

“Huid en Oncologie”

Een verhaal over goed en kwaad

INHOUDSOPGAVE:

I. GOEDAARDIGE HUIDTUMOREN.

- 1. NAEVUS.**
- 2. SEBORREISCHE KERATOSE**

II. PREMALIGNIE HUIDLETSELS

- 1. KERATOSIS ACTINICA**
- 2. LENTIGO MALIGNA**

III. KWAADAARDIGE HUIDTUMOREN

- 1. EPITHELIOMEN**

A. BASAALCELCARCINOOM

**ALGEMEEN
VOORBESCHIKKENDE FACTOREN
PROGNOSE
DIAGNOSTIEK
LABORATORIUM- EN BEELDVORMEND ONDERZOEK
BEHANDELING
FOLLOW-UP**

B. PLAVEISELCELCARCINOMEN

**ALGEMEEN
VOORBESCHIKKENDE FACTOREN
PROGNOSE
DIAGNOSTIEK
PARAKLINISCHE ONDERZOEKEN
STAGING
BEHANDELING
FOLLOW UP**

2. MELANOOM

**STADIUM
DIAGNOSTIEK
THERAPIE
FOLLOW UP
BEHANDELING**

3 ZELDZAME KWAADAARDIGE HUIDTUMOREN

**MERKEL CEL TUMOR
MALIGNIE ADNEXIELE TUMOREN
SARCOMEN**

I. GOEDAARDIGE HUIDTUMOREN.

1. Naevus.

Ontstaan door een proliferatie van pigmentcellen (melanocyten) die hier en daar in de basaalcellaag verspreid zijn.

Ze zijn zeer frequent en alle volwassenen hebben er gemiddeld een 20-tal.

Verschijnen meestal rond de leeftijd van 2 jaar, sommige zijn aanwezig van bij de geboorte en worden congenitale naevus genoemd, andere verschijnen veel later rond de puberteit, of soms plotse vermenigvuldiging gedurende de zwangerschap (hormonale invloed).

Te onderscheiden:

- Junctionele naevus
- Samengestelde naevus
- Dermale naevus

Speciale vormen:

- Dysplastische naevus
- Congenitale naevus

2. Verruca seborrheica

een verruca seborrheica is een ruw aanvoelende, papillomateuze huidafwijking, zelden groter dan 1 cm, met verruceus oppervlak. Vaak zijn ze geelbruin tot bruinzwart, waardoor ze klinisch moeilijk te onderscheiden kunnen zijn van een naevus naevocellularis of een lentigo maligna melanoom. De verruca seborrheica is meestal gemakkelijk te verwijderen met een curette.

II PREMALIGNNE HUIDLETSELS

1. KERATOSIS ACTINICA

Dit is de meest voorkomende premaligne huidafwijking die vooral wordt gezien bij mensen met belangrijke zonneblootstelling . Op de aan het zonlicht blootgestelde huid, met name gelaat en handruggen, ziet men multipiele, vlakke, hard en droog aanvoelende adherente keratotische elementen op een rode ondergrond. Spontane genezing treedt vrijwel nooit op.

Behandeling: electrocoagulatie, cryotherapie, imiquimod, PDT

Ontaarding tot plaveiselcelcarcinoom is te vermoeden bij ulceratie, herhaalde bloeding en induratie.

Neem *biopsie* indien u ontaarding vermoedt.

2. LENTIGO MALIGNA

(MELANOSIS PRAECANCEROSA OF MORBUS DUBREUILH)

Een grillig gevormde pigmentvlek met sterke pigmentverschuivingen, voornamelijk in het gelaat. Maligne ontaarding: maligna melanoom.

III. KWAADAARDIGE HUIDTUMOREN

- van cellen uit het epiderm of haar adnexen: EPITHELIOMA
- van pigmentvormende cellen (melanocyt) : MELANOMA
- van cellen uit de cutis: SARCOMA

Huidcarcinomen en melanoma komen frequenter voor dan enkele decennia geleden. Het is goed gekend dat de toegenomen zonblootstelling hiervoor verantwoordelijk is

1. EPITHELIOMEN

Men onderscheidt twee grote vormen :

a. basaalcelcarcinoom

Deze bestaat uit cellen die zeer sterk op basaalcellen lijken: kleine min of meer kubische, donker gekleurde cellen, met regelmatige

b. plaveiselcelcarcinoom

Deze bestaat uit cellen die zeer sterk lijken op cellen uit de stekelcellaag: polygonaal, onregelmatig van vorm, bleker gekleurd, kernen vaak atypisch en evolutie naar keratinisatie met de vorming “hoornparels”.

