

Plaveiselcelcarcinoom

Dr. G.A.M. Krekels, A.A.J. van der Sande

De oorspronkelijke multidisciplinaire richtlijn Plaveiselcelcarcinoom van de huid dateert uit 2010 en werd in 2018 modulair herzien. De hoofdstukken *Classificatie* en *Prognose/Metastasering* werden naar aanleiding van het uitkomen van de nieuwe TNMclassificatie (8e editie) herzien. Daarnaast werden de hoofdstukken *Diagnostiek* en *Therapie* gedeeltelijk herzien en er werd een hoofdstuk *Transplantatie/immuungecompromitteerde patiënten* toegevoegd. De herziene richtlijn is bij de verschijning van de uitgave van *Samenvatting Richtlijnen Dermatologie 2018* nog niet geautoriseerd, maar de samenvatting werd wel herschreven aan de hand van de nieuwe richtlijn.

Inleiding

Het primaire plaveiselcelcarcinoom (PCC) 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 het 85e 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 bij voorkeur naar 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.

In het algemeen is beeldvormende diagnostiek niet aangewezen bij stadium 1 tumoren en altijd aangewezen bij stadium 3- en 4- tumoren. Stadium 2-tumoren bij niet-immuungecompromitteerden vormen een intermediairrisicogroep maar kunnen in de hoog-risicogroep vallen bij aanwezigheid van de bepaalde risicokenmerken, zoals slechte differentiatiegraad, perineurale groei en dieptegroei > 6 mm. Zie de richtlijn voor de volledige lijst. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan over het routinematig verrichten van beeldvorming bij T1 en T2 PCC ter detectie van regionale metastasen, vanwege het ontbreken van bewijs over de prognostische waarde hiervan. 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 wordt een echo met eventueel een punctie geadviseerd. Een PET-CT kan worden overwogen bij verdenking op afstandsmetastasen of voor het beoordelen van respons na radiotherapie. Overweeg een verwijzing naar een hoofd-hals-oncologisch centrum bij hoogrisicotumoren in het hoofd-halsgebied.

Classificatie

Eind 2016 is de nieuwste en achtste versie van de TNM-classificatie uitgekomen (zie tabel 2). Deze 8^e editie van de TNMclassificatie (AJCC 8) dient te worden gebruikt voor het stadiëren van cutane plaveiselcelcarcinomen in zowel het hoofd-halsgebied als daarbuiten.

Hoewel risicofactoren zoals differentiatiegraad, angio-invasie en lokalisatie minder onafhankelijk bijdragen aan het risico op metastasering acht de werkgroep deze factoren wel belangrijk om te benoemen. Hetzelfde geldt voor recidief tumoren. Er wordt daarom aanbevolen om wel de differentiatiegraad, andere bekende risicofactoren zoals angio-invasie en lokalisatie in het OK-verslag en het pathologieverslag op te nemen.

Plaveiselcelcarcinomen TNM-stadium II of hoger moeten beschouwd worden als hoogrisicotumoren. De immunusstatus wordt ook in de nieuwste TNM-classificering niet meegenomen. Het is evenwel sterk aan te bevelen bij de individuele patiënt hieraan aandacht te besteden. Hetzelfde geldt voor recidief tumoren.

Tabel 1. Prognostische groepering.

Prognostische groepering	Grootte	Regionale lymfkliermetastasen	Metastasering op afstand
Stadium 0	T in situ	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T1, T2, T3	N2	M0
	Elke T	N3	M0
	T4	Elke N	M0
	Elke T	Elke N	M1

Tabel 2. TNM-classificatie (8e editie).

T – Primaire tumor
<ul style="list-style-type: none"> - 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* - T4a: tumor met bot/beenmerg invasie - T4b: tumor met schedelbasis invasie en/of schedelbasis foramen betrokkenheid
Klinische N – Regionale lymfeklieren
<ul style="list-style-type: none"> - NX: regionale lymfeklieren kunnen niet worden bepaald - N0: geen regionale lymfkliermetastase - 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**
Pathologische N – Regionale lymfeklieren
<ul style="list-style-type: none"> - NX: regionale lymfeklieren kunnen niet worden bepaald - N0: geen regionale lymfkliermetastase - N1: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase ≤ 3 cm zonder extranodale extensie - N2a: 1 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
<ul style="list-style-type: none"> - M0: geen metastasen op afstand - M1: metastasen op afstand

* Diepe invasie = invasie voorbij het subcutane vet of > 6mm. 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 lichamenlijk onderzoek bijvoorbeeld op aanwijzingen voor motorische en sensorische uitval in het hoofd-hals gebied) of radiografische betrokkenheid van zenuwen vertoont zonder invasie in de schedelbasis.

** Klinisch extranodale extensie = de aanwezigheid van huidbetrokkenheid of invasie van weke delen met diepe fixatie aan onderliggende spier of omliggende structuren of klinisch tekenen van zenuwbetrokkenheid.

Prognostische factoren

De prognostische risicofactoren zijn:

- > 6 mm dikte
- Perineurale invasie (in zenuwen dikker > 0,1 mm of dieper gelegen zenuwen (> dermis) of diepe invasie)
- Angio-invasie
- Locatie op oor, lip, slaap of wang
- Matig of 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 langetermijntuitkomsten bij de verschillende behandelingen voor het cutane plaveiselcelcarcinoom, zijn er geen grote gerandomiseerde 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 geexcideerde 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-radical 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 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 en de breuningermethode, maakt het mogelijk om de per continuïtatem groeiende primaire tumor met grote nauwkeurigheid te lokaliseren en te excideren. Er zijn verschillende technieken beschreven, waarvan Mohs micrografische chirurgie 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 (Mohs en Breuning) in de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom is nog onvoldoende aangetoond, maar kan worden overwogen bij T1 en T2 tumoren op locaties waar weefselsparend werken gewenst is, i.e. in het gelaat en bij peri-/ intraneurale groei van de tumor.

Cryochirurgie

Cryochirurgie kan men enkel bij zeer kleine en laag risicotumoren overwegen en uitsluitend door clinici 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 lymfekliermetastasen, lymfekliermetastasen met extracapsulaire groei en tumoren (grote T2, T3 of T4) met negatieve histologische groeikenmerken zal adjuvante radiotherapie moeten worden overwogen. De positie van lymfeklierbiopsie van de poortwachterklier 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.

Transplantatie/immuungecompromitteerde patiënten

Chronische immunosuppressie gaat gepaard met een verhoogd risico op 'non-melanoma skin cancer' (NMSC), met name PCC's. Het risico op posttransplantatie NMSC hangt samen met type, duur en intensiteit van immunosuppressie en is het hoogst in een zonnig klimaat, bij NMSC in de voorgeschiedenis, een oudere leeftijd (> 50 jaar), blanke huid, mannelijk geslacht en na long- of harttransplantatie. Het gebruik van azathioprine gaat gepaard met het hoogste risico op huidkanker en mammalian target of rapamycin (mTOR)-inhibitors (sirolimus, everolimus) hebben

mogelijk een beschermend effect. Bij orgaantransplantatiepatiënten met multipole NMSC kan het daarom zinvol zijn om de immunosuppressieve therapie aan te passen (bijvoorbeeld naar mTORinhibitoren). Het omzetten van medicatie dient op individuele basis plaats te vinden, in nauw overleg tussen orgaanspecialist en dermatoloog. Vanwege het verhoogde risico op NMSC bij chronische immunosuppressie wordt het aanbevolen patiënten voorafgaand aan of bij voorkeur binnen 1 jaar tijd na een orgaantransplantatie te verwijzen naar een dermatoloog voor huidkankerpreventieadviezen. Huidcontroles dienen te worden uitgevoerd bij transplantatiepatiënten met een sterk verhoogd risico op NMSC, zoals hierboven genoemd. Het verdient aanbeveling om transplantatiepatiënten met premaligniteiten en 1 NMSC in de voorgeschiedenis 2x per jaar te laten controleren door de dermatoloog en transplantatiepatiënten met meerdere NMSC in de voorgeschiedenis 4x per jaar. Afhankelijk van aanwezige risicofactoren kan voor de individuele patiënt een andere follow-upfrequentie wenselijk zijn. Bij orgaantransplantatiepatiënten met een PCC is de profylactische behandeling met retinoïden een optie. Dit wordt bij voorkeur met de patiënt besproken.

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.

Follow-upschema **hoogrisicoplaveiselcelcarcinomen** (vanaf stadium III):

(zie ook hoofdstuk Transplantatie / immuungecompromitteerden voor eventuele aanpassingen in het follow-up schema)

- 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** (vanaf stadium 0-I):

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

Figuur 1. Aanbevolen follow-up schema's.

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 in het hoofd-halsgebied is verwijzing naar een erkend hoofd-halsoncologisch centrum geïndiceerd. De behandeling van stadium III- en stadium IV-tumoren moet in ieder geval besproken worden in een gespecialiseerd centrum. Tumoren die mogelijk niet chirurgisch resectabel zijn, zouden deze in een multidisciplinaire setting besproken moeten worden, zodat zowel chirurgische opties (inclusief een reconstructie) als andere behandelopties overwogen kunnen worden.