



# Cutaan plaveiselcelcarcinoom in het hoofd/halsgebied

## Op weg naar een geïndividualiseerde benadering

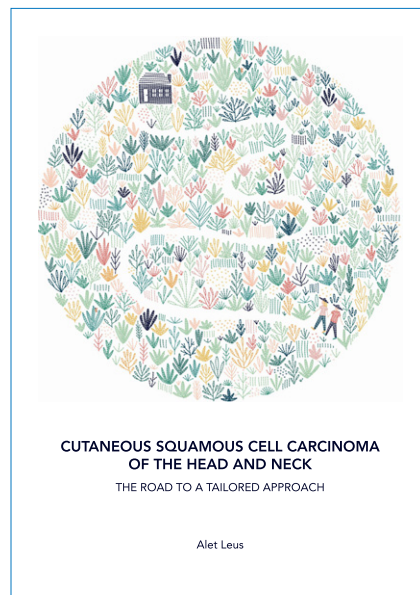
A.J.G. Leus

Op 18 mei 2022 verdedigde Alet Leus haar proefschrift getiteld '*Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck – The road to a tailored approach*' aan de Rijksuniversiteit Groningen. Haar promotor was prof. dr. Barbara Horváth (dermatoloog in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)). Haar copromotoren waren dr. E. Rácz (dermatoloog in het UMCG) en dr. B.E.C. Plaat (KNO-arts en hoofd/halschirurg in het UMCG).

Cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) is de op één na meest voorkomende huidmaligniteit in Nederland, met een snel stijgende incidentie. De meeste cPCC's bevinden zich in het hoofd-halsgebied (cPCCHH) als gevolg van frequente zonblootstelling. Cumulatieve UV-schade is een belangrijke risicofactor, en brengt een hoger risico op de ontwikkeling van cPCCHH's bij ouderen met zich mee. Hoewel cPCCHH over het algemeen goed behandelbaar is, kan het een uitdaging zijn om de beste behandelingsoptie te vinden voor de individuele patiënt, met de minste kans op ziekteprogressie en het minste effect op de kwaliteit van leven.

### STADIËRING

Om cPCCHH's te kunnen classificeren in laag-risico en hoog-risico tumoren, zijn verschillende stadiëringssystemen ontwikkeld. Het tumorstadium kan richting geven in de keuze voor diagnostiek en behandeling en heeft daardoor een grote klinische impact. Twee veelgebruikte stadiëringssystemen werden met elkaar vergeleken: het American Joint Committee on Cancer 8e editie stadiëringssysteem (AJCC8) en het Brigham and Women's Hospital stadiëringssysteem (BWH). De AJCC8 is voornamelijk gebaseerd op tumorgrootte en invasiediepte, terwijl de BWH het cumulatieve aantal hoogrisicofactoren gebruikt die zijn afgeleid van tumorkenmerken. Het onderzoeksdoel was om te beoordelen welk stadiëringssysteem een slechte uitkomst beter voorspelt bij patiënten met cPCCHH. In totaal werden 748 patiënten geïncludeerd. Meer patiënten werden geclassificeerd als hoog-stadium door de AJCC8 in vergelijking met de BWH, zonder meer slechte uitkomsten te identificeren. Verder werd een betere voorspellende waarde gevonden voor de BWH in vergelijking met de AJCC8. Een systeem waarbij het cumulatieve aantal risicofactoren wordt gebruikt, zoals bij de BWH, is daarom nauwkeuriger voor patiënten met cPCCHH.



### LEEFTIJD

Hoewel cPCCHH steeds vaker voorkomt bij ouderen, is leeftijd niet opgenomen in de richtlijnen voor diagnose en behandeling van cPCCHH. Aangezien oudere patiënten vaak comorbiditeiten hebben en vaak kwetsbaar zijn, kan een uitgebreide behandeling bij sommige patiënten meer kwaad doen dan baat hebben. Dit roept de vraag op of bestaande behandelrichtlijnen toepasbaar zijn bij patiënten van verschillende leeftijden. Om hierop antwoord te kunnen geven, werden tumorkenmerken van jongere (<75 jaar) en oudere (≥75 jaar) patiënten vergeleken en werden leeftijdsspecifieke risicofactoren voor ziekteprogressie geïdentificeerd met multivariabele competing risk analyses. Hierdoor kon het risico op overlijden voordat ziekteprogressie heeft kunnen plaats-

vinden worden geïnccludeerd in de analyses. In totaal werden 672 patiënten geanalyseerd. Oudere patiënten hadden grotere tumoren, tumoren met een slechtere differentiatiegraad en diepere tumorinvasie. Ze ontwikkelden ook vaker ziekteprogressie in vergelijking met de jongere groep. Leeftijd bleek geen onafhankelijke risicofactor voor ziekteprogressie te zijn. Een tumordiameter  $\geq 40$  mm, matige differentiatiegraad en een invasiediepte  $\geq 2$  mm waren echter onafhankelijke risicofactoren voor ziekteprogressie bij de oudere populatie, maar niet bij de jongere populatie.