Basaalcelcarcinoom	Plaveiselcelcarcinoom
Lokale maligniteit	Lokale maligniteit
Langzame evolutie	Snelle evolutie
Geen lymfganglia	Wel ganglia ->metastasen
Meestal gelaats H-zone	Gelaat en handrug
Zelden op slijmvlies	Slijmvlies (lip)
Patiënten jong (40, 50 j)	Patiënten oud (60 en ouder)
Meestal op gezonde huid, aan zonlicht blootgestelde regio	Meestal op premaligne letsels, aan zonlicht blootgestelde regio

A. BASAALCELCARCINOOM

ALGEMEEN

- ❑ Het basaalcelcarcinoom (BCC) is bij blanken de meest voorkomende huidkanker
- ❑ Ontstaat meestal in een reeds actinisch beschadigde huid.
- ❑ Ruim 80 % is in het hoofd-halsgebied gelokaliseerd met een voorkeur voor het middelste tweederde deel van het gezicht (de zogenaamde H-zone)

VOORBESCHIKKENDE FACTOREN

- ❑ Overmatige blootstelling aan UV-licht bij personen met huidtype I of II
- ❑ Erfelijke factoren: xeroderma pigmentosum, basaalcelnaevussyndroom.
- ❑ vroegere ioniserende straling (b.v. Röntgenstraling, latentietijd 15-30 jaar)
- ❑ contact met toxische stoffen: arseen, nitraten;
- ❑ Immunodeficiëntie en immuunsuppressie (b.v. transplantatiepatiënten)
- ❑ Chronische ulcera en “littekens” (brandwonden, radiotherapie.....)
- ❑ Positieve anamnese voor huidcarcinoom. Een eerder BCC vergroot de kans op een nieuwe tumor: na één jaar heeft 25 % van de patiënten een nieuwe tumor en na twee jaar 32 %. Overigens is ook de kans op een plaveiselcelcarcinoom van de huid hoger na een eerder BCC

PROGNOSE

- ❑ Zelden levensbedreigend maar kan aanleiding geven tot belangrijke mutilaties als gevolg van loco-regionale uitbreiding. Naar gelang het anatomo-klinische type kunnen deze tumoren een subklinische (sprieterige) infiltratieve groei vertonen in omgevende structuren (thv. het gelaat, ogen, oren). Hoogrisico BCC's dienen behandeld te worden met micrografische heelkunde (zie hoofdstuk A.6.)
- ❑ Metastasering van een BCC komt zeer zelden voor (geschatte kans 0,03 %). Doorgaans betreft het dan een grotere (>20 mm), verwaarloosde tumor of een zogenoemd metatypisch (basosquameus) carcinoom of een microcystisch carcinoom of het gaat om ano-genitale lokalisaties.
- ❑ Uitzaaing vindt meestal plaats naar regionale lymfeklieren, soms ook naar longen, lever en skelet.

DIAGNOSTIEK

Klinisch

- Superficiële BCC
 - Nodulair BCC
- } minder agressief, afhankelijk van lokalisatie, afmetingen
- Ulcererend BCC (ulcus rodens)
 - Sclerodermiform BCC

Histopathologie:

Histopathologisch onderzoek is altijd noodzakelijk voordat tot definitieve behandeling wordt overgegaan.

Histopatologische types:

- Superficiële, multifocale groei
 - Solide groei
- } minder agressief, afhankelijk van lokalisatie, afmetingen

