

Plaveiselcelcarcinoom

Dr. G.A.M. Krekels, drs. R.J. Borgonjen

De richtlijn dateert uit 2010.

Inleiding

De multidisciplinaire richtlijn plaveiselcelcarcinoom van de huid is tot stand gekomen in 2010. De verantwoordelijke werkgroep bestaat uit een vertegenwoordiging van dermatologen, pathologen, radiologen, radiotherapeuten, plastisch chirurgen, mond/kaak/aangezichtschirurgen, kno-artsen, oogartsen, (oncologisch) chirurgen, gynaecologen, urologen, (oncologisch) verpleegkundigen, de vereniging van integrale kankercentra, de vereniging van psychosociale oncologie en patiënten. De aanbevelingen uit de richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

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. Het plaveiselcelcarcinoom is na het basaalcelcarcinoom de meest voorkomende vorm van huidkanker en in vele landen neemt de incidentie toe. De totale incidentie in Nederland wordt geschat op 15.000 per jaar en circa 1:15 Nederlanders ontwikkelt een plaveiselcelcarcinoom voor de leeftijd van 85ste levensjaar.

De belangrijkste etiologische factor is chronische blootstelling aan ultraviolet licht wat geïllustreerd wordt door het feit dat ruim 80% van de plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied

gelokaliseerd is, de overige 20% met name in de aan zonlicht blootgestelde delen van romp en extremiteiten (handruggen). Het vermijden van overmatige zonexpositie, dragen van beschermende kleding, gebruik van zonnebrandcrèmes met hoge beschermingsfactor en het vermijden van zonnebanken wordt aanbevolen als secundaire preventie bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom. Patiënten met een immuunstoornis of patiënten die immunosuppressiva gebruiken na een orgaantransplantatie of patiënten met een lymfoom of leukemie hebben een verhoogd risico op plaveiselcelcarcinoom. Het advies is in de anamnese aandacht te schenken aan risicofactoren voor een plaveiselcelcarcinoom en wanneer er differentiaal diagnostisch gedacht wordt aan een plaveiselcelcarcinoom nadere diagnostiek te verrichten.

Diagnostiek

Lichamelijk 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, is onderzoek van de regionale lymfklierstations vereist. Inspectie van de gehele huid is aangewezen en aandacht moet worden besteed aan andere huidafwijkingen passend bij zonlichtschade en huidtype.

Biopt

Bij klinische verdenking dient histologisch onderzoek te worden verricht, middels een biopt of excisie. 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.

Aanvullende diagnostiek

Het plaveiselcelcarcinoom verspreidt zich over het algemeen naar de lokale lymfklieren, meestal gedurende het eerste jaar na vaststellen van de primaire tumor. De kans op metastasering naar locoregionale lymfklieren is <5% voor laagrisicotumoren en 10-20% voor hoogrisicotumoren.

Bij alle plaveiselcelcarcinomen is het klinisch beoordelen van de lymfklieren aangewezen. Bij een plaveiselcelcarcinoom stadium II of hoger in het hoofd-halsgebied is echografische screening van de hals, inclusief parotisgebied, aangewezen met cytologische punctie van verdachte lymfklieren vanaf 5 mm grootte. Is de punctie daarbij negatief en is er sprake van een sterke radiologische dan wel klinische verdenking op een pathologische lymfklier, dan dient deze te worden herhaald, wederom onder echogeleide. Het verdient de voorkeur bovenstaande aanvullende diagnostiek in een erkend hoofd/hals-oncologisch centrum te laten verrichten, anders door een radioloog met interesse en aantoonbare ervaring (aandachtsgebied) in de hoofd-hals radiologie.

Voor lokalisaties buiten het hoofd-halsgebied wordt palpatie met cytologische punctie aanbevolen van voor metastasen verdachte lymfklieren. Voor hoogrisicotumoren (vanaf TNM-stadium-II) met klinisch onverdachte regionale lymfklieren wordt echografische screening aanbevolen.

Indien nadere aanvullende diagnostiek wenselijk is kan MRI inzicht geven in de lokale uitbreiding van de tumor. Een CT met iv-contrast kan inzicht geven in de mate van ossale betrokkenheid. Bij de hoogrisicoplaveiselcelcarcinomen (TNM-stadium-II of hoger) met bewezen metastasen (of een concrete verdenking op metastasen) in de hals kan een preoperatieve CT-thorax of PET-CT worden overwogen. Er is onvoldoende bewijs voor een routinematige X-thorax en het routinematig aanvragen van laboratoriumdiagnostiek.

Classificatie (zie tabel 1)

Gezien het belang van de tumordikte, perineurale of angio-invasie, differentiatie en lokalisatie op oor of lip op de prognose, wordt geadviseerd bij de stadiëring van de tumor prognostische factoren mee te laten wegen in de classificering. Plaveiselcelcarcinomen TNM-stadium-II of hoger moeten beschouwd worden als hoogrisicotumoren. De immunostatus wordt in de TNM-classificering niet meegenomen. Het is evenwel sterk aan te bevelen bij de individuele patiënt hieraan aandacht te besteden. Hetzelfde geldt voor recidief tumoren.

T

- T_x = Primaire tumor kan niet worden bepaald
- T₀ = Geen bewijs van primaire tumor
- T_{is} = Carcinoma in situ
- T₁ = tumor kleiner of gelijk aan 2 cm
- T₂ = tumor groter dan 2 cm
- T₃ = extra dermale invasie in spier, bot, kraakbeen, kaak of orbita
- T₄ = directe tumoringroei of perineurale invasie in schedelbasis of axiaal skelet

N

- N_x = Regionale lymfklierstatus kan niet worden bepaald
- N₀ = geen regionale lymfkliermetastase
- N₁ = 1 lymfkliermetastase kleiner of gelijk aan 3 cm
- N₂ = 1 lymfkliermetastase > 3 cm tot 6 cm of multiple kliermetastasen kleiner dan 6 cm
- N₃ = lymfkliermetastase van meer dan 6 cm

M

- M₀ (klinisch) geen metastasen op afstand
- M₁ metastase op afstand

Prognostische groepering

T, N, en M *plus* andere prognostische factoren

Prognostische groepering	Grootte	Regionale lymfkliermetastasen	Metastasering op afstand
Stadium 0	T in situ	No	Mo
Stadium I *	T ₁	No	Mo
Stadium II	T ₂	No	Mo
Stadium III	T ₃	No	Mo
	T ₁ , T ₂ , T ₃	N ₁	Mo
Stadium IV	T ₁ , T ₂ , T ₃	N ₂	-
	T ₄	-	-
	-	N ₃	-
	-	-	M ₁

Tabel 1. TNM-classificatie.

*Stadium I bij 2 of meer risicofactoren = Stadium II

De prognostische risicofactoren zijn:

- >4 mm dikte (Clark level IV)
- Perineurale invasie
- Lymfovasculaire invasie
- Locatie op oor of lip
- Slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom of een ongedifferentieerd carcinoom

Therapie

Algemeen

Het doel van behandeling is complete (bij voorkeur histologisch bevestigde) verwijdering of destructie van de primaire tumor en eventuele metastasen. Hoewel er veel rapportage bekend is van langetermijntkomsten bij de verschillende behandelingen voor het cutane plaveiselcelcarcinoom, zijn er geen grote gran-

domiseerde studies waarbij de verschillende behandelingen zijn vergeleken.

Conventionele chirurgische excisie

Chirurgische excisie is de voorkeursbehandeling voor de meerderheid van de plaveiselcelcarcinomen van de huid. Het staat volledige karakterisatie van de tumor toe en het geeft de mogelijkheid tot het toetsen van de behandeling door histologisch onderzoek van de snijranden van het geëxcideerde preparaat.

Klinische marge

Voor primaire en laagrisicotumoren, zoals Stadium-I-tumoren, wordt een klinische marge van 5 mm rondom de tumor aanbevolen. Hierbij is de primaire tumor in meer dan 95% van de gevallen compleet verwijderd. Voor hoogrisicotumoren (TNM-stadium-II of hoger) en recidief tumoren wordt een klinische marge van 1 cm rondom de tumor aanbevolen.

Histologische marge

In retrospectieve studies naar gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen van de huid en de lip wordt bij een histologische marge kleiner dan 2 mm een grotere kans gevonden op metastases en recidieven. Bij een histologische marge van minder dan 2 mm wordt een re-excisie aanbevolen bij hoogrisicoplaveiselcelcarcinomen.

Sluiting

Wanneer er een verdenking is op een niet-volledige excisie, is het aan te bevelen het defect open te laten totdat complete tumorverwijdering histopathologisch is bevestigd. Bij een onverhoopt niet-radicaal tumorverwijdering kan dan eenvoudig een re-excisie plaatsvinden. Defecten van kleine tumoren kunnen primair worden gesloten, waarbij in geval van residu besloten kan worden tot re-excisie. Op een niet-volledig verwijderde tumor of een actinisch

beschadigde huid is terughoudendheid met verschuivingsplastieken aanbevolen.

OK-verslag

Nadat excisie heeft plaatsgevonden is een OK-verslag met daarin de prognostische factoren uit de TNM-classificatie belangrijk, om correcte stadiering van de tumor mogelijk te maken. Als excisie heeft plaatsgevonden is een OK-verslag wenselijk. Dit OK-verslag bevat ten minste de volgende items:

- Gehanteerde excisiemarge en niveau van excisie (subcutis, fascie)
- Lokalisatie van de excisie
- Wijze van sluiting
- Wijze van markering

Radiotherapie

Radiotherapie alleen biedt bij plaveiselcelcarcinoom een korte- en langetermijngenezing die vergelijkbaar is met andere behandelingen. Radiotherapie zal in bepaalde omstandigheden het beste cosmetische en/of functionele resultaat geven. 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. Sommige locaties hebben echter een lage tolerantie voor radiotherapie, bijvoorbeeld de handrug en het onderbeen en chirurgische excisie heeft op deze plaatsen de voorkeur. In gevallen waar radiotherapeutisch behandeld wordt, biedt de leidraad in de volledige richtlijn houvast.

Micrografische chirurgie

Micrografische chirurgie, waaronder mohschirurgie, maakt het mogelijk om de per continuitatem groeiende primaire tumor

met grote nauwkeurigheid te lokaliseren en te excideren. Er zijn verschillende technieken beschreven, waarvan mohschirurgie in Nederland het meest gangbaar is. Met deze technieken kan het eventueel achterlaten van klinisch niet detecteerbare microscopische tumoruitbreiding worden beperkt. De plaats van micrografische chirurgie in de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom is nog onvoldoende aangetoond. Daarom is er, mede gezien de beperkte beschikbaarheid van micrografische technieken in Nederland, een voorkeur voor conventionele excisie. Micrografische chirurgie kan overwogen worden bij de chirurgische behandeling van het hoogrisicoplaveiselcelcarcinoom (vanaf TNM-stadium-II), vooral op locaties waar te ruime excisie het functionele resultaat van de reconstructie zou beperken.

Cryochirurgie

Cryochirurgie kan men enkel bij zeer kleine en laagrisicotumoren overwegen en uitsluitend door klinici met ervaring in cryochirurgie worden toegepast. Gezien de mogelijkheid van radicaliteitscontrole verdient chirurgische excisie ook voor kleine tumoren de voorkeur boven cryochirurgie.

Curettage en coagulatie

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

Andere therapieën

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

Therapie bij locoregionale metastasen

In geval van een of meerdere lymfekliermetastasen is chirurgische dissectie van het betreffende lymfekliergebied sterk aan te bevelen. In geval van meerdere lymfkliermetastasen, lymfkliermetastasen met extracapsulaire groei en tumoren (grote T₂, T₃ of T₄) met negatieve histologische groeikenmerken zal adjuvante radiotherapie moeten worden overwogen. De positie van lymfklierbiopsie van de poortwachtklier 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 No-tumor te gering om de procedure te rechtvaardigen.

Bij transplantatie/immuungecompromitteerde patiënten

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. Regelmatige dermatologische controle van orgaantransplantatiepatiënten moet gericht zijn op de vroege detectie en behandeling van plaveiselcelcarcinoom. Er is geen consensus over een kwantificatie van de controles. Dit is een individuele inschatting en mede afhankelijk van de tijd tussen het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen en de uitgebreidheid van de actinische schade.

Follow-up

Alle patiënten dienen geïnstrueerd te worden in zelfonderzoek van het litteken, de omgevende huid en de lymfklieren.

Zelfonderzoek houdt in dat de patiënt de huid om de paar maanden onderzoekt:

- Terugkeer van de huidkanker in de behandelde huid (onderzoek van het litteken)
- Zwellingen in de aanpalende regionale klierstations
- Ontstaan van nieuwe huidkankers elders op het lichaam

Het zelfonderzoek dient bij voldoende belichting te worden uitgevoerd. Behalve inspectie, eventueel met een loep, moet de patiënt ook goed aan het verdachte huidgezwel voelen.

De controle naar recidieven dient te worden verricht door de dermatoloog, bij multidisciplinaire behandeling alternerend met andere behandelaars. Afhankelijk van de lokale omstandigheden eventueel ook door de huisarts of door een adequaat opgeleide dermatologisch verpleegkundige.

De controle moet bestaan uit inspectie en palpatie van het behandelde gebied en de regionale lymfklierstations, evenals inspectie van de gehele huid. Laboratoriumonderzoek en beeldvormend onderzoek moet alleen op indicatie worden verricht.

Aanbevolen follow-up schema's:

Follow-up schema **hoogrisicoplaveiselcelcarcinomen** (= TNM-stadium-II of hoger)

- 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-up schema **laagrisicoplaveiselcelcarcinomen**

- 1 keer per 6 maanden gedurende de eerste twee jaar
- 1 keer per jaar gedurende het derde, vierde en vijfde jaar

Organisatie van zorg

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 (TNM-stadium-II en hoger) in het hoofd/halsgebied is verwijzing naar een erkend hoofd/hals-oncologisch centrum geïndiceerd. De behandeling van stadium-III en stadium-IV-tumoren moet in ieder geval besproken worden in een gespecialiseerd centrum. Sommige gevorderde tumoren zijn chirurgisch niet resectabel en deze zouden in een multidisciplinaire setting gezien moeten worden zodat ook andere behandelopties zo goed mogelijk worden overwogen.

Literatuur

- Motley RJ, Preston PW, Lawrence CM. *Multi-professional Guidelines for the Management of the Patient with Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma 2009- update of the original guideline which appeared in Brit J Dermatol 2002;146:18-25.*
- Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. *Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. Lancet Oncol 2008; 9:713-20.*
- Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. Wiley-Blackwell USA, New York 2009.*