

Cutaan plaveiselcelcarcinoom na irradicale resectie van keratoacanthoom

M.J.A. Maris¹, N.W.J. Kelleners-Smeets², L.W.J. Baijens^{3,4}, M.C. Hoeberigs⁵, F. Hoebers⁶,
M. Abdul Hamid⁷, S.M.H. Tuinder⁸, E.A. Dik⁹, K. Mosterd²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Kno-arts, afdeling KNO, Maastricht UMC+, Maastricht

⁴ GROW-School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht

⁵ Radioloog, afdeling Radiologie, Maastricht UMC+, Maastricht

⁶ Radiotherapeut, MAASTRO clinic Radiotherapie, Maastricht UMC+, Maastricht

⁷ Patholoog-anatoom, afdeling Pathologie, Maastricht UMC+, Maastricht

⁸ Plastisch chirurg, afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie, Maastricht UMC+, Maastricht

⁹ Mond- kaak- en aangezichtschirurg, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

M.J.A. Maris

E-mail: magali.maris@mumc.nl

INLEIDING

Een keratoacanthoom (KA) is een snelgroeiende cutane tumor, die zich vaak presenteert als een solitaire kratervormige nodus in zonblootgestelde gebieden. Typisch wordt een snelle groeifase gevolgd door spontane regressie.^{1,2} Het feit dat spontane regressie optreedt, draagt bij aan de overtuiging dat een KA een benigne laesie is. Dit wordt onder andere ondersteund door een systematische review van 455 casus waar tijdens follow-up geen metastasering of overlijden ten gevolge van KA werd waargenomen en observatoire studies die spontane resolutie bevestigden.^{1,3} Toch blijft er verdeeldheid bestaan tussen artsen die een KA als een variant van het plaveiselcelcarcinoom (PCC) beschouwen en dusdanig behandelen en artsen die overtuigd zijn van de benigne aard van deze afwijking. Er zijn enkele casus beschreven waarbij een KA metastaseert en

de suggestie wordt gewekt dat zich vanuit het KA een PCC heeft ontwikkeld.⁴ Hier presenteren we een casus waarbij ook duidelijk wordt dat het histologisch onderscheid tussen een KA en een PCC niet altijd duidelijk is. Een keratoacanthoom blijkt op het moment van recidivering bij revisie toch een plaveiselcelcarcinoom met uitgebreide perineurale groei te zijn met grote gevolgen voor de patiënte. Er zijn complexe therapeutische beslissingen genomen, in een multidisciplinaire setting.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 66-jarige vrouw werd vanuit een perifere ziekenhuis verwezen naar de multidisciplinaire Hoofd-Hals werkgroep van het MUMC+. Negen maanden eerder had excisie plaatsgevonden van een voor basaalcelcarcinoom verdachte laesie onder het linker onderooglid. De conclusie van het histopathologisch onderzoek was een KA zonder maligne kenmerken, irradicaal geëxcideerd naar de bodem. Door de behandelaar werd op basis hiervan besloten geen herresectie te verrichten en het defect primair te sluiten. Een half jaar later werd tijdens poliklinische



Figuur 1. Defect met afgetekende marge van 1 cm bij eerste patiëntencontact. Status na irradicale re-excisie elders.

follow-up ter plaatse van het litteken een recidieftumor opgemerkt die opnieuw werd geëxcideerd. Dit keer toonde histopathologisch onderzoek een matig gedifferentieerd PCC, irradicaal geëxcideerd naar de bodem en meerdere zijsnijvlakken.

De dermatologische voorgeschiedenis vermeldt 15 jaar eerder een radicaal geëxcideerd basaalcelcarcinoom op de rug. Patiënte heeft een gemiddelde tot hoge zonexpositie, ze wandelt en fietst veel. De familieanamnese is negatief voor huidmaligniteiten. Haar algemene medische voorgeschiedenis is blanco en ze gebruikt alleen zo nodig hydrokinine (spierrelaxantium, bij nachtelijke krampen) als medicatie.

Lichamelijk onderzoek

Er werd een vrouw gezien met WHO-performance score nul. Ter hoogte van de wang/onderooglid links werd een 10 x 9 mm erythemateuze plaque met granulatieweefsel geobserveerd (figuur 1). Lymfeklieren in het hoofd-halsgebied waren bij palpatie niet pathologisch vergroot. Bij volledige huidinspectie werden geen voor cutane maligniteit verdachte laesies gezien.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek

Revisie van het histopathologisch onderzoek van de eerste excisie toonde, in tegenstelling tot de eerder geformuleerde conclusie van keratoacanthoom, een matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom met infiltratiediepte van minimaal 2,4 mm reikend tot in het bodemsnijvlak. Er werd geen perineurale of lymfangio-invasieve groei gezien. Revisie van de herresectie onder het linker ooglid toonde conform histopathologisch onderzoek elders, een uitgebreide lokalisatie van een matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom, microscopische diameter 9 mm, invasiediepte ten minste 9 mm zonder evidente perineurale of (lymf)angio-invasieve groei. Resectievlakken waren tumorpositief: de tumor reikte uitgebreid tot in de bodem van de excisie, in de diepte van de zijsnijvlakken. Voorts werd littekenweefsel gezien ter hoogte van het linker craniale uiteinde (status na eerdere resectie).

Echografie hals

Ter hoogte van de hals worden beiderzijds geen pathologisch lymfeklieren gezien. Normale submandibulaire en parotispeekseldklieren. Normale schildklier.

MRI aangezicht

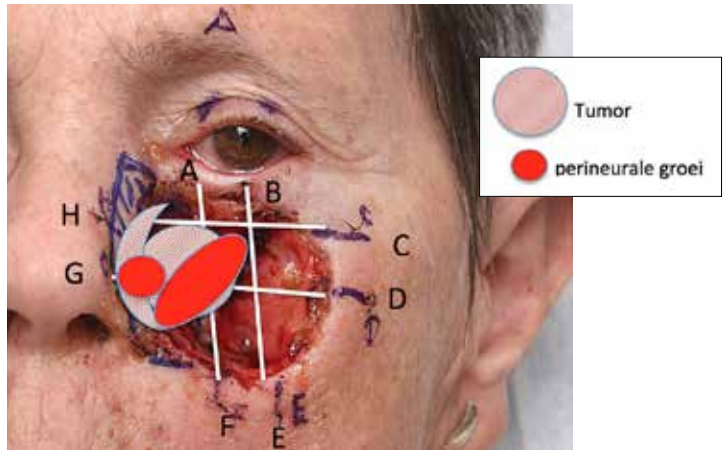
Laesie mediaal op de wang links, vrijwel direct infraorbitaal gelegen. Er wordt een aankleurende afwijking gezien op de linkerwang en ter plaatse van de mediale ooghoek, met uitbreiding in de gezichtsmusculatuur. Er zijn geen tekenen van ossale aantasting.

Diagnose

Stadium III cT₃NoMo cutaan plaveiselcelcarcinoom infraorbitaal links, irradicaal geëxcideerd naar bodem en zijsnijvlakken.



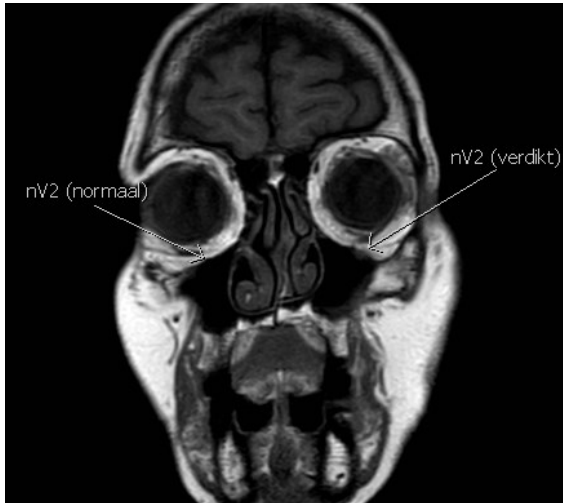
Figuur 2. Uitgangsfoto naresectie volgens 'Slow Mohs'-procedure. Afgetekend met assenstelsel.



Figuur 3. Foto uit mohsverslag. Histopathologische uitslag na 'Slow Mohs'-procedure.

Beleid en beloop

Patiënte werd in een multidisciplinair team, bestaande uit een dermatoloog, kno-arts, radiotherapeut en plastisch chirurg gezien en aansluitend besproken in de gezamenlijke Hoofd-Hals werkgroep. Hierbij werd het advies geformuleerd patiënte in opzet curatief te behandelen door middel van re-excisie volgens een zogenaamde 'Slow Mohs'-procedure door de dermatoloog en kno-arts. Dit betreft micrografische resectie waarbij de volledige resectieranden op paraffine coupes worden onderzocht.⁵ Er werd een klinische marge van 1 cm (figuur 2 en 3) genomen, met medenemen van het periost richting de bodem, waarna het defect open werd gelaten in afwachting van de radicaliteit. Histopathologisch onderzoek van het resectiepreparaat toonde tumorgroei met uitgebreide perineurale invasie rondom de grote zenuwtakken van de nervus infraorbitalis richting de bodem en tumorpositieve zijranden. Vervolgens werd tijdens multidisciplinair overleg opnieuw besloten aanvullend radiologisch onderzoek te verrichten om de uitgebreidheid van de perineurale groei te bepalen. CT-aangezicht liet een uitgebreid wekedelendefect

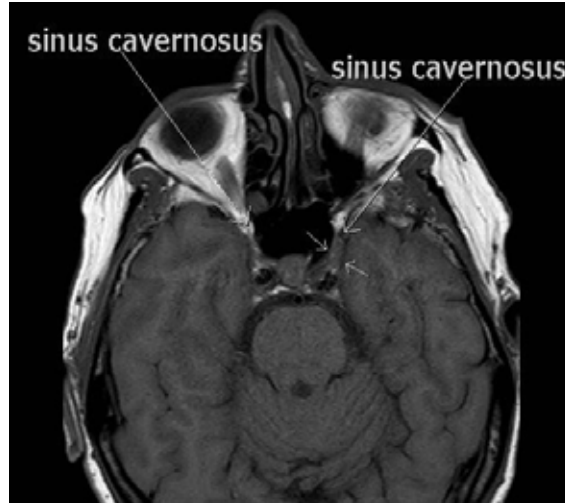


Figuur 4. MRI-scan, natieve T1-gewogen opname. Perineurale uitbreiding van de tumor langs de nervus infraorbitalis-maxillaris (V2).

op de linkerwang caudaal van de orbita zien ter hoogte van de uitrede plaats van de nervus infraorbitalis, waarbij het kanaal van deze zenuw verwijd was. Er was verdenking op ossale betrokkenheid van de voorwand van de sinus maxillaris. Gezien de verwijding van het infraorbitale kanaal op de CT was de verdenking op perineurale groei zeer hoog. Op een aanvullend verrichte MRI werd de perineurale uitbreiding langs de nervus infraorbitalis/maxillaris (V2) bevestigd. Ook was hierop zichtbaar hoe deze perineurale groei zich via het foramen rotundum uitbreidde tot in de sinus cavernosus (figuur 4 en 5). De tumorstadiëring werd aangepast naar cT4N0M0. Gezien de uitgebreide perineurale invasie werd multidisciplinair besloten dat chirurgische radicaliteit niet meer haalbaar was. Er werd gekozen voor reconstructie van het bestaande defect door middel van een gesteelde voorhoofdslap, gevolgd door adjuvante radiotherapie in een schema van 35 bestralingen met 2 Gy (totale dosis 70 Gy). Omdat het oog in het bestralingsveld lag en er een indicatie was voor radiotherapie tot aan de stam van de genoemde zenuwbundels (V2 en V3) werden tijdens het radiotherapeutisch informed consent de hoge kans op blindheid en het risico op heelkundige enucleatie met patiënte besproken.

BESPREKING

Een keratoacanthoom is een veelvoorkomende huidtumor waarvan de maligne potentie een controversieel onderwerp is.^{1,2,4} Ook de epidemiologie, histopathologische diagnostische criteria, prognose en behandeling zijn onderwerp van discussie. Onze casus onderschrijft de belangrijkste zorg in dit vraagstuk, namelijk de positie van het keratoacanthoom op het grensvlak tussen goedaardige en kwaadaardige huidmaligniteit.⁶ Histopathologisch is het vaak zeer moeilijk om onderscheid te maken tussen KA en een goed gedifferentieerd PCC. In recente literatuur worden het KA en het PCC als twee aparte entitei-



Figuur 5. MRI-scan, natieve T1-gewogen transversale afbeelding. Tumoruuitbreiding via foramen rotundum tot in de sinus cavernosus.

ten beschouwd, waarbij het KA wordt beschreven als neoplasie die regressie kan vertonen.⁸ Histopathologisch is er echter veel overlap en volledige excisie van een laesie is essentieel omdat het overzicht van de gehele laesie, inclusief bodem, kan helpen de diagnose te stellen. Invasie, een kenmerk van het PCC, kan worden gemist bij een oppervlakkige excisie of curettage. Cytonucleaire atypie en aberrante verhoorning zijn kenmerken die vaker in een PCC worden gezien dan in een KA, ook de maligne kenmerken perineurale groei en (lymf) angio-invasieve groei komen frequenter voor in een PCC. In een goed gedifferentieerd PCC kan de atypie echter beperkt zijn en zijn kenmerken zoals perineurale of (lymf)angio-invasieve groei vaak afwezig. Het onderscheid tussen beide diagnoses wordt met name lastig wanneer typische kenmerken van het KA, zoals endo- of exofytische groei, of kratervorming ontbreken. Omdat beperkte atypie en zelfs perineurale groei ook gezien kunnen worden in een KA, zijn de entiteiten niet altijd histopathologisch te onderscheiden. De klinische presentatie en het beloop kunnen in dit geval doorslaggevend zijn in het stellen van de juiste diagnose. De communicatie tussen dermatoloog en patholoog is dan ook erg belangrijk.

Transformatie van een KA in een PCC is beschreven, maar zeldzaam (5,7% van de KA). Er zijn echter aanwijzingen dat dit met name een grotere rol speelt bij de oudere patiënt: in 10% van de patiënten met een KA boven de leeftijd van 80 jaar werd dit gezien.^{4,6,7}

Naast de complexe discussie over de exacte classificatie van het KA en potentiële gevolgen van een onjuist gestelde diagnose, illustreert deze casus ook de waarde van een multidisciplinaire benadering. Bij deze zeer complexe aandoening werd door goede samenwerking tussen verschillende specialisten naar voortschrijdend inzicht gehandeld. De dermatoloog is bekend met de controversie rondom de diagnose van het KA, maar kan ook in de therapeutische fase een belangrijke rol spelen.⁹ De inzet

van de ‘Slow Mohs’-techniek droeg in deze casus bij aan het accuraat in kaart brengen van de tumoruitbreiding op microscopisch niveau. Echter, ook het zorgvuldige radiologisch onderzoek en de multidisciplinaire benadering zijn essentieel geweest bij het bepalen van de verdere behandelstrategie.

CONCLUSIE

Deze casus laat zien dat een KA in het hoofd-halsgebied met grote voorzichtigheid moet worden benaderd. Histopathologisch kan het onderscheid met een goed gedifferentieerd PCC moeilijk zijn. Vanwege de potentiële gevolgen van het missen van een PCC adviseren wij radicale excisie, zeker in het aangezicht. Diagnostiek en behandeling door een multidisciplinair team verdient de voorkeur in complexe gevallen.