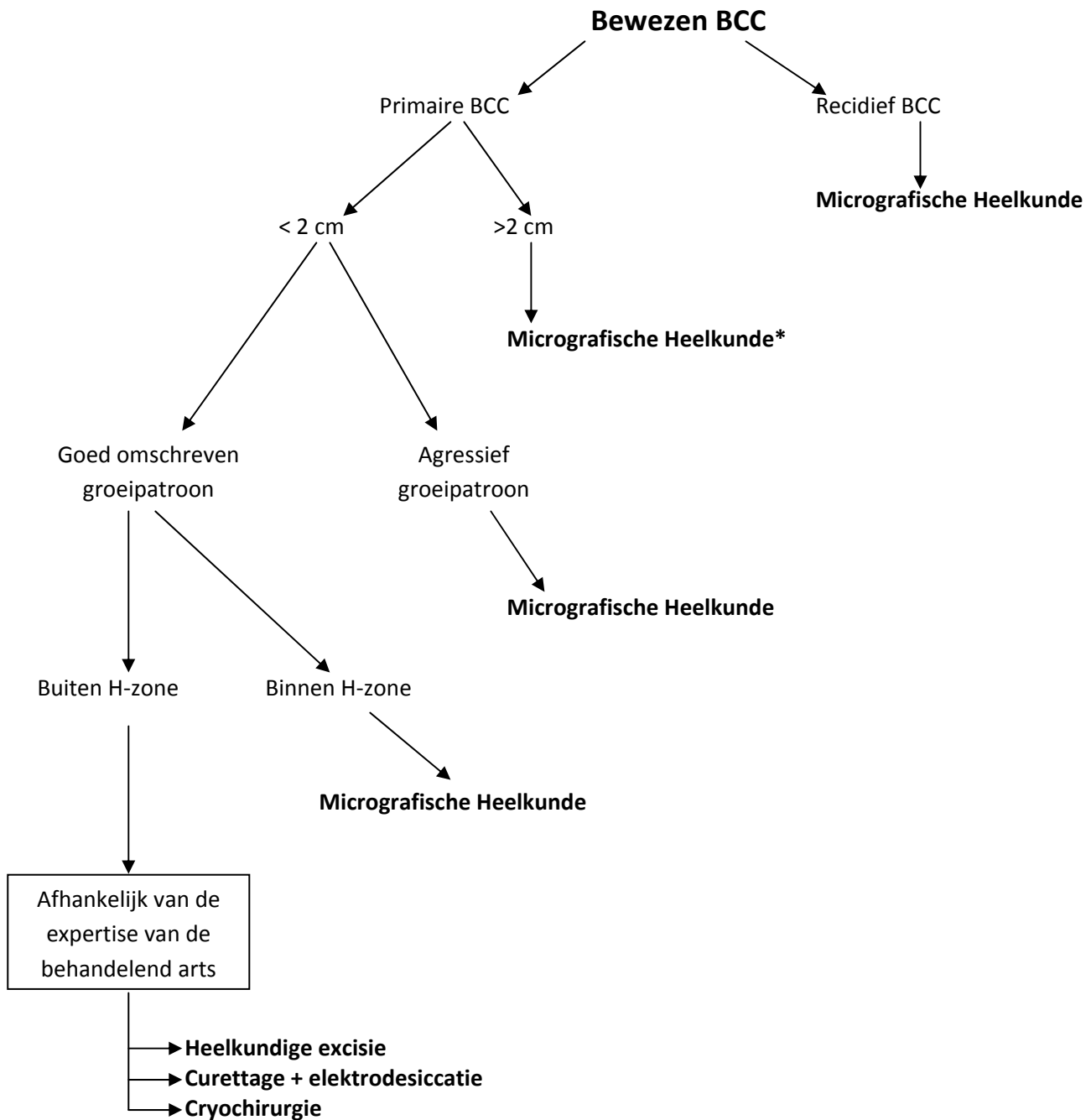
- | | | |
|---|---|-----------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">□ Sclerodermiforme groei□ Metatypische / Basosquameuse differentiatie□ Micronodulaire / Microcystische differentiatie | → | agressieve
groeipatronen |
|---|---|-----------------------------|

LABORATORIUM- EN BEELDVORMEND ONDERZOEK

Niet geïndiceerd, alleen bij grote, verwaarloosde, infiltrerende tumoren en in de nabijheid van bepaalde structuren (oog, oor,...):

- Echo klierloges
- CT van de aangetaste regio
- Radiotherapie (wanneer contra-indicatie voor heelkunde)
- Photodynamische therapie (oppervlakkige letsels)
- Imuno-modulerende therapie

BEHANDELING



* of heelkundige excisie met veiligheidsmarge van 4 mm voor BCC's buiten het gelaat

Voor de superficiële Basaalcelcarcinomen beschikken we over 2 nieuwe behandelingsmodaliteiten:

- De immunomodulator IMIQUIMOD (ALDARA)[®]
- De photodynamische therapie (PDT)

FOLLOW-UP

Voor primaire tumoren follow-up gedurende 5 jaar. Voor recidieven follow-up gedurende 10 jaar.

- Eerste jaar na diagnose om de 6 maanden
- Vanaf het 2^{de} jaar, jaarlijks

B. PLAVEISELCELCARCINOOM

ALGEMEEN

- 2^{de} meest voorkomende huidkanker na BCC (10 tot 15 %)
- Vooral bij het blanke ras: 70:1 verhouding
- Vooral bij ouderen: 75% > 75 jaar
- Meer bij mannen (rokers)
- Stijgende incidentie (Engeland: 25/100.000 inwoners)
- 80% gelokaliseerd in hoofd- halsregio, overige 20% in andere zonblootgestelde lichaamsdelen
- Agressievere groei dan BCC: risico tot metastases is 5% (eerst lymfogeen nadien hematogeen: longen, lever, skelet)

VOORBESCHIKKENDE FACTOREN

- Chronische UV- beschadiging
- Langdurig verblijf in de tropen.
- Erfelijke factoren: o.a xeroderma pigmentosa, epidermodysplasie verruciformis.....
- Vroegere ioniserende straling (zoals röntgenstraling: latentietijd 15 tot 30 jaar)
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (transplantatiepatiënten)
- Contact met toxische stoffen: arseen, nitraten
- Chronische ulcera , littekens na bevroering of verbranding.

- Positieve anamnese voor huidcarcinoom

PROGNOSE

Mortaliteit van non-melanoma huidcarcinoom wordt geschat op 3% (= 0,2 % van de totale kankersterfte) - volgens het Nederlandse Kankerregister betreffende het jaar 1991. Metastasering vindt plaats in 5% van de SCC, eerst lymfogeen, nadien hematogeen (longen , lever, skelet).

Qua prognose wordt een onderscheid gemaakt tussen hoog-risico en laag-risico SCC.

HOOG – RISICO SCC

- Langbestaande tumor, of
- Snelgroeïende tumor, of
- Tumor > 2 cm diameter, of
- Immunosuppressie, of
- Lokalisatie : H –zone, anogenitale regio, voetzool, de zgn. . ‘littekencarcinomen’ (brandwonden, chronische ulcera, post-radiotherapie ..), of
- Histopathologische kenmerken: invasieve groei (> 4 mm en /of dieper dan subcutaan weefsel), differentiatiegraad (goed – matig – slecht), perineurale/ lymfatische/ vasculaire invasie ,aandacht voor bepaalde histopathologische varianten (adenoid SCC, verrukeus carcinoma), of
- Recidiverend SCC, of
- SCC van de slijmvliezen (erythroplasie van Querat)

LAAG – RISICO SCC

- Kleine, goed begrensde letsels
- Histopathologische “in situ” letsels:
 - Carcinoma in situ
 - Morbus Bowen

DIAGNOSTIEK:

De diagnose wordt bevestigd door de histopathologie.

Biopsietechniek

- ❑ Incisiebiopsie: representatief deel van de tumor, soms zijn meerdere biopten aangewezen (grotere letsels), of biopt 'te paard' overgang ulceratie-huid
- ❑ Excisiebiopsie bij kleine letsels < 5 mm

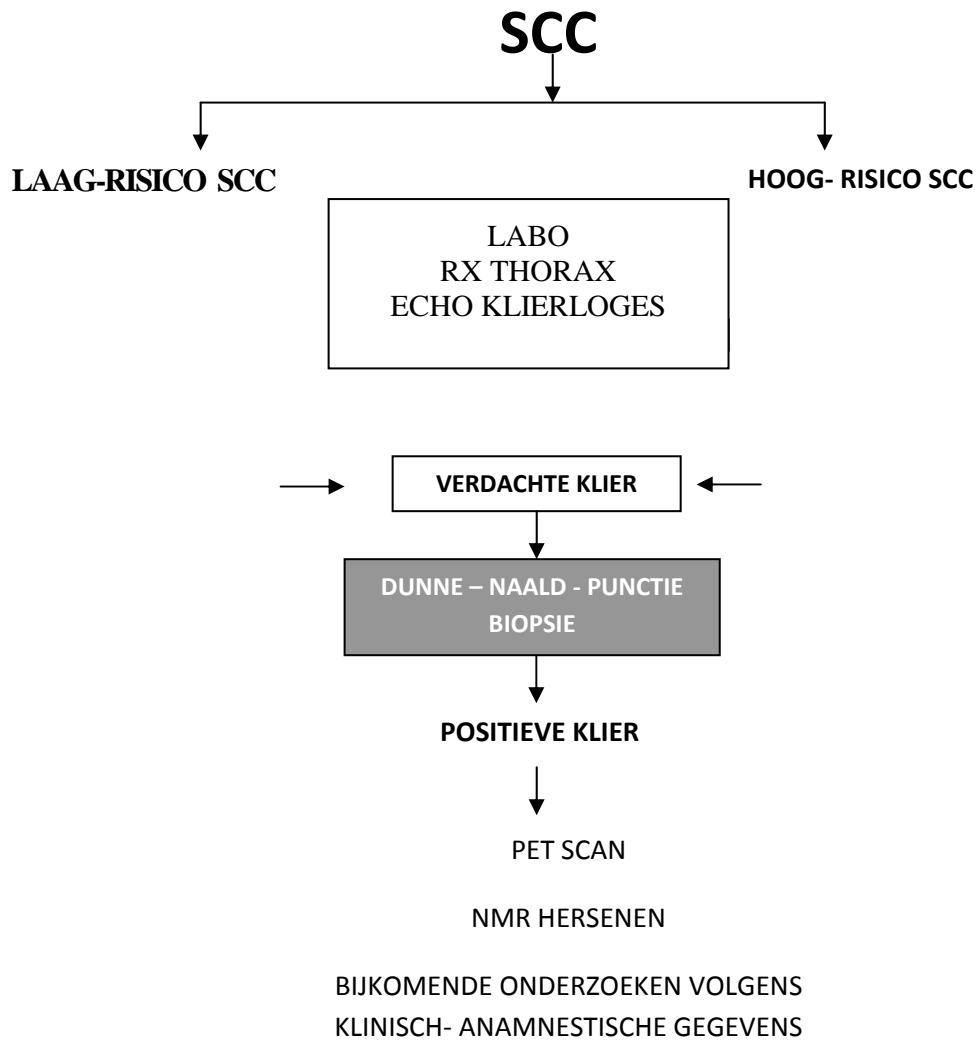
Belangrijke klinische gegevens:(door clinicus te vermelden bij bioptname !)

- ❑ Aard van de biopsie: excisie- of incisiebiopsie
- ❑ Localisatie van het biopt (verrukeus carcinoom van de voetzool)

Belangrijke pathologische gegevens:(door patholoog te vermelden bij pathologie-verslag !)

- ❑ Histopathologisch patroon en celmorfologie
- ❑ Graad van differentiatie (goed – matig – slecht)
- ❑ Invasieve dermale groei in mm.
- ❑ Aanwezigheid van regressie, inflammatie, ulceratie
- ❑ Perineurale, vasculaire, lymfatische invasie
- ❑ Igv. Excisiebiopsie vermelden of de snijranden vrij zijn van tumorweefsel

PARAKLINISCHE ONDERZOEKEN

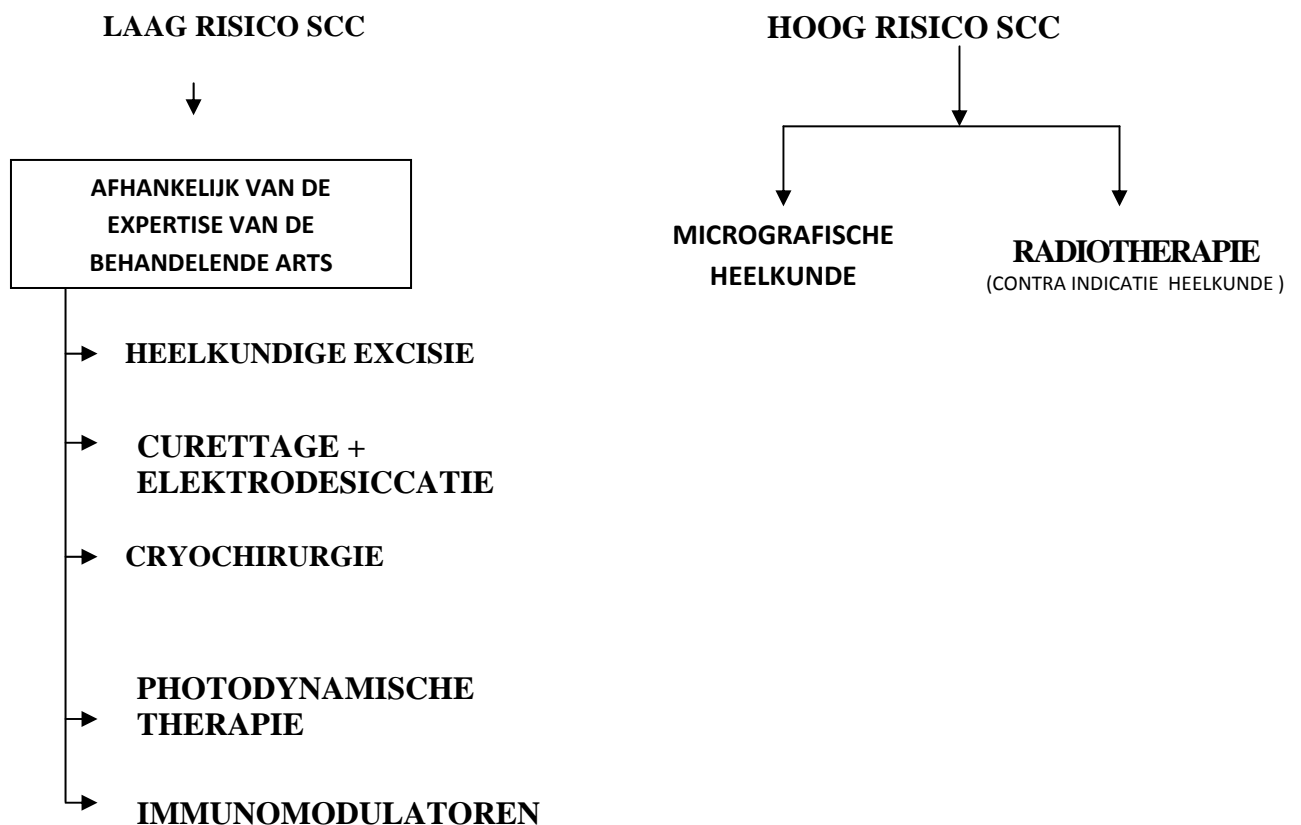


STAGING

Gezien de kans op metastasering is de TNM-indeling van meer praktisch belang dan bij het basaalcelcarcinoom.

BEHANDELING

Qua behandeling is de oncologische efficiëntie primordiaal, hieromtrent wordt een onderscheid gemaakt tussen hoog –risico (hoog risico op metastasen) en laag-risico SCC (laag risico op metastasen): voor hoog-risico SCC wordt (indien geen heelkundige contra-indicaties) de voorkeur gegeven aan Micrografische Heelkunde



FOLLOW – UP

KLINISCH:

<u>LAAG RISICO</u>	<u>HOOG RISICO</u>
- EERSTE JAAR NA DIAGNOSE 6 MAANDELIJKS	- EERSTE JAAR NA DIAGNOSE 3 MAANDELIJKS
- NADIEN JAARLIJKS	- VOLGENDE TWEE JAAR 6 MAANDELIJKS
	- NADIEN JAARLIJKS

PARAKLINISCHE ONDERZOEKEN

Labo, Rx Thorax, echo klierloges jaarlijks of op klinisch- anamnestiche indicatie.

Voor gemetastaseerde tumoren bijkomende gerichte onderzoeken.

2. MELANOOM

Het maligne melanoom van de huid staat bekend als één van de meest agressieve huidtumoren. De incidentie neemt overal ter wereld toe. In de V.S. zal dit jaar 1/87 mensen een melanoom ontwikkelen. In België neemt de incidentie toe (verdubbeling van het aantal gevallen de laatste 35 jaar).

Het naevocarcinoom of kwaadaardig melanoom ontstaat vanuit een melanocyt.

Melanomen kunnen ontstaan uit:

- een bestaande naevus
- zonder vooraf bestaande huidletsel

Bij melanomen is er, evenals bij de huidcarcinomen, een samenhang met zonlicht (UV), doch deze samenhang lijkt meer te berusten op kortdurende excessieve zon-expositie zoals opgedaan tijdens zuidelijke vakanties, dan op cumulatieve zon-expositie. Met name vanuit de epidemiologie is deze samenhang met UV uitgebreid beschreven.

Veranderingen !

- A. Asymetrisch
- B. Onregelmatige boorden
- C. Kleurveranderingen
- D. Diameter↑
- E. Evolutie

Men onderscheidt:

Nodulaire (NM)

Superficieel spreidende (SSM)

Lentigo maligna melanomen (LMM) en

Acraal Lentigineus melanoom (ALM)

STADIUM

Het maligne melanoom is een snel metastaserende tumor, waarvan de prognose sterk afhangt van het stadium van de ziekte ten tijde van de diagnose. Zoals algemeen gebruikelijk in de oncologie, vindt stagering ook hier plaats volgens

TNM-criteria :

T = primaire tumor

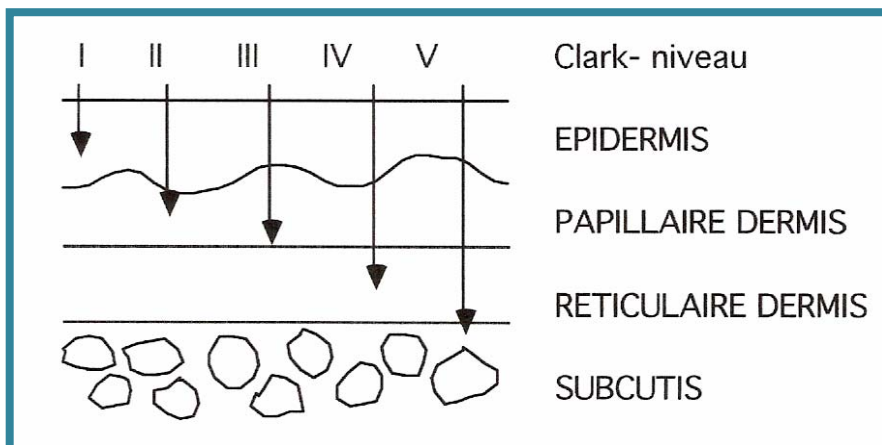
N = regionale kliermetastasen

M = metastasen op afstand

Onderstaand schema geeft een indruk van de te verwachten 5-jaarsoverlevingen voor de diverse stadia.

STADIUM	5-JAARSOVERLEVINGEN
I (alleen primaire tumor T)	80%
II (regionale kliermetastasen:N)	20%
III (metastasen op afstand: M)	0%

Verder wordt veel waarde gehecht aan de "microstagering" van de primaire tumor volgens de histologische criteria van Clark en Breslow. De indeling van Clark berust op de diepte-infiltratie van de tumor volgens anatomische strata.



Breslow meet de dikte van de tumor met een oculaire-micrometer. Naarmate het invasieniveau (Clark) of de dikte (Breslow) toeneemt, wordt de prognose slechter. Recente literatuurgegevens wijzen erop dat de methode van Breslow superieur is aan die van Clark.

Breslow in m/m	5-jaarsoverleving in %
< 0,75	96
0,75 -1,5	87
1,5 – 2,5	75
2,5 – 4	66
> 4	47

Diagnostiek:

Excisiebiopsie

- Klinisch en /of dermatoscopisch verdacht pigmentletsel dient steeds een excisiebiopsie verricht te worden, gevolgd door een histologisch onderzoek.
- In geval van melanoom zal de Breslow-dikte essentieel zijn voor de prognose en het verdere therapeutisch beleid. Ook andere histologische karakteristieken zoals Clark-niveau, histologisch subtype, regressie en ulceratie spelen hierbij een rol. Het is daarom van belang dat de patholoog het letsel in zijn geheel kan beoordelen. Een excisiebiopsie geniet daarom zeker de voorkeur.

Technische aspecten van de excisiebiopsie

- **Lokale anesthesie:** De excisie gebeurt na ' field-block ' anesthesie van het letsel.
- **Snijranden:** Laterale vrije marge van 2 mm, diepe marge reikt tot op het niveau van de subcutis
- **Richting van de excisiebiopsie:** De diagnostische excisie gebeurt steeds ellipsvormig bij voorkeur in de richting van het regionale lymfeklierstation. Op de ledematen wordt de excisie steeds in de lengterichting van het lidmaat verricht

Incisie biopsie

Bij welbepaalde letsels (grote letsels, moeilijke lokalisaties) kan een incisie biopsie overwogen worden.

Therapie

Therapeutische excisie van de tumor

Snijranden:

De huidige richtlijnen i.v.m. de therapeutische excisie marges zijn de volgende:

- Laterale snijranden:

<u>Invasieve groei</u>	<u>Marge</u>
Breslow < 1 mm	1 cm
Breslow > 1 mm	2 cm

Bij lentigo maligna dient men bedacht te zijn op 'skipping areas' en is extra aandacht nodig voor tumorvrije snijranden door histologisch georiënteerd onderzoek met o.a. immunohistochemische kleuringen.

- Diepe snijrand
De definitieve excisie geschiedt tot aan de onderliggende fascia. Indien het primair melanoom diep invasief is of indien de subcutis zeer dun is kan de fascia ook verwijderd worden
- Sluiten van de therapeutische excisie
Het primair sluiten van de wonde geniet steeds de voorkeur en is in de meeste situaties mogelijk.

Electieve lymfeklierdissectie (sentinelklierbiopsie).

Achtergrond

De electieve radicale lymfeklieruitruiming van de tributare klierregio's, met als doel occulte lymfekliermetastases te verwijderen, heeft geen noemenswaardige invloed gehad op de overleving.

De lymfeklieruitruiming gaat wel gepaard met een zeer belangrijke morbiditeit. Sinds de ontwikkeling van het begrip en de techniek van de sentinelklierbiopsie is de electieve radicale lymfeklieruitruiming niet meer aangewezen.

De sentinelklier is de eerste klier in een regionaal lymfekliergebied waarheen het tumorale proces wordt gedraineerd. De histologische status van deze sentinelklier wordt gebruikt als predictor voor de status van de rest van het klierbassin: indien de sentinelklier histologisch vrij is van micrometastasen, wordt aangenomen dat dit ook geldt voor de rest van het klierstation.

Het voorkomen van zogenaamde 'skip' metastasen wordt geschat op < 4%. Indien de sentinelklier is ingenomen, is het mogelijk dat ook andere klieren zijn aangetast. In dit geval gaat men over tot een volledige uitruiming van het drainerende klierstation.

Deze techniek vermijdt nutteloze klieruitruiming en is quasi vrij van morbiditeit.

De histologische status van de sentinelklier blijft de belangrijkste prognostische factor.

Technische aspecten

De sentinelklier wordt geïdentificeerd na intradermale injectie van een isotoop (Tc99m) rondom de tumor of het litteken van de diagnostische excisie. Na 1 a 3 uur kan de klier preoperatoir opgespoord worden door middel van een lymfoscintigrafie (enkel voor lokalisatie van de tumor t.h.v. de romp) of door het gebruik van een © probe (Geigerteller).

De sentinelklier kan ook peroperatoir geïdentificeerd worden na intradermale injectie van patent blue, maar deze methode is minder betrouwbaar.

Peroperatoir wordt de sentinelklier (soms verschillende klieren) opgezocht en verwijderd.

De 'succesrate' van de sentinelklierbiopsie hangt af van de ervaring van de chirurg en van het hele centrum. In geoefende handen blijkt het mogelijk de sentinelklier(en) in nagenoeg 100 % van de gevallen te lokaliseren.

Actueel kan peroperatoir de eventuele invasie van de klier in de meeste gevallen bepaald worden door de techniek van de cytologische imprint.

Hierdoor kan men een 2^e ingreep ter vervolledigen van de klieruitruiming vermijden. Dit vereist echter wel een hoog gespecialiseerde en ervaren eenheid anatomopathologie.

Het gebruik van vriescoupes voor een peroperatoire diagnose is tegenaangewezen (risico van verlies van (sub)microscopische invasiehaarden).

Geïsoleerde lidmaatperfusie onder hyperthermie

Geïndiceerd in geval van uitgebreide tumorgroei in een extremiteit (in transit metastasen, satellitose, recidieven, ulceratieve letsels) waar lokale tumorcontrole problematisch wordt. De respons rate varieert tussen de 42 en 90 %, maar is gewoonlijk van korte duur (gemiddeld 8-tal maand). Er werd tot nog toe geen grotere overleving aangetoond na perfusie. Wel is het een alternatief voor een amputatie.

Techniek: bij geïsoleerde lidmaatperfusie wordt de bloedcirculatie van een arm of been geïsoleerd en aangesloten op een extracorporeel circuit (hart-longmachine) met oxygenatie en temperatuurregulatie. Vervolgens wordt de extremiteit doorspoeld met antimitotica (gewoonlijk melphalan). Het voordeel van deze geïsoleerde circulatie is dat men zeer hoge dosissen actieve stof kan toedienen zonder de bijkomende systemische effecten zoals beenmergtoxiciteit te moeten vrezen. Gelijktijdig wordt een electieve lymfeklierdissectie uitgevoerd.

Het gaat om een moeilijke, zeer arbeidsintensieve techniek met belangrijke risico's gezien de hoge dosissen melphalan (centraal: neurotoxiciteit, nefrotoxiciteit en hematotoxiciteit en lokaal: brandwonden, arteriële thrombose, lymfoedeem).

Een lidmaatperfusie is tegenaangewezen bij bewezen lymfeklierinvasie of bij veralgemening.

Adjuvante behandeling.

Follow-up.

De follow-up is hoofdzakelijk klinisch – aanleren zelfonderzoek !
--

De aandacht gaat vooral naar detectie van een recidief in loco, regionale adenopathieën en de vroegtijdige herkenning van een tweede primair melanoom.

- Klinische follow-up:
 - eerste 2-jaar na diagnose, controle om de 3 maand
 - nadien, controle om de 6 maand (gedurende 10 jaar of levenslang)
- Paraklinische investigaties :
worden eenmaal per jaar herhaald of op klinisch-anamnestiche indicatie:
routine bloedanalyse, Rx thorax, echo abdomen, echo klier station, Pet-scan

Referentie: BalchCM. Soong SJ Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma CA Cancer J. Clin 2004; 54: 131-49

3. Zeldzame kwaadaardige huidtumoren

- Merkel cel tumor

- maligne adnexiele tumoren
- sarcomen

Klinisch: grote, harde, onderhuidse, slecht begrensde, snel evoluerende, aan de huid adherente tumor, met secundaire ulceratie van de rood-violette huid

Behandeling: Heelkunde, Radiotherapie, anti-epidermal growthfactor

Arlette De Coninck
Dermatoloog AZ-VU-Brussel