

Richtlijn

Plaveiselcelcarcinoom

van de huid

5



10

Colofon
Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom van de huid

15

© 2010, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Postbus 8552, 3503 RN Utrecht
Telefoon: 030-2823180
E-mail: secretariaat@nvdv.nl

20

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeelvoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

25

Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde multidisciplinaire werkgroep voorgezeten door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

30

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

WERKGROEP

dr. G.A.M. Krekels	voorzitter namens Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
dr. C.L.H. van Berlo	Nederlandse Vereniging voor Heelkunde/ Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NNvH/NVCO)
dr. M. van Beurden	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
drs. R. J. Borgonjen	ondersteuner/secretaris namens Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
dr. M. Buncamper	Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
dr. J. J. E. van Everdingen	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
drs. I.M.A. Joung/drs. A. Stoffer-Brink	Vereniging van Integrale KankerCentra (VIKC)
dr. R. Haas	Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
drs. B.G.F. Heggelman	Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
prof. dr. S. Horenblas	Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
dr. N.W.J. Kelleners-Smeets	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
dr. R. Kloos	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
dr. J.A. Kummer	Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
drs. F.W.J. Leeman	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
dr. P. Lohuis	Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- & Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (KNO)
dr. T.E.C. Nijsten	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
dr. L.E. Smeele	Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie (NVMKA)
dr. A. Visser	Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO)
mevr L. Wientjens-Roex	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN) Dermatologie

5

10

15

AFKORTINGENLIJST

	95% BI:	= 95% betrouwbaarheidsinterval
	AGREE	= Appraisal of Guidelines Research & Evaluation
5	AK	= actinische keratose
	CT	= computertomografie
	DBC	= diagnosebehandelingcombinatie
	FDG	= fluorodeoxyglucose
	FNAC	= Fine Needle Aspiration Cytology
10	HPV	= humaan papilloma virus
	HR	= hazard ratio
	KNO	= Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde
	MRI	= Magnetic Resonance Imaging
	NMSC	= non melanoma skin cancer
15	NOG	= Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
	NSAID	= Non-Steroidal Anti Inflammatoiry Drugs
	NVDV	= Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
	NVMKA	= Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie
	NVOG	= Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie
20	NVPC	= Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
	NVPO	= Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
	NVRO	= Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie & Oncologie
	NVU	= Nederlandse Vereniging voor Urologie
	NVvH	= Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
25	NVVP	= Nederlandse Vereniging voor Pathologie
	NvvR	= Nederlandse Vereniging voor Radiologie
	OR	= odds ratio
	PALGA	= pathologisch anatomisch landelijk geautomatiseerd archief
	PCC	= plaveiselcelcarcinoom
30	PDT	= photodynamische therapie
	PET	= Positron Emissie Tomografie
	PICO	= Patient Intervention Comparison Outcome
	PUVA	= Psoraleen ultraviolet-A
	RCT	= Randomized Controlled Trial
35	SUV	= Standard Uptake Value
	TNM	= Tumor Node Metastasis
	UV	= ultraviolet
	UVB	= ultraviolet-B
	V&VN	= Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
40	VIKC	= Vereniging van Integrale Kankercentra
	VIN	= Vulvaire Intra-epitheliale neoplasië
	WGBO	= Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst

45

50

55

HOOFDSTUKINDELING

	ALGEMENE INTRODUCTIE	5
	<i>Doelstelling</i>	5
5	<i>Doelgroep</i>	5
	<i>Samenstelling van de werkgroep</i>	5
	<i>Werkwijze van de werkgroep</i>	5
	<i>Wetenschappelijke bewijsvoering</i>	5
	<i>Totstandkoming van de aanbevelingen</i>	7
10	<i>Implementatie en evaluatie</i>	7
	<i>Juridische betekenis van richtlijnen</i>	7
	<i>Autorisatie</i>	7
	<i>Herziening</i>	7
	<i>Advies voor onderzoek</i>	8
15	I. INLEIDING	8
	<i>Afbakening onderwerp en definitie</i>	8
	<i>Knelpunten</i>	8
	<i>Uitgangsvragen</i>	9
	II. EPIDEMIOLOGIE/PATHOFYSIOLOGIE	9
20	III. KLINISCH BEELD	12
	IV. PREVENTIE	14
	<i>Voorlichting</i>	15
	V. PROGNOSE/METASTASERING	17
	VI. CLASSIFICATIE	20
25	VII. DIAGNOSTIEK	21
	<i>Anamnese</i>	21
	<i>Lichamelijk onderzoek</i>	21
	<i>Pathologie</i>	21
	<i>Aanvullende diagnostiek</i>	23
30	VIII. THERAPIE	25
	<i>Conventionele chirurgische excisie</i>	26
	<i>Radiotherapie</i>	29
	<i>Micrografische chirurgie</i>	30
	<i>Cryochirurgie</i>	32
35	<i>Curettage en coagulatie</i>	33
	<i>Andere therapieën</i>	34
	<i>Bij locoregionale metastasen</i>	35
	<i>Bij transplantatie/immuungecompromiteerde patiënten</i>	38
	IX. KWALITEIT VAN LEVEN	40
40	X. FOLLOW-UP	41
	XI. ORGANISATIE VAN ZORG	42
	XII. SAMENVATTING THERAPIEKEUZE	43
	XIII. LITERATUUR	44
	Bijlagen	52
45		

ALGEMENE INTRODUCTIE

Doelstelling

5 Deze richtlijn over plaveiselcelcarcinoom is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met plaveiselcelcarcinoom en schenkt aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting.

Doelgroep

10 De richtlijn is bestemd voor leden van de medische en paramedische beroepsgroepen, waartoe behoren: dermatologen, pathologen, radiologen, radiotherapeuten, plastisch chirurgen, mond/kaak/aangezichtschirurgen, kno-artsen, chirurgen, gynaecologen, urologen, oogartsen, maatschappelijk werkers, psychologen en verpleegkundigen. Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn beschikbaar.

15

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordiging van dermatologen, vereniging van integrale kankercentra, vereniging van psychosociale oncologie, pathologen, radiologen, radiotherapeuten, plastisch chirurgen, mond/kaak/aangezichtschirurgen, kno-artsen, oogartsen, (oncologisch) chirurgen, gynaecologen, urologen, (oncologisch) verpleegkundigen en patiënten. Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en met een evenredige vertegenwoordiging van academische en niet-academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden.

25

Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep werkte gedurende één jaar (vijf vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. In de eerste vergadering werden knelpunten en wensen ten aanzien van de richtlijn geïnventariseerd. De werkgroep formuleerde aan de hand hiervan de in de richtlijn vermelde uitgangsvragen. Deze werden onder de werkgroepleden verdeeld. Via systematische zoekopdrachten en reference checking is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt, die tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. Bij dit proces is dankbaar gebruikgemaakt van reeds bestaande richtlijnen op het gebied van plaveiselcelcarcinoom, in het bijzonder de “Multiprofessional Guidelines for the Management of the Patiënt with Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma” van de British Association of Dermatologists.¹ Deze richtlijntekst is voor veel richtlijngedeeltes het uitgangspunt geweest. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE instrument. Hieruit kwam naar voren dat de zoekactie in de literatuur niet helder is weergegeven. Om deze reden had een aanvullende zoekactie geen beperking op de publicatiedatum, zodat de literatuur van richtlijn vergeleken kon worden met de gevonden literatuur uit de zoekactie en de literatuur aangedragen door de werkgroepleden en door ‘reference checking’ (zie ook ‘wetenschappelijke bewijsvoering’).

35

40

45

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in maart 2010 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Men is in staat gesteld om via websites van de desbetreffende verenigingen commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

Wetenschappelijke bewijsvoering

50 De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Daarbij ligt de nadruk op de behandeling. De (differentiaal) diagnostiek van plaveiselcelcarcinoom levert weinig problemen op.

Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, EMBASE en PsychInfo. Er werd niet beperkt in de geraadpleegde periode. De

artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) Engelstalige, Duitstalige, Franstalige of Nederlandstalige publicaties en (b) gepubliceerd als 'full paper'. Vanwege het veelal ontbreken van randomized clinical trials werd er niet beperkt op de fundamentele opzet van de studie. Met behulp van PICO systematiek is de zoekactie opgebouwd. Dit houdt in dat voor elke

5

uitgangsvraag een zoekvraag is geformuleerd waarbij zoveel mogelijk deze structuur is gehanteerd, te weten Patiënt – Interventie – Controle – Outcome. De zoekvragen hebben de P als gemeenschappelijke onderdeel (weergegeven in bijlage 1), de overige onderdelen van de PICO werden geformuleerd op basis van de uitgangsvraag. De exacte zoekactie is op verzoek verkrijgbaar bij de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

10

Artikelen van zeer slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de indeling is gebruikt zoals te zien is in tabel 1.

15

Tabel 1: Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)

A1 systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn

A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;

B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende: diagnostiek

A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;

A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij meerdere diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;

B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies

1 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2

2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B

3 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C

4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

De beschrijving en beoordeling van de artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje "samenvatting van de literatuur". De literatuur is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het relevante bewijs is weergegeven.

Totstandkoming van de aanbevelingen

5 Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de conclusie(s). Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit ‘format’ heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Implementatie en evaluatie

15 In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn.

Juridische betekenis van richtlijnen

20 Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van ‘gemiddelde patiënten’, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer bewust van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

Autorisatie

30 De richtlijn is geautoriseerd door (beoogd):

- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland, afdeling Oncologie en Dermatologie
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- 35 ▪ Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- 40 ▪ Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
- Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie & Oncologie
- 45 ▪ Nederlandse Vereniging voor Urologie

Herziening

50 Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn is afgesproken één keer per jaar de literatuur te bekijken om nieuwe ontwikkelingen te volgen. Bij essentiële ontwikkelingen kan besloten worden om een gehele richtlijnwerkgroep bij elkaar te roepen en tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. In de huidige richtlijn zijn er geen multidisciplinaire indicatoren ontwikkeld. De ontwikkeling van indicatoren is een aandachtspunt bij een toekomstige herziening van de richtlijn.

55

Advies voor onderzoek

Vanwege het vrijwel ontbreken van RCT's voor de behandeling van het primaire plaveiselcelcarcinoom van de huid is het verrichten van gerandomiseerde vergelijkende studies aan te bevelen.

5

Literatuur

1. 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 BJD 2002;146:18-25.

10

I. INLEIDING

De richtlijn Plaveiselcelcarcinoom is tot stand gekomen op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en met financiële steun van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Bij deze totstandkoming is dankbaar gebruikgemaakt van de “Multiprofessional Guidelines for the Management of the Patient with Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma” van de British Association of Dermatologists.¹ De onderstaande tekst is mede hierop geënt. Bij het interpreteren en toepassen van een richtlijn plaveiselcelcarcinoom zijn vooraf drie kanttekeningen te plaatsen. Ten eerste is er een gebrek aan ‘randomized controlled trials’ (RCT) voor de behandeling van het primaire plaveiselcelcarcinoom van de huid. Ten tweede bestaat er een grote variatie in het maligne gedrag van de tumoren die binnen de histologische categorie van primair plaveiselcelcarcinoom van de huid vallen. Ten derde leven er onder de verschillende specialisten verschillende opvattingen over de behandeling van deze tumoren. Deze opvattingen worden bepaald door de variatie in belangstelling en verwijzingspatronen. Plastisch chirurgen, kaakchirurgen en KNO-artsen zien relatief meer tumoren met een hoog risico en agressieve groei, terwijl dermatologen vooral relatief kleinere en minder agressieve tumoren op het spreekuur krijgen. Het is dan ook wenselijk bij bepaalde plaveiselcelcarcinomen een multidisciplinaire benadering te hebben.

15

20

25

Afbakening onderwerp en definitie

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 naar andere organen van het lichaam. Deze richtlijn is beperkt tot de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom van de huid en de huidcarcinomen van de lip. Metastasering op afstand wordt niet behandeld in deze richtlijn, echter de loco-regionale metastasering is meegenomen. Tevens worden er uitspraken gedaan over het kerato-acanthoom en het verruceus carcinoom, vooral met betrekking tot de differentiaal diagnose van het plaveiselcelcarcinoom. Het plaveiselcelcarcinoom van de penis, vulva en anus, intraepitheliale neoplasieën van de vulva (VIN), het in situ plaveiselcelcarcinoom (de ziekte van Bowen), het plaveiselcelcarcinoom van slijmvliezen en de actinische keratosen zijn niet in deze richtlijn opgenomen, vanwege overlap met reeds bestaande richtlijnen. Van belang hierbij te melden is dat bij plaveiselcelcarcinomen op het grensvlak van huid en aanpalende gebieden, laagdrempelig multidisciplinair overleg gewenst is en dat bijvoorbeeld vulvacarcinomen primair door een gynaecoloog-oncoloog gezien worden. De richtlijnen over het plaveiselcelcarcinoom van de penis, het plaveiselcelcarcinoom van de vulva, de intraepitheliale neoplasieën van de vulva (VIN), en plaveiselcelcarcinomen van de slijmvliezen (o.a. mondholte/oropharynx en hypopharynx) zijn te raadplegen op www.oncoline.nl. De richtlijn actinische keratosen is (binnenkort) te raadplegen onder de rubriek richtlijnen op de site www.huidarts.info. De richtlijn morbus Bowen is nog niet beschikbaar en zal mogelijk worden meegenomen bij de herziening van de richtlijn actinische keratosen. Voor de behandeling van morbus Bowen wordt verwezen naar www.huidarts.info

35

40

45

50

Knelpunten

Richtlijnen zijn vooral van belang bij zaken waar veel verwarring of onenigheid over bestaat en waar consensus kan bijdragen aan duidelijkheid. Rond plaveiselcelcarcinoom zijn er verschillende zaken waar een richtlijn duidelijkheid kan verschaffen. Door expliciet op knelpunten in te gaan, geeft de richtlijn antwoord op een aantal vragen waar behandelaars dagelijks mee worden geconfronteerd.

55

- Plaveiselcelcarcinomen komen zowel op de huid als op slijmvliezen voor. Kans op lymfogene of hematogene metastasering en de doorgroei naar vitale organen, vereist tijdige herkenning en adequate therapie. Ofschoon de prognose quoad vitam goed (mits tijdig en adequaat behandeld) is, kunnen de ingrepen zeer mutilerend zijn.
- 5 ▪ De primaire diagnostiek van een verdachte laesie (biopsie en histologisch onderzoek) levert niet veel discussie op, maar wat betreft de secundaire diagnostiek (gericht op uitbreiding van de tumor in de diepte en verspreiding via de lokale lymfeklierstations) is er geen uniforme aanpak van het plaveiselcelcarcinoom.
- 10 ▪ Ook is er geen uniformiteit ten aanzien van de behandeling.
- Daarnaast is in het kader van de discussie over de invulling van de DBC's van groot belang dat de verschillende disciplines op één lijn worden gebracht.

Uitgangsvragen

Voorlichting

- 15 ▪ Welke voorlichting voor patiënten en naasten is wenselijk? Welke informatiebehoefte hebben patiënten en naasten?

Diagnostiek

- Welk diagnostisch onderzoek wordt uitgevoerd bij patiënten met de verdenking op plaveiselcelcarcinoom?
- 20 ▪ Welk aanvullend onderzoek vindt plaats bij een patiënt met een plaveiselcelcarcinoom?
- Hoe worden de diagnostische onderzoeken idealiter verricht; wie doet wat?

Therapie

- 25 ▪ Wat is de plaats van conventionele chirurgische excisie, micrografische chirurgie, cryochirurgie, curettage en cauterisatie en andere therapieën bij de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom?
- Wat is de behandeling van voorkeur?
 - bij de primaire huidtumor
 - bij locoregionale metastasering
 - bij transplantatie- of andere immuunsuppressieve patiënten.

Follow-up

- 30 ▪ Welke follow-up is wenselijk?
- Hoe dienen patiënten en naasten begeleid te worden?

Organisatie

- 35 ▪ Wanneer multidisciplinair behandelen?
- Door wie kan het beste welke zorg geleverd worden?
- Wat vinden patiënten en naasten wenselijk?
- Welke behoefte hebben patiënten en naasten aan (psychosociale) steun?
- Welke psychosociale interventies zijn effectief?

40 **Literatuur**

1. 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 BJD 2002;146:18-25.

45 **II. EPIDEMIOLOGIE/PATHOFYSIOLOGIE**

Het plaveiselcelcarcinoom van de huid gaat uit van de vlakke, dekkende cellen (de keratinocyten) in het stratum germinativum (stratum basale plus stratum spinosum) van de epidermis. Het plaveiselcelcarcinoom is na het basaalcelcarcinoom de meest voorkomende vorm van huidkanker en in vele landen neemt de incidentie gestaag toe.¹⁻⁷ De incidentie bedraagt thans circa 20/100.000 per jaar en circa 1:15 Nederlanders ontwikkelt een plaveiselcelcarcinoom voor de leeftijd van 85^{ste} levensjaar.^{8,9} De totale incidentie in Nederland wordt geschat op 15.000 per jaar (verhouding spinocellulair carcinoom : basocellulair carcinoom is ongeveer 1 : 4) en de incidentie rate is tussen 1989 en 2005 met 2,3% per jaar gestegen.⁸ Die stijging houdt naar alle waarschijnlijkheid verband met de toename van UV-belasting en heeft hierdoor mondiaal steeds meer belangstelling gewekt.

Het plaveiselcelcarcinoom komt vaker voor bij blanken (verhouding 70:1 ten opzichte van niet-blanken), bij ouderen (75% >65 jaar), en bijna tweemaal vaker bij mannen dan bij vrouwen. 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). Bovendien is het risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom groter bij mensen met een blanke huidskleur en degenen die snel verbranden en weinig tot niet bruinen na zonblootstelling (huidtype I-II). Bepaalde genodermatoses, waaronder patiënten met xeroderma pigmentosum, hebben ook een sterk verhoogd risico op huidkanker en in het bijzonder plaveiselcelcarcinoom. Het risico op plaveiselcelcarcinoom stijgt ook na blootstelling aan ioniserende straling, arsenicum, na PUVA behandeling, in chronische wonden, littekens, brandwonden, zweren of fistels of uit pre-existente aandoeningen zoals de ziekte van Bowen (intra-epidermaal plaveiselcelcarcinoom) en actinische keratosen.¹⁰⁻²⁰ 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. De kans op een plaveiselcelcarcinoom stijgt evenredig met de duur (en diepte) van immunosuppressie. Het gebruik van ciclosporine na hoge dosissen UV therapie (voornamelijk PUVA) verhoogt het risico op plaveiselcelcarcinoom exponentieel.²¹ Het risico op plaveiselcelcarcinoom bij de behandelingen met biologicals blijft onduidelijk en moet nog altijd worden gekwantificeerd, hoewel case reports gevallen melden waarbij er reactivatie van een plaveiselcelcarcinoom optreedt of waarbij er snel plaveiselcelcarcinomen ontstaan bij patiënten met risicofactoren of een belaste voorgeschiedenis.²²⁻³¹ Roken geeft eveneens een tot tweemaal verhoogde kans op plaveiselcelcarcinoom. Sommige plaveiselcelcarcinomen zijn geassocieerd met een HPV-infectie.³²⁻⁴⁰

Tabel II. Risicofactoren voor plaveiselcelcarcinoom

Groep	Specifieke risicofactor
Beroep	-Buitenberoep
Levensgewoonten	-Roken
Demografische factoren	-Toenemende leeftijd -Mannelijk geslacht
Omgevingsfactoren	-Ultraviolet (UV) straling (cumulatief) -Zonnebanken -Arseen
Fenotype	-Pigment status (lichte ogen en blond/rood haar en blanke huid) -Huidtype I-II (gemakkelijk verbranden na zonblootstelling en matig bruinen) -Sproeten
Voorgeschiedenis	-Actinische keratose -Non-melanoma huidkanker
Immuungecompromiteerd	-HIV / AIDS - (Chronisch myeloïde) leukemie
Iatrogeen	-Immuunsuppressieve medicatie (bijvoorbeeld bij orgaantransplantatiepatiënten) -Lichttherapie (PUVA > UVB) -Radiotherapie
Genodermatoses	-Xeroderma pigmentosum -Epidermodysplasia verruciformis -Recessieve dystrofische epidemolysis bullosa -Albinisme -Polymorphismen

Infectie	-Human papiloma virus infectie
Chronische huidontsteking	-Ulcera -Lichen sclerosus et atrophicans
Brandwonden (Ulcer van Marjolin)	

Bronnen tabel II:

-Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster AC, Delitt J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. CochraneDatabase of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art.No.:CD005414.

- 5 -Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, Goodacre T, Bath-Hextall FJ, Tweed JA. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD007869.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het cutane plaveiselcelcarcinoom een veel voorkomende huidkanker is; bovendien neemt de incidentie toe. <i>B Holme et al. 2000, C Gray et al. 1997</i>
-----------------	--

10

Aanbevelingen

Bij verdenking op een plaveiselcelcarcinoom adviseert de werkgroep in de anamnese aandacht te schenken aan de genoemde risicofactoren (zie tabel II).

Literatuur

- 15 1. Marks R. Squamous cell carcinoma. Lancet 1996;347:735-8.
2. Bernstein SC, Lim KK, Brodland DG, Heidelberg KA. Themany faces of squamous cell carcinoma. Dermatol Surg 1996;22:243-54.
3. Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. JAMA 1989;262:2097-100.
- 20 4. Gray DT, Suman VJ, Su WP et al. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. Arch Dermatol 1997;133:735-40.
5. Weinstock MA. The epidemic of squamous cell carcinoma. JAMA 1989;262:2138-40.
6. Holme SA, Malinovsky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. Br J Dermatol 2000;143:1224-9.
- 25 7. Hemminki K, Dong C. Subsequent cancers after in-situ and invasive squamous cell carcinoma of the skin. Arch Dermatol 2000;136:647-51.
8. Holterhues C, de Vries E, Louwman M, Koljenovic S, Nijsten T. The incidence and trends of common and uncommon skin cancers in The Netherlands 1989-2005. J Invest dermatol, in press
9. de Vries E, Nijsten T, Louwman M, Coebergh JW. De feiten en cijfers achter de huidkankerepidemie in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk, in press
- 30 10. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA et al. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. J Natl Cancer Inst 2002;94:224-6.
11. Baldursson B, Sigurgeirsson B, Lindelof B. Leg ulcers and squamous cell carcinoma. An epidemiological study and review of the literature. Acta Derm Venereol 1993;73:171-4.
- 35 12. Bosch RJ, Gallardo MA, Ruiz del Portal G et al. Squamous cell carcinoma secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: report of eight tumours in four patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999;13:198-204.
13. Keefe M, Wakeel RA, Dick DC. Death from metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in autosomal recessive dystrophic epidermolysis bullosa despite permanent inpatient care. Dermatologica 1988;177:180-4.
- 40 14. Chang A, Spencer JM, Kirsner RS. Squamous cell carcinoma arising from a nonhealing wound and osteomyelitis treated with Mohs' micrographic surgery: a case study. Ostomy Wound Manage 1998;44:26-30.
15. Chowdri NA, Darzi MA. Postburn scar carcinomas in Kashmiris. Burns 1996;22:477-82.
- 45 16. Dabski K, Stoll HL Jr, Milgrom H. Squamous cell carcinoma complicating late chronic discoid lupus erythematosus. J Surg Oncol 1986;32:233-7.
17. Fasching MC, Meland NB, Woods JE, Wolff BG. Recurrent squamous cell carcinoma arising in pilonidal sinus tract - multiple flap reconstructions. Report of a case. Dis Colon Rectum 1989;32:153-8.

18. Lister RK, Black MM, Calonje E, Burnand KG. Squamous cell carcinoma arising in chronic lymphoedema. *Br J Dermatol* 1997;136:384-7.
19. Maloney ME. Arsenic in dermatology. *Dermatol Surg* 1996;22:301-4.
- 5 20. Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;121:252-8.
21. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042-5.
22. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154:498-504.
- 10 23. Lindelof B, Jarnvik J, Ternesten-Bratel A et al. Mortality and Clinicopathological features of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: A Study of the Swedish Cohort. *Acta Derm Venereol* 2006;86:219-22.
24. Fogarty GB, Bayne M, Bedford P et al. Three cases of activation of cutaneous squamous cell carcinoma during treatment with prolonged administration of rituximab. *Clin Oncol (Royal College of Radiologists)* 2006;18:155-6.
- 15 25. Baskaynak G, Kreuzer KA, Schwarz M et al. Squamous cutaneous epithelial cell carcinoma in two CML patients with progressive disease under imatinib treatment. *Eur J Haematol* 2003;70:231-4.
26. Lebowitz M, Blum R, Berkowitz et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy for up to 5 years. *Arch Dermatol* 2005;141:861-4.
- 20 27. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor α receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:953-6.
28. Burge D. Etanercept and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 358-9.
- 25 29. Smith KJ, Skelton H. Etanercept and squamous cell carcinoma. Reply. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:359.
- 30 30. Mehrany K, Weenig RH, Lee KK et al. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphatic leukaemia. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1067-71.
31. Mehrany K, Weenig RH, Pittelkow MR et al. High recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs' surgery in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Dermatol Surg* 2005;31:38-42.
32. Moy R, Eliezri YD. Significance of human papillomavirus-induced squamous cell carcinoma to dermatologists. *Arch Dermatol* 1994;130:235-8.
33. Bens G, Wieland U, Hofmann A et al. Detection of new human papillomavirus sequences in skin lesions of a renal transplant recipient and characterization of one complete genome related to epidermodysplasia verruciformis-associated types. *J Gen Virol* 1998;79:779-87.
- 35 34. Harwood CA, McGregor JM, Proby CM, Breuer J. Human papillomavirus and the development of non-melanoma skin cancer. *J Clin Pathol* 1999;52:249-53.
35. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM et al. Human papillomavirus infection and nonmelanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 2000;61:289-97.
- 40 36. Glover MT, Niranjan N, Kwan JT, Leigh IM. Non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients: the extent of the problem and a strategy for management. *Br J Plast Surg* 1994;47:86-9.
37. Liddington M, Richardson AJ, Higgins RM, Endre ZH, Venning VA, Murie JA, Morris PJ. Skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg* 1989;76:1002-5.
38. Ong CS, Keogh AM, Kossard S et al. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:27-34.
- 45 39. Veness MJ, Quinn DI, Ong CS et al. Aggressive cutaneous malignancies following cardiothoracic transplantation: the Australian experience. *Cancer* 1999;85:1758-64.
40. Weimar VM, Ceilley RI, Goeken JA. Aggressive biologic behaviour of basal and squamous cell cancers in patients with chronic lymphocytic leukaemia or chronic lymphocytic lymphoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1979;5:609-14.
- 50

III. KLINISCH BEELD

55 Het plaveiselcelcarcinoom ziet er aanvankelijk uit als een huidkleurige of lichtrode nodulus, vaak met een ruw aanvoelend oppervlak (hyperkeratose). De nodulus wordt in de loop der tijd langzaam groter en kan uitgroeien tot een grote tumor met eventueel met centrale ulceratie. Soms ook als een erosieve of ulcererende laesie zonder tekenen van keratinisatie. Minder frequent worden papillomateuze varianten gezien. Soms veroorzaakt de tumor pijnklachten.

Een plaveiselcelcarcinoom kan er ook uitzien als een wondje, dat geleidelijk groter wordt. Het is niet altijd gemakkelijk een plaveiselcelcarcinoom in een vroeg stadium te herkennen. Dat geldt ook voor artsen met veel ervaring op dit gebied. Het plaveiselcelcarcinoom kan overal op het lichaam voorkomen. Er bestaat echter een voorkeur voor de schedelhuid, de oren, het gezicht, de lippen, de onderarmen, de handruggen en de benen.

Er zijn daarnaast premaligne afwijkingen en in situ carcinomen; het is van groot belang deze als zodanig te herkennen en te behandelen:

- Actinische keratosen (premaligne; synoniemen: keratosis solaris, keratosis senilis, keratosis actinica, keratoma senile): veel voorkomende, vaak multipole, 1–10 mm grote, vlakke, erythemateuze hard en ruw aanvoelende, keratotische efflorescenties op de aan zonlicht blootgestelde huid (gelaat, oorschelpen, kale schedel, handruggen). Zie verder de richtlijn Actinische keratosen van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie op www.huidarts.info
- Morbus Bowen (carcinoma in situ, intra-epitheliaal plaveiselcelcarcinoom): kan zich onder zeer verschillende beelden manifesteren, wat de klinische diagnose moeilijk maakt. Vaak een solitaire erythemateuze, licht schilferende of erosief-crusteuze, scherp begrensde efflorescentie van 10–50mm, die doet denken aan psoriasis of eczeem. Morbus Bowen kan overal op de huid voorkomen, maar het meest op aan zonlicht blootgestelde gedeelten, met een voorkeur voor de strekzijde van handen en vingers. Carcinoma in situ manifesteert zich ook op slijmvliezen van de mond, vulva en penis. De afwijking is dan fluweelrood (soms erosief). Bij de penis wordt dit ook wel erythroplasie van Querat genoemd. Zie hiervoor de richtlijnen van de penis, vulva en de mondholte op www.oncoline.nl. Kenmerkend ten opzichte van goedaardige afwijkingen is dat de roodheid persisteert, geleidelijk groter wordt en niet op lokale antimycotische of anti-inflammatoire therapie reageert. Morbus Bowen kan evenals een plaveiselcelcarcinoom door middel van excisie worden behandeld, maar ook oppervlakte therapieën zoals photodynamische therapie kunnen een mogelijkheid zijn. De therapie van morbus Bowen valt buiten de strekking van de richtlijn.

Ook voor de volgende varianten is het van groot belang deze als zodanig te herkennen en te behandelen:

- Verruceus carcinoom: dit is een hoog gedifferentieerd, dus laaggradig plaveiselcelcarcinoom.
- Keratoacanthoom: goed gedifferentieerde huidtumor die in korte tijd ontstaat. Keratoacanthomen komen vrijwel alleen voor op huidgebieden die veelvuldig aan zonlicht worden blootgesteld, zoals het gelaat, de oren, de armen en de handen. Het keratoacanthoom ontstaat veelal tijdens of na de middelbare leeftijd. In de loop van enkele weken ontwikkelt zich een ronde, huidkleurige of rode tumor op de huid. De tumor kan uitgroeien tot een doorsnede van enkele centimeters. Kenmerkend is de aanwezigheid van een hoornprop in het centrum. Het keratoacanthoom veroorzaakt geen pijn- of jeukklachten. Er is geen sprake van bloedverlies. Na verloop van enkele maanden zal het keratoacanthoom kleiner worden en uiteindelijk vanzelf verdwijnen. Na de spontane genezing blijft een litteken zichtbaar. In zeldzame gevallen kunnen meerdere keratoacanthomen tot ontwikkeling komen. De klinische differentiatie tussen een keratoacanthoom en een plaveiselcelcarcinoom kan erg lastig zijn. Ook histopathologisch is er vaak geen uitsluitel te geven of er sprake is van een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom of een keratoacanthoom. Bij twijfel worden keratoacanthomen behandeld als goed gedifferentieerde stadium I plaveiselcelcarcinomen, zowel wat betreft de diagnostiek, behandeling en follow-up.

Aanbevelingen

Wanneer er op basis van het klinisch beeld differentiaal diagnostisch aan een plaveiselcelcarcinoom wordt gedacht, adviseert de werkgroep nadere diagnostiek te verrichten (zie verder onder “Hoofdstuk Diagnostiek”).

Literatuur

1. Tekst website NVDV. Vrij beschikbaar op www.huidarts.info

IV. PREVENTIE

5 De incidentie van een plaveiselcelcarcinoom is hoog en een plaveiselcelcarcinoom komt vooral voor bij mensen met een licht huidtype.^{1,2} De belangrijkste oorzakelijke factor is ultraviolette straling (UV).³ Er is een onomstotelijke relatie tussen plaveiselcelcarcinoom en chronische actinische schade (inclusief het gebruik van bruiningsapparaten).^{4,5} Ook is de werking van zonnebrandcrèmes in het kader van huidkankerpreventie in ruime mate aangetoond. Mits toegepast in het kader van UV-protectie dragen ze bij aan het voorkomen van: UV-fotocarcinogenese,⁶ UV-gerelateerde p53-
10 mutaties,⁷ UV-geïnduceerde immunosuppressie⁸ en reduceren zonnebrandcrèmes het risico op nonmelanoma huidkanker (NMSC) en actinische keratosen.^{9,10} Maatregelen in de vorm van zon vermijden, beschermende kleding en zonnebrandcrèmes met een hoge beschermingsfactor;¹¹ gelden met name voor patiënten die langdurig immunosuppressiva gebruiken.⁹⁻¹² Voor het gebruik van voedingsmiddelen (onder andere groene thee) in het kader van plaveiselcelcarcinoompreventie is er
15 wisselende en onvoldoende bewijsvoering.^{13,14} Dit geldt ook voor het gebruik van NSAID's.¹⁵ Actinische keratose (AK) vormt een risico op het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom.¹⁶ Voor de behandeling van actinische keratose wordt verwezen naar de richtlijn Actinische Keratose van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie op www.huidarts.info). Ook roken verhoogt het risico op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom; de gezondheidswinst van het
20 stoppen met roken als secundaire preventie is onduidelijk.¹⁷ Orgaantransplantatiepatiënten hebben door het gebruik van immunosuppressiva een hoog risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom van de huid. Zelfonderzoek van de huid en bovenstaande maatregelen zijn in deze groep aangewezen. Daarnaast reduceert het profylactisch gebruik van systemische retinoiden (bijvoorbeeld acitretine 25 mg/dag) het optreden van plaveiselcelcarcinoom bij
25 orgaantransplantatiepatiënten met circa 30%.^{18,19} Ook bij andere groepen reduceren orale retinoiden het risico op plaveiselcelcarcinoom.²⁰ Topicale middelen zoals imiquimodcrème, 5-fluorouracilcrème en fotodynamische therapie (PDT) kunnen een rol spelen in de preventie van huiddysplasie bij hoog risico niertransplantatiepatiënten, maar substantieel en eenduidig bewijs ontbreekt nog.^{21,22,23}

30 Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat UV-protectie (vermijden van overmatige zonexpositie, dragen van beschermende kleding, gebruik van zonnebrandcrèmes met hoge beschermingsfactor en het vermijden van bruiningsapparaten) het risico op plaveiselcelcarcinoom vermindert; in het bijzonder bij patiënten die langdurig immunosuppressiva gebruiken. <i>A2 van der Pols et al. 2006, Green et al. 1999; B Naylor et al. 1995.</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat het gebruik van bruiningsapparaten het risico op plaveiselcelcarcinoom verhoogt. <i>A1 International Agency for Research on Cancer Working Group 2007</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat profylactisch gebruik van systemische retinoiden de kans op plaveiselcelcarcinoom bij orgaantransplantatiepatiënten reduceert. <i>A1 Chen et al.2005; A2 Harwood et al. 2005</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat actinische keratose een risicofactor vormt voor het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom. <i>A2 Foote et al. 2001</i>

Niveau 2	Het is aannemelijk dat roken het risico op plaveiselcelcarcinoom verhoogt. <i>A2 de Hertog et al. 2001</i>
-----------------	---

Overwegingen

- 5 ▪ Patiënten en naasten hebben de behoefte aan heldere informatie over UV-protectie.
- Ondanks dat patiënten met een plaveiselcelcarcinoom al cumulatieve UV-schade hebben is secundaire preventie zinvol.
- Het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen of juist het regelmatig nuttigen van een bepaald voedingsmiddel is een ingrijpende maatregel in het dagelijks leven van een patiënt en kan kosten met zich mee brengen. Dit geldt in nog sterkere mate voor het toepassen van medicatie zoals NSAID's en retinoïden (pas op voor bijwerkingen).
- 10 ▪ Stoppen met roken is eveneens een ingrijpende maatregel in het dagelijks leven van patiënten, maar stoppen met roken heeft nog andere gezondheidsbevorderende effecten. De gezondheidswinst van het stoppen met roken als secundaire preventie is onduidelijk.

Aanbevelingen

15 Actinische keratose vormt een risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom, mede daarom dienen patiënten met uitgebreide actinische keratose routinematig te worden onderzocht en eventueel behandeld. Voor meer informatie wordt verwezen naar de NVDV-richtlijn 'Actinische Keratose' (www.huidarts.info).

Het vermijden van overmatige zonexpositie, dragen van beschermende kleding, gebruik van zonnebrandcrèmes met hoge beschermingsfactor en het vermijden van zonnebanken wordt naast primaire preventie in de algehele bevolking, eveneens aanbevolen als secundaire preventie bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom.

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.

Patiënten met een plaveiselcelcarcinoom moeten worden voorgelicht over UV-protectie. Het meegeven en/of toegang verschaffen tot patiënteninformatie is noodzakelijk.

Het volgen van een bepaald dieet of het nuttigen van bepaalde voedingsmiddelen ter preventie van plaveiselcelcarcinoom wordt ontraden.

20 Voorlichting

- Patiënten dienen goed geïnformeerd te worden over de aangeboden behandeling, inclusief de eventuele alternatieven voor de behandeling. Door de patiënten goede voorlichting te geven, kunnen angst en onzekerheid worden weggenomen en wordt zelfredzaamheid bevorderd.^{24,25}
- 25 Voorlichting biedt de patiënt hulp om de aandoening een plaats te geven in het leven. Hierdoor wordt de motivatie voor bepaalde behandelopties versterkt en daarmee de acceptatie van de gekozen behandeling vergroot.²⁶ Er zijn nauwelijks specifieke studies bekend over de voorlichting en begeleiding van plaveiselcelcarcinoompatiënten in de diagnostische fase. Verondersteld kan worden dat de informatiebehoefte van mensen met plaveiselcelcarcinoom niet verschilt van de informatiebehoefte van andere groepen kankerpatiënten. Wel zijn er resultaten van
- 30 voorlichtingsstudies onder andere groepen (urologische) patiënten.^{27,28}
- In overeenstemming met de Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) is het geven van specifieke informatie aan de patiënten over hun situatie en behandeling een taak van de behandelaar. Behandelaars blijken volgens de patiënten deze informatie aan patiënten te geven, zij het dat veel patiënten signaleren dat behandelaars in veel mindere mate vragen of de patiënten de
- 35 informatie begrepen hebben.²⁹

Naast de mondelinge voorlichting door artsen en verpleegkundigen verdient het aanbeveling om patiënten en hun naasten te wijzen op voorlichtingsmiddelen en informatiebronnen, te weten:

- 5 ▪ KWF Kankerbestrijding: www.kwfkankerbestrijding.nl
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties: www.nfk.nl
- (Inter)nationaal voorlichtingsmateriaal via het internet zoals:
 - 10 ○ www.huidarts.com
 - www.huidarts.info
 - www.huidziekten.nl
 - www.dermatica.nl/scc

15 Patiënten en hun naasten kunnen deze informatiebronnen zelfstandig raadplegen. Het is belangrijk de resultaten van hun zoektocht en gevonden informatie met de patiënt te bespreken. Er dient wel gewezen te worden op de overdaad aan informatie en dat bronnen niet altijd betrouwbaar zijn of verouderd zijn. In een onderzoek door Lee et al. is de accuratesse van informatie over blaaskanker op het internet onderzocht (N=38 websites).³⁰ Zij concluderen dat de informatie veelal incompleet is. In 32% van de gevallen was de informatie niet accuraat tengevolge van verouderde bronnen.

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat specialistisch opgeleide verpleegkundigen een belangrijke rol spelen in de voorlichting en begeleiding tijdens de diagnostische fase. Tevens kan deze verpleegkundige een bijdrage leveren aan de oncologische follow-up. <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	--

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat internetinformatiebronnen over plaveiselcelcarcinoom vaak incompleet en verouderd zijn. <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	--

20

Overige overwegingen

Bij de stagiering bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom kan een getraceerd, multidisciplinair overleg gewenst zijn (zie ook onder “Organisatie van zorg”).

25

Aanbevelingen

Naast de behandelend specialist kan een gespecialiseerde verpleegkundige een rol spelen bij de voorlichting en begeleiding van mensen met een plaveiselcelcarcinoom.

30

Het verdient aanbeveling in de status te vermelden wie de voorlichting heeft gegeven en welke behandelingsmogelijkheden zijn voorgesteld.

35

De werkgroep adviseert de patiënt met een plaveiselcelcarcinoom te wijzen op genoemde websites, omdat die naar de mening van de werkgroep, ten tijde van de samenstelling van de richtlijn, helder, duidelijk en compleet zijn.

40

Literatuur

1. Marks R. Squamous cell carcinoma. Lancet 1996;347:735-8.
2. Hemminki K, Dong C. Subsequent cancers after in-situ and invasive squamous cell carcinoma of the skin. Arch Dermatol 2000;136:647-51.
3. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma in the skin: a prospective study. Lancet 1988;9:795-7.
4. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA et al. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. J Natl Cancer Inst 2002;94:224-6.

5. International Agency for research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007;120:1116-22.
6. Kligman LH, Akin FJ, Kligman AM. Sunscreen prevents ultraviolet photocarcinogenesis. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:30-5.
7. Ananthaswamy HN, Ullrich SE, Mascotto RE, Fourtanier A, Loughlin SM, et al. Inhibition of solar simulator-induced p53 mutations and protection against skin cancer development in mice by sunscreens. *J Invest Dermatol* 1999;112:763-8.
8. Moyal D. Immunosuppression induced by chronic ultraviolet radiation in humans and its prevention by sunscreens. *Eur J Dermatol* 1998;8:209-11.
9. van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N et al. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2546-8.
10. Green A, Williams G, Neale R et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:723-9.
11. Naylor MF, Boyd et al. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol* 1995;131:170-5.
12. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratosis by regular sunscreen use. *New Engl J Med* 1993;329:1147-51.
13. Black HS. Can diet prevent nonmelanoma skin cancer progression? *Expert Review of Anticancer Therapy* 2005;5:801-8.
14. Torukiri I., van der Pols JC, Hughes MC, Marks GC, Green AC. Dietary fat intake and risk of skin cancer: A prospective study in Australian adults. *International Journal of Cancer* 2009;125:1678-84.
15. Clouser MC, Roe DJ, Foote JA, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on non-melanoma skin cancer incidence in the SKICAP-AK trail. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2009;18:276-83.
16. Foote JA, Harris RB, Giuliano AR et al. Predictors for cutaneous basal- and squamous cell carcinoma among actinically damaged adults. *Journal of Cancer* 2001;95:7-11.
17. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:231-8.
18. Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2005;152:518-23.
19. Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM, Proby CM. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005;141:456-64.
20. Nijsten TEC, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA; a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:644-50.
21. Brown VL, Atkins CL, Ghali L et al. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005;141:985-93.
22. De Graaf YG, Kennedy C, Wolterbeek R et al. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ-transplant recipients: results of a randomized-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2006;126:569-74.
23. Willey A, Mehta S, Lee PK. Reduction in the Incidence of Squamous Cell Carcinoma in Solid Organ Transplant Recipients Treated with Cyclic Photodynamic Therapy. *Dermatol Surg.* 2009 Nov 4.
24. Daimoiseaux V, Visser AP, Patiëntenvoorlichting. Van Gorcum, Assen/Maastricht, 1988.
25. Visser, A.P. W. F. M. de Haes, Angst en gezondheidsvoorlichting. VU Uitgeverij, Amsterdam, 1987
26. Liedekerken P. C. et al., Effectiveness of health education, Van Gorcum. Assen, 1990
27. Haes, J.C.J.M. de, Gualtherie van Weezel, L.M., Sanderman, R., Wiel, H.B.M. van de. Psychologische patiëntenzorg in de oncologie. Handboek voor professionals. Van Gorcum, Assen, 2001.
28. Fischer MJ, Visser AP, Voerman AE, Garssen B, van Andel G, Bensing J. De medische zorg voor mannen met prostaatkanker in het ziekenhuis. *Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen* 2006;84.
29. Visser et al. Satisfactie van kankerpatiënten. Stichting Maia, Rotterdam, 2000
30. Lee CT, CA Smit, JM Hall, WB Walters, JS Biermann, Bladder cancer facts: accuracy of information on the Internet. *Journal of Urology* 2003;170:1756-60.

V. PROGNOSE/METASTASERING

De ervaring van de werkgroep die met de verschillende vormen van behandeling van een plaveiselcelcarcinoom is opgedaan maakt het mogelijk de volgende generaliserende conclusies te

5 trekken over de prognose. Factoren die van invloed zijn op de kans dat de tumor metastaseert zijn lokalisatie, omvang, tumordikte, mate van invasie, groeisnelheid, etiologie, histologische differentiatiegraad en mate van immuunsuppressie. Deze details worden vaak niet genoemd in onderzoeksresultaten van patiëntenseries en de conclusies van de desbetreffende artikelen moeten dan ook met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Het verwijspatroon kan veel invloed hebben op de behandelresultaten waardoor in gespecialiseerde centra vaak slechtere resultaten worden gemeld. Na search en selectie van de literatuur bleven 19 artikelen¹⁻¹⁹ over die full-tekst beoordeeld en samengevat zijn; 5 artikelen waren niet relevant voor de uitgangsvraag.^{4,10,12,15,19} Een samenvatting van de artikelen is opgenomen in de bijlage, zowel tekstueel als een evidencetabel (bijlage 3). Met de 10 samenvatting van de literatuur wordt getracht het kader voortkomend uit de ervaringen bij de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom cijfermatig te onderbouwen (zie bijlage 2).

Conclusie

15 De beoordeling van de literatuur heeft geleid tot onderstaande risicostratificatie voor de metastasering van een plaveiselcelcarcinoom van de huid. Er wordt onderscheid gemaakt in laag- en hoog risico plaveiselcelcarcinomen. Het onderscheid heeft consequenties met betrekking tot de verwijzing, de diagnostiek en de therapie van plaveiselcelcarcinomen van de huid.

Tabel III. Risicostratificatie voor het plaveiselcelcarcinoom van de huid

	Laag risico	Hoog risico
Locatie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aan zon blootgestelde locaties, exclusief lippen en oren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oren (<i>Brantsch et al. A2</i>) ▪ Lippen ▪ Plaatsen die niet aan de zon zijn blootgesteld (bijv. perineum of voetzool) (<i>Rowe et al., geen level</i>) ▪ Ontstaan uit (radiatie)littekens (<i>Eroglu et al. B; Mullen et al. B; Rowe et al. geen level; Cherpelis et al. C; Lima Vazquez et al. C</i>) ▪ Ontstaan uit chronische ulcera (<i>Mullen et al. B; Petter et al. B; Lima Vazquez et al. C</i>)
Diameter	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tot 20 mm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 20 mm (<i>Brantsch et al. A2; Petter et al. B; Cherpelis et al. C; Clayman et al. B; Eroglu et al. B; Dinehart et al. B; Griffith et al. B; Mullen et al. B; North et al. C; Quaedvlieg et al. B</i>)
Tumordiepte en mate van invasie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tot 4 mm en beperkt tot de dermis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 4 mm of invasie buiten de dermis (<i>Brantsch et al. A2; Cherpelis et al. C; Clayman et al. B; Dinehart et al. B; Griffiths et al. B; Lima Vazquez et al. C; North et al. C; Quaedvlieg et al. B</i>)
Histologische eigenschappen en subtype	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Goed gedifferentieerd of verruceus subtype 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Matig of slecht gedifferentieerd (<i>Mullen et al. B; Eroglu et al. B; Jensen et al. B</i>) ▪ Perineurale invasie (<i>Quaedvlieg et al. B; Cherpelis et al. C; Clayman et al. B</i>) ▪ Acantholytisch, spino (<i>Cherpelis et al. C</i>) ▪ Incomplete excisie (<i>North et al. C</i>) ▪ Desmoplastische eigenschappen (<i>Breuniger et al. B; Petter et al. B; Quaedvlieg et al. B</i>) ▪ Angio-invasie (<i>Quaedvlieg et al. B</i>) ▪ Recidief (<i>Cherpelis et al. C; Clayman et al. B</i>) ▪ Positieve klieren (<i>Eroglu et al. B; Mullen et al. B</i>)
Immuunstatus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geen bewijs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunosuppressieve therapie (bijv. na

patiënt	voor immuundysfunctie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ orgaantransplantatie) (<i>Brantsch et al. A2</i>) ▪ Chronische immunosuppressieve aandoening (bijv. chronische lymfatische leukemie) (<i>Brantsch et al A2</i>)
----------------	--------------------------	--

Aanbevelingen

De conclusie uit de risicostratificatie sluit goed aan bij de herziene TNM 7 classificering (zie hoofdstuk “Classificatie”). Plaveiselcelcarcinomen TNM stadium II of hoger moeten beschouwd worden als hoog risico tumoren.

De immuunstatus wordt in de TNM classificering niet meegenomen. Het is evenwel sterk aan te bevelen bij de individuele patiënt hieraan aandacht te besteden (zie ook hoofdstuk “Therapie/immuungecompromiteerde patiënten”). Hetzelfde geldt voor recidief tumoren.

Literatuur

- 5 1. 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.
2. Breuninger H, Schaumberg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface. A highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 1997;79: 915-9.
- 10 3. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002;28:268-73.
4. Cheng S, Maitra A, Lea R, Brasch H, Tan ST. Parotid metastasis – an independent prognostic factor for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *J Plast Reconst Surg* 2006;59:1288-93.
- 15 5. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger C, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:759-65.
6. Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. An analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:241-8.
7. Erogly A, Berberoglu U, Berreroğlu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol* 1996;61:124-30.
- 20 8. Griffiths RW, Feeley K, Suvarna SK. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. *Br J Plast Surg* 2002;55:287-92.
9. Jensen V, Prasad AR, Smith A, Raju M, Wendel CS, Schmelz M, et al. Prognostic criteria for squamous cell cancer of the skin. *J Surg Res* 2009;1-8.
- 25 10. Kraus DH, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:582-7.
11. Lima Vazquez V de, Sachetto T, Martins Perpetuo N, Lopes Carvalho A. Prognostic factors for lymph node metastasis from advanced squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and extremities. *World J Surg Oncol* 2008; 6:73.
- 30 12. Moore BA, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005;115:1561-7.
13. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol* 2006;13:902-9.
- 35 14. North JH, Spellman JE, Driscoll D, Velez A, Kraybill WG, Petrelli NJ. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremity: analysis of prognostic factors. *J Surg Oncol* 1997;64:212-7.
15. Oddone N, Morgan GJ, Palme CE, Perera L, Shannon J, Wong E, et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2009;115:1883-91.
16. Petter G, Haustein UF. Squamous cell carcinoma of the skin – histopathological features and their significance for clinical outcome. *J Eur Acad Derm Venereol* 1998;11:37-44.
- 40 17. Quaedvlieg PJF, Creyten DHKV, Epping GG, Peutz-Kootstra CJ, Nieman FHM, Thissen MRTM, et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopath* 2006;49:256-64.
18. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
- 45 19. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 2006;106:2389-96.

VI. CLASSIFICATIE

T

- Tx = Primaire tumor kan niet worden bepaald
- T0 = Geen bewijs van primaire tumor
- Tis = 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

- Nx = 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 multipele 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	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	-
	T4	-	-
	-	N3	-
	-	-	M1

*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

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat de 7 ^e editie van het TNM-systeem de prognose en het beloop van een cutaan plaveiselcelcarcinoom goed weergeeft. <i>D Mening van de werkgroep; Sobin et al. 2009*</i>
-----------------	--

*Het niveau van bewijs van de onderliggende individuele studies waarop de classificatie is gebaseerd varieert van A2 tot C. Deze studies zijn deels terug te vinden in de evidencetabel van Bijlage 3.

Aanbevelingen

Gezien het belang van de tumor dikte, 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

Literatuur

1. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. Wiley-Blackwell USA, New York. 2009.
- 5 2. Veness MJ. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. Australas J Dermatol. 2006;47:28-33.
3. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, Breuninger H. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. Lancet Oncol. 2008;9:713-20.
- 10 4. Dinehart SM, Peterson S. Evaluation of the American Joint Committee on cancer Staging System for cutaneous squamous cell carcinoma and proposal of a new staging system. Dermatol Surg. 2005;31:1379-84.

VII. DIAGNOSTIEK

15

Anamnese

Standaard vragen zijn locatie en groeisnelheid van de afwijking. Pijn kan een aanvullend gegeven zijn, niet zelden is een plaveiselcarcinoom pijnlijk en kan zich hierdoor onderscheiden van premaligne afwijkingen. Een anamnestiche inventarisatie van de risicofactoren (zie tabel II), zoals cumulatieve
20 zonlichtblootstelling, huidtype en vooral gebruik van immunosuppressiva moet worden verricht.

Lichamelijk onderzoek

Het benoemen van locatie, rangschikking en efflorescentie behoort tot het standaard dermatologisch onderzoek. Vanwege het belang als prognostische factoren moeten de locatie en de grootte (inclusief
25 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 (zie ook onder 'Klinisch beeld'), is onderzoek van de regionale lymfklierstations vereist. Inspectie van de gehele huid is
30 aangewezen en aandacht moet worden besteed aan andere huidafwijkingen passend bij zonlichtschade en huidtype. Bij klinische verdenking dient histologisch onderzoek te worden verricht, middels een biopt of excisie. Een shave excisie of curettage lijkt niet geïndiceerd, omdat hierop geen adequaat histologisch onderzoek kan plaatsvinden. Een biopsie moet voldoende diep (minimaal subcutaan) zijn, omdat een shave biopsie geen beoordeling toelaat van de diepte van de invasieve ingroei noch van
35 perineurale of angio-invasieve groei. Voor biopsiën met stans is meestal lokale anesthesie nodig.

Klinische informatie aan de patholoog

De aanvraag voor histopathologisch onderzoek dient tenminste te bevatten

- personalia patiënt
- 40 - beschrijving tumor, locatie, (klinisch gemeten) diameter en verhouding tot onderlaag
- aard van de ingreep
- bij diagnostiek: differentiële diagnose
- bij therapeutische excisie: excisie marge

45 **Pathologie:**

Weefselbewerking:

Huidexcisies worden in toto gefixeerd en na fixatie wordt het chirurgisch resectievlak geïinkt. De excisie kan zonodig direct door de operateur worden geïinkt voordat het materiaal aan de afdeling
50 pathologie wordt aangeboden. Bij een gemarkeerd preparaat wordt het preparaat aan een der lange zijden oppervlakkig gekerfd of middels verschillende kleuren geïinkt, voor oriëntatie. De huidpunten worden dan afzonderlijk ingesloten. De verdere bewerking moet zo plaatsvinden dat de beoordeling van de resectieranden adequaat moet kunnen geschieden.

Naast de conventionele methode, waarbij er enkele transversale doorsneden worden gemaakt, zijn er verschillende alternatieve manieren om het weefsel te bewerken waarbij de snijrand in kaart gebracht wordt.^{2,3}

5 *Peroperatieve analyse*

Mohs' micrografische chirurgie is weer een geheel andere techniek omdat het weefsel hierbij niet in doorsnede wordt bekeken. Als de buitenrand tumorvrij is, wordt er bij microscopie helemaal geen tumor meer gezien. Het voordeel van deze techniek is dat deze peroperatief kan plaatsvinden waarbij de gehele resectierand geanalyseerd wordt. Er zijn wel incidenteel technische factoren die de identificatie van plaveiselcelcarcinoom in vriescoupes kunnen beperken en in deze omstandigheden wordt alsnog histologisch onderzoek verricht op weefsel dat in formaline is geprepareerd.^{4,5} Ook is het bepalen van de uiteindelijke tumorvrije marge lastig. Vooral nog lijkt het dat de rol van Mohs' chirurgie in de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom beperkt blijft en derhalve is er binnen dit hoofdstuk geen verdere aandacht aan besteed.

15 Samenvattend worden de clinicus en de patholoog geacht goed samen te werken om te garanderen dat het microscopisch onderzoek van geëxcideerd weefsel optimaal kan geschieden, vooral bij hoog risico tumoren (vanaf TNM stadium II).^{1,2}

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat de randen van het excisiepreparaat voorafgaand aan de bewerking gekleurd en beschreven moeten worden, zodat zij histologisch als zodanig herkenbaar zijn. <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	--

20

Aanbevelingen

Het is aan te bevelen de randen van het excisiepreparaat voorafgaand aan de bewerking te kleuren en te beschrijven.

Pathologieverslag:

25 Het verslag van de patholoog dient de clinicus de informatie te verschaffen die benodigd is voor de een juiste stadiering en daarmee keuze van het verdere beleid. In het geval van een biopt dient het verslag een conclusietekst te bevatten waarin, in geval van plaveiselcelcarcinoom, bij voorkeur de volgende gegevens vermeld dienen te staan:

- aard van de ingreep (huidbiopt)
- anatomische lokalisatie
- 30 ▪ diagnose
- indien de tumor 1 van de volgende karakteristieken toont moeten deze apart benoemd worden omdat dit de grootte van de excisie beïnvloed (zie hoofdstuk IX):
 - slechte differentiatiegraad (zie ook hieronder)
 - tumoren > 4 mm dik, gemeten volgens de methode van Breslow.
 - 35 ○ perineurale of (lymf)angio-invasieve groei.

In het geval van een excisie dient het verslag een conclusietekst te bevatten waarin, in geval van plaveiselcelcarcinoom, bij voorkeur de volgende gegevens vermeld dienen te staan:

- 40 ▪ aard van de ingreep (huidexcisie)
- anatomische lokalisatie
- diagnose (eventueel met vermelding histologisch subtype)
- indien er sprake is van ingroei in diep dermale structuren (spier, bot of kraakbeen) moet dit apart worden vermeld
- 45 ▪ vermeld radicaliteit. Bij stadium 2 of hoger moet in het verslag apart melding worden gemaakt als de marge gelijk/minder dan 2mm is (de marge hoeft dan niet verder in mm te worden aangegeven).

- optioneel: vermeld de aan/afwezigheid en de mate van dysplasie (M.Bowen/actinische keratose) in de resectieranden.

5 Voor een juiste stadiering (zie hoofdstuk VI voor de TNM classificatie) dienen de volgende kenmerken worden vermeld. De werkgroep is van mening dat deze kenmerken alleen vermeld hoeven te worden voor tumoren uit het hoofdhalshoofd gebied met een klinische diameter van ≤ 2 cm:

- tumor differentiatiegraad (goed, matig, slecht), waarbij met name het onderscheid tussen slecht en matig/goed gedifferentieerd moet worden gemaakt.^a
- diepte van infiltratie: vermeld of de tumor \leq of $>$ 4 mm dik is, gemeten volgens de methode van Breslow.
- aanwezigheid/afwezigheid van perineurale of (lymf)angio-invasieve groei.

15 ^{a)} over de exacte morfologische criteria die gebruikt kunnen worden voor gradering van tumor differentiatie bestaat geen consensus. In de UK guideline en de meeste geraadpleegde wetenschappelijke studies wordt de histologische classificatie van Broders gebruikt. Dit graderings systeem is gebaseerd op het percentage van de aanwezigheid van niet gedifferentieerde cellen (goed, $<33\%$; matig, 33 to 66% en slecht, $>66\%$). Goed gedifferentieerde tumoren zijn voornamelijk opgebouwd uit mature plaveiselcellen, gelegen in afgeronde tumorcel nesten. Matig gedifferentieerde tumoren hebben minder gedifferentieerde cellen en vaak irregulaire begrenzing en meer uitgesproken nucleaire atypie. Slecht gedifferentieerde tumoren bevatten slechts enkele gedifferentieerde cellen en hebben vaak uitgesproken kern polymorfie en vele mitosen.

Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat in de 7 ^e TNM editie een aantal histologische criteria is geïncorporeerd (tumordikte, perineurale groei en , (lymf)angio-invasieve groei, differentiatiegraad) die het prognostisch stadium beïnvloeden voor tumoren uit het hoofdhalshoofd gebied met een klinische diameter van ≤ 2 cm. <i>D Sobin et al. 2009*</i>
-----------------	---

25 *Het niveau van bewijs van de onderliggende individuele studies waarop de classificatie is gebaseerd varieert van A2 tot C. Deze studies zijn deels terug te vinden in de evidencetabel van Bijlage 3.

Aanbevelingen

De histologische criteria uit de 7^e TNM editie dienen in de conclusie van het PA-verslag vermeld te worden voor tumoren uit het hoofdhalshoofd gebied met een klinische diameter van ≤ 2 cm.

Bij klinische verdenking op een plaveiselcelcarcinoom dient histologisch onderzoek te worden verricht, middels een biopsie of excisie van adequate diepte.

30 *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 laag risico tumoren en 10-20% voor hoog risico tumoren.⁶ Tumorkenmerken die duiden op een hoog risico zijn: tumordikte $>$ 4 mm, tumordiameter $>$ 2cm, lokaal recidief, slechte differentiatie, perineurale groei, lymfangioinvasie, locatie op het oor of de lip (zie verder onder hoofdstuk 'Prognose/metastasering')

40 Wanneer klinisch vergrote lymfklieren afwezig zijn, kunnen technieken als echogelegeide punctiecytologie (FNAC) van waarde zijn om de regionale lymfklieren in kaart te brengen bij hoog risico hoofd/halstumoren.^{7,8} Sumi et al. verrichtten een vergelijkende studie tussen CT en echografie wat betreft de voorspellende waarde voor een metastase in een individuele klier, waarbij echografie een hogere sensitiviteit en specificiteit had.⁹ Tumor positieve lymfklieren leiden meestal tot regionale lymfklierdissectie, met op indicatie postoperatieve radiotherapie.¹⁰⁻¹³ De rol van biopsie van de poortwachterklier is nog niet duidelijk.^{14,15} Er is weinig literatuur beschikbaar over de waarde van CT en MRI bij de aanvullende diagnostiek van een cutaan plaveiselcelcarcinoom.

Er is geen literatuur naar de effectiviteit van aanvullende diagnostiek buiten het hoofd-hals gebied.

Daarnaast is er combinatie van een diagnostische CT met PET met de belangrijke mogelijkheid tot FDG kwantificatie, de zogenaamde SUV (Standardized Uptake Value). Er is veel literatuur van het mucosale plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied met PET-CT. De beperkte literatuur voor het cutane hoofd/hals plaveiselcelcarcinoom laat enige meerwaarde zien bij de hoog risico groep. Door verbetering van hardware (detector gevoeligheid en bijvoorbeeld zogenaamde Time Off Flight technieken) is de spatiele resolutie van ongeveer 5 mm in korte tijd aanzienlijk toegenomen en is desondanks de onderzoeksduur eerder afgenomen dan toegenomen.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat echogeleide dunnaaldbioptie een hoge specificiteit en sensitiviteit heeft voor het aantonen van plaveiselcelcarcinoommetastasen in hoofd-halsklieren. <i>B Knappe et al. 2000, Castelijns et al. 2002</i>
-----------------	---

Niveau 3	Uit de beschikbare retrospectieve case-series kan men de rol van een biopt van de poortwachterklier niet duidelijk destilleren. <i>C Ross et al. 2007, Sahn et al. 2007</i>
-----------------	--

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de kans op metastasering naar locoregionale lymfklieren <5% is voor laag risico tumoren en 10-20% voor hoog risico tumoren. <i>C Veness et al. 2007</i>
-----------------	---

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat wanneer FDG-PET in combinatie met een diagnostische CT beschikbaar is het mogelijk een meerwaarde heeft in de aanvullende diagnostiek naar regionale of afstandsmetastasen bij de hoog risicogroep plaveiselcelcarcinomen. <i>D Mening van werkgroep</i>
-----------------	--

Overwegingen

- Sterke punten van de CT zijn: beschikbaarheid, snelheid en gemak voor patiënt en onderzoeker. Ossale aantasting goed zichtbaar, maar beenmerg aantasting alleen weer slecht. Nadelen zijn het gebruik van iv jodium houdend contrast bij beperkte nierfunctie, jodiumovergevoeligheid, stralenbelasting, en contrast-resolutie. Detectie micro-metastasering (korte as criterium halslymfklier nog steeds 5 a 6 mm) niet mogelijk. Peri-neurale uitbreiding en vasculaire uitbreiding is over het algemeen niet zichtbaar.
- Sterke punten van de MRI zijn de veel hogere contrastresolutie, geen stralenbelasting, iv gadolium veel minder een probleem bij matige nierfunctie. Peri-neurale groei en intravasale uitbreiding zijn veel beter te detecteren op MRI dan op CT. Nadeel: langere onderzoeksduur en ook daardoor ook vaak meer last van bewegingsartefacten.
- Aangezien niet in ieder ziekenhuis een echoscopist aanwezig is met ervaring in het beoordelen van de lymfklieren in de hals en het parotisgebied, zou deze diagnostiek bij voorkeur plaats dienen te vinden door een radioloog met een aandachtsgebied en ervaring in hoofd-hals oncologie

Aanbevelingen

Bij alle plaveiselcelcarcinomen is het klinisch beoordelen van de lymfklieren aangewezen. Klinisch vergrote klieren dienen cytologisch te worden onderzocht.

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 echogeleiding.

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 hoog risico tumoren (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 hoog risico plaveiselcelcarcinomen (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.

5 Literatuur

1. Abide JM, Nahai F, Bennett RG. The meaning of surgical margins. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:492-6.
2. Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:288-94.
3. Holzschuh J, Breuninger H. A histological technique for processing excised skin tumors for continuous tumor margin control. *Pathologie* 1996;17:127-9
4. Telfer NR. Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma: practical considerations. *Br J Dermatol* 2000;142:631-3.
5. Turner RJ, Leonard N, Malcolm AJ et al. A retrospective study of outcome of Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma using formalin fixed sections. *Br J Dermatol* 2000;142:752-7.
6. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 2006;106:2389-96.
7. JA Castelijns, MWM van den Brekel Imaging of lymphadenopathy in the neck. *Eur Radiol* (2002) 12:727-738.
8. Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography-guided fineneedle aspiration for the assessment of cervical metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1091-6.
9. Sumi M, Ohki M, Nakamura T. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1019-24.
10. Jol JAD, Velthuysen van MLF, Hilgers FJM et al. Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *EJSO* 2003;29:81-6.
11. Oddone N, Morgan GJ, Palme CE et. al. Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer* 2009;115:1883-91.
12. Hinerman RW, Indelicato DJ, Amdur RJ et.al. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to parotid-area lymph nodes. *Laryngoscope* 2008;118:1989-96.
13. Brodland DG & Zitelli JA. Mechanisms of metastasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:1-8.
14. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg* 2006;32:1309-21.
15. Sahn RE, Lang PG. Sentinel lymph node biopsy for high-risk nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg.* 2007;33:786-92; discussion 792-3.
16. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. Wiley-Blackwell USA, New York. 2009.

VIII. THERAPIE

40 *Algemeen*

De meerderheid van de plaveiselcelcarcinomen zijn laag risico en kunnen met verschillende therapiemodaliteiten worden behandeld, maar het is essentieel om de tumoren met een hoog risico te identificeren. Het verdient de voorkeur dat hoog risico tumoren (= stadium II tumoren of hoger) door een multidisciplinair team worden behandeld (zie ook het hoofdstuk 'Organisatie van zorg').¹⁻⁸

5 Het doel van behandeling is complete (bij voorkeur histologisch bevestigde) verwijdering of destructie van de primaire tumor en eventuele metastasen. Om dit te bereiken moeten de snijvlakken worden geïdentificeerd. De gouden standaard voor identificatie hiervan is histologisch onderzoek, maar de meeste behandelingen varen op klinische inschatting. Dat is echter lang niet altijd een adequate voorspeller van de uitgebreidheid van een tumor, vooral wanneer de grenzen van een tumor slecht
10 gedefinieerd zijn.⁹⁻¹¹

Literatuur

1. Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. Arch Dermatol 1982;118:900-2.
- 15 2. Epstein E, Epstein NN, Bragg K, Linden G. Metastases from squamous cell carcinomas of the skin. Arch Dermatol 1968;97:245-51.
3. Eroglu A, Berberoglu U, Berberoglu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. J Surg Oncol 1996; 61:124-30.
- 20 4. Kwa RE, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1992; 26:1-26.
5. Immerman SC, Scanlon EF, Christ M, Knox KL. Recurrent squamous cell carcinoma of the skin. Cancer 1983;51:1537-40.
6. Kraus DH, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:582-7.
- 25 7. Petter G, Haustein UF. Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. Dermatol Surg 2000;26:521-30.
8. Tavin E, Persky M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. Laryngoscope 1996;106:156-8.
9. Abide JM, Nahai F, Bennett RG. The meaning of surgical margins. Plast Reconstr Surg 1984;73:492-6.
- 30 10. Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. J Am Acad Dermatol 1990;23:288-94.
11. Knox JM, Freeman RG, Duncan WC, Heaton CL. Treatment of skin cancer. Southern Med J 1967; 60: 241-6.

35 *Conventionele chirurgische excisie*

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van chirurgische excisie bij de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom van de
40 huid?

Inleiding

Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruikgemaakt van de richtlijn van de British Association of Dermatologists die in augustus 2009 voor het laatst is gereviseerd. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE-instrument en de werkgroep is tot de conclusie gekomen dat de richtlijn
45 van voldoende kwaliteit is om als leidraad te gebruiken, mits er naar aanvullende literatuur zou worden gezocht. In literatuurdatabases is gezocht naar aanvullende evidence. Relevant onderzoek is meegenomen en er zijn alleen studies geïnccludeerd die behandelmethoden hebben onderzocht die in Nederland beschikbaar zijn.

Samenvatting van de literatuur

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
50 preparaat.^{1,2}

55 Bij klinisch goed gedefinieerde laag risico tumoren met een diameter onder de 2 cm, volstaat een chirurgische excisie met een klinische marge van minimaal 4 mm rondom de tumor. In Nederland is een klinische marge van 5 mm rondom de tumor gebruikelijk. Hierbij is de primaire tumor in meer dan

95% van de gevallen compleet verwijderd.³ Krappere klinische excisiemarges geven een grotere kans op het achterblijven van tumorweefsel. Om dezelfde graad van betrouwbaarheid van adequate excisie te behouden, wordt bij stadium II tumoren of hoger een ruimere klinische excisiemarge aangehouden (1cm), waarbij de snijranden histologisch worden onderzocht.⁴⁻⁸

5 Het hanteren van klinische marges wordt gerelateerd aan de klinische begrenzing van de tumor. De gedachte hierachter is dat de klinisch zichtbare begrenzing van de tumor een voorspelbare relatie heeft met de werkelijke uitbreiding van een tumor en dat excisie van een marge van klinisch normaal ogend weefsel rond de tumor de microscopisch uitbreiding (die macroscopisch niet zichtbaar is) meeneemt. Hoe ruimer de chirurgische marge, des te groter de kans dat al het tumorweefsel wordt verwijderd. 10 Grote tumoren hebben meer microscopische uitbreiding en moeten dus ruimer geëxcideerd worden. Dit concept is eveneens geldig voor niet-chirurgische behandelingen als radiotherapie en cryotherapie waarbij eveneens een marge van klinisch normaal ogend weefsel rond de tumor behandeld wordt. Bij Mohs' micrografische chirurgie hoeft men deze stelregel niet te hanteren, want hierbij worden de weefselranden zo nodig in meerdere aansluitende sessies histologisch onderzocht. Dit biedt de 15 mogelijkheid om een per continuïtatem groeiende tumor te vervolgen en compleet te excideren met minimaal verlies aan normaal weefsel (zie verder het hoofdstuk 'Therapie/micrografische chirurgie').^{1,4-6}

In de Britse richtlijn wordt geen advies gegeven met betrekking tot een te hanteren histologische marge. In een retrospectieve studie naar gemetastaseerde plaveiselcelcarcinomen van de huid en de lip 20 werd bij een histologische marge kleiner dan 2 mm een grotere kans gevonden op een metastase.⁹ In een retrospectieve studie van lipcarcinomen wordt bij een histologische marge ≤ 2 mm een grotere kans gevonden op een recidief.¹⁰

25 Wanneer er een verdenking is op een niet-volledige excisie, kan het defect open worden gelaten totdat complete tumorverwijdering histopathologisch is bevestigd.¹¹⁻¹⁶ Bij een onverhoopt niet-radicaal tumorverwijdering kan dan eenvoudig een re-excisie plaatsvinden.¹⁷ Defecten van kleine tumoren kunnen primair worden gesloten, waarbij in geval van residu besloten kan worden tot re-excisie. Een verschuivingsplastiek op een niet-volledig verwijderde tumor moet zoveel mogelijk worden voorkomen. Ook bij uitgebreide actinische schade (zoals op de vertex kan voorkomen) is 30 terughoudendheid met verschuivingsplastieken op zijn plaats.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chirurgische behandeling van plaveiselcelcarcinomen de mogelijkheid biedt van histologische controle op radicaliteit en is daarom de voorkeursbehandeling. <i>C Rowe et al. 1992</i> <i>D Mening van de werkgroep; Breuninger et al. 1998</i>
-----------------	--

Niveau 3	Chirurgische sluiting van het defect kan bij voorkeur pas plaatsvinden na histopathologische bevestiging van een radicale excisie. <i>C Dzubow et al 1982, Eroglu et al 1995</i> <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

Overwegingen

- 35
- Bij hoog risico tumoren (TNM stadium II of hoger) en recidiverende tumoren moet multidisciplinaire behandeling worden overwogen. Hierbij kan ook micrografische chirurgie, zoals Mohs' micrografische chirurgie worden betrokken.
 - Defecten van kleine tumoren kunnen primair worden gesloten, waarbij in geval van residu besloten kan worden tot re-excisie.
- 40
- 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.

Aanbevelingen

Klinische marge

Voor primaire en laag risico tumoren, zoals Stadium I tumoren, wordt een klinische marge van 5 mm rondom de tumor aanbevolen. Voor hoog risico tumoren (TNM stadium II of hoger) en recidief tumoren wordt een klinische marge van 1cm rondom de tumor aanbevolen.

Histologische marge

Bij een histologische marge van minder dan 2 mm wordt een reëxcisie aanbevolen bij hoog risico plaveiselcelcarcinomen.

5 *Sluiting*

Het is aan te bevelen een defect na radicale excisie pas chirurgisch te sluiten na histopathologische bevestiging. Kleine tumoren kunnen primair worden gesloten.

Op een niet-volledig verwijderde tumor of een actinisch beschadigde huid is terughoudendheid met verschuivingsplastieken aanbevolen.

Algemeen

Multidisciplinaire benadering moet worden overwogen bij hoog risico tumoren en recidiverende tumoren (zie ook het hoofdstuk 'Organisatie van zorg').

Nadat excisie heeft plaatsgevonden is een OK-verslag wenselijk. Dit OK-verslag bevat minstens de volgende items:

- gehanteerde excisiemarge en niveau van excisie (subcutis, fascie)
- lokalisatie van de excisie
- wijze van sluiting
- wijze van markering

10 **Literatuur**

1. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
2. Breuninger H. Diagnostic and therapeutic standards in interdisciplinary dermatologic oncology. German Cancer Society, 1998.
- 15 3. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241-8.
4. Mohs FE, Snow SN. Microscopically controlled surgical treatment for squamous cell carcinoma of the lower lip. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:37-41.
- 20 5. Mohs FE. Chemosurgical treatment of cancer of the ear: a microscopically controlled method of excision. *Surgery* 1947;21:605-22.
6. Mohs FE. Chemosurgical treatment of cancer of the lip. *Arch Surg* 1944;48:478-88.
7. Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1995;75:699-704.
- 25 8. Breuninger H, Gutknecht M, Dietz K, Rassner G. *Hautarzt* 1991;42:559-63.
9. Quaedvlieg PJ, Creyten DH, Epping GG, Peutz-Kootstra CJ, Nieman FH, Thissen MR, Krekels GA. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopathology* 2006;49:256-64.
- 30 10. Babington S, Veness MJ, Cakir B, Gebiski VJ, Morgan GJ. Squamous cell carcinoma of the lip: is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? *ANZ J Surg* 2003;73:621-5.
11. Moy R, Eliezri YD. Significance of human papillomavirus-induced squamous cell carcinoma to dermatologists. *Arch Dermatol* 1994;130:235-8.
12. Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1982;118:900-2.
- 35 13. Epstein E, Epstein NN, Bragg K, Linden G. Metastases from squamous cell carcinomas of the skin. *Arch Dermatol* 1968;97:245-51.
14. Epstein E. Malignant sun-induced squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;9:505-6.
- 40 15. Eroglu A, Berberoglu U, Berberoglu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol* 1996; 61:124-30.

16. Cotel WI. Perineural invasion by squamous cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:589-600.
17. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg* 2009;35:574-85.

5

Radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van radiotherapie bij de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom van de huid?

10

Inleiding

Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruikgemaakt van de richtlijn van de British Association of Dermatologists die in augustus 2009 voor het laatst is gereviseerd. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE-instrument en de werkgroep is tot de conclusie gekomen dat de richtlijn van voldoende kwaliteit is om als leidraad te gebruiken, mits er naar aanvullende literatuur zou worden gezocht. In literatuurdatabases is gezocht naar aanvullende evidence. Relevant onderzoek is meegenomen en er zijn alleen studies geïnccludeerd die behandelmethoden hebben onderzocht die in Nederland beschikbaar zijn.

15

20

Samenvatting van de literatuur

Radiotherapie alleen biedt bij plaveiselcelcarcinoom een korte en lange termijn genezing die vergelijkbaar is met andere behandelingen.¹⁻⁷ Radiotherapie zal in bepaalde omstandigheden de voorkeur hebben. Dit is onder andere het geval bij tumoren op de lip (T2 tumoren), het vestibulum nasi (en soms de buitenkant van de neus (ala en neuspunt)) en het oor (gehoorgang). Bepaalde vergevorderde tumoren waar de chirurgische morbiditeit onacceptabel hoog is kunnen ook het best met radiotherapie behandeld worden.

25

In de literatuur werden geen RCT's gevonden wat betreft radiotherapie. De studies die zijn verricht zijn open therapie evaluatiestudies en retrospectieve vergelijkingen.

30

Een enquête onder alle Nederlandse Radiotherapieafdelingen leverde de volgende leidraad op voor de bestraling van deze tumoren.

DIKTE	KLINISCHE DIAMETER	STRALENKWALITEIT	DOSISSHEMA
≥ 2 mm < 5 mm	< 4 cm	75 -100 kV fotonen of electronen 4-9MeV + 0.5cm wasopbouw	10 x 4.4 - 5 Gy of 17-20 x 3.0 Gy of 30 x 2 Gy
≥ 5 mm	< 5 cm	200-300 kV fotonen of electronen 6-12 MeV + 0.5-1.0cm wasopbouw	17-20 x 3.0 Gy of 30 x 2 Gy
≥ 5 mm	> 5 cm	electronen 6-12 MeV + 0.5 – 1.0cm wasopbouw	20 x 3.0 Gy of 26-28 x 2,5 Gy of 33-35 x 2 Gy

35

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie alleen genezingskansen (> 90 %) biedt die vergelijkbaar zijn met andere behandelingen. <i>C Tsao et al. 2002, Caccialanzi et al. 2005, Locke et al. 2001, Schulte et al. 2005</i>
-----------------	---

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat radiotherapie in specifieke omstandigheden het beste cosmetische en/of functionele resultaat zal geven. <i>D Mening van werkgroep; Guideline British Association of Dermatologists, update 2009</i>
-----------------	---

Overwegingen

- 5 Sommige locaties hebben een lage tolerantie voor radiotherapie, bijvoorbeeld de handrug en het onderbeen, en chirurgische excisie heeft op deze plaatsen de voorkeur. Elke tumor die invadeert in kraakbeen of bot (bijvoorbeeld bij oor of neus) kan het best chirurgisch worden behandeld om radionecrose te voorkomen.

Aanbevelingen

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 multi-disciplinair overleg. Dit geldt voornamelijk voor stadium 2 tumoren met als toevoeging de tumoren op het vestibulum nasi, de ala en de neuspunt.

In gevallen waar radiotherapeutisch behandeld wordt, biedt de leidraad houvast.

10

Literatuur

1. Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:624-7.
- 15 2. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
3. Freeman RG, Knox JM, Heaton CL. The treatment of skin cancer. A statistical study of 1341 skin tumours comparing results obtained with irradiation, surgery and curettage followed by electrodesiccation. *Cancer* 1964;17:535-8.
- 20 4. Tsao MN, Tsang RW, Liu F-F et al. Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin: the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002;52:973-9.
5. Caccialanzi M, Piccinno R, Kolessnikova L, Gnecci L. Radiotherapy of skin carcinomas of the pinna: a study of 115 lesions in 108 patients. *Int J Dermatol* 2005;44:513-7.
- 25 6. Locke J, Karimpour S, Young G. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;51:748-55.
7. Schulte K-W, Lippold A, Auras C et al. Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:993-1001.

30

Micrografische chirurgie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van micrografische chirurgie bij de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom van de huid?

35

Inleiding

- Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruikgemaakt van de richtlijn van de British Association of Dermatologists die in augustus 2009 voor het laatst is gereviseerd. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE-instrument en de werkgroep is tot de conclusie gekomen dat de richtlijn van voldoende kwaliteit is om als leidraad te gebruiken, mits er naar aanvullende literatuur zou worden gezocht. In literatuurdatabases is gezocht naar aanvullende evidence. Relevant onderzoek is meegenomen en er zijn alleen studies geïnccludeerd die behandelmethode hebben onderzocht die in Nederland beschikbaar zijn.
- 40

Samenvatting van de literatuur

Micrografische chirurgie, waaronder Mohs' micrografische chirurgie, maakt het mogelijk om de per
5 continuïtatem groeiende primaire tumor met grote nauwkeurigheid te localiseren en te excideren. Er
zijn verschillende technieken beschreven, waarvan Mohs' micrografische chirurgie in Nederland het
meest gangbaar is.^{1,2} Met deze technieken kan het eventueel achterlaten van klinisch niet detecteerbare
microscopische tumoruitbreiding worden beperkt. Er is bewijs dat de incidentie van lokale recidieven
10 en metastasen na micrografische chirurgie laag is en daardoor dient micrografische chirurgie
overwogen te worden bij de chirurgische behandeling van het hoog risico plaveiselcelcarcinoom,
vooral op lokaties waar te ruime excisie het functionele resultaat van de reconstructie zou beperken.^{3,4}
Er zijn geen prospectieve gerandomiseerde studies beschikbaar waarin de uitkomsten van
conventionele of ruime chirurgische excisie en micrografische chirurgie bij plaveiselcelcarcinoom met
elkaar zijn vergeleken. Micrografische chirurgie lijkt relatief goede resultaten te geven bij hoog risico
15 plaveiselcelcarcinomen.^{1,4-9}
Over het algemeen wordt aangenomen dat incomplete chirurgische excisie geassocieerd is met een
slechtere prognose en dat wanneer er tijdens de operatie twijfel bestaat over de radicaliteit van de
excisie het wenselijk is om de wondgenezing, mits praktisch haalbaar, te vertragen of uit te stellen tot
complete tumorverwijdering histologisch is bevestigd.^{4,10-16}

20 Conclusies

Niveau 3	Er zijn geen gerandomiseerde vergelijkende studies met (Mohs') micrografische chirurgie ten opzichte van conventionele chirurgie; een eenduidige conclusie is derhalve niet mogelijk <i>C Leibovitch et al. 2005, Holzschuh et al. 1996, Veness et al. 2006, Turner et al. 2000, Lawrence et al. 2001</i>
-----------------	--

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van lokale recidieven en metastasen na micrografische chirurgie laag zijn. <i>C Leibovitch et al. 2005, Holzschuh et al. 1996, Veness et al. 2006, Turner et al. 2000, Lawrence et al. 2001</i>
-----------------	---

Overwegingen

25 Er zijn verschillende technieken voor micrografische chirurgie beschreven, maar vooralsnog zijn deze in Nederland beperkt beschikbaar.

Aanbevelingen

De plaats van micrografische chirurgie in de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom is nog onvoldoende aangetoond, derhalve 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 hoog risico plaveiselcelcarcinoom (vanaf TNM stadium II), vooral op lokaties waar te ruime excisie het functionele resultaat van de reconstructie zou beperken

Literatuur

- 30 1. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:253-6.
2. Holzschuh J, Breuninger H. A histological technique for processing excised skin tumors for continuous tumor margin control. *Pathologie*. 1996;17:127-129.
3. Breuninger H. Diagnostic and therapeutic standards in interdisciplinary dermatologic oncology. German Cancer Society, 1998.
- 35 4. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
5. Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:288-94.

6. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 2006;106:2389-96.
7. Mullen JT, Feng L, Xing Y et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol* 2006;13:902-9.
- 5 8. Telfer NR. Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma: practical considerations. *Br J Dermatol* 2000;142:631-3.
9. Turner RJ, Leonard N, Malcolm AJ, Lawrence CM, Dahl MGC. A retrospective study of outcome of Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma using formalin fixed sections. *Br J Dermatol* 2000;142:752-7.
- 10 10. Lawrence CM, Dahl MGC, Dickinson AJ, Turner RJ. Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma: practical considerations. *Br J Dermatol* 2001;144:186.
11. Moy R, Eliezri YD. Significance of human papillomavirus-induced squamous cell carcinoma to dermatologists. *Arch Dermatol* 1994;130:235-8.
12. Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1982;118:900-2.
- 15 13. Epstein E, Epstein NN, Bragg K, Linden G. Metastases from squamous cell carcinomas of the skin. *Arch Dermatol* 1968;97:245-51.
14. Epstein E. Malignant sun-induced squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;9:505-6.
- 20 15. Eroglu A, Berberoglu U, Berberoglu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol* 1996; 61:124-30.
16. Cotel WI. Perineural invasion by squamous cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:589-600.

Cryochirurgie

25

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van cryochirurgie bij de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom van de huid?

30

Inleiding

Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruikgemaakt van de richtlijn van de British Association of Dermatologists die in augustus 2009 voor het laatst is gereviseerd. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE-instrument en de werkgroep is tot de conclusie gekomen dat de richtlijn van voldoende kwaliteit is om als leidraad te gebruiken, mits er naar aanvullende literatuur zou worden gezocht. In literatuurdatabases is gezocht naar aanvullende evidence. Relevant onderzoek is meegenomen en er zijn alleen studies geïnccludeerd die behandelmethoden hebben onderzocht die in Nederland beschikbaar zijn.

35

40

Samenvatting van de literatuur

Voor kleine, histologisch bevestigde plaveiselcelcarcinomen zijn er goede kortetermijnresultaten gemeld voor cryochirurgie door ervaren klinici. Voorafgaand is histologische bevestiging door middel van een biopsie noodzakelijk. Om deze reden moet er voorzichtigheid worden betracht wat betreft de toepassing van cryochirurgie bij plaveiselcelcarcinoom, hoewel het een geschikte techniek kan zijn voor geselecteerde patiënten in gespecialiseerde centra.¹⁻³ Cryochirurgie is niet geschikt voor lokale recidieven of hoog risico tumoren.

45

Conclusies

Niveau 3	<p>Cryochirurgie kan men enkel bij zeer kleine en laag risico tumoren overwegen en uitsluitend door klinici met ervaring in cryochirurgie worden toegepast.</p> <p><i>C Kuflik et al 1991, Kuflik et al. 2004</i></p>
-----------------	---

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat cryochirurgie gecontraïndiceerd is bij recidief tumoren of hoog risico tumoren. <i>D Mening van de werkgroep; Guideline British Association of Dermatologists, update 2009</i>
-----------------	--

Aanbevelingen

Gezien de mogelijkheid van radicaliteitscontrole verdient chirurgische excisie ook voor kleine tumoren de voorkeur boven cryochirurgie.

Literatuur

1. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
2. Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1002-4.
3. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30 year experience and cure rates. *Dermatol Surg* 2004;30:297-300.

Curettage en coagulatie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van curettage en coagulatie bij de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom van de huid?

Inleiding

Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruikgemaakt van de richtlijn van de British Association of Dermatologists die in augustus 2009 voor het laatst is gereviseerd. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE-instrument en de werkgroep is tot de conclusie gekomen dat de richtlijn van voldoende kwaliteit is om als leidraad te gebruiken, mits er naar aanvullende literatuur zou worden gezocht. In literatuurdatabases is gezocht naar aanvullende evidence. Relevant onderzoek is meegenomen en er zijn alleen studies geïnccludeerd die behandelmethoden hebben onderzocht die in Nederland beschikbaar zijn.

Samenvatting van de literatuur

In verschillende studies zijn goede resultaten gerapporteerd¹⁻⁵ en de ervaring van de werkgroep leert dat kleine (<1 cm), goed gedifferentieerde, primaire en langzaam groeiende tumoren op aan de zon blootgestelde delen van de huid door curettage verwijderd kunnen worden, mits dit door een ervaren arts gebeurt. Over de uitkomsten na curettage bij grotere tumoren en verschillende klinische tumortypes is weinig gepubliceerd. De techniek is niet gestandaardiseerd.

De goede resultaten na curettage en coagulatie van plaveiselcelcarcinoom kunnen berusten op relatief meer kleine tumoren die hiermee zijn behandeld dan met andere technieken. Maar wellicht heeft curettage ook van zichzelf een therapeutisch voordeel. Curettage wordt routinematig gebruikt om de tumorbulk te reduceren voorafgaand aan Mohs' micrografische chirurgie. Curettage heeft echter geen bewezen voordelen voorafgaand aan conventionele chirurgische excisie.⁶ Curettage levert materiaal op dat histologisch moeilijk is te beoordelen. Curettage en coagulatie is geen geschikte behandeling voor een lokaal recidief of een hoog risico tumor. Kwaliteit van Leven na curettage en coagulatie is lager dan na excisie of Mohs' micrografische chirurgie.⁷

Conclusies

Niveau 3	Curettage en coagulatie kan men bij zeer kleine (< 10 mm) en laag risico tumoren overwegen en zouden uitsluitend door klinici met ervaring in curettage en coagulatie moeten worden toegepast. <i>C de Graaf et al. 2006, Tromovich et al. 1965, Freeman et al. 1964</i>
-----------------	---

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat patiënten een significante verbetering van kwaliteit van leven hebben na Mohs' chirurgie en excisie, maar niet na electrocauterisatie en curettage. <i>C Chren et al. 2007</i>
-----------------	--

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat curettage en coagulatie gecontraïndiceerd is bij recidief tumoren of hoog risico tumoren. <i>D Mening van de werkgroep; Guideline British Association of Dermatologists, update 2009</i>
-----------------	--

Aanbevelingen

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

5 Literatuur

1. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
2. Knox JM, Freeman RG, Duncan WC, Heaton CL. Treatment of skin cancer. *Southern Med J* 1967;60:241-6.
- 10 3. Freeman RG, Knox JM, Heaton CL. The treatment of skin cancer. A statistical study of 1341 skin tumours comparing results obtained with irradiation, surgery and curettage followed by electrodesiccation. *Cancer* 1964;17:535-8.
4. Tromovitch TA. Skin cancer. Treatment by curettage and desiccation. *Calif Med* 1965;103:107-8.
- 15 5. de Graaf YGL, Basdew VR, van der Zwan-Kralt N et al. The occurrence of residual or recurrent squamous cell carcinomas in organ transplant recipients after curettage and electrodesiccation. *Br J Dermatol* 2006;154:493-7.
6. Chiller K, Passaro D, McCalmont T, Vin-Christian K. Efficacy of curettage before excision in clearing surgical margins of non-melanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 2000;136:1327-32.
- 20 7. Chren M, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S et al. Quality of life outcomes of treatments for cutaneous basal cell and squamous cell carcinoma. *J Inv Dermatol* 2007;127:1351-57.

Andere therapieën

Uitgangsvraag

25 Wat is de plaats van andere therapieën bij de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom van de huid?

Inleiding

Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruikgemaakt van de richtlijn van de British Association of Dermatologists die in augustus 2009 voor het laatst is gereviseerd. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE-instrument en de werkgroep is tot de conclusie gekomen dat de richtlijn van voldoende kwaliteit is om als leidraad te gebruiken, mits er naar aanvullende literatuur zou worden gezocht. In literatuurdatabases is gezocht naar aanvullende evidence. Relevant onderzoek is meegenomen en er zijn alleen studies geïnccludeerd die behandelmethoden hebben onderzocht die in Nederland beschikbaar zijn.

Samenvatting van de literatuur

35 Andere behandelingen die vermeld worden in de literatuur zijn enkel case reports met topicaal imiquimod, intralesionaal interferon alfa, intralesionaal/lokaal 5-fluorouracil en topicale fotodynamische therapie.¹⁻¹⁰

Conclusies

Niveau 3	<p>Er zijn enkel case reports beschikbaar over topicaal imiquimod, intralesionaal interferon alfa, intralesionaal/lokaal 5-fluorouracil en topicale fotodynamische therapie. Geen conclusie mogelijk.</p> <p>C Oster-Schmidt et al. 2004, Fernandez-Vozmediano et al. 2005, Peris et al. 2006, Hengge et al. 2004, Florez et al. 2004, Martin-Garcia et al. 2005, Kim et al. 2004, Morse et al. 2003, Marmur et al. 2004, Rossi et al. 2004.</p>
-----------------	--

Overwegingen

In tegenstelling tot bij plaveiselcelcarcinoom kan bij morbus Bowen of carcinoma in situ lokale therapie worden overwogen. Zie www.huidarts.info voor meer informatie.

5 Aanbevelingen

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

Literatuur

1. Oster-Schmidt C. Two cases of squamous cell carcinoma treated with topical imiquimod 5%. JEADV 2004;18:93-5.
- 10 2. Fernandez-Vozmediano J, Armario-Hita J. Infiltrative squamous cell carcinoma on the scalp after treatment with 5% imiquimod cream. J Am Acad Dermatol 2005;52:716-7.
3. Peris K, Micantonio T, Concetta Fagnoli M et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2006;55:324-7.
- 15 4. Hengge UR, Schaller J. Successful treatment of invasive squamous cell carcinoma using topical imiquimod. Arch Dermatol 2004;140:404-6.
5. Florez A, Feal C, de la Torre C, Cruces M. Invasive squamous cell carcinoma treated with imiquimod 5% cream. Acta Derm Venereol 2004;84:227-8.
6. Martin-Garcia RF. Imiquimod: an effective alternative for the treatment of invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Dermatol Surg 2005;31:371-4.
- 20 7. Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferon α -2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. Dermatol Surg 2004;30:116-20.
8. Morse LG, Kendrick C, Hooper D et al. Treatment of squamous cell carcinoma with intralesional 5-fluorouracil. Dermatol Surg 2003;29:1150-3.
- 25 9. Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of non-melanoma skin cancer. Dermatol Surg 2004;30:264-71.
10. Rossi R, Puccioni M, Mavilia L et al. Squamous cell carcinoma of the eyelid treated with photodynamic therapy. J Chemotherapy 2004;16:306-9.

Bij locoregionale metastasen

30

Uitgangsvraag

Welke behandeling heeft de voorkeur bij locoregionale metastasering?

Inleiding

35 Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruikgemaakt van de richtlijn van de British Association of Dermatologists die in augustus 2009 voor het laatst is gereviseerd. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE-instrument en de werkgroep is tot de conclusie gekomen dat de richtlijn van voldoende kwaliteit is om als leidraad te gebruiken, mits er naar aanvullende literatuur zou worden gezocht. In literatuurdatabases is gezocht naar aanvullende evidence. Relevant onderzoek is
40 meegenomen en er zijn alleen studies geïnccludeerd die behandelmethoden hebben onderzocht die in Nederland beschikbaar zijn.

Samenvatting van de literatuur

45 Een hoog risico plaveiselcelcarcinoom kan lokale metastasen geven die niet continu met de primaire tumor zijn ('in-transit' metastasen).^{1,2,3} Microscopische metastasen kunnen verwijderd worden door een ruime chirurgische excisie of kunnen meegenomen worden door adjuvante bestraling van een ruim

veld om de primaire lesie. Dit biedt een hogere genezingskans dan een krappe marge. Met Mohs' micrografische chirurgie worden een per continuitatem groeiende tumor wel verwijderd, maar identificeert men niet de 'in-transit' micrometastasen.

- 5 Bij grote, diep infiltrerende plaveiselcelcarcinomen (grote T2 tumoren, T3 tumoren en T4 tumoren) heeft conventionele chirurgie met ruime marge daarom de voorkeur. In geval van negatieve histologische groeikenmerken moet overwogen worden chirurgische excisie te laten volgen door adjuvante radiotherapie^{4,5}
- 10 In een klein percentage van de gevallen (ongeveer 10%) is bij plaveiselcelcarcinomen van de huid sprake van metastasering naar regionale lymfeklierstations, wat de kans op overleving voor de patiënt aanzienlijk verkleint.^{6,7} Onder het niveau van de clavicula betreft dit meestal de lies of de oksel. Boven het niveau van de clavicula betreft dit meestal de glandula parotis en de diepe halsklieren. De distributie van regionale lymfekliermetastasen is gerelateerd aan de lokatie van de primaire tumor.⁸⁻¹¹
- 15 In geval van een of meerdere lymfekliermetastasen dient chirurgische dissectie van het betreffende lymfekliergebied plaats te vinden, bij voorkeur in een centrum gespecialiseerd in dit type behandeling. De rol van een biopsie van de poortwachterklier is daarbij nog niet duidelijk.¹²⁻²³
- 20 Een electieve profylactische lymfklierdissectie wordt niet routinematig verricht en er is geen bewijs voor de effectiviteit hiervan.²⁴⁻²⁶ Indien er bij histopathologie van het klierdissectiepreparaat sprake is van meer dan 1 positieve lymfeklier of indien er sprake is van extra-capsulaire groei, dan dient bovendien adjuvante radiotherapie plaats te vinden om de kans op een regionaal recidief te verminderen.^{27,28}

25 Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een hoog risico plaveiselcelcarcinoom lokale metastasen kan geven die niet continu met de primaire tumor zijn, waardoor ruime excisie aangewezen is of in het geval van negatieve histologische kenmerken adjuvante radiotherapie overwogen moet worden. <i>C Epstein et al. 1968, Dinehart et al. 1989, Brodland et al. 1992, Goepfert et al. 1984, Rowe et al. 1992</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de positie van lymfklierbiopsie van de poortwachtersklier bij het plaveiselcelcarcinoom van de huid nog onduidelijk is. <i>C Civantos et al. 2006, Wagner et al. 2004, Nouri et al. 2004, Reschly et al. 2003, Altinyollar et al. 2002, Weisberg et al. 2000, Eastman et al. 2004, Ozcelik et al. 2004, Perez-Naranjo et al. 2005, Sahn et al. 2007</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een electieve profylactische lymfklierdissectie niet routinematig wordt verricht en er is geen bewijs voor de effectiviteit hiervan. <i>C Frierson et al. 1986 ; Breuninger et al. 1990</i>
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat de behandeling van stadium III en stadium IV tumoren besproken moet worden in een gespecialiseerd centrum. <i>D Mening van de werkgroep</i>

Aanbevelingen

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 poortwachtersklier 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.

De behandeling van stadium III en stadium IV tumoren moet besproken worden in een gespecialiseerd centrum.

5 Literatuur

1. Epstein E, Epstein NN, Bragg K, Linden G. Metastases from squamous cell carcinomas of the skin. *Arch Dermatol* 1968;97:245-51.
2. Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:241-8.
- 10 3. Brodland DG & Zitelli JA. Mechanisms of metastasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:1-8.
4. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1984;148:542-7.
5. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
- 15 6. Jol JAD, Velthuysen van MLF, Hilgers FJM et.al. Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *EJSO* 2003;29:81-6.
7. Lund HZ. Metastasis from sun-induced squamous cell carcinoma of the skin: an uncommon event. *J Dermatol Surg Oncol* 1984;10:169-70.
- 20 8. Ebrahimi A, Moncrieff MD, Clark JR, Shannon KF, Gao K, Milross CG, O'Brien CJ. Predicting the pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck based on location of the primary. *Head Neck*. 2010 Jan 20.
9. Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1982;118:900-2.
- 25 10. Eroglu A, Berberoglu U, Berberoglu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol* 1996;61:124-30.
11. Kraus DH, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:582-7.
12. Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 30 2006;116:1-15.
13. Wagner JD, Evdokimow DZ, Weisberger E et al. Sentinel node biopsy for high-risk nonmelanoma cutaneous malignancy. *Arch Dermatol* 2004;140:75-9.
14. Nouri K, Rivas P, Pedroso F et al. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Dermatol* 2004;140:1284.
- 35 15. Reschly MJ, Messina JL, Zaulyanov LL et al. Utility of sentinel lymphadenectomy in the management of patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003;29:135-40.
16. Altinyollar H, Berberoglu U, Celen O. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:72-4.
17. Weisberg NK, Bertagnolli MM, Becker DS. Combined sentinel lymphadenectomy and Mohs micrographic surgery for high risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 40 2000;43:483-8.
18. Eastman AL, Erdman WA, Lindberg GM et al. Sentinel lymph node biopsy identifies occult nodal metastases in patients with Marjolin's ulcer. *J Burn Care Rehabil* 2004;25:241-5.
19. Ozcelik D, Tatlidede S, Hacikerim S et al. The use of sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the foot: a case report. *J Foot Ankle Surg* 2004;43:60-3.
- 45 20. Perez-Naranjo L, Herrera-Saval A, Garcia-Bravo B et al. Sentinel lymph node biopsy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2005;141:110-1.
21. Brodland DG & Zitelli JA. Mechanisms of metastasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:1-8.

22. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg.* 2006;32:1309-21.
23. Sahn RE, Lang PG. Sentinel lymph node biopsy for high-risk nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg.* 2007;33:786-92; discussion 792-3.
- 5 24. Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:624-7.
25. Breuninger H, Hawlitschek E. Das Mikro staging des Plattenepithelkarzinoms der Haut und Lippen - lichtmikroskopisch erfasste Pronosenfactoren. In: Fortschritte der Operativen und Onkologischen Dermatologie (Tilgen W, Petzoldt D, eds). Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1995:110-15.
- 10 26. Frierson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol* 1986; 17:346-54.
27. Oddone N, Morgan GJ, Palme CE et. al. Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer* 2009;115:1883-91.
- 15 28. Hinerman RW, Indelicato DJ, Amdur RJ et.al. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to parotid-area lymph nodes. *Laryngoscope* 2008;118:1989-96.

Bij transplantatie/immuungecompromiteerde patiënten

Uitgangsvraag

20 Welke aanvullende behandeling heeft de voorkeur bij transplantatie- of andere immuungecompromiteerde patiënten?

Inleiding

25 Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruikgemaakt van de richtlijn van de British Association of Dermatologists die in augustus 2009 voor het laatst is gereviseerd. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE-instrument en de werkgroep is tot de conclusie gekomen dat de richtlijn van voldoende kwaliteit is om als leidraad te gebruiken, mits er naar aanvullende literatuur zou worden gezocht. In literatuurdatabases is gezocht naar aanvullende evidence. Relevant onderzoek is meegenomen en er zijn alleen studies geïnccludeerd die behandelmethode hebben onderzocht die in Nederland beschikbaar zijn.

30

Samenvatting van de literatuur

35 Orgaantransplantatiepatiënten hebben een 65 keer tot 250 keer verhoogd risico op het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom van de huid dan de algemene populatie.^{1,2} De plaveiselcelcarcinomen in transplantatiepatiënten groeien vaak sneller en hebben bovendien een verhoogde kans op metastasering.^{3,4} Het risico op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom lijkt afhankelijk van de levenslange blootstelling (accumulatie) aan UV-straling en de uitgebreidheid van immunosuppressie.³ Dermatologische controles moeten erop gericht zijn vroege stadia van plaveiselcelcarcinoom te ontdekken en snel te behandelen. Preventieve maatregelen (zonprotectie) dienen routinematig te worden overwogen (zie hoofdstuk “Preventie”). Aanpassing van de immunosuppressieve medicatie dient bij multipole en hoog risico plaveiselcelcarcinoom te worden overwogen.⁵ Profylactisch gebruik van systemische retinoïden reduceert plaveiselcelcarcinomen bij orgaantransplantatie-patiënten (zie ook het hoofdstuk “Preventie”).^{6,7} Topicale middelen (onder andere imiquimod)⁸ kunnen mogelijk bijdragen aan het voorkomen van het ontstaan van dysplasie in high-risk niertransplantatie patiënten.

40 Ook 5-fluorouracil crème en photodynamische therapie (PDT) zou het ontstaan van dysplasie kunnen reduceren.⁹ PDT bleek in een gerandomiseerde studie echter niet te leiden tot minder plaveiselcelcarcinomen in orgaantransplantatie patiënten.¹⁰ Een andere open studie rapporteerde echter wel een reductie na PDT.¹¹

45

50 **Conclusies**

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat orgaantransplantatiepatiënten een sterk verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinomen. <i>C Hartevelt et al. 1990, Lindelof et al. 2000</i>
-----------------	---

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het risico op het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen afhankelijk is van de mate en duur van immunosuppressie en de blootstelling aan UV-straling. <i>C Cooper et al.2006</i>
-----------------	---

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de waarde van topicale therapieën zoals PDT (fotodynamische therapie) bij het voorkomen van plaveiselcelcarcinomen bij orgaantransplantatiepatiënten onduidelijk is. <i>B de Graaf et al. 2006</i> <i>C Wiley et al. 2009</i>
-----------------	--

Niveau 1	Het is aangetoond dat profylactisch gebruik van systemische retinoiden de kans op plaveiselcelcarcinoom reduceert bij orgaantransplantatie-patiënten. <i>A1 Chen et al.2005; A2 Harwood et al. 2005</i>
-----------------	--

Overwegingen

- 5 Profylactisch gebruik van systemische retinoïden moet worden overwogen (zie verder onder “Preventie”).

Aanbevelingen

Regelmatige dermatologische controle van orgaantransplantatie-patiënten 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.

10 Bij orgaantransplantatiepatiënten met een plaveiselcelcarcinoom is de profylactische behandeling met retinoïden een optie. Bij voorkeur wordt dit met de patiënt besproken (zie ook hoofdstuk “Preventie”).

Bij multipale en hoog risico plaveiselcelcarcinomen (= vanaf TNM stadium II) moet aanpassing van de immunosuppressieve medicatie worden overwogen.

Literatuur

1. Hartevelt MM, Bouwes Bavinck JN, Kootte AMM, et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990;49:506-9.
- 15 2. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, et al. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000;143:513-19.
3. Cooper JZ, Brown MD. Special concern about squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2006;142:755-58.
- 20 4. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, et al. Skin cancer in organ transplant recipients – where do we stand today? *Am J Transplant* 2008;8:2192-8.
5. Moloney FJ, Kelly PO, Kay EW et al. Maintenance versus reduction of immunosuppression in renal transplant recipients with aggressive squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2004;30:674-8.
6. Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM, et al. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005;141:456-64.
- 25 7. Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2005; 152: 518-23.
8. Brown VI, Atkins CL, Ghali L et al. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005;141:985-93.
- 30 9. Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2007;156:320-8.

10. De Graaf YG, Kennedy C, Wolterbeek R et al. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ-transplant recipients: results of a randomized-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2006;126:569-74.
11. Willey A, Mehta S, Lee PK. Reduction in the Incidence of Squamous Cell Carcinoma in Solid Organ Transplant Recipients Treated with Cyclic Photodynamic Therapy. *Dermatol Surg* 2009 Nov 4.

5

IX. KWALITEIT VAN LEVEN

Kwaliteit van leven van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom specifiek

10

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (KvL) beschrijft de invloed van ziekte op het fysisch, psychisch en sociaal functioneren en welbevinden van patiënten. Huidziekten, vooral deze die chronisch van aard zijn, kunnen een negatieve invloed op de kwaliteit van leven hebben.^{1,2}

Huidmaligniteiten

15

Wat de kwaliteit van leven bij huidmaligniteiten betreft is het van belang een onderscheid te maken naar het type maligniteit. Hoewel patiënten met een maligne melanoom vaak dezelfde ervaringen hebben als patiënten met een non-melanoma huidmaligniteit (plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom), verschilt het melanoom dusdanig van prognose dat de ervaren kwaliteit van leven anders is.³

20

Plaveiselcelcarcinoom

Prospectief onderzoek door Rhee et al.⁴ onder 121 patiënten met een non-melanoma huidmaligniteit (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) op het hoofd of de nek laat een lichte beperking in de kwaliteit van leven zien vlak na de diagnose gemeten met de Dermatology Life Quality Index. Vier maanden na behandeling (Mohs' chirurgie) verbeterde de kwaliteit van leven in 2 domeinen significant, te weten een verminderde pijnlijkheid/jeuk en een verminderde noodzaak tot verbergende kleding. Lear et al.(2008)⁵ vonden eveneens een licht verminderde kwaliteit van leven bij zowel basaalcelcarcinoompatiënten als plaveiselcelcarcinoompatiënten in een studie onder 41 patiënten met de standaard "gamble health utility" methode. Wanneer een aangepaste methode werd gebruikt werd chirurgische behandeling geassocieerd met een betere gezondheidsuitkomst. Chen et al. (2008)⁶ verrichtten een prospectieve cohortstudie met de Skindex-16 vragenlijst onder 633 patiënten met basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom. Patiënten met een kleinere tumor, een tumor niet in het gelaat, minder co-morbiditeit en een betere psychische gezondheid hadden voor de behandeling een betere kwaliteit van leven. De kwaliteit van leven voor de behandeling was dan ook de grootste voorspeller van de kwaliteit van leven na behandeling. Geen enkele tumoreigenschap was gerelateerd aan een verandering in kwaliteit van leven tijdens behandeling. Chren et al.⁷ analyseerden dezelfde patiëntengroep maar keken met behulp van de Skindex-16 (score van 0 tot 100 in de categorieën symptomen, emoties en functie) naar de verschillende behandelingen die werden ondergaan; electrocauterisatie en curettage (21%), excisie 40% en Mohs' chirurgie 39%. Patiënten hadden een significante verbetering van kwaliteit van leven na Mohs' chirurgie en excisie, maar niet na electrocauterisatie en curettage (verbetering respectievelijk 10.2 (7.4, 12.9), 9,7 (95% BI: 6.9, 12.5) en 3.4 (-0.9, 7.6).

30

35

40

45

Koster et al. (1990)⁸ verrichtten een review naar de literatuur wat betreft problemen die kankerpatiënten die geopereerd zijn in het gelaat ervaren. Hier zitten ook patiënten met een (uitgebreid) plaveiselcelcarcinoom bij. De grootste problemen worden ervaren in het interpersoonlijke domein, zoals relatieproblemen en problemen met oppervlakkige anonieme contacten. Dit vooral door de mutilatie van een operatie in het gelaat. Robinson et al. onderschrijven dezelfde problemen bij patiënten met een zeer uitgebreid plaveiselcelcarcinoom.⁹

50

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een plaveiselcelcarcinoom een licht negatief effect heeft op de kwaliteit van het leven. Na behandeling door middel van excisie of Mohs' chirurgie verbetert de kwaliteit van leven.
-----------------	---

C Rhee et al. 2004, Lear et al. 2008, Chren et al. 2007, Chen et al. 2008

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met een uitgebreid plaveiselcelcarcinoom in het gelaat een slechtere kwaliteit van leven hebben dan patiënten met een minder uitgebreide tumor of een tumor elders. Deze patiëntengroep ervaart na operatie meer psychosociale problemen.

C Chen et al. 2008, Koster et al.1990

Aanbevelingen

Het is wenselijk de kwaliteit van leven bij de behandeling van een plaveiselcelcarcinoom te betrekken en mee te laten wegen bij behandelbeslissingen.

5 Literatuur

1. Harlow D, Poyner T, Finlay AY, Dykes PJ. Impaired quality of life of adults with skin disease in primary care. *Br J Dermatol* 2000;143:979-82.
2. Hong J, Koo B, Koo J. The psychosocial and occupational impact of chronic skin disease. *Dermatol Ther* 2008;21:54-9.
- 10 3. Winterbottom A, Harcourt D. Patients' experience of the diagnosis and treatment of skin cancer. *J Adv Nurs* 2004;48:226-33.
4. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Smith TL, Burzynski M, Nattinger AB. Skin cancer and quality of life: assessment with the Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Surg* 2004;301:525-9.
- 15 5. Lear W, Akeroyd JE, Mittmann N, Murray C. Measurement of utility in nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Med Surg* 2008;12:102-6.
6. Chen T, Bertenthal D, Sahay A, Sen S, Chren MM, Chen T, et al. Predictors of skin-related quality of life after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Archives of Dermatology* 2008;143:1386-9. Erratum in *Arch Dermatol* 2008;144:230.
- 20 7. Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld CS, Chren MM, et al. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2007;127:1351-1357.
8. Koster ME, Bergsma J. Problems and coping behaviour of facial cancer patients. *Soc Sci Med* 1990;30:569-78.
- 25 9. Robinson JK, Altman JS, Rademaker AW, Robinson JK, Altman JS, Rademaker AW. Socioeconomic status and attitudes of 51 patients with giant basal and squamous cell carcinoma and paired controls. *Arch Dermatol* 1995;131:428-431.
10. Grunfeld EA. What influences university students' intentions to practice safe sun exposure behaviors? *J Adolesc Health* 2004;35:486-92.
- 30 11. Leary MR, Jones JL. The social psychology of tanning and sunscreen use: Self-presentational motives as a predictor of health risk. *Journal of Applied Social Psychology* 1993;23:1390-1406.

X. FOLLOW-UP

35 Het doel van een controle na behandeling van de patiënt met een cutaan plaveiselcelcarcinoom is vroege detectie en behandeling van locale en regionale recidieven ten einde de overleving van deze patiënten te verbeteren. 95 % van de locale recidieven en metastasen worden ontdekt binnen 5 jaar.¹⁻³ Daarnaast bestaat er een kans van 30% op een tweede primair plaveiselcelcarcinoom binnen 5 jaar.³ Het lijkt daarom redelijk om voor patiënten met een plaveiselcelcarcinoom deze 5 jaar als observatietermijn aan te houden.

40 Hoog risico plaveiselcelcarcinomen dienen gedurende de eerste 2 tot 3 jaar frequent gecontroleerd te worden.^{4,5} Er bestaat geen bewijs dat standaard aanvullende diagnostiek, zoals een echo van de regionale lymfklieren, bij een controle geïndiceerd is.

Het is belangrijk de patiënt zelf, indien mogelijk, actief bij de follow-up te betrekken door zelf-onderzoek. Zelfonderzoek houdt in dat de patiënt de huid om de paar maanden onderzoekt:

- 45 ■ 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 patient ook goed aan het verdachte huidgezwel voelen.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat 75% van de lokale recidieven en metastasen binnen 2 jaar wordt ontdekt en 95 % binnen 5 jaar. <i>C Breuninger et al. 1999, Rowe et al. 1992, Alam et al. 2001</i>
-----------------	---

5 Overwegingen

Oudere patiënten kunnen moeite ondervinden in het zelfstandig verrichten van zelfonderzoek.

Aanbevelingen

Alle patiënten dienen geïnstrueerd te worden in zelfonderzoek van het litteken, de omgevende huid en de lymfklieren. Patiënten dienen informatie te krijgen met heldere instructies wat te doen als ze een recidief vermoeden.

Aanbevolen follow-up schema's:

Follow-up schema **hoog risico** plaveiselcelcarcinomen (= 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 **laag risico** plaveiselcelcarcinomen

1 keer per 6 maanden gedurende de eerste 2 jaar

1 keer per jaar gedurende het derde, vierde en vijfde jaar

10

De controle naar recidieven dient te worden verricht door de dermatoloog, bij multidisciplinaire behandeling altemeerend 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 alsmede inspectie van de gehele huid. Laboratoriumonderzoek en beeldvormend onderzoek moet alleen op indicatie worden verricht.

15 Literatuur

1. Breuninger H. Diagnostic and therapeutic standards in interdisciplinary dermatologic oncology. German Cancer Society 1998.
2. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. J Am Acad Dermatol 1992;26:976-90.
3. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med 2001;344:975-83.
4. de Heer AR, Bouman H, Gerritsen MJ, Ingels KJ, Kaanders JH, Takes RP. [Regional metastases of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma]. Ned Tijdschr Geneesk 2008;152:2645-9.
5. Veness MJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. J Biomed Biotechnol. 2007;3:80572.

25

XI. ORGANISATIE VAN ZORG

Communicatie

30 De diagnose kanker kan verschillende emoties binnen een persoon oproepen. Het is essentieel dat elke persoon met plaveiselcelcarcinoom helder en volledig wordt geïnformeerd over zijn of haar tumor. Een gespecialiseerd verpleegkundige kan veel informatie, steun en advies geven. Sommige mensen kunnen aanvullende psychologische hulp nodig hebben (zie ook de richtlijn 'Detecteren psychosociale hulp' op www.oncoline.nl) en deze hulp kan via een multidisciplinair ondersteunend en/of palliatief

team geboden worden. Alle clinici die werken met mensen die kanker hebben moeten getraind zijn in goede communicatieve vaardigheden.

Het multidisciplinaire oncologische team

- 5 Er zijn geen vergelijkende studies bekend wat betreft de optimale samenstelling van een multidisciplinair oncologisch team bij de behandeling van plaveiselcelcarcinoom. Uitspraken berusten op de mening van deskundigen.

Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat patiënten met een hoog risico plaveiselcelcarcinoom (= TNM stadium II of hoger) bij voorkeur multidisciplinair worden behandeld. Een multidisciplinair team kan afhankelijk van de tumor/patiënt bestaan uit een dermatoloog en/of patholoog en/of een (plastisch) chirurg en/of een KNO-arts en/of een radioloog en/of een radiotherapeut en/of een oncologisch gespecialiseerd verpleegkundige en/of andere specialisten (bijvoorbeeld oogarts, uroloog of gynaecoloog). ¹ <i>D Mening van de werkgroep; National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
-----------------	---

10

Aanbevelingen

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.

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 hoog risico tumoren (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 sowieso besproken worden in een gespecialiseerd centrum.

Patiënten moeten worden voorzien van passende informatie over diagnose, prognose, zelfonderzoek, ondersteuning bij follow-up, lokale en nationale steunorganisaties. De richtlijn 'Detecteren psychosociale hulp' (beschikbaar op www.oncoline.nl) kan hierbij nuttig zijn.

Het is wenselijk een oncologisch gespecialiseerd verpleegkundige te betrekken in de zorg rondom patiënten met een plaveiselcelcarcinoom.

15

Literatuur

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. February 2006

20

XII. SAMENVATTING THERAPIEKEUZE

Hoewel er veel rapportage bekend is van lange termijn uitkomsten bij de verschillende behandelingen voor het cutane plaveiselcelcarcinoom zijn er geen grote gerandomiseerde studies waarbij de verschillende behandelingen zijn vergeleken.¹⁻⁵

25

Conclusies van studies gebaseerd op populatieniveau geven noodzakelijkerwijs niet de beste behandeling voor de individuele patiënt weer. Bij elke behandelmodaliteit is het belangrijk de factoren die de slagingskans beïnvloeden in ogenschouw te nemen. Curettage en cauteriseren, cryochirurgie en in mindere mate radiotherapie zijn technieken waarvan de uitkomst in belangrijke mate afhangt van de ervaring van de arts. Hoewel in principe hetzelfde geldt voor de chirurgische excisie en micrografische chirurgie, kan het weefsel dat hierbij wordt geëxideerd worden gebruikt voor histologisch onderzoek. Dit biedt de behandelend arts de mogelijkheid om, zo nodig, een ruimere chirurgische excisie te verrichten. Zodoende wordt chirurgische excisie (inclusief micrografische chirurgie) beschouwd als eerste keus behandeling voor plaveiselcelcarcinoom van de huid. Andere technieken kunnen in

30

ervaren handen zeer goede resultaten geven, maar de kwaliteit van de behandeling kan niet worden getoetst door een derde partij, in casu de patholoog.^{3,6-15}

Literatuur

- 5 1. Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1982;118:900-2.
2. Knox JM, Freeman RG, Duncan WC, Heaton CL. Treatment of skin cancer. *Southern Med J* 1967;60:241-6.
- 10 3. Freeman RG, Knox JM, Heaton CL. The treatment of skin cancer. A statistical study of 1341 skin tumours comparing results obtained with irradiation, surgery and curettage followed by electrodesiccation. *Cancer* 1964;17:535-8.
4. Macomber WB, Wang MKH, Sullivan JG. Cutaneous epithelioma. *Plast Reconstr Surg* 1959;24:545-62.
5. Stenbeck KD, Balanda KP, Williams MJ et al. Patterns of treated nonmelanoma skin cancer in Queensland - the region with the highest incidence rates in the world. *Med J Aust* 1990;153:511-15.
- 15 6. Barksdale SK, O'Connor N, Barnhill R. Prognostic factors for cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma. Determinants of risk of recurrence, metastasis and development of subsequent skin cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 1997;6:625-38.
7. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
- 20 8. Friedman NR. Prognostic factors for local recurrence, metastases and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:281-2.
9. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241-8.
- 25 10. Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1995;75:699-704.
11. Weisberg NK, Bertagnolli MM, Becker DS. Combined sentinel lymphadenectomy and Mohs' micrographic surgery for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:483-8.
12. Geohas J, Roholt NS, Robinson JK. Adjuvant radiotherapy after excision of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:633-6.
- 30 13. Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1002-4.
14. Tromovitch TA. Skin cancer. Treatment by curettage and desiccation. *Calif Med* 1965;103:107-8.
- 35 15. Karagas MR. Occurrence of cutaneous basal cell and squamous cell malignancies among those with a prior history of skin cancer. *J Invest Dermatol* 1994;102:10-13.

XIII. LITERATUUR

- 40 ▪ Abide JM, Nahai F, Bennett RG. The meaning of surgical margins. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:492-6.
- Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344:975-83.
- Altinyollar H, Berberoglu U, Celen O. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:72-4.
- 45 ▪ Ananthaswamy HN, Ullrich SE, Mascotto RE, Fourtanier A, Loughlin SM, et al. Inhibition of solar simulator-induced p53 mutations and protection against skin cancer development in mice by sunscreens. *J Invest Dermatol* 1999;112:763-8.
- Babington S, Veness MJ, Cakir B, Gebiski VJ, Morgan GJ. Squamous cell carcinoma of the lip: is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? *ANZ J Surg* 2003;73:621-5.
- 50 ▪ Baldursson B, Sigurgeirsson B, Lindelof B. Leg ulcers and squamous cell carcinoma. An epidemiological study and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1993;73:171-4.
- Barksdale SK, O'Connor N, Barnhill R. Prognostic factors for cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma. Determinants of risk of recurrence, metastasis and development of subsequent skin cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 1997;6:625-38.
- 55 ▪ Baskaynak G, Kreuzer KA, Schwarz M et al. Squamous cutaneous epithelial cell carcinoma in two CML patients with progressive disease under imatinib treatment. *Eur J Haematol* 2003;70:231-4.
- Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster AC, Delitt J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art.No.:CD005414.

- Bens G, Wieland U, Hofmann A et al. Detection of new human papillomavirus sequences in skin lesions of a renal transplant recipient and characterization of one complete genome related to epidermodysplasia verruciformis-associated types. *J Gen Virol* 1998;79:779-87.
- 5 ▪ Bernstein SC, Lim KK, Brodland DG, Heidelberg KA. The many faces of squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 1996;22:243-54.
- Black HS. Can diet prevent nonmelanoma skin cancer progression? *Expert Review of Anticancer Therapy* 2005;5:801-8.
- 10 ▪ Bosch RJ, Gallardo MA, Ruiz del Portal G et al. Squamous cell carcinoma secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: report of eight tumours in four patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:198-204.
- 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.
- 15 ▪ Breeze J, Andi A, Williams MD. The use of fine needle core biopsy under ultrasound guidance in the diagnosis of a parotid mass. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47:78-79.
- Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:624-7.
- Breuninger H, Gutknecht M, Dietz K, Rassner G. *Hautarzt* 1991;42:559-63.
- 20 ▪ Breuninger H, Hawlitschek E. Das Mikro staging des Plattenepithelkarzinoms der Haut und Lippen - lichtmikroskopisch erfasste Pronosenfaktoren. In: Fortschritte der Operativen und Onkologischen Dermatologie (Tilgen W, Petzoldt D, eds). Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1995:110-15.
- Breuninger H, Schaumberg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface. A highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 1997;79: 915-9.
- 25 ▪ Breuninger H. Diagnostic and therapeutic standards in interdisciplinary dermatologic oncology. German Cancer Society, 1998.
- Brodland DG, Zitelli JA. Mechanisms of metastasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:1-8.
- Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241-8.
- 30 ▪ Brown VL, Atkins CL, Ghali L et al. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005;141:985-93.
- Burge D. Etanercept and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 358-9.
- Caccialanzi M, Piccinno R, Kolessnikova L, Gneccchi L. Radiotherapy of skin carcinomas of the pinna: a study of 115 lesions in 108 patients. *Int J Dermatol* 2005;44:513-7.
- 35 ▪ Chang A, Spencer JM, Kirsner RS. Squamous cell carcinoma arising from a nonhealing wound and osteomyelitis treated with Mohs' micrographic surgery: a case study. *Ostomy Wound Manage* 1998;44:26-30.
- Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2005; 152: 518-23.
- 40 ▪ Chen T, Bertenthal D, Sahay A, Sen S, Chren MM, Chen T, et al. Predictors of skin-related quality of life after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Archives of Dermatology* 2008;143:1386-9. Erratum appears in *Arch Dermatol* 2008;144:230.
- Cheng S, Maitra A, Lea R, Brasch H, Tan ST. Parotid metastasis – an independent prognostic factor for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *J Plast Reconst Surg* 2006;59:1288-93.
- 45 ▪ Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002;28:268-73.
- Chiller K, Passaro D, McCalmont T, Vin-Christian K. Efficacy of curettage before excision in clearing surgical margins of non-melanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 2000;136:1327-32.
- 50 ▪ Chowdri NA, Darzi MA. Postburn scar carcinomas in Kashmiris. *Burns* 1996;22:477-82.
- Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld CS, Chren MM, et al. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2007;127:1351-1357.
- 55 ▪ Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 2006;116:1-15.
- Clayman GL, Lee JJ, Holsinger C, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:759-65.
- 60 ▪ Clouser MC, Roe DJ, Foote JA, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on non-melanoma skin cancer incidence in the SKICAP-AK trial. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2009;18:276-83.

- Cooper JZ, Brown MD. Special concern about squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2006;142:755-58.
- Cottel WI. Perineural invasion by squamous cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:589-600.
- 5 ▪ Dabski K, Stoll HL Jr, Milgrom H. Squamous cell carcinoma complicating late chronic discoid lupus erythematosus. *J Surg Oncol* 1986;32:233-7.
- Daimoiseaux V, Visser AP, Patiëntenvoorlichting. Van Gorcum, Assen/Maastricht, 1988.
- De Graaf YG, Kennedy C, Wolterbeek R et al. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ-transplant recipients: results of a randomized-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2006;126:569-74.
- 10 ▪ de Graaf YGL, Basdew VR, van der Zwan-Kralt N et al. The occurrence of residual or recurrent squamous cell carcinomas in organ transplant recipients after curettage and electrodesiccation. *Br J Dermatol* 2006;154:493-7.
- de Heer AR, Bouman H, Gerritsen MJ, Ingels KJ, Kaanders JH, Takes RP. [Regional metastases of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2645-9.
- 15 ▪ De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:231-8.
- de Vries E, Nijsten T, Louwman M, Coebergh JW. De feiten en cijfers achter de huidkankerepidemie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk*, in press.
- Dinehart SM, Peterson S. Evaluation of the American Joint Committee on cancer Staging System for cutaneous squamous cell carcinoma and proposal of a new staging system. *Dermatol Surg* 2005;31:1379-84.
- 20 ▪ Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. An analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:241-8.
- Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1982;118:900-2.
- 25 ▪ Eastman AL, Erdman WA, Lindberg GM et al. Sentinel lymph node biopsy identifies occult nodal metastases in patients with Marjolin's ulcer. *J Burn Care Rehabil* 2004;25:241-5.
- Ebrahimi A, Moncrieff MD, Clark JR, Shannon KF, Gao K, Milross CG, O'Brien CJ. Predicting the pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck based on location of the primary. *Head Neck* 2010 Jan 20.
- 30 ▪ Epstein E, Epstein NN, Bragg K, Linden G. Metastases from squamous cell carcinomas of the skin. *Arch Dermatol* 1968;97:245-51.
- Epstein E. Malignant sun-induced squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;9:505-6.
- 35 ▪ Eroglu A, Berberoglu U, Berberoglu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol* 1996; 61:124-30.
- Fasching MC, Meland NB, Woods JE, Wolff BG. Recurrent squamous cell carcinoma arising in pilonidal sinus tract - multiple flap reconstructions. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1989;32:153-8.
- 40 ▪ Fernandez-Vozmediano J, Armario-Hita J. Infiltrative squamous cell carcinoma on the scalp after treatment with 5% imiquimod cream. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:716-7.
- Fischer MJ, Visser AP, Voerman AE, Garssen B, van Andel G, Bensing J. De medische zorg voor mannen met prostaatkanker in het ziekenhuis. *Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen* 2006;84.
- Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1995;75:699-704.
- 45 ▪ Florez A, Feal C, de la Torre C, Cruces M. Invasive squamous cell carcinoma treated with imiquimod 5% cream. *Acta Derm Venereol* 2004;84:227-8.
- Fogarty GB, Bayne M, Bedford P et al. Three cases of activation of cutaneous squamous cell carcinoma during treatment with prolonged administration of rituximab. *Clin Oncol (Royal College of Radiologists)* 2006;18:155-6.
- 50 ▪ Foote JA, Harris RB, Giuliano AR et al. Predictors for cutaneous basal- and squamous cell carcinoma among actinically damaged adults. *Journal of Cancer* 2001;95:7-11.
- Freeman RG, Knox JM, Heaton CL. The treatment of skin cancer. A statistical study of 1341 skin tumours comparing results obtained with irradiation, surgery and curettage followed by electrodesiccation. *Cancer* 1964;17:535-8.
- 55 ▪ Friedman NR. Prognostic factors for local recurrence, metastases and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:281-2.
- Frierson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol* 1986; 17:346-54.
- 60 ▪ Geohas J, Roholt NS, Robinson JK. Adjuvant radiotherapy after excision of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:633-6.

- Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989;262:2097-100.
- Glover MT, Niranjan N, Kwan JT, Leigh IM. Non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients: the extent of the problem and a strategy for management. *Br J Plast Surg* 1994;47:86-9.
- 5 ▪ Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1984;148:542-7.
- Gray DT, Suman VJ, Su WP et al. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol* 1997;133:735-40.
- 10 ▪ Green A, Williams G, Neale R et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:723-9.
- Griffiths RW, Feeley K, Suvarna SK. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. *Br J Plast Surg* 2002;55:287-92.
- 15 ▪ Grunfeld EA. What influences university students' intentions to practice safe sun exposure behaviors? *J Adolesc Health* 2004;35:486-92.
- Haes, J.C.J.M. de, Gualtherie van Weezel, L.M., Sanderman, R., Wiel, H.B.M. van de. *Psychologische patiëntenzorg in de oncologie. Handboek voor professionals.* Van Gorcum, Assen, 2001.
- Harlow D, Poyner T, Finlay AY, Dykes PJ. Impaired quality of life of adults with skin disease in primary care. *Br J Dermatol* 2000;143:979-82.
- 20 ▪ Hartevelt MM, Bouwes Bavinck JN, Kootte AMM, et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990;49:506-9.
- Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM, et al. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005;141:456-64.
- 25 ▪ Harwood CA, McGregor JM, Proby CM, Breuer J. Human papillomavirus and the development of non-melanoma skin cancer. *J Clin Pathol* 1999;52:249-53.
- Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM et al. Human papillomavirus infection and nonmelanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 2000;61:289-97.
- Hemminki K, Dong C. Subsequent cancers after in-situ and invasive squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 2000;136:647-51.
- 30 ▪ Hengge UR, Schaller J. Successful treatment of invasive squamous cell carcinoma using topical imiquimod. *Arch Dermatol* 2004;140:404-6.
- Hinerman RW, Indelicato DJ, Amdur RJ et al. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to parotid-area lymph nodes. *Laryngoscope* 2008;118:1989-96.
- 35 ▪ Holme SA, Malinovsky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. *Br J Dermatol* 2000;143:1224-9.
- Holterhues C, de Vries E, Louwman M, Koljenovic S, Nijsten T. The incidence and trends of common and uncommon skin cancers in The Netherlands 1989-2005. *J Invest dermatol*, in press.
- Holzschuh J, Breuninger H. A histological technique for processing excised skin tumors for continuous tumor margin control. *Pathologie* 1996;17:127-9
- 40 ▪ Hong J, Koo B, Koo J. The psychosocial and occupational impact of chronic skin disease. *Dermatol Ther* 2008;21:54-9.
- Immerman SC, Scanlon EF, Christ M, Knox KL. Recurrent squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1983;51:1537-40.
- 45 ▪ International Agency for research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007;120:1116-22.
- Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg* 2009;35:574-85.
- 50 ▪ Jensen V, Prasad AR, Smith A, Raju M, Wendel CS, Schmelz M, et al. Prognostic criteria for squamous cell cancer of the skin. *J Surg Res* 2009;1-8.
- Jol JAD, Velthuysen van MLF, Hilgers FJM et al. Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *EJSO* 2003;29:81-6.
- 55 ▪ Karagas MR, Stannard VA, Mott LA et al. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:224-6.
- Karagas MR. Occurrence of cutaneous basal cell and squamous cell malignancies among those with a prior history of skin cancer. *J Invest Dermatol* 1994;102:10-13.

- Keefe M, Wakeel RA, Dick DC. Death from metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in autosomal recessive dystrophic epidermolysis bullosa despite permanent inpatient care. *Dermatologica* 1988;177:180-4.
- 5 ▪ Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferon α -2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. *Dermatol Surg* 2004;30:116-20.
- Kligman LH, Akin FJ, Kligman AM. Sunscreen prevents ultraviolet photocarcinogenesis. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:30-5.
- 10 ▪ Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography-guided fineneedle aspiration for the assessment of cervical metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1091-6.
- Knox JM, Freeman RG, Duncan WC, Heaton CL. Treatment of skin cancer. *Southern Med J* 1967; 60: 241-6.
- Koster ME, Bergsma J. Problems and coping behaviour of facial cancer patients. *Soc Sci Med* 1990;30:569-78.
- 15 ▪ Kraus DH, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:582-7.
- Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1002-4.
- Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30 year experience and cure rates. *Dermatol Surg* 2004;30:297-300.
- 20 ▪ Kwa RE, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:1-26.
- Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, Goodacre T, Bath-Hextall FJ, Tweed JA. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007869.
- 25 ▪ Lawrence CM, Dahl MGC, Dickinson AJ, Turner RJ. Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma: practical considerations. *Br J Dermatol* 2001;144:186.
- Lear W, Akeroyd JE, Mittmann N, Murray C. Measurement of utility in nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Med Surg* 2008;12:102-6.
- 30 ▪ Leary MR, Jones JL. The social psychology of tanning and sunscreen use: Self-presentational motives as a predictor of health risk. *Journal of Applied Social Psychology* 1993;23:1390-1406.
- Lebowitz M, Blum R, Berkowitz et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy for up to 5 years. *Arch Dermatol* 2005;141:861-4.
- 35 ▪ Lee CT, CA Smit, JM Hall, WB Walters, JS Biermann, Bladder cancer facts: accuracy of information on the Internet. *Journal of Urology* 2003;170:1756-60.
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:253-6.
- Liddington M, Richardson AJ, Higgins RM, Endre ZH, Venning VA, Murie JA, Morris PJ. Skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg* 1989;76:1002-5.
- 40 ▪ Liedekerken P. C.et al., Effectiveness of health education, Van Gorcum. Assen, 1990.
- Lima Vazquez V de, Sachetto T, Martins Perpetuo N, Lopes Carvalho A. Prognostic factors for lymph node metastasis from advanced squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and extremities. *World J Surg Oncol* 2008; 6:73.
- 45 ▪ Lindelof B, Jarnvik J, Ternesten-Bratel A et al. Mortality and Clinicopathological features of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: A Study of the Swedish Cohort. *Acta Derm Venereol* 2006;86:219-22.
- Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, et al. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000;143:513-19.
- 50 ▪ Lister RK, Black MM, Calonje E, Burnand KG. Squamous cell carcinoma arising in chronic lymphoedema. *Br J Dermatol* 1997;136:384-7.
- Locke J, Karimpour S, Young G. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;51:748-55.
- 55 ▪ Lund HZ. Metastasis from sun-induced squamous cell carcinoma of the skin: an uncommon event. *J Dermatol Surg Oncol* 1984;10:169-70.
- Macomber WB, Wang MKH, Sullivan JG. Cutaneous epithelioma. *Plast Reconstr Surg* 1959;24:545-62.
- Maloney ME. Arsenic in dermatology. *Dermatol Surg* 1996;22:301-4.
- Marciel I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042-5.
- 60 ▪ Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma in the skin: a prospective study. *Lancet* 1988;9:795-7.

- Marks R. Squamous cell carcinoma. *Lancet* 1996;347:735-8.
- Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of non-melanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2004;30:264-71.
- 5 ▪ Martin-Garcia RF. Imiquimod: an effective alternative for the treatment of invasive cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2005;31:371-4.
- Mehrany K, Weenig RH, Lee KK et al. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphatic leukaemia. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1067-71.
- Mohs FE, Snow SN. Microscopically controlled surgical treatment for squamous cell carcinoma of the lower lip. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:37-41.
- 10 ▪ Mohs FE. Chemosurgical treatment of cancer of the ear: a microscopically controlled method of excision. *Surgery* 1947;21:605-22.
- Mohs FE. Chemosurgical treatment of cancer of the lip. *Arch Surg* 1944;48:478-88.
- Moloney FJ, Comber H, O’Lorcain P et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154:498-504.
- 15 ▪ Moloney FJ, Kelly PO, Kay EW et al. Maintenance versus reduction of immunosuppression in renal transplant recipients with aggressive squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2004;30:674-8.
- Moore BA, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005;115:1561-7.
- Morse LG, Kendrick C, Hooper D et al. Treatment of squamous cell carcinoma with intralesional 5-fluorouracil. *Dermatol Surg* 2003;29:1150-3.
- 20 ▪ 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 *BJD* 2002;146:18-25.
- Moy R, Eliezri YD. Significance of human papillomavirus-induced squamous cell carcinoma to dermatologists. *Arch Dermatol* 1994;130:235-8.
- 25 ▪ Moyal D. Immunosuppression induced by chronic ultraviolet radiation in humans and its prevention by sunscreens. *Eur J Dermatol* 1998;8:209-211.
- Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol* 2006;13:902-9.
- 30 ▪ National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. February 2006
- Naylor MF, Boyd et al. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol* 1995;131:170-5.
- 35 ▪ Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;121:252-8.
- Nijsten TEC, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA; a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:644-50.
- North JH, Spellman JE, Driscoll D, Velez A, Kraybill WG, Petrelli NJ. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremity: analysis of prognostic factors. *J Surg Oncol* 1997;64:212-7.
- 40 ▪ Nouri K, Rivas P, Pedroso F et al. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Dermatol* 2004;140:1284.
- Oddone N, Morgan GJ, Palme CE, Perera L, Shannon J, Wong E, et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2009;115:1883-91.
- 45 ▪ Ong CS, Keogh AM, Kossard S et al. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:27-34.
- Oster-Schmidt C. Two cases of squamous cell carcinoma treated with topical imiquimod 5%. *J EADV* 2004;18:93-5.
- 50 ▪ Ozcelik D, Tatlidede S, Hacikerim S et al. The use of sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the foot: a case report. *J Foot Ankle Surg* 2004;43:60-3.
- Perez-Naranjo L, Herrera-Saval A, Garcia-Bravo B et al. Sentinel lymph node biopsy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2005;141:110-1.
- Peris K, Micantonio T, Concetta Fagnoli M et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen’s disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:324-7.
- 55 ▪ Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2007;156:320-8.
- Petter G, Haustein UF. Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000;26:521-30.
- 60 ▪ Petter G, Haustein UF. Squamous cell carcinoma of the skin – histopathological features and their significance for clinical outcome. *J Eur Acad Derm Venereol* 1998;11:37-44.

- Quaedvlieg PJ, Creyten DH, Epping GG, Peutz-Kootstra CJ, Nieman FH, Thissen MR, Krekels GA. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopathology* 2006;49:256-64.
- 5 ▪ Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:288-94.
- Reschly MJ, Messina JL, Zaulyanov LL et al. Utility of sentinel lymphadenectomy in the management of patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003;29:135-40.
- Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Smith TL, Burzynski M, Nattinger AB. Skin cancer and quality of life: assessment with the Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Surg* 2004;30:525-9.
- 10 ▪ Robinson JK, Altman JS, Rademaker AW, Robinson JK, Altman JS, Rademaker AW. Socioeconomic status and attitudes of 51 patients with giant basal and squamous cell carcinoma and paired controls. *Arch Dermatol* 1995;131:428-431.
- Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg* 2006;32:1309-21.
- 15 ▪ Rossi R, Puccioni M, Mavilia L et al. Squamous cell carcinoma of the eyelid treated with photodynamic therapy. *J Chemotherapy* 2004;16:306-9.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
- Sahn RE, Lang PG. Sentinel lymph node biopsy for high-risk nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg* 2007;33:786-92; discussion 792-3.
- 20 ▪ Schulte K-W, Lippold A, Auras C et al. Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:993-1001.
- Smith KJ, Skelton H. Etanercept and squamous cell carcinoma. Reply. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:359.
- 25 ▪ Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor α receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:953-6.
- Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th Edition. Wiley-Blackwell USA, New York. 2009.
- 30 ▪ Stenbeck KD, Balanda KP, Williams MJ et al. Patterns of treated nonmelanoma skin cancer in Queensland - the region with the highest incidence rates in the world. *Med J Aust* 1990;153:511-15.
- Sumi M, Ohki M, Nakamura T. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1019-24.
- 35 ▪ Tavin E, Persky M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Laryngoscope* 1996;106:156-8.
- Telfer NR. Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma: practical considerations. *Br J Dermatol* 2000;142:631-3.
- 40 ▪ Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratosis by regular sunscreen use. *New Engl J Med* 1993;329:1147-51.
- Torukiri I., van der Pols JC, Hughes MC, Marks GC, Green AC. Dietary fat intake and risk of skin cancer: A prospective study in Australian adults. *International Journal of Cancer* 2009;125:1678-1684.
- Tromovitch TA. Skin cancer. Treatment by curettage and desiccation. *Calif Med* 1965;103:107-8.
- 45 ▪ Tsao MN, Tsang RW, Liu F-F et al. Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin: the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002;52:973-9.
- Turner RJ, Leonard N, Malcolm AJ, Lawrence CM, Dahl MGC. A retrospective study of outcome of Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma using formalin fixed sections. *Br J Dermatol* 2000;142:752-7.
- 50 ▪ Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, et al. Skin cancer in organ transplant recipients – where do we stand today? *Am J Transplant* 2008;8:2192-8.
- van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N et al. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2546-8.
- 55 ▪ Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 2006;106:2389-96.
- Veness MJ, Quinn DI, Ong CS et al. Aggressive cutaneous malignancies following cardiothoracic transplantation: the Australian experience. *Cancer* 1999;85:1758-64.
- Veness MJ. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol*. 2006;47:28-33.

- Veness MJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Biomed Biotechnol.* 2007;3:80572.
- Visser et al. *Satisfactie van kankerpatiënten.* Stichting Maia, Rotterdam, 2000.
- Visser, A.P. W. F. M. de Haes, Angst en gezondheidsvoorlichting. VU Uitgeverij, Amsterdam, 1987.
- 5 ▪ Wagner JD, Evdokimow DZ, Weisberger E et al. Sentinel node biopsy for high-risk nonmelanoma cutaneous malignancy. *Arch Dermatol* 2004;140:75-9.
- Weimar VM, Ceilley RI, Goeken JA. Aggressive biologic behaviour of basal and squamous cell cancers in patients with chronic lymphocytic leukaemia or chronic lymphocytic lymphoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1979;5:609-14.
- 10 ▪ Weinstock MA. The epidemic of squamous cell carcinoma. *JAMA* 1989;262:2138-40.
- Weisberg NK, Bertagnolli MM, Becker DS. Combined sentinel lymphadenectomy and Mohs micrographic surgery for high risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:483-8.
- 15 ▪ Willey A, Mehta S, Lee PK. Reduction in the Incidence of Squamous Cell Carcinoma in Solid Organ Transplant Recipients Treated with Cyclic Photodynamic Therapy. *Dermatol Surg* 2010;36(5):652-8.
- Winterbottom A, Harcourt D. Patients' experience of the diagnosis and treatment of skin cancer. *J Adv Nurs* 2004;48:226-33.

20

25

30

35

40

45

50

Bijlage 1:

Zoekactie Medline tot juli 2009 naar patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de huid.

- 1 ((epidermoid or squamous or planocellular) adj3 (carcinom* or cancer* or neoplas* or
tumo?r?)).tw. (54703)
- 5 2 Carcinoma, Squamous Cell/ (82630)
3 (dutch or english or french or german).la. (15301521)
4 1 or 2 (96736)
5 4 and 3 (83858)
6 exp genital neoplasms, female/ or exp genital neoplasms, male/ or penile neoplasms/
10 (233096)
7 exp Keratosis, Actinic/ (55)
8 Anus Neoplasms/ (3667)
9 (anal* or genital or bowen or actinic keratosis).tw. (2608757)
10 or/6-9 (2792664)
15 11 5 not 10 (61559)
12 ((epidermoid or squamous or planocellular) adj3 (carcinom* or cancer* or neoplas* or
tumo?r?)).ti. (22275)
13 *Carcinoma, Squamous Cell/ (58881)
12 (5 and (12 or 13)) not 10 (37772)
- 20

Bijlage 2

Kader I. Factoren waarvan wordt aangenomen dat zij van invloed zijn op het risico op metastasering van plaveiselcelcarcinomen.

- A. Locatie van de tumor; op bepaalde plaatsen treden eerder metastasen op dan op andere. De meeste kans op metastasering hebben in toenemende frequentie:
1. tumoren op de aan zonlicht blootgestelde plaatsen;
 2. plaveiselcelcarcinomen van de lippen;
 3. plaveiselcelcarcinomen van het oren;
 4. plaveiselcelcarcinomen op niet aan de zon blootgestelde plaatsen (bijvoorbeeld perineum, sacrum, voetzool);
 5. plaveiselcelcarcinoom ontstaan uit een gebied dat is blootgesteld aan ioniserende straling of arsenicum, uit chronische wonden, littekens, brandwonden, zweren of fistels of uit pre-existente aandoeningen zoals de ziekte van Bowen (intra-epidermale plaveiselcelcarcinomen).
- B. Grootte: tumoren met een grote diameter dan 2 cm hebben een grotere recidiefkans en een grotere kans op uitzaaiing dan kleinere tumoren;
- C. Diepte en mate van invasie: tumoren die dieper groeien dan 4 mm (exclusief stratum corneum) of zich uitbreiden in de subcutis (Clark niveau V) zullen eerder recidiveren en uitzaaien dan dunnere tumoren. Tumoren met een dikte < 2 mm metastaseren zelden. Recidieven en metastasen zijn onwaarschijnlijker bij tumoren die beperkt zijn tot de bovenste helft van de dermis en die minder dan 4 mm dik zijn;
- D. Histopathologische differentiatie en subtype: slecht gedifferentieerde tumoren hebben een slechtere prognose, met meer dan een verdubbeling van het recidiefpercentage en een verdrievoudiging van het metastaseringspercentage ten opzichte van de goed gedifferentieerde tumoren. Acantholytische, spoelvormige en desmoplastische subtypes hebben een slechtere prognose, waar het verruceuze type een betere prognose heeft. Tumoren met perineurale, lymfatische of angio-invasieve groei hebben een grotere kans op recidivering en metastasering;
- E. Immunosuppressie; tumoren die ontstaan bij patiënten die immuungecompromiteerd zijn hebben een slechtere prognose. De cellulaire immuunrespons van de patiënt kan belangrijk zijn bij het bepalen van de lokale invasieve groei en de reactie op metastasering;
- F. Eerdere behandeling: het risico van een lokaal recidief wordt in belangrijke mate bepaald door de keuze van behandeling; een recidief is op zich zelf ook weer een risicofactor voor metastasering.

Samenvatting literatuur

Brantsch et al. publiceerden in 2008 de resultaten van een goed uitgevoerd prospectief observationeel cohortonderzoek.¹ Tussen 1990 en 2001 werden hiertoe 653 blanke patiënten met een eerste
5 plaveiselcelcarcinoom geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspersonen was 72 jaar. De mediane en gemiddelde follow-up bedroeg 43 maanden (range 1-165 maanden). De lost-to-follow-up bedroeg 38 patiënten. Recidivering en metastasering, evenals kenmerken van de oorspronkelijke tumor werden in kaart gebracht. Hierbij werd gekeken naar de lokalisatie van de tumor, de
10 tumorgrootte, de tumordiepte, differentiatiegraad en de aanwezigheid van desmoplasie. Ook werd gekeken naar immunosuppressie van de patiënten. In totaal werden bij 26 patiënten metastasen gevonden en overleden 9 patiënten ten gevolge van gemetastaseerde ziekte. In een multivariaat model werd gevonden dat de dikte van de tumor positief gecorreleerd was met het risico op metastasering (HR 4,79; 95% BI: 2,22-10,36). Hierbij werd onderscheid gemaakt in tumoren $\leq 2,0$ mm, tumoren van 2,1-6,0 mm en tumoren $> 6,0$ mm. Ook werd een positief verband gevonden tussen de diameter van de
15 tumor en het risico op metastasering (HR 2,22; 95% BI: 1,18-4,15). Hierbij werden groepen tumoren onderscheiden van ≤ 20 mm, van 21-50 mm en van > 50 mm in diameter. Tumoren gelokaliseerd op het oor bleken een groter risico op metastasering te hebben dan elders gelokaliseerde tumoren (HR 3,61; 95% BI: 1,51-8,67). Immuungecompromitteerde patiënten hadden een groter risico op metastasering van het plaveiselcelcarcinoom dan patiënten bij wie geen immuundysfunctie was vastgesteld (HR 4,32; 95% BI: 1,62-11,52). In het multivariate model werd geen bewijs gevonden voor risicoverschillen qua metastasering op basis van differentiatie van de tumor, desmoplastische groei, multipole plaveiselcelcarcinomen en tumoren gelokaliseerd op de lip.
20 In 1997 verscheen het artikel van Breuninger et al. waarin zij de resultaten van hun prospectieve cohortonderzoek beschrijven.² In totaal werden hierbij 509 patiënten (met in totaal 594 plaveiselcelcarcinomen) gedurende een periode van 4 tot 10 jaar (mediaan 5,3 jaar) prospectief gevolgd. Met name werd hierbij gekeken naar desmoplastische groeiwijze van de tumoren en het eventuele verband met uitgebreide ziekte. Gevonden werd dat tumoren met een desmoplastisch
25 groeitype wat meer voorkwamen op het oor (20% vs 10% voor 'normale' tumoren). Recidivering en metastasering kwam meer voor bij tumoren van het desmoplastisch subtype dan bij 'normale' tumoren. Recidivering gebeurde in 27% vs 3% en metastasering in 23% vs 4% ($p = 0,001$). Ook werd een positief verband gevonden tussen metastasering en desmoplastisch subtype wanneer werd gekeken naar tumordikte. Echter, omdat geen multivariate analyse is gedaan (de auteurs geven aan dat dit vanwege kleine aantallen achterwege is gelaten), is het echter niet mogelijk om te concluderen of hier sprake is van onafhankelijke risicofactoren. Op basis van de ruwe gepresenteerde data lijkt er sprake te
30 zijn van confounding, waarvoor in de analyse niet is gecorrigeerd.

Cherpelis et al. beschreven in 2002 hun bevindingen naar aanleiding van een retrospectief transversaal onderzoek waarbij zij data van 200 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom dat met behulp van Mohs' micrografische chirurgie was verwijderd analyseerden.³ In het onderzoek worden geen patiënt- of tumorkenmerken genoemd, en ook de follow-up van sommige patiënten is relatief kort om het ontstaan van metastasen in kaart te kunnen brengen (minimaal 6 maanden, tot maximaal 10 jaar). De onderzoekers vinden meer metastasen bij tumoren met een grotere omvang (> 2 cm; $p < 0,004$) en bij tumoren met een diepere oorspronkelijke ingroei (Clark level V; $p < 0,001$). Ook vinden zij meer metastasen bij tumoren die slecht gedifferentieerd waren ($p < 0,01$), tumoren in eerder bestraald gebied ($p < 0,01$), bij perineurale invasie ($p < 0,001$), bij tumornesten en/of infiltratieve groei ($p < 0,001$) en bij acantholytische tumoren ($p < 0,006$). Ook kwamen in dit onderzoek metastasen meer voor bij gerecidiveerde tumoren ($p < 0,005$). Vanwege het ontbreken van informatie over de patiënten en de oorspronkelijke tumoren (bijvoorbeeld verdeling van de kenmerken over de populatie) kan aan de resultaten van dit onderzoek maar beperkt waarde worden gehecht.
45

Clayman et al. onderzochten het risico op overlijden van patiënten met plaveiselcelcarcinoom bij 210 patiënten.⁵ Het artikel beschrijft de patiëntkenmerken uitstekend, zodat een goed beeld van de populatie verkregen kan worden. Het gaat om overwegend blanke patiënten (98%) met een mediane leeftijd van 68 jaar (34-94 jaar), van wie 87% een plaveiselcelcarcinoom had, gelokaliseerd op het hoofd of in de nek. Hierbij werden zowel patiënten met primaire als met gerecidiveerde tumoren geïncludeerd. Er werd gekeken naar risicofactoren voor ziektespecifiek overlijden, id est mortaliteit
50

ten gevolge van het plaveiselcelcarcinoom. De mediane follow-up bedroeg 22 maanden (2-72), hetgeen feitelijk te kort is om de totale mortaliteit ten gevolge van de ziekte te kunnen beschrijven. Dat maakt de resultaten van dit onderzoek mogelijk minder betrouwbaar. De ziektespecifieke overleving is kleiner bij gerecidiveerde tumoren dan bij primaire tumoren (79% vs 88%; $p = 0,05$), bij invasie in subcutaan weefsel (73% vs 88%; $p = 0,009$), bij perineurale invasie (64% vs 91%; $p = 0,002$), bij grote tumoren > 4 cm (67% vs 93%; $p = 0,003$) en bij invasie > 7 mm (78% vs 85%; $p = 0,05$). Vanwege de korte follow-up van de studie in relatie tot het onderwerp (mortaliteit) moeten de resultaten van dit onderzoek met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Omdat de follow-up variabel is, namelijk 2 tot 72 maanden, is geen uitval gerapporteerd. Het optreden van selectieve lost-to-follow-up is echter waarschijnlijk.

Dinehart en Pollack beschreven de follow-up van 365 plaveiselcelcarcinomen, waarbij bij 27 patiënten metastasering van de primaire tumor optrad.⁶ Het betreft een prospectief observationeel cohortonderzoek met een relatief korte follow-up (gemiddeld 1,7 jaar, range: 2 maanden – 7,8 jaar). Aangezien metastasering ook na een aantal jaren nog kan optreden lijkt de gemiddelde (en een waarschijnlijk nog lagere mediaan) follow-up wat aan de lage kant om valide conclusies te kunnen trekken. In het artikel worden bovendien weinig vergelijkingen (bijv. qua locatie van de tumor) gepubliceerd, de auteurs vermelden erbij dat dit komt door de kleine aantallen. Laatste punt van kritiek ten aanzien van dit artikel, is dat de auteurs een alfa van 1% hebben gebruikt. Dat is ongebruikelijk, doorgaans wordt 5% gehanteerd voor het onderscheid op statistische significantie. De p-waarden zijn niet gepubliceerd, er is alleen aangegeven of de p-waarde kleiner of groter dan 0,01 is. Dit maakt de inconclusieve bevindingen moeilijk interpreteerbaar, omdat mogelijk toch interessante bevindingen nu niet vindbaar zijn. De auteurs concluderen dat grotere tumoren en tumoren met een diepere invasie vaker metastaseren dan kleinere tumoren en tumoren met een minder diepe invasie (beide conclusies $p < 0,01$).

Het artikel van Eroglu et al. verscheen in 1996.⁷ Hierin beschrijven zij de follow-up van 1039 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom. De gemiddelde leeftijd van de patiënten is 61 jaar en 64% is man. De oorspronkelijke populatie bedraagt 1283 patiënten; 154 patiënten zijn niet meegenomen vanwege onvoldoende follow-up (tenminste 6 maanden) en 90 patiënten zijn niet meegenomen in de analyse vanwege gebrek aan adequate data over tumorgrootte. Deze bevindingen maken selectieve uitval waarschijnlijk, zodat waakzaamheid ten aanzien van de interpretatie van de gevonden resultaten raadzaam is. De mediane follow-up bedraagt 28 maanden (6 – 149 maanden), waarbij gekeken is naar locoregionale recidivering van de primaire tumor. In de studie wordt gevonden dat locoregionale terugkeer van de ziekte meer voorkomt bij grotere tumoren ($p < 0,0001$), bij tumoren met positieve klieren ($p = 0,0015$), bij slechter gedifferentieerde tumoren ($p = 0,031$) en bij een plaveiselcelcarcinoom in littekenweefsel ($p = 0,0002$). Ook jongere patiënten (< 40 jaar bij diagnose) hebben een grotere kans op locoregionale recidivering van het plaveiselcelcarcinoom ($p = 0,0236$). In het artikel wordt voorts een relatie gevonden tussen de behandeling en recidivering (bij combinatie van chirurgie en chemotherapie bijvoorbeeld veel meer recidivering dan bij chirurgie alleen). Het is echter waarschijnlijk dat confounding en interactie hier een rol spelen. Het lijkt waarschijnlijk dat patiënten met een initiële slechtere prognose agressiever behandeld worden. Overigens is een relatie tussen jonge leeftijd en slechtere initiële eigenschappen van de primaire tumor ook waarschijnlijk. In het artikel van Griffiths et al. werden de resultaten van 5 jaar follow-up beschreven van 171 opeenvolgende patiënten met een plaveiselcelcarcinoom.⁸ Ook dit onderzoek is een prospectief observationeel cohortonderzoek. Er zijn 14 uitvallers uit de oorspronkelijke populatie (5 vanwege gebrek aan histopathologische data en 9 omdat deze patiënten geen bevestigd plaveiselcelcarcinoom) bleken te hebben. Na 5 jaar follow-up waren 64 patiënten overleden aan andere oorzaken dan het plaveiselcelcarcinoom (dit betroffen over het algemeen wat oudere patiënten), er waren 8 patiënten overleden ten gevolge van het plaveiselcelcarcinoom en er waren 85 patiënten ziektevrij. Deze laatste twee groepen zijn in het onderzoek met elkaar vergeleken. Het is opmerkelijk dat er geen patiënten waren met locoregionale recidivering. Vanwege het beperkte aantal patiënten in één groep ($n = 8$) is het trekken van valide conclusies bijna onmogelijk. Toch concluderen de auteurs dat de patiënten die ten gevolge van hun ziekte zijn overleden grotere tumoren in diameter hadden ($p = 0,02$) en dat hun tumoren dikker waren ($p = 0,0057$).

In 2009 verscheen het artikel van Jensen et al, waarin zij de resultaten beschrijven van een retrospectief patiënt-controle onderzoek.⁹ Uit een populatie van 165 opeenvolgende patiënten met een

plaveiselcelcarcinoom hebben zij 38 patiënten geïdentificeerd met een slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom. Bij deze 38 patiënten hebben zij in dezelfde populatie controles gezocht, die werden gematched op leeftijd, geslacht en tumorlocatie. Bij in totaal 30 patiënten, allen mannen, werden geschikte controles gevonden; in de verdere analyse zijn derhalve 30 patiënten met 30
5 controles vergeleken. Er kan hierbij sprake zijn van selectieve uitval, bijvoorbeeld vanwege het ontbreken van een geschikte controle voor wat betreft tumorlocatie. De follow-up bedroeg gemiddeld 25 maanden. In het onderzoek werd gekeken naar recidivering van de primaire tumor, nieuwe ontstane tumoren, metastasering van de primaire tumor en overlijden. Bij de patiënten met slecht
10 gedifferentieerde tumoren werd 40% recidivering gevonden, in vergelijking met 10% in de groep met goed gedifferentieerde tumoren ($p = 0,003$). Metastasering werd gevonden in 17% van de patiënten met een slecht gedifferentieerde tumor, in vergelijking met 0% in de controlegroep ($p = 0,05$). In het onderzoek wordt verder ook nog het verband tussen verschillende tumoreigenschappen (bijvoorbeeld grootte en lokalisatie) en de differentiatiegraad onderzocht; dat is echter voor deze uitgangsvraag niet relevant.

15 De Lima Vazquez et al. onderzochten de prognose van uitgebreide plaveiselcelcarcinomen van de romp en extremiteiten bij 57 patiënten.¹¹ Hiertoe maakten zij een retrospectieve analyse van 57 patiënten met T3-T4 tumoren met betrekking tot metastasering en mortaliteit. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 62 jaar (30-91), van de 57 patiënten waren er 34 man, 48 Kaukasisch en 48 afkomstig uit stedelijk gebied. Bij presentatie van de primaire tumor hadden 11 patiënten reeds
20 uitgebreide ziekte in de lymfklieren. De follow-up van het onderzoek is niet bekend; in het artikel worden 5-jaars overlevingscijfers gepresenteerd en zijn grafieken opgenomen met een looptijd tot 120 maanden. Dit zegt echter niets over de follow-up van alle patiënten, voor sommige patiënten kan deze erg kort zijn. Het aantal patiënten in deze studie is laag. De auteurs concluderen dat er meer metastasering optreedt bij patiënten met tumoren in tevoren 'beschadigd' gebied (verbranding, littekens, e.d.) dan bij patiënten die zich presenteerden met tumoren in tevoren onbeschadigd gebied
25 (16% vs 11%; $p = 0,047$). De vijfjaarsoverleving van patiënten met T4-tumoren is lager dan die van patiënten met T3-tumoren (24% vs 49%; $p = 0,018$). Verder zijn in dit onderzoek geen statistisch significante resultaten gevonden.

30 Mullen et al. onderzochten de prognose van 136 patiënten met plaveiselcelcarcinoom op de romp of extremiteiten.¹³ De onderzoekspopulatie was gemiddeld 67 jaar (34-93), 75% was man en 93% van het Kaukasisch ras. De mediane follow-up bedroeg 2,4 jaar. De range van de follow-up staat niet beschreven in het artikel, hetgeen interpretatie van de validiteit en betrouwbaarheid van de resultaten moeilijk maakt, met name omdat gekeken is naar overlevingscijfers. Bij een korte follow-up is de
35 betrouwbaarheid van oncologische overlevingscijfers niet erg groot (in relatie tot de relevantie van het onderwerp). De ziektevrije overleving van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom bleek lager bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom op littekenweefsel ($p = 0,008$), bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in ulceratief weefsel ($p = 0,05$), bij patiënten met tumoren groter dan 2 centimeter ($p = 0,006$). Ook was de ziektevrije overleving lager bij tumoren met uitbreiding in de lymfklieren ($p < 0,0001$) en bij slecht gedifferentieerde tumoren ($p = 0,016$).

40 In 1997 verscheen de publicatie van North et al., waarin zij verslag deden van de resultaten van een retrospectief cohortonderzoek onder 40 patiënten.¹⁴ De mediane leeftijd van de patiënten was 61 jaar (28-87 jaar) en 68% was man. Deze patiënten hadden locoregionaal uitgebreide ziekte en 17 patiënten had bij presentatie reeds metastasering. De mediane follow-up in het onderzoek bedroeg 24 maanden (3-144 maanden). De onderzoekers bestudeerden de (ziektespecifieke) mortaliteit en de ziektevrije
45 periode. Hierbij werd geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder metastasering bij presentatie. Hierdoor kunnen er geen conclusies worden getrokken over de risicofactoren voor metastasering. Wel zijn de overlevingscijfers relevant. De mortaliteit is hoger bij verder gevorderde ziekte: de 5-jaarsoverleving bij stadium III was 48% en die bij stadium IV slechts 18% ($p = 0,04$) (zie ook hoofdstuk Classificatie). Ook de grootte van de tumor bleek een statistisch significante
50 risicofactor voor overlijden; de 5-jaarsoverleving bij patiënten met tumoren tot 2 centimeter was 78%, van 2-5 centimeter was dit 39%, van 5-10 centimeter was dit 60% en bij tumoren groter dan 10 centimeter was er geen 5-jaarsoverleving meer. De overlevingscijfers waren lager bij patiënten bij wie tumor in het resectievlak was aangetroffen ($p = 0,005$). Het onderzoek heeft een betrekkelijk korte mediane follow-up in relatie tot de uitkomstmaat overlijden en in het onderzoek zijn maar weinig
55 patiënten opgenomen.

In 1998 verscheen het artikel van Petter en Haustein, waarin zij de prognose beschreven van 184 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom.¹⁶ Uit het artikel wordt niet helemaal duidelijk wat het onderzoeksdesign is. Het lijkt een prospectief observationeel cohortonderzoek met een gemiddelde follow-up van drie jaar; het zou echter in principe ook retrospectief van opzet kunnen zijn. Dat zou ook kunnen verklaren waarom er geen uitval is vermeld. De beschrijving van de patiënten is summier. Na een gemiddelde follow-up van drie jaar (spreiding niet bekend) is 9% locoregionale uitbreiding en/of metastasering opgetreden, en 5% metastasering alleen. Er was meer locoregionale uitbreiding en metastasering bij tumoren met desmoplastische eigenschappen ($p = 0,0001$), bij dikkere tumoren ($p = 0,012$), bij meer invasieve groei ($> \text{Clark level V}$; $p = 0,033$), bij ulceratieve groei ($p = 0,013$), bij meer polymorfisme ($p = 0,028$), bij hoge mitotische activiteit ($p = 0,006$) en bij tumordiameter $> 2 \text{ cm}$ ($p = 0,00001$). De gevonden p -waarden in dit onderzoek zijn uiterst laag gezien de omvang van de onderzoekspopulatie en in het bijzonder de omvang van de subpopulatie met locoregionale uitbreiding en/of gemetastaseerde ziekte. Er lijkt derhalve sprake van selectieve publicatie van resultaten.

In 2006 verscheen de publicatie van Quaedvlieg et al., waarin zij de resultaten publiceren van een retrospectief patiënt-controle onderzoek.¹⁷ Uit de PALGA-registratie van 915 plaveiselcarcinomen bij 580 patiënten selecteerden zij alle patiënten bij wie metastasering was opgetreden (gemiddelde follow-up: 5,7 jaar; range: 0,25 – 21 jaar). Deze patiënten, onderverdeeld naar tumoren op de lip en de overige huid, matchten zij op de belangrijkste parameters met controles, zodat 55 patiënten met en 55 patiënten zonder metastasering met een plaveiselcelcarcinoom op de huid met elkaar werden vergeleken, evenals 13 patiënten met een tumor op de lip met metastasering en 50 patiënten met een tumor op de lip zonder metastasering. Er zijn veel significante resultaten gevonden. Er lijkt sprake van tevoren niet gedefinieerde afkappunten. Zo wordt voor de parameter dikte van de tumor bij de huidtumoren een afkappunt gekozen van 2,85 millimeter en bij de liptumoren een afkappunt van 4,8 millimeter. Dit zijn opmerkelijke grenzen, waardoor het lijkt alsof er sprake is van selectieve publicatie. Bij de huidtumoren is sprake van meer metastasering bij hogere tumorgraad en hoger Clark level (beide $p < 0,001$). Ook tumoren met een grotere diameter (afkapwaarde 15 mm) en grotere dikte (afkapwaarde 2,85 mm) zijn oververtegenwoordigd in de groep met metastasen (beide $p < 0,001$). Ook is in de groep met gemetastaseerde tumoren meer perineurale en angio-invasie te vinden en zijn er meer tumoren met desmoplastische eigenschappen (alle $p < 0,001$). Bij de groep met plaveiselcelcarcinomen op de lip is meer metastasering gevonden bij hogere tumorgraad ($p = 0,03$) en bij tumoren met een dikte groter dan 4,8 millimeter ($p < 0,001$).

Rowe et al. publiceerden in 1992 een review van de literatuur waarin zij de risico's op recidivering en metastasering van plaveiselcelcarcinoom beschrijven.¹⁸ Ook keken zij naar risicofactoren en effecten van behandeling. Helaas staat de literatuursearch niet beschreven. Het is niet bekend in welke databases, met welke termijnen en welke zoektermen er naar literatuur is gezocht. Wel staat een aantal selectiecriteria beschreven. In totaal werden 71 studies over recidivering geïncludeerd, evenals 95 onafhankelijke onderzoeken over metastasering. Van deze studies zijn gewogen gemiddelden berekend; er heeft geen meta-analyse plaatsgevonden. Ook zijn de gemiddelden niet tussen groepen op statistisch significante verschillen getoetst, zodat geen bindende conclusies getrokken kunnen worden. De gevonden gemiddelde waarden zijn in deze tekst dan ook niet opgenomen. Gemiddeld worden meer metastasen gevonden bij plaveiselcelcarcinoom in littekenweefsel en op huid die niet aan de zon is blootgesteld in vergelijking met huid die wel zonexpositie heeft gehad. Bij tumoren groter dan 2 centimeter in omvang treedt meer metastasering op dan bij kleinere tumoren. Dit geldt ook voor de diepte van de tumorgroei; bij tumoren dieper dan 4 millimeter treedt meer metastasering op dan bij dunnere tumoren. Metastasen komen ook vaker voor bij slecht gedifferentieerde tumoren in vergelijking met goed gedifferentieerde tumoren. Omdat de onderzoeksmethodiek van deze review slecht beschreven staat, kunnen de resultaten van dit onderzoek eigenlijk niet worden meegenomen.

Literatuur behorende bij bijlage 2/3

1. 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.
2. Breuninger H, Schaumberg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface. A highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 1997;79:915-9.

3. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002;28:268-73.
4. Cheng S, Maitra A, Lea R, Brasch H, Tan ST. Parotid metastasis – an independent prognostic factor for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *J Plast Reconstr Surg* 2006;59:1288-93.
- 5 5. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger C, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:759-65.
6. Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. An analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:241-8.
- 10 7. Eroglu A, Berberoglu U, Berreroğlu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol* 1996;61:124-30.
8. Griffiths RW, Feeley K, Suvarna SK. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. *Br J Plast Surg* 2002;55:287-92.
- 15 9. Jensen V, Prasad AR, Smith A, Raju M, Wendel CS, Schmelz M, et al. Prognostic criteria for squamous cell cancer of the skin. *J Surg Res* 2009;1-8.
10. Kraus DH, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:582-7.
11. Lima Vazquez V de, Sachetto T, Martins Perpetuo N, Lopes Carvalho A. Prognostic factors for lymph node metastasis from advanced squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and extremities. *World J Surg Oncol* 2008; 6:73.
- 20 12. Moore BA, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005;115:1561-7.
13. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol* 2006;13:902-9.
- 25 14. North JH, Spellman JE, Driscoll D, Velez A, Kraybill WG, Petrelli NJ. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremity: analysis of prognostic factors. *J Surg Oncol* 1997;64:212-7.
15. Oddone N, Morgan GJ, Palme CE, Perera L, Shannon J, Wong E, et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2009;115:1883-91.
- 30 16. Petter G, Haustein UF. Squamous cell carcinoma of the skin – histopathological features and their significance for clinical outcome. *J Eur Acad Derm Venereol* 1998;11:37-44.
17. Quaedvlieg PJF, Creyten DHKV, Epping GG, Peutz-Kootstra CJ, Nieman FHM, Thissen MRTM, et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopath* 2006;49:256-64.
- 35 18. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
19. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 2006;106:2389-96.

Bijlage 3

Evidence tabel prognose/metastasering plaveiselcelcarcinoom

Auteur (jaartal)	Bewijs-klasse	Opzet	Patiënten	Inclusiecriteria	Follow-up	Uitkomst-maten	Resultaten	Uitval	Opmerkingen
Brantsch (2008)	A2	Prospectief observationeel cohort	653 ptn, gem lft 72, na (Mohs') chirurgie	blanke ptn met PCC, geen in situ PCC, geen recidief	mediaan 43 mnd (1-165)	Metastasen, recidivering en risicofactoren	4% (26/615) metastasering; 19 ptn < 1 jr, ptn overleden door metastasen. Risico op metastasen groter bij dikkere tumor (HR 4,79; 95% BI: 2,22-10,36), grotere tumor (HR 2,22; 95% BI: 1,18-4,15), tumoren op het oor (HR 3,61; 95% BI: 1,51-8,67) en bij immnosuppressie (HR 4,32; 95% BI: 1,62-11,52)	38	
Breuninger (1997)	B	Prospectief observationeel cohort, retrospectieve analyse	509 ptn, 594 PCC; 339 mannen, 170 vrouwen	ptn met PCC na chirurgie. Geen 'speciale' tumoren, geen Multipole tumoren indien oorsprong metastasering niet bekend	Mediaan 5,3 jr (4-10 jr)	Metastasen, recidivering, risicofactoren, met name desmoplastische groeiwijze	Desmoplastische tumoren meer op het oor dan 'normale' tumoren (20% vs. 10%); meer recidivering (27% vs 3%) en metastasering (23% vs 4%) bij desmoplastisch type (p = 0,001)	9	Geen multivariate analyse mogelijk door kleine aantallen; mogelijk confounding
Cherpelis (2002)	C	Retrospectief transversaal onderzoek	records van 200 ptn	ptn met PCC na Mohs' chirurgie, geen in situ, geen ptn bij wie histopathologische data ontbraken	6 mnd – 10 jr	Metastasen, risicofactoren	Meer kans op metastasen bij PCC > 2 cm (p < 0,004), die-pere ingroei van het PCC (Clark level V, p < 0,001), slecht gedifferentieerde tumor (p < 0,01) of bij tumoren in eerder bestraald gebied (p < 0,01). Ook meer kans op metastasen bij perineurale invasie (p < 0,001) en bij tumornesten/ infiltratieve groei (p < 0,001) en acantholytische tumoren (p < 0,006). Meer metastasen bij recidieven (p < 0,005)	-	Slecht omschreven onderzoek, niet duidelijk of selectie van ptn heeft plaatsgevonden. Te korte follow-up om betrouwbare resultaten te krijgen.
Clayman (2005)	B	Prospectief observationeel cohort	210 opeenvolgende ptn, mediane lft 68 jr (34-94), 89% man, 98%	bevestigd PCC, curatief behandeld, minimaal 2 mnd follow-up	Mediaan: 22 mnd (2-72)	Mortaliteit, ziektespecifieke overleving	ziektespecifieke overleving kleiner bij gerecidiveerde tumoren dan bij prim. tumoren (79% vs 88%; p = 0,05), bij invasie in subcutaan weefsel (73% vs 88%; p = 0,009),	-	Goede beschrijving van ptn en tumoren, korte (mediane) follow-up

Auteur (jaartal)	Bewijs-klasse	Opzet	Patiënten	Inclusiecriteria	Follow-up	Uitkomst-maten	Resultaten	Uitval	Opmerkingen
			blank, 87% PCC op hoofd of nek				bij perineurale invasie (64% vs 91%; p = 0,002), bij grote tumoren \geq 4 cm (67% vs 93%; p = 0,003) en bij invasie \geq 7 mm (78% vs 85%; p = 0,05)		
Dinehart (1989)	B	Prospectief observatieel cohort	365 tumoren, gem lft 67, 77% man	histologisch bevestigd PCC, behandeld met Mohs' chirurgie	Gem 1,7 jr (2 mnd – 7,8 jr)	Metastasen, risicofactoren	gemetastaseerde tumoren groter dan niet gemetastaseerde tumoren (p < 0,01) en diepere invasie (p < 0,01), meer recidivering bij gemetastaseerde tumoren (p < 0,01)	-	Korte follow-up, weinig vergelijking door kleine aantallen, onbruikelijke α
Eroglu (1996)	B	Prospectief observatieel cohort	1039 ptn in analyse (oorspronkelijke populatie 1283), gem lft 61 (mediaan 65), 64% man	Prim PCC, excl. anogeenitaal of op slijmvliezen	Mediaan 28 mnd (6- 149 mnd)	Locoregionale recidivering, risicofactoren	Meer locoregionale recidivering bij grotere tumoren (p < 0,0001), positieve klieren (p = 0,0015), slechter gedifferentieerde tumoren (p = 0,031), jongere ptn (30% bij ptn < 40 jr; 17% bij ptn > 40 jr; p = 0,0236), PCC in littekenweefsel (p = 0,0002)	154 vanwe-ge ontbreken follow-up data, 90 vanwege inadequate data over tumorgrootte	Selectieve lost-to- follow-up waarschijnlijk
Griffiths (2002)	B	Prospectief observatieel cohort	171 opeenvol- gende ptn, 14 uitval vanwege gebrek aan da- ta, 64 uitval vanwege overlijden door andere oorza- ken dan PCC, uiteindelijk 93 ptn	PCC	5 jr	Ziektevrij, overleden door PCC, overleden door andere oorzaak dan PCC	8 ptn overleden door PCC, 85 ziektevrij (deze groepen zijn vergeleken). Grotere en dikkere tumoren bij overleden ptn (p = 0,02 en 0,0057)	uitval van de 93 ptn wordt niet ge-noemd, het lijkt echter onwaarschijnlijk dat er werkelijk geen uitvallers zijn	Er is geen categorie ptn 'levend met locoregionale ziekte'. Dat is vreemd.
Jensen (2009)	B	Retrospectief case-control onderzoek	30 cases met agressief, slecht gedifferentieerd PCC, gematched met 30 controles uit zelfde popu-	histologisch bevestigd PCC met indicatie voor chirurgie	Gem 25 mnd	Recidivering, nieuwe prim tumoren, metastasering, overlijden	40% recidivering bij slecht gedifferentieerde tumoren en 10% bij controles (p = 0,003), 17% metastasering bij slecht gedifferentieerde tumoren en 0% bij controles (p = 0,05)	-	Kleine aantallen, verband tussen risicofactoren en differentiatiegraad is ook onderzocht maar voor deze vraag niet

Auteur (jaartal)	Bewijs-klasse	Opzet	Patiënten	Inclusiecriteria	Follow-up	Uitkomst-maten	Resultaten	Uitval	Opmerkingen
			latie (met goed gedifferentieerde tumoren)						relevant. Er kan sprake zijn van selectieve uitval bij het zoeken naar controles
Lima Vazquez (2008)	C	Retrospectief onderzoek	57 ptn met bevestigd T3-T4 PCC op romp of extremiteiten, gem lft 62 (30-91), 34 man, 48 Kaukasisch, 48 uit stedelijk gebied, 11 ptn met lymfklier uitzaai-ing bij inclusie	T3-T4 PCC op romp of extremiteiten, excl. genitalia, geen eerdere tumoren	onbekend, grafieken zijn opgenomen tot 120 maanden	metastasering, mortaliteit	Meer metastasering bij tumoren in tevoren 'beschadigd' gebied (verbranding, littekens e.d.) (16% vs 11%; p = 0,047). Lagere 5 jr overleving bij T4 dan bij T3 tumoren (24% vs 49%; p = 0,018)	-	Kleine aantallen, onbekende follow-up
Mullen (2006)	B	Prospectief observationeel cohort-onderzoek	136 ptn met PCC op romp of extremiteiten, gem lft 67 (34-93), 75% man, 93% Kaukasisch	Invasief PCC op romp of extremiteiten, excl. mucosa	mediaan 2,4 jr	ziektevrije overleving, ziektespecifieke overleving, totale overleving, risicofactoren	Ziektevrije overleving lager bij PCC in littekenweefsel (p = 0,008), PCC in ulceratief weefsel (p = 0,05), bij tumoren groter dan 2 cm (p = 0,006), bij tumoren met uitbreiding in de lymfklieren (p < 0,0001) en bij slecht gedifferentieerde tumoren (p = 0,016)	onbekend	korte mediane follow-up, geen beschrijving van range van follow-up en uitval
North (1997)	C	Retrospectief cohort-onderzoek	40 ptn met locoregionaal uitgebreid PCC op romp of extremiteiten, mediane lft 61 (28-87), 68% man, 42% bij start reeds metastasering	Locoregionaal uitgebreid PCC op romp of extremiteiten, excl. anus en genitalia	Mediaan 24 mnd (3-144 mnd)	ziektevrije overleving, ziektespecifieke overleving, totale overleving	Overleving lager bij gevorderde ziekte (stadium IV vs III) en bij grotere tumoren: 5 jr overleving bij 0-2 cm 789%, 2-5 cm 39%, 5-10 cm, 60% en > 10 cm 0% (p = 0,0001). Ook lagere overleving bij tumor in resectievlak (p= 0,005)	-	Kleine aantallen, korte follow-up in relatie tot uitkomstmaat (mortaliteit)

Auteur (jaartal)	Bewijs-klasse	Opzet	Patiënten	Inclusiecriteria	Follow-up	Uitkomst-maten	Resultaten	Uitval	Opmerkingen
Petter (1998)	B	Prospectief observationeel cohort-onderzoek	184 ptn met PCC	PCC	Gem 3 jr	locoregionale uitbreiding, meta-stasering, risicofactoren	9% locoregionale uitbreiding/metastasering, 5% metastasering. Meer locoregionale uitbreiding bij desmoplastische groei (p = 0,0001), bij dikkere tumoren (p = 0,012), bij meer invasie (\geq Clark level V; p = 0,033), bij ulceratieve groei (p = 0,013), bij meer polymorfisme (p = 0,028), bij hoge mitotische activiteit (p = 0,006) en bij tumordiameter > 2 cm (p = 0,00001)	onbekend	Onderzoeksdesign staat niet expliciet genoemd. Het lijkt prospectief, maar zou evt. retrospectief kunnen zijn. Geen uitval beschreven, lijkt onwaarschijnlijk
Quaedvlieg (2006)	B	Retrospectief case-control onderzoek	915 PCC in 580 ptn: 852 PCC van huid, 63 PCC op lip, 73% man, gem lft 81 jr. Subanalyse huidtumoren: 55 met en 55 zonder metastasering. Subanalyse van liptumoren: 13 met en 50 zonder metastasering	PCC in PALGA	gem 5,7 jr (0,25-21)	metastasering, risicofactoren	PCC op huid: meer metastasering bij hogere tumorgraad (OR III t.o.v. I 15; p < 0,001), hoger Clark level (bijv. V t.o.v. I: OR: 206; p < 0,001). Diameter > 15 mm t.o.v. < 15 mm, OR = 9,25 (p < 0,001), tumoren dikker dan 2,85 mm t.o.v. kleiner, OR = 25,28 (p < 0,001). Meer metastasering bij perineurale invasie, angio-invasie en desmoplastische eigenschappen (p < 0,001) PCC op lip: meer metastasering bij hogere tumorgraad (III t.o.v. I, OR: 12,50; p = 0,03), meer metastasering bij tumoren dikker dan 4,8 mm (OR: 3,71; p < 0,001)	-	Opmerkelijke grenzen voor afkappunten. Er kan sprake zijn van niet vooraf gekozen afkappunten en derhalve selectieve publicatie.
Rowe (1992)	-	review van de literatuur	71 studies over recidivering PCC; 95 studies over metastasering PCC	niet beschreven, wel enkele exclusiecriteria, bijv. < 20 ptn, geen onderscheid met basaalcelcarcinoom	zeer wisselend, niet beschreven	recidivering, metastasering	Meer metastasering bij huid zonder zon-expositie en littekenweefsel, meer bij PCC > 2 cm, PCC > 4 mm diep, meer bij slecht gedifferentieerde tumoren	-	Methodiek review slecht beschreven. Geen meta-analyse.

95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; cm = centimeters; evt = eventueel; excl = exclusief; gem = gemiddelde; HR = hazard ratio; jr = jaar; lft = leeftijd; mm = millimeters; mnd = maanden; OR = odds ratio; PCC = plaveiselcelcarcinoom; prim = primair; ptn = patiënten; t.o.v. = ten opzichte van; vs = versus