

Classificatie van het cutaan plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied in relatie tot het risico op lymfkliermetastasering

M.S. Haisma¹, B.E.C. Plaat², G.F.H. Diercks³, J.B. Terra⁴

1. Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
2. KNO-arts/hoofd-halsoncoloog, afdeling KNO, Universitair Medisch Centrum Groningen
3. Patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
4. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:
Marjolijn Haisma
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling dermatologie
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
Tel: +31-503614882
E-mail: m.s.haisma@umcg.nl

De vijfjaarsoverleving van patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) is relatief hoog (> 90%)¹, maar daalt significant bij lymfekliermetastasering in het hoofd-halsgebied.^{2,3} Het ontstaan van lymfekliermetastasen hangt af van verschillende risicofactoren.

Aan de hand van onderstaande casus, de literatuur en uitkomsten van onze recent uitgevoerde studie naar risicofactoren voor lymfekliermetastasen bij cPCC in het hoofd-halsgebied,³ bespreken wij risicofactoren voor lymfekliermetastasering en de classificatie van hoog-risico-cPCC in het hoofd-halsgebied.

PATIENT A

Een 83-jarige man met een voorgeschiedenis van veel zonexpositie en een cPCC frontaal rechts, werd verwezen naar ons centrum voor behandeling van een histopathologisch bewezen cPCC temporaal links.

Dermatologisch onderzoek toonde een geïnfiltreerde erosieve plaque met crustae van 30 x 35 mm temporaal links (figuur 1). Lymfeklieren in het hoofd-halsgebied waren niet palpabel.

Revisie van histopathologisch onderzoek toonde een matig gedifferentieerd cPCC. Hierop volgde een therapeutische conventionele excisie met plaatsing van een vrij huidtransplantaat (VHT) na radicaliteit. De histopathologie toonde een slecht gedifferentieerd cPCC met een invasiediepte van 3,0 mm, zonder vaatinvase of perineurale groei, radicaal verwijderd.

Een jaar later was bij follow-up een zwelling van 3 cm in de glandula parotis links palpabel. Een cytologische punctie hiervan toonde maligne cellen met kenmerken van een plaveiselcelcarcinoom. Een CT-hals/thorax toonde een grote necrotische massa in de glandula parotis links en verdenking van een lymfekliermetastase. Hierop volgde een ongecompliceerde parotidectomie met halsklierdissectie van level I-III links, waarbij een metastase plaveiselcelcarcinoom van 32 mm werd gevonden in de glandula parotis, reikend tot in het craniale resectievlak met perineurale groei en lymfangio-invasie. Daarnaast werd in de glandula parotis een lymfekliermetastase plaveiselcelcarcinoom van 9,5 mm gevonden, zonder extranodale groei.

Conclusie

Lymfogene metastasering naar de glandula parotis bij een 83-jarige patiënt, een jaar na conventionele excisie van een T2-cPCC temporaal links.

PATIENT B

Een 87-jarige patiënte met blanco voorgeschiedenis werd verwezen door de huisarts in verband met een pijnlijke, niet genezende plek op de onderlip sinds 5 maanden. Dermatologisch onderzoek toonde een geïndureerde crusteuze tumor van 21 mm op de onderlip centraal met actinische beschadiging van de gehele onderlip (figuur 2). Lymfeklieren in het hoofd-halsgebied waren niet palpabel.



Figuur 1. Erosieve plaque met crustae temporaal links bij patiënt A.

Histopathologisch onderzoek toonde een matig gedifferentieerd cPCC met een invasiediepte van 2,0 mm met spierinvasie, zonder vaatinvase of perineurale groei. Echogeleide cytologische punctie van vergrote lymfeklieren in de hals toonde geen afwijkingen.

Gezien chirurgie functieverlies zou geven met cosmetisch een minder fraai resultaat, werd gekozen voor behandeling middels uitwendige radiotherapie met 20 x 2,75 Gy tot 55 Gy gedurende één maand. Twee maanden later werd bij onderzoek van de hals een zwelling van 2 cm submentaal rechts gepalpeerd. Een punctie hiervan toonde maligne cellen met kenmerken van een plaveiselcelcarcinoom. Een CT-hals/thorax toonde een onregelmatige, hypodense afwijking submentaal. Bij dubbelzijdige halsklierdissectie werd submentaal rechts een lymfeklier met metastase plaveiselcelcarcinoom van 2,5 cm gevonden, die krap radicaal was verwijderd. Hierop volgde postoperatieve radiotherapie met 33 x 1,6 Gy tot 52,8



Figuur 2. Crusteuze tumor op de onderlip centraal met actinische beschadiging van de gehele onderlip bij patiënt B.

| Tabel 1A. T-classificatie van het cPCC volgens de 7 ^e editie van de AJCC. | Tabel 1B. T-classificatie van het cPCC volgens de Nederlandse richtlijn 2010. |
|--|--|
| Tx Primaire tumor kan niet worden bepaald | Tx Primaire tumor kan niet worden bepaald |
| To Geen bewijs van primaire tumor | To Geen bewijs van primaire tumor |
| Tis Carcinoma in situ | Tis Carcinoma in situ |
| T1 Tumor ≤ 2 cm met 0-1 risicofactoren* | T1* Tumor ≤ 2 cm |
| T2 Tumor > 2 cm of elke afmeting met ≥ 2 risicofactoren* | T2 Tumor > 2 cm |
| T3 Extra dermale invasie van kaak, orbita of os temporale. | T3 Extra dermale invasie van spier, kraakbeen , bot, kaak of orbita |
| T4 Directe tumoringroei of perineurale invasie in schedelbasis of axiaal skelet | T4 Directe tumoringroei of perineurale invasie in schedelbasis of axiaal skelet |

cPCC = cutaan plaveiselcelcarcinoom; AJCC = American Joint Committee on Cancer

*Risicofactoren zijn: *invasiediepte (>2 mm of clarklevel ≥IV)*; *perineurale invasie*; *lokalisatie op oor of lip*; *slecht gedifferentieerd of ongedifferentieerd*.

*T1 bij ≥2 risicofactoren wordt stadium II. Risicofactoren zijn: *invasiediepte (>4 mm of clarklevel ≥IV)*; *perineurale invasie*; *lymfovasculaire invasie*; *lokalisatie op oor of lip*; *slecht gedifferentieerd of ongedifferentieerd*

Gy, met aanvullend 33 x 2 Gy op de oorspronkelijke primaire tumor, met goed effect. De hierop volgende controles toonden geen tekenen van recidief.

Conclusie

Lymfekliermetastase submentaal bij een 87-jarige patiënte met een T3-cPCC van de onderlip, enkele maanden na in opzet curatieve radiotherapie.

BESPREKING

Volgens de cijfers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) stijgt de incidentie van huidkanker al jaren in Nederland. De incidentie van het cPCC is sinds meer dan 10 jaar ruim verdubbeld, waarbij de incidentie sinds 2015 enigszins lijkt te stabiliseren met ruim 8.600 nieuwe patiënten met een cPCC per jaar. Daarnaast neemt het sterftecijfer toe, met ruim 100 sterfgevallen ten gevolge van een cPCC in 2015.

Het merendeel van de cPCC's betreft tumoren van het hoofd-halsgebied bij ouderen door chronische zonexpositie.⁴

Het risico op lymfekliermetastaseren bij een cPCC is gemiddeld 5%, maar varieert in studies van 2% tot 20% door verschillen in follow-up, centrum en geïnccludeerde tumorlokalisaties: een cPCC van het hoofd-halsgebied heeft een grotere kans op lymfekliermetastaseren ten opzichte van tumoren gelokaliseerd op de romp of extremiteiten.^{2,3,5-7} Daarnaast beïnvloeden tumordiameter, histologische differentiatiegraad, tumordikte en mate van invasie de kans op lymfekliermetastaseren.^{2,3,5-8}

Het adequaat herkennen van hoogrisico-cPCC van het hoofd-halsgebied is belangrijk, omdat vroege ontdekking en behandeling van lymfekliermetastasen resulteert in een betere prognose.^{11,12} Echter het aantal studies naar risicofactoren voor lymfekliermetastaseren bij cPCC van het hoofd-halsgebied waar-

bij betrouwbare multivariate analyses zijn gedaan, is beperkt.^{2,13,14}

Vanuit het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) hebben wij de risicofactoren voor lymfekliermetastaseren onderzocht middels univariate en multivariate Cox-regressieanalyses in een cohort van 336 patiënten met 545 primaire hoofd-hals-cPCC's, waarbij lymfekliermetastaseren werd vastgesteld bij 55 (16,4%) patiënten.³

De univariate analyse toonde een significant verhoogd risico op lymfekliermetastasen bij oudere patiënten (≥ 70 jaar), cPCC op de anterieure scalp, de lip of het oor, tumordiameter > 20 mm, matige en slechte differentiatiegraad, invasiediepte > 2 mm, perineurale invasie, angio-invasie en incomplete excisie. De multivariate analyse toonde de volgende onafhankelijke risicofactoren voor lymfekliermetastaseren: 1) locatie op het oor, 2) tumor diameter > 50 mm, 3) matige en slechte differentiatie, en 4) tumordikte > 2 mm. Daarnaast werd een significante daling (p < 0,01) in ziektespecifieke overleving en algemene overleving gevonden bij patiënten met lymfekliermetastasen, vergeleken met patiënten zonder lymfekliermetastasen.

Deze studie bevestigde een aantal bekende risicofactoren en toonde daarnaast dat matige differentiatie en een invasiediepte > 2 mm onafhankelijke risicofactoren zijn voor lymfekliermetastaseren bij patiënten met een hoofd-hals-cPCC.

De belangrijke rol van onder andere differentiatiegraad, tumorlokalisatie en invasiediepte > 2 mm als risicofactoren voor lymfekliermetastaseren worden bevestigd in een recente review over hoog-risico-cPCC.⁸

Deze risicofactoren zijn verwerkt in verschillende classificatiesystemen van het cPCC. De zevende uitgave van de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) wordt wereldwijd het meest gebruikt (tabel 1A)⁹ en wijkt op sommige vlakken af van de Nederlandse classificatie-cPCC (tabel 1B).¹⁰ Het

Tabel 2. T-classificatie van het cPCC volgens de 8^e editie van de AJCC en UICC

| | |
|-----------------------|---|
| T_x | Primaire tumor kan niet worden bepaald |
| T₀ | Geen bewijs van primaire tumor |
| T_{is} | Carcinoma in situ |
| T₁ | Tumor < 2 cm |
| T₂ | Tumor 2-4 cm |
| T₃ | Tumor ≥ 4 cm of minimale botinvasie of perineurale invasie of diepe invasie* |
| T₄ | Tumor met corticale bot/merg, schedelbasisinvasie en/of schedelbasis foramen ovale invasie. |
| T_{4a} | Tumor met corticale bot/merg invasie |
| T_{4b} | Tumor met schedelbasisinvasie en/of schedelbasis foramen ovale invasie |

AJCC = American Joint Committee on Cancer;
UICC = Union for International Cancer Control

*Diepe invasie is gedefinieerd als invasie voorbij het subcutane vet of >6 mm invasiediepte (gemeten vanaf de granulaire laag van naastgelegen normale epidermis tot de basis van de tumor); perineurale invasie voor de T₃-classificatie is gedefinieerd als tumorcellen binnen de zenuw schede van de zenuw dieper gelegen dan de dermis of ≥ 0,1 mm, of met klinisch of radiologisch betrokkenheid van zenuwen zonder schedelbasisinvasie.

voornaamste verschil tussen deze classificatiesystemen is de afkapwaarde van invasiediepte, waarbij een invasiediepte van > 2 mm bij de AJCC en een invasiediepte van > 4 mm bij de Nederlandse richtlijn wordt aangehouden als risicofactor. Daarnaast kan het vinden van lymfovasculaire invasie binnen het Nederlandse classificatiesysteem leiden tot een hoger stadium, terwijl dit in het AJCC-classificatiesysteem geen rol speelt. Tot slot leidt invasie in spier of kraakbeen volgens het Nederlandse systeem tot ten minste een stadium III, terwijl dit in het geheel niet in het AJCC-systeem is meegenomen (verschillen staan dikgedrukt weergegeven in tabel 1).

Opvallend genoeg zijn er in de nieuwe achtste uitgave van de AJCC en de *Union for International Cancer Control* (UICC, internationaal TNM-classificatiesysteem), die beide officieel ingaan per 1 januari 2018, grote aanpassingen gedaan ten opzichte van de vorige editie (tabel 2). Zo stadiëert deze achtste uitgave van de AJCC en UICC alleen cPCC's in het hoofd-halsgebied. De vraag is dan hoe men de grotere cPCC buiten het hoofd-halsgebied zal moeten gaan stadiëren. Daarnaast worden bewezen risicofactoren als differentiatiegraad en tumorlokalisatie buiten beschouwing gelaten en wordt een invasiediepte van > 6 mm (in plaats van de eerder beschreven > 2 mm in de zevende editie) aangehouden als risicofactor voor lymfekliermetastasering. Er zijn enkele voordelen van deze nieuwe classifica-

tie. Allereerst de eenvoud: er zullen minder cPCC's worden gestadiëerd (de vraag blijft hoe de cPCC's buiten het hoofd-halsgebied te stadiëren) en er hoeft minder rekening te worden gehouden met verschillende risicofactoren. Daarnaast zullen er minder T₂-cPCC's worden gestadiëerd, wat de (soms zeer belastende) frequente follow-up en aanvullende diagnostiek (zoals echografie van het hoofd-halsgebied) zal terugdringen.

De verschillende classificatiesystemen kunnen leiden tot verwarring en onduidelijkheid over de juiste stadiëring, benadering en vergelijking van patiënten met een cPCC wereldwijd.

Op dit moment wordt de herziende Nederlandse richtlijn cPCC geschreven die eind 2017 verwacht wordt. Het streven zou moeten zijn om internationaal een zo uniform mogelijk classificatiesysteem voor het hoofd-hals-cPCC te vormen.

Beide beschreven casus demonstreren een lymfogeem gemetastaseerd hoogrisico-cPCC van het hoofd-halsgebied, ontdekt middels palpatie bij routine follow-up.

Lymfekliermetastasen dienen zo vroeg mogelijk te worden opgespoord en behandeld, omdat dit resulteert in een betere prognose.^{11,12} Bij onderzoek en follow-up van patiënten met een cPCC dienen de locoregionale lymfeklieren te worden gepalpeerd, met op indicatie aanvullende beeldvormende diagnostiek bij hoogrisico-cPCC van het hoofd-halsgebied. Mede daarom is het uitermate belangrijk dat de verschillende richtlijnen adequaat en uniform stadiëren, zodat elke patiënt de zorg krijgt die hij of zij mag verwachten.

LITERATUUR

1. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:1989-2007.
2. 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.
3. Haisma MS, Plaat BE, Bijl HP, Roodenburg JL, Diercks GF, Romeijn TR, et al. Multivariate analysis of potential risk factors for lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:722-30.
4. IKNL, cijfers over kanker 2016; Available at: www.cijfers-overkanker.nl. Accessed 24-02, 2017.
5. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-20.
6. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149:541-7.
7. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The

- incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012;106:811-5.
8. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;13:1-10.
 9. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition*. Springer, New York, 2010.
 10. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). *Guideline squamous cell carcinoma of the skin*. 2010.
 11. Andruchow JL, Veness MJ, Morgan GJ, Gao K, Clifford A, Shannon KF, et al. Implications for clinical staging of metastatic cutaneous squamous carcinoma of the head and neck based on a multicenter study of treatment outcomes. *Cancer* 2006;106:1078-83.
 12. Martorell-Calatayud A, Sanmartin Jimenez O, Cruz Mojarrieta J, Guillen Barona C. Cutaneous squamous cell carcinoma: defining the high-risk variant. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:367-79.
 13. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, Umar T, Wilson A, Macpherson D, et al. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience. *J Craniomaxillofac Surg* 2009;37:443-7.
 14. Peat B, Insull P, Ayers R. Risk stratification for metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *ANZ J Surg* 2012;82:230-3.

SAMENVATTING

Lymfekliermetastasen bij patiënten met een cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) van het hoofd-halsgebied komen relatief vaak voor bij hoogrisicopatiënten die worden behandeld in tertiaire centra. Lymfekliermetastasen dienen zo vroeg mogelijk te worden opgespoord en behandeld, omdat dit resulteert in een betere prognose. Het is daarom van belang om hoogrisico-cPCC adequaat te kunnen herkennen, waarin het hebben van een duidelijk en uniform internationaal stadiëringssysteem kan bijdragen.

TREFWOORDEN

cutaan plaveiselcelcarcinoom – lymfekliermetastasen – hoofd-hals – risicofactoren – classificatie

SUMMARY

Lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) of the head and neck are relatively common in high-risk patients treated in tertiary centres. Early detection and treatment of lymph node metastasis is essential, since it results in a better prognosis. It is important to adequately recognize high-risk cSCC. A clear and uniform international classification system can contribute to the management of these patients.

KEYWORDS

cutaneous squamous cell carcinoma – lymph node metastasis – head and neck – risk factors – classification

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen