



Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom, herziening 2024 (samenvatting)

K. Mosterd¹, C. Smit², M. Wakkee³

Het cutane plaveiselcelcarcinoom (cPCC) staat wereldwijd tweede op de ranglijst van meest voorkomende vormen van kanker, met een nog steeds stijgende incidentie. De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie heeft tussen 2021 en 2024 een uitgebreide modulaire herziening uitgevoerd van de richtlijn Plaveiselcelcarcinoom vanwege nieuwe literatuur over diagnostiek, behandeling en classificatie. De herziene modules zijn bedoeld om de zorg rondom PCC-patiënten te ondersteunen en als leidraad te dienen voor dermatologen en andere zorgprofessionals. Het belang van samen beslissen, een multidisciplinaire aanpak en het geven van voorlichting wordt benadrukt.

Bij onderstaande tekst is het van belang de overwegingen in acht te nemen die worden beschreven in de volledige tekst van de richtlijn Plaveiselcelcarcinoom. De volledige tekst is beschikbaar via de Richtlijndatabase.

EPIDEMIOLOGIE EN RISICOFACTOREN

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. Dit komt overeen met een stijging van 169% in de leeftijd-gestandaardiseerde incidentie voor mannen en wel 394% voor vrouwen ten opzichte van 1989. Die stijging houdt naar alle waarschijnlijkheid onder andere verband met de toename van UV-belasting. 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, chronische wonden, bepaalde genodermatosen waaronder xeroderma pigmentosum, of pre-existente aandoeningen zoals de ziekte van Bowen en actinische keratose.

KLINISCH BEELD

Het cPCC kan zich op verschillende manieren klinisch presenteren, afhankelijk van de tumorgrootte, differentiatie, locatie en huidtype. Het cPCC komt vooral voor in het gelaat, op de lippen, oren, onbehaarde scalp bij mannen, onderarmen, handruggen en onderbenen. Denk bij een niet-genezende, snelgroeiende, ulcererende nodulus of een groeiende hyperkeratotische tumor aan een cPCC. Verricht bij voorkeur een stansbiopt voor histologische bevestiging en stadiëring bij verdenking van cPCC. Er kan hiervan worden afgeweken als een directe excisie wenselijk is.

PREVENTIE EN VOORLICHTING

Het is van belang om de patiënt mondeling en schriftelijk over de diagnose cPCC te informeren. Benoem daarbij dat het een potentieel metastaserende tumor betreft en daarmee adequate behandeling aangewezen is. Bij het bespreken van mogelijk behandelopties krijgt de patiënt ook informatie over de herstelperiode, mogelijke complicaties en andere gevolgen, zoals een litteken. Besluit samen met de patiënt over eventuele behandeling of verwijzing met inachtneming van eventuele comorbiditeiten.

Ten aanzien van preventieve maatregelen wordt met de patiënt besproken om adequate zonbeschermingsmaatregelen te nemen, zonnebanken te vermijden en te stoppen met roken. Geef tijdens het consult naast mondelinge informatie ook patiëntinformatie mee en/of wijs op beschikbare voorlichtingsmiddelen en informatiebronnen. Bijvoorbeeld via de websites van HUKAs, Kanker.nl, KWF Kankerbestrijding, NFK, NVDV en Thuisarts.

Na behandeling van een cPCC dient men met een patiënt het belang van zelfcontrole te bespreken. Instrueer de patiënt om zelfinspectie van litteken en omliggende huid, plus locoregionale lymfklieren uit te voeren.

Systemische retinoiden worden veelvuldig ingezet als chemopreventief middel van kanker, waaronder keratinocyt carcinomen. Bij patiënten met multipole cPCC's, inclusief transplantatiepatiënten, kan overwogen worden om chemopreventie met systemische retinoiden te starten. Er zijn weinig data beschikbaar over de behandelduur en dosering.

¹ Dermatoloog en hoogleraar, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, voorzitter richtlijnwerkgroep

² Arts-onderzoeker NVDV en promovendus afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog en associate professor, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, voorzitter richtlijnwerkgroep

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 cPCC's 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. Hiervoor zijn stadiëringssystemen inzetbaar.

De werkgroep heeft de stadiëringssystemen van de AJCC8, BWH en Breuninger met elkaar vergeleken. Op basis van beste homogeniteit, monotonie 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. Hoewel de AJCC8 als het beste stadiëringssysteem wordt beschouwd, is het systeem nog niet optimaal. De AJCC8 heeft betrekking op de stadiëring, maar bepaalt niet in welke risicogroep een patiënt valt. Andere risicofactoren die van invloed zijn, bespreken we onder 'Risicoclassificatie'.

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. Voor het classificeren van patiënten met een cPCC in risicogroepen dient het stadiëringssysteem van de AJCC (8e editie) tenminste aangevuld te worden met de volgende parameters: lymfovasculaire invasie, slecht gedifferentieerd of ongedifferentieerd histopathologisch subtype en perineurale invasie van alle zenuwdiameters. Hiernaast meent de werkgroep dat het hebben van een recidief tumor tot de classificatie hoog-risico patiënt leidt. Zie tabel 1.

DIAGNOSTIEK – PATHOLOGIE

Weefselbewerking

De werkgroep is van mening dat de randen van het excisiepreparaat voorafgaand aan de bewerking geïnk moeten worden, zodat zij histologisch als zodanig herkenbaar zijn. Voor oriëntatie kan men eventueel met meerdere kleuren werken.

Pathologieverslag

Het verslag van de patholoog dient de clinicus de informatie te verschaffen die nodig is voor een juiste stadiëring en daarmee de keuze van het verdere beleid. In de conclusie van een pathologierapport moet het volgende opgenomen zijn: 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. Van belang bij een excisie is tevens vermelding van de radicaliteit en de krapste marge richting de zijsnijrand en de bodem.

Keratoacanthoom

De nieuwe World Health Organization (WHO) classificatie erkent keratoacanthoom als een entiteit met een goedaardig beloop. Additionele kleuringen kunnen behulpzaam zijn bij onderscheid met een cPCC. Echter is hierbij clinicopathologisch correlaat altijd essentieel. Bij een zekere diagnose van een keratoacanthoom is daarom geen oncologische follow-up nodig. Bij twijfel dient een dergelijke laesie beschouwd te worden als goed gedifferentieerd cPCC.

DIAGNOSTIEK NAAR INVASIEVE GROEI IN OMLIGGENDE STRUCTUREN

Bij een cPCC met klinische verdenking op weke delen ingroei (door subcutaan vetweefsel en/of spierweefsel heen) 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. Als 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-halsgebied.

DIAGNOSTIEK NAAR METASTASEN

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. De initiële evaluatie van de drainerende lymfklierstations wordt door middel van palpatie verricht. 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 stadiëring wordt aanbevolen voor patiënten met een hoog-risico cPCC, en bij laag- en intermediair-risico cPCC met regionale lymfadenopathie. Echografie dient te worden gecombineerd met een cytologische punctie van radiologisch suspecte lymfklieren, bij voorkeur in één sessie.

Bij patiënten met een lymfogeem gemetastaseerd cPCC moet beeldvorming naar afstandsmetastasen verricht worden. Deze diagnostiek vindt bij voorkeur plaats met een FDG PET-CT scan.

CONVENTIONELE CHIRURGISCHE EXCISIE

Een conventionele chirurgische excisie is de eerste keus behandeling bij patiënten met een resectabel primair cPCC. Andere behandelingen zoals besproken in de volgende para-

grafen zijn te overwegen 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.

De klinische resectiemarge wordt gesteld op basis van de risicoclassificatie van het cPCC: laag-risico tumoren 4 mm; intermediair risico tumoren 6 mm en hoog-risico tumoren 10 mm. Zie ook 'Risicoclassificatie'.

Een re-excisie is nodig als de beoogde histopathologische marge niet behaald is. Hiervan is sprake wanneer één of meer marges betrokken of krap radicaal (> 0 maar < 1 of 2 mm mm bij respectievelijk laag- of intermediair-/ hoog-risico cPCC) zijn. Zie ook 'Risicoclassificatie'.

De patiënt dient besproken te worden in een multidisciplinair overleg als de beoogde histopathologische marge niet (alsnog) haalbaar is.

MICROGRAFISCH GECONTROLEERDE CHIRURGIE

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

De manier van weefselbewerking tijdens MMC kan de pathologische beoordeling van de infiltratiediepte en daarmee de stadiëring bemoeilijken. Als 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).

PRIMAIRE RADIOTHERAPIE

De werkgroep adviseert radiotherapie te overwegen 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.

OVERIGE BEHANDELINGEN

De werkgroep is van mening dat cryochirurgie, curettage en coagulatie, topicale therapie, fotodynamische therapie en CO₂ laser inferieur zijn ten opzichte van chirurgie en beveelt daarom aan deze uitsluitend bij hoge uitzondering toe te passen en dan uitsluitend door ervaren klinici.

Curettage en coagulatie kan men overwegen bij patiënten met goed gedefinieerde primaire klinisch laag-risico cPCC's, wanneer chirurgie onwenselijk is en voor de patiënt een onzekere radicaliteit acceptabel is. Bijvoorbeeld een (immuungecompromitteerde) patiënt met multiple keratotische tumoren waaronder cPCC's.

Na curettage en coagulatie dient histologisch onderzoek te worden verricht om de aanwezigheid op hoog-risicofactoren te identificeren. Als deze aanwezig zijn, bespreek dan het verdere beleid in een multidisciplinair overleg.

ADJUVANTE LOKALE RADIOTHERAPIE

Overweeg adjuvante postoperatieve radiotherapie voor een cPCC zonder metastasen in geval van:

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

BEHANDELING REGIONAAL GEMETASTASEERDE cPCC'S (RADIOTHERAPIE EN CHIRURGIE)

Bij regionale lymfeklier metastasen van het cPCC, inclusief intraparotidale metastasen bij hoofd-hals cPCC's, is de standaardbehandeling een lymfeklierdissectie van de betrokken klierstations.

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.

De behandelopties voor patiënten met (locoregionaal) gemetastaseerd cPCC moet men altijd bespreken binnen een gespecialiseerd centrum in een multidisciplinair team met ervaring met deze behandelingen.

IMMUUN GECOMPROMITTEERDE PATIËNTEN

Voor patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan, patiënten met hematologische maligniteiten en patiënten die worden behandeld middels hydroxyurea of disease-modifying drugs (DMDs), geldt een meer specifieke voorlichting en instructie voor zelfinspectie. Zoals bij iedereen is zonbescherming van belang, maar bij deze patiëntengroep verdient dit extra nadruk. Het is belangrijk deze patiënten verdachte plekken vroegtijdig herkennen. Patiënten die worden opgewerkt voor een orgaantransplantatie dienen vroegtijdig verwezen te worden naar de dermatoloog voor passende voorlichting.

In het geval van cPCC's bij een patiënt met een orgaantransplantatie wordt aangeraden om per individuele patiënt de afweging te maken of de immuunsuppressieve medicatie aangepast of omgezet kan worden. Dit alles in nauw overleg tussen dermatoloog en behandelend orgaanspecialist.

ORGANISATIE VAN ZORG – MDO

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

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

Risicogroepen	Laag risico	Intermediair risico	Hoog risico
Tumorkarakteristieken ²	T1 ³	T2 ³ of T1 ³ én minstens één van onderstaande factoren: • Histologie toont slecht gedifferentieerde ⁴ 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: • Histologie toont slecht gedifferentieerde ⁴ 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 →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	• Verricht een post-operatieve controle binnen 3 maanden • 1 keer per 6-12 maanden gedurende de eerste twee jaar	• 1 keer per 3-4 maanden gedurende de eerste twee jaar • 1 keer in het derde jaar	• 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.

Tabel 1 geeft het beleid weer rondom de inzet van een multidisciplinair overleg.

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 team kan daarnaast per tumorlocatie of vraagstelling variëren. Het MDO bevat bij voorkeur een verpleegkundig specialist/physician assistant of een oncologisch gespecialiseerd verpleegkundige.

Bij patiënten met een gemetastaseerd cPCC met lymfogene metastasen in het hoofd-halsgebied dient het referentiecentrum een NWHHT geaccrediteerd hoofd-halscentrum te betreffen. Indien immunotherapie therapie wordt overwogen, dienen patiënten te worden besproken in een referentiecentrum met ervaring in de systemische behandeling van lokaal gevorderde en gemetastaseerde cPCC's.

FOLLOW-UP

Vanwege de verhoogde incidentie van recidieven en metastasen bij intermediaire en hoog-risico cPCC's 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 groepen (zie tabel 1). 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 met betrekking tot hun diagnose, nacontrole schema en zelfinspectie.

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat @nvdv.nl