



# Ontwikkelingen in de stadiëring van het plaveiselcelcarcinoom

M. Wakkee

De hoge en stijgende incidentie van het cutane plaveiselcelcarcinoom dwingt ons om kritisch te kijken naar de zorg die we leveren aan deze groep patiënten. Hiervoor is het belangrijk dat we hoog- en laag-risicopatiënten goed kunnen identificeren. Dit artikel beschrijft hoe goed we deze patiënten nou kunnen identificeren met de huidige stadiëringssystemen en welke veranderingen er op dit gebied aan gaan komen.

## INTRODUCTIE

Het cutane plaveiselcelcarcinoom (PCC) is de op een na meest voorkomende huidkanker met in Nederland jaarlijks ruim 14.000 nieuwe patiënten en wereldwijd inmiddels 2 miljoen nieuwe patiënten per jaar. Bij 2-5% van de patiënten ontstaat er een metastase. [1-3] Ondanks dit lage relatieve risico, wordt geschat dat door de hoge incidentie van het PCC, het absolute aantal PCC gerelateerde sterfgevallen vergelijkbaar is met het melanoom. [4] Dit maakt het relevant om patiënten met een PCC goed te kunnen classificeren, zodat we waar mogelijk de impact van onnodige nacontroles voor laag-risicopatiënten kunnen reduceren en anderzijds hoog-risicopatiënten vroegtijdig kunnen identificeren.

Tot nu was het onderzoek naar PCC's vaak een beetje een ondergeschoven kindje en liep onze kennis over de progressie van het PCC achter ten opzichte van andere vormen van kanker. Een belangrijke uitdaging bij het bestuderen van het PCC was dan ook het vinden van representatieve databases voor epidemiologisch en translationeel onderzoek waarvan de bevindingen vervolgens ook valide zijn voor de dagelijkse praktijk. In dit artikel vindt u een beschrijving van de evaluatie van de meest gebruikte stadiëringssystemen en hoe dit uiteindelijk heeft geresulteerd in een absoluut risicopredictiemodel.

## EVALUATIE HUIDIGE STADIËRINGSSYSTEMEN

Het meest gebruikte stadëringssysteem voor het PCC is de TNM-classificatie van het American Joint Committee on Cancer (AJCC), maar door zijn suboptimale prestatie zijn er inmiddels ook andere stadiëringssystemen ontwikkeld zoals die van het Brigham and Women's Hospital (BWH). Onderzoek naar het functioneren van deze systemen zijn tot nu toe gebaseerd op relatief kleine, vaak academische databases. [5-7] In Nederland hadden we de unieke mogelijkheid om alle patiënten die met een eerste PCC in 2007/2008 waren geregistreerd door de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) te koppelen aan het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) en daarmee mensen te kunnen opvolgen

in de tijd. Zo konden we door middel van een algoritme en aanvullende handmatige controles nagaan wie van die 14.000 PCC patiënten uiteindelijk een histopathologisch bevestigde metastase had ontwikkeld. [8] Door vervolgens deze 217 gemetastaseerde PCC-patiënten te matchen aan 217 willekeurige PCC-patiënten zonder metastasen uit deze zelfde dataset, ontwikkelden we een unieke nested case-controle studie voor validatie doeleinden en het ontwikkelen van een nieuw predictiemodel. Ook in Engeland kregen we toestemming voor gebruik van de Engels Kankerregistratie Data (National Disease Registration Service, NDRS). Zo lukte het voor het eerst om ook in de UK betrouwbaar de impact van het PCC te beschrijven en selecteerden we een nog grotere nested case-controle groep van 887 gemetastaseerde and 887 niet-gemetastaseerde PCC's.

Validatie van de huidige stadiëringssystemen via de nested case-controle studie uit Engeland liet zien dat de BWH de hoogste specificiteit had (92.8%, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 90.8-94.3%), de AJCC8 de beste negatief voorstellende waarde (99.2%, 95% BI 99.2-99.3%), maar dat de grootste uitdaging zat in een goede positief voorspellende waarde (PPV). [9] Bij de BWH classificatie was dit 13.2%, (95% BI 10.6-16.2%) en bij de AJCC8 nog slechts 6.8% (95% BI 6.0-7.7). Deze lage PPV zorgt ervoor dat een grote groep patiënten met een laag risico PCC onterecht worden geclassificeerd als hoog risico. Verder vonden we dat in laag stadium PCC, op basis van de AJCC8 (stadium T1 en T2), uiteindelijk toch 30% van de metastasen ontstonden en bij laag stadium op basis van BWH (T1 en T2a) was zelfs 46% van de metastasen afkomstig uit deze laag-risicogroep.

## VAN STADIËRING NAAR RISICOPREDICTIE

De huidige stadiëringssystemen lijken dus niet afdoende om hoog-risico PCC-patiënten te identificeren en bieden daarnaast ook geen schattingen van het absolute risico op het ontstaan van een metastase. De beschikbaarheid van de eerdergenoemde nested case-controle studies stelde ons in

Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

https://emc-dermatology.shinyapps.io/csc-cc-abs-met-risk/

### Prediction of metastatic risk in patients with cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC)

This web-based calculator has been developed by the Skin Cancer Research Group of the Department of Dermatology at the Erasmus MC Cancer Institute in Rotterdam, and validated in an external cohort of cSCC patients, as described in [Rantiroja Pachico et al \(2023\)](#).  
This model has only been developed and validated in cSCC and not in mucosal or genital SCC.

**Patient characteristics**

Age, in years:  Sex:  Number of prior cSCCs:  Tumor location:

Age, in years: Patients should be adults (18 years or older)

**Tumor characteristics**

Tumor diameter, in cm:  Tissue involvement:  Differentiation Grade:  Perineural or lymphovascular invasion:

Macrosopic tumor diameter, as measured by a pathologist, in centimeters. Decimals are allowed e.g. 2.2  
Deepest layer of tissue involvement  
Differentiation grade according to the adjusted Broder classification system: good/moderate differentiation 0-75% undifferentiated cells, poor/undifferentiated >75% undifferentiated cells.  
Presence of perineural invasion (>=0.1mm) or lymphovascular invasion of any size

**Predict**

A patient with these characteristics has a probability of:

- 7.4 % of developing a metastasis within 1 year
- 13.2 % of developing a metastasis within 3 years
- 14.8 % of developing a metastasis within 5 years

DISCLAIMER: Currently, this calculator can only be used for research purposes. It cannot be used as a medical device. Erasmus MC has no liability for any medical decision taken based on the information provided by the calculator.

Figuur 1. Voorbeeld van gebruik van het risicopredictiemodel bij een hypothetische patiënt met een plaveiselcelcarcinoom.

staat om voor het eerst een absoluut risicopredictiemodel voor metastasen te ontwikkelen en te valideren. Hiervoor hebben we van de Nederlandse nested case-control studie alle tumorblokjes opgevraagd bij PALGA, nieuwe coupes gesneden en zijn alle tumoren opnieuw beoordeeld door een dermatopatholoog. Ook is het Nederlandse cohort gekoppeld aan de Nederlandse Transplantatie Stichting om alle transplantatiepatiënten te identificeren. In het model zijn vervolgens elf klinische patiëntkenmerken en routinematig beschikbare tumorkenmerken meegenomen. [10] Na toepassen van een gewogen backward Cox regressiemodel, gewogen om aan te passen voor het nested case-control design, bleven uiteindelijk acht clinicopathologische kenmerken in het model over. Dit betreft leeftijd, geslacht, aantal eerdere PCC's, tumor locatie, tumor diameter, weefsel invasie, differentiatie en perineurale groei en/of lymfovasculaire invasie. Breslow dikte, immunosuppressie op basis van een orgaantransplantatie of hematologische maligniteit en morfologische subtype (acatholytisch, desmosplastisch of spoelcellige tumor) hadden uiteindelijk geen toegevoegde waarde in het model ten opzichte van de andere variabelen en werden daarom geëxcludeerd.

Het wegvallen van immunosuppressie en in het bijzonder orgaantransplantatie als risicofactor is opvallend, maar wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat het aantal PCC's in de voorgeschiedenis een sterkere predictor is. Deze variabele is immers ook weer een proxy voor immunosuppressie op basis van een orgaantransplantatie. Met het predictiemodel kan zowel het 1-, 3- als 5-jarig risico op metastasen worden berekend en het model is zowel intern als extern (met de Engelse data) gevalideerd.

Het risicopredictiemodel is toegevoegd aan de concept module risicoclassificatie van Nederlandse Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom en is ook online beschikbaar: <https://emc-dermatology.shinyapps.io/csc-cc-abs-met-risk/> (zie figuur). Met het model is het mogelijk om een meer accurate, gepersonaliseerde risicoschatting te geven van het risico op een metastase. Dit kan ondersteunend werken in bijvoorbeeld keuzes voor aanvullende diagnostiek, (aanvullende) behandelingen of bepaling van de intensiteit van het follow-up schema. De komende tijd zal verdere ervaring in de praktijk helpen te bepalen welke afkapwaarden ondersteunend zijn bij deze keuzes.

#### LEERPUNTEN

- De huidige stadiersystemen hebben een laag positief voorspellende waarde (maximaal 13%) voor metastasen.
- Bij de AJCC8 en BWH stadiëring wordt 30-46% van de PCC's die metastaseren geïdentificeerd als een laag-risico plaveiselcelcarcinoom.
- Er is nu een gevalideerd, online absoluut risicopredictiemodel beschikbaar die het 1-, 3-, en 5-jaars risico op metastasen voorspelt bij een PCC.
- Dit risicopredictiemodel biedt een gepersonaliseerde, meer nauwkeurige schatting van het risico op een metastase en kan daarmee ondersteunend zijn in diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met een PCC.

#### TREFWOORDEN

Plaveiselcelcarcinoom – metastase – stadiëring – risicoclassificatie - predictiemodel

#### GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

- Hoofdonderzoeker op een Health Holland TKI Subsidie genaamd de StepIdent-CSCC study (A stepwise prediction model integrating high-risk clinicopathological characteristics and genomics to identify advanced cutaneous squamous cell carcinoma) in samenwerking met SkylineDx.
- Hoofdonderzoeker van de Dutch Keratinocytic Cancer Collaborative Studie, een investigator initiated studie gesponsord door Sanofi en Regeneron.

## LITERATUUR

1. Tokez S, Wakkee M, Kan W, Venables ZC, Mooyaart AL, Louwman M, et al. Cumulative incidence and disease-specific survival of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A nationwide cancer registry study. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(2):331–8.
2. Urban K, Mehrmal S, Uppal P, Giesey RL, Delost GR. The global burden of skin cancer: A longitudinal analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990–2017. *JAAD Int.* 2021;2:98–108.
3. Chong CY, Goh MS, Porceddu S V, Rischin D, Lim AM. The current treatment landscape of cutaneous squamous cell carcinoma. *Am J Clin Dermatol.* 2023;24(1):25–40.
4. 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(6):957–66.
5. Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmults CD. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2019;155(7):819–825.
6. Canueto J, Burguillo J, Moyano-Bueno D, et al. Comparing the eighth and the seventh editions of the American Joint Committee on Cancer staging system and the Brigham and Women's Hospital alternative staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Implications for clinical practice. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80(1):106–113 e102.
7. 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.
8. 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. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Feb;86(2):331–338.
9. Venables ZC, Tokez S, Hollestein LM, Mooyaart AL, van den Bos RR, Rous B, Leigh IM, Nijsten T, Wakkee M. Validation of four cutaneous squamous cell carcinoma staging systems using nationwide data. *Br J Dermatol.* 2022 May;186(5):835–842.
10. Rentroia-Pacheco B, Tokez S, Bramer EM, Venables ZC, van de Werken HJG, Bellomo D, van Klaveren D, Mooyaart AL, Hollestein LM, Wakkee M. Personalised decision making to predict absolute metastatic risk in cutaneous squamous cell carcinoma: development and validation of a clinico-pathological model. *EclinicalMedicine.* 2023 Aug 19;63:102150.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Marlies Wakkee

E-mail: m.wakkee@erasmusmc.nl