



# Hoog-risico patiënten in het spectrum van plaveiselcelcarcinoom: van actinische keratose tot metastase

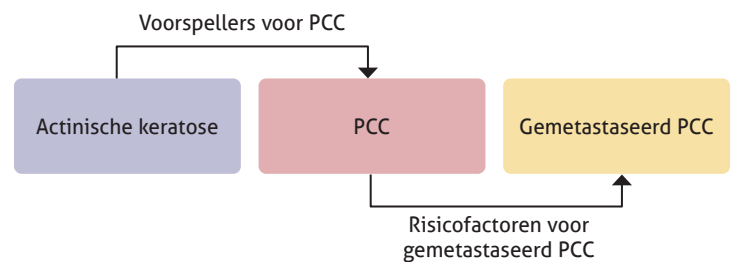
S. Tokez<sup>1</sup>, M. Wakkee<sup>2</sup>

Huidkanker is de meest voorkomende kanker wereldwijd met het plaveiselcelcarcinoom (PCC) op nummer twee van de ranglijst. Met een jaarlijkse incidentie van 14.884 nieuwe PCC's (in 2021) vormt deze kankersoort een grote belasting voor de dermatologische zorg. Hoewel de meeste PCC's onschuldig zijn, is er een subgroep van hoog-risico patiënten die een metastase ontwikkelt met invaliderende of – in het ergste geval – zelfs fatale gevolgen. Het is daarom belangrijk om deze groep hoog-risico patiënten correct te identificeren. In dit artikel bespreken we hoe dat mogelijk is, waarbij we de patiënt al vanaf de aanwezigheid van actinische keratosen onder de loep nemen.

Het plaveiselcelcarcinoom (PCC) is de tweede meest voorkomende kanker wereldwijd met een stijgende incidentie. [1] Het grote verschil met de nummer één kanker, het basaalcelcarcinoom (BCC), is dat het PCC een potentieel dodelijke ziekte is vanwege het relatief kleine doch aanwezige metastaserisico. Bij een kankersoort die zo vaak voorkomt, maar waarvan het merendeel onschuldig is, is het een uitdaging om de kleine groep hoog-risico patiënten correct te identificeren. In dit artikel zullen we exploreren wat een 'hoog-risico profiel' inhoudt voor de PCC patiënt, waarbij we starten bij de patiënt met actinische keratose (AK) en eindigen bij het gemetastaseerde PCC (figuur 1).

## PREDICTIE VAN KERATINOCYT CARCINOOM IN PATIËNTEN MET AK

AK's zijn premaligne laesies die naast directe voorlopers van het PCC ook beschouwd kunnen worden als een klinische biomarker voor zonneshade. Bijna een kwart van de Nederlandse populatie van 50 jaar of ouder heeft een of meer AK's. [2] Hoewel één AK laesie minder dan 1% kans per jaar heeft om zich te ontwikkelen tot een invasief PCC, verhoogt de aanwezigheid van meerdere AK's het risico op huidkanker ergens op het lichaam. [3] Dit maakt dat we al in dit vroege stadium van premaligne laesies een schifting kunnen maken tussen hoog- en laag-risico patiënten en onze zorg hierop kunnen aanpassen. Met dit doel hebben wij een predictiemodel ontwikkeld onder 1169 45-plussers met minstens één AK om het risico op een eerste keratinocyt carcinoom, dus een PCC of BCC, te voorspellen. [4] Verschillende risicofactoren zoals de leeftijd en het geslacht van de patiënt, het aantal en de locatie van de AK's, roken, koffieconsumptie, gevoeligheid



Figuur 1. Schematische representatie van waar predictiemodellen toegepast kunnen worden om de ziekteprogressie van een PCC patiënt te voorspellen.

van de huid tot verbranden, pigmentstatus, een genetische risicoscore en de mate van intermitterende of chronische UV-expositie zijn hierin meegenomen. Uit de analyses van ons predictiemodel kwam naar voren dat het aantal AK's en een lokalisatie buiten het hoofd en de bovenste extremiteiten een verhoogd risico gaven op de ontwikkeling van een eerste keratinocyt carcinoom, terwijl een AK lokalisatie op de bovenste extremiteiten en koffieconsumptie een beschermend effect lieten zien. Dit zijn klinisch eenvoudig te verkrijgen variabelen die ons kunnen helpen in het bepalen van het verdere zorgpad van de AK patiënt. Immers, zo kunnen hoog-risico AK patiënten vaker gezien en eventueel behandeld worden, terwijl de laag-risico AK patiënten onnodige angst en ziekenhuisbezoeken kan worden bespaard. Een belangrijke kanttekening hierbij is wel de c-index van dit model: dat is een maat tussen de 0.5 en 1.0 die in geval van een overlevingsanalyse ('Cox proportional hazards model') de kans aangeeft dat het model een hoger risico berekent voor een AK patiënt die eer-

<sup>1</sup> Coassistent, PhD

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam

der in de tijd een keratinocyt carcinoom ontwikkelt dan een patiënt die later in de tijd een keratinocyt carcinoom krijgt. Deze maat loopt van 0,5 (niet informatief, random model) tot 1,0 (perfect onderscheidend model), waarbij de c-index van het huidige predictiemodel 0,6 was. Ondanks dat een scala aan patiëntgebonden, AK-specifieke, genetische en leefstijl gerelateerde voorspellers waren meegenomen, was het onderscheidend vermogen van het model dus matig. Er zijn meerdere redenen die ten grondslag kunnen liggen aan de beperkte c-index in deze patiëntengroep. Allereerst is de AK populatie een erg homogene groep: het zijn doorgaans oudere patiënten met een lichte pigmentstatus en veel zomblootstelling in de voorgeschiedenis. Het is een grote uitdaging om onderscheidende voorspellers te identificeren binnen een groep patiënten die erg veel op elkaar lijken. Dit is een veel minder groot probleem wanneer een predictiemodel wordt ontwikkeld in de algemene populatie, waarin de patiënten veel heterogener zijn. [5] Een tweede verklaring is de zogenaamde 'index event bias'. Hiervan kan sprake zijn wanneer patiënten worden geïncludeerd op basis van een bepaalde voorwaarde, bijvoorbeeld het hebben van een PCC, waarna vervolgens gekeken wordt naar het risico op een tweede PCC. [6] Aangezien AK's en keratinocyt carcinomen vergelijkbare risicoprofielen hebben, kan index event bias ook in ons predictiemodel een rol hebben gespeeld en daarmee hebben bijgedragen aan een matige c-index. Daarom denken wij dat het een uitdaging zal blijven om een goed onderscheidend model te ontwikkelen binnen de AK populatie. Mogelijke opties om het model te verbeteren kunnen zijn het verder objectiveren van de mate van zonexpositie in de voorgeschiedenis (cave recall bias met vragenlijsten) en de genetische risicoscore updaten met nieuwe single nucleotide polymorphisms naarmate deze beschikbaar komen.

## RISICOFACTOREN VOOR METASTASE IN PATIËNTEN MET PCC

Tussen 1989 en 2017 zijn in Nederland 145.618 patiënten met een eerste PCC diagnose geregistreerd. [7] Dit kwam overeen met een verdrievoudiging van de leeftijd-gestandaardiseerde incidentie van het PCC onder mannen en zelfs een vervijfvoudiging onder vrouwen (respectievelijk 40,0 naar 107,6 per 100.000 persoonsjaren en 26,5 naar 71,4 per 100.000 persoonsjaren). Met deze enorme aantallen is het des te belangrijk om de patiënten te identificeren die een hoog risico lopen op een metastase van hun PCC. In Engelse data van de National Disease Registration Service – met 887 gemetastaseerde PCC's de grootste dataset voor deze ziekte tot nu toe – hebben wij risicofactoren voor het ontwikkelen van een metastase onderzocht. [8] Zeven variabelen lieten een significante associatie zien met metastase, waarvan een deel klinische variabelen en een deel tumorkenmerken betrof (tabel 1). De hoogste odds ratio werd gevonden voor slecht/ongedifferentieerde PCC's: 4,56 (95% CI 2,99-6,94). Dit is een variabele die niet meer in de American Joint Committee on Cancer 8<sup>e</sup> editie (AJCC 8) is opgenomen [9] terwijl deze nog wel onderdeel was van de AJCC 7. [10] Dit komt vermoedelijk door de lage reproduceerbaarheid van deze variabele tussen pathologen. [11] In onze studie hebben wij differentiatiegraad als binaire

Tabel 1. Risicofactoren voor metastase op basis van 887 gemetastaseerde (case) en 887 niet-gemetastaseerde (controle) PCC's. [8]

Risicofactor	Odds ratio (95% CI)
<b>Geslacht</b>	
- Vrouw	1.00 (ref)
- Man	2.59 (1.70-3.96)
<b>Lokalisatie van het PCC</b>	
- Romp en ledematen	1.00 (ref)
- Gezicht	1.57 (1.02-2.41)
- Scalp en nek	0.74 (0.43-1.27)
<b>Diameter van het PCC</b>	Spline
<b>Dikte van het PCC</b>	Spline
<b>Differentiatiegraad</b>	
- Goed/matig	1.00 (ref)
- Slecht/ongedifferentieerd	4.56 (2.99-6.94)
<b>Mate van weefselinvasie</b>	
- Dermis	1.00 (ref)
- Subcutis	1.69 (1.05-2.71)
- Dieper dan subcutis	4.43 (1.98-9.90)
<b>Perineurale/lymphovasculaire invasie</b>	
- Nee	1.00 (ref)
- Ja	2.12 (1.21-3.71)

variabele geanalyseerd, namelijk goed/matig gedifferentieerde vs. slecht/ongedifferentieerde PCC's. Wij denken dat de reproduceerbaarheid tussen pathologen hiermee zou kunnen toenemen, omdat het nu om het scoren van twee uitersten gaat en er geen middencategorie van matige differentiatie meer is, hetgeen vaak voor verschillende interpretaties zorgt. In combinatie met de hoge odds ratio pleiten wij ervoor om differentiatiegraad als binaire variabele opnieuw mee te nemen in de volgende editie van de AJCC. De Amerikaanse Brigham and Women's Hospital (BWH) stadiëring werkt met een puntensysteem en neemt differentiatiegraad wel mee als risicofactor. [12] In onze validatiestudie van verschillende stadiëringssystemen (AJCC8, BWH en de Tübingen stadiëring) [13] vonden wij voor de BWH de hoogste c-index met een waarde van 0,84. [14] Echter, een belangrijke kanttekening hierbij is dat al deze stadiëringssystemen zijn gebaseerd op expert panels met literatuur review (AJCC8) of analyses van relatief kleine aantallen van gemetastaseerde PCC's (BWH: 256 PCC's met 25 metastasen, Tübingen: 615 PCC's met 26 metastasen). Aangezien wij in onze dataset nu veel meer metastasen hadden, hebben wij vergeleken hoe goed onze variabelen de metastase uitkomst voorspellen ten opzichte van de huidige stadiëringssystemen. Hierbij vonden wij een aanzienlijk hogere pseudo R<sup>2</sup> (als maat voor het voorspellend vermogen van de variabelen) voor ons model: 0,71 (95% CI 0,65-0,79) vs. 0,50 (95% CI 0,43-0,58) voor de AJCC8 en 0,59 (95% CI 0,52-0,66) voor de BWH. Een andere verklaring voor de betere prestatie van ons model is de manier waarop wij de variabelen tumordiameter en tumordikte hebben geanalyseerd. In plaats van de gebruikelijke categorische wijze met vaste afkapwaarden, hebben wij deze variabelen namelijk in continue vorm geanalyseerd. Hiermee kon middels zogenaamde 'splines' een niet-lineaire relatie worden onderzocht. Wij vonden met deze splinetechnieken een snellere stijging in metastaserisico voor

de kleine en dunne PCC's en een relatieve afvlakking van het metastaserisico voor de grotere en dikkere PCC's. Hiermee konden we de werkelijke metastaserisico's beter weergeven dan met het gebruik van vaste afkapwaarden, die onterecht uitgaan van een lineaire relatie tussen diameter en dikte en het risico op metastase. Andere verschillen betroffen de toevoeging van de klinische variabelen geslacht en tumorlocatie in ons model. Het lijkt dus relevant om in toekomstige stadiëringssystemen meer naar een 'patient based' in plaats van 'tumor based' stadiëring te gaan, zodat ook deze risicofactoren meegenomen kunnen worden. Een laatste klinische variabele die belangrijk is, maar niet significant in ons model overbleef, is immuunsuppressie. Een limitatie van deze studie was namelijk de incompleetheid van data over immuuncompromitteerde patiënten, wat tot onbetrouwbare resultaten geleid kan hebben. In een van onze andere landelijke studies waarin wij keken naar patiëntgebonden risicofactoren voor metastase hadden wij door middel van een koppeling tussen de Nederlandse Kanker Registratie en het Nederlandse Orgaan Transplantatie Register beschikking tot complete data van patiënten met een orgaantransplantatie en aanvullend ook van patiënten met een hematologische maligniteit. [15] Daaruit kwam immuunsuppressie wel als belangrijke risicofactor voor metastase naar voren.

## SLOTOVERWEGING

De betrouwbaarheid van studieresultaten en zelfs van dagelijks gebruikte stadiëringssystemen valt of staat dus met de kwaliteit van de beschikbare data en de toegepaste statistische analyses. Voor de identificatie van hoog-risico patiënten zijn grote epidemiologische studies nodig en bevinden we ons nu in de unieke situatie dat deze data voor het eerst beschikbaar zijn voor het PCC. Hiermee verwachten we de komende jaren een verdere bijdrage te kunnen leveren aan het beter voorspellen van een invasief PCC en het voorspellen van een metastase, waarbij zowel patiënt als tumor gerelateerde voorspellers meegenomen zullen worden.

### TREFWOORDEN

plaveiselcelcarcinoom - actinische keratose – metastase - stadiëring

### KEYWORDS

cutaneous squamous cell carcinoma - actinic keratosis – metastasis - staging

## LITERATUUR

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069-80.
2. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in

the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(8):1971-8.

3. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):502-18.
4. Tokez S, Alblas M, Nijsten T, Pardo LM, Wakkee M. Predicting keratinocyte carcinoma in patients with actinic keratosis: development and internal validation of a multivariable risk-prediction model. *Br J Dermatol.* 2020 Sep;183(3):495-502.
5. Whiteman DC, Thompson BS, Thrift AP, Hughes MC, Muranushi C, Neale RE, et al. A model to predict the risk of keratinocyte carcinomas. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1247-54.
6. Dahabreh II, Kent DM. Index event bias as an explanation for the paradoxes of recurrence risk research. *JAMA.* 2011;305(8):822-3.
7. Tokez S, Hollestein L, Louwman M, Nijsten T, Wakkee M. Incidence of multiple vs first cutaneous squamous cell carcinoma on a nationwide scale and estimation of future incidences of cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1300-6.
8. Tokez S, Venables ZC, Hollestein LM, Qi H, Bramer EM, Rentroia-Pacheco B, et al. Risk factors for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: Refinement and replication based on 2 nationwide nested case-control studies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2022;87(1):64-71.
9. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):122-37.
10. Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, Mihm MC, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2011;64(6):1051-9.
11. Nash J, Shahwan KT, Chung C, Abidi N, Gokun Y, Pan X, et al. Grading of differentiation in cutaneous squamous cell carcinoma: Evaluation of interrater and intrarater reliability. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2021.
12. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang WT, Gelfand JM, Whalen FM, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol.* 2013;149(4):402-10.
13. Breuninger H, Brantsch K, Eigentler T, Hafner HM. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(8):579-86.
14. Venables ZC, Tokez S, Hollestein L, Mooyaart AL, Van den Bos RR, Rous B, et al. Nationwide validation of four cutaneous squamous cell carcinoma staging systems. Submitted. 2021.
15. Tokez S, Wakkee M, Kan W, Venables ZC, Mooyaart AL, Louwman M, et al. Cumulative incidence and disease-specific survival of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a nationwide cancer registry study. *JAAD, Online ahead of print.* 2021.

## CORRESPONDENTIEADRES

Marlies Wakkee

E-mail: m.wakkee@erasmusmc.nl