## KWETSBAARHEID

Naast leeftijd kan de keuze van behandeling en follow-up ook worden beïnvloed door kwetsbaarheid en levensverwachting. Omdat cPCCHH's na behandeling cosmetische en functionele problemen kunnen veroorzaken, kan de kwaliteit van leven worden aangetast. Met een prospectieve studie werd de invloed van kwetsbaarheid en levensverwachting op de keuze van behandeling, behandeluitkomsten en kwaliteit van leven geëvalueerd. Om kwetsbaarheid en kwaliteit van leven te meten, werden bij elke patiënt op drie momenten vragenlijsten afgenomen: op de dag van behandeling, na 3 maanden en na 6 maanden. Zevenenzeventig patiënten met cPCCHH werden geïnccludeerd, 51,9% van de patiënten was kwetsbaar volgens de Geriatric 8 (G8) vragenlijst. Bij 7,8% van de patiënten werd gekozen voor een behandeling die afweek van de richtlijn. Afwijking van de richtlijn kwam vaker voor bij patiënten die kwetsbaar waren, bij patiënten met hoog-risicotumoren en bij patiënten met een beperkte levensverwachting. Het afwijken van de richtlijn leidde niet tot een toename van ziekteprogressie. Leeftijd of kwetsbaarheid waren evenmin voorspellend voor het ontstaan van postoperatieve complicaties. Op alle drie de meetmomenten werd een zeer klein effect op de kwaliteit van leven waargenomen. De Basal and Squamous cell carcinoma Quality of Life (BaSQoL) vragenlijst werd gebruikt om de kwaliteit van leven te meten. De beoordeling van kwetsbaarheid en levensverwachting kan artsen en patiënten helpen bij het nemen van behandelbeslissingen, maar er is meer onderzoek nodig in grotere cohorten om onze resultaten te bevestigen.

## BEHANDELING

Een groot deel van de patiënten met cPCC en basaalcelcarcinoom (BCC) heeft een hoge leeftijd. Er worden echter geen specifieke behandelbevelingen gegeven in de behandelrichtlijn voor de oudere populatie. Een literatuurreview werd verricht om te beoordelen of veelgebruikte behandelmethoden geschikt zijn voor oudere patiënten, en of aangepaste behandelingschema's effectief en veilig zijn. Een literatuursarch werd gedaan in MEDLINE, met zoektermen 'keratinocyte carcinoma', 'elderly', 'treatment' en verschillende synoniemen. Case reports, reviews, commentaren, niet-Engelstalige artikelen en studies met  $<15$  patiënten werden geëxcludeerd, waarna 47 studies konden worden geïnccludeerd. Chirurgie is de gouden standaard voor de behandeling van cPCC's en BCC's. In de literatuur worden grotere tumoren en defecten beschreven bij oudere patiënten. Leeftijd had geen invloed op het recidiefpercentage, het aantal complicaties of de ziektespecifieke



*Promovenda Alet Leus met de promotiecommissie*

overleving. Radiotherapie kan een goed alternatief zijn voor chirurgie, maar kan belastend zijn voor oudere patiënten vanwege de frequente ziekenhuisbezoeken. Hypofractioneerde radiotherapie kan worden gebruikt om de belasting te verlagen, maar er is meer onderzoek nodig om de effectiviteit te beoordelen. Bij oudere patiënten met laag-risicotumoren of patiënten bij wie chirurgie of radiotherapie niet mogelijk of niet gewenst is, kunnen alternatieve lokale destructieve behandelingen worden overwogen. Bij oudere patiënten met agressieve, hoog-stadium en/of inoperabele tumoren zijn de systemische behandelingsopties vooralsnog beperkt. Afhankelijk van de verwachte morbiditeit en de voorkeuren van de patiënt kan een afwachtend beleid worden overwogen in plaats van uitgebreide behandeling.