LITERATUUR

1. Savage JA, Maize JC. Keratoacanthoma Clinical Behavior: A Systematic Review. *Am J Dermatopathol* 2014;36(5):422-9.
2. Gleich T, Chiticariu E, Huber M, et al. Keratoacanthoma: a distinct entity? *Experimental Dermatology* 2016;25:85-91.
3. Watchorn RE, Thomas S, Miller C, et al. Keratoacanthoma management: results of a survey of UK dermatologists and surgeons. *Br J Dermatol* 2017. Accepted for publication.
4. Weedon DD, Malo J, Brooks D, et al. Keratoacanthoma: is it really a variant of squamous cell carcinoma? *ANZ J Surg* 2010;80:129-130.
5. Breuninger H, Schaumburg LG. Control of excisional margins by conventional histopathologic techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *J Pathol* 1988;154:167-71.
6. Kwiek B, Schwartz MPH. Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(6):1220-33.
7. Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:1-19.
8. Ra SH, Su A, et al. Keratoacanthoma and squamous cell carcinoma are distinct from a molecular perspective. *Mod Pathol* 2015;28:799-806.
9. Wouters LTCM, Mosterd K, Kross KW. Hoofd-halsteam kan niet zonder dermatoloog. *Medisch Contact*. 18 februari 2015.

SAMENVATTING

Keratoacanthoom is een veel voorkomende huidtumor met controverse over zijn benigne of maligne potentie. Veelal wordt het keratoacanthoom gezien als benigne huidtumor, vanwege het feit dat er zelden metastasering plaatsvindt. Metastasering wordt echter wel degelijk beschreven. Ook de ontwikkeling van een keratoacanthoom tot een plaveiselcelcarcinoom wordt beschreven. Daarnaast is het histopathologisch vaak lastig of zelfs onmogelijk om zeker onderscheid te maken tussen keratoacanthoom en goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom. Deze factoren leiden tot moeilijke therapeutische beslissingen, die grote gevolgen kunnen hebben voor de patiënt. Wij presenteren een casus van een patiënte verwezen met een matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom in het litteken van een eerder als keratoacanthoom gediagnosticeerde laesie (irradicaal verwijderd). Zij werd verwezen naar de multidisciplinaire Hoofd-Hals werkgroep in het MUMC+. Er werd besloten tot herresectie volgens de zogenaamde ‘Slow Mohs’-procedure. De herresectie was irradicaal en toonde uitgebreide perineurale groei rond grote zenuwbundels tot in het resectievlak. Na multidisciplinair overleg werd, vanwege uitgebreide perineurale groei via de uitredende tak van de nervus infraorbitalis tot in de sinus cavernosus, besloten te starten met adjuvante lokale radiotherapie aangezien chirurgische radicaliteit onmogelijk was.

Deze casus onderstreept niet alleen de controverse rond de benigne of maligne aard van een keratoacanthoom en de daaruit voortvloeiende ernstige gevolgen voor de patiënt, maar ook het belang van een adequate multidisciplinaire benadering bij dergelijke complexe problematiek.

TREFWOORDEN

keratoacanthoom – plaveiselcelcarcinoom – multidisciplinair team – casereport – behandeling

SUMMARY

Keratoacanthoma is a common cutaneous tumor, of which the benign or malignant potential remains controversial. Keratoacanthoma is often considered as a benign skin tumor, because metastases rarely occur. However, metastases of a keratoacanthoma are reported in literature. Furthermore, development of squamous cell carcinoma in keratoacanthoma is also reported. Besides this, it can histopathologically be difficult or even impossible to distinguish between a well differentiated squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. These factors lead to complex therapeutical decisions, that can have large implications for the patient.

In this report we present a case of an incompletely excised moderately differentiated squamous cell carcinoma of the left cheek (infraorbital), which was initially diagnosed as keratoacanthoma at the referring hospital. The patient was referred to our multidisciplinary head and neck team. It was decided to perform a re-resection, using a so-called ‘Slow Mohs’-procedure. This re-resection appeared to be incomplete and showed extensive perineural growth. This perineural growth extended along the infraorbital/maxillary nerve via the foramen rotundum, into the sinus cavernosus. This made radical surgical resection impossible. It was decided to treat the patient with adjuvant radiotherapy.

This case emphasizes not only the controversy surrounding the benign or malignant nature of a keratoacanthoma and the implications for the patient, but also the importance of an adequate multidisciplinary approach in such complex cases.

KEYWORDS

keratoacanthoma – squamous cell carcinoma – multidisciplinary team – casereport – treatment

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen