en kans op recidief) van Mohs micrografische chirurgie bij een BCC?

Aanbeveling

MMC is een effectieve behandeling voor het primair en het recidief BCC. Vanwege de arbeidsintensiviteit en de kosten dient MMC gereserveerd te worden voor hoog-risico BCC's in het gelaat of voor BCC's in lastig te reconstrueren esthetische subunits. De werkgroep is van mening dat voor indicaties genoemd in tabel 1 MMC overwogen moet worden.

Tabel 1

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

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

Overwegingen

In de RCT van Smeets et.al.(2004) wordt in de gehele groep geen verschil tussen CE en MMC in defectgrootte gezien. Echter, indien er sprake is van een initiële irradicale excisie is het defect na een tweede CE significant groter (en het cosmetisch resultaat slechter) dan na MMC met meerdere rondes. In de studie van Muller et.al.(2009) worden 30 kleine (<1 cm) nodulaire primaire BCC's behandeld met MMC versus CE met 4 mm marge. De mediane defect grootte na MMC was kleiner dan na CE ($p<0.001$).

De kosten van MMC zijn hoger vergeleken met andere behandelingen. [Essers 2006, Wilson 2012, Rogers 2009]. Dit verschil wordt met name veroorzaakt door de hogere personele kosten als gevolg van de langere duur van de ingreep. Uit een kosten-effectiviteits berekening van Mosterd et.al. blijkt na een follow-up van 5 jaar dat MMC kosteneffectief is in de behandeling van het recidief BCC in het gelaat. [Mosterd 2008]

Voor het peroperatieve radicaliteitsonderzoek van dermato-oncologische preparaten is "whole excision analysis" een voorwaarde. Mohs chirurgie is de enige, wereldwijd op een zelfde manier, gestandaardiseerde vriescoupe techniek. Het is een combinatie van 'piece meal excision' (minimale excisie) en vriescoupe PA techniek. Door de piece meal excisie is de vriescoupe PA bewerking technisch eenvoudig. Nadelig is dat de Mohs techniek vaak gepaard gaat met een lange doorlooptijd. Er zijn verschillende publicaties over andere vriescoupe technieken bij BCC met verschillende manieren van controle. Over het algemeen betreft het in die gevallen controle met de bread loaf techniek, Dit is een techniek die wel uitgebreid beschreven is voor de

parafine gecontroleerde coupes, maar niet voor de vriescoupe methode. Het voordeel ligt in de snelheid van de analyse vanwege de sprongsgewijze analyse elke 1-3 um. Het nadeel is derhalve ook het verlies aan informatie over de pathologie tussen deze slides. Er zijn echter publicaties van een op Mohs chirurgie gelijkende techniek welke onder de naam en-face frozen sections valt [Smith-Zagone 2005, Bentkover 2002, Gayre 2009]. Door het ontbreken van standaardisatie voor deze techniek en het ontbreken van prospectieve studies welke deze vorm van vriescoupe analyse vergelijkt met andere technieken of Mohs chirurgie is er geen uitspraak te doen over de meerwaarde hiervan ten opzichte van Mohs chirurgie. Het zou in een centrum waar geen Mohs chirurgie aanwezig is, een alternatief kunnen zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

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. Met de peroperatief verkregen vriescoupes wordt bijna 100% van het snijvlak histologisch onderzocht, waarbij volledige radicaliteit nagestreefd wordt. Hiermee kan krap worden geopereerd en direct aansluitend een reconstructie plaatsvinden. Er bestaat een specifieke opleiding voor Mohs micrografische chirurgie en er is een leidraad opgesteld waar dermatologen met aantekening Mohs micrografische chirurgie aan dienen te voldoen (zie leidraad Mohs micrografisch chirurgie, NVDV; <https://nvdv.nl/patienten/dermatologie/behandelingen/mohschirurgie>

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 2	MMC is een effectieve behandeling van primair hoog risico BCC's (recidiefpercentage 1,4-3,1 % in vijf jaar) en voor recidief BCC in het gelaat (recidiefpercentage 2,4-4,0% in vijf jaar). <i>B</i> <i>Mosterd 2008, Leibovitch 2005, Chren 2011</i>
Niveau 3	Tien jaar na de behandeling van hoog risico BCC's in het gelaat met MMC komen er minder recidieven voor na MMC vergeleken met behandeling met CE (4,4% vs 12,2% primair BCC en 3,9% vs 13,5% recidief BCC). <i>B</i> <i>van Loo 2014</i>

Samenvatting literatuur

Effectiviteit en cosmetisch resultaat

Als primaire uitkomstmaat bij onze search werd naar de effectiviteit van MMC gekeken, uitgedrukt in radicaliteit en recidiefpercentage. Als secundaire uitkomstmaten werd er naar cosmetisch resultaat en kosten gekeken.

Er zijn twee Cochrane reviews beschikbaar (2007 en 2014). In de review van Narayanan et.al. (2014) wordt gekeken naar de behandeling van peri-oculaire BCC's. Er zijn geen RCTs die behandelingen vergelijken van peri-oculaire BCC's.

De Cochrane review van Bath-Hextall et.al. (2007) bespreekt de enige RCT naar MMC [Smeets 2004] die op dat moment voorhanden is.

Onze search resulteerde in 3 RCTs, die echter eenzelfde cohort patiënten in de tijd vervolgen met respectievelijk 1,5 en 2,5, 5 en 10 jaar follow-up, die de effectiviteit van MMC vergelijkt met conventionele excisie (CE) [Smeets 2004, Mosterd 2008, van Loo 2014].

Daarnaast zijn er 2 grote cohort studies uit de Verenigde Staten en Australië gevonden [Leibovitch 2005, Chren 2011].

Radicaliteit en recidiefpercentage

Er zijn 3 RCTs verricht met publicatie van respectievelijk 1.5 (recidief BCC) en 2.5 (primair BCC) jaars resultaten, 5 jaars resultaten en 10 jaars resultaten. [Smeets 2004, Mosterd 2008, van Loo 2014]

In deze studie werden 204 primaire BCC's in het gelaat met een minimale grootte van 1 cm en van een agressief type of gelokaliseerd in de H-zone geïnccludeerd. Daarnaast werden er 204 recidief BCC's in het gelaat geëxcideerd. Na 5 jaar met nog 68% van de tumoren in follow-up werden er 7 (4.1%) recidieven gevonden na CE versus 4 (2.5%) na MMC ($p=0.397$). In de groep van de recidief BCC's werden, met nog 72% in follow-up, 10 (12.1%) recidieven gevonden na CE versus 2 (2.4%) na MMC ($p=0.015$).

Deze studiegroep werd gevolgd tot meer dan 10 jaar na behandeling. Er waren op dat moment nog slechts 35.5% van de tumoren in de primaire BCC groep in follow-up en 38.6% in de recidief groep. Het verschil in recidiefpercentages was groter geworden in de groep van de primaire BCC's: 12.2% na CE versus 4.4% na MMC ($p = 0.100$). Meer dan de helft van het aantal recidieven na behandeling van de primaire BCC's werd gevonden in de periode tussen 5 en 10 jaar follow-up. In de recidiefgroep bleef het verschil ongeveer gelijk: 13.5% na CE versus 3.9% na MMC ($p = 0.023$).

Leibovitch et.al. (2005) verrichtten een prospectieve, multicenter cohort studie van BCC's behandeld met MMC van in totaal 11.127 BCC's. Voor het berekenen van hun 5 jaars recidiefpercentage gebruikten ze alleen de tumoren die een 5 jaars follow-up hebben bereikt ($n= 3.370$).

Er waren 1886 patiënten (56%) met een primair BCC en 1.484 patiënten (44%) met een recidief BCC. Van de 1886 primaire BCC's kregen 26 tumoren (1.4%) een recidief en 60 (4.0%) van de 1484 recidief tumoren kregen een recidief.

Chren et. al. (2011) publiceerden een grote cohort studie (443 tumoren) naar conventionele excisie (CE), Mohs micrografische chirurgie (MMC) en curettage & elektrodissectie (C&E), met een lange (mediaan 6 jaar) en complete (99%) follow-up. De groepen zijn onderling niet vergelijkbaar (minder hoofd-hals tumoren in de C&E groep en meer tumoren in de H-zone in de MMC groep) en vooraf opgestelde criteria voor een behandeling ontbreken. Er wordt geen apart recidiefpercentage voor het BCC berekend in deze studie,

echter uit de getallen valt af te leiden dat 4/ 128 BCC's (3.1%) na MMC recidiveerden. Voor C&E was dit recidiefpercentage lager (1.8%) en voor CE hoger (6.1%). Recidieven na MMC traden gemiddeld 6 jaar na behandeling op.

Cosmetische uitkomst

Er is geen verschil in overall cosmetisch resultaat tussen MMC en CE [Smeets 2004].

Een prognostische factor voor het cosmetisch resultaat in deze studie was de defectgrootte. In deze studie werd zowel bij MMC als bij CE een beginmarge van 3 mm gebruikt.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 25-07-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1)
- 2 - Bentkover SH, Grande DM, Soto H, Kozlicak BA, Guillaume D, Girouard S. Excision of head and neck basal cell carcinoma with a rapid, cross-sectional, frozen-section technique. Arch Facial Plast Surg. 2002 Apr-Jun;4(2):114-9
- 3 - Chren MM, Torres JS, Stuart SE, Bertenthal D, Labrador RJ, Boscardin WJ. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: a prospective cohort study. Arch Dermatol. 2011 May;147(5):540-6
- 4 - Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, Smeets NW, Krekels GA, Prins MH, Neumann HA. Cost-effectiveness of Mohs Micrographic Surgery vs Surgical Excision for Basal Cell Carcinoma of the Face. Arch Dermatol. 2006 Feb;142(2):187-94
- 5 - Gayre GS, Hybarger CP, Mannor G, Meecham W, Delfanti JB, Mizono GS, Guerry TL, Chien JS, Sooy CD, Anooshian R, Simonds R, Pietila KA, Smith DW, Dayhoff DA, Engman E, Lacy J. Outcomes of excision of 1750 eyelid and periocular skin basal cell and squamous cell carcinomas by modified en face frozen section margin-controlled technique. Int Ophthalmol Clin. 2009 Fall;49(4):97-110
- 6 - Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. J Am Acad Dermatol. 2005 Sep;53(3):452-7
- 7 - van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, Steijlen PM, Neumann HA, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. Eur J Cancer. 2014 Nov;50(17):3011-20
- 8 - Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Steijlen PM, Vermeulen A, Neumann H, Kelleners-Smeets NW. 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 Dec;9(12):1149-56
- 9 - Muller FM, Dawe RS, Moseley H, Fleming CJ. Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. Dermatol Surg. 2009 Sep;35(9):1349-54
- 10 - Narayanan K, Hadid OH, Barnes EA. Mohs micrographic surgery versus surgical excision for periocular basal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 12;12
- 11 - Rogers HW, Coldiron BM. A relative value unit-based cost comparison of treatment modalities for nonmelanoma skin cancer: effect of the loss of the Mohs multiple surgery reduction exemption. J Am Acad Dermatol. 2009 Jul;61(1):96-103
- 12 - Smeets N, Krekels G, Ostertag J, Essers B, Dirksen C, Nieman F, Neumann M. Surgical excision versus Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face; a prospective randomized trial. Lancet 2004; 364: 1766-72
- 13 - Smith-Zagone MJ, Schwartz MR. Frozen section of skin specimens. Arch Pathol Lab Med. 2005 Dec;129(12):1536-43.
- 14 - Wilson LS, Pregoner M, Basu R, Bertenthal D, Torres J, Asgari M, Chren MM. Fee comparisons of treatments for

nonmelanoma skin cancer in a private practice academic setting. Dermatol Surg. 2012 Apr;38(4):570-84.

Basaalcelcarcinoom - Radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit (radicaliteit en kans op recidief) van radiotherapie bij een BCC?

Aanbeveling

Radiotherapie is een effectieve behandeling voor een BCC indien een chirurgische behandeling op bezwaren stuit.

Overwegingen

Toxiciteit van de behandeling

Acute toxiciteit

De acute toxiciteit van de behandeling bestaat uit erytheem, crustae, desquamatie en eventueel erosie.

Late toxiciteit

Late effecten kunnen bestaan uit huidatrofie, hypo/hyperpigmentatie, teleangiëctasieën, fibrose en zeer zelden necrose. Afhankelijk van het doelgebied kan ook slijmvlies schade of alopecia optreden.

Secundaire maligniteiten

Er is één artikel dat de kans op een tweede maligniteit in het bestralingsveld na radiotherapie van een BCC beschrijft [Landthaler 1995]. In deze retrospectieve studie wordt een percentage van 3,5% nieuwe epitheliale tumoren in het bestralingsveld genoemd na 10 jaar.

Praktische overwegingen

Een voordeel van radiotherapie is het behoud van contouren (bijvoorbeeld bij een tumor op het oor en de neusvleugel).

Indien er sprake is van een recidief in voorheen bestraald gebied dan is radiotherapie veelal niet meer mogelijk. Ook chirurgie in eerder bestraald gebied kan bemoeilijkt worden.

Voor een behandeling met radiotherapie dient een patiënt veelal 4 á 5 keer per week gedurende 2 tot 5 weken naar het instituut te komen.

Radiotherapie is een relatief dure behandeling [Rogers 2009].

Onderbouwing

Achtergrond

Voor de behandeling van huidtumoren wordt tegenwoordig vooral gebruik gemaakt van elektronen straling (4-20 MeV), orthovoltage röntgenstraling (80-250 kV), in mindere mate van interstitiële radiotherapie (brachytherapie) en zo nodig van fotonenstraling (4-10 MV) bij grotere en diep infiltrerende tumoren. Met de

moderne apparatuur kan in ieder aangegeven doelvolume een vrijwel homogene dosis afgegeven worden, terwijl het omgevende normale weefsel en het achterliggende weefsel gespaard blijven. Hierdoor is radiotherapie bij elke lokalisatie van de tumor toepasbaar, indien technisch mogelijk. Ook vormt onderliggend bot en / of kraakbeen geen contra-indicatie.

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 2	Radiotherapie is een effectieve behandeling voor een primair BCC (recidiefpercentages: 4% na 2 jaar en 7,4% na 4 jaar) <i>B</i> <i>Avril 1997, Hall 1986</i>
Niveau3	Op basis van meer recente retrospectieve cohort studies met orthovolt en elektronen bestraling is het 2 jaars recidiefpercentage 0-7% en het 5 jaars recidiefpercentage 4,2 -26,7% <i>C</i> <i>Krema 2013, Kwan 2004, Khan 2012, Cognetta 2012, Olschewski 2006, Silva 2000, van Hezewijk 2010, Zagrodnik 2003</i>
Niveau 3	Het cosmetisch resultaat na chirurgische behandeling is beter dan na radiotherapie (voornamelijk brachytherapie) na 4 jaar. Beoordeeld door de onderzoeker als goed in 97% na excisie en 40% na radiotherapie en beoordeeld door de patiënt als goed in 87% na excisie en 69% na radiotherapie <i>C</i> <i>Petit 2000</i>
Niveau 3	Voldoende tot goede cosmetische resultaten na radiotherapie van een primair BCC worden verkregen in 83-95% beoordeeld door onderzoekers. <i>C</i> <i>Silva 2000, van Hezewijk 2010, Locke 2001, Olschewski 2006</i>

Samenvatting literatuur

Recidiefpercentage

Onze search resulteerde in 2 RCTs uit 1986 en 1997 [Hall 1986, Avril 1997]. Omdat dit oude studies zijn met verouderde technieken en er geen prospectieve studies zijn, zijn er 10 retrospectieve studies meegenomen (vanaf 2000). Deze studies zijn heterogeen qua histologische groeiwijze, dosis, fractionering, stralenkwaliteit en de wijze waarop de resultaten worden gepresenteerd [Krema 2013, Cognetta 2012, Khan 2012, van Hezewijk 2010, Olweski 2006, Kwan 2004, Zagrodnik 2003, Locke 2001, Silva 2000, Petit 2000].

Primair BCC

In de studie van Avril et.al. (1997) werden 347 patiënten, met een BCC(< 4cm) gelokaliseerd in het gelaat, gerandomiseerd tussen radiotherapie en CE. Na een follow-up van vier jaar was het recidiefpercentage 7,5% voor de radiotherapiearm en 0,7% bij excisie. In deze studie werd gebruik gemaakt van vriescoupes per operatief (geen Mohs techniek) en vond bij 39% een tweede excisie plaats voor sluiten. In deze studie werd

interstitiële brachytherapie toegepast bij 55% van de patiënten in de radiotherapie-arm. 33% van deze patiënten heeft contacttherapie gehad en 12% kreeg orthovolt-therapie. Naar verschillen tussen deze technieken is niet gekeken.

De studie van Hall et.al (1986) 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%.

Meer recente retrospectieve cohort studies laten met de meest gangbare technieken (orthovolt en elektronen bestraling) vergelijkbare resultaten zien, met 2 jaars lokale controle van 93-100% en 5 jaars lokale controle 72,3%-95,8% [Krema 2013, Khan 2014, Cognetta 2012, van Hezewijk 2010, Olwesi 2006, Zagrodnik 2003, Silva 2000].

Recidief BCC

Er zijn twee retrospectieve studies die het resultaat van de behandeling van een recidief BCC beschrijven. Zij vermelden een recidiefpercentage van vijf jaar van 9% en 14% [Krema 2013, Locke 2001].

Cosmetische aspecten van de behandeling

In de studie van Petit et. al. (2000) gebaseerd op de RCT van Avril et.al. (1997) hierboven beschreven, werd na 4 jaar een slechter cosmetisch resultaat verkregen na bestraling ten opzichte van een excisie. Beoordeeld door de onderzoeker als goed in 97% na excisie en 40% na radiotherapie en beoordeeld door de patiënt als goed in 87% na excisie en 69% na radiotherapie. In de studie is gebruik gemaakt van voornamelijk brachytherapie. In de retrospectieve studies, waarin vooral gebruikt gemaakt werd van orthovolt en elektronen, wordt 2-5 jaar na radiotherapie een 'voldoende' tot 'goed' cosmetisch resultaat bereikt beoordeeld door de artsen in 83-95% van de patiënten [Silva 2000, van Hezewijk 2010, Locke 2001, Olschewski 2006], gescoord op een 3 punts schaal (slecht-voldoende-goed). De gerapporteerde uitkomsten zijn echter op verschillende evaluatie methoden en scoringssystemen gebaseerd. Er is geen correlatie aangetoond tussen dosis per fractie en cosmetisch resultaat [van Hezewijk 2010, Locke 2001].

Doelgebied en techniek

Homogeniteit van de dosis en voldoende marge zijn bepalend voor het recidiefpercentage en cosmetiek na behandeling. Orthovolt (80-250 kV) en elektronenbestraling (4-12 MeV) met opheffing van het huidsparend effect zijn de meest gangbare technieken.

Marges

Er zijn geen goede studies naar klinische marges in de behandeling van het BCC met radiotherapie. Er wordt geadviseerd het Gross Tumour Volume (GTV) aan te laten geven door de dermatoloog. Voor de marges naar het Clinical Target Volume (CTV) wil de werkgroep hierbij verwijzen naar de chirurgische marges zoals genoemd in het module conventionele excisie. De mate van uitbreiding is gecorreleerd aan de grootte van de tumor, het histologisch subtype, de locatie en of het een primair of

recidief tumor betreft (zie ook marges in module conventionele excisie). Tevens moet in acht genomen worden dat bij radiotherapie geen histologische controle is waardoor een ruimere marge overwogen moet worden.

Dosis

Er bestaat internationaal geen consensus over de optimale dosis en fractionering. Meest gebruikte bestralingsschema's 44-60 Gy in fracties van 2-4,4 Gy per fractie 4-5 keer per week.

Mogelijk zijn tumoren >5cm gebaat bij een hogere totaal dosis (18-20x3 Gy) [van Hezewijk 2010, Locke 2001].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 25-07-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - 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(1):100-6
- 2 - Cognetta AB, Howard BM, Heaton HP, Stoddard ER, Hong HG, Green WH. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol* 2012 Dec;67(6):1235-41
- 3 - 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 Jan;37(1):33-4
- 4 - Khan L, Choo R, Breen D, Assaad D, Fialkov J, Antonyshyn O, et al. Recommendations for CTV margins in radiotherapy planning for non melanoma skin cancer. *Radiother Oncol* 2012 Aug;104(2):263-6
- 5 - Krema H, Herrmann E, Albert-Green A, Payne D, Laperriere N, Chung C. Orthovoltage radiotherapy in the management of medial canthal basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol* 2013 Jun;97(6):730-4
- 6 - 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 Feb;131(2):182-6
- 7 - Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Nov 1;51(3):748-55
- 8 - Olschewski T, Bajor K, Lang B, Lang E, Seegenschmiedt MH. [Radiotherapy of basal cell carcinoma of the face and head: Importance of low dose per fraction on long-term outcome]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006 Feb;4(2):124-30
- 9 - Petit JY, Avril MF, Margulis A, Chassagne D, Gerbaulet A, Duvillard P, et al. Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face. *Plast Reconstr Surg* 2000 Jun;105(7):2544-51
- 10 - Rogers HW, Coldiron BM. A relative value unit-based cost comparison of treatment modalities for nonmelanoma skin cancer: effect of the loss of the Mohs multiple surgery reduction exemption. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jul;61(1):96-103
- 11 - Silva JJ, Tsang RW, Panzarella T, Levin W, Wells W. Results of radiotherapy for epithelial skin cancer of the pinna: the Princess Margaret Hospital experience, 1982-1993. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 May 1;47(2):451-9
- 12 - Van Hezewijk M., Creutzberg CL, Putter H, Chin A, Schneider I, Hoogeveen M, et al. Efficacy of a hypofractionated schedule in electron beam radiotherapy for epithelial skin cancer: Analysis of 434 cases. *Radiother Oncol* 2010 May;95(2):245-9
- 13 - Zagrodnik B, Kempf W, Seifert B, Muller B, Burg G, Urošević M, et al. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. *Cancer* 2003 Dec 15;98(12):2708-14

Overige behandelopties bij een laag-risico BCC

Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen lokale niet-invasieve behandeling voor een laag-risico basaalcelcarcinoom (BCC)?

Aanbeveling

Algemeen

- Zie de module 'Classificatie' voor de definitie van een laag-risico BCC.
- De werkgroep stelt dat chirurgie de meest effectieve behandeling is voor een laag-risico BCC. Voor de behandeling van een laag-risico BCC zijn echter ook alternatieven voorhanden die hieronder worden beschreven (5-jaars tumorvrije overleving 70-85%).
- Bespreek de mogelijke behandelopties en informeer de patiënt per behandeling die overwogen wordt, over:
 - de procedure en eventuele herstelperiode (denk aan mobiliteit en werkhervatting);
 - het te verwachten resultaat van de behandeling
 - de mogelijke complicaties van de behandeling
 - andere gevolgen, zoals bijvoorbeeld het litteken
- Bespreek ook de mogelijkheid van afzien van behandeling en de te verwachten gevolgen bij een expectatief beleid.
- Zie de algemene inleiding van deze richtlijn voor informatie omtrent samen beslissen en patiëntvoorlichting.

Crèmes

- Imiquimod kan worden toegepast voor de behandeling van een laag-risico BCC indien voldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht.
- 5-FU kan worden toegepast voor de behandeling van een laag-risico BCC met superficiële groeiwijze wanneer er sprake is van een contra-indicatie voor imiquimod of wanneer er een voorkeur bestaat voor 5-FU gezien de frequentere maar kortere behandelduur of de kosten.
- Behandel patiënten middels imiquimod 50 mg/g als volgt: superficieel BCC 5x/week gedurende 6 weken; nodulair BCC 5x/week gedurende 6 weken na curettage of 1dd gedurende 12 weken.
- Behandel patiënten middels 5-FU 50 mg/g als volgt: 2x/dag gedurende 4 weken.
- Volg de instructies zoals beschreven onder het kopje 'professioneel perspectief' wanneer er gekozen wordt voor behandeling middels een crème (imiquimod of 5-FU).

Fotodynamische therapie

- Fotodynamische therapie kan worden toegepast voor de behandeling van een laag-risico BCC met superficiële groeiwijze indien onvoldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, of bij een locatie op het onderbeen.

Cryochirurgie of curettage met coagulatie

- Cryochirurgie of curettage met coagulatie kan worden toegepast voor de behandeling van een laag-risico BCC indien onvoldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, waarbij de patiënt een snelle behandeling wenst en de effectiviteit én het cosmetisch resultaat ondergeschikt is.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Bovenstaande GRADE conclusies geven een overzicht van de bewijskracht voor de uitkomsten van de onderzochte directe vergelijkingen weer. Er werd met name afgewaardeerd voor een hoog risico op bias en imprecisie. Voor de GRADE evidence tabellen inclusief verdere toelichting verwijzen we naar de oorspronkelijke tekst in het supplement door Nasr et al. (2021).

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Een laag-risico BCC zal over het algemeen weinig klachten veroorzaken en behandeling is er dan ook op gericht om verdere groei, ulceratie en klachten te voorkomen. De meeste behandelingen voor een laag-risico BCC geven weinig bijwerkingen. Een excisie is een invasieve ingreep met pijn van verdoving en soms postoperatief, waarbij een litteken ontstaat en er een kans is op complicaties zoals nabloeding, infectie en wonddehiscentie. De topicale behandelingen, imiquimod en 5-FU veroorzaken lokale huidreacties en belasten de patiënt met een thuisbehandeling van 4 of 6 weken. Het cosmetisch resultaat is over het algemeen zeer fraai. Dit geldt nog meer voor fotodynamische therapie, echter met een lagere effectiviteit ten opzichte van de crèmes. Hiervoor dient de patiënt 1-2 keer (afhankelijk van het schema) naar het ziekenhuis te komen. Behandeling als cryotherapie en curettage & electrodesiccatie zijn snelle, goedkope behandelingen maar hebben een hoger recidiefrisico en geven meestal een minder fraai litteken.

Gezien de trage groei en de, over het algemeen, beperkte klachten van een laag-risico BCC, kan in overleg met de patiënt ook voor een expectatief beleid worden gekozen waarbij behandeling alsnog kan worden overwogen op bijvoorbeeld het moment dat er klachten optreden.

Professioneel perspectief

De werkgroep stelt dat chirurgie ten opzichte van alle alternatieve behandelingen de meest effectieve behandeling is voor BCC.

Topicale therapie

De topicale behandelingen, imiquimod en 5-FU, hebben het voordeel dat deze thuis aangebracht kunnen worden. Wel is compliance van de patiënt noodzakelijk (essentieel dit na te gaan en inschatting hierover te maken) en treden er lokale huidreacties op. Het cosmetisch resultaat is over het algemeen zeer fraai.

Bij behandeling op de onderbenen bij oudere patiënten kunnen complicaties optreden als gevolg van vertraagde wondgenezing.

De behandeling met imiquimod crème wordt in de thuissituatie toegepast en de crème wordt gedurende 6 weken, eenmaal daags, 5 maal per week aangebracht. Imiquimod crème is niet geregistreerd voor de behandeling van het nodulair BCC maar in verschillende studies werd de effectiviteit bij de behandeling van een laag-risico nodulair BCC, middels langdurige behandeling of vooraf gegaan door curettage, gelijk bevonden aan de effectiviteit bij behandeling van een superficiael BCC.

De behandeling met 5-FU wordt in de thuissituatie toegepast en de crème wordt meestal gedurende 4 weken tweemaal daags aangebracht. 5-FU is niet geregistreerd voor de behandeling van het nodulair BCC en studies hiernaar ontbreken.

Indien een crème wordt geadviseerd (imiquimod of 5-FU) adviseert de werkgroep de volgende instructies te volgen:

- Geef de patiënt gedetailleerde instructies over het gebruik van de crème: hoe vaak, welke hoeveelheid en waar de crème gesmeerd moet worden (alleen de laesies met te nemen marge of het veld), en wanneer zij met de behandeling moet stoppen.
- Bespreek met de patiënt dat de crème zorgt voor (forse) huidirritatie, maar dat dit juist onderdeel van de werking van de crème is. Gebruik bij voorkeur foto's uit de patiëntfolder.
- Bespreek en instrueer patiënt wanneer contact op te nemen bij eventuele contactallergie en/of griepklachten (systemische bijwerkingen).
- Bespreek met de patiënt dat de laesie of het veld niet bedekt dient te worden. Denk met de patiënt mee over de mogelijkheden indien de laesie of het veld zich onder de kleding bevindt.
- Informeer de patiënt over de kans op een recidief en leg uit hoe hij of zij de huid moet inspecteren om nieuwe plekken of een recidief te herkennen.
- Adviseer een patiënt blootstelling aan de zon te beperken gedurende de behandeling en in de toekomst. Bij blootstelling dient adequate zonprotectie gebruikt te worden.

Fotodynamische therapie (PDT)

PDT is een niet-invasieve intramurale behandeling, waardoor compliance optimaal is, echter in de vergelijking met imiquimod inferieur is voor wat betreft effectiviteit. Bij patiënten waarbij een mindere compliance voor thuisbehandeling te verwachten is, als gevolg van lokalisatie, algemene conditie en cognitieve vaardigheden en/of indien het BCC gelokaliseerd is in een gebied 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 PDT de voorkeur. MAL-PDT heeft in een directe vergelijking met gefractioneerde ALA-PDT op de langere termijn een betere effectiviteit. Cryotherapie geeft een vergelijkbare effectiviteit echter een minder cosmetisch resultaat.

Cryochirurgie

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. Bij nodulaire BCCs vindt er vaak curettage plaats voorafgaand aan de cryotherapie.

Curettage en coagulatie

Bij curettage 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)

Conclusie van de werkgroep op basis van bovenstaande overwegingen

Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling, waarbij er voldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, is imiquimod een effectieve en veilige behandeling van het laag-risico BCC. Curettage van een nodulair BCC voorafgaand aan de imiquimod behandeling kan mogelijk de effectiviteit vergroten. 5-FU is een alternatief bij superficiële BCC's.

Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling van een superficiële BCC, waarbij er onvoldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, of bij locatie van het laag-risico BCC op de onderbenen, heeft behandeling met PDT de voorkeur. In directe vergelijking is PDT, al dan niet gecombineerd met curettage, minder effectief dan een chirurgische behandeling.

Cryochirurgie en curettage & electrodesiccatie zijn geschikt voor behandeling van laag-risico BCC's waarbij de patiënt een snelle behandeling wenst en het cosmetisch resultaat én de effectiviteit ondergeschikt zijn.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Voor behandeling met imiquimod en 5-FU crème is therapietrouw van belang, daarom zijn deze therapieopties in principe alleen geschikt indien dit van de patiënt met voldoende zekerheid kan worden verwacht.

Wanneer we kijken naar kosten van de verschillende behandelingen dan is er slechts één studie die de kosten van imiquimod, 5-FU en PDT met elkaar vergelijkt. (Arits, 2014) Hierbij blijken imiquimod en 5-FU kosteneffectieve behandelingen in vergelijking met PDT. De geneesmiddelenkosten bij een behandeling van een laag-risico BCC met een crème bedragen in Nederland ongeveer €174,60 voor imiquimod (één sachet van €4,85 x 36 (12 sachets per pak, 30 sachets benodigd voor de behandeling)) en €39,84 per tube 5-FU van 40 mg (G-standaard Z-index december 2023).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten is het van belang dat zij geïnformeerd worden over de verschillende behandelopties en wat deze betekenen voor het ziektebeloop voor de individuele patiënt. In de gezamenlijke besluitvorming wordt rekening gehouden met de patiëntvoorkeuren, de therapietrouw, de mogelijk aanwezige comorbiditeiten. Patiënten dienen gewezen te worden op het ontbreken van histopathologische controle en daarmee de recidiefkans.

De aanbevelingen houden rekening met deze individuele patiëntkenmerken waar onder andere de afweging voor de therapiekeuze op gebaseerd wordt.

Onderbouwing

Achtergrond

De afweging in het kiezen van een behandeling bij een patiënt met een BCC berust op diverse factoren, waaronder de tumorkarakteristieken, de voorkeur van de patiënt en de kenmerken en de kosten van een behandeling. Voor het laag-risico BCC (zie ook de module 'Classificatie') zijn er verschillende lokale (niet-

invasieve) therapieën beschikbaar. Hieronder vallen imiquimod 5% creme, 5-fluorouracil (5-FU), fotodynamische therapie (PDT), cryotherapie, curettage en coagulatie. In deze module worden de effectiviteit, patiënttevredenheid en kosten van deze therapieën tegen elkaar uitgezet met onderbouwing van de beschikbare literatuur.

Conclusies / Summary of Findings

Voor de GRADE conclusies en profielen verwijzen we naar de bijlage van het originele artikel van de Britse richtlijn door Nasr et al. (2021).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag van deze module te beantwoorden is een systematische analyse van de literatuur nodig. De onderzoeksvraag die hiervoor is onderzocht is PICO-gestructureerd en luidt: Wat zijn de (on)gunstige effecten van behandeling van mensen met een laag-risico BCC met imiquimod 5% creme, 5-fluorouracil, fotodynamische therapie, cryotherapie, curettage en coagulatie?

De Britse richtlijn beschrijft dat er momenteel onvoldoende bewijs is om aanbevelingen te vormen voor behandeling middels (fractionele) CO2 laser of pulsed-dye laser (PDL) (Nasr 2021). De werkgroep heeft daarop besloten om deze behandelmodaliteiten ook niet mee te nemen in de zoekactie.

(P)opulation Mensen met een laag-risico BCC

(I)ntervention Imiquimod 5% creme, 5-fluorouracil, fotodynamische therapie, cryotherapie, curettage en coagulatie

(C)omparison Geen behandeling (placebo) of een andere behandeling

(O)utcomes Recidiefrisico, patiënttevredenheid, kosten

- Cruciaal:
 - Recidiefrisico
 - Patiënttevredenheid (cosmetiek/bijwerkingen)
- Belangrijk:
 - Kosten

In- en exclusiecriteria

De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van vooraf gestelde criteria geselecteerd voor de twee vragen gezamenlijk, waarna binnen de geselecteerde literatuur een extra selectie plaats vond voor de twee vragen. Deze criteria voor deze vraag luiden als volgt:

- Vergelijkend onderzoek met een sample size ≥ 30
- Patiënten met een laag-risico BCC, gedefinieerd als een nodulaire of superficiële laesie buiten het hoofd-hals gebied (zie ook tabel 'Criteria voor laag- en hoog-risico BCC')
- De interventie bestaat uit imiquimod 5% crème, 5-fluorouracil, fotodynamische therapie, cryotherapie, curettage of coagulatie
- De controle interventie bestaat uit geen behandeling of een andere behandeling

- De uitkomstmaten zijn gerapporteerd

Literatuur is geëxcludeerd wanneer het een enkele onderzoeksarm betrof zonder controlegroep of wanneer het artikel een kort commentaar was.

Zoeken naar wetenschappelijk bewijs

Op 31 oktober 2022 is in de databases Medline en Embase gezocht naar literatuur. De zoekactie was een overkoepelende zoekactie gericht op twee uitgangsvragen (tevens voor systemische behandeling van het BCC). De zoekactie beperkte zich tot literatuur van 2020 of later, gezien de aanwezigheid van de British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021 (Nasr, 2021) (zoekdatum januari 2020). Deze richtlijn is gebruikt als basis voor de onderbouwing van deze module. De zoekactie leverde na ontdebellen 302 resultaten op. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 'Zoekstrategieën'.

De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. In eerste instantie zijn de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 12 geïnccludeerd voor de beoordeling op basis van het volledige artikel. Na de beoordeling van de volledige tekst zijn twee studies definitief geïnccludeerd voor de literatuuranalyse. In de exclusietabel in bijlage 'Overzicht van geëxcludeerde studies' is de reden voor exclusie van 10 referenties toegelicht.

Resultaten

Beschrijving van de studies

De zoekactie identificeerde naast de studies uit de Britse richtlijn (Nasr, 2021) twee RCT's (Backman 2022, Salmivuori 2020) die voldeden aan de in- en exclusiecriteria. Deze studies moeten als aanvulling worden beschouwd op de Britse richtlijn. De resultaten zijn gecombineerd en beschreven in onderstaande tekst. Een overzicht van de risk of bias is gegeven in bijlage 'Risico op bias analyse'. Voor de risk of bias en GRADE conclusies op basis van de geïnccludeerde studies door Nasr et al. (2021), verwijzen we naar het oorspronkelijke artikel en supplement van de Britse richtlijn uit 2021.

Beschrijving van de resultaten

Topicale therapie

De review van Bath-Hextall et al. (2007) vond op korte termijn een genezingspercentage van 87% bij gebruik van eenmaal daags imiquimod gedurende 6 weken ter behandeling van superficieel BCC. Ook was er bij nodulaire BCCs een histologische behandelrespons van 76% gevonden na een behandelduur van 12 weken (Bath-Hextall, 2007). Bijwerkingen werden gezien in de vorm van een lokale huidreactie op de crème: roodheid, oedeem, huidverharding, blaasjes, erosie, ulceratie, schilfering en korstvorming. Gegevens over langdurige follow-up ontbreken in de geïnccludeerde studies.

De systematische review van Roozeboom et al. onderzocht de behandeling van superficieel BCC en rapporteerde op basis van gegevens uit 23 onderzoeken een tumorvrije overleving na 1 jaar van gemiddeld 87,3% na behandeling met imiquimod (95% BI 84 tot 91%) (Roozeboom, 2012).

Twee non-inferioriteit RCT's vergeleken imiquimod 5% crème met chirurgische excisie, MAL-PDT en met 5-FU crème (Jansen, 2018 (n=601); Bath-Hextall, 2014). Jansen et al. (2018) volgde het schema volgens

registratie van imiquimod; eenmaal daags voor vijf dagen per week gedurende zes weken bij patiënten met een superficieel BCC. In de RCT van Bath-Hextall et al. (2014) werd afgeweken van dit schema en werd imiquimod eenmaal daags gedurende 6 weken gebruikt bij patiënten met een superficieel en 1 dd gedurende 12 weken voor nodulair BCC. In deze twee RCT's was imiquimod inferieur aan chirurgische excisie (Bath-Hextall: 3-jaar follow-up genezingspercentages waren 84% met imiquimod en 98% met excisie), maar superieur aan MAL-PDT en 5-FU (Jansen: 5-jaar follow-up genezingspercentages waren 80,5% (95% BI 74,0-85,6) met imiquimod, 62,7% (95% BI 55,3-69,2) met MAL-PDT en 70,0% (62,9-76,0) met 5-FU). In deze laatste RCT rapporteerden 56% van de patiënten matige tot ernstige, lokale, aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen, waaronder pijn, roodheid van de huid, zwelling, erosies, korstjes, blaasjes, jeuk en soms tintelingen, hoewel deze van persoon tot persoon kunnen verschillen. (Arits 2013) Systemische symptomen zoals griepachtige symptomen, vermoeidheid, myalgie en hoofdpijn kwamen voor bij 4,8% (Arits, 2013).

Cryotherapie, curettage en coagulatie

Een systematische review (Tchanque-Fossuo, 2018) met 6 RCT's (675 superficiële of nodulaire BCC's) wees uit dat de effectiviteit van cryotherapie bij de behandeling van superficiële of nodulaire BCC's statistisch gezien redelijk vergelijkbaar was met die van PDT. Door Wang et al. (2001) werd een 1-jaarsrecidief ratio gerapporteerd van 5% voor PDT en 13% voor cryotherapie ($p>0,05$). Door Enejdor et al. (2000) werd een 1-jaarsrecidief ratio gerapporteerd van 5,28% voor PDT en 1,56% voor cryotherapie. Door Basset-Seguin et al. (2008) werd een 1-jaarsrecidief ratio gerapporteerd van 22% voor PDT en 20% voor cryotherapie ($p=0,86$).

Cryotherapie in combinatie met curettage bleek statistisch gezien redelijk vergelijkbaar met chirurgie (Thissen 2000: recidief ratio na 1 jaar, chirurgie: 0/48, curettage en cryotherapie: 3/48. Kuijpers 2007: recidief ratio na 5 jaar, chirurgie: 8,4%, curettage en cryotherapie: 19,6%, $p=0,1$). Verder bleek dat de meeste patiënten een beter cosmetisch resultaat met PDT en chirurgie hadden in vergelijking met respectievelijk cryotherapie alleen of met cryotherapie én curettage (Thissen 2000: $p<0,01$). Uit de review bleek ook dat cryotherapie inferieur was aan radiotherapie met betrekking tot het recidief ratio (Hall 1986: recidief ratio na 1 jaar, radiotherapie: 4%, cryotherapie: 39%).

Backman et al. (2022) includeerden in totaal 240 laesies, waarvan 120 laesies behandeld werden met curettage en 120 laesies met cryotherapie. Eén jaar na de behandeling waren er vijf recidieven, allen in de curettagegroep. Non-inferioriteit kon echter niet worden gegarandeerd omdat de ondergrens van het 95%-BI voor het verschil tussen curettage en cryochirurgie onder de non-inferioriteitsgrens van 8% lag. Na 30 dagen was de wondgenezing hoger in de curettagegroep dan in de cryotherapiegroep (65,5% vs. 45,5%, $p<0,01$). Ondanks dat dit statistisch significant verschillend is, werd door de auteurs de klinische relevantie van dit verschil beperkt gevonden.

Er werd geen verschil gevonden in patiënttevredenheid.

Fotodynamische therapie (PDT)

Een systematische review (Mpourazanis, 2020) van 5 RCT's (waarbij 1145 deelnemers betrokken waren) en verschillende nieuwe studies werden geïdentificeerd over PDT voor de behandeling van meestal superficiële BCC in vergelijking met andere behandelingen, waaronder chirurgische excisie, imiquimod, 5-FU, cryochirurgie en met elkaar (tweevoudige belichting vs. een enkele), waarvan de meeste van redelijke kwaliteit zijn. Van belang zijn de follow-up studies op langere termijn van 1-5 jaar waarin PDT wordt vergeleken met chirurgische excisie voor de behandeling van nodulair BCC, die vergelijkbare meta-

geanalyseerde uitkomstresultaten opleveren voor volledige verwijdering (Mosterd, 2009; Berroeta, 2007; Rhodes, 2004; Roozeboom, 2013). Meta-geanalyseerde recidiefpercentages na 1 en 2 jaar follow-up en enkelvoudige studiegegevens na 5 jaar follow-up waren echter in het voordeel van chirurgische excisie. Beide interventies hadden vergelijkbare cosmetische uitkomstresultaten over de follow-upperiodes, zoals beoordeeld door zowel onderzoekers als patiënten. Bovendien vonden meta-geanalyseerde recidiefpercentages geen statistisch significant verschil wanneer PDT werd vergeleken met cryotherapie (OR=4,99; p-waarde = 0,212) (Mpourazanis, 2020).

Salmivuori et al. (2020) onderzochten drie verschillende fotodynamische therapieën; MAL16%, BF-200 ALA 7,8% en HAL 2%. Er werden geen verschillen gevonden in genezing van de laesies (93,8% vs. 90,9% vs. 87,9%, p=0,84), pijn of cosmetische uitkomst na een follow-up van 3 maanden.

Een RCT door van Delft et al. (2022) onderzocht de effectiviteit van gefractioneerde ALA-PDT ten opzichte van MAL-PDT in 162 patiënten met superficiële BCC's tijdens een follow-up periode van 5 jaar. Het 5-jaars tumorvrije overlevingspercentage was 70,7% (95% BI 58,2-80,1%) voor ALA-PDT en 76,5% (95% BI 64,4-85,0%) voor MAL-PDT. In de eerste 3 jaar was er geen significant verschil in risico op falen van de behandeling (HR = 1,53, p = 0,283), maar op de lange termijn was het risico op recidief significant lager na MAL-PDT vergeleken met ALA-PDT (HF = 0,125, p = 0,049). Zoals beoordeeld door patiënten was het cosmetische resultaat goed tot uitstekend bij respectievelijk 96,8% (61/63) en 94,4% (56/59) van de patiënten behandeld met ALA-PDT en MAL-PDT (p = 0,631).

De werkzaamheid op lange termijn was significant hoger voor conventionele two-stage MAL-PDT dan voor gefractioneerde ALA-PDT, terwijl er vijf jaar na de behandeling geen significant verschil was in esthetische uitkomst tussen de behandelingen. Deze resultaten geven aan dat gefractioneerde ALA-PDT geen voordeel biedt ten opzichte van conventionele two-stage MAL-PDT.

Onder het kopje 'Cryotherapie, curettage en coagulatie' werd de studie van Thissen et al. (2000) al aangehaald. Daarin bleek dat de meeste patiënten een beter cosmetisch resultaat met PDT en chirurgie hadden in vergelijking met respectievelijk cryotherapie alleen of met cryotherapie én curettage (p<0,01).

Curettage plus imiquimod vs. chirurgische excisie

Onderstaande studie werd door de werkgroep als onmisbaar beschouwd in het vormen van de overwegingen.

Een RCT door Sinx et al. (2020) onderzocht de effectiviteit van behandeling middels curettage plus imiquimod in 145 patiënten met een nodulair BCC. 73 patiënten werden behandeld middels curettage plus imiquimod en 72 patiënten ondergingen chirurgische excisie. 86,3% van de patiënten in de curettage plus imiquimod groep had na 12 maanden geen recidief ten opzichte van 100% in de chirurgische excisie groep. Het verschil in effectiviteit was -13,7% (95%BI -21,-5,8, p=0,0004) ten gunste van de chirurgische excisie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 03-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Arits AH, Mosterd K, Essers BA et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:647-54.
- 2 - Arits, A. H., Spooenberg, E., Mosterd, K., Nelemans, P., Kelleners-Smeets, N. W., & Essers, B. A. (2014). Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil vs. photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma. *The British journal of dermatology*, 171(6), 1501-1507. <https://doi.org/10.1111/bjd.13066>
- 3 - Backman EJ, Polesie S, Berglund S, et al. Curettage vs. cryosurgery for superficial basal cell carcinoma: a prospective, randomised and controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):1758-1765. doi:10.1111/JDV.18209
- 4 - Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N et al. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005414.
- 5 - Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:96-105.
- 6 - Berroeta L, Clark C, Dawe R et al. A randomized study of minimal curettage followed by topical photodynamic therapy compared with surgical excision for low-risk nodular basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2007; 157:401-3.
- 7 - Bessems P. The cryosurgical open-cone-spray method [proefschrift]. Maastricht; 1989.
- 8 - Garcia-Martin E, Gil-Arribas LM, Idoipe M et al. Comparison of imiquimod 5% cream versus radiotherapy as treatment for eyelid basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1393-6.
- 9 - Huang CM, Kirchhof MG. Topical Imiquimod as a Treatment Option for Nodular Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg* 2020;1203475420931770.
- 10 - Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003; 29:566-71.
- 11 - Kopf AW, Bart RS, Schrager D, Lazar M, Popkin GL. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1977 Apr;113(4):439-43.
- 12 - Mpourazanis G, Mpourazanis P, Stogiannidis G et al. The effectiveness of photodynamic therapy and cryotherapy on patients with basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020:e13881.
- 13 - • Nasr, I., McGrath, E. J., Harwood, C. A., Botting, J., Buckley, P., Budny, P. G., Fairbrother, P., Fife, K., Gupta, G., Hashme, M., Hoey, S., Lear, J. T., Mallipeddi, R., Mallon, E., Motley, R. J., Newlands, C., Newman, J., Pynn, E. V., Shroff, N., Slater, D. N., ... British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit (2021). British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021. *The British journal of dermatology*, 185(5), 899-920. <https://doi.org/10.1111/bjd.20524>
- 15 - Jia, H. X., & He, Y. L. (2020). Efficacy and safety of imiquimod 5% cream for basal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trial. *The Journal of dermatological treatment*, 31(8), 831-838. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1638883>
- 16 - Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140:17-23.
- 17 - Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ et al. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Br J Dermatol* 2012; 167:733-56.
- 18 - Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991 Sep;17(9):720-6.
- 19 - Tchanque-Fossuo CN, Eisen DB. A systematic review on the use of cryotherapy versus other treatments for basal cell carcinoma. *Dermatol Online J* 2018; 24.
- 20 - Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999; 135:1177-83.
- 21 - Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M et al. Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol* 2017; 137:614-9.

- 22 - Zane C, Facchinetti E, Arisi M et al. Pulsed CO2 Laser Ablation of Superficial Basal Cell of Limbs and Trunk: A Comparative Randomized Clinical Trial With Cryotherapy and Surgical Ablation. *Dermatol Surg* 2017; 43:920-7.
- 23 - Sinx, K. A. E., Nelemans, P. J., Kelleners-Smeets, N. W. J., Winnepenninckx, V. J. L., Arits, A. H. M. M., & Mosterd, K. (2020). Surgery versus combined treatment with curettage and imiquimod for nodular basal cell carcinoma: One-year results of a noninferiority, randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(2), 469-476. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.053>
- 24 - van Delft, L. C. J., Nelemans, P. J., Kessels, J. P. H. M., Kreukels, H., Roozeboom, M. H., de Rooij, M. J. M., Mosterd, K., de Haas, E. R. M., & Kelleners-Smeets, N. W. J. (2022). Long-Term Efficacy of Photodynamic Therapy with Fractionated 5-Aminolevulinic Acid 20% versus Conventional Two-Stage Topical Methyl Aminolevulinate for Superficial Basal-Cell Carcinoma. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 238(6), 1044-1049. <https://doi.org/10.1159/000524745>

Systemische therapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van systemische therapie bij de behandeling van basaalcelcarcinoom (BCC)?

Aanbeveling

Algemeen

- Zie de module 'Classificatie' voor de definities van een locally advanced BCC en een gemetastaseerd BCC.
- Bespreek de mogelijke behandelopties en informeer de patiënt per behandeling die overwogen wordt, over:
 - het ziektebeloop en het te verwachten resultaat van de behandeling
 - de mogelijke bijwerkingen van de behandeling
- Bespreek ook de mogelijkheid van afzien van behandeling en de te verwachten gevolgen bij expectatief beleid.
- Zie de algemene inleiding van deze richtlijn voor informatie omtrent samen beslissen en patiëntvoorlichting.

Hedgehog-sigtaaltransductieroute remmers

- Biedt behandeling met vismodegib of sonidegib aan bij volwassen patiënten met locally advanced BCC indien curatieve chirurgie of radiotherapie (primaair of postoperatief) niet haalbaar wordt geacht en er wordt voldaan aan de voorwaarden (zie professioneel perspectief).
- Biedt behandeling met vismodegib aan bij volwassen patiënten met een gemetastaseerd BCC indien er wordt voldaan aan de voorwaarden (zie professioneel perspectief).
- Bespreek alvorens te starten met behandeling middels vismodegib of sonidegib de overwegingen in een MDO in een referentiecentrum met een multidisciplinair team dat bestaat uit tenminste een dermatoloog, patholoog, oncologisch (hoofd-hals) chirurg, plastisch/reconstructief chirurg, medisch oncoloog, radioloog/nucleair-geneeskundige en radiotherapeut. Het team kan daarnaast per tumorlocatie of vraagstelling variëren, waarbij bij BCC's in het hoofd-hals gebied een hoofdhals chirurg vanuit de KNO en/of MKA aanwezig is en bij BCC's buiten het hoofd-hals gebied een chirurg-oncoloog. Het MDO bevat bij voorkeur een verpleegkundig specialist/physician assistant of een oncologisch gespecialiseerd verpleegkundige.
- Overweeg behandeling met vismodegib of sonidegib bij volwassen patiënten met BCNS indien conventionele behandelingen onvoldoende haalbaar worden geacht.
Zie ook de module 'Basaalcelnaevus syndroom'.

Checkpointremmers

Overweeg behandeling met checkpointremmers tot op heden enkel aan te bieden binnen de DRUP trial. Zie voor meer informatie: <https://drupstudy.nl/>

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

De geïnccludeerde studies door Nasr et al. (2021) hadden voor alle uitkomstmaten (effectiviteit en veiligheid) een lage tot zeer lage bewijskracht. Er werd afgewaardeerd voor een hoog risico op bias en imprecisie. Single arm-studies werden niet beoordeeld middels GRADE. Deze studies hadden een beperkte studieomvang. De incidentie van laBCC en mBCC is echter zeer laag en maakt een gerandomiseerde studie zeer lastig dan wel onmogelijk.

Voorzichtigheid bij de interpretatie van de studieresultaten is geboden gezien de gebruikte studieopzet en de heterogene patiëntgroep. De onderbouwing van de aanbevelingen zal dan ook aangevuld worden met de expert opinion van de werkgroep.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De positieve effecten van vismodegib, sonidegib en cemiplimab wegen op tegen de bijwerkingen en daarom is behandeling met deze geneesmiddelen goedgekeurd door de Agency's Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). De effectiviteit is voldoende aangetoond bij patiënten met laBCC en patiënten met mBCC.

Een deel van de patiënten ontwikkelt bijwerkingen tijdens behandeling met vismodegib of sonidegib waarvoor een dosisaanpassing ofwel aanpassing van innameschema dient te worden toegepast. Door een van deze (of combinatie van) aanpassingen is continueren van de behandeling mogelijk. Is ondanks deze aanpassingen toxiciteit van dergelijke aard dat kwaliteit van leven ernstig wordt beperkt, dan dient de behandeling (tijdelijk) gestaakt te worden.

Professioneel perspectief

LaBCC's en mBCC's zijn zeldzaam en de behandeling is altijd beperkt geweest tot off-label chemotherapie en ondersteunende zorg wanneer curatieve chirurgie of curatieve radiotherapie niet haalbaar wordt geacht. Daarom is de mogelijkheid tot behandeling met de besproken geneesmiddelen wenselijk wanneer aan de beschreven voorwaarden wordt voldaan. In deze module hebben we belangrijke onderzoeksresultaten met betrekking tot de effectiviteit van vismodegib, sonidegib en cemiplimab beschreven.

Ten aanzien van de literatuur over doelgerichte therapie en immuuntherapie bij laBCC of mBCC, valt op dat dit fase 2 studies met beperkingen in de studieopzet betreft. De data zijn weliswaar beperkt, maar er worden goede responsen gezien.

Hedgehog-sigtaaltransductieroute remmers (doelgerichte therapie)

De werkgroep adviseert om HHI's, zoals vismodegib en sonidegib, binnen een referentiecentrum voor te schrijven. Centra waarbinnen HHI's voor deze indicatie kunnen worden voorgeschreven hebben bewezen expertise in het behandelen van laBCC's en mBCC's in een multidisciplinaire werkgroep met actieve participatie van alle betrokken disciplines.

Een volwassen patiënt met laBCC komt in aanmerking voor behandeling middels HHI (vismodegib of sonidegib) indien curatieve chirurgie of radiotherapie (primaire of postoperatief) niet haalbaar wordt geacht en een volwassen patiënt met mBCC komt in aanmerking voor behandeling middels HHI (vismodegib). Bij

patiënten met multiële BCC's (o.a. BCNS) waarbij conventionele behandelingen onvoldoende haalbaar worden geacht, kan een HHI overwogen worden. Zie ook module 'Basaalcelnaevus syndroom'.

Voorwaarden voorschrijven:

- Voorschrijven van HHI dient alleen te worden gedaan in een referentiecentrum met
 - Ervaring inzake het multidisciplinair behandelen van laBCC en mBCC
 - Een MDO met een multidisciplinair team dat bestaat uit tenminste een dermatoloog, patholoog, oncologisch (hoofd-hals) chirurg, plastisch/reconstructief chirurg, medisch oncoloog, radioloog/nucleair-geneeskundige en radiotherapeut. Het team kan daarnaast per tumorlocatie of vraagstelling variëren, waarbij bij BCC's in het hoofd-hals gebied een hoofdhals chirurg vanuit de KNO en/of MKA aanwezig is en bij BCC's buiten het hoofd-hals gebied een chirurg-oncoloog. Het MDO bevat bij voorkeur een verpleegkundig specialist/physician assistant of een oncologisch gespecialiseerd verpleegkundige.
 - Kennis en ervaring betreffende HHI's
- Een medisch oncoloog of dermatoloog is hoofdbehandelaar, afhankelijk van lokale afspraken.
- De baat van een voortgezette behandeling moet regelmatig worden geëvalueerd, waarbij de optimale duur van de behandeling varieert voor elke individuele patiënt.

Specifieke aanbevelingen voor veiligheid:

Er geldt een zwangerschapspreventie-programma voor vismodegib en sonidegib vanwege de teratogeniciteit van deze geneesmiddelen (document risicominimalisatie-materiaal vismodegib 2021 en document risicominimalisatie-materiaal Odomzo 2021). Voorschrijvers (artsen) en verstrekkers (apothekers) van deze geneesmiddelen dienen het zwangerschapspreventie-programma toe te passen op iedere patiënt aan wie dit product wordt voorgeschreven, zowel bij vrouwen als bij mannen in fertiele levensfase. Vismodegib en sonidegib zijn contra-geïndiceerd voor vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven en voor vrouwen die zwanger kunnen worden en zich niet houden aan het zwangerschapspreventie-programma.

Checkpointremmers (immuuntherapie)

Het is tot op heden niet mogelijk om checkpointremmers regulier voor te schrijven. De werkgroep adviseert om checkpointremmers tot op heden enkel aan te bieden binnen de DRUP trial als behandeloptie bij volwassen patiënten met een laBCC of mBCC, die ziekteprogressie vertonen op of intolerant zijn voor een HHI.

Voorwaarden voorschrijven:

- Voorschrijven alleen binnen de DRUP trial. Zie voor meer informatie: <https://drupstudy.nl/>

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten is het van belang dat zij goed geïnformeerd worden over de verschillende behandelopties en de bijwerkingen die kunnen optreden. Daarnaast dient de behandelend arts te bespreken hoe het ziektebeloop eruitziet, dat curatie niet altijd haalbaar is en dat de ziekte terug kan komen wanneer gestopt wordt met de behandeling, ook na initieel goede respons op behandeling. Samen met de behandelend arts wordt er een weloverwogen keuze gemaakt waarbij rekening wordt gehouden met individuele

patiëntvoorkeuren en mogelijk aanwezige comorbiditeiten. Een patiënt hoeft niet direct te beslissen en kan gebruik maken van een bedenktijd. Wanneer er twijfel ontstaat over de keuze, kan de patiënt dit laagdrempelig met de behandelend arts bespreken.

Op www.kanker.nl is uitgebreide patiëntinformatie beschikbaar gesteld die de patiënt kan ondersteunen in diens keuze:

[In gesprek met je arts over de behandeling | Kanker.nl](#)

[Waarom samen beslissen? | Kanker.nl](#)

[Als je twijfelt over een behandeling | Kanker.nl](#)

In de algemene inleiding van deze richtlijn staat nadere informatie beschreven omtrent samen beslissen en patiëntvoorlichting.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Er werden geen studies over kosteneffectiviteit gevonden. In klinische studies werd behandeling met vismodegib voortgezet tot progressie van de ziekte of tot onacceptabele toxiciteit (mediane behandelduur variërend in 8.6 tot 12.9 maanden) (SmPC Erivedge 2016). In klinische studies werd behandeling met sonidegib voortgezet tot progressie van de ziekte of tot onacceptabele toxiciteit (mediane behandelduur van 11.0 maanden) (SmPC Odomzo 2021).

Een verpakking vismodegib of sonidegib bevat respectievelijk 28 of 30 capsules van respectievelijk 150 mg of 200 mg en kost €4909,80 inclusief 6% BTW (mei 2023; www.medicijnkosten.nl). De baat van een voortgezette behandeling moet regelmatig worden geëvalueerd, waarbij de optimale duur van de behandeling varieert voor elke individuele patiënt.

Onderbouwing

Achtergrond

Hoewel de meeste lokaal uitgebreide BCC's, behandeld kunnen worden met chirurgie en radiotherapie, bestaat er een klein aantal BCC's dat niet curatief met de conventionele therapieën behandeld kan worden, de zogenaamde lokaal (irresectabele) gevorderde BCC's, ook wel beschreven als 'local advanced basal cell carcinoma' (laBCC). Een zeldzame presentatie zijn metastasen van BCC's (mBCC) (Dreier 2013, Von Hoff 2009). Zie ook module 'Classificatie'.

De behandeling van patiënten met een laBCC, waarbij curatieve chirurgie of radiotherapie (primair of postoperatief) niet haalbaar wordt geacht, of mBCC bestaat uit systemische behandeling middels hedgehog-sigtaaltransductieroute remmers (HHI's), vismodegib (laBCC en mBBC) en sonidegib (laBCC). In ongeveer 90% van de gevallen van sporadische BCC's zijn inactiverende mutaties van het Patched 1 (PTCH1)-transmembraaneiwit, een inhibitor van de hedgehog-sigtaaltransductieroute, aanwezig (Epstein 2008). Dit resulteert in een verlies van het inhiberende effect van het PTCH1-eiwit op het 'smoothened' (SMO)-eiwit, dat vervolgens leidt tot een toename van celproliferatie en tumorvorming. Vismodegib en sonidegib remmen deze pathway.

Binnen de DRUP trial (The Drug Rediscovery Protocol) is het mogelijk om patiënten die ziekteprogressie

vertonen op of intolerant zijn voor een HHI, zoals sonidegib en vismodegib, te behandelen op basis van tumor mutational burden (TMB) middels immuuntherapie met een checkpointremmer (PD-1 of PD-L1 remmer). Een checkpointremmer is een IgG4 monokonaal antilichaam dat zich bindt aan de PD-1-receptor en blokkeert daarmee de interactie tussen de PD-1-receptor en de liganden PD-L1 en PD-L2. Dit resulteert in de remming van T-cel-proliferatie en secretie van cytokinen. Door blokkering hiervan maakt cemiplimab anti-tumorrespons mogelijk (Libtayo : EPAR – Medicine overview, 2023).

In deze module bespreken we de beschikbare literatuur en geven we praktische handvatten voor de kliniek.

Conclusies / Summary of Findings

Voor de GRADE conclusies en de evidence profielen van de vergelijkende studies, verwijzen we naar de Britse richtlijn zoals beschreven door Nasr et al. (2021).

Samenvatting literatuur

De zoekactie leverende geen aanvullende studies met een publicatiedatum van 2020 of later van toepassing op de uitgangsvraag. Hieronder volgt een samenvatting van de literatuur die is gebruikt door Nasr et al. (2021). Zij includeerden ook single-arm studies.

Daarnaast is de single-arm studie door Stratigos et al. (2021) toegevoegd door de werkgroep, omdat deze als onmisbaar worden beschouwd om de overwegingen te vormen.

Vismodegib

Sekulic et al. (2012, 2015, 2017) voerden een single-arm studie uit onder 104 volwassen patiënten met gevorderd BCC uit naar de effectiviteit van vismodegib 150 mg 1dd 1 tablet.

Het primaire eindpunt was een objectief responspercentage (ORR: complete of partiële respons) en werd bij 33,3% (95% BI: 19,2-51,8%) van de patiënten met mBCC en bij 47,6% (95% BI: 35,5-60,6%) patiënten met laBCC behaald. ORR's waren vergelijkbaar tussen patiëntensubgroepen, inclusief agressieve histologische subtypen (bijv. infiltratieve BCC). De mediane progressievrije overleving (progressive free survival, PFS) was 9,5 (95% BI: 7,4-11,1) maanden bij mBCC en 9,5 (95% BI: 7,4-14,8) maanden bij laBCC. De behandeling werd gegeven tot aan ziekte progressie of onacceptabele toxiciteit. Na 39 maanden follow-up hadden 8 patiënten (8%) nog een actieve behandeling en zaten 69 patiënten (66%) in het follow-up cohort (Sekulic 2017). De mediane responsduur was 14,8 maanden (mBCC) en 26,2 maanden (laBCC). De mediane overall survival was 33,4 maanden in mBCC cohort en niet te schatten in het laBCC cohort. 33 (31,7%) sterfgevallen werden gemeld, 17 patiënten (16,3%) overleden aan progressie van de ziekte en 8 aan adverse events (7,7%, niet gerelateerd aan vismodegib volgens de onderzoekers) (Sekulic 2017). Bijwerkingen bleven consistent met de klinische ervaring uit de eerdere updates (Sekulic 2012 en 2015). De meest frequent voorkomende bijwerkingen betroffen spierspasmen (71,2%), haaruitval (66,3%), smaakverandering (55,8%), gewichtsverlies (51,9%), vermoeidheid (43,3%) en misselijkheid (32,7%). De meest frequente graad ≥ 3 bijwerkingen bestonden uit gewichtsverlies (8,7%) en spierspasmen (5,8%).

In de single-arm fase 2 studie van Basset-Seguin et al. (2015, 2017), met 1215 patiënten met laBCC die niet geschikt waren voor chirurgie en/of radiotherapie of mBCC werd gekeken naar de effectiviteit van vismodegib 150 mg 1dd 1. Bij mBCC, n=96, en laBCC, n=1119, was de ORR 68,5% en 33,4% respectievelijk, waarbij een

CR werd gezien in de mBCC groep van 4,8% en 36,9% in de laBCC groep. De mediane responsduur bedroeg 13,9 maanden (95% CI: 9.2, NE) in de mBCC groep en 23 maanden (95% CI: 20.4, 26.7) in de laBCC groep.

In 2012 is er een fase 2 studie door Tang et al. (2012) verschenen over de klinische effectiviteit en veiligheid van de toepassing van vismodegib (150 mg 1dd 1 voor een maximale duur van 18 maanden) vs. placebo bij patiënten (n=41) met multiële BCC's (incl basaalcelnaevus syndroom), die op basis van het aantal laesies ongeschikt waren voor operatie. Na een gemiddelde follow-up van 8 maanden, toonde vismodegib een significantie reductie aan in het aantal BCC's die voor chirurgie in aanmerking komen in vergelijking met placebo (mean, 2 versus 29 nieuwe BCC's die voor chirurgie in aanmerking komen per jaar; $P < 0.001$). Tevens zorgde vismodegib voor een significante reductie in grootte van de bestaande BCC's (percentage verandering van baseline in de som van de langste diameter) in vergelijking met placebo (-65% versus -11%, $P = 0.003$).

De lange termijn data van deze studie worden beschreven door Tang et al. (2016). De follow-up periode bedroeg gemiddeld 36 maanden (IQR 36-36). Patiënten die behandeld werden met vismodegib (n=26) hadden een significantie reductie in het aantal BCC's die voor chirurgie in aanmerking komen in vergelijking met placebo, respectievelijk 2 (SD 0-12) vs. 34 (SD 1-32) per patiënt per jaar ($p < 0.0001$). Drie (17%) van de patiënten tolereerde behandeling met vismodegib voor de volledige behandelduur van 36 maanden. Aan de behandeling gerelateerde graad 3-4 adverse events bestonden uit 20% of meer gewichtsverlies (n=6) en spierkrampen (n=2). Een vervolgonderzoek naar het doseringsschema bij deze groep wordt hieronder beschreven (Dreno 2017).

De MIKIE studie (Dreno 2017) voerde een fase 2 studie uit naar de vergelijking van vismodegib 150mg 1dd 1 voor 12 weken gevolgd door 24 weken placebo waarna vismodegib 150mg 1dd 1 voor 12 weken (groep A, n=116) vs. vismodegib 150 mg 1dd 1 voor 24 weken gevolgd door 24 weken placebo waarna vismodegib 150 mg 1dd 1 voor 8 weken (groep B, n=113) in patiënten met BCNS of multiële BCC's. Beide regimes bleken effectief in het onder controle houden van de ziekte. De ORR's voor de verlaging van het totaal aantal BCC's met $\geq 50\%$ in groep A en B waren respectievelijk 0,66 en 0,50. 216 (95%) van de patiënten had ten minste één aan de behandeling gerelateerd adverse event (107 (94%) in groep A en 109 (97%) groep B). De meest voorkomende graad ≥ 3 aan de behandeling gerelateerde bijwerking waren spierspasmes (vier (4%) in groep A en 12 (11%) in groep B), verhoogde creatine kinase (één (1%) in groep A en vier (4%) in groep B) en hypofosfatemie (geen in groep A en drie (3%) in groep B). Aan de behandeling gerelateerde serious adverse events traden op bij 22 (19%) patiënten in groep A en bij 19 (17%) patiënten in groep B. Bij in totaal acht van deze patiënten waren de serious adverse events gerelateerd aan de behandeling (groep A: 6, groep B: 2).

Sonidegib

De fase 2 BOLT studie (Migden 2015, Chen 2018, Lear 2018, Dummer 2020) onderzocht de effectiviteit van sonidegib bij 230 patiënten met laBCC (n=194) of mBCC (n=36). Hierbij werden 2 doseringen vergeleken; sonidegib 200 mg 1dd 1 (n=79) en 800 mg 1dd 1 (n=151) voor 42 maanden tot progressie van ziekte of onacceptabele toxiciteit (Dummer 2020).

Na 42 maanden follow-up waren er nog 8,3% van de patiënten in de 200 mg groep en 3,3% van de patiënten in de 800 mg groep onder behandeling. De OR's waren 56% [95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 43-68] voor lokaal uitgebreid BCC en 8% (95% BI 0,2-36) voor metastasen in de 200 mg-groep en 46,1% (95 % BI 37,2-

55,1) voor lokaal uitgebreid BCC en 17% (95% BI 5-39) voor metastasen in de 800 mg-groep. Bijwerkingen bleven consistent met de klinische ervaring uit de eerdere updates (Migden 2015, Chen 2018, Lear 2018). Lear et al. (2018) beschreef dat op 30 maanden sonidegib 200 mg beter veiligheidsprofiel bleef hebben dan 800 mg, met lagere percentages graad 3/4 adverse events (43,0% vs. 64,0%) en adverse events die leidden tot discontinueren van de therapie (30,4% vs. 40,0%).

Cemiplimab

Let op: Momenteel is er in Nederland geen vergoedingsstatus voor dit geneesmiddel.

Stratigos et al. (2021) onderzocht in een fase 2 single-arm studie de effectiviteit van cemiplimab 350mg i.v. elke 3 weken voor maximaal 93 weken bij 84 patiënten met laBCC die intolerant waren gebleken voor HHI (hedgehog inhibitor) therapie, progressie hadden tijdens HHI therapie of na 9 maanden HHI therapie alleen stabilisatie van ziekte toonden. 60 (71%) van de geïncludeerde patiënten waren geïncludeerd vanwege progressie van ziekte, 32 (38%) in verband met intolerantie voor behandeling middels vismodegib en sonidegib (vismodegib 38% en sonidegib 5%) en 7 (8%) patiënten omdat zij na 9 maanden HHI therapie alleen stabilisatie van ziekte toonden. Bij 75 (89%) patiënten was het primaire BCC gelokaliseerd in het hoofd-hals gebied. De mediane follow-up was 15 maanden (IQR 8-18). Aan het eind van de studie bleven 19 patiënten nog onder behandeling middels cemiplimab, 13 patiënten hadden volledige behandeling gehad gedurende 93 weken met cemiplimab en 52 (62%) patiënten waren vroegtijdig gestopt met de behandeling. Laatstgenoemde was vooral te wijten aan progressie van de ziekte (n=29 (35%)) en adverse events (n=13 (16%)). Het mediane aantal van toegediende doses was 15 (IQR 8-24) en de mediane duur van de behandeling was 47 weken (IQR 27-80).

Een klinisch objectiveerbare respons werd gezien in 27 (32%; 95% BI 22–43) patiënten, waarvan 5 (6%) patiënten met een complete respons en 21 (25%) met een partiële respons. Graad 3-4 aan de behandeling gerelateerde adverse events traden op bij 40 (48%) patiënten. De meest voorkomende waren hypertensie (5%) en colitis (5%). Aan de behandeling gerelateerde serious adverse events traden op in 29 (35%) patiënten. Er zijn geen patiënten overleden aan de gevolgen van de behandeling.

Overig

De uitkomstmaat afstandsmetastase vrije overleving werd niet gerapporteerd in de resultaten.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag van deze module te beantwoorden is een systematische analyse van de literatuur van belang. De onderzoeksvraag die hiervoor is onderzocht is PICO-gestructureerd en luidt: *Wat zijn de (on)gunstige effecten van vismodegib, sonidegib, cemiplimab bij volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd BCC?*

(P)atients: Volwassen patiënten (≥18 jaar) BCC

(I)ntervention: Vismodegib, sonidegib, cemiplimab

(C)omparison: Geen behandeling, placebo of andere behandeling

(O)utcomes: Respons, bijwerkingen, kwaliteit van leven, kosten, ziektelast

Uitkomstmaten

- Cruciaal:
 - Respons (overleving (OS), objectieve respons ratio (ORR), ziektevrije overleving (PFS), afstandsmetastase vrije overleving
 - Bijwerkingen
 - Kwaliteit van leven
- Belangrijk:
 - Kosten

In- en exclusiecriteria

De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van vooraf gestelde criteria geselecteerd voor de twee vragen gezamenlijk, waarna binnen de geselecteerde literatuur een extra selectie plaats vond voor de twee vragen. Deze criteria voor deze vraag luiden als volgt:

- Vergelijkend onderzoek met een sample size van 30 of groter
- Voldoet aan de opgestelde PICO

Bij het ontbreken van vergelijkend onderzoek werden uiteindelijk ook single-arm studies geïncludeerd in de resultaten van deze module, omdat de werkgroep deze studies als onmisbaar beschouwd om de overwegingen te vormen. Deze studies zijn echter niet geschikt om te beoordelen middels GRADE.

In de databases Medline, Embase en de Cochrane Library is op 31 oktober 2022 met relevante zoektermen gezocht naar systemische behandeling bij locally advanced (laBCC) of gemetastaseerd BCC (mBCC) (zie definities in de module 'Classificatie'). De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage 'Zoekstrategieën'. De zoekactie beperkte zich tot literatuur van 2020 of later, gezien de aanwezigheid van een Britse richtlijn over hetzelfde onderwerp (zoekdatum januari 2020). De zoekactie leverde na ontdebellen 302 resultaten op.

De selectiecriteria zijn toegepast op de referenties verkregen uit de zoekactie. Na raadplegen van de volledige tekst, werden 10 studies geëxcludeerd. In de exclusietabel in bijlage 'Overzicht van geëxcludeerde studies' is de reden voor exclusie van deze referenties toegelicht.

Door de werkgroepleden is een aanvullend artikel aangeleverd over de behandeling middels cemiplimab (Stratigos 2021). Deze studie is geïncludeerd vanwege de toepassing van checkpointremmers in studieverband.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 03-06-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-

planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:729-36.

2 - Basset-Seguín N, Hauschild A, Kunstfeld R et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017; 86:334-48.

3 - Chen L, Aria AB, Silapunt S et al. Treatment of advanced basal cell carcinoma with sonidegib: perspective from the 30-month update of the BOLT trial. *Future Oncol* 2018; 14:515-25.

4 - College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Risicominimalisatie-materiaal over de risico's van vismodegib voor zorgverleners Zwangerschapspreventie-programma, versie 14.1, goedkeuringsdatum 27 januari 2021, beschikbaar via: [Erivedge 150 mg, capsule, hard | Geneesmiddeleninformatiebank | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen \(cbg-meb.nl\)](#)

5 - College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Risicominimalisatie-materiaal over de risico's van sonidegib voor zorgverleners Zwangerschapspreventieprogramma, versie 1 juni 2021, beschikbaar via: [Odomzo 200 mg harde capsules | Geneesmiddeleninformatiebank | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen \(cbg-meb.nl\)](#)

6 - Dreier J, Felderer L, Barysch M, Rozati S, Dummer R (2013) Basal cell carcinoma: a paradigm for targeted therapies. *Expert opinion on pharmacotherapy* 14:1307-18.

7 - Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:404-12.

8 - Dummer R, Guminski A, Gutzmer R et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. *Br J Dermatol* 2020; 182:1369-78

9 - Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008 Oct;8(10):743- 54. *SmPC Erivedge*, 22 mei 2014.

10 - Gonzalez AR, Etchichury D, Gil ME et al. Neoadjuvant Vismodegib and Mohs Micrographic Surgery for Locally Advanced Periocular Basal Cell Carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2019; 35:56-61.

11 - Haanen, J. B. A. G., Carbone, F., Robert, C., Kerr, K. M., Peters, S., Larkin, J., Jordan, K., & ESMO Guidelines Committee (2017). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(suppl_4), iv119iv142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>

12 - Lear JT, Migden MR, Lewis KD et al. Long-Term Efficacy and Safety of Sonidegib in Patients With Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma: 30-Month Analysis of the Randomized Phase 2 BOLT Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32:372-381.

13 - Libtayo: EPAR - Medicine overview 17-5-2023, beschikbaar via: [Libtayo | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#). Geraadpleegd op: 27-5-2023.

14 - Nasr, I., McGrath, E. J., Harwood, C. A., Botting, J., Buckley, P., Budny, P. G., Fairbrother, P., Fife, K., Gupta, G., Hashme, M., Hoey, S., Lear, J. T., Mallipeddi, R., Mallon, E., Motley, R. J., Newlands, C., Newman, J., Pynn, E. V., Shroff, N., Slater, D. N., British Association of Dermatologists Clinical Standards Unit (2021). British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021. *The British journal of dermatology*, 185(5), 899-920. <https://doi.org/10.1111/bjd.20524>

16 - Sagiv O, Nagarajan P, Ferrarotto R et al. Ocular preservation with neoadjuvant vismodegib in patients with locally advanced periocular basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol* 2019; 103:775-80.

17 - Samenvatting van de productkenmerken Erivedge, SMPC 2016

18 - Samenvatting van de productkenmerken Odomzo, SMPC 2021

19 - Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer* 2017; 17:332.

20 - Sekulic A, Migden MR, Lewis K et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:1021-6 e8.

21 - Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366:2171-9.

22 - Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:2180-8.

23 - Tang, J. Y., Ally, M. S., Chanana, A. M., Mackay-Wiggan, J. M., Aszterbaum, M., Lindgren, J. A., Ulerio, G., Rezaee, M. R., Gildengorin, G., Marji, J., Clark, C., Bickers, D. R., & Epstein, E. H., Jr (2016). Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.

The Lancet. Oncology, 17(12), 17201731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30566-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30566-6)

25 - Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. (2009) Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. The New England journal of medicine 361:1164-72.

26 - Wong KY, Fife K, Lear JT et al. Vismodegib for locally advanced periocular and orbital basal cell carcinoma: a review of 15 consecutive cases. Plast Reconstr Surg Glob Open 2017; 5.

Basaalcelcarcinoom - Follow-up

Uitgangsvraag

Welke patiënten moeten onder controle blijven na behandeling van een superficieel BCC?

Aanbeveling

Het is te overwegen om patiënten met een BCC met een hoog risico op een lokaal recidief zoals grote en agressief groeiende primaire BCC's en recidief BCC's in het gelaat waarbij een (volgend) recidief een hoge mate van morbiditeit zou kunnen veroorzaken onder controle te houden.

In de meeste gevallen zal jaarlijkse controle voldoende zijn, of zo nodig vaker, afhankelijk van de patiënt en indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht.

De werkgroep beveelt aan om na een behandeling zonder histologische controle op radicaliteit, ten minste eenmalig te controleren, 6-12 maanden na de behandeling.

De werkgroep beveelt aan om hoogerisico patiënten zoals patiënten met basaalcel naevus syndroom, patiënten die langdurig immuun suppressiva gebruiken en patiënten met een zeer uitgebreide actinisch beschadigde huid, minimaal jaarlijks door een dermatoloog te laten controleren.

NB. Of zo nodig vaker, afhankelijk van de patiënt en indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht.

De werkgroep beveelt aan om alle patiënten te instrueren over zelfonderzoek en om de patiënten een BCC informatiefolder mee te geven of te wijzen op de digitale informatiefolder BCC, bij voorkeur die van de website van de NVDV.

Overwegingen

Hoewel het risico op een opeenvolgend BCC hoog is (30%), is de mening van de werkgroep dat het niet nodig is alle patiënten met een primair BCC routinematig in een nacontroleschema te houden. Vanwege dit risico dient bij elke patient waarbij een eerste BCC gediagnosticeerd wordt, de gehele huid nageken te worden op aanwezigheid van een tweede BCC. De werkgroep legt vervolgens de nadruk op goede instructie en zelfcontrole door de patiënt.

De werkgroep is van mening de volgende patiënten wel te controleren: patienten met een BCC met een hoog risico op een lokaal recidief zoals grote en agressief groeiende primaire BCC's en recidief BCC's in het gelaat waarbij een (volgend) recidief een hoge mate van morbiditeit zou kunnen veroorzaken. Ook na een behandeling zonder histologische controle op radicaliteit, raadt de werkgroep aan ten minste eenmalig te controleren, 6-12 maanden na de behandeling.

Hoogerisico patiënten zoals patiënten met basaalcelnaevus syndroom, patiënten die langdurig immuun suppressiva gebruiken en patiënten met een uitgebreide actinisch beschadigde huid zouden minimaal jaarlijks door een dermatoloog gecontroleerd moeten worden.

De frequentie van controles is echter afhankelijk van de patiënt en moeilijk in een richtlijn vast te leggen. In de meeste gevallen zal jaarlijkse controle voldoende zijn maar sommige patienten zullen vaker gecontroleerd

moeten worden, indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht..

Controle houdt in: zorgvuldige inspectie van het litteken en controle van de gehele huid. Het is daarnaast 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 of wijzen op een patiënten informatiefolder is in dit geval van groot belang. Ook moet de patiënt geïnstrueerd worden over zelfonderzoek en geadviseerd worden om bij suspecte huidafwijking naar de huisarts of naar de dermatoloog te gaan. De huisarts moet door de behandelend specialist regelmatig geïnformeerd worden over de diagnose en de behandeling. Ook de follow-up zal maatwerk blijven.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met een BCC hebben een verhoogd risico voor een opeenvolgend BCC. Volgens Flohil et al. zelfs tot 17 keer vergeleken met de algehele populatie. [Flohil 2013c, Marcil and Stern 2000, van Iersel 2005] Ook is er een driemaal hoger risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom en een ongeveer 2,5 maal zo hoog risico op een melanoom. [Flohil 2013c] Er is echter geen gerandomiseerd onderzoek verricht wat betreft frequentie of totale duur van follow-up na een primair BCC. [European guideline BCC] Ook zijn er geen recente onderzoeksgegevens over risicofactoren voor een recidief BCC. Een indeling voor laag dan wel hoog risico BCC's op basis van prognostische factoren is beschreven in tabel 1 in de algemene inleiding van deze richtlijn (p7 /8).

Wel zijn er recente onderzoeksgegevens over risico op een opeenvolgend BCC. Deze resultaten zullen hieronder beschreven worden.

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 3	De incidentie van multiple BCC's is het hoogst in de eerste maanden na diagnose (11% na 6 maanden), maar houdt ook aan op de lange termijn (14% en 29% na resp. één en vijf jaar). B Flohil 2011b
Niveau 3	Het hebben van rood haar (OR 1.43; CI 1.05-1.94), een hogere socio-economische status (OR 1.42; CI 1.12-1.81) of een BCC op de bovenste extremiteiten (OR 1.49; CI 1.02-2.15) geeft een hoger risico op het ontwikkelen van multiple BCC's. B Kiiski 2010
Niveau 2	Het 5-jaars cumulatieve risico na een BCC op een nieuw BCC is wereldwijd hoog (36%) en hoger dan in Nederland (29%). B Flohil 2011b, Flohil 2013c

Niveau 3	Na een BCC is ook het risico op een plaveiselcelcarcinoom (3x)of melanoom (2.5x) verhoogd, vergeleken met de algehele bevolking. B Flohil 2013c
----------	---

Samenvatting literatuur

Nederland

Flohil et al. onderzoeken in een retrospectief cohort onderzoek (n=2483) het risico op een nieuw BCC na een primaire tumor. Ze gebruiken daarvoor de in 2004 beschikbare gegevens uit het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) in Nederland. Ze berekenen dat het cumulatief risico op een of meerdere opeenvolgende BCC's ongeveer 11% binnen 6 maanden is, en 14% en 29% na resp. één en vijf jaar na een primair, histologisch bewezen BCC. In de eerste maanden na diagnose is de kans op een herhaaldelijke BCC het hoogst, maar houdt ook aan op de lange termijn. Gesuggereerd wordt dan ook dat patiënten met een BCC bij hun eerste en opeenvolgende follow-up consulten een full-body huidonderzoek zouden moeten ondergaan. [Flohil 2011b] Speciale aandacht zou daarbij moeten worden besteed aan mannen (adjusted hazard ratio 1.30, 95% CI 1.11–1.53) en patiënten tussen 65-79 jaar ten tijde van de primaire diagnose. Deze leeftijdsgroep had een adjusted hazard ratio van 1.8, vergeleken met patiënten <50 jaar (95% CI 1.37–2.41). [Flohil 2011b]

Kiiski et al. onderzochten in een Nederlandse cohort studie (n=10.994) risicofactoren voor primaire en opeenvolgende BCC's. Ook Kiiski et al. berekenden dat meer dan 30% van de patiënten met een BCC een opeenvolgende BCC ontwikkelde. Ook lieten ze zien dat patiënten met rood haar (OR 1.43; CI 1.05-1.94), patiënten met hogere socio-economische status (OR 1.42; CI 1.12-1.81) of patiënten met een BCC op de bovenste extremiteiten (OR 1.49; CI 1.02-2.15) een hoger risico hebben op het ontwikkelen van multiple BCC's. [Kiiski 2010]

Nederland vs. wereldwijde gegevens

Flohil et al. onderzoeken in een recente systematische review en meta-analyse met wereldwijde gegevens het risico op een opeenvolgend BCC na een primaire BCC. Uit de geïncludeerde 29 artikelen wat betreft BCC berekenen ze dat het gepoolde risico op een opeenvolgend BCC 33% (95% CI 27.2–38.3; n = 15 studies) is. Het 5-jaars cumulatieve risico voor een opeenvolgende BCC was 36% (n= 7, range 11.0–49.9%), dat hoger is vergeleken met het 5-jaars cumulatieve risico in Nederland. [Flohil 2013c] (Zie ook de evidence tabel).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2024

Laatst geautoriseerd : 25-07-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Euvrard S, Kanitakis J, and Claudy A. 2003. Skin cancers after organ transplantation. N. Engl. J. Med. 348 (17): 1681-1691.
- 2 - Flohil SC, Koljenovic S, de Haas ER, Overbeek LI, de Vries E, and Nijsten T. 2011. Cumulative risks and rates of subsequent

basal cell carcinomas in the Netherlands. Br. J. Dermatol. 165 (4): 874-881. [2011b]

3 - Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR, de Vries E, and Nijsten T. 2013. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Cancer 49 (10): 2365-2375. [2013c]

4 - Kiiski V, de Vries E, Flohil SC, Bijl MJ, Hofman A, Stricker BH, and Nijsten T. 2010. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. Arch. Dermatol. 146 (8): 848-855.

5 - Marcil I, and Stern RS. 2000. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. Arch. Dermatol. 136 (12): 1524-1530.

6 - van Iersel CA, van de Velden HV, Kusters CD, Spauwen PH, Blokx WA, Kiemeny LA, and Gerritsen MJ. 2005. Prognostic factors for a subsequent basal cell carcinoma: implications for follow-up. Br. J. Dermatol. 153 (5): 1078-1080.

Z - Update of the Guideline on basal cell carcinoma, 2008; European Dermatology forum.