## METASTASEPATRONEN

Een klein percentage (2-5%) van de patiënten met cPCCHH ontwikkelt lymfekliermetastasen. De gouden standaardbehandeling voor patiënten met nodale metastasen is een halsklierdissectie van ipsilaterale cervicale lymfeklieren, met of zonder verwijdering van de parotisklier, afhankelijk van de lokalisatie van de tumor. Beperking van de omvang van de halsklierdissectie zou kunnen leiden tot een vermindering van de morbiditeit, de operatieduur en het aantal complicaties. Met een retrospectieve studie werd bekeken welke tumorkenmerken van cPCCHH het patroon van nodale metastasen zouden kunnen voorspellen, om mogelijk de uitgebreidheid van halsklierdissecties te kunnen verminderen. Onze resultaten toonden aan dat alleen de lokalisatie van de primaire tumor geassocieerd was met het patroon van metastase. cPCCHH's van het oor metastaseerden naar niveau II en de parotisklier, liptumoren naar ipsilateraal en contralateraal niveau I en tumoren op het posterieure gedeelte van de scalp naar niveau II, niveau III, niveau IV en de parotisklier. Gehoorgangtumoren vertoonden een laag risico op nodale metastasen voor alle niveaus. Onze resultaten laten zien dat

tumorlocatie kan worden gebruikt om de omvang van de halsklierdissectie te beperken, vooral bij oudere of kwetsbare patiënten.

### POSTOPERATIEVE RADIOTHERAPIE

De gouden standaardbehandeling na irradicale excisie van cPCCHH is re-excisie van de tumor. Een andere optie is postoperatieve radiotherapie (PORT), maar weinig studies hebben PORT geëvalueerd voor de specifieke indicatie van irradicale excisie. Met een retrospectieve studie werden 66 patiënten met een microscopisch irradicaal geëxideerd cPCCHH die werden behandeld met PORT geanalyseerd. Ziekteprogressie werd geobserveerd bij 19,7% van de patiënten. De meeste van deze patiënten hadden tumoren met een hoog stadium. T1-tumoren ontwikkelden echter ook ziekteprogressie in 17,4% van de gevallen, wat aangeeft dat het tumorstadium mogelijk niet voorspellend is voor de uitkomst. Het percentage lokaal recidief bij tumoren met microscopische irradicaliteit die behandeld werden met re-excisie is 11%, versus 13,6% in ons cohort dat werd behandeld met PORT. Onze resultaten suggereren dat PORT na onvolledige excisie een goede behandelingsoptie is als re-excisie van de tumor niet de voorkeur heeft of niet mogelijk is.

### PROGRAMMED DEATH RECEPTOR 1 REMMERS

De patiëntenpopulatie met de minste behandelingsopties zijn de patiënten met uitgebreide of gemetastaseerde tumoren. Onlangs is systemische behandeling met programmed death receptor 1 (PD-1) remmers goedgekeurd voor patiënten met deze vergevorderde tumoren die niet in aanmerking komen voor chirurgie of radiotherapie. We veronderstelden dat PD-1-remmers een beperkte plaats zouden hebben in de klinische praktijk, aangezien een groot deel van de patiënten met vergevorderde tumoren immuungecompromitteerd is (bijv. orgaantransplantatiepatiënten) en een contra-indicatie zouden hebben voor PD-1-remmers. Van de 770 retrospectief geïncludeerde patiënten hadden 69 patiënten (9%) een vergevorderd cPCCHH. Het aantal patiënten met vergevorderde



De uitreiking van de bul

ziekte per jaar nam in de loop van de tijd toe. Slechts dertig van de patiënten met vergevorderde ziekte (43,5%) voldeden aan de inclusiecriteria van het registratieonderzoek voor de PD-1-remmer cemiplimab. Als alleen absolute exclusiecriteria (gebaseerd op literatuur en klinische ervaring) werden toegepast, kwamen 65 patiënten (94,2%) in aanmerking voor behandeling met PD-1-remmers. Contra-indicaties die als absolute exclusiecriteria werden ingedeeld waren gebruik van immuunsuppressie gelijk aan  $\geq 10$  mg prednisolon, orgaantransplantatie met uitzondering van niertransplantatie, en een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score  $> 2$ . Relatieve contra-indicaties waren orgaanfalen, auto-immuunziekte in de afgelopen 5 jaar, hersenmetastasen, niertransplantatie, ECOG performance score = 2, maligniteit in de laatste 5 jaar, en tumorlocatie op ooglid of lip.

### CORRESPONDENTIEADRES

Alet Leus

E-mail: a.j.g.leus@umcg.nl