



HUIDKANKER: ZORG OM DE ZORG

PROF. DR. T.E.C. NIJSTEN

HUIDKANKER: ZORG OM DE ZORG

Oplage 1350
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Océ-Nederland B.V., Rotterdam

ISBN 978-94-91462-05-4

© Prof. dr. T.E.C. Nijsten, oratiereeks Erasmus MC
9 november 2012

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

HUIDKANKER: ZORG OM DE ZORG

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar met
als bijzondere leerstoel in de dermatologie,
I.H.B. maatschappelijke aspecten en
epidemiologie aan het Erasmus MC, faculteit
van de Erasmus Universiteit Rotterdam
op 9 november 2012

door

PROF. DR. T.E.C. NIJSTEN

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van het Bestuur van de Erasmus Universiteit
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Mijnheer de Decaan,
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trust Fonds Erasmus Universiteit Rotterdam,
Collegae van de afdeling Dermatologie en andere afdelingen binnen en buiten het
Erasmus MC,
Collegae van elders, studenten, vrienden, familie en andere toehoorders,*

Inleiding

In deze eerste openbare les wil ik bovenal mijn passie met u delen. Om mijn passie met u te kunnen delen is enige voorkennis op zijn plaats. Ik zal trachten de basisbeginselen van mijn leerstoel, met wel een bijzonder lange titel, uit te leggen. In mijn visie vormen de epidemiologie en maatschappelijke gezondheidszorg het respectievelijke begin en het einde van de medisch wetenschappelijke cyclus. Dit suggereert een grote afstand tussen deze wetenschappelijke disciplines, maar feitelijk liggen ze heel dicht bij elkaar. Alsof de alpha en omega van de dermatologie samen op één (hoge) stoel zitten.

Ik heb mijn observationele onderzoek nooit beperkt tot één huidziekte. Het enige criterium waaraan de te onderzoeken ziekte moest voldoen was dat het maatschappelijk relevant is. Met andere woorden: de bestuderen ziekte is veel voorkomend (dat maakt dit type van een onderzoek ook makkelijker uitvoerbaar) en heeft een aanzienlijke impact op de maatschappij, de gezondheidszorg en niet te vergeten de patiënt. Mijn onderzoeksgroep heeft de laatste jaren bijdragen geleverd op het gebied van psoriasis, varices (spataderen) en huidkanker. Ogenscheinlijk verraadde dit een gebrek aan focus en structuur, maar de onderliggende wetenschappelijke principes vormen het gemeenschappelijk fundament en zijn onafhankelijk van een ziektebeeld. Naast mijn wetenschappelijke activiteiten ben ik bovenal een arts en dompel ik mij onder in de wereld van jeuk, puistjes en plekjes. Ik ben een arts die onderzoek doet: in die volgorde. En dat verklaart mogelijks dit type van onderzoek en de drang om het

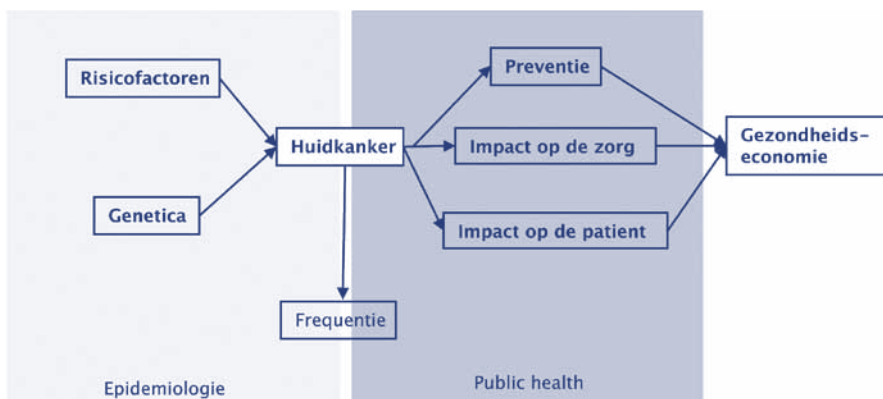
te vertalen naar de patiëntenzorg en de organisatie van de gezondheidszorg. Ik ben een 'arts-onderzoeker' met als streven om een bijdrage te leveren aan de patiënt in het klein en de samenleving in het groot.

Na een korte introductie in de epidemiologie en maatschappelijke gezondheidszorg wil ik u aan de hand van de huidkankerepidemie in Nederland laten zien wat ons onderzoek op het gebied van de epidemiologie en maatschappelijk gezondheidszorg ('public health') inhoudt, hoe het in elkaar overloopt en waar wij ons steentje willen bijdragen (Figuur 1).

Epidemiologie

Epidemiologie betekent letterlijk 'datgene wat er onder het volk is'. Het heeft vervolgens de specifieke betekenis gekregen van 'datgene wat er aan ziekte onder het volk is'. Op zoek naar een modernere Nederlandstalige definitie kwam ik meer dan 15 verschillende suggesties tegen. Een fundamenteel aspect van de epidemiologie is het meten hoe vaak een ziekte voorkomt (incidentie en prevalentie) en onderzoeken welke risicofactoren geassocieerd zijn met de aandoening om het ontstaan van ziekten beter te begrijpen. Etiologisch onderzoek begint vaak bij de epidemiologie. De epidemiologie is een relatief jonge wetenschap, maar heeft zich de laatste jaren enorm ontwikkeld en is een basis geworden voor veel andere disciplines.

Zoals de natuurkundigen de appel van Newton, de Nederlanders Johan Cruyff en de Belgen Eddy Merckx, zo hebben de epidemiologen James Lind (1716-1794) en John Snow (1813 -1858) als helden. James Lind was een marinearts die ontdekte dat een sinaasappel de incidentie van scheurbuik op lange zeilreizen kon terugdringen. De speurtocht van



Figuur 1: De verhouding van epidemiologie en public health met betrekking tot huidkanker.

anesthesioloog Snow naar de oorzaak van Londense cholera-epidemieën heeft geleid tot gesloten rioleringen en het terugdringen van een beruchte ziekte. Deze voorbeelden illustreren prachtig hoe, door goed te kijken en te analyseren, verbanden, en in dit geval oorzaken, tussen het voorkomen van ziekten en omgevingsfactoren duidelijk worden. Bovendien laat het zien hoe 'simpele' aanpassingen kunnen leiden tot grote sprongen voorwaarts in de gezondheid van mensen.

De schoonheid van de epidemiologie schuilt enerzijds in het vangen van de complexe realiteit in getallen (de transitie van kwalitatieve naar kwantitatieve interpretaties) en anderzijds het hypothesen genererende en associatieve aspect. Na een periode van observatie, evaluatie en studie moet men beslissen hoe de te bestuderen realiteit het minste geweld wordt aangedaan in de omzetting naar getallen en maten. Als eenmaal de studieopzet inclusief allerlei aannames, de definities van de uitkomsten en risicofactoren en het analyseplan vastliggen (een soort van schijnwerkelijkheid) dan is men vervolgens gebonden aan de zelfopgelegde mogelijkheden en bijbehorende beperkingen. Dan heerst alleen nog de verzamelde data. Zelden is die nog te corrigeren, manipuleren of aan te vullen.

Een belangrijk onderdeel van de epidemiologie is het identificeren van risicofactoren. Een risicofactor is een 'blootstelling' van een individu die de kans op een ziekte beïnvloedt, meestal in negatieve zin en dus de kans op ziekte vergroot. Zeer zelden is er een 1:1 situatie waarbij een specifieke blootstelling met zekerheid tot een specifieke ziekte leidt. In het echte leven is er sprake van een samenstelling van gekende en ongekende factoren die uiteindelijk leiden tot het ontstaan van een ziekte. Bovendien interageren de verschillende factoren onderling op een vaak ongekende manier. De oorzaak van de ziekte wordt dan multifactorieel en de ziekte complex genoemd. Alsof er simpele aandoeningen bestaan. We moeten ons dus terdege beseffen dat de waarheid slechts gedeeltelijk is gekend en er vele hiaten bestaan in onze kennis en voorstelling van de werkelijkheid.

Een andere intrinsieke beperking van observationele studies is dat het feitelijk geen onderscheid kan maken tussen associatie en causaliteit (met andere woorden: "zijn twee gebeurtenissen respectievelijk via via met elkaar verbonden of leidt de ene reeks tot de andere?"). Bradford Hill heeft criteria (Tabel 1) opgesteld die, indien er aan voldaan wordt, de waarschijnlijkheid van causaliteit sterk doen toenemen, maar experimentele en/of interventionele studies zijn nodig om het type van relatie vast te leggen.¹ Het voordeel van deze intrinsieke beperking van de epidemiologie is dat het kan leiden tot een enorme vrijheid van denken. Het is zelfs een belangrijke functie van de epidemiologie om de meest onverwachte en onbegrepen relaties tussen verschillende gebeurtenissen te bestuderen om te kijken of het de moeite loont om deze verder te onderzoeken. Dit kan tot de meest rare en tegenstrijdige observaties

1. Sterkte van de associatie
2. Consistentie
3. Specificiteit
4. Duidelijke tijdsrelatie
5. Dose-response gradient
6. Biologische verklaring
7. Coherentie
8. Experimentele omkeerbaarheid
9. Analogie

Tabel 1. Causaliteitscriteria van Bradford-Hill

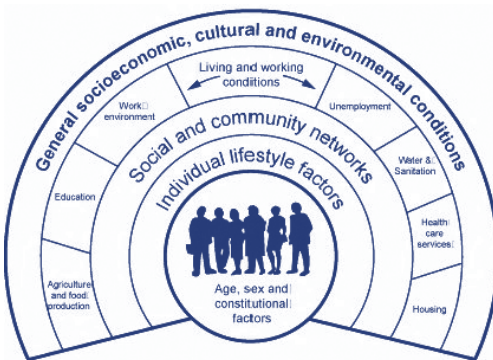
leiden, maar indien de studie goed is uitgevoerd en bevestigd wordt dan is het wat het is voor de epidemioloog. Vervolgens is het aan de laboratoriumonderzoekers om uit te pluizen of het gaat om een causale relatie en hoe deze pathomechanistisch een rol speelt in de ontwikkeling van de ziekte. In het ideale geval geeft dit vervolgens inzicht in aangrijpingspunten voor nieuwe behandelingen en strategieën, die na een uitvoerige evaluatie in klinisch onderzoek, hun intrede kunnen doen in de dagelijkse praktijk. Dergelijke veranderingen in de gezondheidszorg moeten vervolgens ook worden geëvalueerd op populatieniveau en dat is het terrein van de maatschappelijke gezondheidszorg (MGZ).

Maatschappelijke gezondheidszorg

Het deel 'maatschappelijke aspecten' van mijn bijzondere hoogleraartitel kan op vele manieren geïnterpreteerd worden, maar het heeft in deze wetenschappelijke context vooral betrekking op maatschappelijke gezondheidszorg. In het Engels wordt dit aangeduid met de term public health (waarvoor geen goede vertaling in het Nederlands is) en gedefinieerd door Acheson als 'the science and art of preventing disease, prolonging life and promoting health through the organized efforts of society' (1988).² Public health omvat alle maatregelen welke beogen de gezondheidstoestand van de bevolking, dan wel van een bepaalde groep, te verbeteren of op peil te houden. Dit kan zich dus afspelen op een lokaal, nationaal en internationaal niveau. De collectieve maatregelen ter bevordering van de volksgezondheid zijn zeer uiteenlopend en variërend: van sanitaire maatregelen, preventie, sociale voorzieningen tot het beleid van de gezondheidszorg (bijvoorbeeld toegankelijkheid, kwaliteit en kosten). Tot de successen van de public health behoren vaccinaties, bestrijding infectieziekten, veilig werk, gezonde moeders

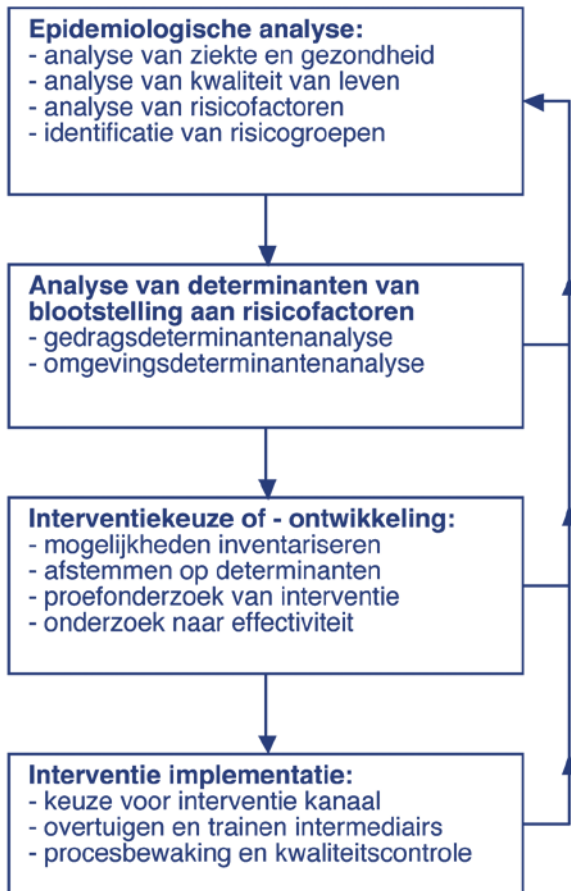
en baby's, fluoridering van drinkwater, verkeer- en voedselveiligheid, bevorderen van gezond gedrag (bijvoorbeeld, niet roken, minder alcoholconsumptie, meer bewegen en matige zonblootstelling). Deze beschrijving van public health en de voorbeelden illustreren meteen de enorme overlap met epidemiologie, maar ook dat de nadruk van public health meer op populatieniveau ligt en op gezondheid in zijn meeste algemene vorm. Het model van Lalonde is een belangrijk uitgangspunt in public health en onderscheidt een vijftal factoren die in vergaande mate iemands gezondheidstoestand bepalen: (1) Biologische factoren; (2) Fysieke omgeving; (3) Sociale omgeving; (4) Leefwijze en (5) Gezondheidszorg (Figuur 2).³ Uit onderzoek blijkt dat sociale omgeving (partner, socio-economische status, vrienden en familie) en leefwijze (voeding, bewegen, roken, alcohol en drugs) een grotere invloed op gezondheid en (gezonde) levensverwachting hebben dan de overige factoren.

In de definitie van public health komt preventie als eerste aan bod. Grootmoederswijsheid 'voorkomen is beter dan genezen' is *de* heilige graal van de public health en de geneeskunde. Primaire preventie is het nemen van gerichte maatregelen om de kans op het ontstaan van een aandoening te verkleinen en het liefst volledig te voorkomen. Dit vraagt vaak om gedragsveranderingen van mensen die nog geen ziekte hebben ontwikkeld maar wel door hun blootstelling aan een bepaalde risicofactor een verhoogde kans hebben op deze ziekte. De eerste fase is het informeren van de bevolking over bepaalde gevaren voor de gezondheid en vervolgens om mensen te stimuleren om deze te vermijden of te verminderen. Het induceren van de uiteindelijke gewenste 'gedragsveranderingen' is een echte uitdaging. Een aantal van de successen van public health is ook interventies geweest



Figuur 2:

die vanuit overheidsinstanties opgelegd zijn en waar de mensen relatief weinig actief aan moesten bijdragen. De interventies gericht op gezondheidsbescherming zoals voedselveiligheid, fluoridering van het drinkwater en vaccinaties zijn 'makkelijker' te introduceren dan de gezondheidsbevorderende interventies zoals het aanpassen van een levensstijl (stoppen met roken, gezonder eten of meer bewegen). Deze laatste zijn veel weerbarstiger en vragen om een continue individuele betrokkenheid en discipline, maar dat het kan is bewezen aan de hand van het dalen van



Figuur 3: Planmatige aanpak van preventie.

verkeerslachtoffers door het dragen van een autogordel en het bedwingen van het aantal rokers. De implementatie van primaire preventie vraagt een planmatige aanpak waarin communicatie, faciliterende voorzieningen en wet- en regelgeving centraal staan. Het begint met een epidemiologische en determinanten analyse inclusief het gedrag en de keuzes die mensen maken gevolgd door het ontwikkelen van de optimale interventie die uiteindelijk geïmplementeerd moet worden (Figuur 3).²

Secundaire preventie is er op gericht om aandoening in een zo vroeg mogelijk stadium te ontdekken zodat verdere vooruitgang van een ziekte voorkomen kan worden. Een belangrijk onderdeel van secundaire preventie is het bevolkingsonderzoek of screening. Dit is eveneens een van de meest controversiële aspecten van public health waarschijnlijk omdat de leek vooral de voordelen ziet, de arts voor -en nadelen ziet en de specialisten vooral de nadelen. Op het eerste gezicht zouden veel mensen graag gescreend willen worden op van alles en nog wat, maar naarmate de kennis over de interventie, de betrouwbaarheid van de testresultaten, en vervolgstappen toeneemt, zal de vraag afnemen. Wilson en Junger hebben in 1968 een aantal criteria opgesteld voor de (kosten)effectiviteit waar goed naar gekeken moet worden alvorens over te gaan tot screening (Tabel 2).⁴ In feite komt het erop neer dat de netto gezondheidseffecten positief moeten zijn en dat deze in redelijke verhouding staan tot de investeringen en inspanningen.

1. Belangrijk gezondheidsprobleem
2. Aanvaardbare behandeling beschikbaar
3. Voldoende voorzieningen voor diagnose en behandeling
4. Herkenbaar latent stadium van ziekte
5. Gekende eigenschappen van de screeningstest
6. Aanvaardbare test voor bevolking
7. Natuurlijk verloop van de ziekte is bekend
8. Duidelijk beleid ten op zichten van gevonden patiënten
9. Positieve kosten-baten analyse
10. Screening is continu proces

Tabel 2: Criteria van Wilson Jungner bij overwegen screening.

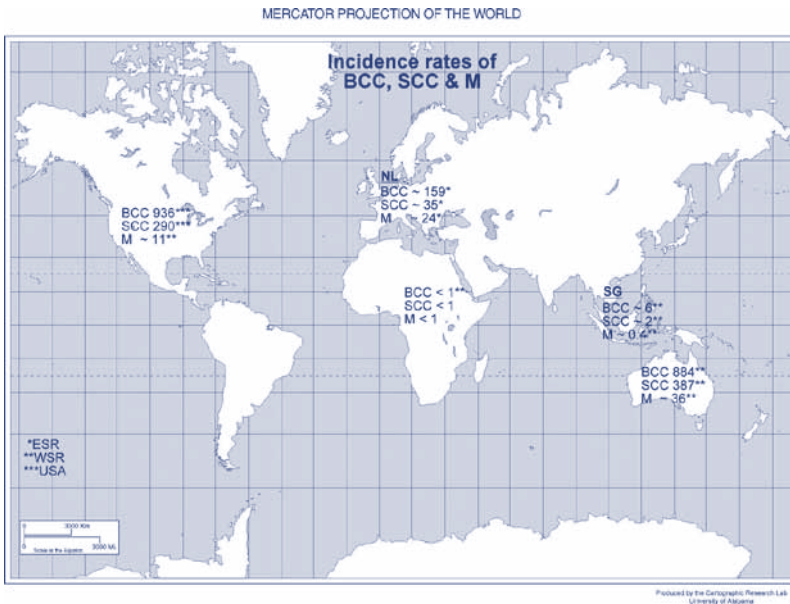
Tertiaire preventie is een vorm van zorg die erop gericht is de psychische en fysieke gezondheidstoestand van de zieke te verbeteren door onder meer de zelfredzaamheid van de patiënt te verhogen, voorkomen of uitstellen van complicaties van de ziekte, uitstellen van/voorkomen van progressie van de ziekte. Dit ligt zeer dicht tegen de curatieve zorg en gebeurt dus veelal in de spreekkamer. Het gaat dan dus over het informeren over de ziekten en behandelingen, kiezen van de gewenste behandeling, deze optimaal uitvoeren, goede nazorg leveren en optimale kwaliteit van leven nastreven. Met andere woorden; de kwaliteit van zorg. Public health kijkt naar de kwaliteit van zorg vanuit het helikopterperspectief rekening houdend met de gehele bevolking, de organisatie en het te voeren beleid.

Huidkankerepidemie

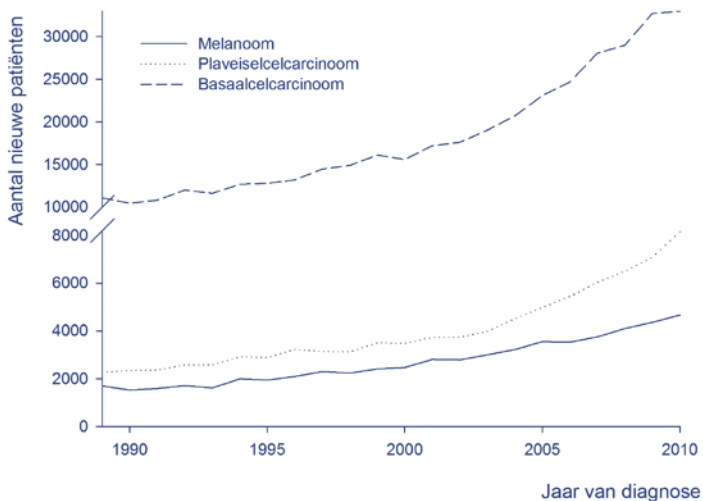
Wereldwijdprobleem

Er zijn meer dan vijftig verschillende vormen van huidkanker, die grofweg worden onderverdeeld in non-melanomahuidkanker (NMHK) en melanoom. De meest voorkomende NMHK's ontstaan uit de keratinocyten (de cellen die de hoornlaag van de huid vormen), namelijk het basaalcelcarcinoom (BCC) en het plaveiselcelcarcinoom (PCC). Maar ook vele andere zeldzame tumoren zoals lymfomen, dermatofibrosarcoma protuberans, merkelcelcarcinoom en maligniteiten van de huidadnexen (onder andere haarfollikels, talgklieren en zweetklieren) vallen onder de noemer NMHK.⁵

De incidentie van huidkanker is sterk afhankelijk van de geografische locatie en is het hoogst op subtropische plaatsen waar Kaukasische bevolkingsgroepen in het verleden naartoe zijn gemigreerd, zoals Australië en de Verenigde Staten (VS) (Figuur 4) (Flohil et al. 2012).⁶ Wereldwijd geldt dat BCC, PCC en melanomen steeds frequenter voorkomen en dat deze stijgende trend zich nog altijd verder voortzet (Figuur 5). Deze toename wordt deels veroorzaakt door reële stijging in de incidentie van huidkanker, maar aanvullend nam ook de zorgvraag met betrekking tot huidtumoren toe, is er een toegenomen neiging tot chirurgische behandeling en dus histologische bevestiging



Figuur 4: Ruwe incidentiecijfers van huidkanker wereldwijd.



Figuur 5: Aantal patiënten met een eerste huidkanker in afgelopen decennia.

van BCC's, en zijn de diagnostische criteria voor melanoom conservatiever geworden in de loop van de tijd. Bovendien veroudert de wereldbevolking, en aangezien huidtumoren vooral bij ouderen voorkomen zal ook deze vergrijzing een rol hebben gespeeld bij de toegenomen aantallen patiënten. Kortom, alle factoren werken samen en stuwen de incidentie van huidkanker verder omhoog.

De epidemiologische studies over huidkanker (met name op het gebied van BCC en PCC) staat in schril contrast met de frequentie van voorkomen. In delen van de wereld met een grotendeels blanke populatie is het aantal huidkankers dat gediagnosticeerd wordt meerdere malen groter dan andere veel voorkomende kankers en desondanks is er relatief weinig bekend over deze tumoren. Waarschijnlijk komt dat doordat er slechts weinig kankerregistraties huidkanker, en dan vooral BCC en PCC, goed registreren en huidkankerspecifieke sterfte relatief laag is. Het enorme en nog steeds groeiende aantal huidkankerpatiënten en impact op de kosten en organisatie van de gezondheidszorg maken een beter begrip over (het voorkomen van) huidkanker echter steeds noodzakelijker.

Nederlandse cijfers

Meer dan 1 op de 5 Nederlanders krijgt voor het 85e levensjaar een vorm van huidkanker (Tabel 3). Het grootste deel hiervan wordt gevormd door BCC's, die zelden leiden tot sterfte. Van de 35.000 patiënten bij wie in 2010 voor het eerst de diagnose 'huidkanker' werd gesteld, had 75% een BCC, 10% een melanoom en 13% een PCC. In de Nederlandse kankerregistratie werden in 2010 bijna 100.000 kankers geregistreerd.¹⁷ Huidkanker staat met ongeveer 12.800 op de tweede plaats, maar dat is exclusief BCC (ongeveer 37.500). Meer dan 50.000 Nederlanders krijgen per jaar voor de eerste maal een diagnose huidkanker. Huidkanker staat dus hoog en eenzaam aan de top van meest voorkomende kankers. Ter vergelijking, in 2010 werden in totaal ruim 11.800 colorectaalcarcinomen, 11.400 longcarcinomen en bijna 13.300 borstcarcinomen geregistreerd in de Integrale Nederlandse kankerregistratie. In het laatste decennium

	Incidentie (ESR)	Incidentie (n)	Kans op huidtumor < 85 ^e jaar†	Sterfte (ESR)	Sterfte (n)	Relatieve 5-jaars overleving (%)‡
Mannen						
BCC*	161,6	15976	1 op 5	onbekend	onbekend	99,6 [^]
PCC**	44,0	4517	1 op 14	0,49	50	91
Melanoom	22,8	2171	1 op 38	4,57	446	82
Vrouwen						
BCC*	155,8	17008	1 op 6	onbekend	onbekend	99,7 [^]
PCC**	26,9	3631	1 op 24	0,25	44	94
Melanoom	25,3	2494	1 op 39	2,93	337	90

Tabel 3: Incidentie, overleving en sterfte van 3 meest voorkomende vormen van huidkanker in Nederland, 2010
ESR=European Standardised Rate, per 100.000 persoonsjaren; n=absoluut aantal; BCC=basaalcelcarcinoom; PCC=plaveiselcelcarcinoom.

*Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ), data over de incidentie en overleving van het BCC zijn alleen beschikbaar voor de IKZ-regio. Het absolute aantal patiënten met een BCC is verkregen middels extrapolatie op basis van de leeftijdsspecifieke incidentieratio's uit de registratie van het IKZ.

**Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), PCC data zijn een lichte overschatting van de werkelijkheid omdat de data van de zeldzame tumoren (e.g. Merkelcel, lymfoom) hierin ook zijn meegenomen.

†Gebaseerd op cumulatieve incidentie.

‡Diagnose gesteld in de periode 1999-2008, follow-up tot 1 februari 2010 (IKNL, www.cijfersoverkanker.nl). Bij de relatieve 5-jaarsoverleving zijn de gegevens gecorrigeerd voor normale levensverwachting op basis van de sterftetafels naar leeftijd en geslacht.

[^]De Vries et al., 2006

Bron: IKNL & IKZ

nam het aantal patiënten met de diagnose 'huidkanker' toe met ongeveer 5-9% per jaar, afhankelijk van het type huidkanker. Daarmee is huidkanker de snelste stijger van alle kankers. Procentuele toenames of gestegen aantallen geven niet altijd een duidelijk beeld van het plaatje zoals absolute cijfers dat wel kunnen: in Nederland kregen in 2000, 21.500 mensen voor de eerste keer de diagnose huidkanker en 10 jaar later was dit aantal 35.000. Nu volgen, vooral voor de volledigheid, nog meer cijfers per huidkanker die allemaal illustreren dat het de pan uitswingt.

Basaalcelcarcinoom

Tussen 1973-2008 werden 444,131 Nederlanders gediagnosticeerd met een eerste BCC.^{|8, 9} Het BCC is verreweg de meest voorkomende huidkanker en ongeveer 1:6 Nederlanders krijgt in zijn/haar leven een BCC. In de afgelopen 35 jaar is de incidentie, na correctie voor leeftijd, verdrievoudigd van 40 naar 165 per 100,000 in mannen en van 34 naar 157 in vrouwen in Nederland. Het aantal BCC's blijft stijgen met gemiddeld 5% per jaar sinds meerdere decennia, maar de laatste 10 jaar neemt het aantal patiënten met een eerste BCC's met bijna 8% per jaar toe.^{|8} De verwachting is dat de incidentie in 2020 stijgt naar 275/100.000 persoonsjaren voor mannen en vrouwen. Het BCC heeft een goede prognose en leidt zelden of nooit tot sterfte. BCC's komen vaak in het hoofd-hals gebied voor waar de behandeling soms voor grote littekens zorgt, met bijbehorende functionele en cosmetische morbiditeit.^{|10}

Plaveiselcelcarcinoom

Tussen 1989-2008 werd bij 69.408 Nederlanders een PCC vastgesteld.^{|11} De incidentie van PCC stijgt het snelst van alle huidkankers (7% per jaar voor mannen en 9% voor vrouwen) en de schatting is nu dat 1:15 Nederlanders een PCC krijgt in zijn/haar leven.^{|5, 11} Over een periode van 20 jaar steeg de incidentie van 22.2 tot 35.4 per 100.000 mannelijke en van 7.8 tot 20.5 vrouwelijke inwoners van Nederland. Ondanks de enorme incidentiestijging blijft de kans om aan een PCC te overlijden stabiel (de relatieve 5-jaarsoverleving is 92% voor mannen en 95% voor vrouwen) wat suggereert dat de incidentie stijging veelal te wijten is aan PCC's met een gunstig risicoprofiel (kleinere ondiepe tumoren die nog niet lang bestaan) omdat de behandeling nauwelijks veranderd is. Het PCC zaait zelden uit, maar bij metastasering is het PCC zeer moeilijk te behandelen en leidt dit vaak tot overlijden van de patiënt. Deze huidkanker komt voornamelijk op de chronisch zonblootgestelde lichaamsdelen voor (gelaat, handruggen en onderarmen).^{|12}

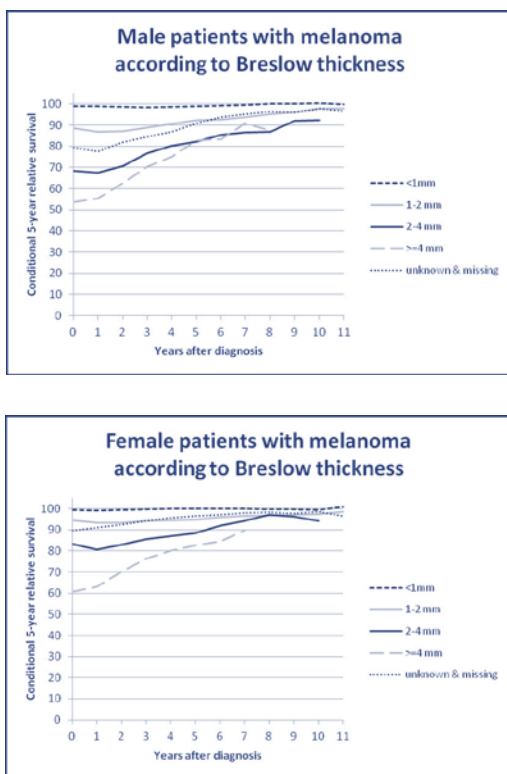
Het PCC heeft een duidelijke voorloper: de actinische keratose (AK).^{|13} Het natuurlijk verloop van AK's is slecht gedocumenteerd, maar de schatting is dat 1% van de AK's per jaar evolueert tot een invasieve kanker en dat ongeveer 30-50% van alle PCC zich uit een AK ontwikkelt. Wereldwijd is er zeer weinig betrouwbare data over de incidentie en prevalentie van AK en tot recentelijk waren er helemaal geen cijfers bekend voor Nederland. Door huidinspectie te introduceren in de Rotterdam studie (een cohort

van bijna 15,000 mensen uit de wijk Ommoord van 55 jaar of ouder) bleek dat 38% van de 2,061 onderzochte deelnemers één of meer AK's had en dat 9% er 10 of meer had.¹⁴ Mannen hadden veel frequenter last van AK's dan vrouwen. Extrapolatie van deze cijfers naar de Nederlandse populatie zou betekenen dat 29% van de Nederlandse mannen en 19% van de Nederlandse vrouwen ouder dan 50 jaar tekenen hebben van een klinisch relevante zonbeschadigde huid. Van deze 1.4 miljoen Nederlanders ouder dan 50 jaar met minstens één AK hebben ongeveer meer dan 300.000 mensen een ernstig zonbeschadigde huid (>10 AK's) wat gepaard gaat met een heel substantieel risico op PCC. In het kort, miljoenen Nederlanders hebben in meer of mindere mate te maken met huidkanker.

Melanoom

Het melanoom is verreweg de bekendste huidkanker al komt het minder vaak voor dan de eerder genoemden. In de periode van 1989-2008, werd bij 45,919 Nederlanders een melanoom gediagnosticeerd en 10,609 (23%) van deze mensen stierf ten gevolge van hun melanoom.¹⁵ De incidentie van het melanoom verdubbelde van 11.3 in 1989 tot 21.7/100.000 persoonsjaren in 2008 (jaarlijkse toename van circa 4%). Hoewel het absolute aantal patiënten dat sterft aan de gevolgen van melanoom meer dan verdubbeld is over een periode van 20 jaar (337 in 1989 ten opzichte van 794 in 2008) is de relatieve 5-en 10-jaarsoverleving gestegen (Tabel 3). De relatieve 10-jaarsoverleving is gecorrigeerd voor de normale levensverwachting op basis van de sterftetafels naar leeftijd en geslacht en bedraagt 77% voor mannen en 88% voor vrouwen. De prognose van het melanoom is sterk afhankelijk van de breslowdikte van het melanoom. In de afgelopen 16 jaar had bijna de helft van alle melanomen een breslowdikte van 1 mm of minder. De toename in het aantal 'oppervlakkige' melanomen is grotendeels verantwoordelijk voor de stijging van het totaal aantal melanomen. Ongeveer 72% van de melanoompatiënten bevindt zich in de relatief gunstige stadia I en II. Op het moment van diagnose is de relatieve 5-jaarsoverleving van deze melanomen 95% voor mannen en 97% voor vrouwen. Als metastasering naar de lymfeklieren of viscerale organen optreedt dan daalt de overlevingskans snel naar 40%. De overlevingskansen van melanoompatiënten neemt logischerwijs toe als de tijd sinds diagnose langer wordt. Conditionele overlevingsmodellen berekenen de 5-jaarsoverlevingskansen rekening houdend met de tijd die een patiënt reeds heeft overleefd (Figuur6).¹⁶ Deze laten zien dat na 5-7 jaar (afhankelijk van de breslowdikte) de melanoompatiënt een 5-jaarsoverlevingskans heeft die vergelijkbaar is met de algemene populatie (>95%). Bovendien geven deze overlevingskansen een hoopvoller en in die zin ook realistischer beeld voor de patiënten die reeds de eerste 2 jaar na de diagnose hebben overleefd. Dit is al iets meer maatwerk voor de patiënt dan de ruwe 5-jaarsoverlevingscijfers, maar een onoverkomelijke beperking van de overlevingskansen is dat ze redelijk abstract zijn en dat ze gelden voor een groep van patiënten en niet voor de individuele melanoompatiënt. Er blijft dus sprake van onduidelijkheid en onzekerheid. Het concept

van ziektelast ('burden of disease') kan een deel van de onduidelijkheid verhelpen.¹⁷ Zo zal volgens de huidige schatting ongeveer 1:55 Nederlandse pasgeborenen in zijn of haar leven een melanoom krijgen en zal circa 0.3% van alle pasgeborenen overlijden ten gevolge van een melanoom. Mannen leven na de diagnose melanoom gemiddeld nog 22 jaar en vrouwen 28, maar als patiënten sterven aan een melanoom dan verliezen ze bijna 20 levensjaren omdat het vaak om relatief jonge patiënten gaat (gemiddelde leeftijd is 52 jaar op tijdstip van diagnose). Ook in dit 'burden of disease' concept zitten abstracte termen waaronder DALY's (disability adjusted life years) en QALY's (quality adjusted life years) die voor beleidsmakers erg maar voor patiënten minder interessant zijn.



Figuur 6:

Wie o wie is de sigaar?

De risicofactoren voor de drie meest voorkomende huidkankers komen in grote mate overeen (Tabel 4). De klassieke risicofactoren voor de drie meest voorkomende soorten van huidkanker bevat patiëntkarakteristieken zoals zongevoelige huid (huidtype I-II), blauwe ogen en blond haar (deze drie vallen onder de pigmentatiestatus van de patiënt en zijn duidelijk gecorreleerd), leeftijd en geslacht. De belangrijkste omgevingsfactor is UV-blootstelling. Voor BCC is vooral de acute zonverbranding (op jonge leeftijd) en intermitterende zonblootstelling belangrijk. De gemiddelde leeftijd waarop individuen een eerste BCC ontwikkelen is momenteel 62 jaar, maar daalt duidelijk in de tijd. Waar het vroeger een kanker was van veelal oudere mannen die

	BCC	PCC	M
Exogeen			
Acute UVS	++	+	++
Intermitterende UVS	++	+	+++
Cumulatieve UVS	+	+++	+
Aktinisch zonbeschadigde huid (e.g. AKs)	++	+++	+
Roken	-	++	-
Ioniserende straling	+	++	-
Humaan papillomavirus	+	+++	-
Immuunsuppressie (e.g. medicatie, Tx)	+	+++	-
Endogeen			
Geslacht	++	+++	
Oplopende leeftijd	++	+++	+
Pigmentstatus (lichte huid, ogen & haren)	+++	+++	+++
Oplopend aantal naevi	+	-	+++
Atypische naevi	+	-	+++
Positieve voorgeschiedenis huidtumoren	+++	++	+
Chronische inflammatie	+	+++	-
Littekenvorming	+	+++	-
Genetische component	+	+	++

Tabel 4: Overzicht van risicofactoren voor de 3 meest voorkomende huidkankers. BCC=basaalcelcarcinoom; PCC=plaveiselcelcarcinoom; UVS=ultraviolette straling; AKs=aktinische keratosen; Tx=transplantatie.

vaak buitenberoepen hebben gehad, komt BCC nu ook meer en meer voor bij dertigers en veertigers. De opmars van BCC bij jonge vrouwen is reeds veel jaren geleden ingezet en lijkt niet te stoppen.⁸ Een recente Nederlandse studie toonde bovendien aan dat het aantal BCC's onder mensen met een hogere sociaal economische status sneller stijgt dan bij degenen uit een lagere klasse. Het vermoeden is dat het in deze populatie vooral gaat om een stijging van de superficiële BCCs. Dit kan te wijten zijn aan frequentere vakanties naar zonnige oorden, verhoogd bewustzijn van de gezondheidstoestand en/of toename van zorgvraag.¹⁸ Levensgewoonten (o.a. roken, alcoholconsumptie en dieet) lijken minder van belang in de ontwikkeling van een BCC. Wat dat betreft lijkt het BCC een redelijk inerte tumor.

Net als bij BCC hebben de licht gepigmenteerde mensen een verhoogd risico op PCC (Tabel 4), maar bij PCC's is juist de cumulatieve hoeveelheid zonlicht (UV-straling) een belangrijke risicofactor. Dit impliceert dat het vooral bij ouderen voorkomt (gemiddelde leeftijd 72 jaar), meer bij mannen dan bij vrouwen (waarschijnlijk ten gevolge van historische werkgerelateerde verschillen) en ze meestal voorkomen op de chronisch zomblootgestelde delen (gelaat, handruggen en onderarmen). Daarom is het logisch dat patiënten met zombeschadiging van de huid en de aanwezigheid van AK's belangrijke risicofactoren voor PCC zijn. In de Rotterdam studie bleek dat 1.2% van de deelnemers zonder AK's een voorgeschiedenis hadden van een PCC en dat dit oploopt naar 14% voor degenen met 10 of meer AK's op het moment van de huidinspectie.¹⁴ Het hebben van multiële AK's verhoogt de kans op een PCC met minstens een factor 10 tot 20 ten opzichte van mensen zonder AK's. Waar roken nauwelijks een effect heeft op BCC ontwikkeling, verhoogt roken het risico op het ontwikkelen van een PCC met een factor 2. Deze stijging is onafhankelijk van blootstellingen aan andere risicofactoren en bovendien lijkt er sprake te zijn van een dose-responserelatie.¹⁹ Ook bij immunogecompromitteerde patiënten (o.a., transplantatiepatiënten en leukemiepatiënten) worden veel meer PCC's gezien dan in de gezonde populatie. Het verhoogde risico op een PCC na orgaantransplantatie komt door de onderdrukte immuniteit van de patiënt, die de (pre)kankercellen niet goed kan opruimen. De cumulatieve incidentie bij patiënten met een niertransplantatie liep op van 3% vijf jaar na transplantatie tot 41% twintig jaar na transplantatie.^{20, 21} In Australië liep dit zelfs op tot 82% van de personen die meer dan 20 jaar drager zijn van een donororgaan. De kans op een PCC na een harttransplantatie is hoger dan na een niertransplantatie; 7 tot 20% van de patiënten met een harttransplantatie heeft vijf tot tien jaar na transplantatie minimaal één PCC. Het duidelijk verhoogd risico bij immunogecompromitteerde patiënten doet vermoeden dat naast de gedaalde cutane immunosurveillance een virale infectie een rol kan spelen in PCC ontwikkeling (naar analogie van het cervixcarcinoom). Er zijn vele studies die laten zien dat humaan papillomavirus (HPV) dat oncogene eigenschappen heeft duidelijk aanwezig is in PCC, maar het bewijzen

van causaliteit blijft lastig.²² Verder dient men altijd bedacht te zijn op een PCC bij chronische inflammatie en wonden (o.a., ulcera, lichen sclerosus et atrophicus, graft-versus-hostreacties en brandwonden).

De klassieke risicofactoren voor melanomen overlappen grotendeels met die van de huidkankers uitgaande van de keratinocyten (Tabel 4). Voor het melanoom lijkt het vooral te gaan om acute zonverbranding op de kinderleeftijd en intermitterende zonblootstelling en minder om cumulatieve blootstelling (behalve voor lentigo maligna melanoom). Zonnebankgebruik geeft ook een verhoogde kans op melanoom.²³ Het belang van zonblootstelling wordt mooi geïllustreerd door de toenemende incidentie van melanomen onder mensen van Europese oorsprong in meer tropische delen van de wereld (bijvoorbeeld Amerika en Australia). In tegenstelling tot het BCC en PCC komt melanoom op relatief jonge leeftijd (gemiddelde leeftijd is 52 jaar) voor en vaker bij vrouwen dan bij mannen. Het aantal naevi (moedervlekken) is ook positief geassocieerd met het risico op melanoom. Vooral degenen met 100 of meer moedervlekken en/of met 5 of meer atypische moedervlekken hebben een sterk verhoogd risico. Van de andere kant is er ook een duidelijke correlatie tussen het hebben van meerdere naevi en zonblootstelling. In ongeveer 10% van de patiënten met een melanoom is er sprake van een duidelijke erfelijke factor. Het bekendste voorbeeld is het FAMMM ('familial atypical multiple mole melanoma') syndroom waarbij meer dan 60% van de familieleden met de genmutatie een melanoom ontwikkelt.²⁴

Einde van de klassieke epidemiologie?

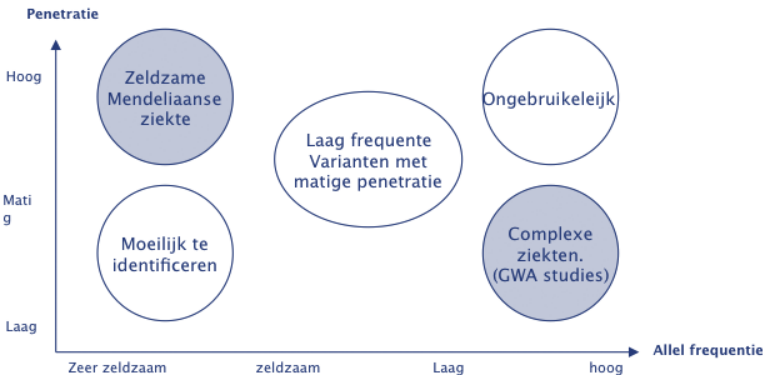
De klassieke epidemiologische benadering van risicofactoranalyse van huidkanker met een focus op demografische en levensstijlkenmerken en omgevingsfactoren nadert stilaan een einde.^{25, 26} In de marge zullen er klassieke omgevings- en levensstijlfactoren bijkomen en verdwijnen, maar het is weinig waarschijnlijk dat er nieuwe klassieke determinanten, die inzicht verschaffen in het ontstaan van huidkanker en/of van belang zijn in de preventie, bijkomen. Als de klassieke epidemiologie inderdaad zijn grenzen verkennt dan ontstaan er nieuwe kansen om de epidemiologie opnieuw uit te vinden ('de epidemiologie is dood, lang leven de epidemiologie'). Opvallende tendensen zijn om massale hoeveelheden data te gebruiken, afzonderlijke databronnen te verbinden, grote prospectieve cohorten inclusief biobanken op te zetten, de interacties tussen risicofactoren te bestuderen, de kruisbestuiving met andere disciplines en de toegenomen mogelijkheden op het gebied van biostatistiek en modellering. De moderne epidemioloog zal uit zijn 'comfort zone' moeten komen en zijn/haar (regie)rol moeten opeisen in een multidisciplinair team van onderzoekers.

Interessante epidemiologische onderzoeksgebieden waar wij ons op richten met betrekking tot huidkanker zijn chemopreventie (d.w.z. door het gebruiken van [genees]middelen de kans op ontwikkeling of progressie van de kanker te reduceren) door gebruik te maken van een koppeling tussen kankerregistratie en apothekersvoorschriften (PHARMO-IKZ koppeling), het meten van de impact van huidkanker op de patiënt en de gezondheidszorg, de genetica van huidkanker en de interactie tussen genen en omgevingsfactoren en, met het oog op de toekomst, het opstarten van een biobank voor huidkanker. Er blijven dus zonder twijfel voldoende uitdagingen over.

Genetica van huidkanker

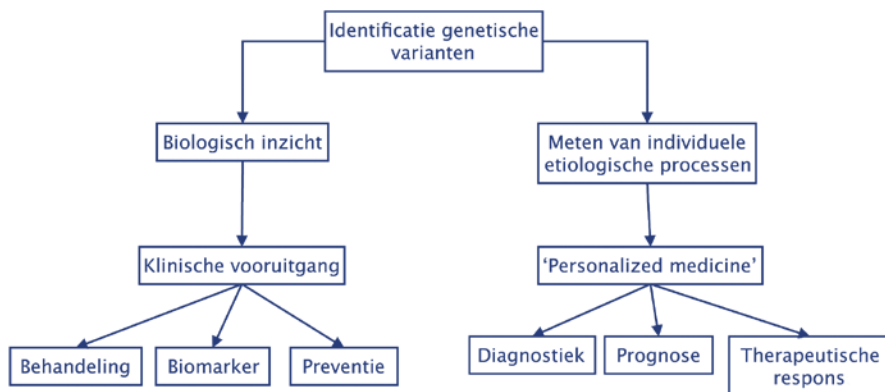
Jarenlang was de insteek van de genetici om de genen in families met een zeldzame aandoening uit te pluizen op zoek naar een gemuteerd gen. Op deze manier zijn vele dominante, maar zeer zeldzame genafwijkingen gevonden en dit heeft de wetenschap en geneeskunde enorm geholpen om een beter inzicht te krijgen in het begrijpen van zeldzame syndromen en het ontstaan van sporadische ziekten (Figuur 7). Door de gevonden genafwijkingen met een hoge penetratie in de zeldzame families vervolgens uit te testen in groepen patiënten met dezelfde ziektebeelden maar zonder familiäre voorgeschiedenis, heeft de wetenschap grote stappen kunnen maken in het begrijpen van de oorzaken van ziekten in de 'gewone' populatie. Voorbeelden van familiaire syndromen binnen de huidkanker zijn basaalcel naevus syndroom (personen die op zeer jonge leeftijd vele BCC's ontwikkelen), xeroderma pigmentosum (personen die op zeer jonge leeftijd vele BCC's, PCC's en melanomen ontwikkelen) en FAMMM syndroom. In het geval van BCC en PCC vormen deze syndromen een zeer kleine minderheid, maar bij melanomen kan dit oplopen tot 10% van alle melanomen.

Met het in kaart brengen van het volledige menselijk genoom in 2001 en de introductie van technieken die op een snelle, goedkope en betrouwbare wijze een groot deel van de genetische variatie in kaart brengen, is er een vloedgolf van genetische epidemiologie studies ontstaan.²⁷ Dit heeft een enorme impuls gegeven aan de genetica die zich voordien voornamelijk bezig hield met Mendeliaanse overerving en monogenetische aandoeningen. Deze revolutie heeft op verschillende domeinen tot echte doorbraken geleid, maar binnen de dermatologie zijn deze nog beperkt. De doelstellingen van de GWA ('genome wide association) studies, die meer dan 500.000 varianten in het genoom evalueren, zijn inzicht te verkrijgen in het biologisch



Figuur 7: Frequentie van allelen ten opzichte van genetische penetratie.

proces van ziekte enerzijds en anderzijds om ‘personalized medicine’ te kunnen bedrijven (Figuur 8).^{27, 28} Grote IJslandse studies laten zien dat een melanoom en BCC geassocieerd zijn met meer dan 10 genetische varianten.^{29, 30, 31} Hoewel dus meerdere van dergelijke polymorfismen statistisch significant geassocieerd zijn met de ontwikkeling van huidkanker, is het risicoverhogend effect van deze veelvoorkomende afwijkingen beperkt (Figuur 7). Dit is dan ook de vaak gehoorde kritiek op dergelijke genetische studies die complexe ziekten bestuderen.²⁸ Hoewel deze GWA onderzoeken plaatsvonden in grote groepen van meer dan 2.000 patiënten met melanoom en BCC uit verschillende geografische regio’s en de resultaten grotendeels gerepliceerd zijn, betrof het veelal oudere patiënten met één huidkanker en werd er geen rekening gehouden met de histologische subtypes van de verschillende vormen van huidkanker. Door dergelijke genetische epidemiologische studies in de toekomst homogener te maken op het gebied van de patiëntenpopulaties en/of soort van huidkanker kan het zijn dat er nieuwe bevindingen komen bovendien. Door alleen naar ‘super cases’ te kijken (bijvoorbeeld patiënten die voor hun 40^{ste} levensjaar hun eerste huidkanker ontwikkelen of degenen met meerdere huidkankers) zouden ongekende genen gevonden kunnen worden die belangrijk zijn in de ontwikkeling van huidkanker. Een andere benadering is de verschillende histologische subtypes van het BCC (superficiële BCC vs de rest) afzonderlijk te bestuderen omdat dit zeer waarschijnlijk ook verschillende kankers zijn. Voor AK en PCC zijn dergelijke grote oriënterende genetisch epidemiologische studies nog niet gedaan en staan met stip in onze onderzoeksagenda. De GWA bevindingen van huidkanker laten zich dus niet makkelijk klinisch vertalen, maar een verdiepingsslag kan daar misschien verandering in brengen.



Figuur 8: De mogelijke klinische vertaling van genetisch epidemiologische studies.

Meer dan statistisch significant

De genetica lijkt soms onder het stille verwijt dat de bevindingen dan wel interessant en/of statistisch significant zijn, maar niet klinisch relevant.²⁸ In het geval van huidkanker heeft de genetica voor twee mooie doorbraken gezorgd in de behandeling van BCC en melanoom.

In mensen met het basaalcel naevus syndroom werden mutaties gevonden in het PTCH gen, dit gen speelt een rol in het Hedgehog pathway die van belang is in de embryonale ontwikkeling en dus in celdifferentiatie en deling.³² In 'ordinaire' BCC's (d.w.z. BCC bij personen zonder dit zeldzame syndroom) wordt deze genafwijking in ongeveer 60% van de gevallen gezien. Dit PTCH gen is dus niet de enige afwijking verantwoordelijk voor de ontwikkeling van BCC, maar speelt waarschijnlijk wel een rol in het ontstaan van de meerderheid van de BCC's. Deze bevindingen leveren niet alleen fundamenteel inzicht op over de carcinogenese van BCC (en andere tumoren waaronder meningiomen), maar in dit geval ook behandelingen. In de afgelopen twee jaar zijn de eerste klinische studies verschenen die laten zien dat geneesmiddelen, die het Hedgehog signaaltransductie remmen, BCC in regressie kunnen brengen (o.a. vismodegib).^{33, 34} Het orale vismodegib laat een tumor response zien bij 40% van de patiënten met zeer agressieve inoperabele BCC's en het verlaagt het aantal BCC's bij patiënten met het basaalcel naevus syndroom. Helaas gaat het geneesmiddel gepaard met ernstige (levensbedreigende) bijwerkingen in meer dan een kwart van de gevallen en stopt de helft met het gebruik wegens bijwerkingen. Gezien de makkelijke bereikbaarheid van de huidtumoren en de toxiciteit van de systemische geneesmiddelen worden er verschillende inhibitoren van het Hedgehog pathway momenteel onderzocht in klinische studies. De resultaten van deze nieuwe generatie geneesmiddelen voor BCC zijn nog niet zaligmakend, maar ze zijn zeker een begin en een aanknopingspunt voor meer.

Een ander relevant voorbeeld van hoe genetisch onderzoek een directe bijdrage kan leveren aan patiëntenzorg zijn de nieuwe behandelingen van uitgezaaid melanoom (stadium III en IV) waarvoor tot voor kort uitsluitend chirurgische behandelingen voorhanden waren. In tegenstelling tot het PTCH-verhaal, dat mooi illustreert hoe vanuit de klassieke genetica een behandeling voor huidkanker is voortgekomen, is de genetische epidemiologie de drijvende motor achter de ontwikkeling van geneesmiddelen voor het melanoom. Een case-case studie uit 2003 liet zien dat patiënten met melanomen op chronisch zonblootgestelde delen (lentigo maligna melanoma) significant meer AK's en minder naevi hadden in vergelijking met patiënten met een melanoom op de romp.³⁵ De auteurs concludeerde dat er twee wegen naar een melanoom konden leiden, namelijk via de melanocytaire proliferatie en via chronische zonblootstelling. In hetzelfde jaar toonde een cohort studie aan dat BRAF mutaties veel frequenter in melanomen op intermitterend blootgestelde huid dan bij melanomen op chronisch blootgestelde huid en niet zonblootgestelde huid voorkwamen.³⁶ Zeven jaar later vond de eerste fase I dose-escalatie studie plaats van een remmer van het gemuteerde BRAF die een remissie aantoonde in

81% van de 51 patiënten.³⁷ Recente fase III studies in grote groepen van patiënten met niet te behandelen melanomen in stadium III en IV toonden aan dat de BRAF-inhibitoren vemurafenib en dabrafenib de progressievrije ziekteperiode verlengden met 5 maanden.^{38, 39} Ondanks deze hoopvolle resultaten werd gedurende de studieperiode van 9 maanden geen verschil in overleving gevonden tussen de patiënten behandeld met de BRAF-inhibitoren en de standaardchemotherapie dacarbazine. Naast de beperkte gezondheidswinst die deze nieuwe geneesmiddelen brengen, zijn deze behandelingen toepasbaar in slechts 1/3 van de patiënten met stadium III en IV melanoom omdat het melanoom desbetreffende genetische afwijkingen moet hebben.

Een beter inzicht krijgen in de globale genetische component van huidkanker (meerdere varianten) en de mogelijke interactie tussen de genen en de omgeving zoals bijvoorbeeld zonblootstelling aan de hand van genetisch epidemiologische studies is een enorme uitdaging. De combinatie van de klassieke risicofactoren en de genetische predispositie kan leiden tot het opstellen van individuele risicoprofielen op huidkanker die gebruikt kunnen worden in de primaire en secundaire preventie. Dit is nog toekomstmuziek, maar een mooi punt op de horizon om naar toe te werken.

Primaire preventie faalt

Huidkanker is in principe een vermijdbare aandoening, aangezien de meeste huidtumoren het gevolg zijn van overmatige blootstelling aan UV-straling bij mensen met een lichte huid. Sinds de jaren '80 is algemeen geaccepteerd dat overmatige zonblootstelling de kans op het krijgen van een melanoom verhoogt. In 1992 heeft het Internationale Agentschap voor Onderzoek naar Kanker (IARC) uit Frankrijk zonblootstelling opgenomen als risicofactor voor kanker. In datzelfde jaar verklaarde de WHO (World Health Organization) de vermindering van blootstelling aan UV en het verhogen van het bewustzijn rondom overmatige zonblootstelling als één van haar doelen. Sinds 1988 geeft het KWF Kankerbestrijding informatie over de gevaren van zonblootstelling en sinds 1994 is dit vormgegeven in het 'verstandig zonnen' platvorm. De gevaren van overmatige zonblootstelling opgenomen in de lijst van kankerverwekkende blootstellingen en zich actief gericht op het creëren van bewustzijn van de gevaren van de zon bij de algemene populatie ('verstandig zonnen' campagne). Frequent gebruik van zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (minstens SPF 20-30), gebruik van beschermende kleding en het vermijden van de zon tussen 12.00 en 15.00 uur zijn belangrijke en simpele preventieve maatregelen die men zou kunnen nemen om de huidkankerepidemie een halt toe te roepen. Helaas heeft het KWF sinds 2010 geen actieve campagnes meer gevoerd omdat gekozen is om alles op een rookvrij Nederland te zetten.

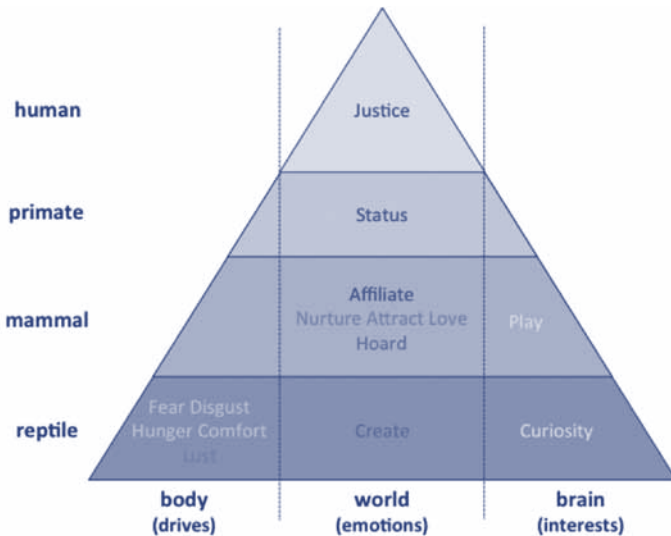
De voornaamste problemen van preventie zijn echter de complexiteit van ziekten (multifactoriële oorzaak) en dat de kosten voor de baten uit gaan. Door preventie te richten op de reductie van blootstelling aan belangrijke risicofactoren met een sterk verhoogde kans op ziekte, die frequent voorkomen wordt een deel van de complexiteit ondervangen.⁴⁰ Roken is daar waarschijnlijk het beste voorbeeld van: de associatiegraad tussen roken en longkanker is een factor 6, meer dan een kwart van de bevolking rookt en roken is de belangrijkste risicofactor voor longkanker. Deze redenering is lastiger voor zonblootstelling omdat het moeilijk is deze te definiëren (acute, intermitterende en/of cumulatieve blootstelling in verschillende leeftijdsfasen), het risicoverhogend effect minder dan een factor 2 is en iedereen, in meer of mindere mate, is blootgesteld aan de zon. Er zijn enorme inspanningen geleverd om het zongedrag van de bevolking te wijzigen, met als resultaat dat de kennis over de gevaren van de zon onder de bevolking gestegen is, maar het zongedrag nauwelijks veranderd is. Zelfs in landen als Australië, waar de campagnes zeer intensief zijn geweest de afgelopen decennia, is het effect op zonbeschermend gedrag teleurstellend, zeker onder jongeren. In een populatieonderzoek gaven de deelnemers aan meer zonnebrandcrème te smeren en vaker beschermende kleding te dragen, maar de kans dat de deelnemers verbrand waren door de zon bleef gelijk met vroeger.^{41,42} Illustratief voor het 'knowledge behavior gap' zijn de wijze waarop mensen zich verontschuldigen voor hun risicogedrag 'ik vrij altijd met condoom, maar niet als ik de ander vertrouw', 'ik rook alleen 's avonds' of 'ik ben veel buiten, maar ik lig nooit in de zon te bakken'. Doordat mensen beseffen

dat hun gedrag mogelijk een aandeel heeft in de ontwikkeling van een aandoening voelen zij zich ongemakkelijk tot zelfs schuldig. Deze 'privatisering van risico' is deels terecht, maar ook deels onterecht, want ook mensen die zelden of nooit verbrand zijn door de zon kunnen huidkanker krijgen en ook niet-rokers kunnen longkanker krijgen. In de meeste landen, maar niet in Nederland, stabiliseert de mortaliteit ten gevolge van melanoom terwijl de incidentie stijgt, wat zou kunnen wijzen op het positieve effect van vroegdetectie door het verhoogde bewustzijn onder de algemene bevolking. Recente studies tonen dat de incidentie van BCC, SCC en melanoma daalt, wat zou wijzen op een positief effect van de *Slip! Slop! Slap!*-preventiecampagne die sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw van kracht is in Australië. Aangezien de kans op huidkanker er zo ongelofelijk hoog is geworden (ongeveer 60% van Australiërs krijgt huidkanker) zou het stabiliseren van de incidentiecurve(n) ook mede het gevolg kunnen zijn van het feit dat iedereen die het kan krijgen het ook krijgt (een vorm van genetische selectie).

De zon blijft een genotsmiddel, een bruine huid blijft een teken van 'lekker in je vel zitten', en bovenal ondervinden we de nadelen van de zon pas vele jaren later. Dus niet alleen ontnemen we onszelf een aantal positieve gevolgen op de korte termijn, maar we leveren een inspanning voor de lange termijn. Dit is bijna een 'lose-lose' situatie voor het individu. In het model van de planmatige aanpak (Figuur 3) is de analyse van de gedragsdeterminanten binnen de huidkankerpreventie nog onvoldoende uitgediept. De motivatie achter de boodschap van 'verstandig zonnen' is voornamelijk gebaseerd op gezondheidswinst (zijnde het vermijden van huidkanker) en in enige mate op de liefde (de moeder die het onschuldige kindhuidje beschermt tegen een pijnlijke verbranding). Gedragspsychologische studies hebben echter aangetoond dat een focus op gezondheid onvoldoende is om een gedragsverandering te induceren.^{43,44} In de piramide van factoren die de motivatie tot gedragsverandering beïnvloeden zijn er andere opties waarop ingespeeld zou moeten worden (Figuur 9).⁴⁵ Idealiter cultiveren we negatieve emoties van walging en afschuw bij het zien van onverstandig zonnen, vinden we te bruin niet (sexueel) aantrekkelijk, ontstaat de reflex dat we onze geliefden willen behoeden voor overmatige zomblootstelling en/of dat we waarden en normen hebben over overmatig zonnen. De insteek van de huidkanker preventiecampagnes is te lief, onschuldig en vriendelijk. Wat dat betreft kunnen we veel leren van de anti-rook campagnes, die in de loop van de tijd steeds agressiever zijn geworden en de nadruk niet alleen op gezondheidschade leggen.

Onzinnige signalen

Daarnaast is er een aantal dubbelzinnige signalen die verwarrend zijn voor het publiek. Zonlicht is nodig voor omzetting van vitamine D in zijn actieve vorm, wat mogelijk ook enig beschermend effect heeft op de ontwikkeling en progressie van kanker (waaronder ironisch genoeg het melanoom) en ontstekingsziekten. Deze



Figuur 9: De factoren die gedrag motiveren vanuit een evolutionair standpunt.

voordelen van vitamine D betekenen niet dat het smeren van zonnebrandcrème ‘levensgevaarlijk’ is, aangezien er maar een beperkte hoeveelheid UV blootstelling nodig is voor vitamine D omzetting. Dergelijke schreeuwende krantenkoppen verkopen goed, maar brengen schade toe aan de boodschap van de preventieve campagnes. De wet- en regelgeving loopt ook achter. In het basispakket van de zorgverzekering zit een crème met zonneprotectiefactor 7 (à bijna 50€ voor 250 ml). Dit is te laag om beschermend te zijn en zou dus moeten worden opgetrokken naar een zonneprotectiefactor van 30 of meer en alleen voor bepaalde hoogrisicogroepen vergoed moeten worden. Zonnebankgebruik in een commerciële setting is de laatste jaren beter gereguleerd (minstens 18 jaar oud en UV dosis is afhankelijk van huidtype). Vreemd genoeg kunnen zonnebanken nog wel vrij worden gekocht voor privégebruik waar het gebruik volledig ongecontroleerd gebeurt.

Campagnes: er is meer dan melanoom

De nadruk in de meeste nationale en internationale campagnes ter preventie van huidkanker lag op het melanoom, omdat het de dodelijkste der huidkankers is. Eén van de successen van de gezondheidscampagnes is dat het melanoom een grote bekendheid geniet onder de bevolking en bij artsen en daardoor in steeds vroegere fases wordt vastgesteld. Dit suggereert dat mensen sneller met verdachte vlekjes naar

de dokter gaan en/of dat de dokter ze eerder opmerkt. Daardoor stijgt de mortaliteit van melanomen in Nederland gelukkig niet zo snel als de incidentie en is de kans om te overlijden aan een melanoom in de meeste landen gestabiliseerd.¹⁵

Tot op heden waren de campagnes gericht op de algemene bevolking en impliciet op jonge ouders omdat het vermijden van zonverbranding bij kinderen centraal stond. Kennis over het melanoom en zonverbranding is zeer relevant, maar het gaat volledig voorbij aan ouderen en het risico op BCC en PCC (inclusief AK). Deze vorm van huidkanker is niet of zelden dodelijk, maar liefst 1:5 Nederlanders ontwikkelt er minstens één in zijn of haar leven en kan er aanzienlijke schade van ondervinden. Desalniettemin zijn BCC en PCC grote onbekenden bij de algemene bevolking. Een nog niet gepubliceerde internet survey, die vrij toegankelijk was voor geïnteresseerden, laat zien dat meer dan 80% van de ruim 5.500 deelnemers bekend waren met de term 'melanoom', maar dit was slechts 40% voor BCC en PCC en nog geen 20% voor AK. Er is dus werk aan de winkel om de kennis over niet-melanoma huidkanker te vergroten. Het waarschuwingssignaal 'een wondje in het gezicht dat niet geneest binnen drie weken' verdient (minstens) evenveel aandacht als veranderende moedervlekken. Het beperken van chronische zomblootstelling bij volwassenen (o.a., zonnen, zonnebankgebruik, overwinteren in zonnige klimaten en hobby's in de buitenlucht) heeft waarschijnlijk zeker zoveel voordelen voor de patiënt en de gezondheidszorg als het vermijden van zonverbrandingen van de kinderhuid. De uitdaging ligt dus niet alleen in het onderhouden van de bestaande campagnes, maar ook in het onder de aandacht brengen van de meest voorkomende vormen van huidkanker, in het bijzonder bij (kalende) vijftigplussers.

Secundaire preventie: ‘To be screened or not to be screened’

Als voorkomen van huidkanker lastig is kan voegopsporing uitkomst bieden. Door huidkanker of voorlopers op te sporen tijdens een collectief bevolkingsonderzoek kan het gediagnosticeerd en behandeld worden voordat het aanleiding geeft tot klachten. De tien criteria van Wilson en Junger (Tabel 2) in acht nemend zijn er vele argumenten om een georganiseerd huidkankerscreeningsprogramma op te zetten: de gigantisch hoge incidentie en de ongerustheid over ‘vlekjes en plekjes’ onder de algemene bevolking, de aanwezigheid van goede en simpele behandelingen, het bestaan van latente vormen en voorlopers, het non-invasieve huidonderzoek en de beperkte risico’s bij eventueel uitvoeren van huidbiopsie. Gezien de duidelijke argumenten voor huidkankerscreening, blijft dit voorstel rondzingen in dermatologische en public health kringen. De tegenargumenten zijn de beperkte mortaliteit van huidkanker ten gevolge van melanoom en PCC, de niet goed in kaart gebrachte gezondheidswinst van een vroeg gediagnosticeerde BCC en de beperkte voorzieningen van goede dermatologische zorg. Het is met andere woorden onduidelijk wat er precies te winnen valt bij een bevolkingsonderzoek. Een Amerikaanse werkgroep van experts op het gebied van screening en huidkanker stelt dat er momenteel te weinig wetenschappelijk bewijs is om huidkankerscreening te overwegen en adviseert ‘case finding’ (dit is een opportunistische vorm van preventie waar een totale huidinspectie zou plaats moeten vinden bij alle patiënten die een arts bezoeken).⁴⁶ Op deze manier gaat er in ieder geval geen screeningsmoment verloren, maar dit lijkt geen haalbare benadering in de praktijk gezien de beperkte tijd per patiënt en dermatologische diagnostische kennis van onze collega’s van andere specialismen. In Duitsland woedt momenteel de discussie of huidkanker in aanmerking komt als een beroepsziekte waardoor er financiële middelen vrijgekomen zijn om screeningsprogramma’s op te zetten en te evalueren in enkele deelstaten.⁴⁷ De eerste resultaten laten zien dat bevolkingsonderzoek naar huidkanker überhaupt realiseerbaar is en suggereren dat de aldus gevonden melanomen oppervlakkiger en dus gunstiger zijn dan wat er verwacht kon worden met eerdere recente bevindingen in de deelnemende deelstaten en de rest van Duitsland in dezelfde periode. Een eerste Nederlandse stap in het onderzoeken van de doelmatigheid van een huidkankerscreening zou zijn door de verschillende scenario’s van collectieve, selectieve en opportunistische screening statistisch te modelleren. Op basis hiervan kan dan gekeken worden of dit een interessante piste is om te onderzoeken in een interventionele studie. Toch is een collectief bevolkingsonderzoek waarschijnlijk niet de oplossing om de gevolgen van de huidkankerepidemie in te dammen laat staan tot stilstand te brengen.

Een alternatief voor collectieve screening voor huidkanker is een meer selectieve vorm van screening onder hoogrisicogroepen. Patiëntenpopulaties waar een goede voegopsporing voor huidkanker echt van meerwaarde kan zijn: patiënten op immunosuppressieve geneesmiddelen (o.a. transplantatiepatiënten), degenen die hoge doses lichttherapie (vooral psoralenen + UVA) hebben gehad, patiënten met

bepaalde genetische predispositie, patiënten die reeds een huidkanker hebben gehad en degenen met reeds veel 'voorlopers' zoals AK's of (atypische) naevi. Deze hoogrisicogroepen kunnen geïnformeerd worden via algemene interventies, maar ook door de behandelend artsen, en zouden gebaat zijn bij een jaarlijkse huidinspectie door een ervaren arts. Eén van de uitdagingen zal dan zijn om deze specifieke doelgroepen te definiëren en deze te informeren over het belang van huidonderzoek.

De tumoren gevonden tijdens selectieve screening van hoogrisicogroepen zijn belangrijk voor die doelgroep, maar vertegenwoordigen uiteindelijk maar een klein deel van de totale populatie van huidkankerpatiënten. Daardoor is de impact van selectieve screening op de totale incidentie van (huid)kanker vaak beperkt. Omdat de mensen met een huidkanker in de voorgeschiedenis verreweg het meeste voorkomen van alle hoog risicogroepen, en dus ook in absolute aantallen veel huidkankers genereren, vormen zij de meest interessante groep voor selectieve screening wat betreft huidkanker. Deze groep lijkt een ideale middenweg te vormen. Het was voor BCC lange tijd onduidelijk wat het risico op een volgende nieuwe BCC was omdat alleen de eerste BCC betrouwbaar werd geregistreerd in de Nederlandse kankerregistratie. Recent onderzoek toont aan dat mensen met 1 BCC gemiddeld een kleine 2 BCC's krijgen. In de praktijk worden bij BCC-patiënten vaak meerdere BCC's op dezelfde dag gevonden en bij sommige patiënten loopt het totale aantal BCC's op tot boven de 10.⁴⁸ Eén derde van de Nederlanders krijgt in de 5 jaar na hun eerste BCC één of meer nieuwe BCC's. Dit percentage en absolute aantal zijn al bij al schrikbarend hoog. Het percentage van multipale tumoren is kleiner voor PCC en melanomen (respectievelijk 15% en 3%), maar ook daar zien we dat personen met een positieve voorgeschiedenis een substantieel verhoogd risico hebben van 10 of meer keer in vergelijking met de algemene populatie.⁴⁹ Dit wordt verklaard door het concept van 'field cancerization', wat inhoudt dat een heel veld (in dit geval de huid) is blootgesteld aan vergelijkbare dosis carcinogene blootstelling (in het geval van huidkanker dus UV).⁵⁰ Dus als een persoon een BCC ontwikkelt op de linker wang ten gevolge van zon geïnduceerde DNA schade, is de kans groot dat dit ook optreedt op de rechter wang die evenveel in de zon is geweest en evenveel DNA schade heeft opgelopen. Dit impliceert ook dat deze patiënten reeds een onherstelbare (subklinisch of klinisch) zonbeschadigde huid hebben. Het blijft belangrijk om na de eerste diagnose 'huidkanker' voorzichtig om te gaan met zonblootstelling, maar de opgedane schade neemt geen keer. De meeste patiënten zijn echter op middelbare of oudere leeftijd als hun eerste huidkanker vastgesteld wordt en hebben het grootste gedeelte van hun cumulatieve blootstelling aan UV-licht al gehad. Een belangrijk deel van de risicoblootstelling voor melanoom (en waarschijnlijk in mindere mate BCC) is dus onomkeerbaar, maar voor mensen met AKS en/of PCC verlaagt verdere en betere zonbescherming het risico op bijkomende huidtumoren. Het advies is om nu eindelijk te doen wat we eigenlijk al wisten wat we zouden moeten doen ('verstandig zonnen').

Een uitdaging zal zijn om binnen de groep van bijna 40.000 Nederlanders die elk jaar voor de eerste keer een BCC ontwikkelt de (genetische) risicofactoren te achterhalen die voorspellen wie wel en wie niet een nieuwe BCC zal ontwikkelen in de nabije toekomst. Dit kan helpen om de meer gepersonaliseerd opvolgingsadvies te geven na de diagnose huidkanker.

Eén pilletje voor alles

Omdat de meeste patiënten met huidkanker al te veel zonblootstelling hebben gehad zijn zonbeschermende maatregelen maar deels effectief bij deze patiënten. Hier kan chemopreventie een belangrijke rol spelen. Chemopreventie is het gebruik van (genees)middelen om het ontstaan van kanker en/of de voortgang hiervan remmen. Voor huidkanker is acitretine (vitamine A zuur derivaat) de enige mogelijkheid om de kans op PCC te reduceren met circa 30% in hoog risico populaties.⁵¹⁻⁵² Dit geneesmiddel gaat gepaard met relatief veel milde bijwerkingen waaronder droge slijmvliezen en haarverlies en mogelijk geeft het op lange termijn botafzettingen in de pezen. De afweging tussen effectiviteit en bijwerkingen maakt dat dit middel geïndiceerd is voor personen met een uitgebreide dermato-oncologische voorgeschiedenis. Helaas blijkt uit een recente klinische studie met lange follow up dat het lokaal gebruik van tretinoïne (vitamine A zuur) crème bij patiënten met een dermato-oncologische voorgeschiedenis, het risico op huidkanker niet doet dalen.⁵³

Het zoeken naar alternatieven die minder bijwerkingen geven en in het ideale geval ook nog andere positieve gezondheidseffecten hebben, is momenteel druk bezig. Pharmaco-epidemiologische studies die gebruik maken van grote cohorten (een mooi voorbeeld is de PHARMO-IKZ koppeling) hebben als doel om kandidaat-geneesmiddelen, waarvan de gebruikers minder (huid)kanker ontwikkelen dan degenen die het niet gebruiken, te identificeren.⁵⁴ In een later stadium moeten de geïdentificeerde geneesmiddelen in laboratoriumexperimenten en in klinisch onderzoek getest worden op hun werkzaamheid en effectiviteit in de preventie van (huid)kanker. De meest interessante geneesmiddelen met chemopreventieve eigenschappen zijn pijnstillers (NSAIDs), aspirine en statines.⁵⁵ Celecoxib (een pijnstiller) bleek een goede kandidaat voor een klinische studie, maar door de neveneffecten van dit geneesmiddel is de trial voortijdig gestaakt.⁵⁶ De eerste resultaten lieten zien dat het aantal AK's niet afnam, maar dat het aantal BCC's en PCC's bij personen die celecoxib innamen lager lag dan bij de placebogroep. Idealiter leiden de pharmaco-epidemiologische studies naar een geneesmiddel dat ingezet kan worden in de zowel de primaire als secundaire preventie omdat het nauwelijks bijwerkingen geeft, bijkomende gezondheidseffecten heeft en goedkoop is.

Tertiaire preventie

Kwaliteitsinjectie

Tertiaire preventie is een vorm van zorg die erop gericht is de psychische en fysieke gezondheidstoestand van de zieke te verbeteren door onder andere de zelfredzaamheid van de patiënt te verhogen, voorkomen of uitstellen van complicaties van de ziekte, uitstellen van/voorkomen van progressie van de ziekte. Het voorkomen of uitstellen van complicaties van huidkanker begint in de praktijk bij een afgewogen behandeling die rekening houdt met de kankercharacteristieken (o.a., type, lokalisatie, stadium en prognose), effectiviteit en veiligheid van de behandeling, de kennis en kunde van de behandelend arts, de preferenties van de patiënt en uiteindelijk ook de kosten. Deze afweging vraagt een eerlijke en transparante communicatie tussen arts en patiënt waarbij de behandelkeuze gedeeld is omdat het 'one size, fits all' principe zelden opgaat in de geneeskunde. Hoewel het concept van 'shared decision making' logisch aanvoelt leert de ervaring dat een groot aantal van de patiënten graag de verantwoordelijkheid bij de arts legt en de arts niet graag alle voor- en nadelen van alle behandelopties bespreekt. Dezelfde transparante communicatie zou er niet alleen tussen arts en patiënt moeten zijn, maar ook tussen de artsen, overheid en de zorgverzekeraars omdat artsen ook een maatschappelijke verantwoordelijkheid dragen. Het is de verantwoordelijkheid van de beroepsgroep om de kwaliteit te borgen, praktijkvariatie tegen te gaan, over- en onderbehandeling te voorkomen, de juiste indicatiestelling te hanteren en bruikbare kwaliteitsindicatoren op te stellen en niet die van de overheid, zorgverzekeraars of patiëntenverenigingen. Mogelijk kunnen klinische registraties onder auspiciën van de wetenschappelijke verenigingen vanuit een centraal platform de artsen helpen om aan de hand van spiegelinformatie een beter inzicht te krijgen in hun eigen functioneren. Dergelijke initiatieven hebben reeds hun vruchten afgeworpen in Zweden en in Nederland nemen de chirurgen het voortouw. Het DICA (Dutch Institute of Clinical Auditing) zet momenteel verschillende registraties op, waaronder een aantal voor oncologische indicaties.¹⁵⁷ De raming is dat dit een investering vraagt van 55 miljoen euro per jaar (400.000 euro per registratie per jaar) en dat dit terugverdiend wordt door directe medische kostenbesparingen.¹⁵⁸ Na een opstartfase kunnen de kosten van de registraties verwerkt worden in de DOT systematiek. In deze digitale tijd waar ziekenhuizen massaal overschakelen naar elektronische patiëntendossiers is het opzetten van (parallele) landelijke registratiesystemen een realistische optie geworden en onontkoombaar.

In het geval van huidkanker is conventionele excisie de standaardbehandeling, maar er zijn meerdere controversies binnen de behandeling en nazorg van huidkanker die om opheldering vragen en waar registratiesystemen een uitkomst kunnen bieden. De indicatiestelling van niet-invasieve behandelingen van superficiële BCC's en AK's (o.a. fotodynamische therapie), de indicatie-uitbreiding van Mohs' micrografische chirurgie naar PCC en de opvolging na behandeling van de verschillende huidkankers zijn omstrede. Bovendien is in een kleine subgroep van patiënten (bijvoorbeeld met een beperkte levensverwachting) een afwachtende houding voor een BCC

een verdedigbare optie. Een poortwachtersklier-procedure is een mogelijkheid bij melanomen met een Breslow van 1 mm of meer, maar is niet altijd mogelijk, medisch noodzakelijk en/of wenselijk. Het is ook onduidelijk wat de meerwaarde is om bij een positieve poortwachtersklier een totale lymfeklierdissectie te verrichten. De nieuwe behandelingen voor melanoom kunnen in sommige gevallen uitkomst bieden, maar er moet rekening worden gehouden met de beperkte gezondheidswinst, de vele bijwerkingen en zeer hoge kosten. In deze controversies bestaan vaak meerdere kampen die ruwweg verdeeld kunnen worden in de artsen die voor een eerder conservatieve behandeling kiezen versus degenen die agressieve behandelingen aanhangen. Er is mogelijk ook een andere scheidslijn die daar deels mee samenvalt met name tussen artsen met een meer maatschappelijke insteek en artsen die redeneren vanuit de context van een individuele patiënt. Naar mijn mening zijn de ontwikkelingen en de daarbij behorende stijging van de kosten in tijden van financiële krapte dusdanig dat de behandelend arts zijn maatschappelijke verantwoordelijkheid in het maken van keuzes niet kan ontlopen. Het vermijden van excessieve behandelingen in de gezondheidszorg wordt soms ook quaternaire preventie genoemd.

Overlevingspakket

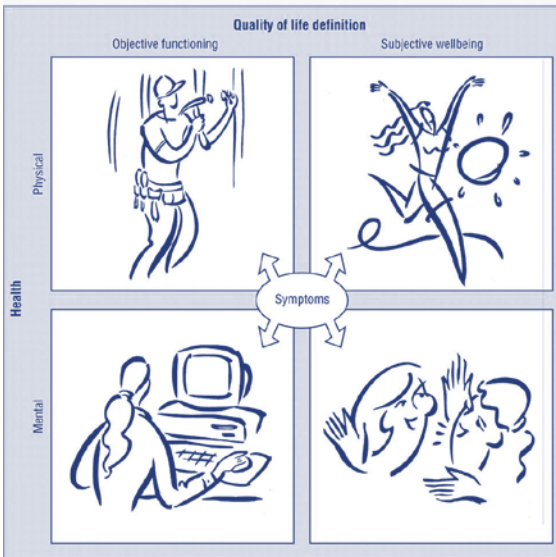
In aanvulling op de behandeling is een adequate opvolging van de patiënt onder andere bedoeld om complicaties en ziekteprogressie in een vroeg stadium te erkennen en te behandelen. In de meeste gevallen van huidkanker is de kans op ziekteprogressie relatief beperkt, maar voor melanoom en PCC is dit van wezenlijk belang omdat deze kunnen metastaseren en nadien moeilijk te behandelen zijn. In een vroeg stadium bij beperkte metastasering kan chirurgie uitkomst bieden, maar in het geval van meer gevorderde ziekte is de behandeling zeer moeizaam. Recent onderzoek van onze groep in samenwerking met vele internationale collega's, laat zien dat vooral oudere mannen bijzondere aandacht verdienen omdat bij hen de overleving van melanomen aanzienlijk slechter is dan bij vrouwen en bij hen is dus potentieel de grootste overlevingswinst te behalen.¹⁵⁹ Het blijkt dat mannen een 30% hogere kans hebben om te overlijden ten gevolge van een melanoom ongeacht het stadium van het melanoom. Dit overlevingsvoordeel van vrouwen is al lang bekend en werd meestal afgedaan als een gevolg van gedragsverschillen tussen mannen en vrouwen. Ze komen eerder bij de dokter met gezondheidsklachten (waaronder pigmentvlekken) en de diagnose van het melanoom valt in een vroeger stadium. Hoewel dit wel gebeurt, is het niet de enige verklaring voor het overlevingsverschil dat dus deels op een biologisch verschil tussen mannen en vrouwen berust. De ziekteprogressie van een BCC is niet door metastasering, maar vindt lokaal plaats (onder andere door recidieven). De groeiwijze van BCC's kan zeer verraderlijk zijn en leidt tot recidiefpercentages van 5-10% na conventionele excisies met de 3-5 millimeter marges.

De angst, ongerustheid en onwetendheid die gepaard gaat met een diagnose en behandeling van huidkanker kunnen voor een deel worden voorkomen door goede voorlichting voor, tijdens en na de directe behandeling. Voor verschillende kankersoorten bestaan of worden 'survivorship care plans' ontwikkeld, zijn er patiëntenverenigingen, internetfora, e-communities, en e-health modules die de zelfredzaamheid van de patiënten zouden moeten verhogen. Deze bestaan helaas nog niet voor huidkankerpatiënten, maar in de meest recente melanoomrichtlijn wordt hier wel al aandacht aan gegeven en is er initiatief genomen tot het opzetten van een onafhankelijke interactieve huidkankerwebsite. Dergelijke ondersteunende projecten ontslaan de behandelend arts allerminst van de verplichting om in een goede wederzijdse relatie de patiënt te begeleiden en informeren. Dat blijft voor de mens achter de patiënt cruciaal. De arts-patiënt relatie kan niet worden vervangen, maar kan wel aangevuld worden door doktersassistenten, verpleegkundigen, psychologen, lotgenoten, folders en het internet.

Specifieke impact op de patiënt

Kwaliteit van leven meten

De secundaire en tertiaire preventie zijn de belangrijkste redenen waarom een patiënt met een huidkanker voor controle moet komen. De triade van geruststelling en het beantwoorden van vragen, monitoren van ziekteprogressie en totale huidinspectie op nieuwe huidmaligniteiten vormt de essentie van het vervolconsult. De diagnose 'kanker' heeft een enorme impact op de patiënt zijn of haar emotioneel welbevinden en functioneren. Kanker kan ingrijpen op de verschillende aspecten van kwaliteit van leven (subjectief en objectief welbevinden en functioneren; Figuur 10).⁶⁰ De impact is het hoogst rondom de tijd van diagnose en behandeling.⁶¹ De duur van de effecten van kanker op het leven van de patiënten is afhankelijk van persoonlijke en kankergerelateerde factoren. Huidkanker onderscheidt zich van andere kankers omdat het in de meerderheid van de gevallen om een niet levensbedreigende ziekte is en zelden gepaard gaat met risicovolle operaties, chemotherapie en/of radiotherapie. Unieke aspecten van de impact van huidkanker op het leven van de patiënt zijn de chirurgische littekens (vaak in het gelaat) die gepaard kunnen gaan met aanzienlijke cosmetische en functionele morbiditeit, de kans op meerdere huidkankers, de mogelijkheid om zelf de huid te monitoren en de gekende relatie met de zon ('privatisering van risico'). Dit onderscheid ten opzichte van andere kankers maakt dat het meten van de impact van huidkanker enerzijds op zeer specifieke kenmerken



Figuur 10: De verschillende facetten van kwaliteit van leven die beïnvloed kunnen worden door (huid)kanker.

gericht moet zijn en anderzijds een onderscheid moet maken tussen gemetastaseerde huidkanker en niet gemetastaseerde huidkanker. De overlevingskansen verschillen wezenlijk tussen patiënten met of zonder gemetastaseerde kanker wat natuurlijk een impact heeft op het emotioneel welbevinden van de patiënt. Ook de behandelingen en de bijbehorende lange termijn gevolgen verschillen tussen deze twee groepen, die op hun beurt het objectief functioneren van de patiënt negatief beïnvloeden. Studies die gebruik maken van generieke of oncologie specifieke KvL vragenlijsten (vragenlijsten die respectievelijk gebruikt kunnen worden bij alle patiënten of alle oncologische patiënten) laten zien dat niet gemetastaseerde huidkanker (bijvoorbeeld BCC's, meeste PCC's en stadium I en II melanomen) weinig invloed heeft op het leven van de patiënt.⁶² Paradoxaal ziet men zelfs een toegenomen KvL doordat patiënten het leven meer lijken te waarderen na de diagnose van huidkanker (re-calibratie van hun KvL). Dit wordt ook gezien bij andere niet levensbedreigende kankers. Doordat de meeste huidkankers relatief eenvoudig zijn te behandelen zijn er weinig naweëën van de behandeling van de kanker in vergelijking met kankers die worden behandeld met uitgebreide chirurgie en chemotherapeutica die gepaard kunnen gaan met lange termijn gevolgen en complicaties. Desalniettemin is het methodologisch onjuist en het negeert de specifieke gevolgen voor de patiënt, om de impact van huidkanker te marginaliseren op basis van veel gebruikte generieke of oncologische kwaliteit van leven vragenlijsten. Meten is weten, maar men moet wel weten wat te meten. De uitdaging bestaat er dus uit om een specifieke vragenlijst te gebruiken die de vaak specifieke gevolgen van het hebben gehad van huidkanker goed omschrijven. Voor het melanoom was er reeds een specifieke vragenlijst (FACT-M), maar die richt zich vooral op het functioneren van de patiënt en veel minder op de psychosociale component.⁶³ In aanvulling op de oncologie generieke European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) ontwikkelt de EORTC momenteel een melanoom specifieke vragenlijst. Maar ook deze vragenlijst lijkt zich vooral te richten op de gemetastaseerde melanomen. Dit is begrijpelijk omdat de klinische melanoomstudies van de EORTC zich richten op stadium III en IV melanomen (gevorderde ziekte), maar heeft het gevaar dat ze minder bruikbaar is voor de melanoompatiënten met niet uitgezaaide ziekten omdat die andere problemen ondervinden na de diagnose melanoom. Voor BCC en PCC zijn een tweetal vragenlijsten ontwikkeld, maar deze zijn van onvoldoende kwaliteit om wetenschappelijk te kunnen gebruiken.^{64, 65} Er is dus een grote behoefte aan goede vragenlijsten om de impact van huidkanker te meten omdat de mate van impact gebruikt zal worden in de evaluatie van behandelingen (effectiviteit, indicatiestelling en vergoeding) en in discussies in de gezondheidszorg en financiering. Omdat er mogelijk ook een economische gebruikswaarde aan dergelijke vragenlijsten gekoppeld wordt is het wenselijk om ook gebruik te maken van utiliteitsonderzoek om te kijken in hoeverre de patiënt, maar ook de algemene bevolking, fictief bereid is te 'betalen in tijd of geld' om huidkanker goed te behandelen of te voorkomen.

Huidkanker is een chronische ziekte

Een bijkomend onderscheidend vermogen van huidkanker ten opzichte van andere kankers vraagt om een conceptuele omwenteling. De theorie van 'field cancerization', dat een heel orgaan blootgesteld is aan een hoge dosis van een carcinogene factor, is in de dermatologie nu algemeen geaccepteerd. Patiënten met huidkanker hebben een sterk verhoogde kans om nieuwe huidkankers te ontwikkelen en degenen met multipiele AK's hebben een sterk verhoogd risico op PCC. Dit verhoogde risico op bijkomende huidkankers impliceert dat huidkanker geen aandoening is die geïsoleerd is in tijd en ruimte, maar een gezondheidstoestand is waar de patiënt zich levenslang in bevindt. De huidkanker is dus geen acute eenmalige aandoening, maar een chronische ziekte en de patiënten moeten ook als dusdanig geïnformeerd en opgevolgd worden (zogenaamde 'actinic neoplasia syndrome').⁶⁶ Bij andere chronische aandoeningen (bijvoorbeeld diabetes, reuma, hartfalen of COPD) zijn al grote stappen gemaakt, maar voor huidkanker zijn dergelijke zorgpaden nog niet gerealiseerd. Er ligt nog een mooie uitdaging ter verbetering van de patiëntspecifieke informatievoorziening over de diagnose, behandeling en prognose. Een persoonlijk 'survivorship care plan' bevat alle op maat gesneden relevante informatie over de tumor en de effecten van de behandeling.⁶⁷ Dit plan bevat dus informatie over de patiënt (bv. geslacht, leeftijd, immunusstatus), de tumor (bv. datum van diagnose, type, histologisch subtype, stadium), gekozen behandelingen (bv. acute gevolgen, recidiefpercentages, lange termijn consequenties), de prognose, signalen van ziekteprogressie en uitleg over zelfmonitoring en -inspectie. Daarnaast bevat het ook alle informatie over de behandelend arts, het centrum waar de patiënt behandeld is en referenties naar betrouwbare bronnen van informatie inclusief patiëntenverenigingen. Voor verschillende tumoren is het bewezen dat het de graad van kennis over de kanker van de patiënt de kwaliteit van leven significant verbetert.⁶⁸ Naast deze microaanpak op patiënteniveau, zal er op macroniveau een plan van aanpak moeten komen dat zowel het kwantitatieve als kwalitatieve aspect meeneemt.

Impact op (dermatologische) zorg

Stijgende zorguitgaven

In de afgelopen 10 jaar zijn de kosten voor de zorg met meer dan 70% gestegen. Dit zijn ongehoorde stijgingen variërend van 4-8% per jaar. In het afgelopen jaar gaven we in Nederland 90 miljard euro uit aan de totale zorg, waarvan het merendeel aan loonkosten. Dit is 15% van het bruto binnenlands product en daarmee nestelt Nederland zich in de wereldtop van landen die relatief het meeste uitgeven aan zorg. Het grootste deel van deze zorgkosten zijn de kosten van de gezondheidszorg (12% van bruto binnenlands product) en in veel mindere mate door onder andere thuiszorg en ouderenzorg. Als de toename in kosten continueert zal over 20 jaar tot 30% van de overheidsuitgaven naar de gezondheidszorg gaan. Dit is onhoudbaar en daarmee één van de belangrijkste politieke uitdagingen van de komende jaren. Hoewel de dermatologische zorg maar een klein deel uitmaakt van de totale kosten van de gezondheidszorg zullen deze waarschijnlijk nog harder stijgen gezien de explosieve toename van huidkanker. In de Verenigde Staten staat huidkanker in de top 5 van de meest kostbare kankers gezien het hoge volume en in Australië bedragen de jaarlijkse directe kosten van huidkanker meer dan 200 miljoen euro. Het in bedwang houden van de incidentie van huidkanker en de daarmee gepaard gaande zorgconsumptie is dus cruciaal voor de indamming van de dermatologische component in de kosten.

Capaciteit dermatologie

Door het falen van de primaire preventie (o.a. de ‘verstandig zonnen’ campagne) komt er extra druk te liggen op de dermatologische zorg. Hoewel er ongeveer 450 dermatologen werkzaam zijn in Nederland, vertegenwoordigen zij minder dan 375 f.t.e. omdat velen deeltijd werken. Op basis van de incidentiecijfers van 2010 kan geschat worden dat er minstens 250.000 bezoeken aan de polikliniek gebracht zullen worden door patiënten met huidkanker, waarbij patiënten met een BCC in de helft van de gevallen één keer per jaar op controle komen en patiënten met een PCC of melanoom twee keer per jaar. Wanneer één op de vier mensen met doorverwijzing naar de dermatoloog komt in verband met een verdachte huidlaesie ook daadwerkelijk een maligniteit heeft, komen daar nog eens meer dan 700.000 consulten bij. Volgens het Capaciteitsorgaan zijn er ongeveer 2 miljoen dermatologische polikliniekbezoeken; hiervan zal dus minstens een derde (in)direct ten gevolge van huidkanker zijn geweest. Deze schattingen staan los van alle werklast die AK's met zich meebrengen. In de top 10 van meest gestelde dermatologische diagnoses komen zowel maligniteiten, premaligniteiten, benigne tumoren als naevi voor wat illustratief is voor de werklast geassocieerd met goed-en kwaadaardige huidtumoren. Bovendien richt deze schatting zich volledig op de dermatoloog en negeert de grote bijdrage van de huisarts en eventueel andere medisch specialisten. Rekening houdend met deze schattingen zou de dermato-oncologische zorg meer dan één derde van het totale zorgaanbod uitmaken met een stijgende lijn in de toekomst. Of de uitbreiding van het aantal opleidingsplekken met 20% een aantal jaar geleden voldoende is geweest om de

toegenomen werkdruk op te vangen blijft afwachten, maar is weinig waarschijnlijk gezien het groot aantal vacatures. De dermatoloog blijft een van de meest gevraagde medisch specialisten in het land. Het beperkte dermatologisch zorgaanbod in combinatie met de stijgende vraag naar huidkanker gerelateerde zorg maakt dat de gezondheidszorg zich in brede zin moet aanpassen.

Herinrichting huidkankerlandschap

Deze aanpassing wordt samengevat onder de term ‘de herinrichting van het zorglandschap’ en bevat de volgende sleutelwoorden: kennis en kunde, praktijkvariatie, capaciteit, substitutie, taakherschikking, verschuiving van de zorg, spiegelinformatie, e-health en technische innovaties.⁵⁸ Kennis en kunde gaan over de vereiste competenties van artsen in de diagnostiek, behandeling en nazorg van huidkanker. Om te beginnen is er een enorme discrepantie tussen de plaats van de dermatologie in het geneeskunde curriculum en de dagelijkse realiteit van de huisarts die aangepakt zou moeten worden. Naar schatting gaat 1 op de 6 consulten in de eerste lijn gepaard met een huidgerelateerde vraag. Het huidige geneeskunde curriculum omvat ongeveer 10 uur dermatologiecolleges en 0-3 weken stages tijdens de coschappen, afhankelijk van de faculteit. Dit impliceert een inhoudelijke achterstand op het gebied van de dermatologie en huidkanker in het bijzonder bij het afronden van de geneeskundestudie. Het opbouwen van dermatologische kennis zal vervolgens, in het beste geval, verder plaatsvinden in de vervolgopleiding. Desalniettemin is het mijn indruk dat er duidelijk ruimte is voor verbetering in de dermatologische diagnostische en therapeutische vaardigheden van de meeste (huis)artsen. Nu huisartsen ook verrichtingen kunnen declareren en het volume van huidkanker overweldigend is, is de tijd rijp om de samenwerking tussen huisartsen en dermatologen te intensiveren middels nascholing, creëren van korte lijnen voor intercollegiale consultatie en/of door- en terugverwijzing tussen 1^{ste} en 2^{de} lijn en geïntegreerde zorgpaden. In aanvulling op de diagnostische tips en tricks kunnen de recente richtlijnen van de behandeling van AK, BCC, PCC en melanoom de basis vormen van dergelijke nascholingsactiviteiten. Het is niet de bedoeling om het capaciteitsprobleem van de dermatologie te verleggen naar de 1^{ste} lijn, maar om de vaardigheden van de huisartsen uit te bouwen en te bestendigen ten einde gezamenlijk de zorgvraag rondom huidkanker het hoofd te kunnen bieden.

De implementatie van richtlijnen blijft een enorme uitdaging, maar een uniforme en gedeelde kennis op het gebied van huidkanker binnen en over de verschillende lijnen en medisch specialismen heen zou een enorme kwalitatieve stap vooruit zijn. Dit zou ook de praktijkvariatie tussen de verschillende medisch specialisten (inclusief dermatologen) en huisartsen moeten beperken. Voor meer specifieke patiëntensubgroepen met huidkanker zouden klinische registraties spiegelinformatie kunnen opleveren over het functioneren van de zorgverlener en een bijkomend kwaliteitsimpuls genereren. De tendens in de samenleving om lijstjes van ziekenhuizen en afdelingen te maken, artsen online te beoordelen en kwaliteitsegels

toe te kennen, gaat samen met de vraag vanuit de politiek en de zorgverzekeraars om de zorg transparanter te maken en kunnen een dwingende hand in de rug zijn om de richtlijnen daadwerkelijk toe te passen, kwaliteitsindicatoren aan te geven en ons toetsbaar op te stellen.

Vervolgens moeten we definiëren welke competenties van oudsher behoren tot het taakdomein van de dermatologen en welke daar eventueel bij dienen te komen zodat de dermatoloog zonder discussie de hoofdbehandelaar is van huidkankerpatiënten (met uitzondering van tumoren met een hoog risico op metastasering of die reeds gemetastaseerd zijn). De meest uitgesproken meerwaarde van de dermatoloog is zijn efficiënte diagnostische blik, maar de toenemende vraag naar huidkankerzorg schreeuwt om meer chirurgisch georiënteerde dermatologen. Dit heeft als voordeel dat het doorverwijzen naar (plastisch) chirurgen en radiotherapeuten en bijbehorende kosten zal afnemen en dat het gros van de patiënten met huidkanker (quasi alle BCC's en overgrote meerderheid van PCC's en melanomen) onder behandeling en controle kunnen blijven van één medisch specialist; de dermatoloog. Dit laatste komt de continuïteit van zorg ten goede, verstevigt de arts-patiënt relatie, neemt elke vorm van onduidelijkheid over hoofdbehandelaarschap weg en reduceert de kosten. Om deze ambitie volledig waar te maken dient het opleidingsplan van de dermatologen in opleiding geëvalueerd te worden zodat de dermatoloog opgewassen is tegen de taak die hem of haar toebehoort. Vanzelfsprekend zijn er grenzen aan de behandelingsmogelijkheden van de individuele dermatoloog en moeten de complexe patiënten behandeld worden door een multidisciplinair team van dermatologen, plastisch chirurgen, KNO artsen, oogartsen en radiotherapeuten in een aantal landelijke expertise centra. Bovendien is er ook een taak weggelegd voor gespecialiseerde verpleegkundigen, nurse practitioners en physician assistants in de behandeling en opvolging van huidkanker onder supervisie van een dermatoloog ('taakherschikking'). Zij kunnen na de diagnose van huidkanker verdere vragen van patiënten helpen beantwoorden. Op het gebied van arbeidsintensieve behandelingen (bijvoorbeeld PDT en een deel van de conventionele excisies) kan deze personele ondersteuning van meerwaarde zijn voor zowel de patiënt als de dermatoloog. Ook op het gebied van de controle na behandelingen kunnen nurse practitioners en physician assistants een deel van het werk van de huisarts en/of dermatoloog uit handen nemen.

Diagnostische en therapeutische innovaties

De belangrijkste ontwikkeling op het gebied van de diagnostiek is de introductie van de dermatoscopie ('epiluminescentiemicroscopie'). In korte tijd is de dermatoscoop de stethoscoop van de dermatoloog geworden. Dit simpele instrument verhoogt vooral de specificiteit en in mindere mate de sensitiviteit in de diagnostiek van de gepigmenteerde (en in minder mate ook van niet gepigmenteerde) tumoren.^{69, 70} De klinische implicatie hiervan is dat de kans dat een melanoom gediagnosticeerd wordt niet opvallend toeneemt, maar dat er wel minder onnodige excisies worden verricht.

Hoewel de meerwaarde van de dermatoscoop erg afhankelijk is van de ervaring van de gebruiker kan deze ook in de eerste lijn gebruikt worden. Misschien niet op dezelfde manier als in de dermatologiepraktijk, maar de dermatoscoop kan bijdragen tot pluis/niet pluis gevoel van de huisarts bij verdachte huidtumoren (bijvoorbeeld, het onderscheid helpen maken tussen moedervlekken en ouderdomswratten). Zoals te verwachten viel heeft de iPhone al een applicatie waarbij deze ook kan fungeren als een dermatoscoop. De digitalisatie van de dermatoscopie gebeurt ook door geïntegreerde systemen die overzichtsfoto's maken van het lichaam en waarbij dermatoscopische beelden overzichtelijk kunnen worden opgeslagen ('huidscans'). De beelden worden ook getoetst aan de hand van vele duizenden beelden in de database van het systeem en geven uiteindelijk een risicoanalyse van de betreffende laesie aan. Dit kan richting gevend zijn voor een arts, maar is niet zaligmakend omdat het een beperkte toetsing is en het met een aantal facetten geen rekening houdt (bijvoorbeeld andere moedervlekken, veranderingen in de tijd en niet melanocytair tumoren). Het is vooral een hulpmiddel in het documenteren van verdachte moedervlekken en het kunnen opvolgen in de tijd van moedervlekken, maar de computeralgoritmes vervangen de dermatoloog niet. Teledermatologie (digitale foto's met beknopte anamnese die online worden aangeboden aan dermatoloog) kan in de diagnostiek van niet gepigmenteerde huidtumoren behulpzaam zijn in de pluis/niet pluis afweging.⁷² Door de snelle terugkoppeling en het aanwezige beeldmateriaal is er duidelijk een educatieve component voor de huisarts. Voor de patiënt kan het zeer gebruiksvriendelijk zijn, maar voor de dermatoloog is het niet hetzelfde als een echt consult en is het advies enkel richtinggevend.^{72,73}

Hoewel er in de laatste jaren verschillende nieuwe behandelingen voor huidkanker bij zijn gekomen (waaronder fotodynamische therapie en imiquimod) zijn er momenteel nog geen nieuwe technologische ontwikkelingen in het vooruitzicht die de zorg van huidkanker beduidend efficiënter maken. Er zijn wel enkele hoopvolle ontwikkelingen voor vergevorderde vormen van huidkanker. Hoop doet leven, maar hoop heeft een hoog prijskaartje. De BRAF-inhibitoren kosten ongeveer € 2500 per week en mogen in Nederland gedurende 6 maanden gegeven worden (directe geneesmiddelenkosten van € 60.000). Samenvattend komt dit neer op € 120.000 per QALY (quality adjusted life year), omdat het niet resulteert in een genezing maar een uitstel van ziekteprogressie. Deze extra maanden kunnen zeer belangrijk zijn voor de patiënt en zijn/haar familie en naasten, maar de samenleving zal zich toch een keer moeten uitspreken over wat nog financieel verantwoord is in de behandeling van zieken. In het Verenigd Koninkrijk ligt de bovengrens op 25.000 euro per QALY en in Nederland wordt aangenomen dat die ligt op 80.000 euro. Deze Nederlandse bovengrens is afhankelijk van de ziekteernst en alternatieve behandelingen, maar ligt duidelijk niet vast. Op basis van de kosten-batenanalyse van deze nieuwe klasse van geneesmiddelen is besloten ze niet te vergoeden in het Verenigd Koninkrijk. Door het toenemend gebruik van dure

geneesmiddelen en de onstuitbare groei van de uitgaven van de gezondheidszorg is er een steeds luider wordende vraag naar duidelijkheid over wat wel en niet betaalbaar is in Nederland. Het gebruik van deze (combinatie)therapieën kan om wetenschappelijke redenen zeer leerzaam zijn, maar het antwoord op de vraag of dit ‘zinnige zorg’ is, ligt besloten in het prijskaartje.

Aan de andere kant van het medische spectrum ten opzichte van het uitgezaaide melanoom liggen de AK's. Wat ze wel gemeen hebben is dat de behandelkosten hoog kunnen oplopen. Voor AK's variëren de geneesmiddelenkosten per behandeling van 25 euro voor een oude standaardbehandeling (lokaal 5-FU of cryotherapie) tot bijna 300 euro voor methylaminolevulinaat. Deze prijzen zijn natuurlijk een fractie van de BRAF-inhibitoren, maar het enorme volume maakt dat de totaal kosten erg oplopen. De schatting van het college van zorgverzekeraars was dat de kosten van methylaminolevulinaat ongeveer 10 miljoen euro per jaar zouden zijn in 2011, maar alle signalen wijzen erop dat dit is overschreden. Hiermee valt fotodynamische therapie, die gebruik maakt van methylaminolevulinaat, ook onder de dure geneesmiddelen (meer dan 0.5% van het totale intramurale Geneesmiddelenbudget). Bij het op de markt komen van nieuwe behandelingen voor AK's zal de indicatiestelling goed in acht genomen moeten worden door de beroepsgroep om te voorkomen dat de kosten te hoog op lopen.

Ook al zijn de meest recente behandelingen voor huidkanker nog niet optimaal, het is wel duidelijk dat de farmaceutische industrie de groeimarkt van huidkanker en bijbehorende voorlopers heeft ontdekt. Dit zal een positieve impuls geven aan het wetenschappelijk onderzoek over het ontstaan van huidkanker, de incidentie van huidkanker, een verfijning van de bestaande behandelingsopties en uiteindelijk ook leiden tot meer behandelingsmogelijkheden en een grotere bekendheid van huidkanker onder de algemene bevolking. Hier zal de individuele patiënt met huidkanker en de dermatologische zorg zeker van profiteren, maar daar zal de maatschappij een prijs voor moeten betalen.

Afsluiting

Aan de hand van de het cirkelprincipe heb ik willen aantonen dat de arts en de onderzoeker in mij aan het begin en het eind staan van dezelfde cyclus. Hand in hand. De huidkankerepidemie illustreert dat mijn bijzondere leerstoel, ondanks zijn veel te lange naam, toepasselijk is en dat ik deze met veel passie zal invullen.

Dankwoord

Ik dank het college van bestuur van de Erasmus Universiteit, de raad van bestuur van het Erasmus MC, in het bijzonder decaan Huib Pols, en mijn benoemingscommissie voor het in leven roepen van deze bijzondere hoogleraarspositie en het in mij gestelde vertrouwen.

Hoewel een hoogleraarschap een bekroning lijkt van een individu is ze dat in werkelijkheid van een onderzoeksgroep. Ik beschouw mijn loopbaan als een organisch geheel, dat groeit op een bodem van mijn voorgangers en bloeit dankzij de inzet van velen. De vrije intellectuele interactie tussen bevlogen denkers is wat mij betreft het meest stimulerende en prikkelende onderdeel van de wetenschap en doet eer aan de letterlijke vertaling van 'brainstorm'. De discussies met de jonge onderzoekers die mijn ideeën uitdagen en soms wel en soms niet doen kantelen zijn heel stimulerend. Het is prachtig om ze tijdens hun traject te coachen tot het punt dat ze me voorbij schieten. De discussies met ervaren collega's die hun expertise, inzicht en passie delen geven me de motivatie om hoge doelen te stellen en een volgend project op te starten. Bij deze dank ik iedereen die heeft bijgedragen tot mijn carrière, maar ik wil ook een aantal mensen in het bijzonder danken.

First, I would like to honour and thank my scientific father. Robert Stern (Harvard medical School) is among the first dermatologists entering the field of epidemiology. He introduced me to dermato-epidemiology and taught me its tips and tricks very patiently over the last decade. Rob set an example in how to perform research with the highest level of quality and integrity. It has been a tremendous pleasure and privilege working with Rob. When confronted with a problem, I often contemplate about what he would do in such a situation and consider him as an internal benchmark. I can only hope that I am able to pass on some of his valuable ideas, opinions and insights to my young researchers.

Als afdelingshoofd van de dermatologie heeft Martino Neumann me de kans geboden om in alle rust 'met de grote getallen te spelen' zoals hij het noemde. Hij heeft feilloos aangevoeld dat daar mijn hart lag en me alle mogelijkheden gegeven om me te ontwikkelen. Tijdens ontelbare momenten heeft hij met al zijn charme en (Montesoriaanse) inzichten mee vorm gegeven aan de academicus die ik vandaag ben. Ik hoop nog vele jaren te mogen genieten van de met zorg uitgezochte diners, rode Bourgognes, de discussies en verhalen met een glimlach en onze vaste tafelenoten in de Herberg. Natasja is één van die tafelenoten en bezit de gave om op speelse wijze helder te spiegelen.

In mijn carrière zijn er drie 'ontmoetingen' geweest die voor een stroomversnelling hebben gezorgd. De samenwerking met de kanker surveillanceploeg van Jan Willem Coebergh (MGZ Erasmus MC en Integrale Kankerregistratie Zuid) heeft mijn onderzoek

een enorme boost gegeven. Jan Willem is een echte professor van het uitstervende soort. Zijn handelsmerk was zijn ongelofelijke netwerk dat hij altijd heeft gedeeld. Ik heb het geluk gehad dat hij zelfs zijn twee rechterhanden met me deelde. Ik ben heel blij dat Esther de Vries en Lonneke van de Poll nog altijd meer dan collega's zijn. We vullen elkaar aan, dagen elkaar uit en stuwen elkaar naar grotere hoogte. Een perfect samenspel. Het moet gezegd zijn; zonder Esther zou ik niet staan waar ik vandaag sta en ik hoop dan ook van harte dat zij dat op een dag over mij zal zeggen.

Op een zwoele nazomernacht in Firenze leerde ik Ron Herings kennen. Ron heeft me geïntroduceerd in de geheimen van pharmaco-epidemiologie en de deuren van zijn 'PHARMO insituut' wagenwijd opengezet. Ik krijg altijd veel energie van Ron zijn 'joie de vivre' en zijn onorthodoxe en frisse kijk op de wetenschap. Dat we nog vele jaren de data mogen geselen.

De meest recente stroomversnelling waarin ik te terecht ben gekomen dank ik aan Bruno Stricker en Bert Hofman van de afdeling epidemiologie. Door me te introduceren en op te nemen in het ERGO team heb ik de kans gekregen om de toekomst van mijn onderzoeksgroep veilig te stellen. Ik dank het hele ERGO managementteam voor alle prikkelende discussies over de meest uiteenlopende onderwerpen die altijd met een kwinkslag gevoerd worden onder Bert zijn inspirerende leiding. Ik bewonder het strategisch inzicht en de samenhangigheid van deze groep onderzoekers en voel het als een voorrecht om er deel van uit te maken.

Ik heb mijn rede vooral gesteund op het harde werk van mijn medeonderzoekers op het gebied van huidkanker (Esther de Vries, Ellen de Haas, Kai Munte, Els Koomen, Arjen Jooze, Cynthia Holterhues, Sophie Flohil, Robert van der Leest, Loes Hollestein, Satu Siiskonen, Joris Verkouteren en Hilke Kreukels), maar ik wil collega's die meewerken op het gebied van varices (Renate van den Bos, Michael Kockaert, Martino Neumann, Martin van Gemert, Cees van der Geld, Anke Biemans, Wendy Malskat), psoriasis (Marlies Wakkee, Bing Thio, Emmilia Dowlatshahi, Ella van der Voort en Enes Hajderbegovic), en huidveroudering (Manfred Kayser, Leonie Jacobs en Merel Hamer) ook bedanken. Ik ben trots dat er in de afgelopen jaren zo'n groot en divers netwerk is ontstaan. Het is dankzij jullie inzet en enthousiasme dat ik nu promotor kan zijn. Mocht ik dat in alle drukte af en toe vergeten, herinner me er dan aan.

Ik dank mijn collega dermatologen op de afdeling van het Erasmus MC voor de ruimte en tijd die ik heb gekregen om naast mijn klinische verplichtingen onderzoek te mogen bedrijven. Nu mijn onderzoeksgroep op de rit staat hoop ik, zo nodig, een actievere bijdrage te kunnen leveren aan jullie wetenschappelijke projecten.

Hans en Annik zijn mijn sparringpartners in de weerbarstige dagelijkse praktijk. Met de theorie in het achterhoofd proberen we samen in de Mohs klinieken de huid(kanker)zorg zo optimaal mogelijk vorm te geven. Dank voor het vertrouwen, de inzichten, de wendbaarheid en de gezelligheid.

Ik dank mijn vader en moeder voor mijn vrijzinnige opvoeding en de liefde die ik heb gekregen. Het bekijken en analyseren van problemen is me met de paplepel ingegoten. Toen ik de bron van mijn passie voor onderzoek probeerde te lokaliseren tijdens het schrijven van mijn inaugurale rede kwam er een aantal herinneringen terug. Mijn insectencollectie in de sigarendoosjes van mijn opa die ik zelf ving met een vlindernet onder toezien van mijn moeder de biologe. Van mijn vader heb ik de wind leren lezen tijdens de vele zeiltochten. De verwondering en de drang om te begrijpen hoe de wereld in elkaar steekt zullen daar ergens zijn ontsprongen.

Gudrun en mijn kinderen hebben er voor gezorgd dat ik mijn 'sanity' heb bewaard. Ze zijn het fundament van mijn leven in België, vormen het contra-gewicht en zorgen ervoor dat ik überhaupt nog vrienden heb. Jullie zijn de beste motivatie om op tijd naar huis te gaan en slagen er in om me mijn werk te doen vergeten op het moment dat ik de sleutel in de voordeur omdraai. Dankjewel voor alles.

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 1965; **58**: 295-300.
- ² Mackenbach JP, van der Maas PJ. *Volksgezondheid en gezondheidszorg*. Maarsen: Elsevier, 2004.
- ³ Lalonde M. A New Perspective on the Health of Canadians. In. Ottawa, Ontario, Canada, 1974.
- ⁴ Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease] Principios y metodos del examen colectivo para identificar enfermedades. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968; **65**: 281-393.
- ⁵ Holterhues C, Vries E, Louwman MW et al. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol* 2010; **130**: 1807-12.
- ⁶ Stern RS. The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. *Arch Dermatol* 1999; **135**: 843-4.
- ⁷ IKNL www.cijfersoverkanker.nl Accessed at: oktober 2012.
- ⁸ Flohil SC, Seubring I, van Rossum MM et al. Trends in basal cell carcinoma incidence rates: a 37 year Dutch observational study. 2012.
- ⁹ Flohil SC, de Vries E, Neumann HA et al. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011; **91**: 24-30.
- ¹⁰ Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2262-9.
- ¹¹ Hollestein LM, de Vries E, Nijsten T. Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: Increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008. *Eur J Cancer* 2012; **48**: 2046-53.
- ¹² Marks R. Squamous cell carcinoma. *Lancet* 1996; **347**: 735-8.
- ¹³ Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997; **36**: 650-3.
- ¹⁴ Flohil SC, van der Leest RJT, Dowlatshahi EA et al. Prevalence of actinic keratosis, its risk factors and association with skin cancer in an elderly population: the Rotterdam Study. *submitted* 2012.
- ¹⁵ Hollestein LM, van den Akker SA, Nijsten T et al. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol* 2012; **23**: 524-30.
- ¹⁶ van der Leest RJT, van Steenbergen LN, Hollestein LM et al. Conditional survival of malignant melanoma in the Netherlands 1994-2008. *in preparation* 2012.
- ¹⁷ Holterhues C. Burden of melanoma. In: *Department of Dermatology and Department of Public Health*: Erasmus MC University, 2012.
- ¹⁸ van Hattem S, Aarts MJ, Louwman WJ et al. Increase in basal cell carcinoma incidence steepest in individuals with high socioeconomic status: results of a cancer registry study in The Netherlands. *Br J Dermatol* 2009; **161**: 840-5.
- ¹⁹ De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 231-8.
- ²⁰ Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1681-91.

- ²¹ Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011; **65**: 253-61; quiz 62.
- ²² Karagas MR, Waterboer T, Li Z et al. Genus beta human papillomaviruses and incidence of basal cell and squamous cell carcinomas of skin: population based case-control study. *BMJ* 2010; **341**: c2986.
- ²³ Bataille V, de Vries E. Melanoma--Part 1: epidemiology, risk factors, and prevention. *BMJ* 2008; **337**: a2249.
- ²⁴ Gruis NA, van der Velden PA, Bergman W et al. Familial melanoma; CDKN2A and beyond. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999; **4**: 50-4.
- ²⁵ Begg CB. The search for cancer risk factors: when can we stop looking? *Am J Public Health* 2001; **91**: 360-4.
- ²⁶ Colditz GA. Cancer culture: epidemics, human behavior, and the dubious search for new risk factors. *Am J Public Health* 2001; **91**: 357-9.
- ²⁷ McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008; **9**: 356-69.
- ²⁸ Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI et al. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet* 2012; **90**: 7-24.
- ²⁹ Stacey SN, Gudbjartsson DF, Sulem P et al. Common variants on 1p36 and 1q42 are associated with cutaneous basal cell carcinoma but not with melanoma or pigmentation traits. *Nat Genet* 2008; **40**: 1313-8.
- ³⁰ Stacey SN, Sulem P, Masson G et al. New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2009; **41**: 909-14.
- ³¹ Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN et al. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2008; **40**: 886-91.
- ³² Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008; **8**: 743-54.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ Whiteman DC, Watt P, Purdie DM et al. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 806-12.
- ³⁶ Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 1878-90.
- ³⁷ Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; **363**: 809-19.
- ³⁸ Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; **364**: 2507-16.
- ³⁹ Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; **380**: 358-65.
- ⁴⁰ Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ* 1999; **319**: 1562-5.

- ⁴¹ Dixon HG, Lagerlund M, Spittal MJ et al. Use of sun-protective clothing at outdoor leisure settings from 1992 to 2002: serial cross-sectional observation survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; **17**: 428-34.
- ⁴² Dobbinson S, Wakefield M, Hill D et al. Prevalence and determinants of Australian adolescents' and adults' weekend sun protection and sunburn, summer 2003-2004. *J Am Acad Dermatol* 2008; **59**: 602-14.
- ⁴³ Curtis V. Why disgust matters. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011; **366**: 3478-90.
- ⁴⁴ Curtis V, de Barra M, Aunger R. Disgust as an adaptive system for disease avoidance behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011; **366**: 389-401.
- ⁴⁵ Aunger R, Curtis V. The anatomy of motivation: an evolutionary-ecological approach. *Evolutionary Psychology* 2012; in press.
- ⁴⁶ Wolff T, Tai E, Miller T. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 194-8.
- ⁴⁷ Choudhury K, Volkmer B, Greinert R et al. Effectiveness of skin cancer screening programmes. *Br J Dermatol* 2012; **167 Suppl 2**: 94-8.
- ⁴⁸ Kiiski V, de Vries E, Flohil SC et al. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 2010; **146**: 848-55.
- ⁴⁹ van der Leest RJ, Liu L, Coebergh JW et al. Risk of second primary in situ and invasive melanoma in Dutch population-based cohort: 1989 - 2008. *Br J Dermatol* 2012.
- ⁵⁰ Vanharanta S, Massague J. Field cancerization: something new under the sun. *Cell* 2012; **149**: 1179-81.
- ⁵¹ Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**: 644-50.
- ⁵² Kadakia KC, Barton DL, Loprinzi CL et al. Randomized controlled trial of acitretin versus placebo in patients at high-risk for basal cell or squamous cell carcinoma of the skin (North Central Cancer Treatment Group Study 969251). *Cancer* 2012; **118**: 2128-37.
- ⁵³ Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ et al. Tretinoin and the prevention of keratinocyte carcinoma (Basal and squamous cell carcinoma of the skin): a veterans affairs randomized chemoprevention trial. *J Invest Dermatol* 2012; **132**: 1583-90.
- ⁵⁴ van Herk-Sukel MP, van de Poll-Franse LV, Lemmens VE et al. New opportunities for drug outcomes research in cancer patients: the linkage of the Eindhoven Cancer Registry and the PHARMO Record Linkage System. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 395-404.
- ⁵⁵ Hollestein LM, Koomen ER, Nijsten T. Chemoprevention for keratinocytic (pre)cancers: balancing the risks and benefits. *Arch Dermatol* 2012; **148**: 638-40.
- ⁵⁶ Elmets CA, Viner JL, Pentland AP et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; **102**: 1835-44.
- ⁵⁷ Dutch Institute for Clinical Auditing (DICA) <http://www.clinicalaudit.nl/> Accessed at: 2012.
- ⁵⁸ Orde van Medisch Specialisten. *De Medisch Specialist* 2015. 2012.
- ⁵⁹ Joosee A, Collette S, Suci S et al. Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 2240-7.

- ⁶⁰ Muldoon MF, Barger SD, Flory JD et al. What are quality of life measurements measuring? *BMJ* 1998; **316**: 542-5.
- ⁶¹ Cornish D, Holterhues C, van de Poll-Franse LV et al. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; **20 Suppl 6**: vi51-8.
- ⁶² Holterhues C, Cornish D, van de Poll-Franse LV et al. Impact of melanoma on patients' lives among 562 survivors: a Dutch population-based study. *Arch Dermatol* 2011; **147**: 177-85.
- ⁶³ Cormier JN, Davidson L, Xing Y et al. Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. *J Support Oncol* 2005; **3**: 139-45.
- ⁶⁴ Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M et al. Skin cancer and quality of life: assessment with the Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Surg* 2004; **30**: 525-9.
- ⁶⁵ Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M et al. Validation of a quality-of-life instrument for patients with nonmelanoma skin cancer. *Arch Facial Plast Surg* 2006; **8**: 314-8.
- ⁶⁶ Weinstock MA, Lee KC, Chren MM et al. Quality of life in the actinic neoplasia syndrome: The VA Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTC) Trial. *J Am Acad Dermatol* 2009; **61**: 207-15.
- ⁶⁷ McCabe MS, Jacobs LA. Clinical update: survivorship care--models and programs. *Semin Oncol Nurs* 2012; **28**: e1-8.
- ⁶⁸ Husson O, Mols F, van de Poll-Franse LV. The relation between information provision and health-related quality of life, anxiety and depression among cancer survivors: a systematic review. *Ann Oncol* 2011; **22**: 761-72.
- ⁶⁹ Kittler H, Pehamberger H, Wolff K et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; **3**: 159-65.
- ⁷⁰ van der Rhee JJ, Bergman W, Kukutsch NA. The impact of dermoscopy on the management of pigmented lesions in everyday clinical practice of general dermatologists: a prospective study. *Br J Dermatol* 2010; **162**: 563-7.
- ⁷¹ van der Heijden JP, de Keizer NF, Bos JD et al. Teledermatology applied following patient selection by general practitioners in daily practice improves efficiency and quality of care at lower cost. *Br J Dermatol* 2011; **165**: 1058-65.
- ⁷² Viola KV, Tolpinrud WL, Gross CP et al. Outcomes of referral to dermatology for suspicious lesions: implications for teledermatology. *Arch Dermatol* 2011; **147**: 556-60.
- ⁷³ Viola KV, Federman DG. Effective use of teledermatology: defining expectations and limitations as we move forward. *J Am Acad Dermatol* 2012; **66**: 157.

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-91462-05-4

