

# Plaveiselcelcarcinomen en epidermolysis bullosa

E. Spoorenberg<sup>1</sup>, J.L. Dickinson-Blok<sup>2</sup>, M.C. Bolling<sup>3</sup>, E. Rácz<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Dermatoloog, Ziekenhuis Tjongerschans, Heerenveen
- <sup>2</sup> Dermatoloog, Ziekenhuis Nij Smellinghe, Drachten
- <sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

E. Spoorenberg  
Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Dermatologie  
Postbus 30.001  
9700 RB Groningen  
E-mail: [e.spoorenberg@umcg.nl](mailto:e.spoorenberg@umcg.nl)

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

---

### Anamnese

Een destijds 27-jarige man, bekend met recessieve dystrofische epidermolysis bullosa (RDEB), *severe generalized* vorm (SG), bezocht in 2010 onze polikliniek met sinds zes maanden een groeiende en

riekende tumor op de laterale malleolus links.

Hij is sinds zijn geboorte bekend met deze vorm van RDEB op basis van mutaties in het COL7A1-gen coderend voor type VII-collageen (COL7A1: c.1573C>T, p.Arg525X / c.6508C>T, p.Gln2170X). Dit uit zich in een fragiele huid met spontane of secundair aan trauma ontstane blaren, leidend tot chronische wonden en littekenvorming, met name gelokaliseerd aan de onderste extremiteiten, axillair en op de rug. Sinds zijn zevende jaar is er sprake van progressieve vergroeiingen en adhesies aan de handen en voeten, met functionele beperkingen. Ook is er sprake van ankyloglossie, aantasting van orale mucosa en oesofagusstricturen, met hierbij malnutritie. Zijn dermatologisch voorgeschiedenis was blanco.

### Dermatologisch onderzoek

Op de linker laterale malleolus zagen wij een erythemateuze, exofytisch groeiende, papillomateuze tumor, doorsnede 7x4 cm, met aan de randen gele

crustae (figuur 1A). Verder op de voetrug en onderbeen links meerdere erosies, crustae en verlittekening.

#### Aanvullend onderzoek

##### Histopathologisch onderzoek

Een tweetal biopten van de tumor (caudaal en craniaal) toonden een invasief groeiend matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (PCC), gelegen in noduli, met centrale verhoorning. De kernen waren vergroot met onregelmatige kerncontouren, mitosefiguren waren aanwezig. Rondom de tumor een ontstekingsinfiltraat van lymfocyten, eosinofiele granulocyten en plasmacellen. Dikte meer dan 5 mm (tot in basis van het biopt) (figuur 1B).

Een huidbiopt van de linkervoetrug (3 cm van de tumor) toonde uitgebreide gering actieve ontsteking en reactieve atypie. Geen invasief carcinoom.

##### Radiologisch onderzoek

X-thorax: geen aanwijzingen voor metastasen.

Echo lies beiderzijds: geen aanwijzingen voor inguinale lymfeklierkliermetastasen.

#### Diagnose

Matig gedifferentieerd PCC laterale malleolus links bij een patiënt met RDEB-SG.

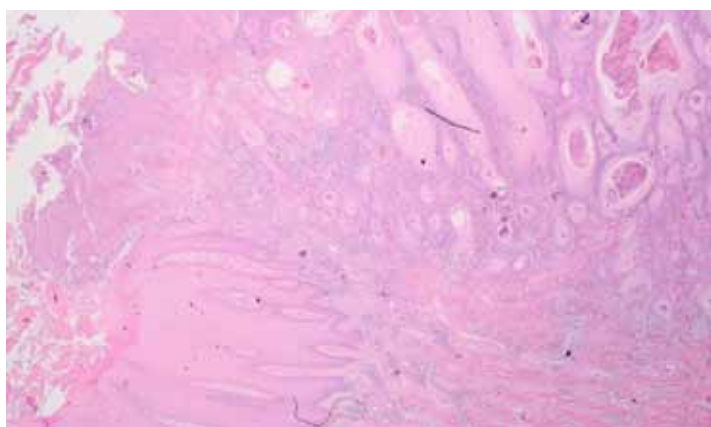
#### Therapie en beloop

Patiënt werd verwezen naar de plastisch chirurg voor excisie van de tumor met 1 cm marge (figuur 1C). Histopathologisch onderzoek toonde een goed gedifferentieerd PCC met een maximale invasiediepte van 1,2 cm, zonder angio-invasie of perineurale groei. Het basale resectievlak was vrij van maligniteit. De laterale resectievlakken toonden uitgebreide epidermale hyperplasie, waarbij op enkele plaatsen niet betrouwbaar gedifferentieerd kon worden tussen pseudo-epitheliomateuze hyperplasie of een beginnend invasief PCC. Er werden daarop meerdere biopten genomen rondom het geëxideerde gebied, die geen maligniteit meer aantoonde. Ten tijde van de eerste excisie ontstond er ook een tumor op de linkervoetrug, die tevens met een marge van 1 cm werd geëxideerd. Histopathologisch onderzoek toonde een in toto verwijderd matig gedifferentieerd PCC. Beide excisies genazen voorspoedig per secundam. Gezien de reisafstand zien wij patiënt gemiddeld 1-2x per jaar retour op ons multidisciplinair EB-spreekuur. Patiënt stuurt bij verdachte plekken of niet genezende wonden regelmatig fotodocumentatie naar onze verpleegkundig specialist blaarziekten. In 2015 werd een recidief van het PCC op de laterale malleolus links geconstateerd (figuur 2), waarvoor excisie en nadien re-excisie in verband met irradicaliteit basaal plaatsvond. In juni 2016 werd pretibiaal links een matig gedifferentieerd PCC radicaal geëxideerd. De echogeleide punctie van een palpabele lymfeklier in de linkerlies die destijds werd gedaan toonde geen maligniteit.

#### BESPREKING



Figuur 1A. Erythemateuze, exofytisch groeiende, papillomateuze tumor op de linker laterale malleolus.



Figuur 1B. H&E-kleuring (10x).



Figuur 1C. Defect na excisie.

Patiënten met epidermolysis bullosa (EB) hebben een aanzienlijk verhoogd risico op het ontwikkelen van PCC's. Patiënten met RDEB-SG hebben een cumulatief risico op het ontwikkelen van ten minste één PCC op 20-jarige leeftijd van 7,5%, op 35-jarige leeftijd 67,8% en op 55-jarige leeftijd 90,1%.<sup>2</sup> Ter vergelijking, ongeveer 6-7% van de algemene bevolking in Nederland ontwikkelt een PCC voor hun 85ste levensjaar.<sup>3</sup> PCC's worden bij de algemene bevolking met name veroorzaakt door chronische UV-schade, waardoor ze vooral op de zonbeschenen huid ontstaan. De EB-geassocieerde PCC's ontwikkelen zich echter meestal in chronische wonden, die bij EB vaak op benige uitsteeksels van de extremiteiten ontstaan. In een retrospectieve studie werd de meerderheid van de PCC's bij EB-patiënten dan ook op de benen

gezien (54,7%), gevolgd door de armen (30,8%).<sup>1</sup> Er is een aantal hypothesen hiervoor beschreven. Ten eerste kunnen gramnegatieve bacteriën die aanwezig zijn in de chronische wonden van EB-patiënten, via de flagelline receptor toll-like receptor 5 tumorgroei promoten. In muismodellen met RDEB is inderdaad aangetoond dat antibiotica die deze bacteriën verminderen, het ontstaan van PCC's reduceren.<sup>5</sup> Volgens een andere hypothese creëren RDEB-PCC-fibroblasten een unieke extracellulaire matrix (ECM), die tumoradhesie, invasie en groei bevordert. Re-expressie van collageen VII in RDEB-PCC-fibroblasten leidde inderdaad tot veranderingen in de ECM, waarbij tumorinvasie en -groei vertraagd werden.<sup>6,7</sup>

Ondanks dat het merendeel van de gevonden PCC's goed gedifferentieerd is (73,9%)<sup>1</sup>, gedragen ze zich vaak agressiever dan de conventionele PCC's en hebben ze een hoger risico op metastasering.

De hoge agressiviteit van PCC's bij patiënten met RDEB leidt er ook toe dat dit de belangrijkste doodsoorzaak is binnen deze patiëntenpopulatie, met een cumulatief risico op overlijden van 38,7% op 35-jarige leeftijd, 70% op 45-jarige leeftijd en 78,7% op 55-jarige leeftijd.<sup>2</sup>

In deze casus was het bij histopathologisch onderzoek van de resectievlakken moeilijk te differentiëren tussen PCC en goedaardige epidermale hyperplasie waardoor rondom opnieuw huidbiopsies werden genomen. Een recente studie toonde aan dat immunohistochemie met antistoffen tegen matrix metalloproteinase (MMP) 13 mogelijk ook een optie is om het onderscheid te maken tussen PCC (MMP13 sterk positief) en benigne weefsel (MMP13 negatief).<sup>8</sup>

Deze casus illustreert dat PCC's bij EB-patiënten zich anders gedragen dan PCC's in de gezonde populatie, daarom is de work-up, behandeling en follow-up ook afwijkend van de aanbevelingen van de algemene richtlijnen. Hieronder zullen we de meest belangrijke punten van een recent verschenen systematisch review bespreken met praktische richtlijnen voor de controle, diagnostiek en behandeling van PCC's in EB-patiënten.<sup>9</sup>

#### Klinische evaluatie en follow-up

Het advies is om de huid van patiënten met RDEB-SG elke 3-6 maanden te controleren vanaf de leeftijd van 10 jaar. Patiënten en hun familie/verzorgers moeten voldoende geïnformeerd zijn over het risico op het ontwikkelen van PCC's en de kenmerken hiervan, zodat zo snel mogelijk adequate behandeling gestart kan worden.

Specifieke kenmerken waar op gelet dient te worden bij lichamelijk onderzoek zijn: een niet-genezende wond die langer bestaat dan de normale EB-wond (i.e.  $\geq 4$  weken) en snel groeit, een diep uitgeponst ulcus met opgeworpen rand, een gebied met hyperkeratose of een wond met veranderde sensibiliteit in vergelijking met de normale EB-wond (tinteling of toegenomen pijn). Bij twijfel of verdenking dient altijd een biopsie genomen te worden voor histopatho-



*Figuur 2. Vier jaar later een pijnlijk ulcus met papillomatose ter plaatse van de eerdere excisie.*

logie, en zo nodig meerdere biopsies voor tumormapping.

#### Tumorevaluatie en -stadiëring

Alle EB-patiënten met een PCC moeten multidisciplinair worden besproken. Bij regionale lymfadenopathie wordt een echo geadviseerd, eventueel gevolgd door een echogeleide punctie. Bij aanwijzingen voor metastasering moet lymfeklierdissectie overwogen worden. Verdere stadiëring middels FDG-PET/CT-scan wordt geadviseerd bij een primair PCC van  $\geq 5$  cm en bij aanwijzingen voor metastasering, zoals botpijn, dyspnoe of afwijkende leverproeven.

#### Behandeling

Chirurgische excisie met 2 cm marge, indien anatomisch en functioneel mogelijk, is de behandeling van eerste keus. In onze casus uit 2011 werd een krappe marge genomen, mogelijk heeft dit bijgedragen aan het recidiveren van de tumor vier jaar later. In sommige gevallen zal gekozen worden voor amputatie op basis van functionaliteit, dit geeft echter geen overlevingsvoordeel. Sluiting van chirurgische wonden is afhankelijk van de lokalisatie en aanwezigheid van geschikte donorhuid. Radiotherapie is een optie als palliatieve behandeling voor inoperabele PCC's, dan wel voor metastasen. Verdere behandelingen die in de literatuur zijn beschreven, zijn conventionele chemotherapie, EGFR-antagonisten en tyrosinekinaseremmers.

#### Palliatieve zorg

Adequate pijnstilling moet voorgeschreven worden in de palliatieve terminale fase. Wondzorg dient in overleg met de patiënt te gebeuren. Het belangrijkste is echter psychologische ondersteuning aan de EB-patiënt en zijn familie, met name met betrekking tot beslissingen omtrent het levensuiteinde.

#### Preventie

Aangezien vroege detectie en agressieve chirurgische behandeling de overleving niet lijkt te beïnvloeden, en tevens de vorming van meerdere tumoren niet kan voorkomen, zou preventie van het ontstaan van PCC's het hoofddoel moeten zijn. In andere ziektes, zoals bij xeroderma pigmentosum en PCC's in transplantatiepatiënten, is het gunstige effect van systemische retinoiden op het voorkomen van PCC's

al bekend. Tot nu toe is er slechts één fase 1-trial gericht over het gebruik van isotretinoïne tot 0,5mg/kg gedurende acht maanden bij RDEB-patiënten, waaruit bleek dat dit middel goed verdragen werd door de patiënten. De frequentie en ernst van bijwerkingen waren vergelijkbaar met gezonde patiënten die behandeld werden voor acne.<sup>10</sup> Er is echter meer onderzoek nodig om de effectiviteit van systemische retinoïden bij EB te bepalen. Daarnaast zijn er therapieën in ontwikkeling die re-expressie van type VII-collageen tot doel hebben. Deze therapieën zouden ook het risico op PCC's bij patiënten met RDEB-SG kunnen reduceren.

## LITERATUUR

1. Montaudie H, Chiaverine C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:117.
2. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:203-11.
3. Richtlijn plaveiselcelcarcinoom, NVDV, 2011.
4. Yuen WY, Jonkman MF. Risk of squamous cell carcinoma in junctional epidermolysis bullosa, non-Herlitz type: Report of 7 cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:780-9.
5. Hoste E, Arwert E, Lal R. Innate sensing of microbial products promotes wound-induced skin cancer. *Nat Commun* 2015;6:5932.
6. Kim M, Murell DF. Update on the pathogenesis of squamous cell carcinoma development in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Eur J Dermatol* 2015 Apr;25 Suppl 1:30-2
7. Ng YZ, Pourreyaon C, Salas-Alanis JC, et al. Fibroblast-derived dermal matrix drives development of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cancer Res* 2012;72:3522-34
8. Hata H, Abe R, Suto A, et al. MMP13 can be a useful differentiating marker between squamous cell carcinoma and benign hyperkeratotic lesions in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2015;172:769-73.
9. Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol* 2016;174:56-67.
10. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Suchindran C. Chemoprevention of squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: results of a phase 1 trial of systemic isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:563-71.

## SAMENVATTING

Een 27-jarige man, bekend met recessieve dystrofische epidermolysis bullosa, *severe generalized* (RDEB-SG), presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met een sinds zes maanden bestaande tumor op de linker laterale malleolus. Histopathologisch onderzoek toonde een matig-goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (PCC), waarvoor excisie plaatsvond met een marge van een cm. Vier jaar later ontwikkelde hij een recidief van de tumor, gelokaliseerd aan de rand van het eerder geëxideerd gebied. Excisie met 1 cm marge was basaal irradicaal, radicale re-excisie volgde.

Sindsdien heeft patiënt nog een tweetal PCC's ontwikkeld, beide in de omgeving van bovengenoemd PCC. Bepaalde vormen van epidermolysis bullosa (EB) zijn geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een PCC. Deze PCC's ontstaan dan met name ter plaatse van chronische wonden en verlittekening. In patiënten met RDEB-SG is het cumulatieve risico op het ontwikkelen van ten minste één PCC 90,1% op 55-jarige leeftijd. Ondanks dat het merendeel van de gevonden PCC's goed gedifferentieerd is, gedragen ze zich vaak agressiever dan de conventionele PCC's en hebben ze een hoger risico op metastasering. Hierdoor vormt dit de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten met RDEB. Recent zijn er praktische richtlijnen verschenen voor de controle, diagnostiek en behandeling van PCC's bij EB-patiënten, die de behandelend arts kunnen ondersteunen in het maken van beslissingen. Chirurgische excisie met ruime marge (2 cm) wordt aanbevolen als de behandeling van eerste keus.

## TREFWOORDEN

epidermolysis bullosa – plaveiselcelcarcinoom

## SUMMARY

A 27-year-old male with recessive dystrophic epidermolysis bullosa, *severe generalized* (RDEB-SG), presented with a tumor on the left lateral malleolus that had been present for six months. Histopathologic examination showed a moderate to well differentiated squamous cell carcinoma (SCC), and excision with an 1 cm margin was performed. After four years, he developed a recurrence of this tumor, which was localized at the margin of the previously excised area. Excision with 1 cm margin was incomplete, therefore complete re-excision was subsequently performed. During follow up, he developed two more SCC's, which were both located near the aforementioned SCC.

Some forms of EB are associated with a higher risk of developing SCCs. These SCCs usually arise at sites of chronic wounds and scarring. In patients with RDEB-SG, the cumulative risk of having at least one SCC is 90.1% by the age of 55 years. Despite the fact that most SCCs are well differentiated, they generally behave more aggressively than conventional SCCs, with a higher risk to metastasize. SCCs are therefore the leading cause of death in patients with RDEB. Recently, best practice guidelines for EB-associated cutaneous SCC were published for surveillance, tumor staging and treatment strategies. This can help the treating physician in decision making. Surgical excision with wide margins (2 cm) is the treatment of choice for SCCs in EB.

## KEYWORDS

epidermolysis bullosa – squamous cell carcinoma

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen