

Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom Herziening (2024)



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon 030-2006800

E-mail secretariaat@nvdv.nl

Website www.nvdv.nl

Colofon

© [2024] Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Definitieve versie: 02-05-2024

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen

Financiering

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd vanuit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn

Autorisatie

d.d. 30-05-2024 door de NVDV, NOG, NVvH, NVKNO, NVMKA, NVNG, NVvP, NVPC, NVvR, NIV, NVRO, NHG, V&VN, NAPA, NVH, HUKAs en NFK.

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE.....	3
INLEIDING.....	4
OVERZICHT UITGANGSVRAGEN	8
OVERZICHT AANBEVELINGEN	11
EPIDEMIOLOGIE EN RISICOFACTOREN	20
KLINISCH BEELD	25
PREVENTIE EN VOORLICHTING	28
STADIËRING.....	35
RISICOCCLASSIFICATIE	41
DIAGNOSTIEK – ANAMNESE EN LICHAAMELIJK ONDERZOEK (2018)	48
DIAGNOSTIEK – PATHOLOGIE	49
DIAGNOSTIEK NAAR INVASIEVE GROEI IN OMLIGGENDE STRUCTUREN	52
DIAGNOSTIEK NAAR METASTASEN	55
CONVENTIONELE CHIRURGISCHE EXCISIE	60
MICROGRAFISCH GECONTROLEERDE CHIRURGIE.....	65
OVERIGE BEHANDELINGEN	70
PRIMAIRE RADIOTHERAPIE	75
ADJUVANTE LOKALE RADIOTHERAPIE	80
BEHANDELING REGIONAAL GEMETASTASEERDE PLAVEISELCEL CARCINOMEN (RADIOTHERAPIE EN CHIRURGIE)	85
IMMUUN GECOMPROMITTEERDE PATIËNTEN.....	91
KWALITEIT VAN LEVEN (2018).....	98
FOLLOW-UP	100
ORGANISATIE VAN ZORG – MDO	106
SAMENVATTING VAN THERAPIEKEUZE (2018).....	111
BIJLAGEDOCUMENT	113

Inleiding

Werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld. Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en met een evenredige vertegenwoordiging van academische en niet-academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel lid ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden. Naast de afgevaardigden van de verschillende beroepsgroepen is er ook een patiëntenvertegenwoordiger betrokken geweest bij de ontwikkeling van de richtlijn. Voor een volledig overzicht van voorgaande werkgroepen en alle betrokken partijen wordt verwezen naar bijlage 2.

Werkgroepleden – 2024	Vereniging
Klara Mosterd (dermatoloog, voorzitter)	NVDV
Marlies Wakkee (dermatoloog, voorzitter)	NVDV
Marcus Muche (dermatoloog)	NVDV
Elsemieke Plasmeijer (dermatoloog)	NVDV
Mignon van den Elzen (dermatoloog)	NVDV
Roland de Keizer (oogarts)	NOG
Nicole Naus (oogarts)	NOG
Sanne Engelen (oncologisch chirurg)	NVVH
Saskia Konings (KNO-arts)	NVKNO
Lotje Zuur (hoofd-halschirurg)	NVKNO
Stefan Pool (nucleair geneeskundige)	NVNG
Antien Mooyaart (patholoog)	NVVP
Eveline Corten (plastisch chirurg)	NVPC
Pim de Graaf (radioloog)	NVvR
Hilde Jalving (internist-oncoloog)	NIV
Frank Hoebbers (radiotherapeut)	NVRO
Roel Steenbakkers (radiotherapeut)	NVRO
Pim Schreuder (MKA-chirurg)	NVMKA
Cathelijn den Hartog (verpleegkundig specialist AGZ)	V&VN
Marieke Louwman (epidemioloog)	IKNL
Fabiënne de Jong (physician assistant dermatologie)	NAPA
Selin Tokez (co-assistent)	NVDV
Harun Jacobs van den Hof (patiëntvertegenwoordiger)	HUKAs
Ondersteuning werkgroep	Vereniging
Annefloor van Enst (epidemioloog)	NVDV
Carin Smit (arts-onderzoeker)	NVDV
Tenzin Methok Nlgisang (arts-onderzoeker)	NVDV
Diederik van Loon (arts-onderzoeker)	NVDV
Marit Stolting (arts-onderzoeker)	NVDV
Ying Chao Weng (arts-onderzoeker)	NVDV
Zekeriya Ciftci (arts-onderzoeker)	NVDV

Belangenverklaring

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad.

Verantwoording

Voor een overzicht van alle aspecten van de ontwikkeling van een richtlijn wordt verwezen naar bijlage 1.

Algemene inleiding

In 2010 is de richtlijn 'Plaveiselcelcarcinoom' tot stand gekomen op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. In 2021 is het initiatief genomen om de richtlijn te herzien. Voor de herziening is dankbaar gebruikgemaakt van de Britse richtlijn: "British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020" (Keohane, 2020).

Bij het interpreteren en toepassen van de richtlijn plaveiselcelcarcinoom zijn vooraf drie kanttekeningen te plaatsen. Ten eerste is er een gebrek aan gerandomiseerde klinische trials (RCT) voor de behandeling van het primaire plaveiselcelcarcinoom van de huid (cPCC). Ten tweede bestaat er een grote variatie in het maligne gedrag van de tumoren die binnen de histologische categorie van primair plaveiselcelcarcinoom van de huid vallen. Ten derde leven er onder de verschillende specialisten verschillende opvattingen over de behandeling van deze tumoren. Deze opvattingen worden beïnvloed door de variatie in belangstelling en verwijspatronen. Naast dermatologen in een tertiair verwijscentrum, krijgen ook plastisch chirurgen, kaakchirurgen en kno-artsen relatief meer tumoren verwezen met een hoog risico en agressieve groei, terwijl dermatologen werkzaam in perifere praktijken vooral relatief kleinere en minder agressieve tumoren op het spreekuur krijgen. Het is wenselijk om hoog-risico cPCC multidisciplinair te benaderen. De definitie van een hoog risico plaveiselcelcarcinoom is een belangrijk aandachtspunt van de huidige herziening.

Afbakening onderwerp en definitie

Het primaire plaveiselcelcarcinoom van de huid is een kwaadaardige tumor die ontstaat uit hoornvormende cellen van de epidermis. Het is plaatselijk invasief en heeft de potentie om te metastaseren naar andere organen van het lichaam. Deze richtlijn is beperkt tot de zorg rondom het plaveiselcelcarcinoom van de huid (inclusief peri-oculaire tumoren), dus het cutane plaveiselcelcarcinoom, en de huidcarcinomen van de lip (inclusief het lippenrood/ 'vermillion border').

Niet in deze richtlijn werden opgenomen:

- het plaveiselcelcarcinoom van de penis, vulva en anus;
- intra-epitheliale neoplasieën van de vulva (VIN);
- in-situ plaveiselcelcarcinoom (de ziekte van Bowen);
- het plaveiselcelcarcinoom van slijmvliezen;
- actinische keratose

De richtlijn sluit aan op de volgende richtlijnen:

- Behandeling voorhuidpathologie, module premaligne voorhuidafwijking
- Premaligniteiten van de vulva
- Anuscarcinoom
- Actinische keratose

Doel en doelgroep

Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met cutaan plaveiselcelcarcinoom.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor leden van de medische en paramedische beroepsgroep. Daartoe behoren onder andere: NVDV, NOG, NVVH, NVKNO, NWHHT, NVMKA, NVNG, NVvP, NVPC, NVvR, NIV, NVRO, NVOG, V&VN, IKNL, NAPA, NVH en NVPO. Voor huisartsen geldt primair de

NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen, die aansluit op deze MDR. Voor patiënten werd informatie op thuisarts.nl ontwikkeld.

Afkortingenlijst

Afkorting	Betekenis
5-FU	5-fluorouracil
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Actinische keratose
AMSTAR	A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews
BAD	British Association of Dermatologists
BCC	Basaalcelcarcinoom
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BWH	Brigham and Woman's Hospital
c.q.	Casu quo
CLL	Chronische lymfatische leukemie
CO ₂	Koolstofdioxide
cPCC	Cutaan plaveiselcelcarcinoom
CT	Computer Tomografie
DMDs	Disease-modifying drugs
eGFR	Glomerular Filtration rate
ET	Essentiele Thrombocythemia
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Gy	Gray
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus
HPV	Humaan papillomavirus
HR	Hazard ratio
HU	Hydroxyurea
HUKAs	Huidkanker stichting
IBD	Inflammatory bowel disease
ICD-0-10	International Classification of Diseases for Oncology
IDRBEU	Induration, Diameter > 1 cm, Rapid enlargement, Bleeding, Erythema en Ulceration
IKNL	Intergraal Kankercentrum Nederland
KWF	Koninging Wilhelmina Fonds (voor de Nederlandse Kankerbestrijding)
MDO	Multidisciplinair overleg
mg	Milligram
MMC	Mohs micrografische chirurgie
MRI	Magnetic resonance imaging
mTOR-inhibitors	Mammalian target of rapamycin inhibitor
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NWHHT	Nederlandse Werkgroep voor Hoofd-Hals Tumoren
OR	Odds ratio
PCC	Plaveiselcelcarcinoom
PDL-1	Programmed death ligand 1
PDT	Fotodynamische therapie
Ph-MPN	Philadelphia chromosome-negative Myeloproliferative Neoplasms
PICO	Patient population, intervention, comparator, outcome
PMF	Primary Myelofibrosis
PROBAST	Prediction model Risk of Bias ASsessment Tool

PUVA	Psoralenen Ultraviolet licht type A
PV	Polycythemia Vera
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatieve risico
RT	Radiotherapie
SIR	Standaardiseerde incidentie ratio
SLNB	Schildwachtklierbiopsie
SONCOS	Stichting Oncologische Samenwerking
SPF	Sun Protection Factor
SUNTRAC	Skin and Ultraviolet Neoplasia Transplant Risk Assessment Calculator
TNF-a	Tumor necrosis factor alpha
TNM	Tumor, nodus, metastasen
UICC	Union for International Cancer Control
UV	Ultraviolet
UVB	Ultraviolet licht type B
VMAT	Volumetric-Modulated Arc Therapy
WGBO	Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst
WHO	World Health Organization

Referenties

- Keohane SG, Botting J, Budny PG, Dolan OM, Fife K, Harwood CA, et al. British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. Br J Dermatol. 2021 Mar;184(3):401-414. doi: 10.1111/bjd.19621. Epub 2021 Jan 18. Erratum in: Br J Dermatol. 2021 Sep;185(3):686. Erratum in: Br J Dermatol. 2022 Mar;186(3):596-597.
- Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67:122-37.

Overzicht uitgangsvragen

Herziening 2024

In 2021-2024 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

Epidemiologie en pathofysiologie

Niet van toepassing.

Klinisch beeld

Hoe kan een cPCC herkend worden op basis van het klinisch beeld?

Preventie en voorlichting

Welke informatie wordt verstrekt aan patiënten met cPCC over de behandeling en preventieve maatregelen?

Stadiëring

Welk stadiëringssysteem dient te worden gebruikt voor de stadiëring van cPCC?

Risicoclassificatie

Welke risicofactoren kunnen gebruikt worden om hoog-risico patiënten te identificeren?

Organisatie van zorg – MDO

Voor welke cutane cPCC is een bespreking in een lokaal of regionaal multidisciplinair huidkankerteam geïndiceerd?

Diagnostiek

Welke informatie dienen clinicus en patholoog in hun verslag met elkaar uit te wisselen?

Wat zijn indicaties voor lokaal aanvullende beeldvorming?

Wat zijn de indicaties voor beeldvormend onderzoek naar locoregionale metastasen?

Wat zijn de indicaties voor beeldvormend onderzoek naar afstandsmetastasen?

Welk beeldvormend onderzoek kan het beste worden verricht naar locoregionale en/of afstandsmetastasen?

Behandeling

Wat is de plaats van conventionele chirurgische excisie bij de behandeling van een cPCC?

Welke rol speelt micrografisch gecontroleerde chirurgie bij de behandeling van cPCC?

Wat is de plaats van cryochirurgie, curettage en coagulatie en andere therapieën bij de behandeling van een cPCC?

Wat is de plaats van primaire radiotherapie bij de behandeling van een cPCC?

Wat is de plaats van adjuvante lokale radiotherapie bij de behandeling van een cPCC?

Wat is de plaats van radiotherapie bij de behandeling van een regionaal gemetastaseerd cPCC?

Wat is de plaats van chirurgie bij de behandeling van een regionaal gemetastaseerd cPCC?

Immuun gecompromitteerde patiënten

Welke aanvullende maatregelen dienen genomen te worden bij immuun gecompromitteerde patiënten?

Follow-up

Welke follow-up is wenselijk bij de verschillende risicogroepen van cPCC?

Overige uitgangsvragen 2018 (en 2010)

In 2018 (en 2010) werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

Epidemiologie en pathofysiologie

Niet van toepassing. Beschrijving van de epidemiologie en pathofysiologie van plaveiselcelcarcinomen en de daarbij bekende risicofactoren.

Klinisch beeld

Hoe kan een plaveiselcelcarcinoom herkend worden op basis van het klinisch beeld?

Preventie

Wat kan men doen om plaveiselcel te voorkomen?

Welke risicogroepen zijn er en hoe worden deze groepen routinematig onderzocht?

Voorlichting

Welke voorlichting voor patiënten en naasten is wenselijk? Welke informatiebehoefte hebben patiënten en naasten?

Classificatie

Welk classificatiesysteem dient te worden gebruikt voor de stadiëring van plaveiselcelcarcinomen?

Prognose en metastasering

Welke risicofactoren dienen clinicus en patholoog in hun verslag met elkaar uit te wisselen?

Welke dieptegroei in mm dient gehanteerd te worden als risicofactor voor metastasering?

Diagnostiek

Waaruit bestaat het pathologisch onderzoek van plaveiselcelcarcinoom?

In hoeverre is beeldvormende diagnostiek nodig bij hoogrisicotumoren bij niet-immuungecompromitteerden?

Behandeling

Wat is de plaats van conventionele chirurgische excisie bij de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom?

Wat is de plaats van radiotherapie bij de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom?

Welke rol speelt Mohs micrografische chirurgie (MMC) bij de behandeling van plaveiselcarcinomen? Wat zijn de indicaties hiervoor?

Wat is de plaats van cryochirurgie bij de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom?

Wat is de plaats van curettage en coagulatie bij de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom?

Wat is de plaats van andere therapieën bij de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom?

Welke behandeling heeft de voorkeur bij locoregionale metastasering?

(Versie 2010) Welke aanvullende behandeling heeft de voorkeur bij transplantatie- of andere immuungecompromitteerde patiënten?

Welke aanbevelingen kunnen worden gedaan voor screening en follow-up bij hoogrisicocategorieën, zoals patiënten met een orgaantransplantatie en andere immunosuppressie?

Kwaliteit van leven

Waarom moet men denken om samen met de patient behandelbeslissingen te nemen?

Follow-up

Welke follow-up is wenselijk?

Hoe dienen patiënten en naasten begeleid te worden?

Organisatie van zorg

Wanneer multidisciplinair behandelen?

Door wie kan het beste welke zorg geleverd worden?

Wat vinden patiënten en naasten wenselijk?

Welke behoefte hebben patiënten en naasten aan (psychosociale) steun?

Welke psychosociale interventies zijn effectief?

Overzicht aanbevelingen

Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom 2024

Klinisch beeld

- Denk bij een niet-genezende, snelgroeiende, ulcererende nodulus of een groeiende hyperkeratotische tumor aan een plaveiselcelcarcinoom.
- Verricht bij voorkeur een stansbiopt voor histologisch onderzoek en stadiëring bij verdenking van PCC. Er kan hiervan worden afgeweken indien een directe excisie wenselijk is.

Preventie en voorlichting

Algemeen

- Informeer de patiënt mondeling en schriftelijk over de diagnose cPCC. Benoem daarbij dat het een potentieel metastaserende tumor betreft en daarmee adequate behandeling aangewezen is.

Behandeling

- Bespreek de mogelijke behandelopties en informeer de patiënt per behandeling die overwogen wordt, over:
 - de procedure en eventuele herstelperiode (denk aan mobiliteit en werkhervatting); - het te verwachten resultaat van de behandeling
 - de mogelijke complicaties van de behandeling
 - andere gevolgen, zoals bijvoorbeeld het litteken
- Besluit samen met de patiënt over eventuele behandeling of verwijzing, rekening houdend met comorbiditeiten, roken en wensen van de patiënt.

Preventie

- Adviseer de patiënt om:
 - overmatige zonexpositie te vermijden
 - beschermende kleding te dragen
 - zonnebrandcrèmes met hoge beschermingsfactor (spf 30) te gebruiken
 - zonnebanken te vermijden
 - te stoppen met roken (een verwijzing naar de Stoppen met roken poli/huisarts kan overwogen worden)
- Geef tijdens het consult naast mondelinge informatie ook patiëntinformatie mee en/of wijs op beschikbare voorlichtingsmiddelen en informatiebronnen.
- Benadruk het belang van zelfcontrole bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het verleden. Instrueer patiënten om zelfinspectie van litteken en omliggende huid, en locoregionale lymfklieren uit te voeren.
- Overweeg chemopreventie met systemische retinoïden bij patiënten met multipole cPCC's. Zie 'Professioneel perspectief' voor een nadere toelichting.
- Informeer patiënten met uitgebreide actinische keratosen over het feit dat zij een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom. Voor meer informatie wordt verwezen naar de NVDV-richtlijn 'Actinische keratose'.

Immuun gecompromitteerde patiënten

- Zie module 'Immuun gecompromitteerde patiënten' voor specifieke maatregelen rondom de zorg voor immuun gecompromitteerde patiënten.

Stadiëring

- Gebruik de achtste editie van de American Joint Committee on Cancer (AJCC8) voor het stadiëren van cPCC van alle locaties (inclusief peri-oculaire tumoren, het lippenrood en de 'vermillion border').

Risicoclassificatie

- Gebruik voor de risicoclassificatie van patiënten met een primair cPCC het stadiëringssysteem van de AJCC (8^e editie) aangevuld met onderstaande aanvullende parameters:
 - Lymfovasculaire invasie
 - Slecht gedifferentieerd of ongedifferentieerd
 - Dermale perineurale invasie van elke zenuwdiameter aanwezig buiten de contour van de tumorZie tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid' en de bijbehorende tekst voor nadere toelichting.
- Verhoog bij aanwezigheid van een van bovengenoemde aanvullende parameters de risicoklasse (laag wordt intermediair, intermediair wordt hoog).
- Verhoog een recidief cPCC direct naar de hoogste risicoklasse.
- Overweeg voor een meer nauwkeurige inschatting van metastaseringsrisico het absolute risicopredictiemodel te gebruiken. Zie 'Professioneel perspectief' voor nadere toelichting.

Diagnostiek – Pathologie

- Kleur en beschrijf de randen van het excisiepreparaat voorafgaand aan de bewerking. Voor oriëntatie kan eventueel met meerdere kleuren worden gewerkt.
- Vermeld in de conclusie van een pathologierapport: de aard van de ingreep, anatomische locatie, diagnose, differentiatiegraad, invasiediepte, doorgroei voorbij het subcutane vet, perineurale groei (indien aanwezig de locatie van de zenuw en diameter) en angio-invasie.
- Vermeld bij een excisie tevens de radicaliteit en de krapste marge richting de zijsnijrand en de bodem.

Diagnostiek naar invasieve groei in omliggende structuren

- Overweeg een CT of MRI te verrichten bij verdenking op ossale betrokkenheid c.q. infiltratie in diepere weke delen of bij perineurale uitbreiding van de primaire tumor.

Diagnostiek naar metastasen

- Palpeer bij laag-risico en intermediair-risico cPCC de regionale lymfeklieren en verricht alleen een echografie bij suspecte bevindingen
- Verricht in de diagnostische fase bij hoog-risico cPCC en bij laag- en intermediair risico cPCC met regionale lymfadenopathie en/of klinisch palpabele lymfeklieren een echografie die gecombineerd kan worden met een cytologische punctie van radiologisch suspecte lymfklieren, bij voorkeur in één sessie.
- Echografie wordt verricht door een ervaren radioloog met het betreffende aandachtsgebied.
- Vermeldt in de radiologieverslaglegging duidelijk welke lymfeklieren zijn onderzocht.
- Verricht een FDG PET-CT bij patiënten met lymfogeen gemetastaseerd cPCC als screeningsonderzoek naar afstandsmetastasen.

Behandeling – Conventionele chirurgische excisie

- Verricht een conventionele chirurgische excisie als eerste keuze behandeling bij patiënten met een resectabel primair cPCC.
- Overweeg andere behandelingen zoals besproken in de volgende modules wanneer conventionele chirurgische excisie niet goed mogelijk is of wanneer het bereiken van chirurgische radicaliteit een significante impact heeft op de functie en/of cosmetiek van de specifieke locatie: 'Micrografisch gecontroleerde chirurgie', 'Overige behandelingen', 'Primaire radiotherapie', 'Adjuvante lokale radiotherapie' en 'Immunotherapie'
- Laat de klinische resectiemarge afhangen van de risicoclassificatie van het cPCC: laag-risico tumoren 4 mm; intermediair risico tumoren 6 mm en hoog-risico tumoren 10 mm. Zie ook module 'Risicoclassificatie'.

- Verricht een re-excisie als de beoogde histopathologische marge niet behaald is. Hiervan is sprake wanneer één of meer marges betrokken of krap radicaal (< 1 mm maar > 0 mm) zijn. Zie ook module 'Risicoclassificatie'.
- Bespreek de patiënt in een multidisciplinair overleg indien de beoogde histopathologische marge niet haalbaar is. Zie ook module 'MDO'.
- Sluit defecten, waar geen plastic nodig is, direct.
- Wacht bij voorkeur histopathologisch onderzoek af alvorens het defect te sluiten wanneer een plastic nodig is danwel een andere reconstructie.

Behandeling – Micrografische gecontroleerde chirurgie

- Overweeg micrografisch gecontroleerde chirurgie (Mohs- of Breuninger-techniek) bij patiënten met cutaan plaveiselcelcarcinoom wanneer de tumor moeilijk af te grenzen is en/of wanneer weefselbesparing belangrijk is voor functiebehoud en/of cosmetiek van de specifieke locatie, zoals in het gelaat en na een irradicale excisie.
- Overweeg de Breuninger methode toe te passen wanneer er twijfel bestaat of het cPCC goed te beoordelen is op vriescoupe.
- Indien kennis van aanvullende risicofactoren consequenties heeft voor de stadiëring, dient de Mohs-chirurg een histopathologische beoordeling van een representatieve centrale lamel van de tumor te overwegen.
- Documenteer het invasieniveau (dermis/subcutis/voorbij subcutis) in het operatieverslag.

Behandeling – Overige behandelingen

- De werkgroep is van mening dat cryochirurgie, C&C, CO2 laser, topicale therapie en PDT inferieur zijn t.o.v. chirurgie en beveelt derhalve aan deze uitsluitend bij hoge uitzondering toe te passen en dan uitsluitend door ervaren clinici.
- Overweeg curettage en coagulatie bij immuungecompromitteerde patiënten met goed gedefinieerde primaire klinisch laag risico cPCC, wanneer chirurgie onwenselijk is en voor de patiënt een onzekere radicaliteit acceptabel is
- Verricht histologisch onderzoek na curettage en coagulatie om de aanwezigheid op hoog risicofactoren te identificeren. Indien deze aanwezig zijn, bespreek dan het verdere beleid in een multidisciplinair overleg. Zie voor nadere toelichting tevens module 'Organisatie van zorg – MDO'.

Behandeling – Primaire radiotherapie

- Overweeg radiotherapie bij patiënten met cPCC wanneer chirurgie niet mogelijk is en/of wanneer weefselbesparing belangrijk is voor de functie en/of cosmetiek van de specifieke locatie, zoals in het gelaat en extremiteiten of wanneer persoonlijke patiëntfactoren een rol spelen (zie tabel 'Leidraad voor primaire bestraling voor cutane plaveiselcelcarcinomen').

Behandeling – Adjuvante lokale radiotherapie

- Overweeg behandeling middels adjuvante lokale radiotherapie in de volgende gevallen:
 - Een cPCC waarbij chirurgisch de beoogde histopathologische marges niet behaald kunnen worden bij re-excisie
 - Lokaal recidiverende cPCC's
 - Perineurale invasie
 Gekozen wordt voor een orthovolt, elektronen of VMAT techniek in een dosisschema van 54 – 66 Gy in 18 – 33 fracties
- Bespreek behandelopties voor patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor behandeling middels adjuvante lokale radiotherapie in een multidisciplinair team in een referentiecentrum met ervaring met deze behandelingen.

Behandeling regionaal gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen (chirurgie en radiotherapie)

- Behandel patiënten met één of meerdere lymfekliermetastasen van een cPCC middels chirurgische dissectie van het betreffende lymfekliergebied.
- Overweeg behandeling met adjuvante radiotherapie bij patiënten met cPCC met multiple lymfekliermetastasen, lymfekliermetastase(n) met extracapsulaire groei, lymfekliermetastase(n) met een afmeting van ≥ 3 cm of irradicale resectie van lymfekliermetastase(n).
- Bespreek behandelopties voor patiënten met (locoregionaal) gemetastaseerd cPCC altijd binnen een gespecialiseerd centrum in een multidisciplinair team met ervaring met deze behandelingen.

Immuungecompromitteerde patiënten

- Verwijs patiënten al bij opwerking voor orgaantransplantatie door naar de dermatologie voor voorlichting over het verhoogde risico op huidkanker, preventie maatregelen en zelfinspectie. Eventueel kan dit ook nog in het eerste jaar na transplantatie.
- Weeg per individuele patiënt die een orgaantransplantatie heeft ondergaan af of de medicatie omgezet dient te worden. Dit dient te worden gedaan in nauw overleg tussen dermatoloog en behandelend orgaanspecialist.
- Overweeg chemopreventie met systemische retinoïden bij immuun gecompromitteerde patiënten met multipole cPCC's. Zie 'Professioneel perspectief' voor een nadere toelichting.
- Overleg zo nodig met de betreffend transplantatiespecialist of een dermatoloog met expertise op dit gebied.
- Geef specifieke voorlichting en informatie over huidafwijkingen met bijbehorende instructies over zelfinspectie bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan, chronische lymfatische leukemie hebben of behandeling krijgen middels Hydroxyurea of DMD's.
- Kies een follow up schema passend bij de patiënt en diens kenmerken. Zie ook de module 'Follow-up'.
- Zie voor algemene preventie adviezen en voorlichting de module Preventie en voorlichting.

Follow-up

- Volg het follow-up schema zoals beschreven in tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'.
- Houd bij het follow-up schema rekening met de individuele patiënt. Zowel de belastbaarheid van de patiënt als individueel risico op basis van het predictiemodel spelen hierbij een rol. Zie ook module 'Risicoclassificatie'.
- De follow-up dient te worden verricht door de hoofdbehandelaar. Indien dit niet de dermatoloog is, betrek hierbij dan de dermatoloog.
- Instrueer alle patiënten mondeling en schriftelijk over zelfonderzoek van het litteken, de omgevende huid en de lymfeklieren. Patiënten dienen informatie te krijgen met heldere instructies wat te doen als ze een recidief/metastase vermoeden (zie ook module 'Preventie en voorlichting').

Organisatie van zorg – MDO

- Bespreek in een lokaal MDO patiënten met laag-risico cPCC waarbij met een conventionele excisie geen histopathologisch tumorvrije marge te behalen is van ≥ 1 mm (of een vrije marge met micrografisch gecontroleerde chirurgie). Zie tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'.
- Bespreek in een lokaal MDO patiënten met intermediair-risico cPCC waarbij met een conventionele excisie geen histopathologisch tumorvrije marge te behalen is van ≥ 2 mm (of een vrije marge met micrografische gecontroleerde chirurgie). Zie tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'.
- Bespreek in een multidisciplinair team van een referentiecentrum patiënten met cPCC met hoog risico. Dit betreft voor een hoog-risico cPCC in het hoofd-hals gebied een NWHHT geaccrediteerd hoofd-hals centrum. Zie tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'.
- Bespreek in een multidisciplinair team in een referentiecentrum T1- en T2-tumoren wanneer chirurgie niet mogelijk is en/of wanneer weefselbesparing belangrijk is voor de functie en/of cosmetiek van de specifieke locatie. Zie tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'.
- Bespreek in een referentiecentrum het gemetastaseerde cPCC. Dit betreft voor locoregionaal gemetastaseerd cPCC in het hoofd-hals gebied een NWHHT geaccrediteerd hoofd-hals centrum en indien immunotherapie wordt overwogen een NWHHT referentiecentrum met ervaring in de systemische behandeling van deze patiënten.
- Het multidisciplinair team in een referentieteam moet bestaan uit oncologisch én reconstructief bekwame chirurg(en) waaronder tenminste een dermatoloog, patholoog, snijdend specialist, medisch oncoloog, radioloog/nucleair-geneeskundige en radiotherapeut. Zie "Professioneel perspectief" voor nadere toelichting.
- Het lokaal multidisciplinair overleg moet bestaan uit een dermatoloog en tenminste twee andere relevante specialismen.

Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom (2018 (en 2010))

Epidemiologie en pathofysiologie

- Bij verdenking op een plaveiselcelcarcinoom adviseert de werkgroep in de anamnese aandacht te schenken aan de genoemde risicofactoren (zie tabel 1).

Klinisch beeld

- Wanneer er op basis van het klinisch beeld differentiaal diagnostisch aan een plaveiselcelcarcinoom wordt gedacht, adviseert de werkgroep nadere diagnostiek te verrichten (zie verder onder hoofdstuk 'Diagnostiek').

Preventie

- Actinische keratose vormt een risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom, mede daarom dienen patiënten met uitgebreide actinische keratose routinematig te worden onderzocht en eventueel behandeld. Voor meer informatie wordt verwezen naar de NVDV-richtlijn 'Actinische keratose' (www.nvdv.nl).
- Het vermijden van overmatige zonexpositie, dragen van beschermende kleding, gebruik van zonnebrandcrèmes met hoge beschermingsfactor en het vermijden van zonnebanken wordt naast primaire preventie in de algehele bevolking, eveneens aanbevolen als secundaire preventie bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom.
- Bij orgaantransplantatiepatiënten met een plaveiselcelcarcinoom is naast het uitvoeren van de beschreven UV-protectie ook de profylactische behandeling met retinoïden een optie. Bij voorkeur wordt dit met de patiënt besproken.
- Patiënten met een plaveiselcelcarcinoom moeten worden voorgelicht over UV-protectie. Het meegeven en/of toegang verschaffen tot patiënteninformatie is noodzakelijk.
- Het volgen van een bepaald dieet of het nuttigen van bepaalde voedingsmiddelen ter preventie van plaveiselcelcarcinoom wordt niet aanbevolen.

Voorlichting

- Naast de behandelend specialist kan een gespecialiseerde verpleegkundige, verpleegkundig specialist of een physician assistant een rol spelen bij de voorlichting en begeleiding van mensen met een plaveiselcelcarcinoom.
- Het verdient aanbeveling in de status te vermelden wie de voorlichting heeft gegeven en welke behandelingsmogelijkheden zijn voorgesteld.
- De werkgroep adviseert de patiënt met een plaveiselcelcarcinoom te wijzen op genoemde websites, omdat die naar de mening van de werkgroep, ten tijde van de samenstelling van de richtlijn, helder, duidelijk en compleet zijn.

Classificatie

- De achtste editie van het TNM-systeem dient te worden gebruikt voor het stadiëren van cutane plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied (inclusief peri-oculaire tumoren, het lippenrood en de 'vermillion border'). Maak ook gebruik van de achtste editie van het TNM-systeem voor het stadiëren van plaveiselcelcarcinomen buiten het hoofd-halsgebied.
- De werkgroep is van mening dat risicofactoren zoals differentiatiegraad, angio-invasie en lokalisatie wél benoemd moeten worden en adviseert om deze factoren in het OK-verslag en het pathologieverslag te noteren. Zie ook het hoofdstuk hierna 'Prognose/metastasering'.

Prognose en metastasering

- De werkgroep is van mening dat risicofactoren zoals differentiatiegraad, angio-invasie en lokalisatie wel benoemd moeten worden en adviseert om deze in het verslag te noteren.
- De immuunstatus wordt ook in de nieuwste TNM-classificering niet meegenomen. Het is evenwel sterk aan te bevelen bij de individuele patiënt hieraan aandacht te besteden

(zie ook hoofdstuk 'Transplantatie/immuungecompromitteerde patiënten'). Hetzelfde geldt voor recidief tumoren.

- De werkgroep adviseert om een dieptegroei van 6 mm aan te houden als risicofactor voor metastasering (conform achtste editie TNM-classificatie). Aanbevolen wordt de invasiediepte te meten vanaf de aangrenzende intacte huid tot aan de tumorbodemp.

Diagnostiek – Pathologie

- Bij klinische verdenking op een plaveiselcelcarcinoom dient histologisch onderzoek te worden verricht, middels een biopsie of excisie van adequate diepte.
- Het is aan te bevelen de randen van het excisiepreparaat voorafgaand aan de bewerking te kleuren en te beschrijven.

Aanvullende diagnostiek

- Bij verdenking op ossale betrokkenheid c.q. infiltratie in diepere weke delen of perineurale uitbreiding van de primaire tumor kan een CT of MRI worden overwogen.
- Bij regionale lymfadenopathie en/of klinisch palpabele klieren wordt geadviseerd een echo met eventueel een punctie te verrichten.
- Bij klinische verdenking op afstandsmetastasen kan een PET-CT worden overwogen.
- PET-CT kan overwogen worden voor het beoordelen van respons na radiotherapie.
- Gezien het ontbreken van bewijs voor de prognostische waarde van beeldvorming bij primaire T1- en T2-cPCC kan de werkgroep geen aanbeveling doen over het routinematig verrichten van beeldvorming ter detectie van regionale metastasen.
- Overweeg een verwijzing naar een Hoofd-Hals Oncologisch Centrum bij grote, recidief en hoogrisicotumoren in het hoofd-halsgebied.

Behandeling – Conventionele chirurgische excisie

Klinische marge

- Voor primaire, laagrisicotumoren, zoals stadium I-tumoren, wordt een klinische marge van 5 mm rondom de tumor aanbevolen. Voor hoogrisicotumoren en recidief tumoren wordt een klinische marge van 1 cm rondom de tumor aanbevolen.

Histologische marge

- Bij een histologische marge van minder dan 2 mm wordt een re-excisie aanbevolen bij hoogrisicoplaveiselcelcarcinomen.

Sluiting

- Het is aan te bevelen een defect na radicale excisie pas chirurgisch te sluiten na histopathologische bevestiging. Kleine tumoren kunnen primair worden gesloten.
- Bij afwezigheid van histologisch bevestigde radicaliteit of een actinische beschadigde huid, is het niet wenselijk om wondsluiting te verkrijgen met een huidtranspositie.
- Bij verschuiving van huid is immers niet meer te achterhalen waar het irradicale deel is en de reconstructie zal veelal opgeofferd moeten worden bij een re-excisie.

Algemeen

- Multidisciplinaire bespreking moet worden overwogen bij grote, recidief en hoogrisicotumoren en recidiverende tumoren, en vastgelegd worden in een MDO-verslag (zie ook het hoofdstuk 'Organisatie van zorg')
- Nadat excisie heeft plaatsgevonden is een OK-verslag wenselijk. Dit OK-verslag bevat minstens de volgende items:
 - gehanteerde excisiemarge en niveau van excisie (subcutis, fascia)
 - lokalisatie van de excisie
 - wijze van sluiting
 - wijze van markering.

Behandeling – Radiotherapie

- In gevallen waar er discussie bestaat over of radiotherapie of chirurgie de beste optie is, moeten er nauwe banden bestaan tussen een dermatoloog, radiotherapeut en (plastisch) chirurg; idealiter in een multidisciplinair overleg. Dit geldt voornamelijk voor stadium II- tumoren met als toevoeging de tumoren op het vestibulum nasi, de ala en de neuspunt.
- In gevallen waar radiotherapeutisch behandeld wordt, biedt de leidraad houvast.

Behandeling – Mohs micrografische chirurgie

- Micrografische chirurgie (Mohs of Breuninger) kan overwogen worden bij T1- en T2-tumoren op locaties waar weefselparend werken gewenst is, i.e. in het gelaat en bij peri-/ intraneurale groei van de tumor.

Behandeling – Cryochirurgie

- Gezien de mogelijkheid van radicaliteitscontrole verdient chirurgische excisie ook voor kleine tumoren de voorkeur boven cryochirurgie.

Behandeling – Curettage en coagulatie

- Gezien de mogelijkheid van radicaliteitscontrole verdient chirurgische excisie ook voor kleine tumoren (< 10 mm) de voorkeur boven curettage en coagulatie.

Behandeling – Andere therapieën

- Topicaal imiquimod, intralesionaal interferon alfa, intralesionaal/lokaal 5-fluorouracil en topicale fotodynamische therapie zijn gecontra-indiceerd bij de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom.

Behandeling – Locoregionale metastasen

- In geval van een of meerdere lymfekliermetastasen is chirurgische dissectie van het betreffende lymfekliergebied sterk aan te bevelen.
- In geval van tumoren (grote T2, T3 of T4) met negatieve histologische groeikenmerken, meerdere lymfekliermetastasen en/ of lymfekliermetastasen met extracapsulaire groei zal adjuvante radiotherapie moeten worden overwogen.
- De positie van lymfeklierbiopsie van de poortwachtersklier is bij het plaveiselcelcarcinoom van de huid nog onduidelijk, maar wordt door de werkgroep momenteel afgeraden indien dit niet in trialverband plaatsvindt bij een selecte groep plaveiselcelcarcinomen. Vergeleken bij melanomen en Merkelcelcarcinomen is de kans op micrometastasen bij de N0-tumor te gering om de procedure te rechtvaardigen.
- De behandeling van stadium III- en stadium IV-tumoren moet besproken worden in een gespecialiseerd centrum.

Transplantatie/immuungecompromitteerde patiënten

- Bij orgaantransplantatiepatiënten met multipole NMSC kan het zinvol zijn om de immunosuppressieve therapie aan te passen (bijvoorbeeld naar mTOR-inhibitoren). Het omzetten van medicatie dient op individuele basis plaats te vinden, in nauw overleg tussen orgaanspecialist en dermatoloog.
- Het wordt aanbevolen patiënten voorafgaand aan of bij voorkeur binnen één jaar na een orgaantransplantatie te verwijzen naar een dermatoloog voor huidkankerpreventieadviezen, vanwege het verhoogde risico op NMSC bij chronische immunosuppressie.
- Huidcontroles dienen te worden uitgevoerd bij transplantatiepatiënten met een sterk verhoogd risico op NMSC (hoge zonexpositie, ouderen, mannen, licht huidtype en na een hart- of longtransplantatie). Het verdient aanbeveling om transplantatiepatiënten met premaligniteiten en één NMSC in de voorgeschiedenis tweemaal per jaar te laten controleren door de dermatoloog en transplantatiepatiënten met meerdere NMSCs in de voorgeschiedenis viermaal per jaar. Afhankelijk van bovengenoemde risicofactoren kan voor de individuele patiënt een andere follow-upfrequentie wenselijk zijn.

- Bij orgaantransplantatiepatiënten met een plaveiselcelcarcinoom is de profylactische behandeling met retinoïden een optie. Bij voorkeur wordt dit met de patiënt besproken (zie ook het hoofdstuk 'Preventie').

Kwaliteit van leven

- Het is wenselijk de kwaliteit van leven bij de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom te betrekken en mee te laten wegen bij behandelbeslissingen.

Follow-up

- Alle patiënten dienen geïnstrueerd te worden in zelfonderzoek van het litteken, de omgevende huid en de lymfeklieren. Patiënten dienen informatie te krijgen met heldere instructies wat te doen als ze een recidief vermoeden.
- Aanbevolen follow-upschema's (zie ook hoofdstuk 'Transplantatie/immuungecompromitteerden' voor eventuele aanpassingen in het follow-upschema)
- Follow-upschema hoogrisicoplaveiselcelcarcinomen
 - 1 keer per 3 maanden gedurende het eerste jaar
 - 1 keer per 4 maanden gedurende het tweede jaar
 - 1 keer per 6 maanden gedurende het derde jaar
 - 1 keer per jaar gedurende het vierde en vijfde jaar
- Follow-upschema laagrisicoplaveiselcelcarcinomen
 - 1 keer per 6 maanden gedurende de eerste 2 jaar
 - 1 keer per jaar gedurende het derde, vierde en vijfde jaar
- De controle naar recidieven dient te worden verricht door de dermatoloog, bij multidisciplinaire behandeling altemeerend met andere behandelaars. Afhankelijk van de lokale omstandigheden eventueel ook door de huisarts of door een adequaat opgeleide dermatologisch verpleegkundige na duidelijke overdracht en instructie door dermatoloog.
- De controle moet bestaan uit inspectie en palpatie van het behandelde gebied en de regionale lymfeklierstations alsmede inspectie van de gehele huid. Laboratoriumonderzoek en beeldvormend onderzoek moet alleen op indicatie worden verricht.

Organisatie van zorg

- Patiënten met tumoren die mogelijk niet chirurgisch resectabel zijn, zouden in een multidisciplinaire setting besproken moeten worden, zodat zowel chirurgische opties (inclusief een reconstructie) als andere behandelopties overwogen kunnen worden.
- Bij plaveiselcelcarcinomen op het grensvlak van huid en aanpalende gebieden is laagdrempelig multidisciplinair overleg noodzakelijk. In het geval van een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van het lippenrood en hoogrisicotumoren in het hoofd-halsgebied moet verwijzing naar een erkend Hoofd-Hals Oncologisch Centrum worden overwogen. De behandeling van stadium III- en stadium IV-tumoren moet sowieso besproken worden in een gespecialiseerd centrum.
- Patiënten moeten worden voorzien van passende informatie over diagnose, prognose, zelfonderzoek, ondersteuning bij follow-up, lokale en nationale steunorganisaties. De richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale hulp' (beschikbaar op www.oncoline.nl) kan hierbij nuttig zijn.
- Het is wenselijk een oncologisch gespecialiseerd verpleegkundige te betrekken in de zorg rondom patiënten met een plaveiselcelcarcinoom.

Epidemiologie en risicofactoren

Uitgangsvraag

Niet van toepassing.

Inleiding

Het cutane plaveiselcelcarcinoom is wereldwijd gezien de tweede meest voorkomende kanker met een nog steeds stijgende incidentie. In deze module worden de huidige incidentiecijfers in Nederland besproken alsmede de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom, zodat hierop kan worden geanticipeerd bij het inrichten van zorg voor deze groep patiënten.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van ondersteunende artikelen.

Resultaten

Niet van toepassing.

Conclusies

Niet van toepassing.

Overwegingen

Professioneel perspectief

Incidentie en risicofactoren

Het cutane plaveiselcelcarcinoom gaat uit van de vlakke, dekkende cellen (de keratinocyten) in het stratum basale en het stratum spinosum van de epidermis. Samen met het basaalcelcarcinoom valt het plaveiselcelcarcinoom onder de groep keratinocytcarcinomen, welke voorheen de niet-melanoom huidkankers werd genoemd. De verhouding plaveiselcelcarcinoom:basaalcelcarcinoom is in Nederland ongeveer 1:4. Het plaveiselcelcarcinoom is na het basaalcelcarcinoom de meest voorkomende vorm van huidkanker wereldwijd en de incidentie neemt gestaag toe (Lomas, 2012). In 2021 betrof de incidentie in Nederland 14.884 nieuwe patiënten met een plaveiselcelcarcinoom, waarvan 8.233 man en 6.651 vrouw was (IKNL, 2023). Bij deze incidentiecijfers wordt altijd gekeken naar de eerste diagnose van plaveiselcelcarcinoom per patiënt. In een studie van Tokez et al. werden voor het jaar 2017 de incidentiecijfers bepaald, waarbij ook de volgende plaveiselcelcarcinoomdiagnoses na de eerste per patiënt werden meegenomen. Hiermee nam voor dat jaar het aantal diagnoses toe met 45% (Tokez, 2020). De meest recent gepubliceerde nationale incidentiecijfers (2017) van het eerste plaveiselcelcarcinoom per patiënt laten een leeftijd-gestandaardiseerde incidentie zien van 107,6 per 100.000 persoonsjaren voor mannen en 68,7 per 100.000 persoonsjaren voor vrouwen (gebruikmakend van de Europese Standaardpopulatie 2013) (Tokez, 2020). Dit komt overeen met een stijging van 169% in de leeftijd-gestandaardiseerde incidentie voor mannen en wel 394% voor vrouwen ten opzichte van 1989. Aangezien deze incidentiecijfers zijn gecorrigeerd voor de effecten van de leeftijdssamenstelling van de bevolking, houdt die stijging naar alle waarschijnlijkheid onder andere verband met de toename van UV-belasting.

Chronische UV-straling is de belangrijkste etiologische factor voor de ontwikkeling van plaveiselcelcarcinomen (Ramos, 2004; Rosso, 1996). Dit blijkt ook uit het feit dat het merendeel van de plaveiselcelcarcinomen ontstaat op zon-beschonen lokalisaties zoals het gezicht, de scalp en de hals bij mannen en het gezicht, de armen en handruggen bij vrouwen (Tokez, 2020; Youl, 2011). Bovendien is het risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom groter bij mensen met een lichte huidskleur en degenen die snel verbranden en weinig tot niet bruinen na zomblootstelling (huidtype I-II) (Belbasis, 2016; Whiteman, 2016). De hoogste locatie-specifieke stijging in de incidentie van het plaveiselcelcarcinoom werd gevonden voor de, normaliter veelal

bedekte, romp en benen (Tokez, 2020; Korhonen, 2019). Dit heeft waarschijnlijk te maken met de toename van actief zongedrag over de jaren heen met de daarbij gepaard gaande wijze van kleding (Dal, 2008; Branstrom, 2006). Andere persoonsgebonden risicofactoren voor de ontwikkeling van plaveiselcelcarcinoom zijn onder andere mannelijk geslacht, oudere leeftijd, roken, huidkanker in de voorgeschiedenis, verminderde immuunstatus, aanwezigheid van het humaan papillomavirus (HPV), chronische wonden, bepaalde genodermatosen waaronder xeroderma pigmentosum, of pre-existente aandoeningen zoals de ziekte van Bowen (plaveiselcelcarcinoom in situ) en actinische keratose (Whiteman, 2016; De Hertog, 2001; Karagas, 1992; Van der Leest, 2017; Wehner, 2012; Karagas, 2010; Tampa, 2020; Werner, 2013). Het hebben van multipiele actinische keratosen kan gezien worden als biomarker voor een hoger risico op plaveiselcelcarcinoom, hoewel het niet is aangetoond dat het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom in patiënten met actinische keratose het gevolg is van laesie specifieke progressie (Tokez, 2020; Tokez, 2019). Immuun gecompromitteerde patiënten vormen in het bijzonder een belangrijke groep. Zo hebben patiënten met een orgaantransplantatie een 65-250 keer verhoogd risico op een plaveiselcelcarcinoom en ontwikkelen ze vaak ook meerdere plaveiselcelcarcinomen (Jensen, 2000; Hartevelt, 1990; Lindelof, 2000). De kans op een plaveiselcelcarcinoom stijgt evenredig met de duur en de dosis van immunosuppressiva gebruik in deze groep (Muehleisen, 2012). Zo hebben patiënten na een hart- of longtransplantatie over het algemeen een hoger risico op het krijgen van een plaveiselcelcarcinoom vergeleken met patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan vanwege het intensievere immunosuppressiva regime in de eerste groep (O'Reilly Zwald, 2011). Een tweede belangrijke groep immuun gecompromitteerde patiënten zijn die met een hematologische maligniteit. Patiënten met bijvoorbeeld chronische lymfatische leukemie hebben een 8 tot 10 keer verhoogd risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom (Velez, 2014). Over het risico op plaveiselcelcarcinoom bij de behandeling met biologicals is nog onvoldoende bewijs. Een meta-analyse uit 2021 concludeerde dat patiënten die langer dan twee jaar lang biologicals gebruiken een significant verhoogd risico hebben op keratinocytcarcinoom (Liu, 2021). Dit gold vooral voor patiënten met reumatoïde artritis of psoriasis en niet voor patiënten met inflammatoire darmziekten. Echter, deze verhoging werd met name aangetoond voor het gebruik van TNF- α remmers (RR 1.23, 95% CI 1.10-1.37) en er werden maar een beperkt aantal studies met andere biologicals geïncludeerd. Gezien het licht verhoogd relatief risico op keratinocytcarcinoom blijft de toename van het absolute risico op patiëntniveau beperkt. Daarom wordt momenteel geen standaard screening op keratinocytcarcinoom aangeboden voor patiënten die biologicals gebruiken (Standpunt NVDV).

Een overzicht van de genoemde risicofactoren wordt gegeven in tabel 1 'Risicofactoren voor het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom'.

Overleving

Er is geen specifieke International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-10) code beschikbaar voor sterfte vanwege plaveiselcelcarcinomen. Hierdoor zijn gerapporteerde data over plaveiselcelcarcinoom specifieke overleving schaars en worden vaak de algemene overlevingscijfers genoemd ("all cause death"). Enkele studies hebben wel naar de plaveiselcelcarcinoom specifieke overleving gekeken en deze rapporteren een mortaliteit tussen de 1.5 en 2.1% (Brantsch 2008, Schmults 2013, Karia 2013, Gjersvik 2023). Data van Nederlandse bodem laten een percentage van 0.7% zien onder de landelijke populatie van 10.821 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom (Tokez, 2021). Het lagere percentage ten opzichte van de eerdergenoemde Amerikaanse studies kan worden verklaard door het feit dat de Amerikaanse studies waren uitgevoerd in een tertiair medisch centrum dat veelal hoog-risico patiënten met een plaveiselcelcarcinoom behandelt. De Nederlandse studie betrof nationale data over 10 jaar en omvatte daarmee voor een groot deel ook laag risico-plaveiselcelcarcinomen. Hoewel deze mortaliteitscijfers relatief gezien laag zijn, kunnen de absolute aantallen van plaveiselcelcarcinoom-specifieke dood snel oplopen door de hoge incidentiecijfers van het primaire plaveiselcelcarcinoom. Zo is in het centrale en zuidelijke deel van de Verenigde Staten het absolute aantal van plaveiselcelcarcinoom-specifieke doden even hoog geschat als het aantal doden door bijvoorbeeld melanoom of niercelcarcinoom (Karia, 2013).

Tabel 1. Risicofactoren voor het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom

Groep	Specifieke risicofactoren
Demografische factoren	Mannelijk geslacht Toenemende leeftijd
Leefstijl factoren	Roken
Beroep	Buitenberoepen
Omgevingsfactoren	UV-straling (cumulatief) Arseen
Fenotype	Huidtype I-II (lichte ogen en blond/rood haar en lichte huidskleur) Sproeten
Voorgeschiedenis	Huidkanker Actinische keratose Plaveiselcelcarcinoom in situ (ziekte van Bowen)
Immuungecompromitteerd	Orgaantransplantatie Hematologische maligniteit HIV/AIDS
Iatrogeen	Immunosuppressieve medicatie Lichttherapie (PUVA > UVB) Radiotherapie
Genodermatosen	Xeroderma pigmentosum Epidermodysplasia verruciformis Recessieve dystrofische epidermolysis bullosa Albinisme Polymorfismen
Infectie	HPV
Chronische huidontsteking	Ulcera Lichen sclerosus et atrophicus Chronische wonden en of brandwonden

Referenties

- Belbasis L, Stefanaki I, Stratigos AJ, Evangelou E. Non-genetic risk factors for cutaneous melanoma and keratinocyte skin cancers: An umbrella review of meta-analyses. *J Dermatol Sci.* 2016;84(3):330-339.
- Branstrom R, Kristjansson S, Ullen H. Risk perception, optimistic bias, and readiness to change sun related behaviour. *Eur J Public Health.* 2006;16(5):492-497.
- Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-20.
- Dal H, Boldemann C, Lindelof B. Trends during a half century in relative squamous cell carcinoma distribution by body site in the Swedish population: support for accumulated sun exposure as the main risk factor. *J Dermatol.* 2008;35(2):55-62.
- De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJ, Westendorp RG et al. Relation between smoking and skin cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001;19:231-8.
- Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990;49:506-9.
- Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). NKR Cijfers. Dataselectie, filters: plaveiselcelcarcinoom van de huid, 2021. Via: https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie_id=526&fs%7Ctumor_id=223&fs%7Cregio_id=550&fs%7Cperiode_id=562&fs%7Cgeslacht_id=645&fs%7Cleeftijdsgroep_id=678&fs%7Cjaren_na_diagnose_id=688&fs%7Ceenheid_id=704&cs%7Ctype=false&cs%7CxAxis=false&cs%7Cseries=epidemiologie_id&ts%7CcrowDimensions=&ts%7CcolumnDimensions=&lang%7Clanguage=nl. Laatst geraadpleegd op 13-01-2023.

- Jensen P, Moller B, Hansen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000;42:307.
- Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *Skin Cancer Prevention Study Group. JAMA* 1992;267:3305-10.
- Karagas MR, Waterboer T, Li Z, Nelson HH, Michael KM, Bavinck JN 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.
- Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:957-66.
- Korhonen N, Ylitalo L, Luukkaala T, et al. Characteristics and Trends of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in a Patient Cohort in Finland 2006-2015. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(4):412-416.
- Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *The British journal of dermatology* 2000;143:513-9.
- Liu R, Wan Q, Zhao R, Xiao H, Cen Y, Xu X. Risk of non-melanoma skin cancer with biological therapy in common inflammatory diseases: a systemic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):614.
- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *The British journal of dermatology.* 2012;166(5):1069-1080.
- Muehleisen B, Jiang SB, Gladsjo JA, Gerber M, Hata T, Gallo RL. Distinct innate immune gene expression profiles in non-melanoma skin cancer of immunocompetent and immunosuppressed patients. *PLoS One* 2012;7:e40754.
- O'Reilly Zwald F, 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;65:253-61.
- Ramos J, Villa J, Ruiz A, Armstrong R, Matta J. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:2006-11.
- Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996;73:1447-54.
- Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: A 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149:541-7.
- Standpunt NVDV: huidkankerscreening bij het chronisch gebruik van systemische immunosuppressiva bij transplantatie patiënten en moderne 'disease-modifying drugs'. In te zien via: https://nvdv.nl/storage/app/media/uploaded-files/Standpunt%20huidkankerscreening%20Transplant_DMDs_DJH.pdf
- Tampa M, Mitran CI, Mitran MI, Nicolae I, Dumitru A, Matei C et al. The Role of Beta HPV Types and HPV-Associated Inflammatory Processes in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J Immunol Res* 2020;2020:5701639.
- Tokez S, Hollestein L, Louwman M, Nijsten T, Wakkee M. Incidence of Multiple vs First Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on a Nationwide Scale and Estimation of Future Incidences of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1300-1306.
- Tokez S, Wakkee M, Louwman M, Noels E, Nijsten T, Hollestein L. Assessment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC) In situ Incidence and the Risk of Developing Invasive cSCC in Patients With Prior cSCC In situ vs the General Population in the Netherlands, 1989-2017. *JAMA Dermatol.* 2020;156(9):973-81.
- Tokez S, Alblas M, Nijsten T, Pardo Cortes LM, Wakkee M. Predicting keratinocyte carcinoma in patients with actinic keratosis: development and internal validation of a multivariable risk prediction model. *The British journal of dermatology.* 2019.

- Tokez S, Wakkee M, Kan W, et al. Cumulative incidence and disease-specific survival of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a nationwide cancer registry study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021.
- Van der Leest RJT, Hollestein LM, Liu L, Nijsten T, de Vries E. Risks of different skin tumour combinations after a first melanoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma in Dutch population-based cohorts: 1989-2009. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017.
- Velez NF, Karia PS, Vartanov AR, Davids MS, Brown JR, Schmults CD. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol* 2014;150:280-7.
- Youl PH, Janda M, Aitken JF, Del Mar CB, Whiteman DC, Baade PD. Body-site distribution of skin cancer, pre-malignant and common benign pigmented lesions excised in general practice. *The British journal of dermatology* 2011;165:35-43.
- Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e5909.
- Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *The British journal of dermatology* 2013;169:502-18.
- Whiteman DC, Thompson BS, Thrift AP, Hughes MC, Muranushi C, Neale RE et al. A Model to Predict the Risk of Keratinocyte Carcinomas. *J Invest Dermatol* 2016;136:1247-54.
- Gjersvik P, Falk RS, Roscher I, et al. Rates of Second Tumor, Metastasis, and Death From Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Patients With and Without Transplant-Associated Immunosuppression. *JAMA Dermatol*. 2023;159(9):923–929. doi:10.1001/jamadermatol.2023.2029

Klinisch beeld

Uitgangsvraag

Hoe kan een cPCC herkend worden op basis van het klinisch beeld?

Inleiding

Een cutaan plaveiselcelcarcinoom kan overal op het lichaam voorkomen met een voorkeur voor aan zonlicht blootgestelde plaatsen. Een cPCC is lokaal invasief en heeft de potentie om te metastaseren. Bekendheid van het klinisch beeld in een vroeg stadium is daarom van belang, maar kan soms lastig zijn, zeker in een actinisch beschadigde huid.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Binnen de GRADE-methodiek is het systematisch literatuuronderzoek gebaseerd op vergelijkend onderzoek, veelal gerandomiseerd onderzoek. Het is niet aannemelijk dat onze uitgangsvraag met dit type onderzoek beantwoord kan worden, of dat dergelijk onderzoek in dit kader is verricht. Bij de uitwerking van deze uitgangsvraag werd gebruik gemaakt van verschillende overzichtsartikelen en boeken die in de referentielijst worden vermeld.

Resultaten

Niet van toepassing.

Conclusies

Niet van toepassing.

Overwegingen

Professioneel perspectief

Klinisch beeld

Het cPCC kan verschillende klinische presentaties hebben afhankelijk van de tumorgrootte, differentiatie, locatie en huidtype. Het komt vooral voor in het gelaat, op de lippen, oren, onbehaarde scalp bij mannen, onderarmen, handruggen en onderbenen. Dit zijn gebieden van de huid die meestal veel blootgesteld zijn aan de zon. In deze gebieden wordt daarom ook vaker actinische keratose en morbus Bowen gezien.

Het cPCC presenteert zich meestal als een huidkleurige of lichtrode verharde nodulus, vaak met een ruw aanvoelend oppervlak (hyperkeratose). De nodulus groeit in weken tot maanden en kan centraal gaan ulcereren en soms bloeden. Goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen zijn meestal gemakkelijk te diagnosticeren: hyperkeratotische en wratachtige tumoren, soms meer of minder kratervormig. Slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen presenteren zich als erosieve of ulcererende laesies, vaak zonder tekenen van keratinisatie. cPCC's zijn vaak symptomatisch: ze geven vaak pijnklachten, vooral wanneer er druk wordt uitgeoefend op de laesie.

Premaligne afwijkingen en in-situcarcinomen

Het is van belang premaligne afwijkingen en in-situcarcinomen als zodanig te herkennen en te behandelen. Daarnaast kan de klinische differentiatie tussen een keratoacanthoom en een cPCC erg lastig zijn.

Actinische keratosen (AK) presenteren zich over het algemeen als huidkleurige tot roodbruine verhevenheden met een ruw keratotisch oppervlak, voorkomend in de chronisch aan zon blootgestelde gebieden. De grootte van de laesies varieert. Vaak zijn er meerdere AK's aanwezig die kunnen confluëren in een groter aangedaan gebied met veldveranderingen. Zie voor meer informatie hierover de richtlijn Actinische Keratose op de Richtlijndatabase. De kans op ontwikkeling van een cPCC in een gebied met actinische keratosen neemt toe naarmate er meer actinische keratosen zijn (Tokez, 2020). Er zijn verschillende alarmsymptomen waarbij aan het ontstaan van een cPCC moet worden gedacht. Dit zijn induratie, diameter, snelle uitbreiding in

diameter, bloeding, erytheem en ulceratie (Quaedvlieg, 2006). Hiervoor wordt het Engelse acroniem IDRBEU gebruikt (Induration, Diameter > 1 cm, Rapid enlargement, Bleeding, Erythema en Ulceration). Daarnaast is het risico op cPCC in een gebied met AK afhankelijk van de Olsen classificatie (Olsen, 1991). In behandelde AK patiënten, bleek het percentage AK patiënten dat cPCC ontwikkelde te stijgen met de dikte van de AK en bij een noodzaak tot herbehandeling.

Morbus Bowen (carcinoma in situ, intra-epitheliaal plaveiselcelcarcinoom): vaak een solitaire erythemateuze, licht schilferende of keratotische, maar soms ook erosieve, scherp begrensde plaque. Een carcinoma in situ kan ook voorkomen op de slijmvliezen van de mond, vulva en penis. Er moet aan M. Bowen worden gedacht bij persisterende roodheid, geleidelijk groter worden van de laesie en geen reactie op lokale antimycotische of anti-inflammatoire therapie. Zie voor meer informatie de richtlijn van de British Association of Dermatologists (Sharma, 2022).

Keratoacanthoom

Bij een keratoacanthoom is vaak sprake van een typisch klinisch beloop van snelle groei (enkele dagen of weken) van een bolvormige, huidkleurige of rode tumor met vaak centrale kratervorming. Kenmerkend is de aanwezigheid van een hoornprop in het centrum. De tumor kan uitgroeien tot een doorsnede van enkele centimeters. Na verloop van tijd kan spontane regressie optreden. De klinische differentiatie tussen een keratoacanthoom en een cPCC kan erg lastig zijn. In de vorige WHO skin tumors werd een keratoacanthoom nog beschouwd als een 'goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom'. De nieuwe WHO erkent keratoacanthoom echter weer als een entiteit met een goedaardig beloop. Indien op basis van clinicopathologisch onderzoek een zekere diagnose van keratoacanthoom te stellen is, is derhalve geen oncologische behandeling of follow-up nodig. Bij twijfel dient een dergelijke laesie echter beschouwt te worden als goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom en conform te worden behandeld en opgevolgd.

Anamnese

De locatie en groeisnelheid van de afwijking zijn van groot belang. Pijn kan een aanvullend gegeven zijn; niet zelden is een cPCC pijnlijk en kan zich hierdoor onderscheiden van premaligne huidafwijkingen. Een anamnestiche inventarisatie van de risicofactoren dient te worden verricht. Zie de module 'Risicoclassificatie' voor een volledig overzicht van de risicofactoren.

Lichamelijk onderzoek

Het benoemen van locatie, rangschikking en efflorescentie behoort tot het standaard dermatologische onderzoek. Locatie, afmeting en induratie zijn van invloed op de prognose en/of behandeling en dienen te worden beschreven.

Beoordeel bij palpatie of er sprake is van fixatie aan de onderlaag. Zo kan worden nagegaan of er sprake kan zijn van groei in de dieper gelegen structuren, zoals spier, kraakbeen of bot. Bij een afwijking die klinisch verdacht is voor een plaveiselcelcarcinoom is beoordeling van de regionale lymfeklierstations vereist. Inspectie van de gehele huid is aangewezen en aandacht moet worden besteed aan andere huidafwijkingen passend bij zonlichtschade en huidtype.

Histologisch onderzoek

Bij klinische verdenking op een cPCC dient histologisch onderzoek te worden verricht, middels een voldoende diep afgenomen huidbiopt of excisie onder lokale anesthesie. Een shave excisie of curettage is hiervoor niet geschikt voor een adequate diagnose, omdat invasieve groei niet met zekerheid kan worden bepaald.

Aanbevelingen

- Denk bij een niet-genezende, snelgroeiende, ulcererende nodulus of een groeiende hyperkeratotische tumor aan een plaveiselcelcarcinoom.
- Verricht bij voorkeur een stansbiopt voor histologisch onderzoek en stadiëring bij verdenking van cPCC. Er kan hiervan worden afgeweken indien een directe excisie wenselijk is.

Referenties

- Keohane, SG et al. "British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020." *The British journal of dermatology* vol. 184,3 (2021): 401-414. doi:10.1111/bjd.19621
- Richtlijn Actinische keratose. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2021. Via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/actinische_keratose/startpagina_-_actinische_keratose_ak.html
- Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol.* 2006 Jul-Aug;16(4):335-9. PMID: 16935787.
- Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991 May;24(5 Pt 1):738-43. doi: 10.1016/0190-9622(91)70113-g.
- Sharma A, Birnie AJ, Bordea C, Cheung ST, Mann J, Morton CA, et al. on behalf of the British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit, British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2022, *British Journal of Dermatology*, 2022;, ljac042, <https://doi.org/10.1093/bjd/ljac042>
- Tokez S, Alblas M, Nijsten T, Pardo LM, Wakkee M. Predicting keratinocyte carcinoma in patients with actinic keratosis: development and internal validation of a multivariable risk-prediction model. *Br J Dermatol.* 2020 Sep;183(3):495-502. doi: 10.1111/bjd.18810. Epub 2020 Feb 26.

Preventie en voorlichting

Uitgangsvraag

Welke informatie wordt verstrekt aan patiënten met cPCC over de behandeling en preventieve maatregelen?

Inleiding

Samen beslissen is een steeds belangrijker onderdeel van zorg. Duidelijke en volledige informatie over de diagnose, behandeling en mogelijke gevolgen van een behandeling en gevolgen bij het afzien van behandeling, stelt de patiënt in staat om weloverwogen beslissingen te nemen. In deze module is beschreven welke voorlichting patiënten met plaveiselcelcarcinoom moeten krijgen en worden preventieve maatregelen besproken.

Specifieke maatregelen rondom immuun gecompromitteerde patiënten worden besproken in de module 'Immuun gecompromitteerde patiënten'.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van enkele losse ondersteunende artikelen.

Resultaten

Niet van toepassing.

Conclusies

Niet van toepassing.

Onderbouwing

Professioneel perspectief

Samen beslissen

In de aangescherpte Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst (WGBO) wordt expliciet het 'samen beslissen' benoemd. (Ubbink 2021). Het is de taak van een behandelaar om de patiënt te informeren over de verschillende behandelopties, ook wanneer daarvoor verwezen moet worden. Dat wil zeggen dat per behandeloptie uitleg wordt gegeven over de procedure en eventuele herstelperiode, de te verwachten duur van de behandeling; het resultaat en de mogelijke complicaties. Daarnaast moet ook de mogelijkheid van afzien van behandeling besproken worden, de te verwachten gevolgen bij expectatief beleid en eventuele mogelijkheden van palliatief beleid.

Preventie

De belangrijkste bron van UV-blootstelling is de zon, maar een toenemend aantal mensen stelt zich daarnaast bloot aan UV-straling van de zonnebank. Onderzoek toonde aan dat gebruikers van de zonnebank - veelal ook zonzonabidders - een hoger risico lopen op huidkanker en dat die risico's hoger zijn naarmate het gebruik van de zonnebank op jongere leeftijd plaatsvond. (Boniol 2012, Wehner 2012). Het is daarom belangrijk om verbranding te voorkomen en de zonnebank niet te gebruiken om te bruinen.

De werking van zonnebrandcrèmes in het kader van huidkankerpreventie is in ruime mate aangetoond. Plaveiselcelcarcinomen kunnen door het gebruik van zonnebrandcrèmes worden voorkomen. Er is zelfs effect na gebruik in korte periode en wanneer reeds significant zonnenschade is opgelopen. (Waldmann 2018)

In een review van Fischer et al. (2009) is beschreven dat er langdurige preventie bereikt kan worden door het dagelijks gebruik van breedspectrum SPF 50. Er was een significante reductie van 39% in incidentie van cPCC's na 4,5 jaar follow-up. Na acht jaar werden 875 deelnemers

gezien voor follow up. De incidentie van plaveiselcelcarcinoom in de groep die dagelijks breed spectrum SPF 50 gebruikte was 38% lager dan de controlegroep. De toevoeging van dagelijks bèta-caroteen had geen effect op de vermindering van actinische keratosen of plaveiselcelcarcinomen. Ook Kutting et al. (2010) beschreven in een systematische review de meerwaarde van het gebruik van zonnebrandcrèmes en andere zonwerende middelen in de preventie van huidkanker. (tekst is overgenomen uit de NVDV richtlijn Actinische keratose, 2018)

Zonnebrandcrèmes worden aanbevolen als onderdeel van zonbeschermingsstrategieën “weten, kleren, smeren”, bestaande uit het vermijden van zonblootstelling op tijden van sterke zonkracht, schaduw zoeken, bedekkende kleding inclusief hoed. Een zonnebrandcrème is niet bedoeld om zo lang mogelijk in de zon te kunnen zitten.

De systematische review met meta-analyse door Leonardi-Bee et al. (2012) deed onderzoek naar roken als potentiële risicofactor voor het ontstaan van cPCC's. Zij concluderen dat er een onafhankelijke associatie lijkt te zijn tussen roken en een verhoogd risico op het ontwikkelen van cPCC's van meer dan 50% (OR 1,52, 95%BI: 1,15-2,01). Deze conclusie is getrokken uit data van zes studies met een beperkte studiepopulatie, waarvan één studie een prospectieve opzet had. De generaliseerbaarheid van deze bevindingen lijkt matig gezien de hoge heterogeniteit tussen de studies. Desondanks beschrijft Verkouteren et al. (2012), in reactie op Leonardi-Bee et al. (2012), dat we patiënten dienen te informeren over de negatieve effecten van roken op de huid. Zij stellen dat het daarbij belangrijk is om gebruik te maken van stoppen met roken programma's en dat collega's elkaar informeren over de mogelijkheden en motiverende gesprekstechnieken.

Uit een patiënt-controle studie door Reinau et al. (2015) is gebleken dat NSAID gebruik geassocieerd is met een matig verlaagd risico op plaveiselcelcarcinoom (OR: 0.89, 95% BI: 0.82–0.97). Zij concludeerden dat personen die aanleg hebben tot het ontwikkelen van keratinocythuidkanker mogelijk baat kunnen hebben bij chemopreventie doormiddel van langdurig gebruik van NSAID's. Het is echter belangrijk om hierbij te benoemen dat de studie wel limitaties kende. Zo werd er geen rekening gehouden met confounding of effect modificatie met betrekking tot blootstelling aan de zon, socio-economische status en constitutionele factoren. Daarbij is het mogelijk dat de blootstelling aan NSAID's niet altijd goed gerapporteerd werd. De werkgroep is van mening dat er tot op heden te weinig data beschikbaar is waardoor er geen aanbeveling over NSAID gebruik kan worden gevormd.

Weinstock et al. (2018) onderzocht het chemopreventieve effect van behandeling middels 5-fluoro-uracil (5-FU) op het aantal chirurgische ingrepen voor keratinocyt carcinomen in patiënten met actinische keratosen en een voorgeschiedenis van ten minste 2 keratinocyt carcinomen in de afgelopen 5 jaar. In de groep die werd behandeld met 5-FU crème werden significant minder cPCCs gediagnosticeerd vergeleken met de placebo groep (75% risico-reductie (95% BI: 35%-91%), $p=0,002$). Dit effect hield aan tot 1 jaar na behandeling en suggereert dat jaarlijkse behandeling met 5-FU crème mogelijk preventief werkt in deze patiëntenpopulatie.

Systemische retinoïden worden veelvuldig ingezet als chemopreventief middel van kanker, waaronder keratinocyt carcinomen (Ramchatesingh 2016, Russomanno 2023). De data van deze studies onderschrijven de significante incidentie reductie bij het gebruik van systemische retinoïden. Er is weinig data beschikbaar over de behandelduur en dosering.

Gebruik van acitretine en isotretinoïne als chemopreventie (met name cPCC) wordt door de NCCN richtlijn ook aanbevolen voor patiënten met een hoog tot zeer hoog risico (vergelijkbaar met de hoog-risico tumoren zoals beschreven in module 'Risicoclassificatie' plus: orgaantransplantatiepatiënten, gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen, genetische predispositie, aantal recidieven en primaire tumoren) op het ontwikkelen van cPCC's. De werkgroep van de NCCN richtlijn stelt dat het therapeutische effect van deze geneesmiddelen snel verdwijnt wanneer de therapie gestaakt wordt. Het is van belang om de bijwerkingen die kunnen optreden bij behandeling middels systemische retinoïden te laten meewegen in de therapiekeuze. (Schmults, 2021)

Ervaring met acitretine als chemopreventie is met name opgedaan onder transplantatie patiënten (zie module 'Immuun gecompromitteerde patiënten'), hoewel er ook studies zijn die laten zien dat immuun competente hoog-risico patiënten minder cPCC's ontwikkelen door het gebruik van psoralenen (Nijsten 2003). Wanneer er bij een patiënt sprake is van een sterk verhoogd risico op keratinocyt carcinomen kan acitretine als chemopreventief middel worden voorgeschreven. Hierbij wordt, na de uitvoering van laboratoriumcontroles (Systemische medicatie in de dermatologie, 2019), geadviseerd te starten met 10 mg per dag. Indien dit goed wordt verdragen kan de dosering worden opgehoogd naar 25 mg per dag. De werkgroep adviseert om acitretine zo lang te gebruiken en in een zo hoog mogelijke dosering als door patiënt wordt verdragen.

Uit een review van Stoj et al. (2022) naar de invloed van voeding op keratinocyt carcinoom blijkt dat er nog onvoldoende bewijs is voor het beschermende effect van voeding op het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom door bijvoorbeeld gebruik van omega 3, nicotinamide en tolotrienolen alsook op het verhoogde risico op plaveiselcelcarcinoom door gebruik van bijvoorbeeld omega 6 en folaat.

Chen et al. (2015) onderzocht het chemopreventieve effect van behandeling middels nicotinamide in hoog-risico patiënten (≥ 2 non-melanoma huidmaligniteiten in de afgelopen 5 jaar). In deze fase 3 placebogecontroleerde gerandomiseerde studie kregen 386 hoog-risico patiënten tweemaal daags 500 mg nicotinamide of placebo gedurende 12 maanden. Op dat punt hadden de nicotinamide gebruikers significant minder cPCC's dan de placebo gebruikers (30% minder (95% BI, 0-51), $P=0,05$). 6 maanden na het staken van de nicotinamide was er geen verschil meer in aantal cPCC'S tussen de groepen.

In een systematic review door Mainville et al. (2022) naar het chemopreventieve effect van nicotinamide werden 29 studies geïnccludeerd. De studies werden beoordeeld middels GRADE. Nicotinamide werd geassocieerd met een significante vermindering van het aantal BCC's (rate ratio 0,46 (95%BI: 0,22-0,95; $I^2 = 53\%$; 552 patiënten; 5 trials)) en cPCC's (rate ratio 0,48 (95%BI: 0,26-0,88; $I^2 = 67\%$; 552 patiënten; 5 trials)). Zij stelden in hun conclusie dat nicotinamide overwogen dient te worden als chemopreventief geneesmiddel in gezonde patiënten en orgaantransplantatie patiënten met een geschiedenis van huidmaligniteiten, met nadruk op cBCC's en PCC's (zwakke aanbeveling, matige bewijskracht).

Uit enkele observationele onderzoeken is naar voren gekomen dat het langdurig en in hoge dosis slikken van hydrochloorthiazide de kans op BCC en cPCC verhoogt (Heisel, 2023). Het onderzoek is echter van matige kwaliteit (Engberink, 2019) en de recente systematic review van Heisel et al. (2023) toont geen verhoogd risico aan. Op basis hiervan stelt de werkgroep dat er geen reden is om patiënten met een keratinocyt carcinoom het gebruik van hydrochloorthiazide te ontraden.

Voorlichting

Egmond et al. (2022) interviewde 16 patiënten die een chirurgische interventie en plastische reconstructie hadden ondergaan vanwege een complexe vorm van huidkanker naar hun ervaringen en behoeften met betrekking tot de verleende zorg. De auteurs concludeerden dat patiënten het belangrijk vinden dat de arts kundig en vriendelijk is en informatie verstrekt die afgestemd is op de individuele situatie van de patiënt. Ook werd het belang van samen beslissen tijdens het gehele zorgtraject en het erkennen van de psychologische impact op de patiënt en diens partner benadrukt. Daarnaast werd benoemd dat het belangrijk is dat er continuïteit van zorg is, de samenwerking tussen verschillende zorgverleners verbeterd wordt en dat follow-up afspraken met meerdere specialisten zoveel mogelijk op één dag worden gepland.

Naar mening van de werkgroep moet de gegeven voorlichting tenminste informatie bevatten over de diagnose, (eventuele) diagnostiek, behandel mogelijkheden, prognose, zelfinspectie van de huid na plaveiselcelcarcinoom, follow-up en preventie. Het is belangrijk dat deze informatie aansluit op de individuele patiënt en diens waarden en voorkeuren.

Naast de mondelinge voorlichting door betrokken behandelaren verdient het aanbeveling om patiënten en hun naasten te wijzen op voorlichtingsmiddelen en informatiebronnen, te weten:

- HUKAs, De Huidkanker Stichting: www.hukas.nl
- www.kanker.nl (betrouwbare informatie over kankersoorten, zo ook plaveiselcelcarcinoom, gecontroleerd door artsen of andere experts)
- KWF Kankerbestrijding: www.kwfkankerbestrijding.nl
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties: www.nfk.nl

(Inter-)nationaal voorlichtingsmateriaal via het internet zoals:

- www.nvdv.nl
 - NVDV-folder Plaveiselcelcarcinoom
 - NVDV-folder Zonlicht en de huid
 - NVDV-Standpunt Zon-tijdig beschermen gewoon doen!
 - Veiligheid Zonnebrandmiddelen
 - NVDV-Standpunt zonnebank-gewoon niet doen!
- www.huidziekten.nl
 - Verstandig zonnen
 - De zon en de huid
 - Folder Plaveiselcelcarcinoom
- www.thuisarts.nl
 - Zon en zonnebrand

Patiënten en hun naasten kunnen deze informatiebronnen zelfstandig raadplegen. Het is belangrijk de resultaten van hun zoektocht en gevonden informatie met de patiënt te bespreken. Er dient gewezen te worden op de overdaad aan informatie en dat bronnen niet altijd betrouwbaar of verouderd kunnen zijn. Desinformatie en complottheorieën kunnen leiden tot slechte uitkomsten voor patiënten met huidkanker (O' Connor, 2022).

Secundaire preventie bij keratinocytcarcinomen is gericht op het vroegtijdig opsporen van nieuwe huidmaligniteiten en premaligniteiten (Lopez 2018). De werkgroep is daarom van mening dat patiënten mondeling en schriftelijk geïnstrueerd moeten worden over zelfinspectie van littekens en de huid. In het bijzonder patiënten met hoog-risico cPCC's moeten weten wie ze kunnen contacteren bij veranderingen in het litteken of omliggende huid. Zo kunnen recidieven en/of cutane in-transit-metastase vroegtijdig opgespoord worden.

Aanbevelingen

Algemeen

- Informeer de patiënt mondeling en schriftelijk over de diagnose cPCC. Benoem daarbij dat het een potentieel metastaserende tumor betreft en daarmee adequate behandeling aangewezen is.

Behandeling

- Bespreek de mogelijke behandelopties en informeer de patiënt per behandeling die overwogen wordt, over:
 - de procedure en eventuele herstelperiode (denk aan mobiliteit en werkhervatting);
 - het te verwachten resultaat van de behandeling
 - de mogelijke complicaties van de behandeling
 - andere gevolgen, zoals bijvoorbeeld het litteken
- Besluit samen met de patiënt over eventuele behandeling of verwijzing, rekening houdend met comorbiditeiten, roken en wensen van de patiënt.

Preventie

- Adviseer de patiënt om:
 - overmatige zonexpositie te vermijden
 - beschermende kleding te dragen
 - zonnebrandcrèmes met hoge beschermingsfactor (spf 30) te gebruiken
 - zonnebanken te vermijden
 - te stoppen met roken (een verwijzing naar de Stoppen met roken poli/huisarts kan overwogen worden)
- Geef tijdens het consult naast mondelinge informatie ook patiëntinformatie mee en/of wijs op beschikbare voorlichtingsmiddelen en informatiebronnen.
- Benadruk het belang van zelfcontrole bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het verleden. Instrueer patiënten om zelfinspectie van litteken en omliggende huid, en locoregionale lymfklieren uit te voeren.
- Overweeg chemopreventie met systemische retinoïden bij patiënten met multiple cPCC's. Zie 'Professioneel perspectief' voor een nadere toelichting.
- Informeer patiënten met uitgebreide actinische keratosen over het feit dat zij een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom. Voor meer informatie wordt verwezen naar de NVDV-richtlijn 'Actinische keratose'.

Immuun gecompromitteerde patiënten

- Zie module 'Immuun gecompromitteerde patiënten' voor specifieke maatregelen rondom de zorg voor immuun gecompromitteerde patiënten.

Referenties

- Bath-Hextall F, Nalubega S, Evans C. The needs and experiences of patients with skin cancer: a qualitative systematic review with metasynthesis. *Br J Dermatol*. 2017 Sep;177(3):666-687
- Combalia A, Carrera C. Squamous Cell Carcinoma: An Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept*. 2020 Jun 29;10(3):e2020066.
- Daimoiseaux V, Visser AP. Patiëntenvoorlichting. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1988.
- Esse S, Mason KJ, Green AC, et al. Melanoma Risk in Patients Treated With Biologic Therapy for Common Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020 Jul 1;156(7):787-794. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1300. PMID: 32432649; PMCID: PMC7240639.
- Fischer T, Bartels S. Prävention chronischer UV-Schäden der Haut: Wie sinnvoll ist Sonnencreme? *Deutscher Ärzte-Verlag. ZFA, Z Allg Med* 2009;85:21-6.
- Foote JA, Harris RB, Giuliano AR, et al. Predictors for cutaneous basal- and squamous cell carcinoma among actinically damaged adults. *J Cancer* 2001;95:7-11.
- Gallagher RP, Lee TK, Bajdik CD, Borugian M. Ultraviolet radiation. *Chronic Dis Can*. 2010;29 Suppl 1:51-68.
- Haes de JCJM, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, van de Wiel HBM. Psychologische patiëntenzorg in de oncologie. Handboek voor professionals. Assen: Van Gorcum, 2001.
- Hemminki K, Dong C. Subsequent cancers after in-situ and invasive squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 2000;136:647-51.
- Hertog de SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:231-8.
- International Agency for research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007;120:1116-22.
- Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, et al. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:224-6.

- Kelm RC, Hagstrom EL, Mathieu RJ, et al. Melanoma subsequent to natalizumab exposure: A report from the RADAR (Research on Adverse Drug events And Reports) program. *J Am Acad Dermatol*. 2019
- Kutting B, Drexler H. UV-induced skin cancer at workplace and evidence-based prevention. [Review]. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:843-54.
- Lasz-Blandon M, Stasi K, Hehit A, Fischer-Carlidge E. Patient Education Issues and Strategies Associated With Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs*. 2019 oct; 35(5):150933
- Liedekerken PC, et al. Effectiveness of health education. Assen: Van Gorcum, 1990.
- Lopez AT, Carvajal RD, Geskin L. Secondary prevention strategies for nonmelanoma skin cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(4):195-200.
- Marks R. Squamous cell carcinoma. *Lancet* 1996;347:735-8.
- Nørgaard M, Veres K, Didden EM, et al. Multiple sclerosis and cancer incidence: A Danish nationwide cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:81-85. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.014. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30576846.
- NVDV Richtlijn actinische keratose 2018
- O'Connor C, Rafferty S, Murphy M. A qualitative review of misinformation and conspiracy theories in skin cancer. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2022. 47, pp1848–1852
- Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol* 2006;16:335-9.
- Reinau D, Surber , Jick SS, Meier CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of nonmelanoma skin cancer. *Int. J. Cancer* 2015;137, 144–153.
- Stoj V, Shahriari N, Shao K, Feng H. Nutrition and nonmelanoma skin cancer. *Clinics in Dermatology* 2022, 40, 173-185
- Ubbink DT, Geerts PAF, Gosens T, Brand PLP. Meer 'samen beslissen' nodig door aangescherpte Wgbo. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 2021 juni 10; 165:D5775
- van Egmond S, Wakkee M, Hoogenraad M, Korfage IJ, Mureau MAM, Lugtenberg M. Complex skin cancer treatment requiring reconstructive plastic surgery: an interview study on the experiences and needs of patients. *Arch Dermatol Res*. 2022 Jan;314(1):25-36.
- Visser AP. de Haes WFM. Angst en gezondheidsvoorlichting. Amsterdam: VU Uitgeverij, 1987.
- Waalboer-Spuij R, Hollestein LM, Nijsten TEC, van de Poll-Franse LV. Satisfaction with information Provision and Health-related Quality of Life in Basal and Squamous Cell Carcinoma Patients: A Cross-sectional Population-based Study. *ActaDV*, may 22, 2019 (933 – 934)
- Waldman R A, Grant-Kels J M. 2018. The role of sunscreen in the prevention of cutaneous melanoma and nonmelanoma skin cancer. *J AM Acad Dermatol* 2019; 80: 574-6.
- Campbell SB, Walker R, SeeTai S, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of Sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant* 2012;12:1146-56.
- Euvrard S, Morelon E, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;367:329-39.
- Salgo R, Gossman J, Schöfer H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant* 2010;10(6):1385-93.
- Weinstock, M. A., Thwin, S. S., Siegel, J. A., Marcolivio, K., Means, A. D., Leader, N. F., Shaw, F. M., Hogan, D., Eilers, D., Swetter, S. M., Chen, S. C., Jacob, S. E., Warshaw, E. M., Stricklin, G. P., Dellavalle, R. P., Sidhu-Malik, N., Konnikov, N., Werth, V. P., Keri, J. E., Robinson-Bostom, L., ... Veterans Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial (VAKCC) Group (2018). Chemoprevention of Basal and Squamous Cell Carcinoma With a Single Course of Fluorouracil, 5%, Cream: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*, 154(2), 167–174. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.3631>

- Ramchatesingh, B., Martínez Villarreal, A., Arcuri, D., Lagacé, F., Setah, S. A., Touma, F., Al-Badarin, F., & Litvinov, I. V. (2022). The Use of Retinoids for the Prevention and Treatment of Skin Cancers: An Updated Review. *International journal of molecular sciences*, 23(20), 12622. <https://doi.org/10.3390/ijms232012622>
- Russomanno, K., Abdel Azim, S., & Patel, V. A. (2023). Immunomodulators for Non-Melanoma Skin Cancers: Updated Perspectives. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 16, 1025–1045. <https://doi.org/10.2147/CCID.S362171>
- Schmults, C. D., Blitzblau, R., Aasi, S. Z., Alam, M., Andersen, J. S., Baumann, B. C., Bordeaux, J., Chen, P. L., Chin, R., Contreras, C. M., DiMaio, D., Donigan, J. M., Farma, J. M., Ghosh, K., Grekin, R. C., Harms, K., Ho, A. L., Holder, A., Lukens, J. N., Medina, T., ... Nguyen, M. Q. (2021). NCCN Guidelines® Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 19(12), 1382–1394. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0059>
- Chen, A. C., Martin, A. J., Choy, B., Fernández-Peñas, P., Dalziel, R. A., McKenzie, C. A., Scolyer, R. A., Dhillon, H. M., Vardy, J. L., Krickler, A., St George, G., Chinniah, N., Halliday, G. M., & Damian, D. L. (2015). A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *The New England journal of medicine*, 373(17), 1618–1626. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506197>
- Mainville, L., Smilga, A. S., & Fortin, P. R. (2022). Effect of Nicotinamide in Skin Cancer and Actinic Keratoses Chemoprophylaxis, and Adverse Effects Related to Nicotinamide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 26(3), 297–308. <https://doi.org/10.1177/12034754221078201>
- Leonardi-Bee, J., Ellison, T., & Bath-Hextall, F. (2012). Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Archives of dermatology*, 148(8), 939–946. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.1374>
- Verkouteren, J. A., & Nijsten, T. (2012). Smoking, a dangerous habit for the skin: comment on "Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer". *Archives of dermatology*, 148(8), 946. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.1666>
- Handboek Systemische medicatie in de dermatologie, E.L. Swart, M.B.A. van Doorn, R.I.F. van der Waal. 5^e druk 2019. Beschikbaar via: <https://www.vumc.nl/standaard-tonen-op-pagina/handboek-voor-systemische-medicatie-in-de-dermatologie.htm?disposition=inline>
- Nijsten T.E., Stern R.S. 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;49:644–650. doi: 10.1067/S0190-9622(03)01587-1.
- Heisel AGU, Vuurboom MD, Daams JG, et al. The use of specific antihypertensive medication and skin cancer risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 2023;150:107173. doi:10.1016/j.vph.2023.107173
- Olde Engberink RHG, van der Hoeven NV, Zwinderman AH, van den Born BH. Hydrochloorthiazide en huidkanker [Hydrochlorothiazide and skin cancer]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2019;163:D3755. Published 2019 May 3.

Stadiëring

Uitgangsvraag

Welk stadiëringssysteem dient te worden gebruikt voor de stadiëring van cPCC?

Inleiding

Er bestaan verschillende stadiëringssystemen voor de stadiëring van cutane plaveiselcelcarcinomen (cPCC's). De belangrijkste en meest toegepaste zijn de American Joint Committee on Cancer (AJCC), de Brigham and Woman's Hospital (BWH) en de Tübingen (synoniem: Breuninger) stadiëring. Deze stadiëringssystemen vertonen gelijkenissen, maar verschillen ook van elkaar wat betreft gebruikte criteria en daaruit vloeiende stadia. Daarnaast is er de Union for International Cancer Control (UICC) stadiëring, dit betreft een exacte reflectie van de AJCC stadiëring.

Ondanks dat de meerderheid van de patiënten met een cPCC een goede prognose heeft na behandeling, is er een subset van hoog-risico patiënten die een metastase heeft ten tijde van diagnose van de primaire tumor of een metastase zal ontwikkelen na behandeling van de primaire tumor. Het is van essentieel belang om de plaveiselcelcarcinomen correct te identificeren als laag- dan wel hoog-risico tumoren, om de eerste groep te ontlasten van extensieve follow-up bezoeken en/of onnodige diagnostiek en de tweede groep juist uitgebreider te stadiëren bij diagnose en nauwkeuriger te vervolgen, eventueel met (meer) aanvullende diagnostiek. Dit is waar stadiëringssystemen worden ingezet. Hierbij is het noodzakelijk om de stadiëringssystemen te valideren om verzekerd te zijn van een goed onderscheidend vermogen alvorens de stadiëring toe te passen in de praktijk. In deze module wordt onderbouwd welk stadiëringssysteem de richtlijnwerkgroep adviseert op basis van de huidige wetenschappelijke evidence.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Om een antwoord te vormen op de vraag van deze module is ervoor gekozen om de aanbevelingen te onderbouwen met nationale validatiestudies van stadiëringssystemen, omdat deze studies beschouwd kunnen worden als highest level of evidence. Om bias te voorkomen zijn er geen single center data meegenomen.

Resultaten

Hieronder volgt een uiteenzetting van de verschillende stadiëringssystemen en de uitkomsten van twee validatiestudies met nationale data uit Noorwegen en Engeland.

Eind 2016 is de achtste en hiermee meest recente versie van de TNM-stadiëring uitgekomen: de AJCC8. Deze stadiëring is per januari 2017 in de Verenigde Staten ingevoerd voor de klinische praktijk (Amin 2016). Inmiddels hebben meerdere studies laten zien dat de AJCC8 beter presteert dan de AJCC7 in de rangschikking van cPCC's naar hun metastaserisico (Karia 2018, Roscher 2018) en zijn de belangrijkste verschillen reeds opgesomd in de vorige editie van deze richtlijn.

Onder de AJCC8 stadiëring van de cPCC's vallen ook de PCC's van het lippenrood (vermillion lip) en de 'vermillion border', omdat het lippenrood onderhevig is aan externe factoren zoals UV-straling (AJCC 2016).

De BWH stadiëring is gepubliceerd in 2013 als reactie op de toenmalige AJCC7 stadiëring (Jambusaria-Pahlajani 2013). Ook de Tübingen stadiëring is als verbetering op de AJCC7 tot stand gekomen (Breuninger 2012). De BWH stadiëring is gebaseerd op een retrospectieve single-center cohortstudie met 256 plaveiselcelcarcinomen en 143 slecht prognostische uitkomsten, waaronder 25 metastasen. Een nadeel van deze stadiëring is dat het single-center data betreft met de inclusie van voornamelijk hoog-risico plaveiselcelcarcinomen, wat kan hebben geleid tot overschatting van het geschatteffect van de geïncludeerde variabelen. Ook is alles retrospectief onderzocht en kon bijvoorbeeld de variabele Breslow dikte niet worden

meegenomen, omdat deze vaak niet was genoemd in de pathologieverslagen. Tot slot is het een relatief kleine dataset met slechts 25 lymfekliermetastasen als uitkomst, waardoor ook de uitkomstmaten lokaal recidief, overall survival en disease-specific survival zijn meegenomen en bij elkaar gevoegd om de power te verhogen (n=143 events in totaal). Desalniettemin is het relatief lage aantal events en daarmee ook de verminderde betrouwbaarheid te zien aan de wijde betrouwbaarheidsintervallen voor de variabelen die zijn meegenomen in de BWH stadiëring.

Daarentegen is de Tübingen stadiëring gebaseerd op een prospectieve single-center cohort studie met 615 plaveiselcelcarcinomen, waarvan 26 een metastase hebben ontwikkeld. Deze studie was underpowered voor het uitvoeren van multivariabele analyses, waardoor vooral de proporties van gemetastaseerd en niet-gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom zijn vergeleken per variabele. Verder blijft het onduidelijk hoe de Tübingen stadiëring – bestaande uit een klinische, pathologische en zogenaamde co-risicofactoren substadiëring – dient te worden gebruikt in de praktijk, omdat het uiteindelijk altijd gaat om een combinatie van risicofactoren. In Tabel 1 zijn de drie huidige stadiëringssystemen (AJCC8, BWH en Tübingen) weergegeven met de bijbehorende criteria per T-stadium. Een kleine update ten opzichte van de laatste richtlijn is het erratum van de AJCC8 stadiëring, waarbij tumoren ≤ 2 cm een T1 tumor betreft en tumoren >2 cm en ≤ 4 cm een T2 tumor betreft (American College of Surgeons AJCC 8th Edition Updates and Corrections). Hiervoor was de afkapwaarde voor een T1 tumor <2 cm en voor een T2 tumor <4 cm.

In 2018 en 2022 zijn voor het eerst nationale validatiestudies uitgevoerd met data uit respectievelijk Noorwegen en Engeland die deze drie stadiëringssystemen hebben gevalideerd. Roscher et al. hebben 103 patiënten met metastase en 81 patiënten zonder metastase geïnccludeerd in hun nested case-control studie met nationale kankerregistratie data uit Noorwegen (Roscher, 2018). Zij concludeerden dat de beste resultaten werden gevonden voor de BWH en Tübingen stadiëringen met voor de BWH de hoogste specificiteit en voor de Tübingen stadiëring de hoogste c-index. Een belangrijke kanttekening blijft wel dat ook deze auteurs aangeven dat het onduidelijk blijft hoe de Tübingen stadiëring moet worden toegepast in de praktijk. In deze studie is ook gekeken naar de proportie van correct geclassificeerde gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen (ook wel de homogeniteit en monotoniteit genoemd). De homogeniteit van een stadiëring omvat de proportie metastasen in de lage T-stadia (hoe lager, hoe beter), terwijl de monotoniteit kijkt naar de proportie metastasen in de hoge T-stadia (hoe hoger, hoe beter). In de studie van Roscher et al. viel 68% van de gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen in T1/T2a, oftewel de laag-risico stadia van de BWH, en slechts 32% in de hoog-risico T2b/T3 stadia (waarvan 0 metastasen in T3). Voor de AJCC8 waren de homogeniteit en monotoniteit gunstiger met minder gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen in de laag-risico T1/T2 stadia (43%) en juist meer gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen in de hoog-risico T3/T4 stadia (57%, waarvan wederom 0 in T4).

De validatiestudie van Venables et al. (2022) is de grootste validatiestudie tot nu toe met 887 gemetastaseerde en 887 niet-gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen uit de Engelse National Disease Registration Service dataset. Hierin werden de beste resultaten enerzijds gevonden voor de AJCC8 stadiëring met wederom de beste homogeniteit en monotoniteit en nu ook de hoogste negatief voorspellende waarde. Anderzijds had de BWH stadiëring de hoogste specificiteit, positief voorspellende waarde en c-index. De Breuninger stadiëring had volgens deze studie de minst gunstige resultaten en de onduidelijkheid omtrent het gebruikt maakt deze stadiëring eveneens minder ideaal voor dagelijks gebruik.

De BWH liet een hogere c-index zien dan de AJCC8: 0.84 vs 0.78, wat betekent dat gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen door de BWH stadiëring structureel in een hoger T-stadium worden ingedeeld dan de niet-gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen. Wel heeft de AJCC8 een betere homogeniteit (30%) en monotoniteit (70%), wat betekent dat 70% van de gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen als T3/T4 wordt gescoord. Deze waarden zijn voor de BWH stadiëring respectievelijk 46% en 54%, wat betekent dat slechts 54% -, dus 16% minder gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen dan de AJCC8 - als hoog-risico (T2b/T3) wordt gescoord. Dus ondanks dat de BWH stadiëring vaker een hoger risico geeft aan gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen dan niet-gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen,

bevatten de BWH laag-risico T1 en T2a stadia meer gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen dan de laag-risico T1 en T2 stadia van de AJCC8. Verder was de positief voorspellende waarde na aanpassing voor een metastase prevalentie van 2% in de algemene bevolking erg laag voor alle stadiëringssystemen: 13% voor de BWH en 7% voor de AJCC8 stadiëring.

Conclusie

Niet van toepassing.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

De studies van Venables et al. (2022) en Rosher et al. (2018) betreffen validatiestudies op basis van nationale data. Dit type studie geeft een hoge mate van bewijs voor het onderzoeken van stadiëringssystemen, omdat het onderscheidend vermogen goed kan worden getoetst. De 3 meest gebruikte stadiëringssystemen werden hierin onderzocht.

Professioneel perspectief

Ondanks dat geen van de huidige stadiëringssystemen dus optimaal scoort op de verschillende performance metrics, vinden de leden van de werkgroep de uitkomstmaten waarop de AJCC8 hoger scoort van grotere klinische waarde. Daarnaast neemt de AJCC8 in tegenstelling tot de BWH ook de N- en M-stadia mee in hun TNM-stadiëring (tabel 2). In deze herziene richtlijn is daarom gekozen om de AJCC8 stadiëring te behouden. Hierbij is een belangrijke kanttekening dat de studie van Venables et al. (2022) betere resultaten voor de AJCC8 laat zien wanneer deze stadiëring wordt toegepast in de totale groep van cutane plaveiselcelcarcinomen in plaats van enkel plaveiselcelcarcinomen uit de hoofd-hals regio, waar de AJCC8 initieel voor ontwikkeld was. Op basis van deze studie is het dan ook gerechtvaardigd om de AJCC8 te gebruiken voor de stadiëring van plaveiselcelcarcinomen van alle cutane locaties, wat in de praktijk al gebeurde.

Tot slot is in 2020 de Salamanca stadiëring gepubliceerd met als doel de AJCC8 T3 plaveiselcelcarcinomen onder te verdelen in betere prognostische groepen (Conde-Ferreiros 2020). Tot nu toe is deze stadiëring alleen extern gevalideerd in bovengenoemde studie van Venables et al. In deze studie werd geen toegevoegde waarde gevonden voor gebruik van de Salamanca stadiëring boven de AJCC8 en deze wordt door de werkgroep dan ook niet geadviseerd om te gebruiken.

Conclusie van de werkgroep

De stadiëringssystemen van de AJCC8, BWH en Breuninger verschillen onderling op enkele punten van elkaar (tabel 1). Op basis van beste homogeniteit, monotoniciteit en negatief voorspellende waarde van de AJCC8 en de inclusie van het N- en M-stadium heeft de richtlijn werkgroep de voorkeur voor het behouden van de AJCC8 (tabel 2). Ook de stadium-indeling, zoals gepresenteerd in tabel 3, is daarop gebaseerd. Hoewel de AJCC8 als het beste stadiëringssysteem wordt beschouwd, is het systeem nog niet optimaal. De AJCC8 heeft betrekking op de stadiëring, maar bepaald niet in welke risicogroep een patiënt valt. Andere risicofactoren die van invloed zijn, worden besproken in de module 'Risicoclassificatie'.

De AJCC8 stadiëring is voor alle cutane locaties, inclusief peri-oculaire tumoren (Sato, 2024), het lippenrood (vermillion lip) en de 'vermillion border', te gebruiken en niet alleen voor de hoofd-hals regio.

Tabel 1. Overzicht van de AJCC8, BWH en Tübingen stadiëringssystemen voor de stadiëring van cutane plaveiselcelcarcinomen.

AJCC8 ^a Voor gebruik in Nederland		BWH ^b		Tübingen/Breuninger	
T-stadium	Criteria	T-stadium	Criteria	T-stadium	Criteria
T1	Tumor diameter ≤2 cm	T1	0 Hoog-risico factoren	Klinisch tumorstadium (kT)	
				Laag-risico	Tumor diameter ≤2 cm
				Hoog-risico	Tumor diameter >2 cm
T2	Tumor diameter >2 cm en ≤4 cm	T2a T2b	1 Hoog-risico factor 2-3 Hoog-risico factoren	Post-operatief, pathologisch tumorstadium (pT)	
				Geen risico	Tumor dikte ≤2mm
				Laag-risico	Tumor dikte >2 mm en ≤6 mm
				Hoog-risico	Tumor dikte >6 mm
				Hoger metastase risico	
T3	Tumor diameter >4 cm / minimale boterosie / perineurale invasie (in zenuwen >0.1 mm, of diepe zenuwen (> dermis))/ diepe invasie	T3	≥4 Hoog-risico factoren of botinvasie	Co-risico factoren	- Immunosuppressiva - Desmoplasie / slechte tumordifferentiatie - Lokalisatie op oor
T4a	Tumor met bot/beenmerg invasie				
T4b	Tumor met schedelbasisinvasie en/of schedelbasis foramen betrokkenheid				

^aAJCC8. Diepe invasie geldt als invasie voorbij het subcutane vet of > 6 mm. Perineurale invasie wordt gedefinieerd als ≥ 0,1mm in omvang of als betrokkenheid van de zenuwschede van een zenuw die dieper ligt dan de dermis, of die klinische (let bij lichamelijk onderzoek bijvoorbeeld op aanwijzingen voor motorische en sensorische uitval in het hoofd-halsgebied) of radiografische betrokkenheid van zenuwen vertoont zonder invasie in de schedelbasis.

^bBWH. Hoog-risico factoren: tumor diameter ≥ 2 cm, slechte tumordifferentiatie, perineurale invasie ≥ 0.1 mm, tumorinvasie door de subcutis heen (m.u.v. botinvasie, wat direct zorgt voor T3).

Tabel 2. AJCC-manual achtste editie TNM-stadiëring

T – Primaire tumor
TX: primaire tumor kan niet worden bepaald Tis: carcinoma in situ T1: tumor ≤ 2 cm T2: tumor > 2 cm en ≤ 4 cm T3: tumor > 4 cm of minimale boterosie of perineurale invasie (in zenuwen dikker dan 0,1 mm of diepe zenuwen (> dermis) of diepe invasie ^a T4a: tumor met bot/beenmerginvasie T4b: tumor met schedelbasisinvasie en/of schedelbasisforamen betrokkenheid
Klinische N – Regionale lymfeklieren
NX: regionale lymfeklieren kunnen niet worden bepaald N0: geen regionale lymfekliermetastase N1: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase ≤ 3 cm zonder extranodale extensie N2a: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase 3 - 6 cm zonder extranodale extensie N2b: multipele ipsilaterale lymfekliermetastasen < 6 cm zonder extranodale extensie N2c: bilaterale of contralaterale lymfekliermetastasen < 6 cm zonder extranodale extensie N3a: lymfekliermetastase > 6 cm zonder extranodale extensie N3b: lymfekliermetastase(n) met klinisch extranodale extensie ^b
Pathologische N – Regionale lymfeklieren
NX: regionale lymfeklieren kunnen niet worden bepaald N0: geen regionale lymfekliermetastase N1: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase ≤ 3 cm zonder extranodale extensie N2a: ipsilaterale of contralaterale lymfekliermetastase ≤ 3 cm en extranodale extensie of 1 ipsilaterale lymfekliermetastase 3-6 cm zonder extranodale extensie N2b: multipele ipsilaterale lymfekliermetastasen < 6 cm zonder extranodale extensie N2c: bilaterale of contralaterale lymfekliermetastasen < 6 cm zonder extranodale extensie N3a: lymfekliermetastase > 6 cm zonder extranodale extensie N3b: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase > 3 cm en extranodale extensie of multipele, ipsilaterale, contralaterale of bilaterale lymfekliermetastasen met extranodale extensie
M – Metastasen op afstand
M0: geen metastasen op afstand M1: metastasen op afstand

^aDiepe invasie = invasie voorbij het subcutane vet of > 6 mm. Perineurale invasie wordt gedefinieerd als betrokkenheid van de zenuwschede van een zenuw die dieper ligt dan de dermis of ≥ 0,1mm in omvang, of die klinische (let bij lichamelijk onderzoek bijvoorbeeld op aanwijzingen voor motorische en sensorische uitval in het hoofd-halsgebied) of radiografische betrokkenheid van zenuwen vertoont zonder invasie in de schedelbasis.

^bKlinisch extranodale extensie = de aanwezigheid van huidbetrokkenheid of invasie van weke delen met diepe fixatie aan onderliggende spier- of omliggende structuren of klinische tekenen van zenuwbetrokkenheid.

Tabel 3. Stadium-indeling op basis van de AJCC-manual achtste editie TNM-stadiëring

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
III	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T1, T2, T3	N2	M0
IV	Elke T	N3	M0
IV	T4	Elke N	M0
IV	Elke T	Elke N	M1

Aanbevelingen

- Gebruik de achtste editie van de American Joint Committee on Cancer (AJCC8) voor het stadiëren van cutane plaveiselcelcarcinomen van alle locaties (inclusief peri-oculaire tumoren, het lippenrood en de ‘vermillion border’).

Referenties

- American College of Surgeons. AJCC 8th Edition Updates and Corrections: <https://www.facs.org/Quality-Programs/Cancer/AJCC/cancer-staging/updates-corrections>. Bekeken op 8 oktober 2021.
- Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2016.
- Breuninger H, Brantsch K, Eigentler T, Hafner HM. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(8):579-86.
- Conde-Ferreiros A, Corchete LA, Puebla-Tornero L, Corchado-Cobos R, Garcia-Sancha N, Roman-Curto C et al. Definition of prognostic subgroups in the T3 stage of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Tentative T3 stage subclassification. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020.
- Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang WT, Gelfand JM, Whalen FM, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol* 2013;149(4):402-10.
- Karia PS, Morgan FC, Califano JA, Schmultz CD. Comparison of Tumor Classifications for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA Dermatol.* 2018;154(2):175-81.
- Roscher I, Falk RS, Vos L, et al. Validating 4 Staging Systems for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Using Population-Based Data: A Nested Case-Control Study. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):428-434.
- Venables ZC, Tokez S, Hollestein LM, Mooyaart AL, van den Bos RR, Rous B, et al. Validation of four cutaneous squamous cell carcinoma staging systems using nationwide data. *The British journal of dermatology.* 2022;186(5):835-42.
- Yasuyoshi Sato, Shunji Takahashi, Takashi Toshiyasu, Hideki Tsuji, Nobuhiro Hanai, Akihiro Homma, Squamous cell carcinoma of the eyelid, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 54, Issue 1, January 2024, Pages 4–12, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyad127>

Risicoclassificatie

Uitgangsvraag

Welke risicofactoren kunnen gebruikt worden om hoog-risico patiënten te identificeren?

Inleiding

Het primair cutane plaveiselcelcarcinoom (cPCC) is een van de meest voorkomende kankers wereldwijd en is meestal te genezen. Toch heeft een deel van de patiënten met cPCC een slechte prognose gekenmerkt door een lokaal recidief, metastasering en/of ziektespecifieke sterfte. Het identificeren van deze hoog-risico patiënten blijft een uitdaging. Zo bestaan voor het stadiëren van cPCC's verschillende classificatiesystemen: de TNM-classificatie van het American Joint Committee on Cancer (AJCC), de systemen van de Union for International Cancer Control (UICC) en van het Brigham and Woman's hospital (BWH) en de clinical practice guideline van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (zie ook module 'Stadiëring'). Deze indelingen vertonen soms gelijkenissen, maar kunnen ook van elkaar verschillen wat betreft gebruikte criteria en daaruit afgeleide stadia.

In de laatste (modulaire) update van deze richtlijn heeft de werkgroep onderbouwd gekozen voor het gebruik van de 8e editie van het AJCC, maar werden aanvullende criteria gebruikt voor een risicostratificatie met als gevolg dat modules niet altijd op elkaar aansloten. Ook in de recente Britse richtlijn voor cutane plaveiselcelcarcinomen is ervoor gekozen de 8^e editie van het AJCC met enkele (histopathologische) factoren aan te vullen.

Onderbouwing

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd. Voor dit onderzoek is de volgende PICO opgesteld:

P: patiënten met cutaan plaveiselcelcarcinoom

O: recidief, (nodale) metastase en ziektespecifieke mortaliteit

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair (cruciaal):

- Recidief van ziekte
- (Nodale) metastase

Secundair (belangrijk):

- Ziektespecifieke mortaliteit

Zoeken en selecteren

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline vanaf oktober 2016 tot en met 17 november 2022. De zoekstrategie is toegevoegd in bijlage 3. Studies werden geïnccludeerd wanneer deze overeenkwamen met de elementen van de PICO en aan de volgende in- en exclusiecriteria voldeden:

Inclusiecriteria

- Nationale data
- Multivariabele regressie analyse verricht
- Afkapwaarde >100 geïnccludeerde patiënten

Exclusiecriteria

- Narrative review

De zoekactie leverde 991 resultaten op. Er werden in totaal 35 studies geïnccludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full-text screening 34 studies geëxcludeerd en werd de studie van Tokez et al. (2022) geïnccludeerd. In de overwegingen zijn twee ondersteunende artikelen beschreven van Rentroia-Pacheco et al. (2023) en Zakhem et al. (2023), omdat deze door de werkgroep als onmisbaar werden beschouwd in het vormen van de aanbevelingen.

Resultaten

De zoekactie identificeerde de studie van Tokez et al. (2022) waarin prognostische risicofactoren voor metastatische cPCC's werden geanalyseerd en gerepliceerd op basis van data uit Nederlandse en Engelse landelijke kankerregisters waaruit nested case-control (NCC) cohorten werden gevormd (verhouding 1:1). De verschillende variabelen werden geëxtraheerd uit pathologierapporten van de National Disease Registration Service in Engeland. In Nederland zijn histopathologische coupes van het Nederlandse Pathologie Register herzien door een dermatopatholoog. Het model werd ontwikkeld op basis van een Engelse dataset met behulp van achterwaartse logistische regressie analyse. De replicatie werd uitgevoerd met behulp van de Nederlandse dataset.

Naast tumordiameter en tumordikte waren de volgende variabelen significante risicofactoren voor gemetastaseerd cutaan plaveiselcelcarcinoom in de Engelse dataset (n = 1774): slechte differentiatie (odds ratio [OR], 4,56; 95% BI, 2,99-6,94), invasie in (OR, 1,69; 95% BI, 1,05-2,71)/voorbij (OR, 4,43; 95% BI, 1,98-9,90) de subcutis, mannelijk geslacht (OR, 2,59; 95% BI, 1,70-3,96), perineurale/lymfovasculaire invasie (OR, 2,12; 95% CI, 1,21-3,71) en lokalisatie in het gelaat (OR, 1,57; 95% CI, 1,02-2,41). Tumordiameter en tumordikte vertoonden significante non-lineaire relaties met metastase. Vergelijkbare odds ratio's werden waargenomen in de Nederlandse dataset (n = 434 cPCC's).

De studie over de ontwikkeling van een predictiemodel van Rentroia-Pacheco (2023) viel buiten de inclusietermijn voor deze module en is daarom niet geïnccludeerd in de literatuuranalyse. Gezien de werkgroep van mening is dat deze studie, die gebaseerd is op nationale data, van belang is ter ondersteuning van de onderbouwing, wordt de studie hieronder nader toegelicht en is er een risk of bias beoordeling gedaan.

Rentroia-Pacheco et al. (2023) voerden een studie uit naar de ontwikkeling van een klinisch-pathologisch predictiemodel naar de kans op metastase in patiënten met cPCC. Deze studie maakte gebruik van dezelfde cohorten als Tokez et al. (2022).

Nationale cohorten uit Nederland en Engeland werden gebruikt om nested case-control (NCC) cohorten te vormen door pathologierecords van primaire cPCC's te identificeren waar metastasering had opgetreden en deze te matchen met primaire cPCC's van controles zonder metastasering (verhouding 1:1). Het model is ontwikkeld op basis van het Nederlandse cohort (ontwikkelingscohort, n=390) met behulp van een cox-regressiemodel met achterwaartse selectie en werd gevalideerd met het Engelse cohort (validatiecohort, n=696). De prestaties van het model werden beoordeeld met behulp van gewogen versies van de C-index, kalibratiestatistieken en analyse van de beslissingscurve, en vergeleken met de Brigham en Women's Hospital (BWH) en de American Joint Committee on Cancer (AJCC) stadiëringssystemen.

Acht van de elf klinisch-pathologische variabelen werden geselecteerd als significant bijdragend aan de predictie van metastasen. De drie variabelen die geen toegevoegde waarde in het model hadden op het voorspellen van metastasen waren: immuunsuppressie op basis van orgaantransplantatie of hematologische maligniteit, desmoplastisch of acantholytisch subtype en breslow dikte. Het model toonde een goed onderscheidend vermogen met een gecorrigeerde C-index van 0,80 (95% BI 0,75-0,85) in het ontwikkelingscohort en een C-index van 0,84 (95% CI 0,81-0,87) in het validatie cohort. Modelvoorspellingen waren goed gekalibreerd: de kalibratiehelling was 0,98 (95%CI 0,74-1,21) in het validatiecohort. De beslissingscurve-analyse toonde een verbeterd netto voordeel voor klinisch relevante drempelwaarden aan in vergelijking met de huidige stadiëringssystemen. Het model is beschikbaar als online rekentool via <https://emc-dermatology.shinyapps.io/csc-cc-abs-met-risk/>

Dit model geeft een één-, drie-, en vijfjaars risico-inschatting op metastasen op basis van de clinico-pathologische kenmerken van de primaire tumor.

Dit gevalideerde predictiemodel berekent gepersonaliseerde metastatische risico scores voor patiënten met cPCC met behulp van veelal beschikbare histologische en patiëntspecifieke risicofactoren (leeftijd, geslacht, aantal primaire cPCC's, locatie van de tumor, tumor diameter, mate van weefselinvasie, differentiatiegraad en perineurale/lymfovasculaire invasie).

De systematic review met meta-analyse van Zakhem et al. (2023) viel buiten de inclusiecriteria voor deze module en is daarom niet geïnccludeerd in de literatuuranalyse. Deze studie keek naast het risico op metastasen, ook naar het recidief-risico en ziektespecifieke mortaliteit. Gezien de werkgroep van mening is dat deze review van belang is ter ondersteuning van de onderbouwing, wordt de studie hieronder nader toegelicht en is er een risk of bias beoordeling gedaan. Positieve effecten van behandelingen op de prognose uit deze studie (met betrekking tot bijvoorbeeld Mohs Micrografische Chirurgie) vallen buiten de scope van deze onderzoeksvraag en zijn daarom niet besproken.

Zakhem et al. (2023) verrichte een systematic review met meta-analyse gericht op het identificeren van patiënt specifieke risicofactoren en tumorkenmerken die geassocieerd zijn met een slechte prognose bij patiënten met een primair cutaan plaveiselcelcarcinoom.

Er werd een systematische zoekactie verricht in PubMed-, Embase en SCOPUS -databases t/m 8 februari 2022. Twee auteurs screenden onafhankelijk van elkaar de geïdentificeerde artikelen en includeerden artikelen met originele onderzoeken met een steekproefomvang van 10 patiënten of meer en die risicofactoren en/of behandelingsmodaliteiten beoordeelden die geassocieerd zijn met slechte resultaten bij patiënten met primair cutaan plaveiselcelcarcinoom. Data extractie werd uitgevoerd door één auteur en werd gedaan volgens internationale richtlijnen. De zoektermen, onderzoeksdoelstellingen en protocolmethoden werden gedefinieerd voordat de studie begon. In totaal werden 310 studies geïnccludeerd voor de full-text beoordeling. Vanwege de heterogeniteit van de geïnccludeerde onderzoeken werd een random-effects-model gebruikt. Gegevensanalyses werden uitgevoerd van 25 mei tot 15 september 2022.

De studie includeerde uiteindelijk 129 studies met in totaal 137.449 patiënten met primair cutaan plaveiselcelcarcinoom en 126.553 tumoren werden geïnccludeerd in de meta-analyse. Verschillende patiënt specifieke risicofactoren en tumorkarakteristieken werden in verband gebracht met lokaal recidief, nodale metastasen, metastasen op afstand, ziektespecifieke sterfte en sterfte door andere oorzaken. Van alle factoren die door meer dan 1 studie werden gerapporteerd, waren de hoogste risico's voor lokaal recidief en ziektespecifieke sterfte geassocieerd met tumorinvasie voorbij de subcutis (risicoratio, 9,1 [95% BI, 2,8-29,2] en 10,4 [95% BI, 3,0-36,3], respectievelijk) en het hoogste risico op metastase was geassocieerd met perineurale invasie (risicoratio, 5,0; 95% BI, 2,3-11,1).

Risk of bias

Hieronder staan kort de uitkomsten van de risk of bias beschreven.

Tokez et al. (2022) is een studie van redelijk goede kwaliteit. De risk of bias is beoordeeld middels de Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool (PROBAST). Er werd gebruik gemaakt van een representatieve onderzoekspopulatie, een brede set aan factoren en het model werd gerepliceerd in cohort van een geografisch gelijk land. Een limitatie van deze studie was dat er retrospectieve data werd gebruikt en de coupes niet opnieuw konden worden beoordeeld.

Rentroia-Pacheco et al. (2023) is een studie van goede kwaliteit. De risk of bias is beoordeeld middels de PROBAST. Er werd gebruik gemaakt van een representatieve onderzoekspopulatie, een brede set aan factoren en het model werd gevalideerd in een cohort van een geografisch gelijk land. Het model kon alleen worden gevalideerd voor de predictie op 1 en 3 jaar, omdat het Engelse validatiecohort een te korte follow-up had om een betrouwbare uitspraak te doen over het predictie vermogen van het model op 5 jaar. De werkgroep is echter van mening dat het predictie vermogen op 5 jaar voldoende betrouwbaar is, omdat het niet aannemelijk is dat deze afwijkt gezien het gevalideerde predictie vermogen op 1 en 3 jaar

Zakhem et al. (2023) is een systematic review met meta-analyse van lage kwaliteit. De risk of

bias is beoordeeld middels de AMSTAR criteria. De geïnccludeerde studies zijn heterogeen, en zijn vaak statistisch underpowered of onvoldoende beschreven. Daarbij zijn de geïnccludeerde studies onvoldoende beoordeeld op geschiktheid om mee te nemen in een meta-analyse met als doel om risicofactoren te identificeren.

Conclusie

Niet van toepassing.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

De bewijskracht kon niet worden beoordeeld, omdat de studie van Tokez et al. (2022) een studie betreft naar een model met prognostische risicofactoren. De GRADE-methodiek is niet geschikt om studies van deze aard te beoordelen. De studie van Tokez et al. (2022) is gebaseerd op nationale data, wat als een hoog niveau van bewijs kan worden beschouwd. De risk of bias is beoordeeld middels PROBAST. Deze tool is speciaal ontwikkeld voor de uitgebreide beoordeling van studies naar diagnostisch en prognostische risicofactoridentificatie en predictiemodellen. De aanwezige literatuur en de studie over de ontwikkeling van een predictiemodel van Rentroia-Pacheco et al. (2023) en de systematische review van Zakhem et al. (2023) geven voldoende houvast om tot een goed advies te komen. Om deze laatst genoemde studies op een gelijkwaardige manier mee te laten wegen als de geïnccludeerde studies, is ervoor gekozen om deze ook te beoordelen op risk of bias, zie hiervoor 'Resultaten'.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Niet van toepassing.

Professioneel perspectief

Risicoclassificatie

Om de prognose van een cPCC te beoordelen, kan worden gekeken naar het risico op lokaal recidief, het risico op metastasering en de ziekte-gerelateerde sterfte. De twee studies van hoge kwaliteit hebben alleen metastasering als uitkomstmaat. De systematische review van Zakhem, die wordt beschouwd als een studie met een lage kwaliteit, includeert ook recidief cPCCs en ziektespecifieke sterfte als uitkomstmaat. Aangezien de histopathologische kenmerken uit de studie van Tokez et al. (2022) ook werden gevonden in de systematische review van Zakhem et al. (2023), heeft de werkgroep besloten deze ook te beschouwen als risicofactoren voor lokaal recidief.

Op basis van de geïnccludeerde studies zijn daarom naast de AJCC criteria, de volgende histopathologische kenmerken geassocieerd met een slechte uitkomst: slecht of ongedifferentieerd cPCCs, lymfangioinvasie en dermale perineurale invasie van elke zenuwdiameter aanwezig buiten de contour van de tumor. Sarcomatoïde en spoelcellige cPCCs zijn niet apart opgenomen. Deze subtypes beschouwt de werkgroep als 'slecht gedifferentieerd' en daarom vallen zij dan ook onder deze categorie.

Naast de histopathologische risicofactoren beschouwt de werkgroep, overeenkomstig de Britse richtlijn (Keohane 2020), recidief cPCC's als hoog-risico tumoren.

De werkgroep heeft verder besloten alleen tumorkenmerken mee te nemen in de risicoclassificatie, omdat patiënt kenmerken, zoals mannelijk geslacht een te grote groep patiënten als hoog risico zouden classificeren en deze patiëntkenmerken ook niet goed te verdelen zijn over de verschillende risicogroepen. Om deze kenmerken wel te betrekken in een nauwkeurigere risicoschatting kan gebruik gemaakt worden gemaakt van het absolute risicopredictiemodel van Rentroia-Pacheco et al. (2023)

In de tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid' is zichtbaar hoe deze additionele risicofactoren naast de AJCC de risicoclassificatie van het plaveiselcelcarcinoom bepalen.

Overige risicofactoren

In de meta-analyse van Zakhem et al. (2023), wordt desmoplasie ook als risicofactor genoemd, deze risicofactor is echter niet gevalideerd in populaties buiten de onderzoeksgroep uit Tübingen. Daarnaast is er geen WHO gebaseerde definitie van desmoplasie en is de prevalentie van desmoplasie zeldzaam. De werkgroep heeft hierop besloten desmoplasie niet mee te nemen als risicofactor in deze richtlijn. Ook een aantal andere risicofactoren die Zakhem et al. (2023) beschrijft zoals HIV+, hoge PD-L1 expressie, tumor budding en EGFR expressie zijn niet bruikbaar voor de praktijk. Een groot deel van de geïnccludeerde studies was namelijk van lage tot zeer lage kwaliteit en daardoor kunnen er geen betrouwbare conclusies getrokken worden. Zoals de auteurs van deze studie zelf al aangeven, kunnen de parameters die zij presenteren wel richting geven voor toekomstig onderzoek.

Gezien de belangrijke rol van het immuunsysteem in tumorsurveillance, is er veel aandacht voor een eventueel verhoogd risico op het ontwikkelen van (huid)maligniteiten tijdens het chronisch gebruik van systemische immunosuppressiva en DMDs. Zo hebben deze patiënten een verhoogd risico op het ontwikkelen van een of meerdere cPCC's. In het gevalideerde predictiemodel van Rentroia-Pacheco et al. (2023), was immunosuppressie geen onafhankelijke risicofactor in de multivariabe regressie analyse. Hoogstwaarschijnlijk is dit te verklaren doordat deze patiënten al op de juiste manier worden geclassificeerd door het toevoegen van onder andere de parameter 'aantal eerdere tumoren' en mogelijk andere agressieve tumorkenmerken. Daarom heeft de werkgroep besloten de parameter immunosuppressie niet als aparte factor mee te nemen bij het indelen van de risicogroepen zoals gepresenteerd in tabel 1 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'.

Predictiemodel

Het gevalideerde predictiemodel voor metastasen bij cPCC, gepresenteerd door Rentroia-Pacheco et al. (2023), kan klinici in staat stellen om patiënten een nauwkeurigere inschatting te geven van hun risico op metastasering en daarop gepersonaliseerde zorg bieden. Het model omvat de volgende factoren: leeftijd, geslacht, aantal primaire cPCC's, locatie van de tumor (gelaat inclusief oren, scalp en hals en romp met extremiteiten), tumor diameter (als continue variabele), mate van weefselinvasie (dermis, subcutane vet of voorbij het subcutane vet), differentiatiegraad (slecht en ongedifferentieerd versus goed tot matig gedifferentieerd) en perineurale/lymfovasculaire invasie. Gezien de recente publicatie van het predictiemodel is het nog niet mogelijk bepaalde afkapwaarden aan te bevelen. Deze risicoclassificatie zou kunnen helpen in het samen beslissen rondom de behandeling en follow-up van een patiënt met een cPCC. Bij een zeer laag risico op metastasering (minder dan 1%) kan bijvoorbeeld overwogen worden de follow-up achterwege te laten en bij een opvallend hoog risico kan overwogen worden de risicoclassificatie te verhogen.

Conclusie van de werkgroep

Voor het classificeren van patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom in risicogroepen dient het stadiëringssysteem van de AJCC (8^e editie) tenminste aangevuld te worden met de volgende parameters: lymfovavasculaire invasie, slecht gedifferentieerd of ongedifferentieerd histopathologisch subtype³ en perineurale invasie van alle zenuwdiameters. Hiernaast meent de werkgroep dat het hebben van een recidief tumor tot de classificatie hoog-risico patiënt leidt. De tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid' geeft een overzicht van de indeling van deze risicogroepen.

Tabel 1: Risicogroepen¹ cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid

Risicogroepen Tumorkarakteristieken ²	Laag risico	Intermediair risico	Hoog risico
	T1 ³	T2 ³ of T1 ³ én minstens één van onderstaande factoren: <ul style="list-style-type: none"> • Histologie toont slecht gedifferentieerde⁴ of ongedifferentieerde tumor • Lymfangio-invasie • Dermale perineurale invasie van elke zenuwdiameter aanwezig buiten de contour van de tumor. 	Vanaf T3 ³ of Recidief of T2 ³ én minstens één van onderstaande factoren: <ul style="list-style-type: none"> • Histologie toont slecht gedifferentieerde⁴ of ongedifferentieerde tumor • Lymfangio-invasie • Dermale perineurale invasie van elke zenuwdiameter aanwezig buiten de contour van de tumor.
Vrije histologische marge	≥1mm ⁵	≥ 2mm ⁵	≥ 2mm ⁵
MDO	Indien chirurgische radicaliteit (alsnog) niet haalbaar is→ Lokaal MDO	Indien chirurgische radicaliteit (alsnog) niet haalbaar is→ Lokaal MDO	Referentiecentrum Overweeg dit ook bij T1 ³ - en T2 ³ tumoren wanneer het bereiken van chirurgische radicaliteit een significante impact heeft op de functie of cosmetiek van de specifieke locatie. ⁶
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Verricht een post-operatieve controle binnen 3 maanden • 1 keer per 6-12 maanden gedurende de eerste twee jaar 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 keer per 3-4 maanden gedurende de eerste twee jaar • 1 keer in het derde jaar 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 keer per 3-4 maanden gedurende de eerste twee jaar • 1 keer per jaar gedurende het derde, vierde en vijfde jaar.

¹De risicogroepen hebben betrekking op het risico op een slechte ziekte uitkomst (lokaal recidief, (lymfeklier)metastasen, ziekte-gerelateerde sterfte)

²Op basis van de initiële histologie wordt het risico bepaald en opnieuw geëvalueerd na (re-)excisie.

³T1: tumor diameter ≤2 cm, T2: tumor diameter >2 cm en ≤4 cm, T3: tumor diameter >4 cm / minimale boterosie / perineurale invasie (in zenuwen >0.1 mm, of diepe zenuwen (> dermis))/ diepe invasie

⁴Hieronder vallen ook sarcomatoïd en spoelcellig cPCC, deze zijn per definitie slecht gedifferentieerd.

⁵Deze marge is niet van toepassing indien gebruik wordt gemaakt van micrografisch gecontroleerde chirurgie.

⁶Gezien de beschikbaarheid van een uitgebreid behandelarsenaal waaronder o.a. immunotherapie en behandelingen in studieverband.

Aanbevelingen

- Gebruik voor de risicoclassificatie van patiënten met een primair cPCC het stadiëringssysteem van de AJCC (8^e editie) aangevuld met onderstaande aanvullende histologische parameters:
 - Lymfovasculaire invasie
 - Slecht gedifferentieerd of ongedifferentieerd
 - Dermale perineurale invasie van elke zenuwdiameter aanwezig buiten de contour van de tumor

Zie tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid' en de bijbehorende tekst voor nadere toelichting.
- Verhoog bij aanwezigheid van een van bovengenoemde aanvullende parameters de risicoklasse (laag wordt intermediair, intermediair wordt hoog).
- Verhoog een recidief cPCC direct naar de hoogste risicoklasse
- Overweeg voor een meer nauwkeurige inschatting van metastaseringsrisico het absolute risicopredictiemodel te gebruiken. Zie 'Professioneel perspectief' voor nadere toelichting.

Referenties

- Tokez, S., Venables, Z. C., Hollestein, L. M., Qi, H., Bramer, E. M., Rentroia-Pacheco, B., van den Bos, R. R., Rous, B., Leigh, I. M., Nijsten, T., Mooyaart, A. L., & Wakkee, M. (2022). Risk factors for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: Refinement and replication based on 2 nationwide nested case-control studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 87(1), 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.02.056>
- Zakhem GA, Pulavarty AN, Carucci J, Stevenson ML. Association of Patient Risk Factors, Tumor Characteristics, and Treatment Modality With Poor Outcomes in Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2023;159(2):160–171. doi:10.1001/jamadermatol.2022.5508
- Rentroia-Pacheco, B., Tokez, S., Bramer, E. M., Venables, Z. C., van de Werken, H. J. G., Bellomo, D., van Klaveren, D., Mooyaart, A. L., Hollestein, L. M. & Wakkee, M., Personalised decision making to predict absolute metastatic risk in cutaneous squamous cell carcinoma: development and validation of a clinico-pathological model, Sept 2023, In: *EClinicalMedicine*. 63, 102150.

Diagnostiek – Anamnese en lichamelijk onderzoek (2018)

Anamnese

Standaardvragen zijn locatie en groeisnelheid van de afwijking. Pijn kan een aanvullend gegeven zijn, niet zelden is een plaveiselcarcinoom pijnlijk en kan zich hierdoor onderscheiden van premaligne afwijkingen. Een anamnestiche inventarisatie van de risicofactoren (zie module 'Epidemiologie en risicofactoren') moet worden verricht.

Lichamelijk onderzoek

Het benoemen van locatie, rangschikking en efflorescentie behoort tot het standaard dermatologisch onderzoek. Vanwege het belang als prognostische factoren moeten de locatie en de grootte (inclusief induratie) van de afwijking genoteerd worden.

Bij palpatie moet tevens gelet worden op de verhouding tot de onderlaag om te beoordelen of sprake kan zijn van groei in de dieper gelegen structuren, zoals spier en bot.

Bij een afwijking die klinisch verdacht is voor een plaveiselcelcarcinoom (zie ook onder 'Klinisch beeld'), is onderzoek van de regionale lymfeklierstations vereist. Inspectie van de gehele huid is aangewezen en aandacht moet worden besteed aan andere huidafwijkingen passend bij zonlichtschade en huidtype. Bij klinische verdenking dient histologisch onderzoek te worden verricht, middels een biopt of excisie. Een shave excisie of curettage lijkt niet geïndiceerd, omdat hierop geen adequaat histologisch onderzoek kan plaatsvinden. Een biopsie moet voldoende diep (minimaal subcutaan) zijn, omdat een shave biopsie geen beoordeling toelaat van de diepte van de invasieve ingroei noch van perineurale of angio-invasieve groei. Voor biopsieën met stans is meestal lokale anesthesie nodig.

Aanbevelingen

- Bij klinische verdenking op een plaveiselcelcarcinoom dient histologisch onderzoek te worden verricht, middels een biopt of excisie van adequate diepte.

Diagnostiek – Pathologie

Uitgangsvraag

Welke informatie dienen clinicus en patholoog in hun verslag met elkaar uit te wisselen?

Inleiding

De clinicus vermeldt de locatie van de afwijking, de diameter van de afwijking, T4 kenmerken en bij het biopt de klinische differentiaal diagnose. De patholoog zal kenmerken in het verslag verwerken om een juiste risico-inschatting te maken van de prognose van de tumor, waarop de eventuele verdere behandeling en follow-up kan worden vastgesteld. Hiervoor worden de AJCC 8^e editie en de eerder beschreven risicotabel in de module 'Risicoclassificatie' gebruikt. De histopathologische kenmerken die belangrijk zijn voor de AJCC 8^e editie zijn: invasiediepte gemeten vanaf de aangrenzende niet aangedane huid tot aan de tumorbodemp, aanwezigheid van doorgroei voorbij het subcutane vetweefsel, perineurale groei in een zenuw van meer dan 0,1 mm diameter of voorbij de dermis gelegen en intraneurale groei. Verder dient de minimale marge richting de zijsnijrand en de bodemp vermeld te worden. De risicotabel implementeert nog additionele factoren te weten: differentiegraad, perineurale groei in de dermis in een zenuw met een diameter $\leq 0,1$ mm en lymfangio-invasie.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor de onderbouwing van de keuze van de pathologiekenmerken die zijn meegenomen in de risicotabel wordt verwezen naar de module 'Risicoclassificatie'. Voor algemene bewerking van weefsel is een algemene search gedaan. Er zijn geen recente ontwikkelingen geweest in de weefselbewerking en hier zijn grotendeels de teksten van de vorige richtlijn meegenomen. Er zijn wel een nieuwe WHO skin tumors uitgekomen, deze doet vooral een andere uitspraak over het 'keratoacanthoom', dat zal hier verder worden toegelicht.

Resultaten

Niet van toepassing.

Conclusie

Niet van toepassing.

Overwegingen

Professioneel perspectief

Keratoacanthoom

In de vorige WHO skin tumors werd dit beschouwd als een 'goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom'. De nieuwe WHO erkent keratoacanthoom weer als een entiteit met een goedaardig beloop. Additionele kleuringen kunnen worden gedaan (p53, p16 en ki67) om te helpen bij onderscheid met een plaveiselcelcarcinoom (meestal folliculair type). Echter is hierbij clinicopathologisch correlaat altijd essentieel (Carr, 2023). Bij een zekere diagnose van een keratoacanthoom is derhalve geen oncologische follow-up nodig. Bij twijfel dient een dergelijke laesie beschouwt te worden als goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom.

Weefselbewerking

De werkgroep is van mening dat de randen van het excisiepreparaat voorafgaand aan de bewerking geïinkt moeten worden, zodat zij histologisch als zodanig herkenbaar zijn. Het is de keuze aan het pathologielaboratorium of bij een gemarkeerde excisie met twee kleuren wordt geïinkt of wordt gekozen voor het maken van een kerf ter oriëntatie.

Huidexcisies worden in toto gefixeerd en na fixatie wordt het chirurgisch resectievlak geïinkt. De excisie kan zo nodig direct door de operateur worden geïinkt voordat het materiaal aan de afdeling pathologie wordt aangeboden. Bij een gemarkeerd preparaat wordt het preparaat aan een van de lange zijden oppervlakkig gekerfd of middels verschillende kleuren geïinkt, voor oriëntatie. De huidpunten worden dan afzonderlijk ingesloten. De verdere bewerking moet zo

plaatsvinden dat de beoordeling van de resectieranden adequaat moet kunnen geschieden.

Naast de conventionele methode, waarbij er enkele transversale doorsneden worden gemaakt, zijn er verschillende alternatieve manieren om het weefsel te bewerken waarbij de volledige snijrand in kaart gebracht wordt, ook wel 'slow-Mohs' of Breuninger techniek genoemd. Voor verdere beschrijving van deze techniek verwijzen we naar module 'Micrografische gecontroleerde chirurgie'.

Pathologieverslag

Het verslag van de patholoog dient de clinicus de informatie te verschaffen die benodigd is voor een juiste stadiëring en daarmee keuze van het verdere beleid. Het wordt afgeraden om routinematig op basis van het pathologisch onderzoek een beleid aan te bevelen in de conclusie.

In het geval van een biopt dient het verslag een conclusietekst te bevatten waarin, in geval van plaveiselcelcarcinoom, bij voorkeur de volgende gegevens worden vermeld:

- Aard van de ingreep (huidbiopt)
- Anatomische lokalisatie (indien vermeld door aanvrager)
- Diagnose
- Qua tumorkarakteristieken:
 - Differentiatiegraad
 - Invasiediepte (bij biopt is niet altijd normaal epitheel aan de rand aanwezig, geef dan de tumordikte)
 - Indien er sprake is van doorgroei voorbij het subcutane vet moet dit apart worden vermeld (dit is eigenlijk bijna nooit goed te beoordelen op een biopt)
 - Perineurale en/of intraneurale groei. Indien aanwezig, de locatie van de zenuw, de diameter van de zenuw.
 - Angio-invasie

In het geval van een excisie dient het verslag een conclusietekst te bevatten met dezelfde factoren en daarnaast de radicaliteit en de krapste marge richting de zijsnijrand en de bodem. De PALGA-protocolmodule kan hiervoor goed gebruikt worden.

Optioneel:

- Vermeld de aan-/afwezigheid en de mate van dysplasie (M. Bowen/actinische keratose) in de resectieranden.
- Invasie in dermis of in de subcutis. Dit is nodig voor het invullen van het predictiemodel EMC cSCC absolute risk model (<https://emc-dermatology.shinyapps.io/csc-cc-abs-met-risk/>). Dit wordt nog niet standaard gebruikt in de klinische praktijk en kan eventueel ingezet worden bij hoog-risico patiënten voor shared decision making. Derhalve niet nodig om dit standaard te vermelden bij alle patiënten. Dit kan ook op navraag worden bepaald.

Aanbevelingen

- Kleur en beschrijf de randen van het excisiepreparaat voorafgaand aan de bewerking. Voor oriëntatie kan eventueel met meerdere kleuren worden gewerkt.
- Vermeld in de conclusie van een pathologierapport: de aard van de ingreep, anatomische locatie, diagnose, differentiatiegraad, invasiediepte, doorgroei voorbij het subcutane vet, perineurale groei (indien aanwezig de locatie van de zenuw en diameter) en angio-invasie.
- Vermeld bij een excisie tevens de radicaliteit en de krapste marge richting de zijsnijrand en de bodem.

Referenties

- Abide JM, Nahai F, Bennett RG. The meaning of surgical margins. *Plast Reconstr Surg* 1984 Mar;73(3):492-7. doi: 10.1097/00006534-198403000-00030.
- Banks ER, Cooper PH. Adenosquamous carcinoma of the skin: a report of 10 cases. *J Cutan Pathol* 1991;18(4):227-34. doi: 10.1111/j.1600-0560.1991.tb01228.x.

- Holzschuh J, Breuninger H. A histological technique for processing excised skin tumors for continuous tumor margin control. *Pathologie* 1996;17;127-9. doi: 10.1007/s002920050144.
- Lee C.B. van, B.M. Roorda, M. Wakkee, Q. Voorham, A.L. Mooyaart, H.C. de Vijlder, T. Nijsten, R.R. van den Bos Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2019 Aug;181(2):338-343. doi: 10.1111/bjd.17188.
- Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:288-94. doi: 10.1016/0190-9622(90)70212-z.
- Telfer NR. Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma: practical considerations. *Br J Dermatol* 2000;142:631-3. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03519.x>
- Turner RJ, Leonard N, Malcolm AJ, Lawrence CM, Dahl MGC. A retrospective study of outcome of Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma using formalin fixed sections. *Br J Dermatol* 2000;142:752-7. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03422.x.
- Fu JM, McCalmont T, Yu SS. *Arch Dermatol* . 2009 Oct;145(10):1152-8.doi: 10.1001/archdermatol.2009.218.
- Primary cutaneous adenosquamous carcinoma: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* . 2001 Nov;28(10):542-5. doi: 10.1034/j.1600-0560.2001.281009.x.
- Carr RA, Mesiano D, Heffron C, Radonic T, Wiggins J, Tso S, Agrawal R, Cheung E, Slater DN, Nichols L, Craig P. Aberrant p16, p53 and Ki-67 immunohistochemistry staining patterns can distinguish solitary keratoacanthoma from cutaneous squamous cell carcinoma. *Pathology*. 2023 Oct;55(6):772-784. doi: 10.1016/j.pathol.2023.07.001.

Diagnostiek naar invasieve groei in omliggende structuren

Uitgangsvraag

Wat zijn indicaties voor lokaal aanvullende beeldvorming?

Inleiding

Het cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) kan doorgroeien in diepere lagen van de huid, naar de onderliggende weke delen en botten. Een optimale lokale stadiëring bij patiënten die klinisch verdacht worden van invasieve groei in omliggende structuren (zoals fixatie van de massa aan onderliggende weefsels, orbitale invasie en perineurale groei) is belangrijk om tot een passend behandelvoorstel te komen, en indien er een chirurgische resectie gedaan wordt om het verkrijgen van tumor-negatieve snijranden te bevorderen. Om een keuze te maken welk type beeldvorming gebruikt moet worden om tumor invasie te onderzoeken hangt sterk af van de bevindingen bij klinisch onderzoek en de locatie van de primaire tumor.

Deze module heeft als doel om meer inzicht te geven in de indicaties voor lokaal aanvullende beeldvorming ter beoordeling van invasieve groei in omliggende structuren en geeft een handreiking in de afwegingen die hierin gemaakt worden.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van enkele losse ondersteunende artikelen.

Resultaten

Niet van toepassing

Conclusie

Niet van toepassing.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Er is geen bewijs van niveau om aanbevelingen te doen naar de waarde van diagnostiek naar invasieve groei in omliggende structuren van het plaveiselcelcarcinoom van de huid. Voor deze uitgangsvraag is geen update van de literatuur uitgevoerd.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Bij een onjuiste diagnose van bijvoorbeeld botinvasie of perineurale groei kan onder- of overbehandeling plaatsvinden. Bij een fout-positieve bevinding wordt onterecht een uitgebreidere resectie verricht wat kan leiden tot een (uitgebreidere) reconstructie. Een fout-negatieve bevinding kan leiden tot een tumor-positieve resectierand, waardoor adjuvante behandeling (heroperatie en/of radiotherapie) nodig is. Dit kan extra morbiditeit geven en ook de prognose negatief beïnvloeden.

Professioneel perspectief

Bij de meerderheid van de patiënten met een beperkt plaveiselcelcarcinoom van de huid (laag risico) kan een behandeling worden ingezet zonder het inzetten van aanvullende beeldvorming. Voor de stadiëring van hoog-risico cutaan plaveiselcelcarcinoom kan aanvullende diagnostiek nodig zijn. In die gevallen zal de lokale omvang van de tumor worden beoordeeld en klinische betrokkenheid van onderliggende structuren (zoals orbitale invasie of perineurale invasie) aangetoond of uitgesloten worden. Dergelijke aanvullende diagnostiek vindt meestal plaats in een multidisciplinair diagnose en behandeltraject waarbij ervaring is met de juiste beeldvormende modaliteit. In overige gevallen wordt aanbevolen om het gebruik van beeldvormingsmodaliteiten

af te stemmen met een radioloog. Bij voorkeur wordt een radioloog geconsulteerd die werkzaam is in een centrum waar ook de behandeling kan plaatsvinden. Bij hoog-risicotumoren in het hoofd-hals gebied dient verwezen te worden naar een hoofd-hals oncologisch centrum.

Stadiëring bij invasieve groei in omliggende structuren reikend tot in de verschillende huidlagen of onderliggende structuren kan plaatsvinden op basis van de verschillende stappen in het diagnostisch proces. De anamnese, het lichamelijk onderzoek en het pathologisch onderzoek zijn van belang om te bepalen of aanvullende beeldvorming geïndiceerd is om invasieve groei in omliggende structuren in kaart te kunnen brengen.

Bij de anamnese is de voorgeschiedenis van de individuele patiënt van belang (o.a. aanwijzingen voor een lokaal recidief of het gebruik van immunosuppressieve medicatie). Daarnaast bepaalt de grootte en de locatie van de tumor, welke onderliggende structuren eventueel betrokken kunnen zijn. Bij het lichamelijk onderzoek moet bepaald worden of de tumor gefixeerd is aan de onderliggende weefsels en of er motorische of sensibele zenuw uitval is die kan duiden op perineurale uitbreiding.

Computed tomography (CT)

Een CT-scan is een snel en relatief goedkoop inzetbare beeldvormingstechniek die kan worden ingezet als aanvullende diagnostische test voor het beoordelen van invasieve groei in omliggende structuren. Een CT-scan is met name geschikt voor het aantonen/uitsluiten van botinvasie. Hierbij is strikt genomen geen contrastmiddel nodig. Indien echter ook de weke delen uitbreiding beoordeeld moet worden, is toediening van jodiumhoudend contrastmiddel noodzakelijk. Een CT-scan is niet betrouwbaar voor detectie of uitsluiten van perineurale groei. Er kunnen restricties zijn voor nierpatiënten om een CT met contrastvloeistof te ondergaan. De benodigde röntgenstraling kan een relatieve contra-indicatie vormen bij specifieke patiëntpopulaties zoals patiënten met huidkanker syndromen.

Magnetic resonance imaging (MRI)

Voor het contrast tussen weke delen is een MRI-scan superieur t.o.v. de CT-scan. Derhalve is een MRI scan met toediening van intraveneus gadolinium houdend contrastmiddel de aanbevolen diagnostische test voor detectie van tumor ingroei in weke delen alsmede voor de detectie van perineurale groei. Niet elke patiënt kan echter een MRI ondergaan door angst, claustrofobie of metalen voorwerpen in het lichaam.

Echografie

Hoewel echografie gebruikt kan worden om tumorinvasie in de huid te beoordelen, is echografie ongeschikt bij diepere invasie reikend tot in onderliggende structuren of bij klinische verdenking op perineurale groei. Daarbij is het belangrijk om te realiseren dat er bij deze vorm van diagnostiek sprake is van interobservervariabiliteit. Indien echografie overwogen wordt, dient dit onderzoek te worden verricht door een radioloog met ervaring in het verrichten van echo onderzoeken bij patiënten met huidkanker en die werkzaam is in een centrum waar dergelijke tumoren behandeld worden. De werkgroep is van mening dat de plaats van echografie in de beoordeling van invasieve groei in omliggende structuren beperkt is.

Contra-indicaties

Voor een compleet overzicht van de (relatieve) contra-indicaties voor bovenstaande beeldvormingstechnieken verwijzen we naar de beschikbare protocollen in het betreffende ziekenhuis/centrum.

Europese richtlijn

In de Europese richtlijn beschreven door Stratigos et al. (2023) wordt aanbevolen om bij verdenking op weefselinvasie een CT of MRI te maken om de mate van invasieve groei in omliggende structuren vast te stellen.

Conclusie van de werkgroep op basis van bovenstaande overwegingen

Bij een plaveiselcelcarcinoom van de huid met klinische verdenking op weke delen ingroei (door subcutaan vetweefsel en/of spierweefsel) en bij klinische verdenking op perineurale groei heeft

een MRI onderzoek met gadolinium houdend contrast de voorkeur. Bij verdenking op ossale betrokkenheid heeft een CT-scan de voorkeur. Indien een (extra) MRI niet wenselijk is, kan ook uitspraak worden gedaan over weke delen invasie met een CT-scan na toevoeging van jodiumhoudend contrast. De kwaliteit is echter inferieur aan MRI. Bij de keuze van aanvullende beeldvorming wordt bij voorkeur een radioloog geconsulteerd, die werkzaam is in een centrum waar ook de behandeling kan plaatsvinden.

Tevens kan de behandelaar overwegen de patiënt voor diagnostiek te verwijzen naar een hoofd-hals oncologisch centrum bij grote en hoog-risicotumoren in het hoofd-hals gebied.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het is van belang dat de geschiktheid van het type beeldvorming wordt afgewogen voor de individuele patiënt. Daarbij is het noodzakelijk om (relatieve) contra-indicaties in kaart te brengen. De verschillende voor- en nadelen van de beeldvormingstechnieken dienen besproken te worden met de patiënt. Vervolgens zal er samen met de patiënt een goed afgewogen beslissing gemaakt worden. Niet elke patiënt kan een MRI onderzoek ondergaan door angst, claustrofobie of metalen voorwerpen in het lichaam. Daarnaast kunnen er restricties zijn voor nierpatiënten om een CT met contrastvloeistof te ondergaan. Indien van toepassing kunnen onderzoeken worden gecombineerd om zo de belasting voor de patiënt te verlagen .

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Echografie, CT en MRI zijn in Nederland gemakkelijk voor iedere patiënt beschikbaar tegen aanvaardbare kosten.

Aanbeveling

- Overweeg een CT of MRI te verrichten bij klinische verdenking op ossale betrokkenheid c.q. infiltratie in diepere weke delen of bij perineurale uitbreiding van de primaire tumor.

Referenties

- MacFarlane D, Shah K, Wysong A, Wortsman X, Humphreys TR. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: Diagnostic modalities and applications. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(4):579-88
- Stratigos, A. J., Garbe, C., Dessinioti, C., Lebbe, C., van Akkooi, A., Bataille, V., Bastholt, L., Dreno, B., Dummer, R., Fagnoli, M. C., Forsea, A. M., Harwood, C. A., Hauschild, A., Hoeller, C., Kandolf-Sekulovic, L., Kaufmann, R., Kelleners-Smeets, N. W., Lallas, A., Leiter, U., Malvehy, J., ... EADO, EDF, ESTRO, UEMS, EADV and EORTC (2023). European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention-Update 2023. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 193, 113251. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113251>

Diagnostiek naar metastasen

Uitgangsvragen

- Wat zijn de indicaties voor beeldvormend onderzoek naar locoregionale metastasen?
- Wat zijn de indicaties voor beeldvormend onderzoek naar afstandsmetastasen?
- Welk beeldvormend onderzoek kan het beste worden verricht naar locoregionale en/of afstandsmetastasen?

Inleiding

Als het klinisch onderzoek indicaties geeft voor lymfekliermetastasen, wordt routinematig aanvullend beeldvormend onderzoek naar regionale metastasen uitgevoerd. Het belang van routinematige lymfeklierscreening middels beeldvorming bij patiënten met cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) en het type beeldvormend onderzoek met de beste diagnostische accuratesse, is echter niet duidelijk. Hoewel het gebruikelijk is om een echografie aan te vragen bij verdachte klinische onderzoeksresultaten, bestaat er onduidelijkheid of beeldvormend onderzoek ook een toegevoegde waarde heeft als er geen palpabele lymfeklieren aanwezig zijn (klinisch N0). In deze module wordt de diagnostische accuratesse van beeldvormend onderzoek naar locoregionale metastasen en afstandsmetastasen onderzocht bij patiënten met cPCC.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Tot en met 24 februari 2022 is in de databases Medline en Embase gezocht naar literatuur. De zoekactie beperkte zich tot Engelstalige en Nederlandse literatuur zonder beperking op publicatiedatum.

Voor de onderzoeksvraag is de volgende afbakening gebruikt:

- P: Patiënten met cPCC en een indicatie voor onderzoek naar regionale en afstandsmetastasen.
I: Echo/CT/PET
C: Pathologische bevestiging
O: Accuratesse (sensitiviteit en specificiteit)

In- en exclusiecriteria

De literatuur is systematisch geselecteerd op basis van vooraf gestelde criteria. Deze criteria luiden als volgt:

- Patiënten met een risico op/bewezen cPCC
- Er wordt een beeldvormend onderzoekstechniek onderzocht
- De uitkomsten van de index-test zijn vergeleken met de uitkomsten van een referentiestandaard
- Accuratesse uitkomsten zijn gerapporteerd of herleidbaar.

Na toepassing van de selectiecriteria op titel en samenvatting werd voor de referenties het volledige artikel opgezocht. Na beoordeling van de volledige artikel werd uiteindelijk één studie definitief geïncludeerd.

Resultaten

Tokez et al. (2022) voerden een retrospectieve cohortstudie uit, waarbij 233 opeenvolgende patiënten met 246 hoog-risico PCC's werden geïncludeerd (T2-tumor en hoger of een T1-tumor met lokalisatie aan het oor of de lip, geclassificeerd volgens het stadiëringsysteem van de AJCC Cancer Staging Manual (7e editie; AJCC-7)).

Patiënten kwamen in aanmerking voor de studie wanneer een dermatoloog echografisch onderzoek van het hoofd-halsgebied aanvraagde of wanneer een patiënt werd besproken door het multidisciplinaire hoofd-hals team. Wanneer voor deze patiënten een routinematig echografisch onderzoek voor PCC van het hoofd en de hals werd uitgevoerd, werden de resultaten opgenomen in de dataset.

Patiënten werden uitgesloten als ze een niet-cutaan PCC, cPCC buiten het hoofd-halsgebied of cPCC met metastase hadden die elders histopathologisch was gediagnosticeerd.

Bij alle patiënten met een vermoedelijk cPCC in het hoofd-hals gebied vond klinische evaluatie van hun regionale lymfeklieren plaats conform de toen geldende Nederlandse richtlijn (2018): observatie en palpatie van de speekselklieren en alle lymfeklierniveaus van de cervicale regio. Vervolgens werd echografie uitgevoerd door een radioloog. Echografisch onderzoek omvatte alle lymfeklierniveaus van de hals (niveaus I-VI; de niveaus die overeenkomen met die voor het cervicale gebied) aan beide zijden, evenals een evaluatie van lymfeklieren in de glandula parotis. Vervolgens vond een echogelege FNAC plaats bij alle patiënten bij wie lymfadenopathie werd gedetecteerd tijdens klinisch onderzoek en bij alle patiënten bij wie 1 of meer verdachte lymfeklieren werden gedetecteerd op echografie. De criteria die werden gebruikt voor verdachte lymfeklieren op echografie waren een korte-as diameter groter dan 5 tot 6 mm (afhankelijk van het lymfklierniveau in de hals), ronde in plaats van ovale vorm, afwezigheid van een vethilus of aanwijzingen voor extranodale extensie.

Een lymfkliermetastase werd gedefinieerd als een cytologisch bevestigde metastase, gedetecteerd door FNAC op baseline of binnen 6 maanden follow-up.

De 6 maanden follow-up diende als validatieperiode voor het gebruik van FNAC als referentiestandaard om een mogelijk fout-negatief resultaat op te sporen. Als de FNAC onvoldoende materiaal opleverde voor een degelijke cytologische beoordeling, werd de procedure herhaald totdat er een definitieve conclusie kon worden getrokken.

Accuratesse

In de studie van Tokez et al. (2022) werd bij 20/246 plaveiselcelcarcinomen (8,1%) verdachte lymfklieren waargenomen bij klinisch onderzoek, die aanleiding gaven om een echo onderzoek te verrichten. Daarvan bleken er bij 11/20 lymfekliermetastasen te zijn na een echogelege FNAC. De 9 fout-positieve resultaten bij klinisch onderzoek kwamen overeen met sialoadenitis, een cysteuze laesie in de schildklier en granulerende of abces-achtige ontstekingen.

De sensitiviteit van klinisch onderzoek was 50% (95% BI 28% tot 72%) en de specificiteit 96% (95% BI 93% tot 98%). De positief voorspellende waarde (PVW) en negatief voorspellende waarde (NVW) waren respectievelijk 55% (95% BI 36% tot 72%) en 95% (95% BI 93% tot 97%).

Verdachte lymfeklieren werden op echografie gevonden in 70/246 gevallen (28,5%); bij 20 van deze patiënten werd lymfekliermetastase bevestigd door een FNAC-biopsie. In 9/75 FNAC-procedures produceerde de initiële FNAC onvoldoende materiaal voor goed cytologisch onderzoek; na herhaling van de FNAC-procedure werd bij 1 extra patiënt metastase vastgesteld. De sensitiviteit van baseline echografie voor de totale groep was 91% (95% BI 71% tot 99%), en de specificiteit was 78% (95% BI 72% tot 83%). De PVW van baseline echografie was 29% (95% BI 23% tot 35%), en de NVW was 99% (95% BI 96% tot 100%).

Bijwerkingen / nadelige consequenties van de test

Tokez et al. (2022) vonden geen bijwerkingen als gevolg van de index- of referentietest (Tokez, 2021).

Risk of bias

Hieronder zijn bondig de resultaten beschreven. De volledige beoordeling is beschreven in bijlage 5.

De studie van Tokez et al. (2022) had een valide studieopzet wat resulteert in een laag tot gemiddeld risico op bias. De enige beperkingen zijn onvermijdelijk maar kunnen wel tot vertekening leiden: de klinische observatie en de echografie hebben geen expliciete afkapwaarde. Daarnaast was er een afhankelijkheid tussen de uitslag van de indextest, echografie, en het toepassen van de referentiestandaard (FNAC).

Conclusie

Redelijk	<p>Uitkomstmaat: Sensitiviteit</p> <p>Er is redelijke zekerheid dat echografie de meeste tot alle mensen met de diagnose locoregionale metastasen identificeert (sensitiviteit), maar tegelijk resulteert in een aanzienlijk aandeel onterecht positieven (lage positief voorspellende waarde).</p> <p><i>Tokez et al. (2022)</i></p>
Redelijk	<p>Uitkomstmaat: Specificiteit</p> <p>Er is redelijke zekerheid dat echografie de meeste tot alle mensen <u>zonder</u> locoregionale metastasen identificeert (specificiteit), en resulteert in een klein deel onterecht negatieve diagnoses (hoge negatief voorspellende waarde).</p> <p><i>Tokez et al. (2022)</i></p>

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

De bewijskracht van de geïnccludeerde studie van Tokez et al. (2022) was redelijk. Echter, de geïnccludeerde literatuur richt zich enkel op echografie naar locoregionale metastasen bij hoogrisico cPCC in de hoofd-halsregio, waarbij het echo onderzoek en de echogeleide punctie verricht is in een tertiair verwijzingscentrum voor hoofd-hals tumoren. Dat betekent ook dat de literatuurconclusies ons slechts beperkt ondersteunen in het schrijven van aanbevelingen en de expert opinion en/of overige artikelen hierbij een belangrijke ondersteunende of mogelijk doorslaggevende rol hebben.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Het nadeel van een hoge sensitiviteit van echografie voor detectie van lymfkliermetastasen bij patiënten met een cPCC is dat dit gepaard kan gaan met een lage positief voorspellende waarde (Tokez 2022). De radioloog die het onderzoek verricht wil bij patiënten die komen voor een stadiëringsonderzoek geen lymfklierbetrokkenheid missen (sensitieve leesstrategie) hetgeen kan resulteren in een laagdrempelig gebruik van echogeleide FNAC met relatief veel negatieve resultaten (overbodige cytologische puncties). Door echografie alleen in te zetten bij patiënten met een hogere à priori kans op het hebben van lymfkliermetastasen (hoog-risico cPCC), kan het aantal overbodige cytologische punctie beperkt worden.

Daarentegen kan een lagere sensitiviteit leiden tot fout-negatieve uitslagen waardoor een lymfkliermetastase mogelijk pas in een later stadium ontdekt wordt. Het is daarom van belang om de lymfklierstadiëring middels echografie en FNAC te laten verrichten door radiologen in een centrum met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van hoog-risico cPCC.

Professioneel perspectief

Detectie van lymfkliermetastasen bij cPCC heeft impact op de prognose en behandeling, door uitbreiding van de behandeling met lymfeklierdissectie en eventueel toevoegen van (postoperatieve) radiotherapie. De beschikbare literatuur over stadiëringsonderzoek voor cPCC is echter beperkt, wat de mogelijkheid voor een evidence based advies beperkt. De initiële evaluatie van de drainerende lymfklierstations wordt door middel van palpatie verricht. Daarbij is het van belang kennis te hebben van drainagepatronen van het lymfesysteem en rekening te houden met contralaterale lymfkliermetastasen bij tumoren die in de midline gelegen zijn. De betrouwbaarheid van palpatie (sensitiviteit van rond de 50%) is laag (Tokez 2022, Mishra 2016), aangezien kleine lymfkliermetastasen niet altijd te palperen zijn en sommige lymfklierstations in het lichaam (bijvoorbeeld de lymfeklieren in de glandula parotis) niet altijd even makkelijk voelbaar zijn. Het toevoegen van echografie in de lymfklierstadiëring van cPCC in combinatie met een FNAC van suspecte lymfklieren verhoogt de sensitiviteit van het stadiëringsonderzoek. Echter, bij veelvoorkomend laag-risico primair cPCC die geen palpabele lymfklieren hebben, wordt er geen routinematige screening van de lymfklieren aanbevolen. Het gebruik van

beeldvorming voor stadiering wordt aanbevolen voor patiënten met een hoog-risico cPCC, en bij laag- en intermediair-risico cPCC met regionale lymfadenopathie en/of klinisch palpabele lymfeklieren. Echografie dient te worden gecombineerd met FNAC (Stratigos 2023, Fox 2019).

Beeldvormingsmethoden zoals echografie, computertomografie (CT) of positronemissietomografie-CT (PET-CT) zijn gevoeliger dan klinisch onderzoek bij het detecteren van lymfeklierbetrokkenheid. In een meta-analyse die zich richtte op patiënten met plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied (niet specifiek cPCC), werden verschillende beeldvormingsmodaliteiten geëvalueerd, waaronder echografie, echogeleide FNAC, CT en MRI voor het detecteren van lymfekliermetastasen. Echogeleide FNAC toonde de hoogste diagnostische odds ratio (DOR), en echografie presteerde beter dan MRI, met een gemiddelde sensitiviteit van 87% en specificiteit van 98%. Er waren echter slechts twee studies waarin een klinisch NO-hals werden geëvalueerd. (Bondt 2007)

In een review naar het detecteren van lymfeklierbetrokkenheid bij cPCC door Fox et al. (2018) werd gesteld dat, ondanks de beperkte bewijskracht, echografie een hogere DOR, sensitiviteit en specificiteit dan MRI en CT lijkt te hebben. Daarbij is een gelijktijdige cytologische punctie van toegevoegde waarde wanneer een pathologische lymfeklier is vastgesteld.

Eggermont et al. (2023) voerden een retrospectieve multicenter cohort studie uit naar de invloed op morbiditeit van vroegtijdig routinematig screenend onderzoek naar lymfekliermetastasen door middel van echografie in cPCC van het hoofd-hals gebied vergeleken met klinische diagnostisering. De studie liet zien dat er op baseline een laag aantal lymfekliermetastasen werden gevonden en dat deze met name uit het zelfonderzoek van de patiënt kwam tijdens de follow-up periode. De onderzoekers stelden dat er een prospectief onderzoek naar de juiste timing van routinematig echografisch onderzoek van toegevoegde waarde zou zijn.

Gezien het feit dat lymfekliermetastasen van cPCC meestal oppervlakkiger gelegen zijn en daarom gemakkelijker te detecteren kunnen zijn op echografie in vergelijking met mucosaal-PCC, kunnen ervaren radiologen die echografisch onderzoek verrichten een veelbelovende, kosteneffectieve en minimaal invasieve stadiëringsmodaliteit bieden voor het evalueren van lymfeklieren. Daarbij is het van belang dat de radioloog kennis heeft van drainagepatronen van het lymfesysteem (bijvoorbeeld lymfklieren in de glandula parotis bij tumoren op de scalp) en rekening te houden met contralaterale lymfkliermetastasen bij tumoren die in de midline gelegen zijn.

Afstandsmetastasen

Bij patiënten met een lymfogeen gemetastaseerd cPCC moet beeldvorming naar afstandsmetastasen verricht worden. Deze diagnostiek vindt plaats met een PET/CT scan. Bij het verrichten van screeningsonderzoek voor uitzaaiingen op afstand is het belangrijk te realiseren dat er toevallsbevindingen kunnen zijn op de PET-CT scan, die vervolgens een cascade van extra diagnostische onderzoeken kan initiëren. Het is belangrijk dit vooraf met de patiënt te bespreken. Patiënten met een gemetastaseerd cPCC dienen te worden besproken in een multidisciplinair overleg, inclusief een radioloog/nucleair geneeskundige, om correcte interpretatie van de beeldvorming te garanderen.

Verslaglegging

De werkgroep geeft aan dat er soms verwarring bestaat over welke lymfeklieren zijn onderzocht bij echografische onderzoek. Het is van belang dat dit duidelijk in de verslaglegging staat. Gestructureerde verslaglegging kan hierbij behulpzaam zijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het is van belang om samen met de patiënt de inzet van aanvullende beeldvorming naar afstandsmetastasen te bespreken en samen een goed afgewogen beslissing te maken. Afhankelijk van de behandelprioriteiten van de patiënt, de aanwezige comorbiditeiten, de (relatieve) contra-indicaties, de voor- en nadelen van de verschillende typen beeldvorming en de uitbreidbaarheid van het daaropvolgende beleid kan deze beslissing gemaakt worden.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Een echografie is vaak gemakkelijk en tegen relatief lage kosten beschikbaar in tegenstelling tot andere diagnostische modaliteiten als CT, MRI en PET-CT.

Aanbevelingen

- Palpeer bij laag-risico en intermediair-risico cPCC de regionale lymfeklieren en verricht alleen een echografie bij suspecte bevindingen
- Verricht in de diagnostische fase bij hoog-risico cPCC en bij laag- en intermediair risico cPCC met regionale lymfadenopathie en/of klinisch palpabele lymfeklieren een echografie die gecombineerd kan worden met een cytologische punctie van radiologisch suspecte lymfklieren, bij voorkeur in één sessie.
- Echografie wordt verricht door een ervaren radioloog met het betreffende aandachtsgebied.
- Vermeldt in de radiologieverslaglegging duidelijk welke lymfeklieren zijn onderzocht.
- Verricht een FDG PET-CT bij patiënten met lymfogeen gemetastaseerd cPCC als screeningsonderzoek naar afstandsmetastasen.

Referenties

- de Bondt, R. B., Nelemans, P. J., Hofman, P. A., Casselman, J. W., Kremer, B., van Engelshoven, J. M., & Beets-Tan, R. G. (2007). Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *European journal of radiology*, 64(2), 266–272. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.02.037>
- Eggermont, C., Nené, L. E. H., Koekelkoren, F. H. J., van der Toorn, Y. R., Snetselaar, L. D., Kroah-Hartman, M., Genders, R. E., Kelleners-Smeets, N. W. J., Hollestein, L. M., van Kester, M. S., & Wakkee, M. (2023). The impact of routine ultrasonography on nodal metastasis in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective multicentre cohort study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 37(9), e1136–e1140. <https://doi.org/10.1111/jdv.19150>
- Fox, M., Brown, M., Golda, N., Goldberg, D., Miller, C., Pugliano-Mauro, M., Schmults, C., Shin, T., Stasko, T., Xu, Y. G., Nehal, K., High Risk Squamous Cell Carcinoma Workgroup, & Dermatologic Surgery Section of the Association of Professors of Dermatology (2019). Nodal staging of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(2), 548–557. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.006>
- Mishra, N., Rath, K. C., Upadhyay, U. N., Raut, S., Baig, S. A., & Birmiwai, K. G. (2016). Preoperative evaluation of cervical lymph nodes for metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma: A comparative study of efficacy of palpation, ultrasonography and computed tomography. *National journal of maxillofacial surgery*, 7(2), 186–190. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.201368>
- Stratigos, A. J., Garbe, C., Dessinioti, C., Lebbe, C., van Akkooi, A., Bataille, V., Bastholt, L., Dreno, B., Dummer, R., Fagnoli, M. C., Forsea, A. M., Harwood, C. A., Hauschild, A., Hoeller, C., Kandolf-Sekulovic, L., Kaufmann, R., Kelleners-Smeets, N. W., Lallas, A., Leiter, U., Malvey, J., ... EADO, EDF, ESTRO, UEMS, EADV and EORTC (2023). European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention-Update 2023. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 193, 113251. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113251>
- Tokez, S., Koekelkoren, F. H. J., Baatenburg de Jong, R. J., Grünhagen, D. J., Mooyaart, A. L., Nijsten, T., van der Lugt, A., & Wakkee, M. (2022). Assessment of the Diagnostic Accuracy of Baseline Clinical Examination and Ultrasonographic Imaging for the Detection of Lymph Node Metastasis in Patients With High-risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *JAMA dermatology*, 158(2), 151–159. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.4990>
- Update 2022 hoofd-halstumoren richtlijn, beschikbaar via: https://radiologen.nl/sites/default/files/Kwaliteit/update_richtlijn_hoofd-halstumoren_10_modules_-_tranche_2.pdf

Conventionele chirurgische excisie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van conventionele chirurgische excisie bij de behandeling van een cPCC?

Inleiding

De meerderheid van de cutane plaveiselcelcarcinomen (cPCC's) zijn laag-risicotumoren en kunnen goed behandeld worden middels conventionele chirurgische excisie. Het voordeel van conventionele excisie is dat de snijvlakken histopathologisch te beoordelen zijn, hetgeen bij niet-chirurgische technieken niet mogelijk is. Het is van belang om een goed overzicht te hebben van wanneer conventionele chirurgie wel en niet een geschikte therapeutische optie is, en aan welke voorwaarden een chirurgische excisie moet voldoen.

In deze module wordt de rol van conventionele chirurgische excisie bij de behandeling van cPCC's besproken.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op de British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020 (Keohane, 2021) en een systematische literatuuranalyse over de periode van januari 2020 t/m 24 februari 2022 om de search uit de Britse richtlijn aan te vullen met recente data. Deze search werd uitgevoerd in Embase, Medline en Cochrane. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 3. De volgende PICO is gehanteerd om de onderzoeksvraag te beantwoorden:

- P: Patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom
- I: Conventionele chirurgische excisie
- C: Andere chirurgische technieken (micrografische chirurgie, cryochirurgie, curettage en coagulatie), niet-chirurgische technieken (topicale behandeling, fotodynamische therapie en radiotherapie) of geen behandeling/observatie
- O: Overleving, recidiefkans, cosmetische uitkomst en gemak/comfort van behandeling

Uitkomstmaten

De British Association of Dermatologists hanteerde de volgende uitkomstmaten:

Cruciaal

- Recidiefkans
- Gemak van behandeling
- Cosmetisch resultaat

Belangrijk

- Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten

Er werden na deze aanvullende search in totaal drie studies geselecteerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Deze drie studies werden geëxcludeerd op basis van full-tekst screening.

Resultaten

Effectiviteit van conventionele chirurgische excisie (Keohane, 2020)

Keohane et al. (2020) includeerde 2 systematische reviews met betrekking tot de effectiviteit van conventionele chirurgische excisie. Deze studies worden hieronder samengevat.

De systematische review van Lansbury et al. (2013) onderzocht de effectiviteit van verschillende behandelopties voor primaire, niet-gemetastaseerde cPCC's. De gepoolde data van 16 prospectieve en retrospectieve case series liet de volgende resultaten zien na Mohs' micrografische chirurgie (MMC): het gemiddeld risico op lokaal recidief was 3,0% (10 studies

waarvan 4 alle lokalisaties en 6 hoofd-hals, n=1572, 95% BI 2,2% tot 3,9%, met een variabele follow-up duur). De gepoolde data van 12 studies toonde een risico aan van 5,4% na standaard excisie (95% BI 2,5% tot 9,1%) en een risico van 6,4% na radiotherapie in 7 studies (95% BI 3,0% tot 11,0%). De bevindingen waren niet statistisch significant verschillend. Het gemiddeld risico op een regionaal recidief was 4.2% (6 studies: 3 alle lokalisaties, 3 hoofd-hals, n=1162, 95% CI 2,3% tot 6,6%). Het risico op overlijden aan cPCC was gemiddeld 1,1% (4 studies: 1 alle lokalisaties, 3 hoofd-hals, n=941, 95% CI 0,2% tot 2,6%).

In de systematische review van Lee et al. (2019) werd de effectiviteit van verschillende behandelopties voor cPCC's en BCC's vergeleken, waarbij gekeken werd naar de cosmetische uitkomst en het recidief-risico. De studie rapporteerde dat de kans op een lokaal recidief in het eerste jaar na de behandeling 0,8% was voor conventionele chirurgische excisie (95% BI 0,3% tot 1,6%) ten opzichte van 0,2% voor MCC (95% BI 0% tot 0,6%), 2% voor radiotherapie (95% BI 1,3% tot 3,7%) en 0% voor brachytherapie (95% BI 0% tot 0,5%). Er was geen statistisch significant verschil in deze uitkomsten voor de lokale controle na één jaar.

De studie concludeerde dat in het geval van T1-T2N0 huidtumoren, MMC en brachytherapie een betere cosmetische uitkomst bieden in vergelijking met radiotherapie en chirurgische excisie (respectievelijk 96.0%, 97.6%, 74.6% en 81%). Het is echter niet duidelijk of dit verschil daadwerkelijk toe te schrijven is aan de superioriteit van de behandelingen of ontstaan is door selectie en reporting bias.

15 additionele retrospectieve case-series met een hoog risico op bias keken ook naar de effectiviteit. Lokaal en regionale recidief aantallen verschilden onderling vanwege de verschillende follow-up periodes, maar sloten aan op de resultaten zoals gepresenteerd door Lansbury et al. (2013). In het geval van een slechte differentiatiegraad en het gebruik van immunosuppressieve medicatie werden er slechtere uitkomsten gerapporteerd (Keohane, 2020).

De werkgroep van de Britse richtlijn stelt dat onder normale omstandigheden, conventionele chirurgische excisie als eerste keus behandeling moet worden beschouwd (Keohane, 2020).

Klinische en histopathologische marges bij conventionele chirurgische excisie (Keohane, 2020)
Hieronder volgt een samenvatting van de resultaten uit Keohane et al. (2020) met betrekking tot de klinische en histopathologische marges.

Er werden geen vergelijkende studies gevonden met betrekking tot klinische marges. De werkgroep van de Britse richtlijn hanteert een andere risicogroep indeling (Keohane, 2020) dan de Nederlandse richtlijnwerkgroep. Om eenheid te creëren wordt de risicogroep indeling zoals beschreven door Keohane et al. (2020) gepresenteerd in deze richtlijn..

Een gedateerde studie uit 1992 door Brodland et al. laat zien dat bij een chirurgische marge van 4 mm (in deze studie weliswaar bij Mohs-chirurgie) een histopathologisch negatieve marge oplevert in 95% van de laag-risico cPCC's. Dit is dan ook de marge die geadviseerd wordt in de Britse richtlijn (Keohane, 2020). Dit betreft dan enkel de laag-risicotumoren die derhalve voldoen aan de volgende criteria: diameter ≤ 20 mm, dikte van de tumor ≤ 4 mm, goed-gedifferentieerde tumoren, niet gelegen op de lip of het oor, op zon-geëxposeerde huid. De definitie van laag-risico cPCC's is door de Nederlandse richtlijnwerkgroep als volgt geformuleerd in de module 'Risicoclassificatie': een goed gedifferentieerde T1 tumor zonder lymfangio-invasie en perineurale invasie. Voor cPCC's met een hoger risico wordt een marge van ≥ 6 mm of zelfs ≥ 10 mm geadviseerd door de Britse richtlijnwerkgroep. De bewijskracht van de resultaten hiervoor is laag (Keohane, 2020).

De diepe marge bij een chirurgische resectie van een cPCC is een andere belangrijke factor. In een retrospectieve analyse door Khan et al. (2013) van 633 patiënten met een cPCC, blijkt dat 94% van de chirurgisch irradicale marges de diepe marge betreft. Derhalve adviseert de werkgroep van Britse richtlijn op basis van expert opinion een diepe resectie waarbij het subcutane vet meegenomen wordt tot aan de volgende anatomische structuur (bijvoorbeeld fascie of spier), waarbij bij laesies op de scalp de galea aangehouden wordt als volgende

anatomische structuur.

Ten aanzien van de histopathologische marge, adviseert de werkgroep van de Britse richtlijn een marge van tenminste 1 mm te hanteren als histopathologisch radicale resectie. Er is behoudens case reports geen literatuur over het te voeren beleid bij een marge < 1 mm.

Risk of bias

De risk of bias analyse is overgenomen van de Britse richtlijn (Keohane, 2020).

De meta-analyse van Lee et al. (2019) had een duidelijke en adequate onderzoeksvraag. Er waren geen beperkingen in de zoekstrategie. De beschrijving van geïnccludeerde en geëxcludeerde studies was goed en de studies werden beoordeeld op kwaliteit. De kans op een lokaal recidief op jaar 1 en jaar 5 werd voor cPCC's apart gerapporteerd. Echter werd er in de meta-analyse geen onderscheid gemaakt tussen cPCC's en basaalcelcarcinomen (BCC). De studie concludeerde dat het onduidelijk was of de gerapporteerde uitkomsten van de behandelingen het gevolg zijn van de effectiviteit of van selectie en reporting bias. Tot slot was er in deze meta-analyse geen sprake van een conflict of interest.

De systematic review van Lansbury et al (2013) had een adequate en duidelijke onderzoeksvraag. Er waren geen beperkingen in de zoekstrategie. De geïnccludeerde en geëxcludeerde studies werden duidelijk beschreven. De geïnccludeerde studies waren observationele studies en werden getoetst op kwaliteit van bewijs. Gezien er bij de studies geen sprake was van een controlegroep was er een groot risico op bias. Daarbij was er sprake van een hoge heterogeniteit tussen de patiëntpopulaties. Een directe vergelijking van de verschillende behandelingen was daardoor niet mogelijk. Bij 41% van de studies was er sprake van een onvolledige follow-up of werd deze onvoldoende gerapporteerd. Tot slot was er in deze systematic review geen sprake van een conflict of interest.

De overig geïnccludeerde retrospectieve (niet vergelijkende) studies werden beoordeeld op risk of bias door middel van de Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Deze studies scoorden een hoog risico op bias.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Er is door Keohane et al. (2020) geen GRADE analyse verricht, omdat er geen vergelijkende studies werden gevonden. De aanbevelingen van de werkgroep van de Britse richtlijn zijn gebaseerd op oudere niet vergelijkende studies en hun eigen expert opinion.

De werkgroep neemt de literatuur en overwegingen van Keohane et al. (2020) mee in haar eigen onderbouwing. Samen met de expert opinion van de werkgroep werden de aanbevelingen in deze module gevormd.

Professioneel perspectief

In onderstaande tekst wordt per onderwerp met betrekking tot de conventionele chirurgische excisie een overzicht gegeven van de conclusies van de werkgroep.

Diagnostiek

Alvorens een behandeling te plannen is een representatief histologisch biopt nodig ter bevestiging van een cPCC. Een punch biopt moet voldoende diep worden afgenomen om uitspraak te kunnen doen over de diepte van de invasie. In het verslag voor de patholoog wordt aangegeven wat de maximale klinische diameter (in mm) is en, indien bekend, de diepte van het biopt (vlak). Daarnaast wordt in het verslag opgenomen of het een biopt betreft uit een eerder bestraald gebied en wat de immuunstatus van de patiënt is. Deze informatie kan alleen in het verslag worden beschreven wanneer dit door de behandelend arts is aangeleverd.

Klinische marge

De aangeraden chirurgische marge (klinisch, bekeken in helder licht en zo mogelijk met vergroting, om de tumorgrenzen zo goed mogelijk te bepalen) is:

- ≥ 4 mm voor de laag-risico cPCCs.
- ≥ 6 mm voor de intermediair-risico cPCCs.
- ≥ 10 mm voor de hoog-risico cPCCs.

Zie voor nadere toelichting de module 'Risicoclassificatie'.

Op basis van expert opinion en de Britse richtlijn adviseert de werkgroep een diepe resectie waarbij het subcutane vet meegenomen wordt tot aan de volgende anatomische structuur (fascie, spier...), waarbij bij laesies op de scalp de galea aangehouden wordt als volgende anatomische structuur. Bij gebrek aan verdere studies adviseert de werkgroep om te overwegen op de scalp tot subgaleaal te opereren, gezien de grotere kans op radicaliteit en ook leidt het tot gemakkelijkere wondsluiting. Dit geldt uiteraard voor klinisch mobiele laesies. Bij uitgebreidere laesies zal de diepte van de excisie bepaald worden door de bevindingen op preoperatieve beeldvorming.

Aangezien de laag subcutaan vet op een oor zeer dun is, beveelt de werkgroep aan om bij een conventionele excisie op deze locatie het kraakbeen mee te nemen om tot een oncologisch verantwoorde marge te komen (Manole, 2023). Er kan gekozen worden voor een wigexcisie of, indien de laesie zich centraal op het oor bevindt, voor het verwijderen van huid en kraakbeen met behoud van achter het kraakbeen gelegen huid. Ook op de neus kan er sprake zijn van beperkte subcutis. Ter hoogte van de neusbrug wordt derhalve geadviseerd om tot op het periost te opereren en lager op de neus tot op het perichondrium.

Histopathologische marge

Als er één of meer marges betrokken of krap radicaal (< 1 mm maar > 0 mm) zijn, adviseert de werkgroep, in navolging van de Britse richtlijn (Keohane, 2020), een re-resectie te verrichten om een histologisch vrije marge te behalen. Hiervoor kan eventueel MMC gebruikt worden. Indien re-resectie niet mogelijk is of gepaard gaat met een te grote morbiditeit, dient een patiënt besproken te worden in een multidisciplinair overleg.

Bij patiënten met een laag-risico cPCC die niet immuun gecompromitteerd zijn kan eventueel gekozen worden voor strikte follow up in plaats van een re-resectie bij een krap radicale (maar niet bij een betrokken) marge. Zie ook modules 'Organisatie van zorg - MDO', 'Follow-up' en 'Immuun gecompromitteerde patiënten'. Voor adviezen ten aanzien van het gebruik van adjuvante radiotherapie bij niet-radicale resecties, zie module 'Adjuvante radiotherapie'.

Sluiting

Ten aanzien van het wel of niet primair sluiten van de wond na chirurgische resectie van een cPCC, adviseert de werkgroep om defecten, waar geen verschuivingsplastiek nodig is, direct te sluiten. In het geval van een histologisch niet-vrije marge kan dan eenvoudig beoordeeld worden waar re-resectie plaats dient te vinden. Op locaties waar sluiten zonder plastiek niet mogelijk is of bij grote letsels waar voor sluiten ruim ondermijnen van de wondranden nodig is, al dan niet met twijfel over radicaliteit, blijft de wond het best open om eerst histopathologisch onderzoek af te wachten, alvorens het defect te sluiten.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten is het van belang dat zij geïnformeerd worden over de verschillende behandelopties en wat deze betekenen voor het ziektebeloop. Daarbij wordt rekening gehouden met de patiëntvoorkeuren, de mogelijk aanwezige comorbiditeiten en met de eventueel hoge leeftijd.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Het heeft de voorkeur om patiënten middels (een radicale) conventionele chirurgische excisie te behandelen. Op basis van voorkeur van de patiënt of in het geval dat conventionele chirurgische excisie niet of minder goed mogelijk is, kan er uitgeweken worden naar andere beschikbare behandelingen zoals besproken in de volgende modules: 'Micrografisch gecontroleerde chirurgie', 'Overige behandelingen', 'Primaire radiotherapie', 'Adjuvante lokale radiotherapie'.

Aanbevelingen

- Verricht een conventionele chirurgische excisie als eerste keuze behandeling bij patiënten met een resectabel primair cPCC.
- Overweeg andere behandelingen zoals besproken in de volgende modules wanneer conventionele chirurgische excisie niet goed mogelijk is of wanneer het bereiken van chirurgische radicaliteit een significante impact heeft op de functie en/of cosmetiek van de specifieke locatie: 'Micrografisch gecontroleerde chirurgie', 'Overige behandelingen', 'Primaire radiotherapie', 'Adjuvante lokale radiotherapie'.
- Laat de klinische resectiemarge afhangen van de risicoclassificatie van het cPCC: laag-risico tumoren 4 mm; intermediair risico tumoren 6 mm en hoog-risico tumoren 10 mm. Zie ook module 'Risicoclassificatie'.
- Verricht een re-excisie als de beoogde histopathologische marge niet behaald is. Hiervan is sprake wanneer één of meer marges betrokken of krap radicaal (< 1 mm maar > 0 mm) zijn. Zie ook module 'Risicoclassificatie'.
- Bespreek de patiënt in een multidisciplinair overleg indien de beoogde histopathologische marge niet haalbaar is. Zie ook module 'MDO'.
- Sluit defecten, waar geen plastiek nodig is, direct.
- Wacht bij voorkeur histopathologisch onderzoek af alvorens het defect te sluiten wanneer een plastiek nodig is danwel een andere reconstructie.

Referenties

- Keohane, S G et al. "British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020." *The British journal of dermatology* vol. 184,3 (2021): 401-414. doi:10.1111/bjd.19621
- Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 347: f6153.
- Lee CT, Lehrer EJ, Aphale A et al. Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: An international meta-analysis of 58 studies with 21,000 patients. *Cancer* 2019; 125: 3582-94.
- Brodland, D. G., & Zitelli, J. A. (1992). Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 27(2 Pt 1), 241–248. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70178-i](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70178-i)
- Khan, A. A. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66:467-71.
- Manole C, Skinner LJ, Donnelly MJ. Surgical outcomes for cutaneous squamous cell carcinoma of the auricle. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Dec; 9(4): 295-301. doi: [10.1002/wjo2.137](https://doi.org/10.1002/wjo2.137)

Micrografisch gecontroleerde chirurgie

Uitgangsvraag

Welke rol speelt micrografisch gecontroleerde chirurgie bij de behandeling van cPCC?

Inleiding

Micrografische chirurgie, waaronder Mohs micrografische chirurgie (MMC) en de Breuninger-methode, maakt het mogelijk om de primaire tumor met grote nauwkeurigheid te lokaliseren en te excideren. Met deze techniek kan het eventueel achterlaten van klinisch niet-detecteerbare microscopische tumoruitbreiding worden beperkt, doordat de snijranden (nagenoeg) volledig worden beoordeeld op aanwezigheid van tumorcellen.

MMC maakt gebruik van vriescoupes en heeft het voordeel dat op dezelfde dag meerdere rondes kunnen worden uitgevoerd, zodat de wond ook meteen aansluitend gesloten kan worden. Bij slow Mohs-chirurgie ook wel paraffine Mohs-chirurgie of Mohs-chirurgie via de Breuninger-methode genoemd, is er het voordeel van HE en/of immunohistochemische kleuringen op paraffinecoupes waardoor het materiaal betrouwbaarder te beoordelen is dan bij vriescoupes.

In deze module wordt de rol van micrografisch gecontroleerde chirurgie besproken bij de behandeling van cPCC's.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op de British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020 (Keohane, 2021) en een systematische literatuuranalyse over de periode van januari 2020 t/m 24 februari 2022 om de search uit de Britse richtlijn aan te vullen met recente data. Deze search werd uitgevoerd in Embase, Medline en Cochrane. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 3. De volgende PICO is gehanteerd om de onderzoeksvraag te beantwoorden:

- P: Patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom
I: Micrografische chirurgie
C: Andere chirurgische technieken (standaard excisie, cryochirurgie, curettage en coagulatie), niet-chirurgische technieken (topicale behandeling, fotodynamische therapie en radiotherapie) of geen behandeling/observatie
O: Overleving, recidiefkans, cosmetische uitkomst en gemak/comfort van behandeling

Uitkomstmaten

De British Association of Dermatologists hanteerde de volgende uitkomstmaten:

Cruciaal

- Gemak van behandeling
- Cosmetisch resultaat
- Recidiefkans

Belangrijk

- Gemak van behandeling
- Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten

Er werden na deze aanvullende search in totaal drie studies geïncludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Deze drie studies werden beoordeeld op basis van full-tekst screening. Een artikel (Correa, 2020) werd geïncludeerd op verzoek van de werkgroep. De andere twee artikelen zijn geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn beschreven in bijlage 4.

Resultaten

De systematic review van Lansbury et al. (2013) werd uitgevoerd om de effectiviteit van verschillende behandelopties voor primaire niet gemetastaseerde cPCC's te beoordelen. De review die gepoolde data presenteert uit een totaal van 16 prospectieve en retrospectieve case series liet de volgende resultaten zien na MMC: de gemiddelde kans op lokaal recidief was 3,0% (10 studies waarvan 4 alle lokalisaties en 6 hoofd-hals, n=1572, 95% CI 2,2% tot 3,9%, met een variabele follow-up duur). Dit was lager dan de gemiddelde kans op een lokaal recidief na standaard excisie (5,4%; (2,5% tot 9,1% in 12 studies) of na externe radiotherapie (6,4% (3,0% tot 11,0%) in 7 studies). De bevindingen waren niet statistisch significant. De gemiddelde kans op een regionaal recidief was 4,2% (6 studies: 3 alle lokalisaties, 3 hoofdhals, n=1162, 95% CI 2,3% tot 6,6%). De kans op overlijden aan cPCC was gemiddeld 1,1% (4 studies: 1 alle lokalisaties, 3 hoofd-hals, n=941, 95% BI 0,2% tot 2,6%).

In de meta-analyse van Lee et al. (2019) werden verschillende behandelopties voor cPCC's en BCC's vergeleken, waarbij gekeken werd naar de cosmetische uitkomst en de recidiefkans. De studie rapporteerde dat kans op een lokaal recidief in het eerste jaar na de behandeling 0,3% was voor MMC (9 studies), terwijl dit minimaal 2.1% was na vijf jaar. De studie concludeerde dat MMC voor T1-T2N0 huidtumoren een betere cosmetische uitkomst bood in vergelijking met uitwendige radiotherapie en chirurgische excisie.

Een recente retrospectieve studie rapporteerde een drievoudig lagere kans op recidief na MMC dan na conventionele excisie (3% versus 8%), gecorrigeerd voor de tumorgrootte en invasiediepte met een gemiddelde follow-up van 5,7 jaar (van Lee, 2019). In een andere studie werden in primaire T2a cPCC's minder lokale recidieven gezien na MMC vergeleken met ruime excisie (respectievelijk 1,2% versus 4,0%) (Xiong, 2020). Een andere retrospectieve studie rapporteerde een hogere lokale controle na 5 jaar voor 96 cPCC's behandeld met MMC vergeleken met 102 cPCC's met radiotherapie (respectievelijk 98% versus 75%, p<0.01) (Gasalberti, 2019). Daarnaast liet een retrospectieve case series bestaande uit 15 patiënten met subunguale PCC zien dat MMC een hogere genezingskans biedt en daarbij het aantal amputaties vermindert (Dika, 2012).

In de recente observationele studie van Correa et al. (2020) werd in 94 cPCC's een significant verschil gevonden tussen de oppervlakte van het defect na MMC en de oppervlakte van het hypothetische defect na standaard excisie (4,12 cm² versus 8,36 cm²) (Correa, 2020). Het weefselbesparende effect van MMC betrof daarmee 52% ten opzichte van de standaard excisie, waarbij het effect hoger was voor hoog-risico tumoren dan voor laag-risico tumoren.

Er is geen literatuur beschikbaar over de Breuninger-techniek bij plaveiselcelcarcinomen. Ook is er geen literatuur beschikbaar die de uitkomstmaten cosmetische uitkomst en gemak/comfort van behandeling beschrijft.

Risk of bias

De risk of bias analyse is overgenomen van de Britse richtlijn (Keohane, 2020).

De meta-analyse van Lee et al. (2019) had een duidelijke en adequate onderzoeksvraag. Er waren geen beperkingen in de zoekstrategie. De beschrijving van geïnccludeerde en geëxcludeerde studies was adequaat met een beoordeling van de kwaliteit van de geïnccludeerde studies. De kans op een lokale recidief op jaar 1 en jaar 5 werd voor cPCC's wel apart gerapporteerd. Verder werd er in de meta-analyse geen onderscheid gemaakt tussen cPCC's en basaalcelcarcinomen (BCC). De studie concludeerde dat het onduidelijk was of de gerapporteerde voordelen van de behandelingen het gevolg zijn van de effectiviteit was of van selectie en reporting bias. Tot slot had deze studie geen conflict of interest.

De systematic review van Lansbury et al (2013) had een adequate en duidelijke onderzoeksvraag. De zoekstrategie was niet beperkt. Er was ook een adequate beschrijving van de geïnccludeerde en geëxcludeerde studies. De geïnccludeerde studies waren observationele studies en werden getoetst op kwaliteit van bewijs. Vanwege het type van de geïnccludeerde studies (geen controle groep) was er een groot risico op inherente bias met daarbij verschillende

type patiëntenpopulaties met verschillende prognostische factoren en ernst van de tumoren. In 85% van de studies was de behandeling geselecteerd op basis van de tumor- en patiëntkarakteristieken en was derhalve een directe vergelijking van de verschillende behandelingen niet mogelijk. Verder was in 41% van de studies het verlies aan follow-up onvolledig of niet gerapporteerd. Er is tenslotte ook gekeken naar belangenverstrengeling.

De retrospectieve studies werden beoordeeld op risk of bias door middel van de Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Van Lee et al. (2019) scoorde 6/9 sterren en heeft daarmee een matig risico op bias, evenals Xiong (2019) die ook 6 van de 9 sterren ontving. Gasalberti (2019) ontving en Dika (2012) ontvingen beide 5 van de 9 sterren en hebben hiermee een hoog risico op bias. De volledige beoordeling met scores is beschreven in bijlage 5.

De studie van Correa et al. (2020) viel buiten de PICO, maar werd toegevoegd door de werkgroep. De studie ontving 3 van de 9 sterren bij beoordeling van de risk of bias volgens de NOS, wat duidt op een hoog risico op bias.

Conclusie

Er is geen aanvullende GRADE analyse gedaan. Voor GRADE evidence tabellen wordt verwezen naar de Britse richtlijn (Keohane, 2020). De studies die door de Britse richtlijn zijn geïncorporeerd werden met betrekking tot de bewijskracht over het algemeen laag tot zeer laag beoordeeld. De studies betroffen observationele studies en er werd onder andere afgewaardeerd vanwege de risk of bias en onnauwkeurigheid.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Er is geen bewijs uit RCT's waarin micrografische chirurgie wordt vergeleken met conventionele chirurgische excisie. De werkgroep heeft op basis van de (beperkte) huidige literatuur, de mening van de Britse werkgroep (Keohane, 2020) en haar expert opinion geprobeerd realistische en klinisch toepasbare aanbevelingen te formuleren.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Micrografische chirurgie is effectief en bespaart gezond weefsel. Bij moeilijk afgrensbare tumoren en/of op locaties waar weefselbesparing belangrijk is voor behoud van functie en/of cosmetiek kan toepassing van micrografische chirurgie voordelen hebben. In geval van positieve resectiemarges bij eerdere resectie kan micrografische chirurgie overwogen worden.

Professioneel perspectief

Micrografische chirurgie is niet de standaardbehandeling voor cPCC's. In de geïncorporeerde studies wordt de effectiviteit van micrografische chirurgie, specifiek MMC, onderschreven met betrekking tot de recidiefkans, het cosmetisch resultaat en weefselbesparing. Het is belangrijk om op te merken dat deze studies een matige tot hoge risk of bias hebben. De werkgroep verwacht echter niet dat er in de nabije toekomst een RCT zal worden uitgevoerd waarin het verschil in effectiviteit tussen MMC en andere technieken wordt onderzocht. De overweging om MMC in specifieke gevallen te overwegen wordt daarom gebaseerd op de huidige literatuur en expert opinion.

De werkgroep ziet een plaats voor behandeling middels MMC na een irradicale excisie, bij een hoog-risico cPCC in het gelaat en wanneer de tumor moeilijk af te grenzen is en/of wanneer weefselbesparing belangrijk is voor functiebehoud en/of cosmetiek van de specifieke locatie.

De manier van weefselbewerking tijdens micrografische chirurgie kan de pathologische beoordeling van de infiltratiediepte en daarmee de stadiëring bemoeilijken. Indien kennis van aanvullende risicofactoren consequenties heeft voor de stadiëring, dient de Mohs-chirurg een histopathologische beoordeling van een representatieve centrale lamel van de tumor te overwegen. Tevens documenteert de Mohs-chirurg in het OK-verslag het invasieniveau (dermis/subcutis/voorbij subcutis).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Als weefselsparing functioneel of cosmetisch cruciaal is voor een specifieke locatie, heeft een patiënt waarschijnlijk baat bij micrografisch gecontroleerde chirurgie. Daarom is het belangrijk om de patiënt (en zijn omgeving) vanaf het begin te betrekken bij de therapiekeuze en voldoende tijd in te plannen voor een weloverwogen beslissing.

De patiënt dient te begrijpen wat micrografisch gecontroleerde chirurgie inhoudt, waarom voor deze bepaalde techniek wordt gekozen en hoe de postoperatieve zorg verloopt.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

MMC moet worden uitgevoerd door een gecertificeerde Mohs chirurg. De kosten van MMC zijn doorgaans hoger dan bij een conventionele excisie. Een recente kosteneffectiviteitsanalyse in de Verenigde Staten laat echter zien dat na een follow-up van 5 jaar MMC kosteneffectief is in de behandeling van T2 cPCC's (Udkoff, 2022).

Bij de Breuninger methode, ook bekend als 'slow-Mohs', wordt na excisie van de laesie met klinische marge het materiaal opgestuurd naar de patholoog ter beoordeling van het volledige snijvlak. Een volgende ronde danwel reconstructie vindt doorgaans na een week plaats.

Aanbevelingen

- Overweeg micrografisch gecontroleerde chirurgie (Mohs- of Breuninger-techniek) bij patiënten met cutaan plaveiselcelcarcinoom wanneer de tumor moeilijk af te grenzen is en/of wanneer weefselbesparing belangrijk is voor functiebehoud en/of cosmetiek van de specifieke locatie, zoals in het gelaat en na een irradicale excisie.
- Overweeg de Breuninger methode toe te passen wanneer er twijfel bestaat of het cPCC goed te beoordelen is op vriescoupe.
- Indien kennis van aanvullende risicofactoren consequenties heeft voor de stadiëring, dient de Mohs-chirurg een histopathologische beoordeling van een representatieve centrale lamel van de tumor te overwegen.
- Documenteer het invasieniveau (dermis/subcutis/voorbij subcutis) in het operatieverslag.

Referenties

- Keohane, SG et al. "British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020." *The British journal of dermatology* vol. 184,3 (2021): 401-414. doi:10.1111/bjd.19621
- Holzschuh J, Breuninger H. A histological technique for processing excised skin tumors for continuous tumor margin control. *Pathologie* 1996;17;127-9.
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005; **53**: 253-60.
- Lee CT, Lehrer EJ, Aphale A, Lango M, Galloway TJ, Zaorsky NG. Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: an international meta-analysis of 58 studies with 21,000 patients. *Cancer*. 2019;125:3582–94. doi: 10.1002/cncr.32371.
- Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ*. 2013;4(347):f6153. doi: 10.1136/bmj.f6153.
- Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;:CD007869. doi:10.1002/14651858.
- van Lee CB, Roorda BM, Wakkee M et al. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol* 2019; **181**: 338-43.
- Xiong DD, Beal BT, Varra V et al. Outcomes in intermediate-risk squamous cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision. *J Am Acad Dermatol* 2020; **82**: 1195-204.

- Gasalberti D, Ogrich L, Strasser J et al. Definitive radiotherapy versus Mohs surgery for early stage nonmelanoma skin cancers: a multi-institutional retrospective comparison of local recurrence. *Int J Dermatol* 2019; **58**: e96-e8.
- Dika E, Piraccini BM, Balestri R et al. Mohs surgery for squamous cell carcinoma of the nail: report of 15 cases. Our experience and a long-term follow-up. *Br J Dermatol* 2012; **167**: 1310-4.
- Correa J, Pastor M, Céspedes E, Magliano J, Bazzano C. Tissue-Sparing Outcome of Mohs Micrographic Surgery in Squamous Cell Carcinomas. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020 Dec;111(10):847-851.
- Udkoff J, Beal BT, Brodland DG, Knackstedt T. Cost effectiveness of intermediate-risk squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Feb;86(2):303-311. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.059.

Overige behandelingen

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van cryochirurgie, curettage en coagulatie en andere therapieën bij de behandeling van een cPCC?

Inleiding

Naast de chirurgische behandelingen en radiotherapie voor cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC), zijn er ook andere behandelopties. In deze module wordt de plaats van cryochirurgie, curettage en coagulatie en andere therapieën (topicale therapie, fotodynamische therapie en CO2 laser besproken. We maken hierbij gebruik van de Britse richtlijn (Keohane, 2020).

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op de British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020 (Keohane, 2021) en een systematische literatuuranalyse over de periode van januari 2020 t/m 24 februari 2022 om de search uit de Britse richtlijn aan te vullen met recente data. Deze search werd uitgevoerd in Embase, Medline en Cochrane. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 3. De volgende PICO is gehanteerd om de onderzoeksvraag te beantwoorden:

- P: Patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom
I: Curettage en coagulatie, cryochirurgie, CO2 laser, topicale therapie, fotodynamische therapie
C: Geen behandeling/ klinische follow-up, vergelijking met een van de andere bovengenoemde interventies
O: Zie hieronder weergegeven

Uitkomstmaten

De British Association of Dermatologists hanteerde de volgende uitkomstmaten:

Cruciaal

- Gemak van behandeling
- Cosmetisch resultaat
- Recidiefkans

Belangrijk

- Gemak van behandeling
- Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten

In de aanvullende zoekactie werden in totaal drie studies geïnccludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn na full tekst screening deze drie studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn beschreven in bijlage 4. Op basis van de aanvullende search zijn er derhalve geen nieuwe studies geïnccludeerd.

Resultaten

Cryochirurgie

Drie retrospectieve studies hebben het effect van cryochirurgie op keratinocyt carcinomen onderzocht met de uitkomstmaten: recidiefkans en cosmetisch resultaat (Fontana, 1975; Graham, 1990; Kuflik, 2004). Het resultaat van die studies was dat cryochirurgie las veilig en effectief werd beschouwd voor geselecteerde keratinocyt carcinomen. Cryochirurgie wordt echter niet routinematig gebruikt voor cPCC's en het gebruik hiervan wordt niet gesteund door de Britse werkgroep. Uitsluitend in uitzonderlijke gevallen kan worden gekozen voor cryochirurgie bij geselecteerde patiënten met een laag-risico cPCC die niet in aanmerking komen voor andere behandelingen.

Curettage en coagulatie (C&C)

In een retrospectieve case series werd een hoger recidiefkans gerapporteerd bij de behandeling van cPCC met C&C (1278 cPCC's) in vergelijking met excisie (146 cPCC's) en zonder behandeling na diagnostische biopsie (71 cPCC's) (Nelson, 2017). Een andere studie onderzocht naast het recidiefkans ook het cosmetisch resultaat bij 48 orgaantransplantatiepatiënten (OTR's) met 211 cPCC's. Voor geselecteerde laag-risico cPCC's binnen deze patiëntenpopulatie met vele cPCC's, zou C&C als een veilige en gepaste behandeling kunnen worden beschouwd, met een acceptabel genezingspercentage (de Graaf, 2006).

De Jong et al. (2022) voerden een retrospectieve vervolgstudie om de studie van de Graaf (2006) uit te breiden en de effectiviteit van C&C te evalueren vergeleken met conventionele excisie in OTR's. De studie includeerde 89 OTR's met 306 cPCC's waarvan 234 (76,5%) cPCC's geëxcideerd en 72 (23,5%) behandeld met C&C. 199 (85%) van alle geëxcideerde cPCC's waren in het hoofd-halsgebied en 35 (15,0%) elders op het lichaam. Bij behandeling met C&C waren deze respectievelijk 17 (23,6%) en 55 (76,4%). In totaal vertoonden 14 cPCC's bij 12 patiënten een residu en/of recidief, met een recidiefpercentage van 8,3% voor C&C en 3,4% voor excisie. Na correctie voor locatie, geslacht en leeftijd gaf C&C een 4,8 keer verhoogd risico op residu/recidief in vergelijking met excisie. Slecht gedifferentieerde cPCC's en locatie in het hoofd-halsgebied waren risicofactoren voor een verhoogd recidiefpercentage. Echter is het belangrijk op te merken dat deze studie relatief klein was en daarom geen statisch significante resultaten opleverde.

De goede resultaten na curettage en coagulatie van cPCC kunnen berusten op relatief meer kleine tumoren die hiermee zijn behandeld dan met andere technieken, hoewel heeft curettage ook van zichzelf een therapeutisch voordeel zou kunnen hebben. Curettage levert echter materiaal op dat histologisch moeilijk is te beoordelen. C&C is geen geschikte behandeling voor een lokaal recidief of een hoog risico-tumor. Kwaliteit van leven na C&C is lager dan na excisie of Mohs micrografische chirurgie (Chren, 2007). Curettage kan wel routinematig gebruikt worden om de tumorbulk te reduceren voorafgaand aan Mohs micrografische chirurgie, maar heeft geen bewezen voordelen voorafgaand aan conventionele chirurgische excisie (Chiller, 2000).

Nemer et al. (2019) hebben een onderzoek uitgevoerd waarin de keuze onder dermatologen voor C&C bij OTR's en immunocompetente patiënten werd onderzocht d.m.v. een enquête (ingevuld door 227 dermatologen). Uit de resultaten bleek dat dermatologen eerder overwegen om cPCC's met C&C te behandelen bij immunocompetente patiënten (67,4%) dan bij OTR's (48,0%; $P = 0,0003$). Onder de dermatologen die overwogen om C&C uit te voeren, zowel bij OTR's als immunocompetente patiënten, werd geen verschil gevonden voor cPCC's op de H-zones van het gezicht ($P=0,22$), de extremiteiten ($P=0,50$) of de romp ($P=0,68$). Dermatologen waren eerder geneigd om cPCC's buiten de H-zones van het gezicht en de hals te behandelen in immunocompetente patiënten in vergelijking met OTR's ($P = 0,0007$). Tevens toonde de studie dat dermatologen eerder de voorkeur gaven aan C&C boven chirurgie in immunocompetente patiënten in vergelijking met OTR's in specifieke gevallen, zoals in patiënten met dementie of psychiatrische aandoeningen ($P= 0,04$), comorbiditeiten ($P= 0,03$) of bij het gebruik van anticoagulatie ($P= 0,02$).

CO2 laser

Er zijn geen studies geïdentificeerd.

Topicale therapie

Behandelingen die eerder vermeld worden in de literatuur zijn enkel case reports met topicaal imiquimod, intralesionaal interferon alfa, intralesionaal/lokaal 5-fluorouracil en topicale fotodynamische therapie (Fernandez-Vozmediano 2005, Florez 2004, Hengge 2004, Kim 2004, Marmur 2004, Martin-Garcia 2005, Morse 2003, Oster-Schmidt 2004, Peris 2006, Rossi 2004). Er is onvoldoende bewijs in de literatuur om één van deze behandelingen te adviseren voor het cPCC.

Fotodynamische therapie (PDT)

Er zijn slechts twee kleine RCT's uitgevoerd om de werkzaamheid van PDT te onderzoeken. In de eerste studie werd AFL-PDT vergeleken met MAL-PDT bij micro-invasieve cPCC's (Choi 2017). Hierbij werd een lager recidiefpercentage na zowel 12 als 24 maanden geobserveerd bij AFL-PDT. De tweede studie vergeleek chirurgie gevolgd door PDT met aminolevulinezuur (ALA-PDT) met ALA-PDT als monotherapie voor huidmaligniteiten (Guo, 2017). Hierbij werd een lager recidiefpercentage na 12 maanden geobserveerd bij de groep met chirurgie en ALA-PDT. Bij deze laatste studie wordt echter geen onderscheid gemaakt tussen BCC's en cPCC's.

Een aanvullend prospectieve case series met de uitkomstmaten recidiefkans en cosmetisch resultaat toonde aan dat de recidiefkans hoger was in vergelijking met andere behandelopties. Het gebruik van PDT wordt derhalve niet aanbevolen als behandeling voor cPCC's (Calzavara-Pinton, 2008).

Risk of Bias

De risk of bias analyse is overgenomen uit de Britse richtlijn (Keohane, 2020).

De systematic review van Lansbury et al (2013) had een adequate en duidelijke onderzoeksvraag. De zoekstrategie was niet beperkt. Er was ook een adequate beschrijving van de geïnccludeerde en geëxcludeerde studies. De geïnccludeerde studies waren observationele studies en werden getoetst op kwaliteit van bewijs. Vanwege het type van de geïnccludeerde studies (geen controle groep) was er een groot risico op inherente bias met daarbij verschillende type patiëntenpopulaties met verschillende prognostische factoren en ernst van de tumoren. In 85% van de studies werd de behandeling geselecteerd op basis van de tumor- en patiëntkarakteristieken en was derhalve een directe vergelijking van de verschillende behandelingen niet mogelijk. Verder was in 41% van de studies het verlies aan follow-up onvolledig of niet gerapporteerd. Er is tenslotte ook gekeken naar belangenverstremgeling.

Conclusie

Er is geen aanvullende GRADE analyse gedaan. Voor de GRADE bewijskracht wordt verwezen naar de Britse richtlijn (Keohane, 2020).

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag hebben meerdere studies verschillende behandelmodaliteiten voor cPCC's bestudeerd. De evidence-based effectiviteit van de verschillende interventies is over het algemeen laag, vanwege de inherente bias van het type geïnccludeerde studies (voornamelijk observationeel) en het ontbreken van directe vergelijkingen om het relatieve behandel-effect te schatten. Er zijn op dit moment geen studies beschikbaar met hogere kwaliteit van bewijs. De werkgroep heeft op basis van de (beperkte) huidige literatuur, de mening van de Britse werkgroep (Keohane, 2020) en haar expert opinion geprobeerd realistische en klinisch toepasbare aanbevelingen te formuleren.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Ondanks het gebrek aan zwaar gewogen bewijslast, lijken de beschreven overige behandelingen allemaal minder effectief te zijn dan chirurgische excisie. De voordelen van overige behandelingen berusten voornamelijk op het behandelgemak en efficiëntie wat een overweging zou kunnen zijn bij patiënten met multipiele tumoren of een contra-indicatie voor chirurgie. Gezien de te verwachten morbiditeit door recidieven bij minder effectieve behandelingen, worden de overige behandelingen echter niet geadviseerd door de werkgroep.

Professioneel perspectief

De werkgroep is van mening dat bovengenoemde behandelingen van cPCC's inferieur zijn t.o.v. chirurgie en beveelt derhalve aan deze uitsluitend bij hoge uitzondering toe te passen en dan uitsluitend door ervaren klinici.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De patiënt dient geïnformeerd te worden over de impact van de behandeling, pijn, herstelperiode en korte/lange termijn gevolgen voor het functioneren van de patiënt en omgeving met bijzondere nadruk op de kans op recidieven.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Het heeft de voorkeur om patiënten chirurgisch radicaal te behandelen. Voor alle overige behandelingen geldt dat er veel meer controle-behandel bezoeken noodzakelijk zijn, welke meer belasting geven voor de patiënt en het steunsysteem van de patiënt.

Op basis van voorkeur van de patiënt of in het geval dat chirurgie en radiotherapie onwenselijk zijn, kan in uitzonderlijke gevallen worden uitgeweken naar C&C.

Met betrekking tot de PDT-varianten is de evidence voor behandeling van cPCC's niet afdoende. Derhalve is het advies deze niet in te zetten voor behandeling van cPCC's.

Aanbevelingen

- De werkgroep is van mening dat cryochirurgie, C&C, CO2 laser, topicale therapie en PDT inferieur zijn t.o.v. chirurgie en beveelt derhalve aan deze uitsluitend bij hoge uitzondering toe te passen en dan uitsluitend door ervaren klinici.
- Overweeg curettage en coagulatie bij immuungecompromitteerde patiënten met goed gedefinieerde primaire klinisch laag risico cPCC, wanneer chirurgie onwenselijk is en voor de patiënt een onzekere radicaliteit acceptabel is
- Verricht histologisch onderzoek na curettage en coagulatie om de aanwezigheid op hoog risicofactoren te identificeren. Indien deze aanwezig zijn, bespreek dan het verdere beleid in een multidisciplinair overleg. Zie voor nadere toelichting tevens module 'Organisatie van zorg – MDO'.

Referenties

- Keohane, SG et al. "British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020." *The British journal of dermatology* vol. 184,3 (2021): 401-414. doi:10.1111/bjd.19621
- Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ*.
- Fontana AM, Muti E. Results with cryotherapy in skin tumours. *Panminerva Med* 1975; **17**: 384-9.
- Graham GF, Clark LC. Statistical analysis in cryosurgery of skin cancer. *Clin Dermatol* 1990; **8**: 101-7.
- Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg* 2004; **30**: 297-300.
- Nelson TG, Ashton RE. Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: Do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? *J Surg Oncol* 2017; **116**: 783-8.
- de Graaf, Y. G. The occurrence of residual or recurrent squamous cell carcinomas in organ transplant recipients after curettage and electrodesiccation. *Br J Dermatol* 2006; **154**:493-7.
- Nemer KM, Bauman TM, Laurin Council M, Hurst EA. Surveyed dermatologists are less likely to curettage invasive squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients. *Int J Womens Dermatol*. 2019 Nov 7;6(2):99-101. doi: 10.1016/j.ijwd.2019.10.005. PMID: 32258341; PMCID: PMC7105649.
- De Jong E, Lammerts MUPA, Bouwes Bavinck JN. Behandeling van cutaan plaveiselcelcarcinoom bij orgaantransplantatiepatiënten: curettage en coagulatie vs. Lokale excisie. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* februari 2022.
- Graaf de YGL, Basdew VR, van der Zwan-Kralt N, et al. The occurrence of residual or recurrent squamous cell carcinomas in organ transplant recipients after curettage and electrodesiccation. *Br J Dermatol* 2006; **154**:493-7.

- Chiller K, Passaro D, McCalmont T, Vin-Christian K. Efficacy of curettage before excision in clearing surgical margins of non-melanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 2000;136:1327-32.
- Chren M, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, et al. Quality of life outcomes of treatments for cutaneous basal cell and squamous cell carcinoma. *J Inv Dermatol* 2007;127:1351-57.
- Fernandez-Vozmediano J, Armario-Hita J. Infiltrative squamous cell carcinoma on the scalp after treatment with 5% imiquimod cream. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:716-7.
- Florez A, Feal C, de la Torre C, Cruces M. Invasive squamous cell carcinoma treated with imiquimod 5% cream. *Acta Derm Venereol* 2004;84:227-8.
- Hengge UR, Schaller J. Successful treatment of invasive squamous cell carcinoma using topical imiquimod. *Arch Dermatol* 2004;140:404-6.
- Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferon a-2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. *Dermatol Surg* 2004;30:116-20.
- Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of non-melanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2004;30:264-71
- Martin-Garcia RF. Imiquimod: an effective alternative for the treatment of invasive cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2005;31:371-4.
- Morse LG, Kendrick C, Hooper D, et al. Treatment of squamous cell carcinoma with intralesional 5-fluorouracil. *Dermatol Surg* 2003;29:1150-3.
- Oster-Schmidt C. Two cases of squamous cell carcinoma treated with topical imiquimod 5%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:93-5.
- Peris K, Micantonio T, Concetta Fagnoli M, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:324-7.
- Rossi R, Puccioni M, Mavilia L, et al. Squamous cell carcinoma of the eyelid treated with photodynamic therapy. *J Chemotherapy* 2004;16:306-9.
- Choi SH, Kim KH, Song KH. Effect of Methyl Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy With and Without Ablative Fractional Laser Treatment in Patients With Microinvasive Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 289-95.
- Guo L, Han Y. Surgery combined with local 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy on skin cancer and its effect on the expression of cyclophilin A, cyclophilin B and CD147. *Oncol Lett* 2017; 14: 1449-54.
- Calzavara-Pinton, P. G. et al. Methylaminolevulinic acid-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008; **159**:137-44.

Primaire radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van primaire radiotherapie bij de behandeling van een cPCC?

Inleiding

In deze module wordt de rol van primaire radiotherapie bij de behandeling van cutane plaveiselcelcarcinomen (cPCC) besproken. Bij primaire radiotherapie is het mogelijk een cPCC in opzet curatief te behandelen zonder dat er chirurgie aan te pas komt. Er zijn diverse radiotherapeutische technieken beschikbaar, onder andere uitwendige radiotherapie (ook bekend als external beam radiotherapie) en brachytherapie. Hierbij wordt uitwendige radiotherapie het meest toegepast.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op de British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020 (Keohane, 2021) en een systematische literatuuranalyse over de periode van januari 2020 t/m 24 februari 2022 om de search uit de Britse richtlijn aan te vullen met recente data. Deze search werd uitgevoerd in Embase, Medline en Cochrane. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 3. De volgende PICO is gehanteerd om de onderzoeksvraag te beantwoorden:

- P: Patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom
- I: Radiotherapie
- C: Geen behandeling/ klinische follow-up, vergelijking met andere behandeling (conventionele excisie, Mohs micrografische chirurgie (MMS), elektrochemotherapie)
- O: Zie hieronder weergegeven

Uitkomstmaten

De British Association of Dermatologists hanteerde de volgende uitkomstmaten:

Cruciaal

- Gemak van behandeling
- Cosmetisch resultaat
- Recidiefkans

Belangrijk

- Gemak van behandeling
- Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten

In de aanvullende zoekactie werd in totaal één studie geïnccludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk werd deze studie na de full tekst screening geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn beschreven in bijlage 4. Op basis van de aanvullende search zijn er derhalve geen nieuwe studies geïnccludeerd.

Resultaten

De meta-analyse van Van Lee et al. (2019) had als doel om het cosmetisch resultaat en recidiefkans te vergelijken tussen verschillende behandelopties (chirurgische excisie, Mohs micrografische chirurgie (MMC), uitwendige radiotherapie en brachytherapie) voor cPCC's en BCC's. De meta-analyse bevatte 19 studies over uitwendige radiotherapie en 7 over brachytherapie. De kans op een lokaal recidief voor cPCC's was minimaal 0% voor brachytherapie (in 3 studies) en maximaal 3,1% voor uitwendige radiotherapie (in 6 studies). Het lokaal recidief risico na 5 jaar was 2,9% voor brachytherapie (3 studies) en maximaal 7,9% voor uitwendige radiotherapie (11 studies). De studie concludeerde dat brachytherapie en MMC een beter cosmetisch resultaat bieden t.o.v. uitwendige radiotherapie en chirurgische excisie. Het is

onduidelijk of dit komt door de behandelingseffectiviteit of door selectie- en reporting bias. De lokale controle van alle behandelopties was vergelijkbaar na jaar 1.

Gunaratne et al. (2018) omvatte 40 relevante studies met als doel het onderzoeken van de effectiviteit van hypofractioneerde radiotherapie in oudere patiënten met keratinocyt carcinomen die geen geschikte kandidaat zijn voor chirurgische behandeling en/of met slechte gezondheidstoestand. Er werden meer dan 12.000 patiënten met keratinocyt carcinomen geïnccludeerd, waarvan 24% cPCC's. De gemiddelde leeftijd was 71,7 jaar. Er werd behandeld met zowel uitwendige radiotherapie als met brachytherapie. Ondanks de significante heterogeniteit in de populatie was het lokale recidief niet hoger dan 7,9% in 33/36 studies met een mediane follow-up van 2-77 maanden. Ze concludeerde dat gehypofractioneerde radiotherapie een optie is die geen evident nadeel met zich meebrengt betreffende de lokale controle in vergelijking met de traditionele en langdurige radiotherapie schema's.

De systematic review van Lansbury et al. (2013) werd uitgevoerd om de effectiviteit van verschillende behandelopties voor primaire niet gemetastaseerde cPCC's te beoordelen. De review van Lansbury heeft 1 prospectieve en 13 retrospectieve studies geïnccludeerd. De gemiddelde kans op lokaal recidief na radiotherapie was 6,4% (7 studies waarvan 2 alle lokalisaties, 4 hoofd-hals, 1 extremiteiten) (n=761; 95% BI 3,0% tot 11,0%). De gemiddelde kans op een regionaal recidief was 2,6% (3 studies waarvan 1 alle lokalisaties, 2 hoofd-hals) (n=272; 95% BI 0,04% tot 8,9%). De kans op overlijden aan cPCC was gemiddeld 9,1% (5 studies waarvan 1 alle lokalisaties, 4 hoofd-hals) (n=191, 95% BI 1,4% tot 22,8%).

Daarnaast rapporteerde een meta-analyse over gehypofractioneerde radiotherapie voor keratinocyt carcinomen bestaande uit 9729 patiënten (het aantal cPCC's was niet gerapporteerd) een mediaan lokaal recidief kans van 2% voor keratinocyt carcinomen op jaar 1 en 14% op jaar 5 en een goed (door een arts beoordeeld) cosmetisch resultaat in 92% voor keratinocyt carcinomen (Zaorsky, 2017).

Delishaj et al. (2016) beoordeelden de effecten van brachytherapie voor keratinocyt carcinomen. Deze review includeerde 10 studies bestaande uit 1870 patiënten met 1977 keratinocyt carcinomen (32,5% cPCC's). De mediane leeftijd was 72 jaar en 39% waren vrouwen. Brachytherapie had een hoge lokale controle (mediaan: 97%). De cosmetische uitkomst was gerapporteerd in 7/10 studies en werd beoordeeld als goed tot uitstekend in 94,8% van de tumoren. In de systematic review werd geconcludeerd dat brachytherapie een effectieve behandeling is met goede of uitstekende cosmetische resultaten, ook in oudere patiënten. Wel zijn er grootschalige RCT's met langere follow-up nodig om de effectiviteit en veiligheid van brachytherapie te beoordelen.

De review van Lansbury et al. (2013) rapporteerden een gemiddelde kans op een lokaal recidief van 5,2% na brachytherapie (6 studies waarvan 2 alle lokalisaties, 4 hoofd-hals) (n=88; 95% BI 1,6% tot 10,5%). Er werden geen metastasen of overlijdens ten gevolge van cPCC gerapporteerd.

In twee retrospectieve studies werd de behandeling met radiotherapie en Mohs micrografische chirurgie (MMC) met elkaar vergeleken. Patel et al. (2017) rapporteerde een gemiddelde follow-up van 3,4 jaar zonder lokaal recidief voor zowel brachytherapie als MMC. Gasalberti et al. (2019) observeerde een betere lokale controle na MMC vergeleken met radiotherapie op jaar 5.

Tot slot concludeerden Kwan, 2004 en Locke, 2001 dat radiotherapie een effectieve behandeling is voor hoofd-hals plaveiselcarcinomen. Bij grotere tumoren (T3-T4), vooral met bot/kraakbeen invasie of recidiverende tumoren bleek de kans op lokale controle na radiotherapie echter lager. Een 4-jarige lokale controle van 58% werd geobserveerd in 121 patiënten met een hoger stadium of bij recidiverende plaveiselcelcarcinomen (Kwan, 2004).

Risk of Bias

De risk of bias analyse is overgenomen uit de Britse richtlijn (Keohane, 2020).

De meta-analyse van Lee et al. (2019) had een duidelijke en adequate onderzoeksvraag. Er waren geen beperkingen in de zoekstrategie. De beschrijving van geïnccludeerde en geëxcludeerde studies was adequaat met een beoordeling van de kwaliteit van de geïnccludeerde studies. De kans op een lokale recidief op jaar 1 en jaar 5 werd voor cPCC's wel apart gerapporteerd. Verder werd er in de meta-analyse geen onderscheid gemaakt tussen cPCC's en basaalcelcarcinomen (BCC). De studie concludeerde dat het onduidelijk was of de gerapporteerde voordelen van de behandelingen het gevolg zijn van de effectiviteit was of van selectie en reporting bias. Tot slot had deze studie geen conflict of interest.

Gunaratne et al. (2018) had een adequaat beschreven onderzoeksvraag. Er waren geen beperkingen in de zoekstrategie. Het is onduidelijk of de geïnccludeerde studies beoordeeld zijn op de kwaliteit van bewijs. Verschillende studietypes zijn geïnccludeerd.

De systematic review van Delishaj et al. (2016) had ook een adequate en duidelijke onderzoeksvraag. Er waren geen beperkingen in de zoekstrategie en is er gezocht tot medio 2016. Er is een adequate beschrijving aan de methodologie. Het is onduidelijk of er een beoordeling van de kwaliteit van het bewijs heeft plaatsgevonden. De review bevat verschillende studietypes.

De systematic review van Lansbury et al (2013) had een adequate en duidelijke onderzoeksvraag. De zoekstrategie was niet beperkt. Er was ook een adequate beschrijving van de geïnccludeerde en geëxcludeerde studies. De geïnccludeerde studies waren observationele studies en werden getoetst op kwaliteit van bewijs. Vanwege het type van de geïnccludeerde studies (geen controle groep) was er een groot risico op inherente bias met daarbij verschillende type patiëntpopulaties met verschillende prognostische factoren en ernst van de tumoren. In 85% van de studies werd de behandeling geselecteerd op basis van de tumor- en patiëntkarakteristieken en was derhalve een directe vergelijking van de verschillende behandelingen niet mogelijk. Verder was in 41% van de studies het verlies aan follow-up onvolledig of niet gerapporteerd. Er is tenslotte ook gekeken naar belangenverstremeling.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Er is geen aanvullende GRADE analyse gedaan. Voor de GRADE bewijskracht wordt verwezen naar de Britse richtlijn (Keohane, 2020). De bovengenoemde studies zijn van observationele aard en omvatten heterogene patiëntpopulaties. Derhalve is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van de studieresultaten.

De werkgroep heeft op basis van de (beperkte) huidige literatuur, de mening van de Britse werkgroep (Keohane, 2020) en expert opinion, getracht zo reëel mogelijke aanbevelingen te formuleren die in de klinische praktijk toepasbaar zijn.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Radiotherapie bij cPCC's is een effectieve behandeling met over het algemeen tijdelijke bijwerkingen en een goed cosmetisch resultaat. Radiotherapie vormt een goed alternatief voor chirurgische behandelingen wanneer deze niet mogelijk of wenselijk zijn.

Professioneel perspectief

Radiotherapie is niet de standaardbehandeling voor cPCC's. Echter, radiotherapie is een bewezen effectieve behandeling en dient daarom overwogen te worden indien chirurgie niet mogelijk en/of weefselbesparing belangrijk is voor de functie en/of cosmetiek van de specifieke locatie, zoals in het gelaat en extremiteiten. In tabel 1 wordt de leidraad voor primaire radiotherapie bij cPCC's weergegeven.

Tabel 1: Leidraad voor primaire bestraling voor cutane plaveiselcelcarcinomen. NB De genoemde dosis betreft de zogenaamde fysische dosis, zonder correctie voor fractie-dosis en/of overall treatment time.

Bestraling	Techniek	Dosisschema
Brachytherapie (m.n. lip)	Interstitieel	45-49 Gy in 9-14 fracties
Uitwendige RT (op klein volume zonder onderliggend kraakbeen of andere kritische structuren)	Orthovolt, electronen, VMAT ¹	40-55 Gy in 10-22 fracties
Uitwendige RT (op groot volume en/of incl. onderliggend kraakbeen of andere kritische structuren)	Electronen, VMAT ¹	54-70 Gy in 18-35 fracties

1. Volumetric-Modulated Arc Therapy

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het is cruciaal om de patiënt vanaf het begin te betrekken bij het keuzeprocess voor radiotherapie. Hierbij dient de patiënt te volledig begrijpen waarom radiotherapie in hun geval de beste behandeloptie, dus het afwegen van de voor- en nadelen. Verder moet tijdens het gesprek de impact van de behandeling, pijn, herstelperiode en korte/ lange termijn gevolgen voor het functioneren van de patiënt besproken worden.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Radiotherapie voor cPCC's is in Nederland uitgebreid beschikbaar en wordt vergoed door de zorgverzekeraars. Uitwendige radiotherapie is een poliklinische behandeling waarbij de kosten hoger zijn dan bij poliklinische chirurgische (dag)behandelingen.

Aanbevelingen

- Overweeg radiotherapie bij patiënten met cPCC wanneer chirurgie niet mogelijk is en/of wanneer weefselbesparing belangrijk is voor de functie en/of cosmetiek van de specifieke locatie, zoals in het gelaat en extremiteiten of wanneer persoonlijke patiëntfactoren een rol spelen (zie tabel 'Leidraad voor primaire bestraling voor cutane plaveiselcelcarcinomen').

Referenties

- Keohane, SG et al. "British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020." *The British journal of dermatology* vol. 184,3 (2021): 401-414. doi:10.1111/bjd.19621
- Lee CT, Lehrer EJ, Aphale A, Lango M, Galloway TJ, Zaorsky NG. Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: an international meta-analysis of 58 studies with 21,000 patients. *Cancer*. 2019;125:3582–94. doi: 10.1002/cncr.32371.
- Gunaratne DA, Veness MJ. Efficacy of hypofractionated radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer: Results of a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2018; **62**: 401-11.
- Delishaj D, Rembielak A, Manfredi B et al. Non-melanoma skin cancer treated with high-dose-rate brachytherapy: A review of literature. *J Contemp Brachytherapy* 2016; **8**: 533-40.
- Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; **347**: f6153.
- Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E et al. Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2017; **125**: 13-20.
- Veness M. Hypofractionated radiotherapy in older patients with non-melanoma skin cancer: Less is better. *Australas J Dermatol* 2018; **59**: 124-7.
- Lancellotta V, Kovács G, Tagliaferri L et al. The role of personalized Interventional Radiotherapy (brachytherapy) in the management of older patients with non-melanoma skin cancer. *J Geriatr Oncol* 2019; **10**: 514-7.

- Patel R, Strimling R, Doggett S *et al.* Comparison of electronic brachytherapy and Mohs micrographic surgery for the treatment of early-stage non-melanoma skin cancer: a matched pair cohort study. *J Contemp Brachyther* 2017; **9**: 338-44.
- Gasalberti D, Ogrich L, Strasser J *et al.* Definitive radiotherapy versus Mohs surgery for early stage nonmelanoma skin cancers: a multi-institutional retrospective comparison of local recurrence. *Int J Dermatol* 2019; **58**: e96-e8.
- Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; **60**: 406-11.
- Locke J, Karimpour S, Young G *et al.* Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **51**: 748-55.

Adjuvante lokale radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van adjuvante lokale radiotherapie bij de behandeling van een cPCC?

Inleiding

Adjuvante radiotherapie op de plek van een geëxcideerd cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) wordt toegepast om het risico op een lokaal recidief te verkleinen. Er is weinig vergelijkende data beschikbaar over dit onderwerp. Tot op heden zijn er alleen observationele studies uitgevoerd die veelal een retrospectief studie design hebben.

In deze module wordt de beschikbare literatuur uiteengezet en aangevuld met een kritisch professioneel perspectief. De aanbevelingen die gedaan worden geven houvast voor de betrokken zorgverleners.

De plaats van (adjuvante) radiotherapie bij regionaal gemetastaseerd cPCC wordt besproken in module Behandeling regionaal gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen (radiotherapie en chirurgie).

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op de British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020 (Keohane, 2021) en een systematische literatuuranalyse over de periode van januari 2020 t/m 24 februari 2022 om de search uit de Britse richtlijn aan te vullen met recente data. Deze search werd uitgevoerd in Embase, Medline en Cochrane. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 3. De volgende PICO is gehanteerd om de onderzoeksvraag te beantwoorden:

P: patiënten met een plaveiselcelcarcinoom

I: adjuvante radiotherapie

C: geen behandeling/ klinische follow-up, adjuvante radiotherapie in combinatie met een andere behandeling, re-excisie.

O: zie hieronder weergegeven

Uitkomstmaten

De British Association of Dermatologists hanteerde de volgende uitkomstmaten:

Cruciaal

- Overleving
- Recidiefkans
- Cosmetisch resultaat

Belangrijk

- Gemak van behandeling
- Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten

Op basis van de aanvullende zoekactie werden één systematische review (Zhang 2021) geïnccludeerd. Screening van referenties van de geïnccludeerde literatuur identificeerde hiernaast geen additionele studies op. Het totaal van de geïnccludeerde studies komt hiermee op één, aanvullend op de Britse richtlijn. Specifieke redenen voor exclusie zijn beschreven in bijlage 4.

Resultaten

De Britse richtlijn (Keohane, 2020) includeerde twee systematische reviews die de effectiviteit van adjuvante radiotherapie op lokaal recidief onderzochten. In deze studies werden alleen observationele studies geïnccludeerd, omdat er geen RCT's beschikbaar waren. Hieronder

worden de twee systematische reviews samengevat (Jambusaria-Pahlajani 2009, Lansbury 2013) en wordt het perspectief van Keohane et al. (2020) nader toegelicht.

Jambusaria-Pahlajani et al. (2009) schreven een systematische review over de effectiviteit van chirurgie plus adjuvante radiotherapie vs. alleen chirurgie in patiënten met hoog-risico cPCC. Er werd één cohort studie met 91 patiënten geïnccludeerd en 48 case series.

Lansbury et al. (2013) schreven een systematische review over de effectiviteit van verschillende behandelingen voor invasieve cPCC's zonder metastasen. Er werden vijf retrospectieve hoofd-hals studies geïnccludeerd met een beperkte studieomvang.

In beide systematische reviews werd veel heterogeniteit in follow-up periodes gezien en er was een gebrek aan uniformiteit in de gebruikte methodes om de uitkomstmaten als recidief, metastase en ziektespecifieke sterfte te bepalen.

Keohane et al. (2020) stelt dat er te weinig bewijs is over hoog-risico factoren die ons kunnen helpen om adjuvante therapie gericht in te zetten. De status van de snijvlakken is een factor die vaak goed gedocumenteerd wordt in pathologie verslagen en is een welbekende risicofactor voor het ontstaan van lokale recidieven. Beschikbare data uit de literatuur laat zien dat adjuvante radiotherapie dit risico kan verlagen. In de literatuur worden echter verschillende afkapwaarden aangehouden over wanneer er van een vrij snijvlak wordt gesproken. Over het algemeen wordt een marge van ≥ 1 mm aangehouden voor de perifere en diepe randen.

De meeste sterftegevallen die te wijden zijn aan de gevolgen van een cPCC zijn geassocieerd met oncontroleerbare loco-regionale progressie. Een grote risicofactor die daarin meespeelt is incomplete excisie. Er is onvoldoende data om te stellen dat een snijvlak dat ≤ 1 mm vrij is moet worden beschouwd als niet vrij. Daarom is de algemene stelling van de werkgroep leden van de Britse richtlijn dat het belangrijk is om bij een primair cPCC een zo adequaat mogelijke behandeling in te zetten. Wanneer middels chirurgie geen complete excisie is behaald dient met de patiënt besproken te worden welke behandelopties beschikbaar zijn. De auteurs stellen dat wanneer re-excisie niet haalbaar wordt geacht, radiotherapie een optie is.

Perineurale invasie wordt in 5 tot 10% van de cPCC's gezien en is een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van loco-regionale recidieven en afstandsmetastasen. Wanneer er sprake is van perineurale invasie, blijkt de mate van zenuw betrokkenheid een rol te spelen in de uitkomsten met een slechtere prognose bij betrokkenheid van perifere zenuwen, zenuwen van 0,1mm of dikker of indien er klinisch of radiologische tekenen zijn van perineurale invasie. (Jambusaria-Pahlajani, 2009) Bij patiënten met symptomatische en/of radiologisch bewezen perineurale invasie wordt aanbevolen adjuvante radiotherapie toe te passen. Deze patiënten dienen te worden besproken in een MDO. Klinisch aantoonbare perineurale invasie is geassocieerd met significant lagere kans op vijf-jaars lokale controle (57% vs. 90%, $P \leq 0,001$) en overleving (57% vs. 69%; $P = 0,03$) vergeleken met microscopische perineurale invasie in patiënten die behandeld werden met chirurgie en adjuvante radiotherapie. (Jackson, 2009) De rol van adjuvante radiotherapie in het geval van microscopische perineurale invasie is onduidelijk.

Aanvullende literatuur

Zhang et al. (2021) hebben een systematische review en meta-analyse van de literatuur gemaakt over overlevingsuitkomsten en prognostische factoren in patiënten met een cPCC, die behandeld zijn middels chirurgie met of zonder adjuvante radiotherapie. Ze includeerden 20 retrospectieve studies ($n=2605$ participanten). Er werden geen RCT's gevonden. Na het extraheren van de data bleven er 2486 patiënten over, waarvan 1558 patiënten tumorvrije snijvlakken hadden. Van de 2486 patiënten, kregen 1033 alleen chirurgische behandeling en 1409 chirurgie plus adjuvante radiotherapie. Er werden 44 patiënten geëxcludeerd omdat zij alleen radiotherapie, chemotherapie, adjuvante chemotherapie of adjuvante chemoradiotherapie ondergingen.

Behandeling middels chirurgie plus adjuvante radiotherapie liet ten opzichte van alleen chirurgie een significant lagere recidiefkans zien (OR 0,56; 95%BI 0,36–0,85), een langere ziektevrije overleving (OR 2,17; 95%BI 1,23–3,83) en langere overleving (OR 2,94; 95%BI 1,75–4,91). Significante prognostische factoren voor een slechte uitkomst waren perineurale invasie (HR,

1,61; 95%BI 1,24–2,09), positieve snijvlakken (HR 2,34; 95%BI 1,42–3,83) en het gebruik van immunosuppressie (HR 3,02; 95%BI 2,14–4,25). Adjuvante radiotherapie was juist geassocieerd met een significant betere overleving (HR 0,47; 95%BI 0,34–0,65). De auteurs concludeerden dat adjuvante radiotherapie uitkomst kan bieden in de behandeling van cPCC's met risico factoren.

Risk of Bias

Hieronder zijn bondig de resultaten beschreven. De volledige beoordeling is beschreven in bijlage 5.

De systematische review van Zhang et al (2021) is van lage kwaliteit. Geïnccludeerde studies werden volledig beschreven en beoordeeld op risk of bias. Het is echter onzeker of deze observationele studies met een retrospectieve opzet voldoende homogeen zijn om met elkaar te vergelijken. De methodes lieten een grote mate van heterogeniteit zien. Daarbij is het onzeker wat de wetenschappelijke waarde van de geïnccludeerde studies is. Ook is het onzeker of er geen relevante studies zijn gemist tijdens de search.

Voor de risk of bias van de studies beschreven in de Britse richtlijn verwijzen we naar het bijbehorende supplement van het originele artikel (Keohane, 2020).

Conclusie

Voor de GRADE conclusies door Keohane et al. (2020) verwijzen we naar het originele artikel. In deze conclusies kwam naar voren dat het effect van adjuvante radiotherapie onduidelijk is.

Chirurgie + adjuvante radiotherapie vs. alleen chirurgie

Ze er laag	<p>Uitkomstmaat: recidiefkans</p> <p>We zijn onzeker over de effectiviteit van adjuvante radiotherapie op de recidiefkans in de behandeling van primaire cPCC's.</p> <p><i>Zhang, 2021 (16 van de 20 geïnccludeerde studies)</i></p>
---------------------------	--

Ze er laag	<p>Uitkomstmaat: overleving</p> <p>We zijn onzeker over de effectiviteit van adjuvante radiotherapie op de overleving in de behandeling van primaire cPCC's.</p> <p><i>Zhang, 2021 (14 van de 20 geïnccludeerde studies)</i></p>
---------------------------	--

-	<p>Uitkomstmaat: cosmetisch resultaat, gemak van behandeling, patiënt gerapporteerde uitkomstmaten.</p> <p>Deze uitkomstmaten werden niet beschreven.</p>
---	---

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Voor de GRADE evidence tabellen inclusief verdere toelichting verwijzen we naar de oorspronkelijke tekst in het supplement door Keohane et al. (2020). De geïnccludeerde studies werden laag tot zeer laag beoordeeld met betrekking tot de bewijskracht. Er werd met name afgewaardeerd als het een observationele studie betrof en/of vanwege imprecisie.

De geïnccludeerde studies in de systematic review van Zhang et al. (2021) hebben een lage tot zeer lage bewijskracht. Er werd met name afgewaardeerd als het een observationele studie

betrof of vanwege risk of bias (retrospectief design) en/of imprecisie.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Voor een deel van de patiënten met cPCC lijkt adjuvante radiotherapie uitkomst te kunnen bieden in de behandeling. Over het algemeen geeft de behandeling alleen tijdelijke bijwerkingen en wordt er gestreefd naar het beste cosmetische resultaat. Er kan voor adjuvante radiotherapie gekozen worden wanneer aanvullende chirurgie niet haalbaar wordt geacht of niet tot de gewenste resultaten leidt.

Professioneel perspectief

Adjuvante lokale radiotherapie is niet de standaardbehandeling voor cPCC's zonder metastasen. Echter, radiotherapie is een bewezen effectieve behandeling en dient daarom overwogen te worden in geval van:

- Een cPCC waarbij chirurgisch de beoogde histopathologische marges niet behaald kunnen worden bij re-excisie
- Lokaal recidiverende cPCC's
- Perineurale invasie

Radiotherapie kan in verschillende schemata worden gegeven waarbij fractioneringen worden gebruikt van 54-66 Gy in 18-33 fracties. Op basis van leeftijd en conditie worden echter soms ook meer gehyfracioneerde schemata gekozen waarbij de dosis in bijv. 10 fracties wordt gegeven.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten is het van belang dat zij geïnformeerd worden over de verschillende behandelopties en wat deze betekenen voor het ziektebeloop voor de individuele patiënt. Daarbij wordt vanzelfsprekend rekening gehouden met de patiëntvoorkeuren en de mogelijk aanwezige comorbiditeiten. Ook is het van belang om de ADL status en de algemene fitheid van de patiënt in kaart te brengen.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Er werden geen studies naar kosteneffectiviteit gevonden. Behandeling middels radiotherapie is in Nederland breed beschikbaar en wordt vergoed door de zorgverzekeraars. Over het algemeen zijn patiënten zeer therapietrouw tijdens deze behandeling en is er weinig sprake van vroegtijdig staken van de behandelingen ten gevolge van de adverse events gerelateerd aan de behandeling.

Aanbevelingen

- Overweeg behandeling middels adjuvante lokale radiotherapie in de volgende gevallen:
 - Een cPCC waarbij chirurgisch de beoogde histopathologische marges niet behaald kunnen worden bij re-excisie
 - Lokaal recidiverende cPCC's
 - Perineurale invasieGekozen wordt voor een orthovolt, elektronen of VMAT techniek in een dosisschema van 54 – 66 Gy in 18 – 33 fracties
- Bespreek behandelopties voor patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor behandeling middels adjuvante lokale radiotherapie in een multidisciplinair team in een referentiecentrum met ervaring met deze behandelingen.

Referenties

- Jackson JE, Dickie GJ, Wiltshire KL et al. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach. *Head Neck* 2009; 31: 604-10.
- Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H *et al.* Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg* 2009; 35: 574-85.

- Keohane, S. G., Botting, J., Budny, P. G., Dolan, O. M., Fife, K., Harwood, C. A., ... & British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. (2021). British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *British Journal of Dermatology*, 184(3), 401-414.
- Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W *et al.* Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; **347**: f6153.
- Zhang, J., Wang, Y., Wijaya, W. A., Liang, Z., & Chen, J. (2021). Efficacy and prognostic factors of adjuvant radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 35(9), 1777–1787. <https://doi.org/10.1111/jdv.17330>

Behandeling regionaal gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen (radiotherapie en chirurgie)

Uitgangsvraag

1. Wat is de plaats van radiotherapie bij de behandeling van een regionaal gemetastaseerd cPCC?
2. Wat is de plaats van chirurgie bij de behandeling van een regionaal gemetastaseerd cPCC?

Inleiding

In een klein percentage van de gevallen is bij cutane plaveiselcelcarcinomen (cPCC) sprake van metastasering naar regionale lymfeklierstations, wat de kans op overleving voor de patiënt aanzienlijk verkleint (Tokez 2022). Onder het niveau van de clavicula betreft dit meestal de lies of de oksel. Boven het niveau van de clavicula betreft dit meestal de lymfeklieren in de glandula parotis, hals en hals (occipitale klieren). De exacte distributie van regionale lymfekliermetastasen is gerelateerd aan het lymfedrainage patroon, dat afhangt van de locatie van de primaire tumor (Ebrahimi 2010).

De plaats van chirurgie en radiotherapie als behandeling van gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen wordt in deze module beschreven. Het gaat hierbij nadrukkelijk alleen om de behandeling van de aangedane lymfeklieren en nabij liggende lymfeklierstations die at risk zijn voor occulte metastasen; behandeling van de primaire tumor wordt in andere modules beschreven.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op de British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020 (Keohane, 2021) en een systematische literatuuranalyse over de periode van januari 2020 t/m 24 februari 2022 om de search uit de Britse richtlijn aan te vullen met recente data. Deze search werd uitgevoerd in Embase, Medline en Cochrane. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 3. De volgende PICO is gehanteerd om de onderzoeksvraag te beantwoorden:

- P: Iedereen met een regionale lymfeklier metastase van een primair cutaan plaveiselcelcarcinoom
I: Chirurgie en/of radiotherapie
C: Geen behandeling, elke andere behandeling, placebo
O: Overleving, recidief ratio, cosmetische uitkomsten, morbiditeit/chirurgische complicaties en toxiciteit/bijwerkingen

Uitkomstmaten

De British Association of Dermatologists (Keohane 2020) hanteerde de volgende uitkomstmaten:

Primair (cruciaal):

- Overleving
- Recidiefkans
- Cosmetische uitkomsten
- Verdraagzaamheid van behandeling (o.a. bijwerkingen en complicaties)

Secundair (belangrijk):

- Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten

De zoekactie leverde één studie op over behandeling middels chirurgie plus adjuvante radiotherapie. De overwegingen en aanbevelingen zijn geschreven op basis van dit artikel, de

richtlijn van de British Association of Dermatologists (Keohane, 2020) en de expert opinion van de werkgroep en is specifiek voor de Nederlandse situatie.

Resultaten

Eén retrospectieve cohortstudie (Yang, 2021) die gepubliceerd werd na de zoekdatum van de Britse richtlijn (Keohane, 2020) werd geïncludeerd. Hieronder worden de studies geïncludeerd door Keohane et al. (2020) en de studie door Yang et al. (2021) besproken.

De plaats van behandeling middels chirurgie en/of radiotherapie bij regionale lymfeklier metastasen (Keohane 2020)

Voor de basis van deze module is de Britse richtlijn gebruikt (Keohane, 2020). Hieronder volgt een uiteenzetting van hun reflectie op de gevonden resultaten.

De werkgroep van de Britse richtlijn stelt dat de standaardbehandeling bij regionale lymfeklier metastasen van cPCC, inclusief intraparotidale metastasen bij hoofd-hals cPCC's, een regionale lymfeklierdissectie van de regionale lymfeklierstations is (waar van toepassing inclusief een parotidectomie indien zich hier kliermetastasen bevinden). Er zijn tot op heden geen prospectieve gerandomiseerde data voor deze behandelingen beschikbaar. In drie patiëntcohorten werden de recidiefaantallen na een chirurgische excisie plus adjuvante radiotherapie in vergelijking met alleen chirurgische excisie onderzocht. Deze studies gaven de voorkeur aan de gecombineerde behandeling met betrekking tot locoregionale recidieven. (Wang 2012, Oddone 2009 en Veness 2005) Een retrospectieve cohortstudie onderzocht de effectiviteit van adjuvante radiotherapie na een parotidectomie (met of zonder halsklierdissectie) bij patiënten met gemetastaseerd cPCC en ondersteunde chirurgie plus adjuvante radiotherapie als standaardzorg voor gemetastaseerd cPCC. (Hirshoren, 2018) Het gebruik van schildwachtklierbiopsie (SLNB) als aanvullend diagnosticum voor regionale metastasen is in verschillende onderzoeken onderzocht, maar geen van deze studies geven uitsluitsel over de winst op overleving hiervan. (Stratigos, 2015) De werkgroep van de Britse richtlijn stelt dat adjuvante radiotherapie van het drainerende knooppunt wordt aanbevolen bij patiënten met multiple lymfekliermetastasen (>1), grote lymfeklieren ≥ 3 cm of extracapsulaire uitbreiding. De werkgroep van de Britse richtlijn stelt dat een electieve bestraling van de lymfeklierstations at risk niet routinematig mag worden aanbevolen. Een onderzoek in één centrum naar de uitkomsten van electieve radiotherapie van de regionale lymfeklieren bij achtereenvolgens behandelde volwassenen met cPCC van het gezicht, de oren of de hoofdhuid met ≥ 1 van de volgende risicofactoren: recidief, slecht gedifferentieerd, perineurale invasie, tumorgrootte >2 cm, immunosuppressie, positief snijvlak) toonde echter aan dat het regionale controlepercentage na 5 jaar 96% was. In dit onderzoek werd er geen graad 3 toxiciteit gerapporteerd. (Wray, 2015)

De gerandomiseerde fase III-studie TROG 05.01 vergeleek concomitante chemo-radiotherapie met radiotherapie alleen als adjuvante behandeling na chirurgie bij patiënten met hoofd-hals cPCC met hoog risico kenmerken (minimaal 1 van de volgende factoren: intraparotidale lymfeklier en of cervicale lymfeklier, tumorgrootte > 5 cm of kraakbeen/musculoskeletale/bot invasie en/of in-transit metastasen). De conclusie was dat hoewel chirurgie en postoperatieve radiotherapie een uitstekende bescherming boden tegen een locoregionaal recidief, er geen voordeel werd waargenomen door de toevoeging van carboplatine wekelijks. (Porceddu, 2018)

Voor niet-hoofd-hals cPCC kan regionale lymfeklierdissectie van de oksel/lies +/- adjuvante radiotherapie worden overwogen zoals hierboven, hoewel de gegevens beperkt zijn en meestal afkomstig zijn uit single center series. (Goh, 2010)

Bij een locoregionaal recidief van een cPCC in het hoofd-hals gebied adviseert de Britse richtlijnwerkgroep dat adjuvante radiotherapie na chirurgische resectie moet worden overwogen voor lokale controle. Voor deze patiëntencategorie zijn tot op heden geen prospectieve gerandomiseerde data of vergelijkende data beschikbaar.

Chirurgie i.c.m. (neo-)adjuvante radiotherapie vs. alleen chirurgie bij regionale lymfekliermetastasen van de axilla (Yang 2021)

In het retrospectieve cohortonderzoek van Yang et al. (2021) werd gekeken naar de effectiviteit van chirurgie plus radiotherapie ten opzichte van alleen chirurgie bij patiënten met een regionaal c.q. axillair gemetastaseerd cPCC. In totaal werden er 74 patiënten geïncludeerd waarvan 48 werden behandeld middels chirurgie plus radiotherapie en 15 met alleen chirurgie. 45 van deze 48 patiënten (93,75%) werd behandeld middels adjuvante radiotherapie (mediane behandelduur: 44 dagen) met een mediane dosis van 50Gy (range 30-66Gy) in 25 fracties (range 6-33). De mediane follow-up van de gehele studiepoulatie was 28.7 maanden (range 0-163 maanden). In de chirurgie plus radiotherapie groep ontwikkelde 23 patiënten (48%) een recidief en overleden 27 patiënten (56%) tijdens de follow-up periode. In deze groep ontwikkelde 10 patiënten (21%) een regionaal recidief binnen 12 maanden na het starten van de behandeling.

In de alleen chirurgie groep zaten 15 patiënten en ontwikkelde 6 patiënten (40%) een recidief en overleden 8 patiënten (53%) tijdens de follow-up periode. In deze groep ontwikkelde 5 (33%) een regionaal recidief binnen 9 maanden.

Na 2 jaar had 22% van de patiënten in de chirurgie plus radiotherapie groep een regionaal recidief ontwikkeld ten opzichte van 38% in de alleen chirurgie groep ($p=0,22$)

Het is belangrijk om op te merken dat in de chirurgie plus radiotherapie groep meer hoog-risico patiënten zaten. Zo zaten in deze groep meer patiënten met lymfekliermetastasen >6 cm (53% vs. 8%, $p=0,012$) en was er sprake van een hoger aantal negatieve histopathologische risicofactoren (75% vs. 47%, $p=0,04$). Tevens was er een hoger regionaal recidief percentage in de alleen-chirurgie groep (niet significant).

Risk of bias

Hieronder zijn bondig de resultaten beschreven. De volledige beoordeling is beschreven in bijlage 5.

De retrospectieve cohort studie door Yang et al. (2021) is van lage kwaliteit. Dit is met name het gevolg van het retrospectieve design en de kleine onderzoekspopulatie. Veel klinische informatie van patiënten is incompleet waardoor er kans is op selectie bias; daarnaast kan dit ook effect hebben op de uitkomstmaat 'overleving'.

Voor de risk of bias van de studies beschreven in de Britse richtlijn verwijzen we naar het bijbehorende supplement van het originele artikel (Keohane, 2020).

Conclusie

Voor de GRADE analyses van de studies die zijn besproken in de Britse richtlijn door Keohane et al. (2020) verwijzen we naar het originele artikel. De bewijskracht werd beoordeeld als laag tot zeer laag. Er werd met name afgewaardeerd omdat het observationele studies betrof en er sprake was van onnauwkeurigheid.

De GRADE conclusie van Yang et al (2021) wordt hieronder besproken. De GRADE analyse van deze vergelijking is te vinden in bijlage 6.

Chirurgie gevolgd door adjuvante radiotherapie vs. alleen chirurgie.

Zeer laag	Uitkomstmaat: overleving en recidiefkans
	We zijn onzeker over het effect van adjuvante radiotherapie na chirurgie ten opzichte van alleen chirurgie op de overleving kans op recidief.
	<i>Yang et al. (2021)</i>

-	<p>Uitkomstmaat: cosmetische uitkomsten en verdraagbaarheid</p> <p>Er zijn geen studies gevonden waarin deze uitkomstmaat is onderzocht</p>
---	---

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Er was één studie die de uitkomstmaten overleving en recidiefkans onderzocht (Yang 2021). Over het algemeen was de bewijskracht zeer laag. De kwaliteit van de studie van Yang (2021) werd afgewaardeerd vanwege het retrospectieve studiedesign met een verhoogd risico op bias. Daarnaast werd er afgewaardeerd vanwege inconsistentie (heterogeniteit); in de chirurgie-plus-radiotherapie groep was de grootste kliermetastase namelijk significant groter dan in de alleen-chirurgie-groep ($p=0.012$) en was er sprake van meer negatieve tumorkenmerken in deze groep (niet statistisch significant). Vanwege een kleine steekproef werd ook afgewaardeerd op onnauwkeurigheid. Er waren geen studies die de cosmetische uitkomsten en de verdraagbaarheid van de therapie beschreven.

De bewijskracht van de geïnccludeerde studies in de Britse richtlijn door Keohane et al. (2020) is laag tot zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid en een hoog risico op bias. Gezien de kwaliteit van de huidige literatuur laag is, zullen de aanbevelingen worden ondersteund door de expert opinie van de werkgroep. Deze overwegingen worden toegelicht in het professioneel perspectief.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Voor patiënten met (locoregionaal) gemetastaseerd cPCC lijken chirurgische interventies en/of radiotherapie uitkomst te kunnen bieden in de behandeling. Over het algemeen geven de behandelingen alleen tijdelijke bijwerkingen en wordt er gestreefd naar het beste cosmetische resultaat. Chirurgie is de voorkeursbehandeling, maar er kan voor radiotherapie gekozen worden als adjuvante therapie of wanneer chirurgie niet mogelijk is.

Professioneel perspectief

Bij regionale lymfeklier metastasen van het cPCC, inclusief intraparotidale metastasen bij hoofd-hals cPCC's, is de standaardbehandeling een lymfeklierdissectie van de betrokken klierstations. Er zijn echter geen prospectieve gerandomiseerde data die dit kunnen onderbouwen.

In geval van een of multiple lymfekliermetastasen is chirurgische dissectie van het betreffende lymfekliergebied sterk aan te bevelen. In geval van meerdere lymfekliermetastasen, lymfekliermetastasen met extracapsulaire groei, lymfekliermetastasen met een afmeting van ≥ 3 cm en bij irradicale resectie van een lymfekliermetastase zal adjuvante radiotherapie moeten worden overwogen.

Er zijn geen prospectieve gerandomiseerde data die onderbouwen hoe uitgebreid een lymfeklierdissectie van de hals en eventuele parotidectomie moeten zijn bij behandeling van een regionaal gemetastaseerd cPCC in het hoofd-hals gebied. Daarom wordt aanbevolen naast de aangedane klierlevels ook aandacht te hebben voor de nabij liggende klierlevels (inclusief glandula parotis) met een hoog risico op occulte metastasen op basis van het drainagepatroon van de primaire tumorlocatie en tevens rekening houdend het oppervlakkige lymfedrainage systeem van de hals (Ebrahimi 2010; Gurney, 2014).

De waarde van de sentinel node procedure als aanvullend diagnosticum naar regionale metastasen is bij het plaveiselcelcarcinoom van de huid nog onduidelijk, maar wordt door de werkgroep momenteel afgeraden indien dit niet in trialverband plaatsvindt. Vergeleken met melanomen en Merkelcelcarcinomen is de kans op micrometastasen bij de cN0-tumor te gering om deze procedure te rechtvaardigen.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten is het van belang dat zij geïnformeerd worden over de verschillende behandelopties en wat deze betekenen voor het ziektebeloop. Morbiditeit van de chirurgie en toxiciteit van de radiotherapie zijn afhankelijk van de locaties van het te behandelen klierstation. Daarbij wordt vanzelfsprekend rekening gehouden met de patiëntvoorkeuren en de mogelijk aanwezige co-morbiditeiten.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Er werden geen studies naar kosteneffectiviteit gevonden. Behandeling middels chirurgie en radiotherapie is in Nederland breed beschikbaar en wordt vergoed door de zorgverzekeraars. Over het algemeen zijn patiënten zeer therapietrouw tijdens deze behandelingen en is er weinig sprake van vroegtijdig staken van de behandelingen ten gevolge van de adverse events gerelateerd aan de behandeling.

Aanbevelingen

- Behandel patiënten met één of meerdere lymfekliermetastasen van een cPCC middels chirurgische dissectie van het betreffende lymfekliergebied.
- Overweeg behandeling met adjuvante radiotherapie bij patiënten met cPCC met multiple lymfekliermetastasen, lymfekliermetastase(n) met extracapsulaire groei, lymfekliermetastase(n) met een afmeting van ≥ 3 cm of irradicale resectie van lymfekliermetastase(n).
- Bespreek behandelopties voor patiënten met (locoregionaal) gemetastaseerd cPCC altijd binnen een gespecialiseerd centrum in een multidisciplinair team met ervaring met deze behandelingen.

Referenties

- Ebrahimi, A., Moncrieff, M. D., Clark, J. R., Shannon, K. F., Gao, K., Milross, C. G., & O'Brien, C. J. (2010). Predicting the pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck based on location of the primary. *Head & neck*, 32(10), 1288–1294. <https://doi.org/10.1002/hed.21332>
- Goh A, Howle J, Hughes M et al. Managing patients with cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to the axilla or groin lymph nodes. *Australas J Dermatol* 2010; 51: 113-7.
- Hirshoren N, Ruskin O, McDowell LJ et al. Management of Parotid Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Regional Recurrence Rates and Survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 159: 293-9.
- Keohane, S. G., Botting, J., Budny, P. G., Dolan, O. M., Fife, K., Harwood, C. A., Mallipeddi, R., Marsden, J. R., Motley, R. J., Newlands, C., Proby, C., Rembielak, A., Slater, D. N., Smithson, J. A., Buckley, P., Fairbrother, P., Hashme, M., Mohd Mustapa, M. F., Exton, L. S., & British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit (2021). British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *The British journal of dermatology*, 184(3), 401–414. <https://doi.org/10.1111/bjd.19621>
- Oddone N, Morgan GJ, Palme CE et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the Immunosuppression, Treatment, Extranodal spread, and Margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival. *Cancer* 2009; 115: 1883-91.
- Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG et al. Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1275-83.
- Stratigos A, Garbe C, Lebbe C et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1989-2007.
- Tokez, S., Wakkee, M., Kan, W., Venables, Z. C., Mooyaart, A. L., Louwman, M., Nijsten, T., & Hollestein, L. M. (2022). Cumulative incidence and disease-specific survival of

metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A nationwide cancer registry study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 86(2), 331–338. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.09.067>

- Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE et al. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005; 115: 870-5.
- Wang JT, Palme CE, Morgan GJ et al. Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head Neck* 2012; 34: 1524-8.
- Wray J, Amdur RJ, Morris CG et al. Efficacy of elective nodal irradiation in skin squamous cell carcinoma of the face, ears, and scalp. *Radiat Oncol* 2015; 10: 199.
- Yang PF, Veness MJ, Cooper EA, Fox R, Smee RI, Lehane C, Crowe PJ, Howle JR, Thompson SR. Outcomes of patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the axilla: a multicentre cohort study. *ANZ J Surg.* 2021 May;91(5):878-884. doi: 10.1111/ans.16584. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33506995.
- Ebrahimi A, Moncrieff MD, Clark JR, Shannon KF, Gao K, Milross CG, O'Brien CJ. Predicting the pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck based on location of the primary. *Head Neck.* 2010 Oct;32(10):1288-94. doi: 10.1002/hed.21332. PMID: 20091686.
- Gurney B, Newlands C. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 1. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Apr;52(4):294-300. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.01.015. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24559975.

Immuun gecompromitteerde patiënten

Uitgangsvraag

Welke aanvullende maatregelen dienen genomen te worden bij immuun gecompromitteerde patiënten?

Inleiding

Gezien de belangrijke rol van het immuunsysteem in tumorsurveillance, is er veel aandacht voor een eventueel verhoogd risico op het ontwikkelen van (huid)maligniteiten, in het bijzonder cPCC's tijdens het chronisch gebruik van systemische immunosuppressiva en disease-modifying drugs (DMD's). Met de steeds bredere inzet van deze middelen in de behandeling van immuun gemedieerde inflammatoire ziekten zoals reumatische aandoeningen, psoriasis, de ziekte van Crohn, maar ook multipele sclerose, komt het regelmatig voor dat deze patiënten verwezen worden voor jaarlijkse huidkankerscreening. In hoog-risico groepen zoals solide-organtransplantatie patiënten is er al enige consensus om dermatologische screening aan te bieden op basis van de aanwezige risicofactoren.

Bij de overige immuun gecompromitteerde groepen, zoals de mensen die behandeld worden middels systemische immunosuppressiva en DMD's, bestaat er onduidelijkheid over de effectiviteit van screeningprogramma's en, is het ook van belang hier richting in te geven. In deze module worden specifieke adviezen gegeven voor immuun gecompromitteerde patiënten, in het bijzonder solide organtransplantatie patiënten op het gebied van organisatie van zorg, follow up en (chemo)preventie.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van losse ondersteunende artikelen en de Richtlijn Screening Maligniteiten van de Nederlandse Transplantatie Vereniging.

Resultaten

Niet van toepassing.

Conclusie

Niet van toepassing.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Voor deze uitgangsvraag is geen systematische update van de literatuur uitgevoerd.

Professioneel perspectief

Voor algemene preventie adviezen ten aanzien van huidkanker verwijzen we naar de module Preventie en voorlichting. Voor patiënten die een organtransplantatie hebben ondergaan en voor patiënten met hematologische maligniteiten geldt een meer specifieke voorlichting en instructie voor zelfinspectie. Zoals bij iedereen is zonbescherming van belang, maar bij deze patiëntengroep dient dit extra benadrukt te worden, vooral ook op de scalp, oren en lippen, evenals het gebruik van bedekkende kleding. Het is belangrijk dat patiënten regelmatig zelfonderzoek doen van de huid. Gezien cPCC's in transplantatiepatiënten snel kunnen groeien is het van belang hier aandacht aan te besteden. Nieuwe huidafwijkingen en veranderingen in reeds bestaande (actinische keratosen) huidafwijkingen dienen indien suspect door een dermatoloog op korte termijn gezien te worden. Voor patiënten met een cPCC in het verleden is het van belang dat zij de (regionale) lymfeklieren regelmatig (1x per maand) controleren en tevens het litteken controleren op mogelijke recidieven en (sub)cutane metastasen.

Immunosuppressiva bij transplantatie patiënten

Bij solide orgaantransplantatie patiënten zijn meerdere risicofactoren bekend voor het ontwikkelen van keratinocytcarcinomen, echter ontbreken duidelijke richtlijnen m.b.t. risicostratificatie. Via een Delphi expert consensus werd er gestandaardiseerde benadering voor huidkankerscreening in deze patiëntenpopulatie voorgesteld. (Crow 2019) Het voorstel was om o.a. I) een risico-inventarisatie te laten plaatsvinden voorafgaande de transplantatie zodat er ook adequate UV-protectie adviezen gegeven kunnen worden II) hoog-risico patiënten door screening vroegtijdig te kunnen herkennen III) bij een voorgeschiedenis van huidkanker de controles te laten verlopen via de desbetreffende dermatologische richtlijn. Naast huidkanker in de voorgeschiedenis waren de belangrijkste vastgestelde risicofactoren een licht huidtype(I-III), transplantatie leeftijd >50 jaar, thoracale transplantatie (c.q. hart of longen) en het mannelijk geslacht.

De 'Skin and Ultraviolet Neoplasia Transplant Risk Assessment Calculator' (SUNTRAC) werd ontwikkeld om patiënten in te delen o.b.v. de 5-jaars cumulatieve incidentie voor het ontwikkelen van huidkanker: laag (1.01%), matig (6.15%), hoog (15.14%) of zeer hoog risico (44.75%). (Jambusaria-Pahlajani 2019) Bij een voorgeschiedenis van huidkanker komen patiënten in aanwezigheid van één van de overige risicofactoren in de zeer hoog risicogroep terecht (45% cumulatieve 5-jaars incidentie), waarbij screening binnen 6 maanden na transplantatie wordt geadviseerd. In het geval van patiënten met een licht huidtype (I-III) ouder dan 50 jaar ten tijde van de transplantatie waarnaast het mannelijk geslacht en/of thoracale transplantatie zonder huidkanker in de voorgeschiedenis, vallen deze patiënten in de hoog-risico groep (15% cumulatieve 5-jaars incidentie) wat betekent dat zij idealiter binnen 6 maanden na transplantatie gezien worden door een dermatoloog. Afhankelijk hiervan wordt een passend follow up schema gekozen.

De meeste literatuur ten aanzien van follow-up is gebaseerd op expert opinions (Stasko 2004, Acuna 2017) waarbij na transplantatie een meestal jaarlijkse screening wordt aanbevolen. Dit betreft echter merendeels buitenlandse literatuur. Aangezien het PCC risico bij patiënten zonder huidkanker in het verleden de eerste jaren niet sterk verhoogd is (Madeleine 2017, Jambusaria-Pahlajani 2019) lijkt een jaarlijkse screening vanaf start van transplantatie niet nodig voor alle patiënten, zoals wanneer getransplanteerd onder de 50 jaar en van niet-Kaukasische afkomst.

Patiënten met hematologische maligniteiten

van der Straten et al. (2023) voerden een studie uit naar het ontstaan van nieuwe primaire maligniteiten bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) in verhouding tot de algemene bevolking. Hierbij maakten zij gebruik van nationaal brede data. In totaal werden er 24.815 patiënten met CLL geïnccludeerd. De onderzoekers rapporteren dat patiënten met CLL een bijna vijf keer verhoogd risico hebben om een cPCC te ontwikkelen (SIR 4.82; 95% CI 4.57-5.07). Bij mannen is het risico op cPCC hoger dan bij vrouwen. Dit komt mogelijk doordat mannen vaker roken en meer UV-belasting hebben. Concluderend benadrukken de onderzoekers het belang van een passende follow-up en patiënt specifieke maatregelen om de lange termijn uitkomsten van deze patiënten te verbeteren.

Patiënten met Philadelphia chromosome-negative Myeloproliferative Neoplasmata (Ph-MPN) zoals Polycythemia Vera (PV), Essentiele Thrombocythemia (ET) en Primary Myelofibrosis (PMF) die Hydroxyurea (HU) gebruiken hebben een verhoogd risico op keratinocytcarcinomen bleek uit de studie door Gavini et al. (2021). Zij voerden een systematische review uit naar de invloed van het gebruik van HU op het ontstaan van keratinocytcarcinomen. Er werden zes observationele studies en vier reviews geïnccludeerd. Acht van de tien studies onderschreven de relatie tussen het ontstaan van keratinocytcarcinomen en HU gebruik. Deze studies stelden dat een oudere leeftijd, hoge zonexpositie, hoge dosis HU en een lange therapieduur mogelijke risicofactoren zijn. Gezien de beperkte literatuur is het echter lastig om een onderbouwde inschatting te geven van de incidentie en een mogelijk causaal verband.

Moderne 'disease-modifying drugs'

In een recent meta-analyse van 12 studies werd gekeken naar het relatieve-risico (RR) op keratinocytcarcinomen tijdens behandeling met biologicals in patiënten met reumatoïde artritis, 'inflammatory bowel disease' (IBD) of psoriasis. Er werden met biological behandelde patiënten (n=109,578) vergeleken met biological-naïeve patiënten (n=191,062). Uit de meta-analyse kwam naar voren dat het relatief risico (RR) op keratinocytcarcinomen in de biological groep verhoogd was (relatief risico (RR) 1.25, 95% BI 1.13-1.36; P=0.022). In de subgroep analyse bleek deze verhoging te gelden voor zowel het BCC (RR 1.16, 95% CI 1.02-1.32; P>0.05) als het PCC (RR 1.34, 95% BI 1.10-1.63; P=0.096). Deze verhoging werd met name aangetoond tijdens het gebruik van TNF- α remmers (RR 1.23, 95% BI 1.10-1.37), echter er werden maar een beperkt aantal studies met andere biologicals geïnccludeerd. (Liu 2021)

Natalizumab en fingolimod zijn twee van de meest toegepaste behandelingen voor patiënten met multipel sclerose die een mogelijke lymfocyt-gemedieerd negatief effect op de tumor microenvironment kunnen hebben. In de literatuur beschreven casus zijn echter beperkt. (Velter 2019, Carbone 2020)

In een groot nationaal Deens MS cohort (1995-2015) werd er voor melanoom t.o.v. de algemene populatie, een standaardiseerde incidentie ratio (SIR) gezien van 1.51 (95% CI 1.13-1.98; 6 observed vs. 3 expected) over de gehele periode, en 1.16 (95% CI 0.62-1.99; 4 observed v.s. 2 expected) in de periode 2005-2015. Voor keratinocytcarcinomen (BCC's en cPCC's) werd er een SIR van 1.05 (95% CI 1.05; 0.52-1.88; 11 observed vs. 10 expected) gerapporteerd. Hierbij is van belang te vermelden dat de kanker-gerelateerde mortaliteit in de MS-groep niet significant verschilde van de controlegroep. Ook benadrukken de auteurs het risico op surveillance bias. (Nørgaard 2018)

Chemopreventie

Systemische retinoïden worden veelvuldig ingezet als chemopreventief middel van kanker, waaronder keratinocyt carcinomen (Ramchatesingh 2016, Russomanno 2023). De data van deze studies onderschrijven de significante incidentie reductie bij het gebruik van systemische retinoïden. Er is weinig data beschikbaar over de behandelduur en dosering.

Gebruik van acitretine en isotretinoïne als chemopreventie (met name cPCC) wordt door de NCCN richtlijn ook aanbevolen voor patiënten met een hoog tot zeer hoog risico (vergelijkbaar met onze hoog-risico tumoren zoals beschreven in module 'Risicoclassificatie' plus: orgaantransplantatiepatiënten, gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen, genetische predispositie, aantal recidieven en primaire tumoren) op het ontwikkelen van cPCC's. De werkgroep van de NCCN richtlijn stelt dat het therapeutische effect van deze geneesmiddelen snel verdwijnt wanneer de therapie gestaakt wordt. Het is van belang om de bijwerkingen die kunnen optreden bij behandeling middels systemische retinoïden te laten meewegen in de therapiekeuze. (Schmults, 2021)

Ervaring met acitretine als chemopreventie is met name opgedaan onder transplantatie patiënten, hoewel er ook studies zijn die laten zien dat immuun competente hoog-risico patiënten minder cPCC's ontwikkelen door het gebruik van psoralenen (Nijsten 2003). Wanneer er bij een patiënt sprake is van een sterk verhoogd risico op keratinocyt carcinomen kan acitretine als chemopreventief middel worden voorgeschreven. Hierbij wordt, na de uitvoering van laboratoriumcontroles (Systemische medicatie in de dermatologie, 2019), geadviseerd te starten met 10 mg per dag. Indien dit goed wordt verdragen kan de dosering worden opgehoogd naar 25 mg per dag. De werkgroep adviseert om acitretine zo lang mogelijk te gebruiken en in een zo hoog mogelijke dosering als door patiënt wordt verdragen.

In een systematic review door Mainville et al. (2022) naar het chemopreventieve effect van nicotinamide werden 29 studies geïnccludeerd. De studies werden beoordeeld middels GRADE. Nicotinamide werd geassocieerd met een significante vermindering van het aantal BCC's (rate ratio 0,46 (95%BI: 0,22-0,95; I² = 53%; 552 patiënten; 5 trials)) en PCC's (rate ratio 0,48 (95%BI: 0,26-0,88; I² = 67%; 552 patiënten; 5 trials)). Zij stelden in hun conclusie dat nicotinamide overwogen dient te worden als chemopreventief geneesmiddel in gezonde patiënten en

orgaantransplantatie patiënten met een geschiedenis van huidmaligniteiten, met nadruk op BCC's en PCC's (zwakke aanbeveling, matige bewijskracht).

In een studie door Allen et al. (2023) naar het chemopreventieve effect van behandeling met nicotinamide 500mg 2dd voor 12 maanden in 158 orgaantransplantatiepatiënten werd aangetoond dat er geen verschil in het aantal ontstane keratinocyten carcinomen was ten opzichte van de placebogroep (respectievelijk 207 en 210 (rate ratio 1,0; 95% BI: 0,8-1,3; p=0,96). De trial was echter underpowered en had weinig events (cPCC), waarschijnlijk omdat veel Australische patiënten met een hoog risico al op eigen initiatief nicotinamide slikken. In de studie traden geen ernstige bijwerkingen op.

Secundaire preventie

Het aanpassen van immunosuppressieve medicatie (mTOR-inhibitoren) kan het risico op nieuwe cutane huidtumoren wat verlagen (Campbell 2012, Euvrard 2012, Salgo 2010). Omzetten van medicatie wordt bij voorkeur per individuele patiënt bepaald en vindt plaats in nauw overleg tussen dermatoloog en behandeld orgaanspecialist. Bij patiënten met bestaande keratinocyt carcinomen die een orgaantransplantatie krijgen, valt te overwegen om direct vanaf transplantatie een mTOR-inhibitor te starten als onderdeel van de immuunsuppressieve behandeling.

In module Preventie en voorlichting wordt de systematische review met meta-analyse door Leonardi-Bee et al. (2012) over roken als potentiële risicofactor voor het ontstaan van cPCC's beschreven. Zij concluderen dat er een onafhankelijke associatie tussen roken en een verhoogd risico op het ontwikkelen van cPCC's van meer dan 50% is (OR 1,52, 95%BI: 1,15-2,01). De werkgroep benadrukt het belang van goede voorlichting en een stoppen met roken advies.

Conclusies van de werkgroep – Screening en follow-up

Wij adviseren patiënten al bij opwerking voor orgaantransplantatie door te verwijzen naar de dermatologie voor voorlichting over het verhoogde risico op huidkanker, preventie maatregelen en zelfinspectie. Eventueel kan dit ook nog in het eerste jaar na transplantatie. De werkgroep is van mening dat deze informatie naast mondeling ook schriftelijk gegeven dient te worden, waarin huidafwijkingen welke kunnen ontstaan na orgaantransplantatie in de breedte worden behandeld alsook preventieve maatregelen. Wij adviseren standaard screening op keratinocytcarcinomen aan te bieden aan solide orgaantransplantatie patiënten met immunosuppressivumgebruik als er sprake is van huidkanker in de voorgeschiedenis. Transplantatiepatiënten met een licht verhoogd risico worden niet jaarlijks gezien maar krijgen instructies voor zelfcontrole en worden bij nieuwe afwijkingen laagdrempelig gezien en zo nodig periodiek gecontroleerd, afhankelijk van leeftijd bij transplantatie, tijd na transplantatie en Fitzpatrick huidtype. Bij de overige immuungecompromiteerde (niettransplantatie) patiënten wordt structurele screening afgeraden en dit pas geadviseerd zodra deze patiënten in beeld komen i.v.m. het ontwikkelen van een huidmaligniteit.

Wanneer een immuun gecompromiteerde transplantatie patiënt eenmaal een eerste cPCC heeft gehad, is het belangrijk de patiënt bij zelfinspectie te instrueren laagdrempelig contact op te nemen met de behandelaar bij nieuwe suspecte huidlaesies of veranderingen bij litteken.

Patiënten met een hematologische maligniteit, waarbij het meeste bewijs is voor CLL, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van cPCC's (van der Straten 2023), maar ook op het ontwikkelen van metastasen (Tokez 2022) en multipole cPCC's (Eggermont 2023). Screening op huidkanker bij patiënten met een hematologische maligniteit lijkt voor nu niet zinvol, maar het is belangrijk dat zorgverleners zich wel bewust zijn van dit verhoogde risico op huidkanker en deze patiëntgroep voorlichten zich laagdrempelig te melden met verdachte huidafwijkingen. Hiervoor is het van belang om instructies te geven ten aanzien van zelfcontrole. Wanneer een patiënt eenmaal een eerste cPCC heeft ontwikkeld, is dermatologische follow-up belangrijk in verband met het verhoogde risico op metastasering en multipole opeenvolgende cPCC's.

Patiënten met Philadelphia chromosome-negative Myeloproliferative Neoplasma (Ph-MPN) die Hydroxyurea (HU) gebruiken hebben een verhoogd risico op keratinocytcarcinomen bleek uit de studie door Gavini et al. (2021). Screening op huidkanker bij patiënten die behandeld worden

middels HU lijkt voor nu niet zinvol, maar het is belangrijk dat zorgverleners zich wel bewust zijn van dit verhoogde risico op huidkanker en deze patiëntgroep voorlichten zich laagdrempelig te melden met verdachte huidafwijkingen. Hiervoor is het van belang om instructies te geven ten aanzien van zelfcontrole.

Op grond van de huidige gegevens wordt een licht verhoogd relatief risico op keratinocytcarcinomen na behandeling met DMD's (c.q. biologicals en multipole sclerose medicatie) beschreven. Gezien de lage absolute risico toename blijft de impact echter beperkt voor deze patiëntengroep. Hierbij is het ook van belang dat mogelijk confounders niet meegenomen zijn in de gepubliceerde data.

De huidige data betreft vooral patiënten behandeld met TNF- α remmers. Hierdoor is er nog onduidelijkheid over de langetermijneffecten van modernere biologicals (anti-IL-17, anti-IL-23, etc.). Vanuit de beschikbare literatuur lijkt het in de meeste gevallen te gaan om een verhoogd risico op het ontwikkelen van keratinocytcarcinomen met beperkte mortaliteit.

Wij adviseren geen standaard screening voor keratinocytcarcinomen aan te bieden aan patiënten die worden behandeld met DMD's, maar patiënten te voorzien van adequate zelf instructies. Pas vanaf het moment dat een patiënt huidkanker heeft ontwikkeld hoort structurele follow-up volgens de huidige richtlijnen plaats te vinden. Bij patiënten die worden behandeld met DMD's moet vooraf wel een risicoschatting gemaakt worden op basis van de al bekende risicofactoren, waarbij logischerwijs een lagere screeningdrempel wordt aangehouden bij een verhoogd risico op ontwikkelen van een melanoom. Behandeling met DMD's wordt op zichzelf niet beschouwd als voldoende extra risico om patiënten structureel te screenen.

Aanbevelingen

- Verwijs patiënten al bij opwerking voor orgaantransplantatie door naar de dermatologie voor voorlichting over het verhoogde risico op huidkanker, preventie maatregelen en zelfinspectie. Eventueel kan dit ook nog in het eerste jaar na transplantatie.
- Weeg per individuele patiënt die een orgaantransplantatie heeft ondergaan af of de medicatie omgezet dient te worden. Dit dient te worden gedaan in nauw overleg tussen dermatoloog en behandelend orgaanspecialist.
- Overweeg chemopreventie met systemische retinoïden bij immuun gecompromitteerde patiënten met multipole cPCC's. Zie 'Professioneel perspectief' voor een nadere toelichting.
- Overleg zo nodig met de betreffend transplantatiespecialist of een dermatoloog met expertise op dit gebied.
- Geef specifieke voorlichting en informatie over huidafwijkingen met bijbehorende instructies over zelfinspectie bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan, chronische lymfatische leukemie hebben of behandeling krijgen middels Hydroxyurea of DMD's.
- Kies een follow up schema passend bij de patiënt en diens kenmerken. Zie ook de module Follow-up.
- Zie voor algemene preventie adviezen en voorlichting de module Preventie en voorlichting.

Referenties

- Carbone ML, Lacial PM, Messinese S, et al. Multiple Sclerosis Treatment and Melanoma Development. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 22;21(8):2950. doi: 10.3390/ijms21082950. PMID: 32331328; PMCID: PMC7216218.
- Crow LD, Jambusaria-Pahlajani A, Chung CL, et al. Initial skin cancer screening for solid organ transplant recipients in the United States: Delphi method development of expert consensus guidelines. *Transpl Int.* 2019 Dec;32(12):1268-1276. doi: 10.1111/tri.13520. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31502728.
- Esse S, Mason KJ, Green AC, et al. Melanoma Risk in Patients Treated With Biologic Therapy for Common Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020 Jul 1;156(7):787-794. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1300. PMID: 32432649; PMCID: PMC7240639.

- Jambusaria Pahlajani A, Crow LD, Lowenstein S, et al. Predicting skin cancer in organ transplant recipients: development of the SUNTRAC screening tool using data from a multicenter cohort study. *Transpl Int*. 2019 Dec;32(12):1259-1267. doi: 10.1111/tri.13493. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31423648.
- Liu R, Wan Q, Zhao R, et al. Risk of non-melanoma skin cancer with biological therapy in common inflammatory diseases: a systemic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2021 Nov 22;21(1):614. doi: 10.1186/s12935-021-02325-9. PMID: 34809619; PMCID: PMC8607648.
- Velter C, Thomas M, Cavalcanti A, et al. Melanoma during fingolimod treatment for multiple sclerosis. *Eur J Cancer*. 2019 May;113:75-77. doi: 10.1016/j.ejca.2019.03.011. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30986706.
- Mainville, L., Smilga, A. S., & Fortin, P. R. (2022). Effect of Nicotinamide in Skin Cancer and Actinic Keratoses Chemoprophylaxis, and Adverse Effects Related to Nicotinamide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 26(3), 297–308. <https://doi.org/10.1177/12034754221078201>
- Schmults, C. D., Blitzblau, R., Aasi, S. Z., Alam, M., Andersen, J. S., Baumann, B. C., Bordeaux, J., Chen, P. L., Chin, R., Contreras, C. M., DiMaio, D., Donigan, J. M., Farma, J. M., Ghosh, K., Grekin, R. C., Harms, K., Ho, A. L., Holder, A., Lukens, J. N., Medina, T., ... Nguyen, M. Q. (2021). NCCN Guidelines® Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 19(12), 1382–1394. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0059>
- Allen, N. C., Martin, A. J., Snaird, V. A., Eggins, R., Chong, A. H., Fernández-Peñas, P., Gin, D., Sidhu, S., Paddon, V. L., Banney, L. A., Lim, A., Upjohn, E., Schaidler, H., Ganhewa, A. D., Nguyen, J., McKenzie, C. A., Prakash, S., McLean, C., Lochhead, A., Ibbetson, J., ... Damian, D. L. (2023). Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention in Transplant Recipients. *The New England journal of medicine*, 388(9), 804–812. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203086>
- Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebocontrolled study. *Clin Oncol* 1995;13(8):1933-8
- McKenna DB, Murphy GM. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *Br J Dermatol* 1999;140(4):656-60.
- George R, Weightman W, Russ GR, Bannister KM, Mathew TH. Acitretin for chemoprevention of non-melanoma skin cancers in renal transplant recipients. *Australas J Dermatol* 2002;43(4):269-73
- Stasko, T., Brown, M. D., Carucci, J. A., Euvrard, S., Johnson, T. M., Sengelmann, R. D., Stockfleth, E., Tope, W. D., International Transplant-Skin Cancer Collaborative, & European Skin Care in Organ Transplant Patients Network (2004). Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 30(4 Pt 2), 642–650. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2004.30150.x>
- Acuna, S. A., Huang, J. W., Scott, A. L., Micic, S., Daly, C., Brezden-Masley, C., Kim, S. J., & Baxter, N. N. (2017). Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 17(1), 103–114. <https://doi.org/10.1111/ajt.13978>
- Madeleine, M. M., Patel, N. S., Plasmeijer, E. I., Engels, E. A., Bouwes Bavinck, J. N., Toland, A. E., Green, A. C., & the Keratinocyte Carcinoma Consortium (KeraCon) Immunosuppression Working Group (2017). Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. *The British journal of dermatology*, 177(5), 1208–1216. <https://doi.org/10.1111/bjd.15931>
- Allnutt, K. J., Vogrin, S., Li, J., Goh, M. S., Brennand, S., Davenport, R., & Chong, A. H. (2022). A long-term cohort study of acitretin for prevention of keratinocyte

- carcinoma in solid organ transplant recipients. *The Australasian journal of dermatology*, 63(2), e121–e126. <https://doi.org/10.1111/ajd.13821>
- Harwood, C. A., Leedham-Green, M., Leigh, I. M., & Proby, C. M. (2005). Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients: a 16-year retrospective study. *Archives of dermatology*, 141(4), 456–464. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.4.456>
 - van der Straten, L., Levin, M. D., Dinnessen, M. A. W., Visser, O., Posthuma, E. F. M., Doorduijn, J. K., Langerak, A. W., Kater, A. P., & Dinmohamed, A. G. (2023). Risk of second primary malignancies in patients with chronic lymphocytic leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2019. *Blood cancer journal*, 13(1), 15. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00784-z>
 - Gavini, D. R., Salvi, D. J., Shah, P. H., Uma, D., Lee, J. H., & Hamid, P. (2021). Non-melanoma Skin Cancers in Patients on Hydroxyurea for Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms: A Systematic Review. *Cureus*, 13(8), e16978. <https://doi.org/10.7759/cureus.16978>
 - Tokez, S., Wakkee, M., Kan, W., Venables, Z. C., Mooyaart, A. L., Louwman, M., Nijsten, T., & Hollestein, L. M. (2022). Cumulative incidence and disease-specific survival of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A nationwide cancer registry study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 86(2), 331–338. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.09.067>
 - Eggermont C, Hollestein L, Hollatz A, Louwman M, Mooyaart A, Nijsten T, Wakkee M, Cumulative Incidence and Timing of Subsequent Cutaneous Squamous Cell Carcinomas Stratified for Patients with Organ Transplantation and Hematologic Malignancies: a Nationwide Cohort Study, *Journal of the American Academy of Dermatology* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.10.036>.
 - Richtlijn Screening Maligniteiten, Nederlandse Transplantatie Vereniging, 2009. Beschikbaar via: https://www.transplantatievereniging.nl/wp-content/uploads/2022/03/ExternalLink_Richtlijn20Screening20Maligniteiten20v1.5b2021021820met20lit20-20kopie.pdf

Kwaliteit van leven (2018)

Kwaliteit van leven van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom specifiek

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (KvL) beschrijft de invloed van ziekte op het fysisch, psychisch en sociaal functioneren en welbevinden van patiënten. Huidziekten, vooral die chronisch van aard zijn, kunnen een negatieve invloed op de kwaliteit van leven hebben. (Harlow 2000, Hong 2008)

Huidmaligniteiten

Wat de kwaliteit van leven bij huidmaligniteiten betreft is het van belang een onderscheid te maken naar het type maligniteit. Hoewel patiënten met een maligne melanoom vaak dezelfde ervaringen hebben als patiënten met een non-melanoom huidmaligniteit (plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom), verschilt het melanoom dusdanig van prognose dat de ervaren kwaliteit van leven anders is. (Winterbottom 2004)

Plaveiselcelcarcinoom

Prospectief onderzoek door Rhee et al. onder 121 patiënten met een non-melanoom huidmaligniteit (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) op het hoofd of de nek laat een lichte beperking in de kwaliteit van leven zien vlak na de diagnose gemeten met de 'Dermatology Life Quality Index'. (Rhee 2004) Vier maanden na behandeling (Mohs micrografische chirurgie) verbeterde de kwaliteit van leven in twee domeinen significant, te weten een verminderde pijnlijkheid/jeuk en een verminderde noodzaak tot verbergende kleding. Lear et al. vonden eveneens een licht verminderde kwaliteit van leven bij zowel basaalcelcarcinoompatiënten als plaveiselcelcarcinoompatiënten in een studie onder 41 patiënten met de standaard 'gamble health utility'-methode. (Lear 2008) Wanneer een aangepaste methode werd gebruikt werd chirurgische behandeling geassocieerd met een betere gezondheidsuitkomst. Chen et al. verrichtten een prospectieve cohortstudie met de Skindex-16-vragenlijst onder 633 patiënten met basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom. (Chen 2008) Patiënten met een kleinere tumor, een tumor niet in het gelaat, minder comorbiditeit en een betere psychische gezondheid hadden voor de behandeling een betere kwaliteit van leven. De kwaliteit van leven voor de behandeling was dan ook de grootste voorspeller van de kwaliteit van leven na behandeling. Geen enkele tumoreigenschap was gerelateerd aan een verandering in kwaliteit van leven tijdens behandeling. Chren et al. analyseerden dezelfde patiëntengroep maar keken met behulp van de Skindex-16 (score van 0 tot 100 in de categorieën symptomen, emoties en functie) naar de verschillende behandelingen die werden ondergaan; elektrocauterisatie en curettage (21%), excisie 40% en Mohs micrografische chirurgie 39%. (Chren 2007) Patiënten hadden een significante verbetering van kwaliteit van leven na Mohs micrografische chirurgie en excisie, maar niet na elektrocauterisatie en curettage (verbetering respectievelijk 10,2 (7,4, 12,9), 9,7 (95%-BI: 6,9, 12,5) en 3,4 (-0,9, 7,6).

Koster et al. verrichtten een review naar de literatuur wat betreft problemen die kankerpatiënten die geopereerd zijn in het gelaat ervaren. (Koster 1990) Hier zitten ook patiënten met een (uitgebreid) plaveiselcelcarcinoom bij. De grootste problemen worden ervaren in het interpersoonlijke domein, zoals relatieproblemen en problemen met oppervlakkige anonieme contacten. Dit vooral door de mutilatie van een operatie in het gelaat. Robinson et al. onderschrijven dezelfde problemen bij patiënten met een zeer uitgebreid plaveiselcelcarcinoom. (Robinson 1995)

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een plaveiselcelcarcinoom een licht negatief effect heeft op de kwaliteit van leven. Na behandeling door middel van excisie of Mohs micrografische chirurgie verbetert de kwaliteit van leven. Chen 2008, Chren 2007, Lear 2008, Rhee 2004
----------	--

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat patiënten met een uitgebreid plaveiselcelcarcinoom in het gelaat een slechtere kwaliteit van leven hebben dan patiënten met een minder uitgebreide tumor of een tumor elders. Deze patiëntengroep ervaart na operatie meer psychosociale problemen.</p> <p>Chen 2008, Koster 1990</p>
----------	---

Aanbevelingen

Het is wenselijk de kwaliteit van leven bij de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom te betrekken en mee te laten wegen bij behandelbeslissingen.

Referenties

- Chen T, Bertenthal D, Sahay A, et al. Predictors of skin-related quality of life after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2008;143:1386-9. Erratum in *Arch Dermatol* 2008;144:230.
- Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, et al. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2007;127:1351-7.
- Harlow D, Poyner T, Finlay AY, Dykes PJ. Impaired quality of life of adults with skin disease in primary care. *Br J Dermatol* 2000;143:979-82.
- Hong J, Koo B, Koo J. The psychosocial and occupational impact of chronic skin disease. *Dermatol Ther* 2008;21:54-9.
- Koster ME, Bergsma J. Problems and coping behaviour of facial cancer patients. *Soc Sci Med* 1990;30:569-78.
- Lear W, Akeroyd JE, Mittmann N, Murray C. Measurement of utility in nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Med Surg* 2008;12:102-6.
- Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Smith TL, Burzynski M, Nattinger AB. Skin cancer and quality of life: assessment with the Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Surg* 2004;30:525-9.
- Robinson JK, Altman JS, Rademaker AW, Robinson JK, Altman JS, Rademaker AW. Socioeconomic status and attitudes of 51 patients with giant basal and squamous cell carcinoma and paired controls. *Arch Dermatol* 1995;131:428-31.
- Winterbottom A, Harcourt D. Patients' experience of the diagnosis and treatment of skin cancer. *J Adv Nurs* 2004;48:226-33.

Follow-up

Uitgangsvraag

Welke follow-up is wenselijk bij de verschillende risicogroepen van cPCC?

Inleiding

Het doel van klinische follow-up na de behandeling van cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) is een vroege detectie en behandeling van lokale recidieven en metastasen om de overleving van deze patiënten te verbeteren. In totaal wordt 95% van de lokale recidieven en metastasen ontdekt binnen vijf jaar (Alam 2001, Breuninger 1998, Rowe 1992). Daarnaast bestaat er een kans van 30% op een tweede primair cPCC binnen vijf jaar (Alam 2001). In deze module wordt besproken welke follow-up wenselijk is voor zowel hoog- als laag-risico cPCC's.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op de British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020 (Keohane, 2021) en een systematische literatuuranalyse over de periode van januari 2020 t/m 24 februari 2022 om de search uit de Britse richtlijn aan te vullen met recente data. Deze search werd uitgevoerd in Embase, Medline en Cochrane. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 3. De volgende PICO is gehanteerd om de onderzoeksvraag te beantwoorden:

- P: patiënten met een plaveiselcelcarcinoom
I: klinische follow-up (2 jaar)
C: klinische follow-up (5 jaar)
O: zie hieronder weergegeven

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Cruciaal

- Overlevingskans
- Recidiefkans
- Metastasen

Belangrijk

- Patiënt gerapporteerde uitkomsten

In de aanvullende zoekactie werden geen studies geïncludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract.

Resultaten

Een systematic review die de effecten van behandelingen voor niet-gemetastaseerde invasieve cPCC's heeft beoordeeld, concludeerde dat de gemiddelde follow-up periodes in het algemeen slecht zijn gerapporteerd (Lansbury 2013). Volgens Lansbury et al. (2013) waren er slechts enkele studies die een follow-up periode van meer dan 5 jaar hadden gerapporteerd en derhalve is de beoordeling van recidieven volgens de duur van follow-up periode beperkt. Deze studie concludeerde dat 70-90% van de recidieven en metastasen binnen de eerste twee jaar na een conventionele chirurgische excisie optreedt en 95% binnen 5 jaar.

Een retrospectieve studie bestaande uit 180 cPCC's had als doel om de correlatie tussen de uitkomst van radiotherapeutische behandeling en histologische differentiatiegraad en tumorlocatie te onderzoeken (Barysch, 2012). In deze studie was de ziektevrije overleving na 1, 2, 5 en 10 jaar respectievelijk 97,4%, 94,8%, 89,3% en 82,1% in goed gedifferentieerde tumoren,

96,3%, 88,9%, 80,7% en 80,7% in matig gedifferentieerde tumoren en 92,9%, 85,7%, 77,9% en 39,0% in slecht gedifferentieerde tumoren.

Het overgrote deel van cPCC's metastaseert niet, maar er is behoefte om het kleine aantal die wel metastaseert vroeger te identificeren. Deze groep zou baat hebben bij een intensievere behandeling en follow-up. De Britse werkgroep is van mening dat patiënten met meerdere PCC's (vaak met immunosuppressie) een frequentere follow-up nodig hebben vanwege een verhoogd risico op lokale recidieven en lymfeklieren. Volgens het predictiemodel van Rentroia-Pacheco (2023) naar de kans op metastase in patiënten met cPCC was het aantal primaire PCC's een van risicofactoren. Zie module 'Risicoclassificatie' voor nadere toelichting over het predictiemodel.

Volgens Breuninger et al. (2012) is er mogelijk geen follow-up nodig voor laag-risico cPCC's waarbij een kleine solitaire tumor is verwijderd met tumor vrije resectiemarges en bij afwezigheid van hoog-risico pathologische kenmerken. Verder rapporteerde een recente studie van Public Health England (Venables, 2019) dat slechts 1,6% van primaire cPCC's metastaseerde, wat consistent was met een 10-jaar retrospectieve review (Brougham 2012) waar het percentage van metastase 1,9-2,6% was met een mediane follow-up tijd van 70 maanden. De retrospectieve studie van Tokez et al. (2022), aangeleverd door de werkgroep, had als doel om de cumulatieve incidentie en ziekte-specifieke overleving in patiënten met gemetastaseerde cPCC's te onderzoeken samen met patiëntspecifieke risicofactoren. Van de 11.137 patiënten ontwikkelde bij 1,9% (217) metastasen. De mediane tijd tot metastase bedroeg 1,5 jaar (IQR 0,6-3,8 jaar). Lokale recidieven komen frequenter voor dan metastasen. Lokaal recidief treedt vaker op bij tumoren die een perineurale invasie vertonen (Khan 2018). Twee retrospectieve studies uit het Verenigde Koninkrijk rapporteerden een lokaal recidief percentage van 1,25% (Rose, 2017) en 5,8% (Khan, 2013). Verder rapporteerde een retrospectieve studie onder 633 cPCC's met 5 jaar follow-up dat 96% van lokale recidieven of lymfeklier metastasen binnen 2 jaar optreedt.

De follow-up periode moet aansluiten bij de algemene gezondheidstoestand en kwetsbaarheid van de patiënt (Keohane, 2020). Niet alle patiënten willen of zijn in staat om naar controle afspraken te komen. Voor deze patiënten moet een individuele follow-up plan worden bedacht. Patiënten met immunosuppressie moeten regelmatig gecontroleerd worden (zie de module 'Preventie en voorlichting').

De studie van Eggermont et al. (2023) werd door de werkgroep als onmisbaar beschouwd voor het vormen van de overwegingen en is daarom hieronder beschreven. Eggermont et al. (2023) voerden een studie uit naar het risico op het ontwikkelen van multipole cPCC's, het tijdsinterval tussen de multipole cPCC's en de risicofactoren voor het ontwikkelen van multipole cPCC's. Hiervoor werd een landelijk cohort bestaande uit 12.345 cPCC patiënten gebruikt waarbij sprake was van een langdurige follow-up. 894 (7,2%) van de patiënten waren immuun gecompromitteerd, waaronder 250 orgaantransplantatiepatiënten en 674 patiënten met hematologische maligniteiten. Van de 12.345 patiënten ontwikkelde 4.325 patiënten (35,0%) minstens een tweede cPCC. In deze groep ontwikkelden respectievelijk 2.010, 1.138, 739 en 501 patiënten een opeenvolgende derde, vierde, vijfde en zesde cPCC. Er werd een geleidelijke afname in het mediane tijdsinterval geobserveerd bij elke opeenvolgende cPCC, respectievelijk 1,4 jaar; 1,2 jaar; 0,9 jaar en 0,5 jaar. De 5-jaars cumulatieve incidentiecijfers van multipole cPCC's bedroegen 27%, 42%, 56%, 62% en 67% voor respectievelijk de tweede, derde, vierde, vijfde en zesde cPCC. De cumulatieve incidentiecijfers namen toe van 74% tot 92% bij de orgaantransplantatiepatiënten en van 41% tot 64% bij de patiënten met hematologische maligniteiten.

Risk of bias

De risk of bias analyse is overgenomen uit de Britse richtlijn (Keohane, 2020) en wordt hieronder kort samengevat.

De systematic review van Lansbury et al (2013) had een adequate en duidelijke onderzoeksvraag. De zoekstrategie was passend. Er was ook een adequate beschrijving van de geïnccludeerde en geëxcludeerde studies. De geïnccludeerde studies waren observationele studies en werden getoetst op kwaliteit van bewijs. Vanwege het type van de geïnccludeerde studies (geen controle groep) was er een groot risico op inherente bias met daarbij verschillende type

patiëntenpopulaties met verschillende prognostische factoren en ernst van de tumoren. In 85% van de studies werd de behandeling geselecteerd op basis van de tumor- en patiëntkarakteristieken en was derhalve een directe vergelijking van de verschillende behandelingen niet mogelijk. Verder was in 41% van de studies het verlies aan follow-up onvolledig of niet gerapporteerd. Er is tenslotte ook gekeken naar belangenverstrengeling.

Conclusie

Er is geen GRADE analyse uitgevoerd.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

De werkgroep heeft geprobeerd om op basis van de huidige literatuur, de mening van de Britse werkgroep (Keohane, 2020) en zijn expert opinion, zo reëel mogelijke aanbevelingen te geven die in de klinische praktijk toepasbaar zijn.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Follow-up kan leiden tot een vroegere diagnose van een recidief of metastase en tijdige diagnose van nieuwe huidmaligniteiten. Of dit de prognose verbetert is niet aangetoond. Bovendien kunnen de controles belastend zijn voor de oudere, kwetsbare patient.

Professioneel perspectief

Vanwege de verhoogde incidentie van recidieven en metastasen bij intermediaire en hoog-risico cPCCs in de eerste twee jaar, is er gekozen voor intensievere controle afspraken met een interval van 3-4 maanden in de eerste twee jaar bij deze hoog risico risicogroepen (zie tabel 1 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'). Om dezelfde reden is er besloten om een follow-up schema van twee jaar te hanteren voor laag-risico cPCC's, waarbij de controleafspraken voor het derde, vierde en vijfde jaar zijn komen te vervallen.

Het follow-upschema voor regionaal gemetastaseerde patiënten is in overeenstemming met de follow-up bij hoog-risico cPCC.

In alle risicogroepen van cPCC is er een post-operatieve controle binnen 3 maanden opgenomen, voor informatie m.b.t. hun diagnose, nacontrole schema en zelfinspectie.

Tabel 1: Risicogroepen¹ cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid

Risicogroepen Tumorkarakteristieken ²	Laag risico	Intermediair risico	Hoog risico
	T1 ³	T2 ³ of T1 ³ én minstens één van onderstaande factoren: <ul style="list-style-type: none"> • Histologie toont slecht gedifferentieerde⁴ of ongedifferentieerde tumor • Lymfangio-invasie • Dermale perineurale invasie van elke zenuwdiameter aanwezig buiten de contour van de tumor. 	Vanaf T3 ³ of Recidief of T2 ³ én minstens één van onderstaande factoren: <ul style="list-style-type: none"> • Histologie toont slecht gedifferentieerde⁴ of ongedifferentieerde tumor • Lymfangio-invasie • Dermale perineurale invasie van elke zenuwdiameter aanwezig buiten de contour van de tumor.
Vrije histologische marge	≥1mm ⁵	≥ 2mm ⁵	≥ 2mm ⁵
MDO	Indien chirurgische radicaliteit (alsnog) niet haalbaar is→ Lokaal MDO	Indien chirurgische radicaliteit (alsnog) niet haalbaar is→ Lokaal MDO	Referentiecentrum Overweeg dit ook bij T1 ³ - en T2 ³ tumoren wanneer het bereiken van chirurgische radicaliteit een significante impact heeft op de functie of cosmetiek van de specifieke locatie. ⁶
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Verricht een post-operatieve controle binnen 3 maanden • 1 keer per 6-12 maanden gedurende de eerste twee jaar 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 keer per 3-4 maanden gedurende de eerste twee jaar • 1 keer in het derde jaar 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 keer per 3-4 maanden gedurende de eerste twee jaar • 1 keer per jaar gedurende het derde, vierde en vijfde jaar.

¹De risicogroepen hebben betrekking op het risico op een slechte ziekte uitkomst (lokaal recidief, (lymfeklier)metastasen, ziekte-gerelateerde sterfte)

²Op basis van de initiële histologie wordt het risico bepaald en opnieuw geëvalueerd na (re-)excisie.

³T1: tumor diameter ≤2 cm, T2: tumor diameter >2 cm en ≤4 cm, T3: tumor diameter >4 cm / minimale boterosie / perineurale invasie (in zenuwen >0.1 mm, of diepe zenuwen (> dermis))/ diepe invasie

⁴Hieronder vallen ook sarcomatoïd en spoelcellig cPCC, deze zijn per definitie slecht gedifferentieerd.

⁵Deze marge is niet van toepassing indien gebruik wordt gemaakt van micrografisch gecontroleerde chirurgie.

⁶Gezien de beschikbaarheid van een uitgebreid behandelarsenaal waaronder o.a. immunotherapie en behandelingen in studieverband.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het is van belang dat de follow-up aansluit bij de individuele patiënt. Daarnaast dient de patiënt geïnformeerd te worden over het risico op het ontstaan van verdere huidkanker en het uitvoeren van zelfonderzoek. Bij het vermoeden van nieuwe of recidiverende plaveiselcelcarcinomen weet de patiënt hoe hij/zij/die laagdrempelig contact op kan nemen met de hoofdbehandelaar.

Contact met lotgenoten kan ontzettend belangrijk zijn. De behandelaar kan tijdens de follow-up wijzen op mogelijkheden om met andere personen in contact te komen die door eenzelfde soort traject gaan of zijn gegaan, bijvoorbeeld via De Huidkanker Stichting (meer informatie is beschikbaar via www.hukas.nl).

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Gezien de hoge prevalentie van huidmaligniteiten is het van belang kritisch te kijken naar de houdbaarheid van gestandaardiseerde controles bij laag complexe huidtumoren. Met goede instructie is het wellicht mogelijk om bij patiënten met laag risico cPCC's die radicaal zijn behandeld en geen hoog risico hebben op nieuwe huidmaligniteiten, zoals patiënten met een eerste cPCC en immuun competente patiënten, de controle visites te vervangen door goede zelf controle. Oudere patiënten kunnen echter moeite ondervinden bij het zelfstandig verrichten van zelfonderzoek en hierbij hulp nodig hebben van naasten.

Aanbevelingen

- Volg het follow-up schema zoals beschreven in tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'.
- Houd bij het follow-up schema rekening met de individuele patiënt. Zowel de belastbaarheid van de patiënt als individueel risico op basis van het predictiemodel spelen hierbij een rol. Zie ook module 'Risicoclassificatie'.
- De follow-up dient te worden verricht door de hoofdbehandelaar. Indien dit niet de dermatoloog is, betrek hierbij dan de dermatoloog.
- Instrueer alle patiënten mondeling en schriftelijk over zelfonderzoek van het litteken, de omgevende huid en de lymfeklieren. Patiënten dienen informatie te krijgen met heldere instructies wat te doen als ze een recidief/metastase vermoeden (zie ook module 'Preventie en voorlichting').

Referenties

- Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344:975-83.
- Breuninger H. Diagnostic and therapeutic standards in interdisciplinary dermatologic oncology. German Cancer Society 1998.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
- Keohane, SG et al. "British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020." *The British journal of dermatology* vol. 184,3 (2021): 401-414. doi:10.1111/bjd.19621
- Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W *et al.* Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; **347**: f6153.
- Barysch MJ, Eggmann N, Beyeler M *et al.* Long-term recurrence rate of large and difficult to treat cutaneous squamous cell carcinomas after superficial radiotherapy. *Dermatology* 2012; **224**: 59-65.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 976-90.
- Brougham ND, Dennett ER, Cameron R *et al.* The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012; **106**: 811-5.
- Venables ZC, Autier P, Nijsten T *et al.* Nationwide Incidence of Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in England. *JAMA Dermatol* 2019; **155**: 298-306.
- Breuninger H, Brantsch K, Eigentler T *et al.* Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; **10**: 579-86.
- Rose AM, Nicoll KJ, Moinie A *et al.* Patients with low-risk cutaneous squamous cell carcinoma do not require extended out-patient follow-up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2017; **70**: 852-5.
- Khan AA, Potter M, Cubitt JJ *et al.* Guidelines for the excision of cutaneous squamous cell cancers in the United Kingdom: the best cut is the deepest. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; **66**: 467-71.
- Khan K, Mykula R, Kerstein R *et al.* A 5-year follow-up study of 633 cutaneous SCC excisions: Rates of local recurrence and lymph node metastasis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018; **71**: 1153-8.
- Rentroia-Pacheco, B., Tokez, S., Bramer, E. M., Venables, Z. C., van de Werken, H. J. G., Bellomo, D., van Klaveren, D., Mooyaart, A. L., Hollestein, L. M. & Wakkee, M., Personalised decision making to predict absolute metastatic risk in cutaneous squamous cell carcinoma: development and validation of a clinico-pathological model, Sept 2023, In: *EClinicalMedicine*. 63, 102150.
- Tokez S, Wakkee M, Kan W, Venables ZC, Mooyaart AL, Louwman M, Nijsten T, Hollestein LM. Cumulative incidence and disease-specific survival of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A nationwide cancer registry study. *J Am Acad*

Dermatol. 2022 Feb;86(2):331-338. doi: 10.1016/j.jaad.2021.09.067. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34653569.

- Eggermont C, Hollestein L, Hollatz A, Louwman M, Mooyaart A, Nijsten T, Wakkee M, Cumulative Incidence and Timing of Subsequent Cutaneous Squamous Cell Carcinomas Stratified for Patients with Organ Transplantation and Hematologic Malignancies: a Nationwide Cohort Study, *Journal of the American Academy of Dermatology* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.10.036>.

Organisatie van zorg – MDO

Uitgangsvraag

Voor welke cPCC is een bespreking in een lokaal of regionaal multidisciplinair huidkankerteam geïndiceerd?

Inleiding

In de organisatie van zorg voor patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) is het van belang dat alle patiënten dezelfde, evidence based kwaliteit van zorg krijgen. Dit is de reden dat er duidelijke afspraken nodig zijn welke patiënten besproken worden in een lokaal of regionaal multidisciplinair overleg (MDO) om het juiste behandelplan te maken en bij welke patiënten een monodisciplinair behandelplan volstaat. Een MDO wordt gedefinieerd als een tenminste 1 keer per week te houden overleg met alle bij diagnostiek en patiëntbehandeling betrokken zorgverleners, waaruit een onderzoek- en behandeladvies aan de hoofdbehandelaar voortvloeit (SONCOS, 2022). Een onderscheid kan worden gemaakt tussen een lokaal MDO of een MDO van een gespecialiseerd huidtumorencentrum, ook wel een referentiecentrum genoemd.

Deze module over de organisatie van zorg geeft ook richtlijnen voor de minimale eisen voor communicatie bij patiënten met een cPCC.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Binnen de GRADE-methodiek is het systematisch literatuuronderzoek gebaseerd op vergelijkend onderzoek, veelal gerandomiseerd onderzoek. Het is niet aannemelijk dat onze uitgangsvraag met dit type onderzoek beantwoord kan worden, of dat dergelijk onderzoek in dit kader is verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van de update van de Britse richtlijn: "British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020" (Keohane, 2020).

Resultaten

Niet van toepassing.

Conclusie

Niet van toepassing.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Ondanks beperkte literatuur is de werkgroep van mening dat de expert opinion van zowel de Britse richtlijncommissie (Keohane 2020) als de huidige werkgroep voldoende handvatten bieden voor aanbeveling van zorg ten aanzien van de patiëntenbespreking van patiënten met cPCC,

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Besluitvorming met input vanuit meerdere disciplines kan leiden tot beter overwogen keuzes en betere uitkomsten voor de patient. Het is belangrijk om de juiste patiënten voor het MDO te selecteren, aangezien multidisciplinaire bespreking kostbaar is qua tijd en inzet.

Professioneel perspectief

Multidisciplinair overleg

Van belang is dat specialisten aanwezig zijn die nodig zijn om de beschikbare behandelmogelijkheden goed te kunnen beoordelen. Er is geen bestaande beschrijving van de samenstelling van het multidisciplinair team specifiek voor het cPCC in het huidige SONCOS normeringsrapport (2022).

Het lokaal multidisciplinair overleg moet bestaan uit een dermatoloog met tenminste twee andere relevante specialismen. Dit overleg kan op indicatie plaatsvinden.

Het multidisciplinair team in een referentieteam moet bestaan uit tenminste een dermatoloog, patholoog, snijdend specialist, medisch oncoloog, radioloog/nucleair-geneeskundige en radiotherapeut. Het chirurgische behandelteam dient zowel oncologisch als reconstructief bekwaam te zijn, dat wil zeggen dat de resectie tenminste uitgevoerd dient te worden door een oncologisch chirurg ongeacht het basisspecialisme (dermatologie, chirurgie, hoofdhalschirurgie) en indien er onvoldoende vaardigheden zijn voor de reconstructie, dient een plastisch chirurg toegevoegd te worden voor sluiten van het defect. Het team kan daarnaast per tumorlocatie of vraagstelling variëren, waarbij bij cPCC's in het hoofd-hals gebied een hoofdhals chirurg vanuit de KNO en/of MKA aanwezig is en bij cPCC's buiten het hoofdhals gebied een chirurg-oncoloog. Het MDO bevat bij voorkeur een verpleegkundig specialist/physician assistant of een oncologisch gespecialiseerd verpleegkundige.

De lip heeft naar de mening van de werkgroep een bijzondere positie. De huidige richtlijn baseert zich op de AJCC 8^e editie. In deze richtlijn wordt een PCC op het lippenrood beschouwd als cutaan PCC, in tegenstelling tot de UICC waar het gehele lippenrood als mondholte carcinoom wordt beschouwd, wat als basis dient voor het SONCOS normeringsrapport. De werkgroep is van mening dat T1 PCC's op het lippenrood over het algemeen goed lokaal behandeld kunnen worden, echter in bepaalde gevallen is er toch meerwaarde voor overleg in het multidisciplinaire team van een NWHHT geaccrediteerd hoofd-hals centrum. Dit is bijvoorbeeld het geval bij tumoren nabij de laterale commissuur of relatief grote T1 tumoren (t.o.v. formaat lip). In deze gevallen is het namelijk van belang om ook de optie brachytherapie te bespreken.

T1- en T2-tumoren dienen ook in een multidisciplinair team in een referentiecentrum overlegd te worden wanneer chirurgie niet mogelijk is en/of wanneer weefselbesparing belangrijk is voor de functie en/of cosmetiek van de specifieke locatie, zoals bijvoorbeeld peri-oculair, op de lip of digitaal in het gelaat en de extremiteiten. Dit advies heeft betrekking tot de cPCC's die mogelijk in aanmerking komen voor bijvoorbeeld immunotherapie of behandelingen in studieverband.

Daarnaast dienen patiënten met een gemetastaseerd cPCC in een referentiecentrum overlegd te worden. Hierbij dient rekening gehouden te worden dat dit voor patiënten met een lymfogene metastasen in het hoofd-hals gebied een NWHHT geaccrediteerd hoofd-hals centrum betreft. Indien immunotherapie therapie wordt overwogen dienen patiënten te worden besproken in een NWHHT referentiecentrum met ervaring in de systemische behandeling van lokaal gevorderde en gemetastaseerde cPCC's.

De werkgroep ervaart de aanbevolen indicaties voor een lokaal MDO of een MDO in een referentiecentrum alsmede de samenstelling van deze teams als werkbaar in de praktijk. Zie tabel 1 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'.

Tabel 1: Risicogroepen¹ cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid

Risicogroepen Tumorkarakteristieken ²	Laag risico	Intermediair risico	Hoog risico
	T1 ³	T2 ³ of T1 ³ én minstens één van onderstaande factoren: <ul style="list-style-type: none"> • Histologie toont slecht gedifferentieerde⁴ of ongedifferentieerde tumor • Lymfangio-invasie • Dermale perineurale invasie van elke zenuwdiameter aanwezig buiten de contour van de tumor. 	Vanaf T3 ³ of Recidief of T2 ³ én minstens één van onderstaande factoren: <ul style="list-style-type: none"> • Histologie toont slecht gedifferentieerde⁴ of ongedifferentieerde tumor • Lymfangio-invasie • Dermale perineurale invasie van elke zenuwdiameter aanwezig buiten de contour van de tumor.
Vrije histologische marge	≥1mm ⁵	≥ 2mm ⁵	≥ 2mm ⁵
MDO	Indien chirurgische radicaliteit (alsnog) niet haalbaar is→ Lokaal MDO	Indien chirurgische radicaliteit (alsnog) niet haalbaar is→ Lokaal MDO	Referentiecentrum Overweeg dit ook bij T1 ³ - en T2 ³ tumoren wanneer het bereiken van chirurgische radicaliteit een significante impact heeft op de functie of cosmetiek van de specifieke locatie. ⁶
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Verricht een post-operatieve controle binnen 3 maanden • 1 keer per 6-12 maanden gedurende de eerste twee jaar 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 keer per 3-4 maanden gedurende de eerste twee jaar • 1 keer in het derde jaar 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 keer per 3-4 maanden gedurende de eerste twee jaar • 1 keer per jaar gedurende het derde, vierde en vijfde jaar.

¹De risicogroepen hebben betrekking op het risico op een slechte ziekte uitkomst (lokaal recidief, (lymfeklier)metastasen, ziekte-gerelateerde sterfte)

²Op basis van de initiële histologie wordt het risico bepaald en opnieuw geëvalueerd na (re-)excisie.

³T1: tumor diameter ≤2 cm, T2: tumor diameter >2 cm en ≤4 cm, T3: tumor diameter >4 cm / minimale boterosie / perineurale invasie (in zenuwen >0.1 mm, of diepe zenuwen (> dermis))/ diepe invasie

⁴Hieronder vallen ook sarcomatoïd en spoelcellig cPCC, deze zijn per definitie slecht gedifferentieerd.

⁵Deze marge is niet van toepassing indien gebruik wordt gemaakt van micrografisch gecontroleerde chirurgie.

⁶Gezien de beschikbaarheid van een uitgebreid behandelarsenaal waaronder o.a. immunotherapie en behandelingen in studieverband.

Communicatie

De diagnose kanker kan verschillende emoties binnen een persoon oproepen. Het is essentieel dat elke persoon met cPCC helder en volledig wordt geïnformeerd over zijn of haar tumor. Sommige patiënten kunnen aanvullende psychologische hulp nodig hebben, die aangeboden dient te worden door verwijzing naar gespecialiseerde zorgverleners zoals bijvoorbeeld een psycholoog of maatschappelijk werker.

Communicatie over recidief, follow-up en leefstijlfactoren

Patiënten dienen gewezen te worden op het zelf in de gaten houden van de huid ter herkenning van nieuwe huidafwijkingen. Patiënten dienen ook gewezen te worden op de risicofactoren met betrekking tot leefstijl en hun kans op het ontwikkelen van een (nieuw) cPCC. Blootstelling aan UV schade is daarbij de meest belangrijke risicofactor. Het risico van zonexpositie en de noodzaak van adequate protectie dienen met patiënt besproken te worden. Zie de module 'Epidemiologie en risicofactoren' voor de leefstijlfactoren die mogelijk geassocieerd zijn met het ontwikkelen van cPCC's.

Samenwerking met de eerste lijn

De NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen beveelt huisartsen aan om PCC niet zelf te behandelen, omdat hiervoor meer oncologische vaardigheden vereist zijn dan bij een gemiddelde huisarts aanwezig zullen zijn.

- Bij een sterk vermoeden van een plaveiselcelcarcinoom op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek, verwijst de huisarts zonder voorafgaand histopathologisch onderzoek naar de dermatoloog, voor nadere diagnostiek en behandeling.
- Bij een minder sterk vermoeden van een plaveiselcelcarcinoom op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek zal de huisarts eerst histopathologisch onderzoek verrichten (meestal een stansbiopt) en alsnog verwijzen als dit een PCC uitwijst. De NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen adviseert de huisarts om voorafgaand aan het histopathologisch onderzoek een foto te maken, zodat een eventueel later betrokken dermatoloog de uitgangssituatie kan beoordelen.

Follow-up door de eerste lijn

Vanwege het ontbreken van onderzoek geeft de NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen geen aanbevelingen over de rol van de huisarts in de follow-up na behandeling in de tweede lijn. Uitgangspunt is dus dat de follow-up van cPCC in de tweede lijn plaatsvindt.

Het is van belang dat de behandelaar de huisarts voorziet van goede en tijdige informatie.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het heeft de voorkeur om hoog risico cPCC's te behandelen in een referentiecentrum. Indien dit voor een patiënt niet haalbaar is, kan gekozen worden voor consult op afstand binnen het referentiecentrum.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Met een juiste patiënten selectie is het haalbaar om per referentiecentrum alle noodzakelijke patiënten te bespreken. Gezien een consult in een referentiecentrum extra wachttijd en/of reistijd kost, moet worden gestreefd dat de patiënt op korte termijn besproken wordt in het referentiecentrum om het behandeltraject niet onnodig te vertragen.

Aanbevelingen

- Bespreek in een lokaal MDO patiënten met laag-risico cPCC waarbij met een conventionele excisie geen histopathologisch tumorvrije marge te behalen is van $\geq 1\text{mm}$ (of een vrije marge met micrografisch gecontroleerde chirurgie). Zie tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'.
- Bespreek in een lokaal MDO patiënten met intermediair-risico cPCC waarbij met een conventionele excisie geen histopathologisch tumorvrije marge te behalen is van $\geq 2\text{mm}$ (of een vrije marge met micrografische gecontroleerde chirurgie). Zie tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'.
- Bespreek in een multidisciplinair team van een referentiecentrum patiënten met cPCC met hoog risico. Dit betreft voor een hoog-risico cPCC in het hoofd-hals gebied een NWHHT geaccrediteerd hoofd-hals centrum. Zie tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'.
- Bespreek in een multidisciplinair team in een referentiecentrum T1- en T2-tumoren wanneer chirurgie niet mogelijk is en/of wanneer weefselbesparing belangrijk is voor de functie en/of cosmetiek van de specifieke locatie. Zie tabel 'Risicogroepen cutaan plaveiselcelcarcinoom op basis van tumorkarakteristieken met bijbehorend beleid'.
- Bespreek in een referentiecentrum het gemetastaseerde cPCC. Dit betreft voor locoregionaal gemetastaseerd cPCC in het hoofd-hals gebied een NWHHT geaccrediteerd hoofd-hals centrum en indien immunotherapie wordt overwogen een NWHHT referentiecentrum met ervaring in de systemische behandeling van deze patiënten.

- Het multidisciplinair team in een referentieteam moet bestaan uit oncologisch én reconstructief bekwame chirurg(en) waaronder tenminste een dermatoloog, patholoog, snijdend specialist, medisch oncoloog, radioloog/nucleair-geneeskundige en radiotherapeut. Zie “Professioneel perspectief” voor nadere toelichting.
- Het lokaal multidisciplinair overleg moet bestaan uit een dermatoloog en tenminste twee andere relevante specialismen.

Referenties

- Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma, Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 78, Issue 3, 2018, Pages 560-578.
- Keohane, SG et al. “British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020.” The British journal of dermatology vol. 184,3 (2021): 401-414. doi:10.1111/bjd.19621
- Leonardi-Bee et al. Lifestyle factors of smoking, BMI and alcohol consumption on the risk of Non-melanoma Skin cancer in adults: systematic review. JBI Libr Syst Rev. 2011;9(32 Suppl):1-18.
- Richtlijn Melanoom. Nederlandse Melanoom Werkgroep, 2012. Via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/melanoom/organisatie_van_zorg/multidisciplinair_overleg_mdo_voor_sta.html.
- Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS). SONCOS normeringsrapport versie 10, 2022. Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland.

Samenvatting van therapiekeuze (2018)

Hoewel er veel rapportage bekend is van langetermijntoekomst bij de verschillende behandelingen voor het cutane plaveiselcelcarcinoom zijn er geen grote gerandomiseerde studies waarbij de verschillende behandelingen zijn vergeleken. [Dzubow 1982, Freeman 1964, Knox 1967, Macomber 1959, Stenbeck 1990]

Conclusies van studies gebaseerd op populatieniveau geven noodzakelijkerwijs niet de beste behandeling voor de individuele patiënt weer. Bij elke behandelmodaliteit is het belangrijk de factoren die de slagingskans beïnvloeden in ogenschouw te nemen. Curettage en cauteriseren, cryochirurgie en in mindere mate radiotherapie zijn technieken waarvan de uitkomst in belangrijke mate afhangt van de ervaring van de arts. Hoewel in principe hetzelfde geldt voor de chirurgische excisie en micrografische chirurgie, kan het weefsel dat hierbij wordt geëxcideerd worden gebruikt voor histologisch onderzoek. Dit biedt de behandelaar de mogelijkheid om, zo nodig, een ruimere chirurgische excisie te verrichten. Zodoende wordt chirurgische excisie (inclusief micrografische chirurgie) beschouwd als eerstekeusbehandeling voor plaveiselcelcarcinoom van de huid. Andere technieken kunnen in ervaren handen zeer goede resultaten geven, maar de kwaliteit van de behandeling kan niet worden getoetst door een derde partij, in casu de patholoog. [Barksdale 1997, Brodland 1992, Fleming 1995, Freeman 1964, Friedman 1993, Geohas 1994, Karagas 1994, Kuflik 1991, Rowe 1992, Tromovitch 1965, Weisberg 2000]

Literatuur

- Barksdale SK, O'Connor N, Barnhill R. Prognostic factors for cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma. Determinants of risk of recurrence, metastasis and development of subsequent skin cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 1997;6:625-38.
- Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241-8.
- Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1982;118:900-2.
- Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1995;75:699-704.
- Freeman RG, Knox JM, Heaton CL. The treatment of skin cancer. A statistical study of 1341 skin tumours comparing results obtained with irradiation, surgery and curettage followed by electrodesiccation. *Cancer* 1964;17:535-8.
- Friedman NR. Prognostic factors for local recurrence, metastases and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:281-2.
- Geohas J, Roholt NS, Robinson JK. Adjuvant radiotherapy after excision of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:633-6.
- Karagas MR. Occurrence of cutaneous basal cell and squamous cell malignancies among those with a prior history of skin cancer. *J Invest Dermatol* 1994;102:10-3.
- Knox JM, Freeman RG, Duncan WC, Heaton CL. Treatment of skin cancer. *Southern Med J* 1967;60:241-6.
- Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1002-4.
- Macomber WB, Wang MKH, Sullivan JG. Cutaneous epithelioma. *Plast Reconstr Surg* 1959;24:545-62.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
- Stenbeck KD, Balanda KP, Williams MJ, et al. Patterns of treated nonmelanoma skin cancer in Queensland - the region with the highest incidence rates in the world. *Med J Aust* 1990;153:511-5.
- Tromovitch TA. Skin cancer. Treatment by curettage and desiccation. *Calif Med* 1965;103:107-8.

- Weisberg NK, Bertagnolli MM, Becker DS. Combined sentinel lymphadenectomy and Mohs' micrographic surgery for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:483-8.

Bijlagedocument

De bijlagen bij deze richtlijn zijn in een apart document opgenomen en in te zien via de website www.nvdv.nl.

Bijlage 1: Verantwoording

Bijlage 2: Overzicht werkgroep en betrokken partijen

Bijlage 3: Zoekstrategieën, PICO en selectiecriteria

Bijlage 4: Overzicht geëxcludeerde studies

Bijlage 5: Risico op bias analyse

Bijlage 6: GRADE tabellen

Bijlage 7: Implementatieplan

Bijlage 8: Kennislacunes

Bijlage 9: Wkkgz & Kwalitatieve raming van mogelijke substantiële financiële gevolgen