

Richtlijn

Plaveiselcelcarcinoom van de huid

5

Definitieve conceptversie 27-02-2018. Eindredactie volgt na autorisatie.



10

Colofon
Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom van de huid

15 © 2018, 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 verveelvoudigd 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 2010

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 (NVvH/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)
Prof. 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

WERKGROEP 2018

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 (NVvH/NVCO)
Dr. J. J. E. van Everdingen	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Dr. E. Corten	Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
Drs. A. Navran	Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
Dr. ir. W.J. Louwman	Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)
Dr. G.F.H. Diercks	Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP)
Dr. J.B. Terra	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Dr. P.A. van der Eerden	Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- & Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (KNO)
Prof. dr. L.E. Smeele	Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie (NVMKA)
S. van der Kleij, MANP	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland Dermatologie (V&VN)
H. Sengers, MPA	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland Dermatologie (V&VN)
Dr. M. F.C. de Jong	Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
Mr. dr. E.R.M. de Haas	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Drs. Y.Y. Chung	Arts-onderzoeker NVDV
Drs. A.A.J. van der Sande	Arts-onderzoeker NVDV
C. Westerlaken	Huidpatiënten Nederland (HPN)
Overige contributors	
Joseph A. Califano, III, M.D.	AJCC werkgroep-lid, Head and Neck Surgeon Director Head and Neck Cancer Center Vice Chief of Division of Otolaryngology, Department of Surgery, Moores Cancer Center, UC San Diego Health - La Jolla
Raja R. Seethala, M.D.	AJCC werkgroep-lid, Head and Neck/Endocrine Pathologist, director of the Head and Neck/Endocrine Pathology Center of Excellence, and Director of the Head and Neck/Endocrine Pathology Fellowship, UPMC Presbyterian, Pittsburgh.

5

10

15

AFKORTINGENLIJST

5	95% BI:	= 95% betrouwbaarheidsinterval
	AGREE	= Appraisal of Guidelines Research & Evaluation
	AK	= Actinische keratose
	CT	= Computertomografie
	cPCC	= Cutaan Plaveiselcelcarcinoom
10	DBC	= Diagnosebehandelingcombinatie
	FDG	= fluorodeoxyglucose
	FNAC	= Fine Needle Aspiration Cytology
	HPV	= Humaan papilloma virus
	HR	= Hazard Ratio
15	KNO	= Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde
	MMC	= Mohs Micrografische Chirurgie
	mTOR	= Mammalian target of rapamycin
	MRI	= Magnetic Resonance Imaging
	NMSC	= Non Melanoma Skin Cancer
20	NOG	= Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
	NSAID	= Non-Steroidal Anti Inflammatoiry Drugs
	NVDV	= Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
	NVMKA	= Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
	NVOG	= Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie
25	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
30	NVVP	= Nederlandse Vereniging voor Pathologie
	Nvvr	= Nederlandse Vereniging voor Radiologie
	OR	= Odds Ratio
	PALGA	= Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
	PCC	= Plaveiselcelcarcinoom
35	PDT	= Photodynamische therapie
	PET	= Positron Emissie Tomografie
	PICO	= Patient Intervention Comparison Outcome
	PNI	= Peurineurale Invasie
	PUVA	= Psoraleen ultraviolet-A
40	RCT	= Randomized Controlled Trial
	SUV	= Standard Uptake Value
	TNM	= Tumor Node Metastasis
	UV	= Ultraviolet
	UVB	= Ultraviolet-B
45	V&VN	= Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
	VIKC	= Vereniging van Integrale Kankercentra
	VIN	= Vulvaire Intra-epitheliale neoplasië
	WGBO	= Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst

50

HOOFDSTUKINDELING

	WERKGROEP 2010	2
	WERKGROEP 2018	3
5	AFKORTINGENLIJST	4
	HOOFDSTUKINDELING.....	5
	ALGEMENE INTRODUCTIE	7
	<i>Doelstelling</i>	7
	<i>Doelgroep</i>	7
10	<i>Samenstelling van de werkgroep</i>	7
	<i>Werkwijze van de werkgroep</i>	7
	<i>Wetenschappelijke bewijsvoering</i>	8
	<i>Totstandkoming van de aanbevelingen</i>	9
	<i>Implementatie en evaluatie</i>	9
15	<i>Juridische betekenis van richtlijnen</i>	9
	<i>Autorisatie</i>	9
	<i>Herziening</i>	10
	I. INLEIDING	10
	<i>Afbakening onderwerp en definitie</i>	10
20	<i>Knelpunten</i>	11
	UITGANGSVRAGEN (2010 & 2018)	12
	In 2010 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:.....	12
	In 2018 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:.....	12
	AANBEVELINGEN (2010 & 2018)	13
25	II. Epidemiologie/pathofysiologie (2010)	13
	III. Klinisch beeld (2010)	13
	IV. Preventie (2010).....	13
	V. Classificatie (2018).....	13
	VI. Prognose/metastasering (2018)	14
30	VII Diagnostiek (2018)	14
	VIII. Therapie (2010 & 2018)	14
	IX. Transplantatie/immuungecompromitteerde patiënten (2018).....	16
	X. Kwaliteit van leven (2010)	16
	XI. Follow-up (2010)	16
35	XII. Organisatie van zorg (2010)	17
	II. EPIDEMIOLOGIE/PATHOFYSIOLOGIE (2010)	18
	Tabel II. Risicofactoren voor plaveiselcelcarcinoom.....	18
	III. KLINISCH BEELD (2010).....	21
	IV. PREVENTIE (2010)	22
40	<i>Voorlichting</i>	23
	V. CLASSIFICATIE (2018)	26
	Conclusies	29
	Aanbevelingen	29
	VI. PROGNOSE/METASTASERING (2010 & 2018)	30
45	VII. DIAGNOSTIEK (2010 & 2018)	34
	<i>Anamnese</i>	34
	<i>Lichamelijk onderzoek</i>	34
	<i>Pathologie:</i>	35
	VIII. THERAPIE (2010 & 2018).....	39
50	<i>Conventionele chirurgische excisie (2010)</i>	39

	<i>Radiotherapie (2010)</i>	42
	<i>Mohs micrografische chirurgie (2010 & 2018)</i>	44
	<i>Cryochirurgie (2010)</i>	46
	<i>Curettage en coagulatie (2010)</i>	47
5	<i>Andere therapieën (2010)</i>	48
	<i>Bij locoregionale metastasen</i>	49
	IX. TRANSPLANTATIE/IMMUUNGECOMPROMITTEERDE PATIENTEN (2010& 2018).....	52
	X. KWALITEIT VAN LEVEN (2010).....	56
10	XI. FOLLOW-UP (2010).....	58
	XII. ORGANISATIE VAN ZORG (2010)	59
	XIII. SAMENVATTING THERAPIEKEUZE (2010)	60
	XIV. KENNISHIATEN (2018).....	61
	<i>Advies voor onderzoek/ kennishiaten</i>	61
15	XV. BIJLAGES.....	62
	Bijlage 1: Zoekstrategieën.....	62
	Algemeen	62
	Uitgangsvraag 1: Welke dieptegroei in mm dient gehanteerd te worden als risicofactor voor metastasering?	62
20	Uitgangsvraag 2: Welke risicofactoren dienen clinicus en patholoog in hun verslag met elkaar uit te wisselen?	64
	Uitgangsvraag 3: Welke rol speelt MMC bij PCC? Wat zijn de indicaties hiervoor?.....	67
	Uitgangsvraag 4: Welke aanbevelingen kunnen worden gedaan voor screening en follow-up bij hoog risico categorieën, zoals patiënten met een orgaantransplantatie en andere immuno-suppressie?.....	70
25	Uitgangsvraag 5: In hoeverre is beeldvormende diagnostiek nodig bij stadium 2 tumoren bij niet-immuungecompromitteerden?	74
	Bijlage 2: Evidencetabellen.....	77
	Evidencetabel prognose/metastasering plaveiselcelcarcinoom (2010)	77
30	Bijlage 3: Overzicht belangenverklaringen.....	122

35

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.

10 *Doelgroep*

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, huisartsen, maatschappelijk werkers, psychologen, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, en 15 physician assistants. Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn beschikbaar.

Samenstelling van de werkgroep

20 Voor het ontwikkelen van de eerste richtlijn in 2010 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. Voor de 25 herziening in 2018 werd een nieuwe multidisciplinaire werkgroep in het leven geroepen. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden.

Werkwijze van de werkgroep

30 De eerste versie van de richtlijn stamt uit 2010. De werkgroep werkte gedurende één jaar (vijf vergaderingen) aan een conceptringlijntekst. 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 35 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” 40 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 45 werkgroepleden en door ‘reference checking’ (zie ook ‘wetenschappelijke bewijsvoering’). De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptringlijn 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.

50

In 2016 volgde een modulaire herziening. De richtlijn uit 2010 werd hierbij gedeeltelijk herzien/aangevuld aan de hand van vijf uitgangsvragen. De werkwijze was gelijk aan de werkwijze van 2010. De uiteindelijke conceptringlijn werd in februari 2018 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen aangeboden.

Wetenschappelijke bewijsvoering

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.

5

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 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

15

20

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.

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 besliskundig 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 multiple, 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.

5

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden
10 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
15 biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroep-vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk
20 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

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
30 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

35 De richtlijn uit 2010 geautoriseerd door:

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

50 De herziening van de richtlijn in 2018 is geautoriseerd door (beoogd):

- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- 5 ▪ Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie & Oncologie

Herziening

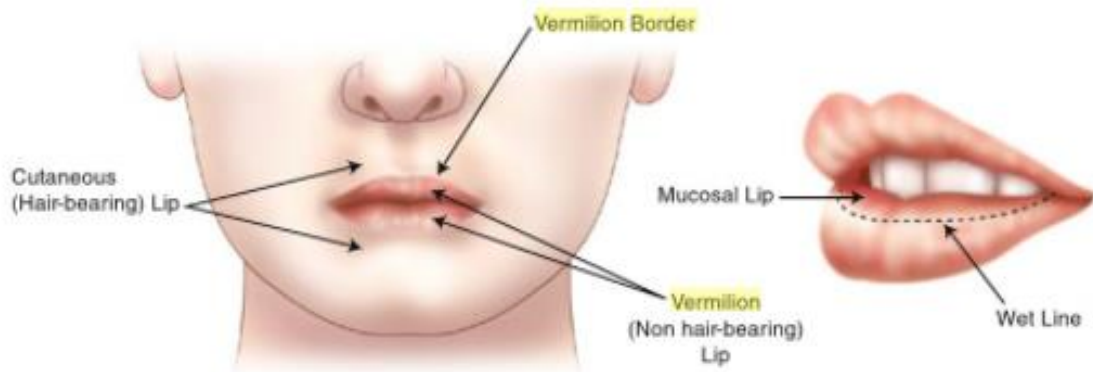
10 Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Toezicht hierop zal plaatsvinden vanuit de NVDV. 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
15 ontwikkeld. De ontwikkeling van indicatoren is een aandachtspunt bij een toekomstige herziening van de richtlijn.

I. INLEIDING

20 In 2010 is de richtlijn Plaveiselcelcarcinoom 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
25 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
30 specialisten verschillende opvattingen over de behandeling van deze tumoren. Deze opvattingen worden bepaald door de variatie in belangstelling en verwijfspatronen. Plastisch chirurg, kaakchirurg 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
35 hebben. In 2018 werd de richtlijn herzien.

Afbakening onderwerp en definitie

40 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 (inclusief peri-oculaire tumoren) en de huidcarcinomen van de lip (inclusief het lippenrood/ “*vermillion border*”).



Figuur 1: De lip wordt onderverdeeld in drie zones: de muceuze lip, het vermiljoen (“lippenrood”) en de cutane lip. De vermiljoen grens (“vermillion border”) scheidt de cutane (behaarde) lip van de vermiljoen lip/ het lippenrood. De “wet-(dry) line” scheidt het muceuze gedeelte van het vermiljoen/ lippenrood.

5 Bron: *High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A practical Guide for Patient Management: C. D. Schmults 2016*

10 Tumoren van het lippenrood vielen eerst onder de orale tumoren, maar omdat het lippenrood onderhevig is aan externe factoren zoals UV-licht (net zoals andere vormen non melanoom huidkanker) heeft de AJCC het lippenrood weer geschaard onder de cutane carcinomen.

15 Metastasering op afstand wordt niet behandeld in deze richtlijn, echter de locoregionale metastasering is meegenomen. Tevens worden er uitspraken gedaan over het kerato-acanthoom en het verruceus carcinoom, vooral met betrekking tot de differentiaaldiagnose van het plaveiselcelcarcinoom. Het
 20 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
 25 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 te raadplegen onder de rubriek kwaliteitsdocumenten op de website www.nvdv.nl. In de richtlijn wordt morbus Bowen summier behandeld, mogelijk dat hier in een toekomstige herziening nader op wordt ingegaan. Voor de behandeling van morbus Bowen wordt verwezen naar www.huidarts.info

Knelpunten

30 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.

- 35
 - 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.
 - 40
 - 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.
 - 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.

Literatuur

- 5 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 UITGANGSVRAGEN (2010 & 2018)

In 2010 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

Voorlichting

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

15 *Diagnostiek*

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

20 *Therapie*

- 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 immunosuppressieve patiënten.

25 *Follow-up*

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

30 *Organisatie*

- 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?

35

In 2018 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

Classificatie

- 40
- Welk classificatiesysteem dient te worden gebruikt voor de stadiëring van plaveiselcelcarcinomen?

Prognose/metastasering

- Welke risicofactoren dienen clinicus en patholoog in hun verslag met elkaar uit te wisselen?
- Welke dieptegroei in mm dient gehanteerd te worden als risicofactor voor metastasering?

45 *Aanvullende diagnostiek*

- In hoeverre is beeldvormende diagnostiek nodig bij hoog risico tumoren bij niet-immuungecompromitteerden?

Therapie

- Welke rol speelt MMC bij PCC? Wat zijn de indicaties hiervoor?

50 *Transplantatie/immuungecompromitteerde patiënten*

- Welke aanbevelingen kunnen worden gedaan voor screening en follow-up bij hoog risico categorieën, zoals patiënten met een orgaantransplantatie en andere immunosuppressie?

AANBEVELINGEN (2010 & 2018)

II. Epidemiologie/pathofysiologie (2010)

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

III. Klinisch beeld (2010)

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 VII. Diagnostiek).

5 IV. Preventie (2010)

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.nvdv.nl).

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 niet aanbevolen.

10

Naast de behandelend specialist kan een gespecialiseerde verpleegkundige, verpleegkundig specialist of een physician assistant een rol spelen bij de voorlichting en begeleiding van mensen met een plaveiselcelcarcinoom.

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

15

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.

V. Classificatie (2018)

De 8^e editie van het TNM-systeem dient te worden gebruikt voor het stadiëren van cutane plaveiselcelcarcinomen in het hoofdhalsg gebied (inclusief peri-oculaire tumoren en het lippenrood). Maak ook gebruik van de 8^e editie van het TNM-systeem voor het stadiëren van plaveiselcelcarcinomen buiten het hoofd-hals gebied.

De werkgroep is van mening dat risicofactoren zoals differentiatiegraad, angio-invasie en lokalisatie wel benoemd moeten worden en adviseert om deze factoren in het OK-verslag en het pathologieverslag te noteren. Zie ook het hoofdstuk [VI. Prognose/ metastasering](#).

VI. Prognose/metastasering (2018)

De werkgroep is van mening dat risicofactoren zoals differentiatiegraad, angio-invasie en lokalisatie wel benoemd moeten worden en adviseert om deze in het OK-verslag en het pathologieverslag te noteren.

De immuunstatus wordt ook in de nieuwste TNM-classificering niet meegenomen. Het is evenwel sterk aan te bevelen bij de individuele patiënt hieraan aandacht te besteden (zie ook [hoofdstuk IX. Transplantatie/immuungecompromitteerde patiënten](#)). Hetzelfde geldt voor recidief tumoren.

De werkgroep adviseert om een dieptegroei van 6 mm aan te houden als risicofactor voor metastasering (conform 8^e editie TNM-classificatie). Aanbevolen wordt de invasiediepte te meten vanaf de aangrenzende intacte huid tot aan de tumorbodemp.

5 VII Diagnostiek (2018)

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

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

Bij verdenking op ossale betrokkenheid c.q. infiltratie in diepere weke delen of perineurale uitbreiding van de primaire tumor kan een CT of MRI worden overwogen.

Bij regionale lymfadenopathie en/of klinisch palpabele klieren wordt geadviseerd een echo met eventueel een punctie te verrichten.

Bij klinische verdenking op afstandsmetastasen kan een PET-CT worden overwogen.

10

PET-CT kan overwogen worden voor het beoordelen van respons na radiotherapie.

Gezien het ontbreken van bewijs over de prognostische waarde van beeldvorming bij primaire cPCC kan de werkgroep geen aanbeveling doen over het routinematig verrichten van beeldvorming ter detectie van regionale metastasen.

Overweeg een verwijzing naar een Hoofd-Hals Oncologisch Centrum bij grote, recidief en hoog risico tumoren in het hoofd-halsgebied.

VIII. Therapie (2010 & 2018)

15 Conventionele chirurgische excisie (2010)

Klinische marge

Voor primaire, laag risico tumoren, zoals Stadium I tumoren, wordt een klinische marge van 5 mm rondom de tumor aanbevolen. Voor hoog-risico tumoren en recidief tumoren wordt een klinische marge van 1 cm rondom de tumor aanbevolen.

Histologische marge

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

20 Sluiting

Het is aan te bevelen een defect na radicale excisie pas chirurgisch te sluiten na histopathologische bevestiging. Kleine tumoren kunnen primair worden gesloten. Bij afwezigheid van histologisch bevestigde radicaliteit of een actinische beschadigde huid, is het niet wenselijk om wondsluiting te verkrijgen met een huidtranspositie. Bij verschuiving van huid is immers niet meer te achterhalen waar het irradicale deel is en de reconstructie zal veelal opgeofferd moeten worden bij een reëxcisie.

Algemeen

Multidisciplinaire bespreking moet worden overwogen bij grote, recidief en hoog risico tumoren en recidiverende tumoren, en vastgelegd worden in een MDO-verslag (zie ook het hoofdstuk [XII. 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, fascia)
- lokalisatie van de excisie
- wijze van sluiting
- wijze van markering

5 **Radiotherapie (2010)**

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 multidisciplinair 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.

Mohs micrografische chirurgie (2010 & 2018)

Micrografische chirurgie (Mohs of Breuninger) kan overwogen worden bij T1 en T2 tumoren op locaties waar weefselsparend werken gewenst is, i.e. in het gelaat en bij peri-/ intraneurale groei van de tumor.

10 **Cryochirurgie (2010)**

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

Curettage en coagulatie (2010)

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

Andere therapieën (2010)

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

15

Bij locoregionale metastasen (2010)

In geval van een of meerdere lymfekliermetastasen is chirurgische dissectie van het betreffende lymfekliergebied sterk aan te bevelen.

In geval van tumoren (grote T2, T3 of T4) met negatieve histologische groeikenmerken, meerdere lymfkliermetastasen en/ of lymfkliermetastasen met extracapsulaire groei 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.

IX. Transplantatie/immuungecompromitteerde patiënten (2018)

Bij orgaantransplantatie patiënten met multipole NMSC kan het zinvol zijn om de immunosuppressieve therapie aan te passen (bijvoorbeeld naar mTOR-inhibitoren). Het omzetten van medicatie dient op individuele basis plaats te vinden, in nauw overleg tussen orgaanspecialist en dermatoloog.

Het wordt aanbevolen patiënten voorafgaand aan of bij voorkeur binnen één jaar tijd na een orgaantransplantatie te verwijzen naar een dermatoloog voor huidkankerpreventie-adviezen, vanwege het verhoogde risico op NMSC bij chronische immunosuppressie.

Huidcontroles dienen te worden uitgevoerd bij transplantatiepatiënten met een sterk verhoogd risico op NMSC (hoge zonexpositie, ouderen, mannen, licht huidtype en na een hart- of longtransplantatie). Het verdient aanbeveling om transplantatiepatiënten met premaligniteiten en één NMSC in de voorgeschiedenis 2x per jaar te laten controleren door de dermatoloog en transplantatiepatiënten met meerdere NMSC in de voorgeschiedenis 4x per jaar. Afhankelijk van bovengenoemde risicofactoren kan voor de individuele patiënt een andere follow-up frequentie wenselijk zijn.

5

Bij orgaantransplantatiepatiënten met een plaveiselcelcarcinoom is de profylactische behandeling met retinoïden een optie. Bij voorkeur wordt dit met de patiënt besproken (zie ook [hoofdstuk IV. Preventie](#)).

X. Kwaliteit van leven (2010)

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

XI. Follow-up (2010)

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 (zie ook hoofdstuk [IX Transplantatie/immuungecompromitteerden](#) voor eventuele aanpassingen in het follow-up schema):

Follow-up schema **hoog risico** plaveiselcelcarcinomen

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

De controle naar recidieven dient te worden verricht door de dermatoloog, bij multidisciplinaire behandeling alternerend met andere behandelaars. Afhankelijk van de lokale omstandigheden eventueel ook door de huisarts, een verpleegkundig specialist, physician assistant of door een adequaat opgeleide dermatologisch verpleegkundige.

10

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.

XII. Organisatie van zorg (2010)

Patiënten met tumoren die mogelijk niet chirurgisch resectabel zijn, zouden in een multidisciplinaire setting besproken moeten worden, zodat zowel chirurgische opties (inclusief een reconstructie) als andere behandelopties overwogen kunnen worden.

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 in het hoofd/halsgebied moet verwijzing naar een erkend hoofd/hals-oncologisch centrum worden overwogen. 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.

II. EPIDEMIOLOGIE/PATHOFYSIOLOGIE (2010)

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 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 hoofdhalsg gebied 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 zomblootstelling (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 biologics 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 zomblootstelling en matig bruinen) -Sproeten
Voorgeschiedenis	-Actinische keratose -Non-melanoma huidkanker

Immuungecompromiteerd	-Orgaantransplantatie patiënten -HIV/ AIDS - (Chronisch myeloide) leukemie
Iatrogeen	-Immuunsuppressieve medicatie (bijvoorbeeld bij orgaantransplantatiepatiënten) -Lichttherapie (PUVA > UVB) -Radiotherapie
Genodermatoses	-Xeroderma pigmentosum -Epidermodysplasia verruciformis -Recessieve dystrofische epidermolysis bullosa -Albinisme -Polymorphismen
Infectie	-Human papillomavirus infectie
Chronische huidontsteking	-Ulcera -Lichen sclerosus et atrophicans
Brandwonden (Ulcer van Marjolin)	

Bronnen: Bath-Hextall, 2007; Lansbury, 2009

Conclusies

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

5 Aanbevelingen

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

Literatuur

1. Marks R. Squamous cell carcinoma. Lancet 1996; 347:735-8.
2. Bernstein SC, Lim KK, Brodland DG, Heidelberg KA. The many 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.
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, Malinowszky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. Br J Dermatol 2000; 143:1224-9.
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
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.
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.
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.
16. Dabski K, Stoll HL Jr, Milgrom H. Squamous cell carcinoma complicating late chronic discoid lupus erythematosus. *J Surg Oncol* 1986;32:233-7.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 29. Smith KJ, Skelton H. Etanercept and squamous cell carcinoma. Reply. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:359.
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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 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.
- 50 38. Ong CS, Keogh AM, Kossard S et al. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:27-34.
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.
- 55 41. 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.

42. 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.

5

III. KLINISCH BEELD (2010)

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 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.

10

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.

15

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

20

- 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.nvdv.nl.

25

- 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.

30

35

40

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.

45

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.

50

55

Ook histopathologisch is er vaak geen uitsluitsel 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 VII. Diagnostiek).

5

Literatuur

1. Tekst website NVDV. Vrij beschikbaar op www.nvdv.nl

IV. PREVENTIE (2010)

10

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-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 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.nvdv.nl). Ook roken verhoogt het risico op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom; de gezondheidswinst van het stoppen met roken als secundaire preventie is onduidelijk.¹⁷

15

20

25

30

35

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 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}

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 retinoïden 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).
 - 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.
- 10
- 15

Aanbevelingen

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.nvdv.nl).

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.

20

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

Voorlichting

- 25
- 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} 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 voorlichtingsstudies onder andere groepen (urologische) patiënten.^{27,28}

5 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 informatie begrepen hebben.²⁹

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

- KWF Kankerbestrijding: www.kwfkankerbestrijding.nl
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties: www.nfk.nl
- 15 ▪ (Inter-)nationaal voorlichtingsmateriaal via het internet zoals:
 - www.nvdv.nl
 - www.huidarts.com (bevat ook commerciële informatie en kan daarom gebiased zijn).
 - www.huidziekten.nl
 - 20 ○ www.dermatica.nl/scc (bevat ook commerciële informatie en kan daarom gebiased zijn)

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 25 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 ten gevolge van verouderde bronnen.

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat specialistisch opgeleide verpleegkundigen een belangrijke rol spelen in de voorlichting en begeleiding tijdens de diagnostische, therapeutische en follow up fase. <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

30

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

Overige overwegingen

Bij de stadiëring bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom kan een gestructureerd, multidisciplinair overleg gewenst zijn (zie ook onder "[Organisatie van zorg](#)").

35 Aanbevelingen

Naast de behandelend specialist kan een gespecialiseerde verpleegkundige, verpleegkundig specialist of een physician assistant een rol spelen bij de voorlichting en begeleiding van mensen met een plaveiselcelcarcinoom.
--

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

40

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.

5 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. CLASSIFICATIE (2018)

Inleiding

Er bestaan verschillende classificatiesystemen voor het stadiëren van plaveiselcelcarcinomen. Zo bestaan er classificatiesystemen van de Union for International Cancer Control (UICC), Brigham and Woman's hospital (BWH) en de TNM-classificatie van de American Joint Committee on Cancer (AJCC). Daarnaast bestaan er clinical practice guidelines zoals die van National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Deze classificatiesystemen/ practical guidelines vertonen soms gelijkenissen, maar kunnen ook van elkaar verschillen wat betreft gebruikte criteria en daaruit voortvloeiende stadia.

Eind 2016 is de nieuwste en achtste versie van de TNM-classificatie uitgekomen. Deze 8^e editie van de TNM-classificatie (AJCC 8) is per januari 2017 in de Verenigde Staten ingevoerd voor de klinische praktijk en een jaar later als classificatiesysteem voor tumor registraties aangehouden. Hierbij is er rekening gehouden met de training van klinici met de nieuwe methode.

In de vorige versie van deze richtlijn (2010) werd nog de 7^e editie van de TNM-classificatie geadviseerd van de AJCC (AJCC 7). In dit hoofdstuk zal worden nagegaan of deze classificatie nog wel actueel is. Karia et al. (2017)* hebben in een 10 jarig retrospectieve cohort studie de AJCC 7 en 8 met elkaar vergeleken. Data zijn gebruikt van de Brigham and Women's CSCC cohort studie, waarbij patiënten met cPCC zijn geïnccludeerd over een periode van 1 januari 2000 tot en met 31 december 2009. Kalia et al. hebben 680 primaire HNCSCC** tumoren van 459 patiënten opnieuw beoordeeld.

Er werd geconcludeerd dat de 8e editie meer homogeen en monotoon is dan de 7e editie voor patiënten met HNCSCC (McNemar $P < .001$ voor alle eindpunten van interesse). In AJCC 7 waren ongeveer 83.1% van lagere uitkomstmaten geclusterd in een lage tumor categorie en 16.9% in een hoge tumor categorie, in vergelijking met respectievelijk 29.6% en 70.4% in AJCC 8. Aangezien de nieuwe classificatie nog kort is geïmplementeerd in de zorg en inclusie van deze studie alleen in een academisch centrum plaatsvond, wordt er verder onderzoek geadviseerd.

In deze richtlijn is door de werkgroep het oude en nieuwe classificatiesysteem met elkaar vergeleken en is er een aanbeveling gedaan over welk classificatiesysteem gebruikt dient te worden op basis van beschikbare literatuur tot mei 2017 (zie methode hieronder).

* Dit artikel is aangedragen na het sluiten van de literatuur search en daarom niet meegenomen in de beoordeling van de literatuur. Hierboven staat een korte uiteenzetting van opzet en conclusie.

** Head and neck cutaneous squamous cell carcinoma (hoofd hals cPCC).

Uitgangsvraag

Welk classificatiesysteem dient te worden gebruikt voor de stadiëring van plaveiselcelcarcinomen?

Methode

Er werd een search verricht naar verschillende internationale richtlijnen en classificatiesystemen. Zie bijlage 1 voor de zoekstrategie. Tevens is contact opgenomen met leden van de AJCC (J. A. Califano III, hoofd-halschirurg en R. R. Seethala, patholoog) van de AJCC om onderbouwing te geven over de nieuwe 8^e editie van de TNM.

Samenvatting van de literatuur

Chu et al. (2014) onderzochten een in een retrospectieve chart studie de concordantie tussen de 7^e classificatiesysteem van de AJCC en de guideline van de NCCN uit 2014. Indien de AJCC-criteria

werd toegepast op de 269 geïncludeerde cutane plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-hals gebied werd 53,2% geïnclassificeerd als hoog-risico ten opzichte van 87% indien de NCCN-nomenclatuur werd gevolgd. De gehanteerde definitie van ‘hoog-risico’ is erg smal in vergelijking met de NCCN. Factoren zoals immunosuppressiva en tumor recidieven worden niet meegenomen in de 7^e editie van de AJCC.

5

Jambusaria Pahlajani et al. (2013) evalueerden de 7^e editie van de TNM-classificatie in een retrospectieve cohortstudie met 256 primaire cPCC en kwamen tot de conclusie dat het grootste gedeelte van de tumoren volgens de AJCC 2010 classificatie tot stadium 2 behoort. Dit maakt stadium 2 van de AJCC 2010 volgens de auteurs erg heterogeen. Ze stelden voor om stadium T2 verder te stratificeren: onafhankelijke prognostische factoren zoals differentiatiegraad, PNI, tumor diameter en invasie in het subcutaan vet werden geïncorporeerd in deze voorgestelde stadium 2b. In stadium 2b behoorde volgens dit alternatief ontwikkelde T-stadium uiteindelijk 19% van de geïncludeerde casus, echter dit sub-stadium was geassocieerd met 72% van alle nodale metastasen en 83% van alle sterfgevallen.

10

15

Breuniger et al. (2012) vergeleken en evalueerden het stadiëringssysteem van de UICC 2009 met de AJCC 2010 in een prospectieve single-centre patient series (n=615) met niet-geselecteerde primaire cPCC. Zij kwamen tot de conclusie dat geen van beide classificatiesystemen goede informatie geeft over prognose of metastase en stellen voor om een klinische en postoperatieve/histopathologische classificatie te maken.

20

Samenvatting verschillen AJCC 7e editie en 8e editie

- In de nieuwe classificatie worden alleen cutane plaveiselcelcarcinomen in het hoofdhalsgedeelte gestadieerd. Hieronder vallen ook de plaveiselcelcarcinomen in het lippenrood (vermillion lip) en de ‘vermillion border’. Dit laatste is een verschil met de 7^e editie, toen vielen tumoren in het lippenrood onder de noemer van orale tumoren. Maar omdat het lippenrood onderhevig is aan externe factoren zoals UV-licht heeft de AJCC het lippenrood weer geschaard onder de cutane plaveiselcelcarcinomen “*Anatomic site of lip is included (and is excluded from oral cavity carcinoma) because its etiology is primarily based on ultraviolet exposure, like other non melanoma cancers (AJCC 2016)*”. Andere gebieden dan het hoofdhalsgedeelte zijn niet meegenomen in de nieuwste classificatie. De AJCC heeft hiervoor gekozen, omdat literatuur over andere gebieden dan het hoofd-hals minder eenduidig is.
- Risicofactoren
 - Invasiediepte: een van de belangrijkste wijzigingen in de nieuwe classificatie is de invasiediepte die als risicofactor voor metastasering wordt gezien. In de 8^e editie van de TNM-classificatie wordt een dieptegroei van > 6 mm aangehouden als risicofactor voor metastasering, in tegenstelling tot de 2 mm die eerder werd aangehouden en de 4 mm die in de vorige versie (2010) van deze richtlijn werd geadviseerd. Aanbevolen wordt de invasiediepte te meten vanaf de aangrenzende intacte huid tot aan de tumorbodem.
 - Perineurale invasie: deze risicofactor wordt weer meegenomen in de 8^e editie, echter wordt alleen de perineurale invasie meegenomen in de zenuwen dikker dan 0,1 mm of diepgelegen zenuwen (=voorbij de dermis).
- Andere bekende risicofactoren zoals differentiatiegraad, angio-invasie en locatie op oor of lip worden in de nieuwe TNM-classificatie niet meer meegenomen in de stadiering, terwijl dit in de oude classificatie nog wel het geval was. De Amerikaanse werkgroep heeft besloten om deze risicofactoren niet meer mee te nemen in de nieuwe classificatie omdat de werkgroep van mening is dat deze risicofactoren minder onafhankelijk bijdragend zijn aan het risico op metastasering dan de invasiediepte alleen.
- Lymfeklierstatus: ook het N-stadium is aangepast. Extranodale extensie wordt als nieuwe factor meegenomen in het N-stadium van de 8^e TNM-classificatie.

25

30

35

40

45

50

Groot voordeel is dat de TNM een stuk eenvoudiger is geworden. Nadeel is dus dat bekende risicofactoren buiten beschouwing zijn gelaten.

Tabel III: AJCC Manual 8^e editie TNM-classificatie

T – Primaire tumor	
-	TX: primaire tumor kan niet worden bepaald
-	Tis: carcinoma in situ
-	T1: tumor < 2 cm
-	T2: tumor ≥ 2 cm en < 4 cm
-	T3: tumor ≥ 4 cm of minimale boterosie of perineurale invasie (in zenuwen dikker dan 0,1 mm of diepe zenuwen (> dermis) of diepe invasie*
-	T4a: tumor met bot/beenmerg invasie
-	T4b: tumor met schedelbasis invasie en/of schedelbasis foramen betrokkenheid
Klinische N – Regionale lymfeklieren	
-	NX: regionale lymfeklieren kunnen niet worden bepaald
-	N0: geen regionale lymfkliermetastase
-	N1: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase ≤ 3 cm zonder extranodale extensie
-	N2a: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase 3 - 6 cm zonder extranodale extensie
-	N2b: multipele ipsilaterale lymfekliermetastasen < 6 cm zonder extranodale extensie
-	N2c: bilaterale of contralaterale lymfekliermetastasen < 6 cm zonder extranodale extensie
-	N3a: lymfekliermetastase > 6 cm zonder extranodale extensie
-	N3b: lymfekliermetastase(n) met klinisch extranodale extensie**
Pathologische N – Regionale lymfeklieren	
-	NX: regionale lymfeklieren kunnen niet worden bepaald
-	N0: geen regionale lymfkliermetastase
-	N1: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase ≤ 3 cm zonder extranodale extensie
-	N2a: ipsilaterale of contralaterale lymfekliermetastase ≤ 3 cm en extranodale extensie of 1 ipsilaterale lymfekliermetastase 3 – 6 cm zonder extranodale extensie
-	N2b: multipele ipsilaterale lymfekliermetastasen < 6 cm zonder extranodale extensie
-	N2c: bilaterale of contralaterale lymfekliermetastasen < 6 cm zonder extranodale extensie
-	N3a: lymfekliermetastase > 6 cm zonder extranodale extensie
-	N3b: 1 ipsilaterale lymfekliermetastase > 3 cm en extranodale extensie of multipele, ipsilaterale, contralaterale of bilaterale lymfekliermetastasen met extranodale extensie
M – Metastasen op afstand	
-	M0: geen metastasen op afstand
-	M1: metastasen op afstand

- 5 * Diepe invasie = invasie voorbij het subcutane vet of >6mm. Perineurale invasie wordt gedefinieerd als betrokkenheid van de zenuwschede van een zenuw die dieper ligt dan de dermis of ≥0,1mm in omvang, of die klinische (let bij lichamelijk onderzoek bijvoorbeeld op aanwijzingen voor motorische en sensorische uitval in het hoofd-hals gebied) of radiografische betrokkenheid van zenuwen vertoont zonder invasie in de schedelbasis.
- 10 **Klinisch extranodale extensie = de aanwezigheid van huidbetrokkenheid of invasie van weke delen met diepe fixatie aan onderliggende spier of omliggende structuren of klinisch tekenen van zenuwbetrokkenheid.

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
III	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T1, T2, T3	N2	M0
IV	Elke T	N3	M0
IV	T4	Elke N	M0
IV	Elke T	Elke N	M1

Conclusies

Niveau 2	De classificatiesystemen/practice guidelines van de AJCC, UICC en NCCN verschillen onderling op enkele punten met elkaar. <i>B Chu, 2014; Jambusaria Pahlajani, 2013; Breuniger, 2013</i>
Niveau 2	Zowel de 7 ^e editie als de 8 ^e editie van de AJCC nemen bepaalde histopathologische risicofactoren niet (meer) mee. <i>B Chu, 2014; Jambusaria Pahlajani, 2013; Breuniger, 2013</i>
Niveau 4	De 7 ^e editie van de AJCC die werd geadviseerd uit de oude richtlijn (2010) is niet actueel meer. <i>D Mening van de werkgroep</i>
Niveau 4	De 8 ^e editie van het TNM-systeem geeft de prognose en het beloop van het cutaan plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-hals gebied goed weer. <i>D Mening van de werkgroep</i>

5

10 **Overwegingen**
Immuunstatus is niet meegenomen in de TNM-classificatie. Het is evenwel sterk aan te bevelen bij de individuele patiënt hieraan aandacht te besteden (zie ook hoofdstuk [IX. Transplantatie/immuun gecompromitteerde patiënten](#)). Hoewel risicofactoren zoals differentiatiegraad, angio-invasie en lokalisatie minder onafhankelijk bijdragen aan het risico op metastasering acht de werkgroep deze factoren wel belangrijk om te benoemen. Hetzelfde geldt voor recidief tumoren. Aanbevolen wordt dus om wel de differentiatiegraad (inclusief desmoplastisch en sarcomatoïd type) andere bekende risicofactoren zoals angio-invasie en lokalisatie in het verslag op te nemen.

15

Aanbevelingen

De 8^e editie van het TNM-systeem dient te worden gebruikt voor het stadiëren van cutane plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied (inclusief peri-oculaire tumoren, het lippenrood en de “vermillion border”). Maak ook gebruik van de 8^e editie van het TNM-systeem voor het stadiëren van plaveiselcelcarcinomen buiten het hoofd-hals gebied.

De werkgroep is van mening dat risicofactoren zoals differentiatiegraad, angio-invasie en lokalisatie wél benoemd moeten worden en adviseert om deze factoren in het OK-verslag en het pathologieverslag te noteren. Zie ook het hoofdstuk hierna VI. Prognose/ metastasering.

Literatuur (2010 en 2018)

- 20
1. Amin MB, Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M., Meyer, L.R. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2016.
 2. 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.
 3. Chu MB, Slutsky JB, Dhandha MM, Beal BT, Armbrrecht ES, Walker RJ, et al. Evaluation of the definitions of "high-risk" cutaneous squamous cell carcinoma using the american joint committee on cancer staging criteria and national comprehensive cancer network guidelines. J Skin Cancer. 2014;2014:154340.
 4. Edge S, Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F., Trotti, A. . AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- 25
- 30

5. 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 Dermatology*. 2013;149(4):402-10.
- 5 6. Karia PS, Morgan FC, Califano JA, Schmultz CD. Comparison of Tumor Classifications for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA Dermatol*. 2017.

VI. PROGNOSE/METASTASERING (2010 & 2018)

10 **Uitgangsvragen**

- Welke risicofactoren dienen clinicus en patholoog in hun verslag met elkaar uit te wisselen?
- Welke dieptegroei in mm dient gehanteerd te worden als risicofactor voor metastasering?

Inleiding

15 *Pathologieverslag*

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:

- 20
- Aard van de ingreep (huidbiopt)
 - Anatomische lokalisatie
 - Diagnose
 - Indien de tumor 1 van de volgende karakteristieken toont moeten deze apart benoemd worden omdat dit de grootte van de excisie beïnvloed:
- 25
- Slechte differentiatiegraad (zie ook hieronder).
 - Tumoren > 6 mm dik, gemeten vanaf de aangrenzende intacte huid tot aan de tumorbodemp.
 - Perineurale (in zenuwen dikker dan 0,1 mm of diep gelegen zenuwen (voorbij de dermis) of (lymf)angio-invasieve groei.

30

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:

- 35
- 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
 - Vermeld radicaliteit. Bij stadium 2 of hoger moet in het verslag apart melding worden gemaakt als de marge gelijk/minder dan 2 mm is
- 40
- Optioneel: vermeld de aan/afwezigheid en de mate van dysplasie (M. Bowen/actinische keratose) in de resectieranden.

Daarnaast moeten de tumorkenmerken die duiden op een hoog risico in het pathologieverslag worden vermeld: invasiediepte, perineurale groei, differentiatiegraad, angio-invasie en lokalisatie.

45

Methode

Een search is gedaan naar risicofactoren op metastasering, zie voor zoekstrategie bijlage 1. Verder is voor het beantwoorden van deze uitgangsvragen de 8^e editie van de TNM-classificatie gebruikt en de referenties die hierin worden genoemd. Het verschil tussen verschillende classificatiesystemen is in hoofdstuk V. Classificatie uitgelicht. Dit hoofdstuk gaat alleen in op prognostische risicofactoren.

50

Samenvatting van de literatuur

In een retrospectieve studie van Haisma et al. uit 2016 werden risicofactoren voor lymfkliermetastasen

- 5 bij patiënten met plaveiselcelcarcinomen in het hoofdhalsg gebied onderzocht. Er werden 336 patiënten met 545 primaire cPCC's in het hoofdhalsg gebied geïnc ludeerd, waarvan 55 patiënten lymfekliermetastasen hadden ontwikkeld (16.4%). De volgende onafhankelijke risicofactoren voor de ontwikkeling van lymfekliermetastasen werden gevonden: locatie op het oor, een tumordiameter > 50 mm, matig tot slechte differentiatie, tumordikte > 2 mm (de significantie neemt toe naarmate de tumordikte groter is). Er werd een significant lagere ziekte-specifieke en algemene overleving gezien bij patiënten met lymfekliermetastasen in vergelijking met patiënten zonder lymfekliermetastasen.
- 10 Harris et al. (2017) verrichten een retrospectieve case series waarin 212 patiënten met cPCC werden geïnc ludeerd. Bij Cox multivariate analyse bleken PNI (HR= 2,62, p=0.028), slecht gedifferentieerde tumoren (HR=2.62, p=0.028) en recidieven (HR=2.21, p=0.041) geassocieerd met een lagere ziektevrije overleving en meer recidieven. Risicofactoren voor nodale metastasen waren lokalisatie (oor, lip, slaap, wang) en PNI.
- 15 Krediet et al. (2015) vonden in hun retrospectieve studie bij univariate analyse met 143 patiënten met cPCC dat tumordikte >4 mm en recidief cPCC sterk geassocieerd waren met de kans op metastasering.
- 20 Roozenboom et al. (2013) vonden in een retrospectieve studie met 224 cPCC-patiënten bij multivariate analyse dat tumordikte en tumordiameter onafhankelijke voorspellers zijn voor zowel lokale recidieven als metastasen.
- 25 In een retrospectieve studie van Schmults et al. (2013) werden 985 patiënten met cPCC geïnc ludeerd, subhazard ratios werden berekend voor o.a. nodale metastasen. Bij multivariate analyse bleken tumor diameter >=2 cm (subhazard ratios 7.0; 95% CI 2.2-21.6 en 15.9; 4.8-52.3), slechte differentiatie (SHR 6.1; 2.5-14.9 en 6.7; 2.7-16.5), invasie door het vet (SHR 9.3; 2.8-31.1 en 13.0; 4.3-40.0) en lokalisatie op het oor of slaap (SHR 3.8; 1.1-13.4 en 5.9; 1.3-26.7) onafhankelijke risicofactoren voor nodale metastasen. Voor ziekte-specifieke sterfte was PNI (3.6; 1.1-12.0) een onafhankelijke risicofactor.
- 30 In een systematische review en meta-analyse van Thompson et al. (2016) werden 36 studies geïnc ludeerd van overwegend laag-gemiddelde kwaliteit (5 prospectieve studies) met in totaal 17248 patiënten (23421 cPCC's). Tumordiepte was geassocieerd met de hoogste RR op lokale recidieven en metastasen en tumor diameter groter dan 20 mm was geassocieerd met de hoogste RR op ziekte-specifieke sterfte. Andere significante risicofactoren voor metastasen waren: invasie door het subcutaan vet, Breslow dikte > 2 mm en 6 mm, tumor diameter >20 mm, slechte differentiatie, PNI, immunosuppressiva en locatie op slaap, oor of lip.
- 35
- Welke dieptegroei in mm dient gehanteerd te worden als risicofactor voor metastasering?*
- 40 In de 8^e editie van de TNM-classificatie wordt een dieptegroei van > 6 mm aangehouden als risicofactor voor metastasering. Hier is voor gekozen, omdat op een niveau van 6 mm het risico op lymfekliermetastasen duidelijk verhoogd is (vergelijkbaar met slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen). Als referentie wordt de studie van Brantsch et al. uit 2008 genoemd. In deze studie werden bij 615 patiënten potentiële risicofactoren voor metastasering of recidivering van PCC's onderzocht, waaronder dieptegroei. In totaal ontwikkelden 26 patiënten metastasen (4%) en 20
- 45 patiënten recidieven (3%). Tumoren van ≤ 2.0 mm dikte metastaseerden niet. Twaalf van de 318 tumoren met een dikte van 2.1 – 6.0 mm metastaseerden (4%) en 14 van de 90 tumoren met een dikte > 6.0 mm (16%). Ook uit de studie van Haisma et al. (2016) komt deze correlatie met dieptegroei naar voren, hoe dieper de tumor hoe meer de hazard ratio toeneemt (HR=3,59 bij bij tumordiepte tot 4mm en HR=7,90 bij tumordiepte >6mm).
- 50
- Aanbevolen wordt de invasiediepte te meten vanaf de aangrenzende intacte huid tot aan de tumorbodern.

Conclusies

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.

5

Tabel IV. Risicostratificatie voor het plaveiselcelcarcinoom van de huid (2010 en 2018)

	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>A1 Thompson et al, 2016; A2 Brantsch et al, 2008; B Haisma et al, 2016; B Schmults et al, 2013</i>) ▪ Lippen (<i>A1 Thompson et al, 2016; B Haisma et al, 2016</i>) ▪ Slaap (<i>A1 Thompson et al, 2016; B Schmults et al, 2013; B Harris et al, 2017</i>) ▪ Wang (<i>A1 Thompson et al, 2016</i>) ▪ Plaatsen die niet aan de zon zijn blootgesteld (bijv. perineum of voetzool) (<i>C Rowe et al, 1992</i>) ▪ Ontstaan uit (radiatie)litttekens (<i>B Mullen et al, 2006; B Eroglu et al, 1996; C Cherpelis et al, 2002, C Lima Vazquez et al, 2008; Rowe et al, 1992</i>) ▪ Ontstaan uit chronische ulcera (<i>B Mullen et al, 2006; B Petter et al, 1998; C Lima Vazquez, 2008</i>)
Diameter	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tot 20 mm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 20 mm (<i>A1 Thompson et al, 2016; A2 Brantsch, 2008; B Haisma et al, 2016; B Schmults et al, 2013; B Eroglu et al, 1996; Petter et al, 1998; B Clayman et al, 2005; Dinehart et al, 1989; Griffith et al, 2002; Mullen et al, 2006; B Quaedvlieg et al, 2006; B Roozeboom et al, 2012; C Cherpelis et al, 2002; C North et al, 1997</i>)
Tumordiepte en mate van invasie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tot 6 mm en beperkt tot de dermis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 6 mm of invasie buiten de dermis (<i>A2 Brantsch et al, 2008; B Haisma et al, 2016 (ook >6mm onderzocht); Dinehart et al, 1989; Griffith et al, 2002, B Clayman et al, B Lima Vazquez et al, 2008; 2005; Quaedvlieg et al, 2006; B Roozeboom et al, 2012; Krediet et al, 2015*; C Cherpelis et al, 2002; C North et al, 1997</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>A1 Thompson et al, 2016; B Haisma et al, 2016; Schmults et al, 2013; B Eroglu et al, 1996; Mullen et al, 2006; Jensen et al, 2009</i>) ▪ Perineurale invasie (<i>A1 Thompson et al, 2016; B Haisma et al, 2016; B Harris et al, 2017; Quaedvlieg et al, 2006; B Clayman et al, 2005; C Cherpelis et al, 2002</i>) ▪ Acantholytisch, spino (<i>C Cherpelis et al, 2002</i>) Incomplete excisie (<i>B Haisma et al, 2016; C North et al, 1997</i>) ▪ Desmoplastische eigenschappen (<i>B</i>

		<p><i>Breuninger et al, 1997; B Quaedvlieg et al, 2006; B Petter et al, 1998;)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Angio-invasie (<i>B Haisma et al, 2016; B Quaedvlieg et al, 2006</i>) ▪ Recidief (<i>B Clayman et al, 2005; Krediet et al, 2015*</i>; <i>C Cherpelis et al, 2002</i>) ▪ Positieve klieren (<i>B Mullen et al, 2006; B Eroglu et al, 1996</i>) ▪ Invasie door het vet (<i>A1 Thompson et al, 2016; B Schmults et al, 2013</i>)
Immuunstatus patiënt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geen bewijs voor immuun dysfunctie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunosuppressieve therapie (bijv. na orgaantransplantatie) (<i>A1 Thompson et al, 2016; A2 Brantsch et al, 2008</i>) ▪ Chronische immunosuppressieve aandoening (bijv. chronische lymfatische leukemie) (<i>A2 Brantsch et al, 2008</i>)

* Data op basis van univariate analyse

Niveau 2	<p>Bepaalde histopathologische factoren (PNI, lokalisatie, differentiatie, angio-invasie) zijn geassocieerd met een verhoogd risico op metastasen en lagere ziektevrije overleving.</p> <p><i>A2 Thompson, 2016; Brantsch, 2008</i> <i>B Haisma, 2016; Harris, 2017; Roozenboom, 2013; Schmults, 2013; Krediet, 2015</i></p>
-----------------	---

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat risicofactoren zoals differentiatiegraad, angio-invasie en lokalisatie wel benoemd moeten worden en adviseert om deze in het verslag te noteren.

De immuunstatus wordt ook in de nieuwste TNM-classificering niet meegenomen. Het is evenwel sterk aan te bevelen bij de individuele patiënt hieraan aandacht te besteden (zie ook hoofdstuk "[Therapie/immuungecompromitteerde patiënten](#)"). Hetzelfde geldt voor recidief tumoren.

De werkgroep adviseert om een dieptegroei van 6 mm aan te houden als risicofactor voor metastasering (conform 8^e editie TNM-classificatie). Aanbevolen wordt de invasiediepte te meten vanaf de aangrenzende intacte huid tot aan de tumorbodemp.

5

Literatuur (2010 en 2018)

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. 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. 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.

25

9. Haisma MS, Plaat BE, Bijl HP, Roodenburg JL, Diercks GF, Romeijn TR, Terra JB; 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 Oct;75(4):722-30. doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.010. Epub 2016 Jul 26.
- 5 10. Harris Brianna N, MD, Ahmed Bayoumi, Shyam Rao, MD, Michael G. Moore, MD, D. Gregory Farwell, MD and Arnaud F. Bewley, MD; Factors Associated with Recurrence and Regional Adenopathy for Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma; *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2017, Vol. 156(5) 863–869
- 10 11. 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.
12. Kraus DH, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:582-7.
13. Krediet, J. T., et al. (2015). "Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma." *British Journal of Dermatology* 172(4): 1029-1036.
- 15 14. 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.
15. 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.
- 20 16. 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.
17. 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.
18. 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.
- 25 19. 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.
20. Roozeboom, M. H., et al. (2012). "Clinical and histological prognostic factors for local recurrence and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma: Analysis of a defined population." *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 22(1): 50.
- 30 21. Quaadvlieg 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.
22. 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.
- 35 23. Schmults, C. D., et al. (2013). "Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: A 10-year, single-institution cohort study." *JAMA Dermatology* 149(5): 541-547.
24. Thompson, A. K., et al. (2016). "Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis." *JAMA Dermatology* 152(4): 419-428.
- 40 25. 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.

45 VII. DIAGNOSTIEK (2010 & 2018)

Anamnese

50 Standaardvragen 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 zonlichtblootstelling, huidtype en vooral gebruik van immunosuppressiva moet worden verricht.

Lichamelijk onderzoek

55 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 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 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 perineurale of angio-invasieve groei. Voor biopsieën met stans is meestal lokale anesthesie nodig.

10 *Klinische informatie aan de patholoog*

De aanvraag voor histopathologisch onderzoek dient tenminste te bevatten

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

Pathologie:

Weefselbewerking:

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

25 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}

30 *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

35 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.

40 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.^{1,2}

Zie hoofdstuk [VI. Prognose/metastasering voor informatie over het pathologieverslag](#).

45

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>
-----------------	--

Aanbevelingen

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

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

Aanvullende diagnostiek (2018)

5

Uitgangsvraag

In hoeverre is beeldvormende diagnostiek nodig bij hoog-risico tumoren bij niet-immuungecompromitteerden?

10

Inleiding

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

15

In het algemeen is beeldvormende diagnostiek niet aangewezen bij stadium 1 tumoren en altijd aangewezen bij stadium 3 en 4 tumoren. Stadium 2 tumoren bij niet-immuungecompromitteerden vormen een intermediair-risicogroep maar kunnen in de hoog-risicogroep vallen bij aanwezigheid van de volgende kenmerken:

20

- Lokalisatie en grootte: centrale deel gelaat, oogleden, wenkbrauwen, periorbitale regio, neus, lippen, kin, kaak, post-auriculair regio, slaap, oor, genitalia, handen en voeten (≥ 10 mm), wangen, voorhoofd, scalp en hals (≥ 20 mm) en alle tumoren op de romp en extremiteiten hebben een hogere kans op lokale recidieven en ontwikkeling van metastasen. Voor een PCC neemt de kans op afstandsmetastasen toe bij ≥ 2 cm (Rowe, 1992)

25

- Gradering: de kans op recidieven en metastasen is groter bij slecht gedifferentieerde PCC's (Rowe, 1992)

- Perineurale groeiwijze: komt voor tussen 2-6% bij PCC en gerelateerd met een hogere kans op lokale recidieven en afstandsmetastasen. Indien er sprake is van perineurale groei treden neurologische klachten (sensorisch of motorisch) op bij 40% van patiënten (Rowe, 1992; Mendenhall, 2012; Kyrgidis, 2010; Galloway, 2005)

30

- PCC uitgaande van een litteken of eerdere radiotherapie gebied heeft een verhoogde kans voor afstandsmetastasering (Martin, 1970)

- Diepte-infiltratie: de kans op metastasering bij PCC met een dieptegroei > 6 mm is 16%. Deze bedraagt bij tumoren tussen de 2 en 6 mm maar $\leq 4\%$ (Rowe, 1992; Brantsch, 2008)

35

- In het geval van adenoïd (of acantholytisch) en adenosquameus (mucineus) neemt de kans voor recidief en afstandsmetastasering toe (Banks, 1991; Nappi, 1989)

- In het geval van een recidief (Rowe, 1992)

Bij aanwezigheid van risicofactor(en) kan beeldvormende diagnostiek een rol spelen bij:

40

1) Primaire diagnostiek van:

- De primaire tumor
- Regionale lymfkliermetastasen
- Afstandsmetastasen

1) Besluitvorming voor de behandeling

2) De respons evaluatie en follow-up

45

Methode

Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Zie bijlage 1 voor de zoekstrategie. Daarnaast werd literatuur door de experts uit de werkgroep aangedragen.

Samenvatting van de literatuur

Er bestaat geen evidence over de rol van aanvullende diagnostiek bij cutane plaveiselceltumoren.

5 *Afstandsmetastasen*

In de review van Duncan et al. uit 2016 werd het nut van PET met/zonder CT bij patiënten met NMSC onderzocht in de literatuur. De auteurs beschreven een beperkte rol voor PET/CT in het detecteren van metastasen, stadiering en het monitoren van de behandelrespons bij patiënten met PCC's in het hoofd-halsgebied.

10

Follow-up

Digonnet et al. beschreven in een review uit 2013 follow-up strategieën bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied. Op basis van de literatuur konden geen uitspraken worden gedaan over het beleid bij patiënten met PCC's in het hoofd-halsgebied met afstandsmetastasen, vanwege gebrek aan bewijs.

15

De auteurs adviseren levenslange follow-up van deze hoog-risicopatiënten. Beeldvormende diagnostiek wordt alleen op basis van klinische bevindingen geadviseerd. Bij verdenking op lymfkliermetastasen kan een echogelegeide punctie worden uitgevoerd. Volgens de auteurs is er geen reden om patiënten met PCC's in het hoofd-halsgebied routinematig te screenen.

20 *Echogelegeide punctiecytologie*

Over de rol van echografie gecombineerd met cytologie bij de diagnostiek van lymfkliermetastasen van mucosale tumoren in het hoofd- hals gebied is in Nederland in de jaren '90 relatief veel fundamenteel onderzoek gedaan (van den Brekel, 1996; van den Brekel, 1998). Later is dit nog eens herhaald voor de mondholte alleen (Wensing, 2010). Uit deze studies blijkt dat met echografie en cytologische puncties 10- 20 % occulte metastasen in de hals kan worden gediagnosticeerd. Deze resultaten zijn onlangs bevestigd in een Deense studie, waarbij een sensitiviteit van 43,8 en een specificiteit van 91,4 met negatief respectievelijk positief voorspellende waarden van 70,0 en 78,0 werden gevonden voor echografie alleen, zonder cytologie (Norling, 2014). Vooral de sensitiviteit kan belangrijk toenemen als deze wordt gecombineerd met cytologie.

25

30 **Conclusies**

Niveau 4	Er is weinig bewijs van niveau om aanbevelingen te doen naar de waarde en de prognostische betekenis van beeldvorming bij plaveiselcelcarcinoom van de huid. Er is daarentegen wel veel bewijs met betrekking tot mucosale tumoren in het hoofd-halsgebied (valt buiten bestek van deze richtlijn). <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

Overwegingen

Er is geen bewijs van niveau om aanbevelingen te doen naar de waarde van beeldvorming bij plaveiselcelcarcinoom van de huid.

35

Aanbevelingen

Bij verdenking op ossale betrokkenheid c.q. infiltratie in diepere weke delen of perineurale uitbreiding van de primaire tumor kan een CT of MRI worden overwogen.

Bij regionale lymfadenopathie en/of klinisch palpabele klieren wordt geadviseerd een echo met eventueel een punctie te verrichten.

Bij klinische verdenking op afstandsmetastasen kan een PET- CT worden overwogen.

40

PET-CT kan overwogen worden voor het beoordelen van respons na radiotherapie.

Gezien het ontbreken van bewijs over de prognostische waarde van beeldvorming bij primaire T1 en T2 cPCC kan de werkgroep geen aanbeveling doen over het routinematig verrichten van beeldvorming ter detectie van regionale metastasen.

Overweeg een verwijzing naar een Hoofd-Hals Oncologisch Centrum bij grote, recidief en hoog risico tumoren in het hoofd-halsgebied.

Literatuur

- 5
- Rowe et al. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection J Am Acad Dermatol. 1992 Jun;26(6):976-90.
 - Mendenhall et al. Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion. Oral Oncol. 2012 Oct;48(10):918-22. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.02.015. Epub 2012
 - 10 Mar 15.
 - Kyrgidis et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: risk factors of overall and recurrence-free survival. Eur J Cancer. 2010 Jun;46(9):1563-72. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.046. Epub 2010 Mar 24.
 - Galloway et al. Impact of radiographic findings on prognosis for skin carcinoma with clinical perineural invasion. Cancer. 2005 Mar 15;103(6):1254-7.
 - 15 - Martin et al. Radiation-induced skin cancer of the head and neck. Cancer. 1970 Jan;25(1):61-71.
 - Brantsch et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. Lancet Oncol. 2008 Aug;9(8):713-20. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70178-5. Epub 2008 Jul 9.
 - 20 - Duncan JR, Carr D, Kaffenberger BH. The utility of positron emission tomography with and without computed tomography in patients with nonmelanoma skin cancer. J Am Acad Dermatol. 2016 Jul;75(1):186-96. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.045.
 - Digonnet A et al. Follow-up strategies in head and neck cancer other than upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 Jul;270(7):1981-9. doi: 10.1007/s00405-012-2220-3. Review.
 - 25 - Yoon et al. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur Radiol. 2009 Mar;19(3):634-42. doi: 10.1007/s00330-008-1192-6. Epub 2008 Oct 9.
 - Stamell-Ruiz et al. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. J Am Acad Dermatol. 2017 Feb;76(2):217-225. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.051. Epub 2016 Oct 1.
 - 30 - Williams et al. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Mar 15;49(4):1061-9.
 - 35 - Marrazzo, G., et al. (2015). "Clinical and pathologic factors predictive of positive radiologic findings in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma." Dermatologic Surgery 41(12): 1405-1410.
 - Mishra N et al, Preoperative evaluation of cervical lymph nodes for metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma: A comparative study of efficacy of palpation, ultrasonography and computed tomography, Natl J Maxillofac Surg. 2016 Jul-Dec;7(2):186-190. doi: 10.4103/0975-5950.201368.
 - 40 - Ilknur et al. Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: Palpation, ultrasonography, or computed tomography? Otolaryngology Head and Neck Surgery, 130(2):197-201, 2004 Feb.
 - Van den Brekel MW, van dW I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, et al. (1996) The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. Laryngoscope 106: 987-991.
 - 45 - Van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB (1998) The size of lymph nodes in the neck on sonograms as a radiologic criterion for metastasis: how reliable is it? AJNR Am J Neuroradiol 19: 695-700

- Wensing BM, Merckx MA, De Wilde PC, Marres HA, Van den Hoogen FJ (2010) Assessment of preoperative ultrasonography of the neck and elective neck dissection in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 46: 87–91
- Norling R, Buron BM, Therkildsen MH, Henriksen BM, von Buchwald C, Nielsen MB (2014) Staging of cervical lymph nodes in oral squamous cell carcinoma: adding ultrasound in clinically lymph node negative patients may improve diagnostic work-up. *PLoS One* Mar 20;9(3):e9

VIII. THERAPIE (2010 & 2018)

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 door een multidisciplinair team worden behandeld (zie ook het hoofdstuk [XI. Organisatie van zorg](#)).¹⁻⁸

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 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.
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.
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.
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.
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.

Conventionele chirurgische excisie (2010)

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van chirurgische excisie 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.

5 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 preparaat.^{1,2}

10 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 (1 cm), waarbij de snijranden histologisch worden onderzocht.⁴⁻⁸

15 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. 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 25 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 mogelijkheid om een per continuitatem groeiende tumor te vervolgen en compleet te excideren met minimaal verlies aan normaal weefsel (zie verder het hoofdstuk VIII. Therapie/Mohs micrografische chirurgie).^{1,4-6}

30 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 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

35 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 40 voorkomen. Ook bij uitgebreide actinische schade (zoals op de vertex kan voorkomen) is terughoudendheid met verschuivingsplastieken op zijn plaats.

Conclusies

Niveau 3	Chirurgische behandeling van plaveiselcelcarcinomen biedt de mogelijkheid tot 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

- Bij hoog-risico tumoren en recidiverende tumoren moet multidisciplinaire behandeling worden overwogen. Hierbij kan ook micrografische chirurgie, zoals Mohs micrografische chirurgie worden betrokken.
- 5
- Defecten van kleine tumoren kunnen primair worden gesloten, waarbij in geval van residu besloten kan worden tot re-excisie.
 - 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

10 *Klinische marge*

Voor primaire, laag risico tumoren, zoals Stadium I tumoren, wordt een klinische marge van 5 mm rondom de tumor aanbevolen. Voor hoog risico tumoren en recidief tumoren wordt een klinische marge van 1 cm rondom de tumor aanbevolen.

Histologische marge

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

Sluiting

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

Bij afwezigheid van histologisch bevestigde radicaliteit of een actinische beschadigde huid, is het niet wenselijk om wondsluiting te verkrijgen met een huidtranspositie. Bij verschuiving van huid is immers niet meer te achterhalen waar het irradicale deel is en de reconstructie zal veelal opgeofferd moeten worden bij een reëxcisie.

15

Algemeen

Multidisciplinaire bespreking moet worden overwogen bij grote, recidief en hoog risico tumoren en recidiverende tumoren, en vastgelegd worden in een MDO-verslag (zie ook het hoofdstuk [XII. 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, fascia)
- lokalisatie van de excisie
- wijze van sluiting
- wijze van markering

Literatuur

- 20
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.
- 25
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.
 5. Mohs FE. Chemosurgical treatment of cancer of the ear: a microscopically controlled method of excision. *Surgery* 1947;21:605-22.
- 30
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.
 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.
- 5 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.
- 10 12. Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1982;118:900-2.
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.
- 15 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.
- 20

Radiotherapie (2010)

Uitgangsvraag

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

Inleiding

30 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

Samenvatting van de literatuur

40 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 de oorschelp). Bepaalde vergevorderde tumoren waar de chirurgische morbiditeit onacceptabel hoog is kunnen ook het best met radiotherapie behandeld worden.

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

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

DIKTE	KLINISCHE DIAMETER	STRALENKWALITEIT	DOSISSCHEMA
≥ 2 mm < 5 mm	< 4 cm	75 -100 kV fotonen of elektronen 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 elektronen 6-12 MeV + 0.5-1.0cm wasopbouw	17-20 x 3.0 Gy of 30 x 2 Gy
≥ 5 mm	> 5 cm	Elektronen 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

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>
-----------------	---

5 Overwegingen

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.

10 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 multidisciplinair 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.

Literatuur

1. Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:624-7.
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.

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.
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.

Mohs micrografische chirurgie (2010 & 2018)

Uitgangsvraag

Welke rol speelt Mohs micrografische chirurgie (MMC) bij de behandeling van plaveiselcarcinomen?
Wat zijn de indicaties hiervoor?

Inleiding

Micrografische chirurgie, waaronder Mohs micrografische chirurgie (MMC) en de Breuninger methode, maakt het mogelijk om de per continuïtatem groeiende primaire tumor met grote nauwkeurigheid te lokaliseren en te excideren. Er zijn verschillende technieken beschreven, waarvan MMC in Nederland het meest gangbaar is.^{1,2} Met deze technieken kan het eventueel achterlaten van klinisch niet detecteerbare microscopische tumoruitbreiding worden beperkt.

Methode

Zie bijlage 1 voor de zoekstrategie.

Samenvatting van de literatuur

Micrografische chirurgie

(2010) Er is bewijs dat de incidentie van lokale recidieven 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 locaties 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 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}

Breuninger methode (2018)

Behandeling middels chirurgie volgens Breuninger wordt verricht bij grote plaveiselcelcarcinomen in het hoofd/halsgebied. De tumor wordt geëxideerd (onder 90° i.p.v. 45° zoals bij MMC) met een marge afhankelijk van de afgrensbaarheid en locatie. Het preparaat wordt gekleurd in 4, 6 of 8 delen en gaat in formaline naar pathologie laboratorium Het preparaat (gehele bodem en 100 % van de snijvlakken) wordt - afhankelijk van de afspraken met het pathologie laboratorium - binnen 3 tot 7 dagen bekeken onder de microscoop. Afhankelijk van de radicaliteit kan een (krappe) re-excisie plaatsvinden en/of sluiting, danwel genezing per secundam.

Er is geen literatuur beschikbaar over de Breuninger techniek bij plaveiselcelcarcinomen

Conclusies

Niveau 4	Er zijn geen gerandomiseerde vergelijkende studies met (Mohs) micrografische chirurgie ten opzichte van conventionele chirurgie bij plaveiselcarcinoom; een eenduidige conclusie is derhalve niet mogelijk. Dit geldt ook voor de Breuninger methode. <i>D Mening van de werkgroep</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van lokale recidieven en metastasen na micrografische chirurgie laag zijn. <i>C Leibovitch, 2005; Holzschuh, 1996; Veness, 2006; Turner, 2000; Lawrence, 2001</i>

Overige overwegingen

- 5 - Het kan moeilijker voor de patholoog zijn iets te zeggen over de infiltratiediepte indien anders is aangesneden bij MMC, echter geldt dit soms ook bij conventionele PA.
- Bij hoog risico PCC's gaat de voorkeur uit naar histologisch ruime excisie marges
- Micrografische chirurgie (o.a. mohs):
- 10 - Voordelen: radicale excisie (100%) met een zo klein mogelijke marge op risicovolle locaties
- Nadelen: wond blijft enkele dagen "open"

Aanbevelingen

Micrografische chirurgie (Mohs of Breuninger) kan overwogen worden bij T1 en T2 tumoren op locaties waar weefselparend werken gewenst is, i.e. in het gelaat en bij peri-/ intraneurale groei van de tumor.

Literatuur

- 15 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.
- 20 3. Breuninger H. Diagnostic and therapeutic standards in interdisciplinary dermatologic oncology. German Cancer Society, 1998.
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.
- 25 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.
- 30 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.
8. Telfer NR. Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma: practical considerations. *Br J Dermatol* 2000;142:631-3.
- 35 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. Lawrence CM, Dahl MGC, Dickinson AJ, Turner RJ. Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma: practical considerations. *Br J Dermatol* 2001;144:186.
- 40 11. C.M. Lawrence, R. Rahim, I.F. Charlton and A. Husain, Prospective study of formalin-fixed Mohs surgery and haematoxylin and eosin stains with control contralateral biopsies for lentigo maligna: 5-year follow-up results; *British Journal of Dermatology* (2014) 171, pp298–303
12. Moy R, Eliezri YD. Significance of human papillomavirus-induced squamous cell carcinoma to dermatologists. *Arch Dermatol* 1994;130:235-8.

13. Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1982;118:900-2.
14. Epstein E, Epstein NN, Bragg K, Linden G. Metastases from squamous cell carcinomas of the skin. *Arch Dermatol* 1968;97:245-51.
- 5 15. Epstein E. Malignant sun-induced squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;9:505-6.
16. 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.
- 10 17. Cotel WI. Perineural invasion by squamous cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:589-600.

Cryochirurgie (2010)

Uitgangsvraag

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

Inleiding

20 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.

25

Samenvatting van de literatuur

30 Voor kleine, histologisch bevestigde plaveiselcelcarcinomen zijn er goede korte termijn resultaten 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.

Conclusies

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

35

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

- 40 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 (2010)

5

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van curettage en coagulatie 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

Samenvatting van de literatuur

20

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.

25

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

30

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>
-----------------	---

35

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 gecontra-indiceerd 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.

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.
- 5 2. Knox JM, Freeman RG, Duncan WC, Heaton CL. Treatment of skin cancer. *Southern Med J* 1967;60:241-6.
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.
- 10 4. Tromovitch TA. Skin cancer. Treatment by curettage and desiccation. *Calif Med* 1965;103:107-8.
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.
- 15 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.
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 (2010)

20

Uitgangsvraag

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

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
30 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	Er zijn enkel case reports beschikbaar over topicaal imiquimod, intralesionaal interferon alfa, intralesionaal/lokaal 5-fluorouracil en topicale fotodynamische therapie. Geen conclusie mogelijk.
-----------------	--

	<i>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.</i>
--	--

Overwegingen

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

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%. *J EADV* 2004;18:93-5.
- 5 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.
4. Hengge UR, Schaller J. Successful treatment of invasive squamous cell carcinoma using topical imiquimod. *Arch Dermatol* 2004;140:404-6.
- 10 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.
- 15 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.
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.
- 20 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

25 **Uitgangsvraag**

Welke behandeling heeft de voorkeur bij locoregionale metastasering?

Inleiding

30 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 geïncludeerd die behandelmethoden hebben onderzocht die in
35 Nederland beschikbaar zijn.

Samenvatting van de literatuur

40 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.

45 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}

50 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 locatie van de primaire tumor.⁸⁻¹¹

55

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

- 5 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}

10 Conclusions

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een hoog-risico plaveiselcelcarcinoom lokale metastasen (satelliet) 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	De positie van lymfklierbiopsie van de poortwachtersklier bij het plaveiselcelcarcinoom van de huid is nog onduidelijk. <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 is geen bewijs voor de effectiviteit van een electieve profylactische lymfklierdissectie. <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.

15

In geval van tumoren (grote T2, T3 of T4) met negatieve histologische groeikenmerken, meerdere lymfkliermetastasen en/ of lymfkliermetastasen met extracapsulaire groei 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.

Literatuur

- 20 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.
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 skin 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.
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.
10. Lund HZ. Metastasis from sun-induced squamous cell carcinoma of the skin: an uncommon event. *J Dermatol Surg Oncol* 1984;10:169-70.
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.
15. 9. Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1982;118:900-2.
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.
20. 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* 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.
25. 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.
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.
30. 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* 2000;43:483-8.
35. 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.
40. 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.
45. 23. Sahn RE, Lang PG. Sentinel lymph node biopsy for high-risk nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg*. 2007;33:786-92; discussion 792-3.
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 Pronosenfaktoren. In: Fortschritte der Operativen und Onkologischen Dermatologie (Tilgen W, Petzoldt D, eds). Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1995:110-15.
50. 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.
55. 28. Hinerman RW, Indelicato DJ, Amdur RJ et.al. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to parotid-area lymph nodes. *Laryngoscope* 2008;118:1989-96.

IX. TRANSPLANTATIE/IMMUUNGECOMPROMITTEERDE PATIENTEN (2010& 2018)

Uitgangsvragen

- 5
- Welke aanvullende behandeling heeft de voorkeur bij transplantatie- of andere immuungecompromitteerde patiënten? (versie 2010)
 - Welke aanbevelingen kunnen worden gedaan voor screening en follow-up bij hoog-risicocategorieën, zoals patiënten met een orgaantransplantatie en andere immunosuppressie? (versie 2018)

10 Inleiding

Verskillende factoren (i.e. tumor- en patiëntgebonden) zijn geassocieerd met een verhoogd risico op een slecht beloop van de ziekte. Er kunnen hoog-risicogroepen worden aangewezen, waarbij een onderscheid wordt gemaakt in hoog-risico laesies en hoog-risicopatiënten. In dit hoofdstuk zal verder worden ingegaan op deze laatste groep. Voor meer informatie over hoog-risico laesies, zie hoofdstuk VI. Prognose/metastasering.

15

20 Methode

Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Zie bijlage 1 voor de zoekstrategie. Daarnaast werd literatuur door de experts uit de werkgroep aangedragen.

20 Samenvatting van de literatuur

Verhoogd risico

Chronische immunosuppressie gaat gepaard met een verhoogd risico op “non-melanoma skin cancer” (NMSC), met name plaveiselcelcarcinomen (Tessari, 2012). Chronische immunosuppressie komt bijvoorbeeld voor bij orgaantransplantatiepatiënten. Het risico op het ontwikkelen van een PCC is met 65x verhoogd in deze groep patiënten (Berg, 2002; Garrett, 2017; Hortlund, 2017). Bovendien groeien de PCC's vaak sneller en hebben een verhoogde kans op metastasering (Cooper, 2006; Ulrich, 2008). De eerste PCC's ontstaan gemiddeld 5-7 jaar na orgaantransplantatie (Wisgerhof, 2011).

25

Het risico op posttransplantatie NMSC hangt samen met duur en intensiteit van immunosuppressie (Fortina, 2004; Ramsay, 2007; Dantal, 1998) en is het hoogst in zonnig klimaat (Berg, 2002), bij NMSC in de voorgeschiedenis, oudere leeftijd (> 50 jaar), blanke huid, mannelijk geslacht en na long- of harttransplantatie (Garret, 2017; Ferreira, 2017). Dat laatste zou mogelijk samenhangen met de hoge intensiteit van immunosuppressie (Jensen, 1999; Dantal, 1998). Ook behandeling met voricanizol is mogelijk een risicofactor (Williams, 2014).

30

35

Er is een relatie tussen niveau van immunosuppressie en het risico op NMSC. Ook het type immunosuppressieve medicatie heeft invloed op het ontstaan van huidkanker, waarbij het gebruik van azathioprine gepaard gaat met het hoogste risico op huidkanker (Jiyad, 2016) en mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors (sirolimus, everolimus) mogelijk een beschermend effect hebben.

40

Voorlichting transplantatiepatiënten

Vanuit bovengenoemde literatuur valt af te leiden dat chronische immunosuppressie het risico op een PCC vergroot en daarom verdient het aanbeveling om patiënten voorafgaand aan of binnen 1 jaar na orgaantransplantatie te verwijzen naar de dermatoloog voor huidkankerpreventie-adviezen (Stasko, 2004). Dit geldt in het bijzonder voor transplantatiepatiënten met hoog-risicofactoren. Het is belangrijk om patiënten te wijzen op algehele UV-protectie adviezen (vermijden van overmatige zonexpositie; het dragen van beschermende kleding en het gebruik van zonnebrandcrèmes met beschermingsfactor > 30) en op zelfcontrole om huidmaligniteiten in een vroeg stadium te ontdekken en behandelen (zie ook hoofdstuk [IV. Preventie](#)).

45

50

Periodieke screening voor huidkanker

Dermatologische controles moeten erop gericht zijn vroege stadia van plaveiselcelcarcinoom te ontdekken en snel te behandelen. Meerdere consensus-gebaseerde richtlijnen adviseren jaarlijkse

5 huidcontrole van alle transplantatiepatiënten (Zwald, 2011; Hofbauer, 2009). Omdat voor veel
 10 patiënten (met een lager risico, zoals kinderen, jonge patiënten, levertransplantatiepatiënten of
 15 patiënten met een donkere huidskleur (Pritchett, 2016)) dit resulteert in veel onnodig
 ziekenhuisbezoek, is het aan te bevelen om de timing en frequentie van de huidcontroles aan de
 aanwezige risicofactoren aan te passen (Bangash, 2012; Urwin, 2009). Idealiter wordt deze timing en
 frequentie bepaald voorafgaand of rondom (uiterlijk 1 jaar na) de transplantatie. Het is daarbij
 denkbaar om bij blanke volwassen patiënten zonder NMSC in de voorgeschiedenis en zonder
 aanwezige zonschade pas vanaf 5 jaar na orgaantransplantatie jaarlijks te gaan controleren (Urwin,
 2009).

10 *Follow-up van patiënten met huidkanker in de voorgeschiedenis*

15 Hoewel er voor de individuele patiënt, afhankelijk van bovengenoemde risicofactoren, een ander
 follow-up frequentie wenselijk kan zijn, geldt een aanbeveling tot 3-maandelijkse huidcontrole
 levenslang door de dermatoloog bij transplantatiepatiënten met meerdere NMSC in de
 voorgeschiedenis (Stasko, 2004; de Heer, 2008; Veness, 2007; Marcil, 2000; Zwald, 2011). Bij
 transplantatie patiënten met premaligniteiten of één NMSC in de voorgeschiedenis wordt een follow-
 up frequentie van 2 keer per jaar aanbevolen (Zwald, 2011).

20 *Secundaire preventie*

25 Het aanpassen van immunosuppressieve medicatie (mTOR-inhibitors) kan het risico op nieuwe cutane
 huidtumoren wat verlagen (Campbell, 2012; Euvrard, 2012). Omzetten van medicatie wordt bij
 voorkeur per individuele patiënt bepaald en vindt plaats in nauw overleg tussen dermatoloog en
 behandeld orgaanspecialist. Bij patiënten met een bestaand NMSC die een orgaantransplantatie
 krijgen, valt te overwegen om direct vanaf transplantatie een mTOR-inhibitor te starten.

30 Profylactisch gebruik van systemische retinoïden, zoals acitretin 25 mg 1dd, bij transplantatiepatiënten
 kan het aantal nieuwe NMSC reduceren (George, 2002; Harwood, 2005; Chen, 2005) (zie ook
 hoofdstuk [IV. Preventie](#)). Het gebruik van nicotinamide als secundaire preventie wordt nog onderzocht
 en is niet als routine interventie aan te bevelen (Chen, 2016). Topicale middelen (onder andere
 imiquimod) kunnen mogelijk bijdragen aan het voorkomen van het ontstaan van dysplasie in hoog-
 risico niertransplantatie patiënten (Brown, 2005). Ook 5-fluorouracil crème en photodynamische
 therapie (PDT) zou het ontstaan van dysplasie kunnen reduceren (Perrett, 2007). PDT bleek in een
 gerandomiseerde studie echter niet te leiden tot minder plaveiselcelcarcinomen in orgaantransplantatie
 patiënten (De Graaf, 2006). Een andere open studie rapporteerde echter wel een reductie na PDT
 (Willey, 2009).

Conclusies

Verhoogd risico

Niveau 2	Chronische immunosuppressie gaat gepaard met een verhoogd risico op NMSC, met name plaveiselcelcarcinomen. <i>B Hortlund, 2017; Garrett, 2017 C Berg, 2002</i>
-----------------	---

Niveau 2	De volgende factoren kunnen het risico op het ontstaan van posttransplantatie NMSC verhogen: langdurige en/of hoge intensiteit immunosuppressie, zonnig klimaat, NMSC in de voorgeschiedenis, oudere leeftijd, blanke huid, mannelijk geslacht en voricanozol gebruik . <i>B Dantal 1998; Ferreira, 2017; Garret, 2017; Fortina, 2004; Ramsay, 2007 C Berg, 2002; Williams, 2014</i>
-----------------	---

40 *Periodieke screening voor huidkanker*

Niveau 3	<p>Screening van de huid is zinvol bij transplantatiepatiënten. De timing en frequentie van huidcontroles wordt per individuele patiënt ingeschat, bij voorkeur voorafgaand of rondom de transplantatie, en hangt af van de aanwezige risicofactoren.</p> <p><i>B Urwin, 2009</i> <i>C Zwald, 2011; Hofbauer, 2009</i></p>
-----------------	--

Follow-up van patiënten met huidkanker in de voorgeschiedenis

Niveau 2	<p>In de gevonden literatuur wordt een follow-up van minstens 3 jaar geadviseerd voor transplantatiepatiënten met NMSC in de voorgeschiedenis. De follow-up frequentie wordt bepaald aan de hand van aanwezige risicofactoren.</p> <p><i>A2 Marcil, 2000</i> <i>C Stasko, 2004; De Heer, 2008; Veness, 2007; Zwald, 2009</i></p>
-----------------	--

Secundaire preventie

Niveau 1	<p>Het aanpassen van immunosuppressieve medicatie bij transplantatiepatiënten naar bijvoorbeeld mTOR-inhibitors kan het risico op huidtumoren (licht) verlagen.</p> <p><i>A1 Knoll, 2014</i> <i>B Campbell, 2012; Euvrard, 2012; Hoogendijk, 2013; Campistol, 2006; Salgo, 2010; Lim, 2016</i></p>
-----------------	--

5

Niveau 2	<p>Het is aangetoond dat profylactisch gebruik van systemische retinoïden de kans op plaveiselcelcarcinoom kan reduceren bij orgaantransplantatie-patiënten.</p> <p><i>A2 Chen, 2005</i> <i>C Harwood, 2005; George, 2002</i></p>
-----------------	---

Niveau 3	<p>Het is onduidelijk wat de waarde is van topicale therapieën zoals PDT (fotodynamische therapie) bij de preventie van plaveiselcelcarcinomen bij orgaantransplantatiepatiënten.</p> <p><i>B de Graaf, 2006</i> <i>C Willey, 2009</i></p>
-----------------	--

Aanbevelingen

Bij orgaantransplantatie patiënten met multipale NMSC kan het zinvol zijn om de immunosuppressieve therapie aan te passen (bijvoorbeeld naar mTOR-inhibitors). Het omzetten van medicatie dient op individuele basis plaats te vinden, in nauw overleg tussen orgaanspecialist en dermatoloog.

10

Het wordt aanbevolen patiënten voorafgaand aan of bij voorkeur binnen één jaar tijd na een orgaantransplantatie te verwijzen naar een dermatoloog voor huidkankerpreventie-adviezen, vanwege het verhoogde risico op NMSC bij chronische immunosuppressie.

Huidcontroles dienen te worden uitgevoerd bij transplantatiepatiënten met een sterk verhoogd risico op NMSC (hoge zonexpositie, ouderen, mannen, licht huidtype en na een hart- of longtransplantatie). Het verdient aanbeveling om transplantatiepatiënten met premaligniteiten en één NMSC in de voorgeschiedenis 2x per jaar te laten controleren door de dermatoloog en transplantatiepatiënten met meerdere NMSC in de voorgeschiedenis 4x per jaar. Afhankelijk van bovengenoemde risicofactoren kan voor de individuele patient een andere follow-up frequentie wenselijk zijn.

Bij orgaantransplantatiepatiënten met een plaveiselcelcarcinoom is de profylactische behandeling met

retinoïden een optie. Bij voorkeur wordt dit met de patiënt besproken (zie ook hoofdstuk [IV. Preventie](#)).

Literatuur

- Bangash H, Colegio OS. Management of NMSC in immunocompromised solid organ transplant recipients. *Current Treatment options in oncology* 2012;13:354-76
- 5 - Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:1.
- 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.
- Campbell SB, Walker R, SeeTai S, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of Sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *American Journal of Transplantation* 2-12;12:1146-1156
- 10 - Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, Claesson K, Stallone G, Russ G, Rostaing L, Kreis H, Burke JT, Brault Y, Scarola JA, Neylan JF. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Feb;17(2):581-9.
- 15 - 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.
- Chen AC, Martin AJ, Dalziel RA, Halliday GM, Damian DL. Oral nicotinamide reduces transepidermal water loss: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1363-1365. doi: 10.1111/bjd.14648. Epub 2016 Sep 20.
- 20 - Cooper JZ, Brown MD. Special concern about squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2006;142:755-58.
- Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blanco G, Dreno B, Souillou JP. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):623-8.
- 25 - Euvrard S, Morelon E, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *NEJM* 2012;367:329-39.
- Ferreira FR, Ogawa MM, Nascimento LF, Tomimori J. Risk factors for nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients: a case-control study from a reference outpatient clinic in Southeast Brazil. *Int J Dermatol*. 2017 Feb;56(2):154-160. doi: 10.1111/ijd.13508.
- 30 - Fortina AB, Piaserico S, Caforio AL, et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol* 2004; 140:1079.
- Garret GL, Blanc PD, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer in organ transplant recipients in the United States. *JAMA Dermatology* 2017;53:296-303.
- 35 - George R, Weightman W, Russ GR, Bannister KM, Mathew TH. Acitretin for chemoprevention of NMSC in renal transplant recipients. *Australas J Dermatol* 2002;43:269-73)
- 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.
- 40 - 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.
- 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.
- 45 - Hofbauer GF, Anliker M, Arnold A, Binet I, Hunger R, Kempf W, Laffitte E, Lapointe AC, Pascual M, Pelloni F, Serra A; SGD working group for organ transplant recipients. Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients. *Swiss Med Wkly*. 2009 Jul 25;139(29-30):407-15. doi: smw-12725.
- Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, Proby CM, Wolterbeek R, Bouwes Bavinck JN, de Fijter JW. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1317-23. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6376. Epub 2013 Jan 28.
- 50 - Hortlund M, Arroyo Mühr LS, Storm H, Engholm G, Dillner J, Bzhalava D. Cancer risks after solid organ transplantation and after long-term dialysis. *Int J Cancer*. 2017 Mar 1;140(5):1091-1101. doi: 10.1002/ijc.30531.
- 55 - Jensen P, Hansen S, Møller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:177.

- Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT, Isbel NM, Green AC. Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2016 Dec;16(12):3490-3503. doi: 10.1111/ajt.13863. Epub 2016 Jul 7.
- 5 - Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, Barsoum R, Bernasconi C, Blydt-Hansen TD, Ekberg H, Felipe CR, Firth J, Gallon L, Gelens M, Glotz D, Gossmann J, Guba M, Morsy AA, Salgo R, Scheuermann EH, Tedesco-Silva H, Vitko S, Watson C, Fergusson DA. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2014 Nov 24;349:g6679. doi: 10.1136/bmj.g6679.
- 10 - Lim WH, Russ GR, Wong G, Pilmore H, Kanellis J, Chadban SJ. The risk of cancer in kidney transplant recipients may be reduced in those maintained on everolimus and reduced cyclosporine. *Kidney Int.* 2017 Apr;91(4):954-963. doi: 10.1016/j.kint.2016.11.008. Epub 2017 Jan 18.
- Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch. Dermatol.* 2000; 136: 1524
- 15 - 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.
- Pritchett EN, Doyle A, Shaver CM, Miller B, Abdelmalek M, Cusack CA, Malat GE, Chung CL. Nonmelanoma Skin Cancer in Nonwhite Organ Transplant Recipients. *JAMA Dermatol.* 2016 Dec 1;152(12):1348-1353. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.3328.
- 20 - Ramsay HM, Reece SM, Fryer AA, et al. Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in U.K. renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 84:437.
- Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg.* 2004;30(4 Pt 2):642-50
- 25 - Tessari G, Girolomoni G. "Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management." *Dermatologic Surgery* 2012. 38(10): 1622-1630.
- 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.
- 30 - Urwin HR, Jones PW, Harden PN, Ramsay HM, Hawley CM, Nicol DL, Fryer AA. Predicting risk of nonmelanoma skin cancer and premalignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009 Jun 15;87(11):1667-71. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a5ce2e.
- Veness MJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Biomed Biotechnol.* 2007;3:80572.
- 35 - 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.
- Williams K, Mansh M, Chin-Hong P, Singer J, Arron ST. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2014 Apr;58(7):997-1002. doi: 10.1093/cid/cit940. Epub 2013 Dec 20.
- 40 - Wisgerhof HC, van der Geest LG, de Fijter JW, Haasnoot GW, Claas FH, le Cessie S, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Incidence of cancer in kidney-transplant recipients: a long-term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiol.* 2011 Apr;35(2):105-11. doi: 10.1016/j.canep.2010.07.002. Epub 2010 Jul 31.
- 45 - Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Aug;65(2):263-79; quiz 280. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.063.

X. KWALITEIT VAN LEVEN (2010)

50 *Kwaliteit van leven van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom specifiek*

Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (KvL) beschrijft de invloed van ziekte op het fysisch, psychisch en sociaal functioneren en welbevinden van patiënten. Huidziekten, vooral deze 55 chronisch van aard zijn, kunnen een negatieve invloed op de kwaliteit van leven hebben.^{1,2}

Huidmaligniteiten

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

5 *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 basaalcelcarcinoom-patiënten 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). Koster et al. (1990)⁸ verrichten 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

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. <i>C Rhee et al. 2004, Lear et al. 2008, Chren et al. 2007, Chen et al. 2008</i>
-----------------	--

35

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. <i>C Chen et al. 2008, Koster et al.1990</i>
-----------------	--

Aanbevelingen

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

Literatuur

- 40 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.
3. Winterbottom A, Harcourt D. Patients' experience of the diagnosis and treatment of skin cancer. *J Adv Nurs* 2004;48:226-33.
- 5 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;30:525-9.
5. Lear W, Akeroyd JE, Mittmann N, Murray C. Measurement of utility in nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Med Surg* 2008;12:102-6.
- 10 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.
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.
- 15 8. Koster ME, Bergsma J. Problems and coping behaviour of facial cancer patients. *Soc Sci Med* 1990;30:569-78.
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.
- 20 10. Grunfeld EA. What influences university students' intentions to practice safe sun exposure behaviors? *J Adolesc Health* 2004;35:486-92.
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.

25

XI. FOLLOW-UP (2010)

Het doel van een controle na behandeling van de patiënt met een cutaan plaveiselcelcarcinoom is vroege detectie en behandeling van lokale en regionale recidieven ten einde de overleving van deze patiënten te verbeteren. 95 % van de lokale 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.

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 zelfonderzoek. Zelfonderzoek houdt in dat de patiënt de huid om de paar maanden onderzoekt:

- Terugkeer van de huidkanker in de behandelde huid (onderzoek van het litteken)
- Zwellingen in de aanpalende regionale klierstations.
- 40 ▪ 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 patiënt 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>
-----------------	---

45

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 (zie ook hoofdstuk IX

Transplantatie/immuungecompromitteerden voor eventuele aanpassingen in het follow-up schema):

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

De controle naar recidieven dient te worden verricht door de dermatoloog, bij multidisciplinaire behandeling alternerend met andere behandelaars. Afhankelijk van de lokale omstandigheden eventueel ook door de huisarts of door een adequaat opgeleide dermatologisch verpleegkundige na duidelijke overdracht en instructie door dermatoloog.

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.

5

Literatuur

1. Breuninger H. Diagnostic and therapeutic standards in interdisciplinary dermatologic oncology. German Cancer Society 1998.
- 10 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 Geneeskd 2008;152:2645-9.
- 15 5. Veness MJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. J Biomed Biotechnol. 2007;3:80572.

XII. ORGANISATIE VAN ZORG (2010)

Communicatie

20 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 behoefte psychosociale hulp' op www.oncoline.nl) en deze hulp kan via een multidisciplinair ondersteunend en/of palliatief team geboden worden. Alle klinici die werken met mensen die kanker hebben moeten getraind zijn in goede communicatieve vaardigheden.

Het multidisciplinaire oncologische team

30 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	<p>De werkgroep is van mening dat patiënten met een hoog-risico plaveiselcelcarcinoom multidisciplinair dienen te worden besproken en zo nodig multidisciplinair dienen te 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</p> <p><i>D Mening van de werkgroep; National Institute for Health and Clinical Excellence</i></p>
-----------------	---

Aanbevelingen

Patiënten met tumoren die mogelijk niet chirurgisch resectabel zijn, zouden in een multidisciplinaire setting besproken moeten worden, zodat zowel chirurgische opties (inclusief een reconstructie) als andere behandelopties overwogen kunnen worden.

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 in het hoofd/halsgebied moet verwijzing naar een erkend hoofd/hals-oncologisch centrum worden overwogen. De behandeling van stadium III en stadium IV tumoren moet sowieso besproken worden in een gespecialiseerd centrum.

5

Patiënten moeten worden voorzien van passende informatie over diagnose, prognose, zelfonderzoek, ondersteuning bij follow-up, lokale en nationale steunorganisaties. De richtlijn 'Detecteren behoefte 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.

Literatuur

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

XIII. SAMENVATTING THERAPIEKEUZE (2010)

15 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

20 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 geëxcideerd worden gebruikt voor histologisch onderzoek. Dit biedt de behandelaar de mogelijkheid om, zo nodig, een ruimere chirurgische excisie te verrichten.

25 Zodoende wordt chirurgische excisie (inclusief micrografische chirurgie) beschouwd als eerste keus behandeling voor plaveiselcelcarcinoom van de huid. Andere technieken kunnen in 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}

30 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.

2. Knox JM, Freeman RG, Duncan WC, Heaton CL. Treatment of skin cancer. Southern Med J 1967;60:241-6.
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.
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.
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.
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.
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.
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.

XIV. KENNISHIATEN (2018)

35 *Advies voor onderzoek/ kennishiaten*

Vanwege het vrijwel ontbreken van RCT's over het primaire plaveiselcelcarcinoom van de huid is het verrichten van gerandomiseerde vergelijkende studies aan te bevelen. De werkgroep adviseert tevens onderzoek naar de waarde van aanvullende beeldvormende diagnostiek ter detectie van metastasen bij cutaan plaveiselcelcarcinomen.

40

XV. BIJLAGES

Bijlage 1: Zoekstrategieën

5

Versie 2010

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
10 tumo?r?)).tw. (54703)
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)
15 6 exp genital neoplasms, female/ or exp genital neoplasms, male/ or penile neoplasms/
(233096)
7 exp Keratosis, Actinic/ (55)
8 Anus Neoplasms/ (3667)
9 (anal* or genital or bowen or actinic keratosis).tw. (2608757)
20 10 or/6-9 (2792664)
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)
25 12 (5 and (12 or 13)) not 10 (37772)

Versie 2018

Zoekopdracht uitgevoerd op 01-11-2016 en opnieuw uitgevoerd mei 2017.

Algemeen

- 30 Een algemene search naar cPCC in Cochrane: 459 artikelen (-5 method studies voor het
importeren verwijderd uit database set) = 454 artikelen

- | | | | |
|-------|--|---------|------|
| #1 | MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] this term only | 2344 | |
| #2 | "carcinoma,squamous cell":ti,ab,kw or "squamous cell carcinoma":ti,ab,kw | | 4132 |
| 35 #3 | MeSH descriptor: [Skin] explode all trees | 3854 | |
| #4 | cutaneous:ti,ab,kw or dermal:ti,ab,kw or skin:ti,ab,kw | 36070 | |
| #5 | MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees | 1356 | |
| #6 | #1 or #2 | 4132 | |
| #7 | #3 or #4 or #5 | 36152 | |
| 40 #8 | #6 and #7 | 459 | |
| #9 | | 1080822 | |

Versie 2018 searches uitgevoerd op november 2016 en mei 2017

- 45 **Uitgangsvraag 1: Welke dieptegroei in mm dient gehanteerd te worden als risicofactor
voor metastasering?**

Medline: 200 artikelen

Embase: 475 artikelen waarvan 45 dubbel

Totaal: 630 artikelen

50

Medline search

Database(s): **Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present**

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	squamous carcinoma.mp. or Carcinoma, Squamous Cell/	122307
2	squamous cell carcinoma.mp.	72876
3	1 or 2	143788
4	cutaneous.mp. or exp Skin/ or skin.mp. or dermal.mp.	799874
5	skin neoplasm.mp. or Skin Neoplasms/ or skin malignanc*.mp.	109603
6	4 or 5	799874
7	3 and 6	20754
8	("depth of invasion" or "tumo?r thickness" or breslow thickness or "tumo?r growth" or "tumo?r depth").mp.	80187
9	Neoplasm Invasiveness.mp. or Neoplasm Invasiveness/	70112
10	8 or 9	145060
11	7 and 10	1111
12	limit 11 to (humans and (dutch or english))	896
13	limit 12 to (clinical study or clinical trial, all or comparative study or controlled clinical trial or guideline or meta analysis or practice guideline or randomized controlled trial or "review" or systematic reviews)	208

5

Embase

- 10 #14. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)) AND ('depth of invasion':ti,ab OR 'tumo?r thickness' OR 'breslow thickness':ti,ab OR 'tumo?r growth' OR 'tumo?r depth' OR 'tumor invasion'/exp OR 'tumor invasion':ti,ab) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [humans]/lim AND ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de) 475
- 25 #13. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)) 954

AND ('depth of invasion':ti,ab OR 'tumo?r thickness' OR 'breslow thickness':ti,ab OR 'tumo?r growth' OR 'tumo?r depth' OR 'tumor invasion'/exp OR 'tumor invasion':ti,ab) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [humans]/lim

5 #12. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)) AND ('depth of invasion':ti,ab OR 'tumo?r thickness' OR 'breslow thickness':ti,ab OR 'tumo?r growth' OR 'tumo?r depth' OR 'tumor invasion'/exp OR 'tumor invasion':ti,ab)

10 #11. 'depth of invasion':ti,ab OR 'tumo?r thickness' OR 'breslow thickness':ti,ab OR 'tumo?r growth' OR 'tumo?r depth' OR 'tumor invasion'/exp OR 'tumor invasion':ti,ab

15 #10. 'tumor invasion':ti,ab 10,959 30

20 #9. 'tumor invasion'/exp 88,964 30

#8. 'depth of invasion':ti,ab OR 'tumo?r thickness' OR 'breslow thickness':ti,ab OR 'tumo?r growth' OR 'tumo?r depth' 17,191 1

25 #7. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab))

30 #6. cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab) 839,422

#5. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp 143,079

35 #4. 'skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab 20,228

#3. cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp 835,361

40 #2. 'squamous cell carcinoma'/exp 112,796

#1. 'squamous cell carcinoma':ti,ab 85,163

Uitgangsvraag 2: Welke risicofactoren dienen clinicus en patholoog in hun verslag met elkaar uit te wisselen?

45 Medline: 215 artikelen
 Embase: 595 artikelen, waarvan 74 dubbel
 Totaal: 736 artikelen

Medline

#	Searches	Results	Annotations
1	squamous carcinoma.mp. or Carcinoma, Squamous Cell/	117724	
2	squamous cell carcinoma.mp.	66737	

3	1 or 2	136118	
4	cutaneous.mp. or exp Skin/ or skin.mp. or dermal.mp.	765761	
5	skin neoplasm.mp. or Skin Neoplasms/ or skin malignanc*.mp.	106762	
6	4 or 5	765761	
7	3 and 6	19818	
8	risk factor.mp. or Risk Factors/	752689	
9	risk* factor*.mp.	889957	
10	risk*.mp.	2017218	
11	Risk/	109580	
12	8 or 9 or 10 or 11	2017218	
13	Neoplasm Recurrence, Local/	97531	
14	metastasis.mp. or Neoplasm Metastasis/	284512	
15	Neoplasm Invasiveness.mp. or Neoplasm Invasiveness/	66637	
16	neoplasm aggressiveness.mp.	4	
17	13 or 14 or 15 or 16	396407	
18	Pathology/ or Pathology, Surgical/ or pathology.mp. or Pathology, Clinical/	290629	
19	pathology report.mp.	1330	
20	18 or 19	290629	
21	17 or 20	676792	
22	12 and 21	77163	
23	7 and 22	696	
24	23 NOT animals/	583	
25	limit 24 to ((Dutch or English) and (clinical study or clinical trial, all or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or guideline or meta analysis or multicenter study or observational study or practice guideline or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial or "review" or systematic reviews)	215	

Embase

5 #23. 'tumor recurrence'/exp OR 'metastasis'/exp OR 595
'tumor invasion'/exp OR 'neoplasm
aggressiveness':ti,ab OR 'neoplasm
invasiveness':ti,ab OR 'tumo?r invasion' OR
pathology:ti,ab OR 'histopathology'/exp OR
'pathology'/exp OR (pathology AND report:ti,ab)
OR (pathology, AND clinical:ti,ab) OR (pathology,

AND surgical:ti,ab) AND ('risk'/exp OR 'risk factor'/exp OR (risk AND factor:ti,ab) OR risk:ti,ab OR (risk*:ti,ab OR risk* AND factor*:ti,ab)) AND ('squamous cell carcinoma'/exp OR 'squamous cell carcinoma':ti,ab) AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR 'skin neoplasm':ti,ab OR 'skin malignanc*' OR 'skin malignancy':ti,ab) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [humans]/lim AND ('case control study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de)

5
 10
 15
 20 #22. 'tumor recurrence'/exp OR 'metastasis'/exp OR 'tumor invasion'/exp OR 'neoplasm aggressiveness':ti,ab OR 'neoplasm invasiveness':ti,ab OR 'tumo?r invasion' OR pathology:ti,ab OR 'histopathology'/exp OR 25 'pathology'/exp OR (pathology AND report:ti,ab) OR (pathology, AND clinical:ti,ab) OR (pathology, AND surgical:ti,ab) AND ('risk'/exp OR 'risk factor'/exp OR (risk AND factor:ti,ab) OR risk:ti,ab OR (risk*:ti,ab OR risk* AND factor*:ti,ab)) AND ('squamous cell carcinoma'/exp OR 'squamous cell carcinoma':ti,ab) AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR 'skin neoplasm':ti,ab OR 'skin malignanc*' OR 'skin malignancy':ti,ab) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [humans]/lim

30
 35 #21. 'tumor recurrence'/exp OR 'metastasis'/exp OR 'tumor invasion'/exp OR 'neoplasm aggressiveness':ti,ab OR 'neoplasm invasiveness':ti,ab OR 'tumo?r invasion' OR pathology:ti,ab OR 'histopathology'/exp OR 'pathology'/exp OR (pathology AND report:ti,ab) OR (pathology, AND clinical:ti,ab) OR (pathology, AND surgical:ti,ab) AND ('risk'/exp OR 'risk factor'/exp OR (risk AND factor:ti,ab) OR risk:ti,ab OR (risk*:ti,ab OR risk* AND factor*:ti,ab))

40
 45 #20. 'tumor recurrence'/exp OR 'metastasis'/exp OR 'tumor invasion'/exp OR 'neoplasm aggressiveness':ti,ab OR 'neoplasm invasiveness':ti,ab OR 'tumo?r invasion' OR pathology:ti,ab OR 'histopathology'/exp OR 'pathology'/exp OR (pathology AND report:ti,ab) OR (pathology, AND clinical:ti,ab) OR (pathology, AND surgical:ti,ab)

50
 55

1,248
 210,913
 2,097,024

- #19. pathology:ti,ab OR 'histopathology'/exp OR 1,678,792
'pathology'/exp OR (pathology AND report:ti,ab)
OR (pathology, AND clinical:ti,ab) OR (pathology,
AND surgical:ti,ab)
- 5 #18. pathology, AND surgical:ti,ab 119,412
#17. pathology, AND clinical:ti,ab 390,500
#16. pathology AND report:ti,ab 205,657
#15. 'histopathology'/exp OR 'pathology'/exp 1,253,431
#14. pathology:ti,ab 325,326 1 Nov 2016
- 10 #13. 'tumor recurrence'/exp OR 'metastasis'/exp OR 575,698
'tumor invasion'/exp OR 'neoplasm
aggressiveness':ti,ab OR 'neoplasm
invasiveness':ti,ab OR 'tumo?r invasion'
- 15 #12. 'neoplasm aggressiveness':ti,ab OR 'neoplasm 1,670
invasiveness':ti,ab OR 'tumo?r invasion'
- #11. 'metastasis'/exp OR 'tumor invasion'/exp 537,680
#10. 'tumor recurrence'/exp 45,782
#9. 'risk'/exp OR 'risk factor'/exp OR (risk AND 2,725,021 1
factor:ti,ab) OR risk:ti,ab OR (risk*:ti,ab OR
risk* AND factor*:ti,ab)
- 20 #8. risk*:ti,ab OR risk* AND factor*:ti,ab 946,252
#7. risk AND factor:ti,ab OR risk:ti,ab 2,140,253
#6. 'risk'/exp OR 'risk factor'/exp 1,890,651
#5. 'squamous cell carcinoma'/exp OR 'squamous cell 17,481
carcinoma':ti,ab AND (cutaneous:ti,ab OR
dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR 'skin
tumor':ti,ab OR 'skin neoplasm':ti,ab OR 'skin
malignanc*' OR 'skin malignancy':ti,ab)
- 25 #4. cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 838,650 'skin'/exp OR '
kin tumor':ti,ab OR 'skin
neoplasm':ti,ab OR 'skin malignanc*' OR 'skin
malignancy':ti,ab
- 30 #3. 'skin tumor':ti,ab OR 'skin neoplasm':ti,ab OR 3,664
'skin malignanc*' OR 'skin malignancy':ti,ab
- 35 #2. cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 835,049 1
#1. 'squamous cell carcinoma'/exp OR 'squamous cell 143,079 1
carcinoma':ti,ab

Uitgangsvraag 3: Welke rol speelt MMC bij PCC? Wat zijn de indicaties hiervoor?

40

Medline: 199 artikelen
Embase: 226 artikelen, waarvan 57 dubbel
Totaal: 368 artikelen

45 Medline

#	Searches	Results	Annotations
1	squamous carcinoma.mp. or Carcinoma, Squamous Cell/	123029	
2	(squamous cell carcinoma or non melanoma skin cancer).mp.	71601	
3	1 or 2	143283	
4	cutaneous.mp. or exp Skin/ or skin.mp. or dermal.mp.	802427	

5	skin neoplasm.mp. or Skin Neoplasms/ or skin malignanc*.mp.	111619	
6	4 or 5	802427	
7	3 and 6	21832	
8	mohs surgery.mp. or Mohs Surgery/	2705	
9	mohs.mp.	3430	
10	mohs micrographic surgery.mp.	1449	
11	8 or 9 or 10	3430	
12	7 and 11	675	
13	12 not animals/	670	
14	limit 13 to ((english language and (dutch or english) and (case reports or clinical study or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or guideline or meta analysis or multicenter study or observational study or practice guideline or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial or "review" or systematic reviews))	375	

Embase

- 5 #25. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)) AND ('chemosurgery'/exp OR 'mohs':ti,ab OR 'mohs surgery':ti,ab OR 'mohs micrographic surgery':ti,ab OR 'chemosurgery':ti,ab) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [humans]/lim AND ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de) 226
- 20 #24. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)) AND ('chemosurgery'/exp OR 'mohs':ti,ab OR 'mohs surgery':ti,ab OR 'mohs micrographic surgery':ti,ab OR 'chemosurgery':ti,ab) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [humans]/lim 608
- 30 #23. 'chemosurgery'/exp OR 'mohs':ti,ab OR 'mohs surgery':ti,ab OR 'mohs micrographic surgery':ti,ab OR 'chemosurgery':ti,ab 4,724 1

	#22. 'chemosurgery':ti,ab	258
	#21. 'mohs':ti,ab OR 'mohs surgery':ti,ab OR 'mohs	3,101
	#20. 'chemosurgery'/exp	3,453
5	#19. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab))	21,348
10	#18. cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)	839,422
	#17. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp	143,079
15	#16. 'skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab	20,228
	#15. cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp	835,361
	#14. 'squamous cell carcinoma'/exp	112,796
20	#13. 'squamous cell carcinoma':ti,ab	85,163
	#12. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab))	682
25	AND ('chemosurgery'/exp OR 'mohs':ti,ab OR 'mohs surgery':ti,ab OR 'mohs micrographic surgery':ti,ab OR 'chemosurgery':ti,ab)	
30	#11. 'chemosurgery'/exp OR 'mohs':ti,ab OR 'mohs surgery':ti,ab OR 'mohs micrographic surgery':ti,ab OR 'chemosurgery':ti,ab	4,724
	#10. 'chemosurgery':ti,ab	258
	#9. 'mohs':ti,ab OR 'mohs surgery':ti,ab OR 'mohs micrographic surgery':ti,ab	3,101
35	#8. 'chemosurgery'/exp	3,453
	#7. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab))	21,348
40	#6. cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)	839,422
45	#5. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp	143,079
	#4. 'skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab	20,228
	#3. cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp	835,361
50	#2. 'squamous cell carcinoma'/exp	112,796
	#1. 'squamous cell carcinoma':ti,ab	85,163

Uitgangsvraag 4: Welke aanbevelingen kunnen worden gedaan voor screening en follow-up bij hoog risico categorieën, zoals patiënten met een orgaantransplantatie en andere immuno-suppressie?

- 5 Medline: 623 artikelen
 Embase: 583 artikelen, waarvan 122 dubbel
 Totaal: 1084 artikelen

Medline

#	Searches	Results	Annotations
1	squamous carcinoma.mp. or Carcinoma, Squamous Cell/	123029	
2	(squamous cell carcinoma or non melanoma skin cancer).mp.	71601	
3	1 or 2	143283	
4	cutaneous.mp. or exp Skin/ or skin.mp. or dermal.mp.	802427	
5	skin neoplasm.mp. or Skin Neoplasms/ or skin malignanc*.mp.	111619	
6	4 or 5	802427	
7	3 and 6	21832	
8	high risk patients.mp.	27786	
9	high risk.mp.	228761	
10	organ transplant recipient*.mp.	3713	
11	exp Organ Transplantation/	193599	
12	organ transplantation.mp.	22547	
13	immunosuppression.mp.	412	
14	Immunosuppressive Agents/	89209	
15	Immunocompromised Host/	18240	
16	immunocompromised.mp.	39240	
17	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	518405	
18	7 and 17	1648	
19	18 not animals/	1546	
20	limit 19 to ((Dutch or English) and (case reports or clinical study or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or guideline or meta analysis or multicenter study or observational study or practice guideline or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial or "review" or systematic reviews))	705	

10

Embase

#15. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR

583

dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR
 ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin
 AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab))
 AND ('organ transplantation'/exp OR
 5 'immunosuppressive treatment'/exp OR
 'immunocompromized patient'/exp OR 'organ
 transplantation':ti,ab OR 'immunosuppressive
 treatment':ti,ab OR 'immunocompromized
 patient':ti,ab OR 'organ transplant
 10 recipient':ti,ab OR immunocompromi?ed OR
 immunocomprized:ti,ab OR (immunocompromi?ed AND
 patient)) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND
 [humans]/lim AND ('case control study'/de OR
 15 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR
 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR
 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled
 study'/de OR 'major clinical study'/de OR
 'observational study'/de OR 'practice
 guideline'/de OR 'prospective study'/de OR
 20 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized
 controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective
 study'/de OR 'systematic review'/de)
 #14. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell 1,190
 carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR
 25 dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR
 ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin
 AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab))
 AND ('organ transplantation'/exp OR
 30 'immunosuppressive treatment'/exp OR
 'immunocompromized patient'/exp OR 'organ
 transplantation':ti,ab OR 'immunosuppressive
 treatment':ti,ab OR 'immunocompromized
 patient':ti,ab OR 'organ transplant
 recipient':ti,ab OR immunocompromi?ed OR
 35 immunocomprized:ti,ab OR (immunocompromi?ed AND
 patient)) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND
 [humans]/lim
 #13. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell 1,394
 carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR
 40 dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR
 ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin
 AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab))
 AND ('organ transplantation'/exp OR
 45 'immunosuppressive treatment'/exp OR
 'immunocompromized patient'/exp OR 'organ
 transplantation':ti,ab OR 'immunosuppressive
 treatment':ti,ab OR 'immunocompromized
 patient':ti,ab OR 'organ transplant
 recipient':ti,ab OR immunocompromi?ed OR
 50 immunocomprized:ti,ab OR (immunocompromi?ed AND
 patient))
 #12. 'organ transplantation'/exp OR 'immunosuppressive 465,431
 treatment'/exp OR 'immunocompromized patient'/exp
 OR 'organ transplantation':ti,ab OR
 55 'immunosuppressive treatment':ti,ab OR

	'immunocompromized patient':ti,ab OR 'organ transplant recipient':ti,ab OR immunocompromi?ed OR immunocomprized:ti,ab OR (immunocompromi?ed AND patient)	
5	#11. immunocompromi?ed AND patient	22,355
	#10. 'organ transplantation':ti,ab OR 'immunosuppressive treatment':ti,ab OR 'immunocompromized patient':ti,ab OR 'organ transplant recipient':ti,ab OR immunocompromi?ed OR immunocomprized:ti,ab	57,060
10	#9. 'immunosuppressive treatment'/exp OR 'immunocompromized patient'/exp	171,518
	#8. 'organ transplantation'/exp	322,152
15	#7. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab))	21,348
20	#6. cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)	839,422
	#5. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp	143,079
25	#4. 'skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab	20,228
	#3. cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp	835,361
	#2. 'squamous cell carcinoma'/exp	112,796
30	#1. 'squamous cell carcinoma':ti,ab	85,163

Extra search mTOR inhibitors 12-12-2016 :

Medline

#	Searches	Results
1	squamous carcinoma.mp. or Carcinoma, Squamous Cell/	127460
2	(squamous cell carcinoma or non melanoma skin cancer).mp.	73914
3	1 or 2	148515
4	cutaneous.mp. or exp Skin/ or skin.mp. or dermal.mp.	823801
5	skin neoplasm.mp. or Skin Neoplasms/ or skin malignanc*.mp.	114323
6	4 or 5	823801
7	3 and 6	22330
8	high risk patients.mp.	29041
9	high risk.mp.	237939
10	organ transplant recipient*.mp.	3777
11	exp Organ Transplantation/	199026
12	organ transplantation.mp.	23028

13	immunosuppression.mp.	417
14	Immunosuppressive Agents/	91682
15	Immunocompromised Host/	18791
16	immunocompromised.mp.	40363
17	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	535794
18	7 and 17	1691
19	Sirolimus/ or mTOR inhibitor.mp.	20599
20	TOR Serine-Threonine Kinases/ or mTOR inhibitor.mp.	19850
21	19 or 20	33130
22	18 and 21	53
23	22 not animals/	42
24	limit 23 to english language	39

Embase

No.	Query Results	Results	Date
5	#18. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)) AND ('organ transplantation'/exp OR 'immunosuppressive treatment'/exp OR 'immunocompromized patient'/exp OR 'organ transplantation':ti,ab OR 'immunosuppressive treatment':ti,ab OR 'immunocompromized patient':ti,ab OR 'organ transplant recipient':ti,ab OR immunocompromi?ed OR immunocomprized:ti,ab OR (immunocompromi?ed AND patient)) AND (sirolimus:ti,ab OR 'mammalian target of rapamycin inhibitor'/exp OR 'rapamycin'/exp) NOT 'animals'/exp	7	
10			
15			
20	#17. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)) AND ('organ transplantation'/exp OR 'immunosuppressive treatment'/exp OR 'immunocompromized patient'/exp OR 'organ transplantation':ti,ab OR 'immunosuppressive treatment':ti,ab OR 'immunocompromized patient':ti,ab OR 'organ transplant recipient':ti,ab OR immunocompromi?ed OR immunocomprized:ti,ab OR (immunocompromi?ed AND patient)) AND (sirolimus:ti,ab OR 'mammalian target of rapamycin inhibitor'/exp OR	189	
25			
30			

	'rapamycin'/exp)	
	#16. sirolimus:ti,ab OR 'mammalian target of rapamycin inhibitor'/exp OR 'rapamycin'/exp	65,066
5	#15. 'mammalian target of rapamycin inhibitor'/exp OR 'rapamycin'/exp	64,505
	#14. sirolimus:ti,ab	11,306
10	#13. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)) AND ('organ transplantation'/exp OR 'immunosuppressive treatment'/exp OR 'immunocompromized patient'/exp OR 'organ transplantation':ti,ab OR 'immunosuppressive treatment':ti,ab OR 'immunocompromized patient':ti,ab OR 'organ transplant recipient':ti,ab OR immunocompromized OR immunocomprized:ti,ab OR (immunocompromized AND patient))	1,414
15	#12. 'organ transplantation'/exp OR 'immunosuppressive treatment'/exp OR 'immunocompromized patient'/exp OR 'organ transplantation':ti,ab OR 'immunosuppressive treatment':ti,ab OR 'immunocompromized patient':ti,ab OR 'organ transplant recipient':ti,ab OR immunocompromized OR immunocomprized:ti,ab OR (immunocompromized AND patient))	465,431
20		
25		

Uitgangsvraag 5: In hoeverre is beeldvormende diagnostiek nodig bij stadium 2 tumoren bij niet-immuungecompromitteerden?

30 Medline: 63 artikelen
 Embase: 199 artikelen, waarvan 12 dubbel
 Totaal: 250 artikelen

Medline

#	Searches	Results	Annotations
1	squamous carcinoma.mp. or Carcinoma, Squamous Cell/	117724	
2	squamous cell carcinoma.mp.	66737	
3	1 or 2	136118	
4	cutaneous.mp. or exp Skin/ or skin.mp. or dermal.mp.	765761	
5	skin neoplasm.mp. or Skin Neoplasms/ or skin malignanc*.mp.	106762	
6	4 or 5	765761	
7	3 and 6	19818	
8	diagnostic imaging.mp. or Diagnostic Imaging/	46755	
9	Ultrasonography/ or ultrasonography.mp.	201537	
10	ultrasound.mp.	189295	
11	diagnostic sonograph.mp.	1	
12	Tomography, X-Ray Computed/ or ct-scan.mp.	353256	
13	Magnetic Resonance Imaging/ or mri.mp.	397280	
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	990850	
15	7 and 14	416	
16	16 NOT animals/	319	

17	limit 16 to (clinical study or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or guideline or meta analysis or multicenter study or observational study or practice guideline or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial or "review" or systematic reviews)	63	
----	---	----	--

Embase

- 5 #13. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)) AND ('nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 10 'computer assisted tomography'/exp OR 'echography'/exp OR 'diagnostic imaging'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging':ti,ab OR 'computer assisted tomography':ti,ab OR 15 echography:ti,ab OR 'diagnostic imaging':ti,ab OR 'magnetic resonance imaging':ti,ab OR ultrasound:ti,ab OR ultrasonography:ti,ab OR mri:ti,ab) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [humans]/lim AND ('clinical article'/de OR 20 'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de)
- 25 #12. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)) AND ('nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 30 'computer assisted tomography'/exp OR 'echography'/exp OR 'diagnostic imaging'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging':ti,ab OR 'computer assisted tomography':ti,ab OR 35 echography:ti,ab OR 'diagnostic imaging':ti,ab OR 'magnetic resonance imaging':ti,ab OR ultrasound:ti,ab OR ultrasonography:ti,ab OR mri:ti,ab) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [humans]/lim
- 40 #11. 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 1,934,741 'computer assisted tomography'/exp OR 'echography'/exp OR 'diagnostic imaging'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging':ti,ab OR 'computer assisted tomography':ti,ab OR 45 echography:ti,ab OR 'diagnostic imaging':ti,ab OR 'magnetic resonance imaging':ti,ab OR ultrasound:ti,ab OR ultrasonography:ti,ab OR mri:ti,ab
- #10. ultrasound:ti,ab OR ultrasonography:ti,ab OR 607,906 mri:ti,ab
- 50 #9. 'nuclear magnetic resonance imaging':ti,ab OR 218,798

	'computer assisted tomography':ti,ab OR echography:ti,ab OR 'diagnostic imaging':ti,ab OR 'magnetic resonance imaging':ti,ab	
5	#8. 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 'computer assisted tomography'/exp OR 'echography'/exp OR 'diagnostic imaging'/exp	1,774,927
10	#7. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp AND (cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR 'skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab))	21,348
15	#6. cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp OR ('skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab)	839,422
20	#5. 'squamous cell carcinoma':ti,ab OR 'squamous cell carcinoma'/exp	143,079
	#4. 'skin tumor'/exp OR 'skin tumor':ti,ab OR skin AND neoplasm:ti,ab OR skin AND malignanc*:ti,ab	20,228
	#3. cutaneous:ti,ab OR dermal:ti,ab OR skin:ti,ab OR 'skin'/exp	835,361
	#2. 'squamous cell carcinoma'/exp	112,796
	#1. 'squamous cell carcinoma':ti,ab	85,163

Bijlage 2: Evidencetabellen

Evidencetabel prognose/metastasering plaveiselcarcinoom (2010)

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 immosuppressie (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 Multiple 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), diepere 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	-	Slecht omschreven onderzoek, niet duidelijk of selectie van ptn heeft plaatsgevonden. Te korte follow-up om betrouwbare resultaten te krijgen.

Auteur (jaartal)	Bewijs-klasse	Opzet	Patiënten	Inclusiecriteria	Follow-up	Uitkomst-maten	Resultaten	Uitval	Opmerkingen
							metastasen bij recidieven (p < 0,005)		
Clayman (2005)	B	Prospectief observationeel cohort	210 opeenvolgende ptn, mediane lft 68 jr (34-94), 89% man, 98% blank, 87% PCC op hoofd of nek	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), 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)	-	Goede beschrijving van ptn en tumoren, korte (mediane) follow-up
Dinehart (1989)	B	Prospectief observationeel 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, ongebruikelijke α
Eroglu (1996)	B	Prospectief observationeel cohort	1039 ptn in analyse (oorspronkelijke populatie 1283), gem lft 61 (mediaan 65), 64% man	Prim PCC, excl. anogenaal 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 vanwege ontbreken follow-up data, 90 vanwege inadequate data over tumorgrootte	Selectieve lost-to-follow-up waarschijnlijk
Griffiths (2002)	B	Prospectief observationeel cohort	171 opeenvolgende ptn, 14 uitval vanwege gebrek aan data, 64 uitval vanwege overlijden door andere oorzaken dan PCC,	PCC	5 jr	Ziektevrij, overleden door PCC, overleden door andere oorzaken 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 genoemd, het lijkt echter onwaarschijnlijk dat er werkelijk geen uitvallers zijn	Er is geen categorie ptn 'levend met locoregionale ziekte'. Dat is vreemd.

Auteur (jaartal)	Bewijs-klasse	Opzet	Patiënten	Inclusiecriteria	Follow-up	Uitkomst-maten	Resultaten	Uitval	Opmerkingen
			uiteindelijk 93 ptn						
Jensen (2009)	B	Retrospectief case-control onderzoek	30 cases met agressief, slecht gedifferentieerd PCC, gematched met 30 controles uit zelfde populatie (met goed gedifferentieerde tumoren)	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 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 cohortonderzoek	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

Auteur (jaartal)	Bewijs-klasse	Opzet	Patiënten	Inclusiecriteria	Follow-up	Uitkomst-maten	Resultaten	Uitval	Opmerkingen
North (1997)	C	Retrospectief cohortonderzoek	40 ptn met loco-regionaal 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)
Petter (1998)	B	Prospectief observationeel cohortonderzoek	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	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	-	Opmerkelijke grenzen voor afkappunten. Er kan sprake zijn van niet vooraf gekozen afkappunten en derhalve selectieve publicatie.

Auteur (jaartal)	Bewijs-klasse	Opzet	Patiënten	Inclusiecriteria	Follow-up	Uitkomst-maten	Resultaten	Uitval	Opmerkingen
			metastasering				metastasering bij tumoren dikker dan 4,8 mm (OR: 3,71; p < 0,001)		
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

							have different N classifications. A clinical cT classification based on tumor size 2 cm seems reasonable but not sufficient. It should be complemented by a postoperative p (pathologic) T classification based on tumor thickness: "no risk" # 2 mm thickness (0 % risk of metastasis), "low risk" > 2 mm to 6 mm thickness (4 % risk of metastasis), and "high risk" > 6 mm thickness (16 % risk of metastasis). Immune suppression, poor differentiation/desmoplasia, and the ear as tumor site are additional risk factors for metastasis, currently not evaluable.		
Brinkman (2015)	B	Retrospective study	131 patients (155 SCCs)	Patients treated for cSCC with conventional surgical excision.	Median follow-up 81 months (from 65 patients)	Tumor characteristics, local recurrence, metastasis and patient survival (OS)	<p>No significant correlation between tumor differentiation grade and local recurrence (p=0.54)</p> <p>Tumor differentiation grade was an independent prognostic factor for metastatic disease and overall survival</p> <p>Metastatic-free survival at 5 years was significantly higher in well-differentiated tumors (70%) compared to moderately (51%) and poorly differentiated SCCs (26%; p=0.012); identical percentages were found for overall survival (p=0.005)</p> <p>Patients with incomplete excision of the first tumor showed an increased relative risk of dying of SCC of 4.0 (95% CI 2.4-6.6; p<0.001) compared to excision with clear margins</p>	NS	<p>Univariate analysis was used in this study, therefore bias due to possible confounders.</p> <p>Completed follow-up was only available for 65 patients.</p>
Brougham (2012)	B	Prospective study	6164 patients (8997 cSCC)	Patients with primary cSCC	Median follow-up of 70 months	Patient demographics, max clinical diameter, anatomical sub-site, histological	<p>Metastatic rate of cSCC was 1.9-2.6%</p> <p>Multivariate analysis <u>Increased risk of metastasis:</u> - max clinical diameter (HR 1.41; 95% CI</p>	NS	

						differentiation, perineural invasion and lymphovascular invasion Primary endpoint was time to metastasis	1.25-1.60; p<0.001) - perineural invasion (HR 5.29; p<0.0001) - poor histological differentiation (HR 4.26; p<0.0001) - location ear and retro-auricular area (HR 3.31; CI 1.17-9.33; p=0.0024) - cheek (HR 3.18; CI 1.15-8.81; p=0.026) - lip (HR 4.84; p=0.009)		
Chu 2014	B	Retrospective chart study	269 cSCC in the head and neck	cSCC in the head& neck. Data including patient demographics, tumor anatomic location and size, and histologic subtype was documented for all tumors	N/A	Classification of tumours according to AJCC and NCCN. Proportion of high-risk cSCC according to AJCC criteria compared to proportion of high risk tumors by NCCN guidelines.	Few cSCCs are Stage 2 (14%) by AJCC staging criteria, while most (87%) are "high-risk" by the NCCN guidelines (Figure 4). T	N/A	AJCC 7th edition- vs NCCN 2014
Griffiths (2002)	B	Prospective cohort	171 patients	Patients with invasive SCC, treated by conventional surgery	5 years	Clinical and histological factors SCC	157/171 patients were treated for invasive SCC. 64/157 (41%) died within 5 years of treatment from causes other than SCC 85/93 lived without recurrence or metastasis for at least 5 years after treatment. 8/93 died of their disease <u>Comparison groups alive/dead:</u> - tumour diameter and thickness were significantly greater in the patients who died (p=0.02; p=0.0057) - no significant differences between the groups with regard to age, deep resection margin clearance, lateral epidermal resection margin clearance, lymphocyte	61 (41%)	

							response or degree of tumour differentiation		
							<p>Moderate differentiation, poor differentiation, tumor localization on the ear, tumor diameter [50 mm, and tumor thickness [2 mm were identified as independent risk factors for LN metastasis in patients with HNCSCC.</p> <p>Survival rates were significantly lower in patients with LN metastasis compared to patients without LN metastasis.</p>	26 due to the disease).	
Harris 2017	B	Case series with chart review	212 patients	Patients with CSCCs of the head and neck treated between January 1998 and June 2014.	The mean follow-up time was 35 months	Collected outcome data included recurrence, date of recurrence, location of recurrence, date of last follow-up, date of death, and cause of death. Five-year estimates of disease-free survival (DFS).	<p>On Cox multivariate analysis, recurrent disease, perineural invasion (PNI), and poorly differentiated histology were independent predictors of recurrence.</p> <p>PNI (HR = 2.62, P = .028) poorly differentiated tumors (HR=2.62, p=0.028) and recurrent tumors ((HR = 2.21, P = .041) were significantly associated with DFS.</p>	N/A	
Jambusaria-Pahlajani (2013)	B	Retrospective cohort study	256 tumours in 237 patients	Patients with primary high risk cSCC (single academic hospital) using 6 risk strata: perineural or lymphovascu	Median follow-up time: 44 months	Local recurrence, nodal metastasis, disease-specific death, all-cause death	<p>21 local recurrences (8%), 25 nodal metastases (10%), 12 disease-specific deaths (5%) and 85 all-cause deaths (33%)</p> <p><u>AJCC T stage</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - T1: 112 tumors (54%) - T2: 91 tumors (44%). 83% of nodal metastases and 92% of deaths from cSCC - T3/T4: 4 tumors 	NS	HR with 95% CI's are provided in a separate table in the article (table 2).

				ar invasion, poorly differentiated histologic characteristics, depth beyond subcutaneous fat, diameter of at least 2 cm, location on the ear, or location on the vermilion lip.			4 risk factors (poor differentiation, perineural invasion, tumor thickness ≥ 2 cm, invasion beyond subcutaneous fat) were found to be statistically independent prognostic factors for at least 2 outcomes of interest in multivariate modeling <u>Alternative tumor staging system</u> T1: 0 factors T2a: 1 factor T2b: 2-3 factors T3: 4 factors or bone invasion Stages T2a and T2b significantly differed in incidences of all 4 endpoints. Stage T2b tumors comprised only 19% of the cohort, but accounted for 72% of nodal metastases and 83% of deaths from cSCC.		
Krediet (2015)	B	Retrospective study	143 patients	Patients who underwent excision of cSCC between Jan 2005-Aug 2009 17 patients with sentinel lymph node biopsy (SLNB)	≥ 24 months	Occurrence of metastatic disease and/or local regional recurrence	Tumour thickness >4 mm and recurrent cSCC were strongly associated with metastatic disease All metastases occurred <24 months of follow-up SLNB showed a low sensitivity with regard to the development of metastases: 6/17 patients developed metastatic disease despite a negative SLNB	NS	Univariate analysis was used
Kyrgidis (2010)	B	Longitudinal cohort study	315 patients	Patients with head and neck cSCC	Mean follow-up time 46.7 months	Overall and recurrence –free survival (however the end points are not stated clearly).	Independent adjusted predictors for overall survival: - Broder's differentiation grade ($p=0.012$) - perineural involvement (HR 2.0; 95% CI 1.1-3.8; $p=0.046$) - presence of inflammation (HR 2.6; CI 1.5-4.4; $p=0.001$) - T-stage ($p=0.001$)	93 patients died	

						<p>Predictors for recurrence-free survival:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pT (p=0.012) and N-stage (HR 2.3; CI 1.2-4.5; 0.019) - inflammation (HR 2.3; CI 1.3-4.5; p=0.019) - perineural involvement (HR 3.3; CI 1.5-7.4; p=0.004) <p>Adjuvant irradiation was associated with a 92% reduced risk for recurrence</p> <p>87% and 69% were free from recurrence at years 3 en 5</p>	
Marrazzo (2015)	B/C	Retrospective study	82 patients	Patients that had undergone head and neck imaging for high-risk cSCC	NS	<p>Clinical and pathologic features predictive of bony invasion, perineural invasion, or lymphadenopathy</p> <p>29% (24/82) had positive findings on radiologic imaging</p> <p>Correlations between clinical/pathological features and radiologic findings:</p> <p><u>High-risk location</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bony invasion 17% (p=0.31) - perineural invasion 4% (p=0.54) - lymphadenopathy 15% (p=1.00) <p><u>High-risk pathology</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bony invasion 10% (p=0.72) - perineural invasion 5% (p=0.45) - lymphadenopathy 10% (p=0.72) <p><u>Immunocompromised</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bony invasion 10% (p=1.00) - perineural invasion 0% (p=1.00) - lymphadenopathy 40% (p=0.04) <p>Correlation of tumor size and high-risk feature count with radiologic findings:</p> <p><u>Tumor size</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bony invasion CC 0.40 (p=0.0002) - perineural invasion CC 0.03 (p=0.54) - lymphadenopathy CC -0.09 (p=0.40) <p><u>High-risk feature</u></p>	<p>-</p> <p>Reason behind ordered imaging was not accurately determined in all cases. (i.e., imaging ordered for preoperative planning –vs- a positive exam finding)</p> <p>Limitations of the study include its retrospective design, small number of patients, and the performance of multiple comparisons</p>

							<ul style="list-style-type: none"> - bony invasion CC 0.14 (p=0.20) - perineural invasion CC 0.13 (p=0.24) - lymphadenopathy CC 0.12 (p=0.28) 		<p>across a small sample size.</p> <p>CT and MRI were computed together in the evaluation of imaging findings. CT was the most common imaging modality used</p>
Mullen (2006)	B	Retrospective study	136 patients	Patients with invasive SCC of the trunk/extremities	NS	<ul style="list-style-type: none"> - Primary outcome: recurrence-free survival - Secondary outcomes: disease specific survival and overall survival 	<p>Patterns of presentation: Primary (n=5), locally recurrent (n=16), regional nodal (n=24) and distant (n=5) disease</p> <p>Significant risk factors for recurrence or death:</p> <p><u>Univariate analysis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poorly differentiated carcinomas (HR 2.92; p=0.016) - scar carcinomas (HR 3.12; p=0.008) - tumor size >2 cm (HR=3.79; p=0.006) - regional nodal disease (HR 5.77; p<0.0001) <p><u>Multivariate analysis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - regional nodal disease at presentation (HR 7.64; p<0.0001) 	NS	
Petter (1998)	C	Prospective study	184 patients	Patients with cSCC	Average 3 years	Histological parameters, carcinoma type, Breslow index,	<ul style="list-style-type: none"> - progression in 17/184 (9%) - recurrence in 8/184, metastasis in 4/184, recurrence+metastasis in 5/184 - total recurrence 13/184 (7%) 	NS	Methodology not clearly described in the article.

					<p>invasion level, growth form, grading and mitotic index</p>	<p>- total metastasis 9/184 (5%)</p> <p><u>Histological findings</u></p> <p>Typing:</p> <ul style="list-style-type: none"> - high-infiltration (desmoplastic) carcinomas showed more progression - cumulative metastasis/recurrence-free survival at 3 years was 93% for tumours without desmoplastic type and 53% for patients presenting desmoplastic SCC <p>Microstaging:</p> <ul style="list-style-type: none"> - most tumours with progression were thicker than 3.5 mm - thinnest metastasising carcinoma was 2.4 mm and thinnest recurring SCC showed a Breslow index of 1 mm - metastatic spread and recurrence risk of carcinomas significantly increased (p=0.012) as the Breslow index rose - cumulative metastasis/recurrence-free survival at 3 years was 98% for tumours of ≤3.5 mm and 84% for SCC >3.5 mm <ul style="list-style-type: none"> - recurrence: Clark level IV or more - metastasis: Clark level V - as the invasion level increased (Clark level ≥V), the prognosis with respect to metastasis/recurrence significantly deteriorated (p=0.033) - cumulative metastasis/recurrence-free survival at 3 years was 97% for tumours with a Clark level <V and 85% for SCC with a Clark level ≥V <p>Clinical staging:</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1 87% (n=167), T2 13% (n=22), T3 0% - as tumour diameter increased, the probability of recurring/metastasising 		
--	--	--	--	--	---	--	--	--

							tumour growth also rose significantly (p=0.0001) - at 3 years cumulative metastasis/recurrence-free survival was 95% For SCC with a diameter ≤2 cm and 70% for carcinomas with a diameter >2 cm		
Quaedvlieg (2006)	B	Retrospective study	580 patients (915 SCC)	Metastatic skin and lip SCCs vs a matched group of non-metastasizing tumours (1982-2002)	Mean follow-up 5.7 years	Tumour width, excision margins, histological subtype, Clark level, Breslow depth, tumour differentiation, inflammation, perineural and angio-invasive growth, ulceration and desmoplasia	Prevalence of metastasis for lip SCC 20.6% (13/63) and for skin SCC 6.5% (55/852) <u>Skin tumours (55 cases vs 55 controls):</u> Desmoplasia, Clark level, Breslow depth (>2.85 mm) and max diameter (>15 mm), angio-invasion, grading, perineural invasion, plasma cells and eosinophils were statistically significantly related to metastasis. Multivariate analyses: 3 risk factors (max diameter of the tumour (in mm), having/not having desoplasia, reclassified trichotomous Clark index) and 1 protective factor (having/not having a lymphocytic infiltrate) <u>Lip tumours (13 cases vs 50 controls):</u> Breslow depth (>4.8 mm), plasma cells and grading were statistically significantly related to metastasis Of the tumours with Breslow thickness >4.8 mm 53% metastasized vs 0% of the SCCs <4.8 mm Breslow thickness was a statistically significant prognostic factor for metastasis (OR 3.71; p<0.001) Multivariate analysis: 1 risk factor	NS	Possible publication bias due to seemingly random thresholds.

							(having/not having infiltrate of plasma cells)		
Roozeboom (2013)	B	Retrospective study	224 patients	Patients with histopathologically confirmed cSCC at any body site. (1 Jan 2005-31 Dec 2007). One tumour per patient was analysed.	Median follow-up period 43 months	1-,2-and-4 year local recurrence-free survival, Local recurrence, metastasis and metastasis-free survival.	1-, 2- and 4-year cumulative probabilities of local recurrence-free survival were 98.0% (95% CI 94.8– 99.3%), 96.9% (95% CI 93.2–98.6%) and 94.7% (95% CI 89.9–97.2%), respectively Cumulative probabilities of metastasis-free survival were 98.1% (95% CI 95.1–99.3%), 97.0% (95% CI 93.4–98.6%) and 95.9% (95% CI 91.1–98.1%) at 1, 2 and 4 years, respectively <u>Univariate survival analyses:</u> - Local recurrence: Significant predictors were tumour diameter (HR 1.1 (1.0-1.1), p=0.015)and tumour thickness: (HR 1.3 (1.1-1.5), p<0.0001) - Metastasis: Significant predictors were invasion of deeper structures (HR 2.8 (4.6-93.7) p<0.0001), location on the ear (HR 21.3 (2.5-182.2), p=0.005), poor differentiation (HR 15.7 (3.5-70.3), p<0.0001), tumour diameter (HR 1.1 (1.0-1.1), p=0.001)and tumour thickness (HR 1.2 (1.1-1.4) , p=0.010) <u>Multivariate survival analysis:</u> Every mm increase in tumour diameter and thickness were independent predictors for local recurrence and metastasis	NS	Interobserver agreement was poor for part of the studied histopathological characteristics .
Schmults (2013)	B	Retrospective study	985 patients (1832 tumors)	Patients with cSCC	Median follow-up 50 months	Subhazard ratios for local recurrence, nodal metastasis, disease-specific death, and all-cause death adjusted for	- Local recurrence in 45 patients (4.6%) - Nodal metastasis in 36 patients (3.7%) - 21 died of cSCC (2.1%) <u>Multivariate analysis</u> Independent predictors for nodal metastasis and disease-specific death	-	Underpowered to assess all risk factors with prognostic significance.

						presence of known prognostic risk factors	<p>were:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tumor diameter of ≥ 2 cm (subhazard ratios 7.0; 95% CI 2.2-21.6 and 15.9; 4.8-52.3) - poor differentiation (6.1; 2.5-14.9 and 6.7; 2.7-16.5) - invasion beyond fat (9.3; 2.8-31.1 and 13.0; 4.3-40.0) - ear or temple location (3.8; 1.1-13.4 and 5.9; 1.3-26.7) <p>Disease-specific death:</p> <ul style="list-style-type: none"> - perineural invasion (3.6; 1.1-12.0) - anogenital location (few cases) <p>Overall death was associated with poor differentiation (1.3; 1.1-1.6) and invasion beyond fat (1.7; 1.1-2.8)</p>		
Tan (2007)	B	Prospective study	517 SCC	Patients with SCC	NS	Patient age, sex, lesion size, margin of excision, recurrence, previous excision, site, anesthetic choice, and repair method	<p>Overall incomplete excision rate was 6.3%</p> <p>Risk factors for incomplete resection:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lesions on the ear (p<0.003) - re-excisions (p<0.001) - invasive lesions (p<0.001) 	NS	Factors that may be confounding included age, size of lesions, method of repair, and experience of the surgeon
Thompson (2016)	A1	Systematic review	36 studies (17248 patients with 23421 cSCC)	Studies of at least 10 patients, comparative data for at least 1 cSCC risk factor and an outcome of interest	NS	Recurrence, metastasis and disease-specific death	<p>Significant risk factors for recurrence:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Breslow thickness >2 mm (RR 9.64; 95% CI 1.30-71.52) - invasion beyond subcutaneous fat (RR 7.61; 95% CI 4.17-13.88) - Breslow thickness >6 mm (RR 7.13; 95% CI 3.04-16.72) - perineural invasion (RR 4.30; 95% CI 2.80-6.60) - diameter >20 mm (RR 3.22; 95% CI 1.91-5.45) - location on the temple (RR 3.20; 95% CI 	NS	

						<p>1.12-9.15) - poor differentiation (RR 2.66; 95% CI 1.72-4.14)</p> <p><u>Significant risk factors for metastasis:</u> - invasion beyond subcutaneous fat (RR 11.21; 95% CI 3.59-34.97) - Breslow thickness >2mm (RR 10.76; 95% CI 2.55-45.31) - Breslow thickness >6 mm (RR 6.93; 95% CI 4.02-11.94) - diameter >20 mm (RR 6.15; 95% CI 3.56-10.65) - poor differentiation (RR 4.98; 95% CI 3.30-7.49) - perineural invasion (RR 2.95; 95% CI 2.31-3.75) - Immunosuppression (RR 1.59; 95% CI 1.07-2.37) - location on the temple (RR 2.82; 95% CI 1.72-4.63) - location on the ear (RR 2.33; 95% CI 1.67-3.23) - location on the lip (RR 2.28; 95% CI 1.54-3.37)</p> <p><u>Significant risk factors for disease-specific death:</u> - diameter >20 mm (RR 19.10; 95% CI 5.80-62.95) - poor differentiation (RR 5.65; 95% CI 1.76-18.20) - location on the ear (RR 4.67; 95% CI 1.28-17.12) - location on the lip (RR 4.55; 95% CI 1.41-14.69) - invasion beyond subcutaneous fat (RR 4.49; 95% CI 2.05-9.82) - perineural invasion (RR 4.06; 95% CI</p>		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

							3.10-5.32)		
--	--	--	--	--	--	--	------------	--	--

HR=hazard ratio; OR=odds ratio; CI=confidence interval; cSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; SLNB=sentinel lymph node biopsy, NS= not specified

Evidencetabel Vraag 3 (2018)

Author (year of publication)	Level of evidence	Study design	Patients (N)	Inclusion criteria	Follow-up	Outcome measures	Results	Lost to follow-up	Comments
Van der Eerden, (2010)	B	A retrospective cohort study	1,329 patients with 1,504 NMSCs were evaluated. These were all patients treated for NMSC during a period of 18 years (1990–2008) in one tertiary referral center. Including: MMS SCC (primary+ recurrent)= 76 CE SCC (primary+ recurrent)= 129. Total= 205 SCC	Histologically proven skin tumours treated with MMS. Main indications were recurrent tumors and tumors at cosmetically important sites. Because the cheek and forehead enable larger tumor margins without impeding the cosmetic outcome, tumors in these aesthetic subunits were generally treated with standard CE.	Median follow-up in the MMS group of 24 months and in the CE group of 16 months	Primary: recurrence of disease. The secondary outcome measure was the size of resulting surgical excision defect	Disease recurred in 6/795 and 7/709 patients, respectively (P ¼ .78). Analysis of the resection defects with general linear models adjusted for localization and primary or recurrent disease showed significantly smaller defects after MMS (P ¼ .008).	-	Study primarily about NMSC, 205 cases of SCC were included.

Lansbury (2013)	B	Systematic review of observational studies.	16 case series, prospective and retrospective specifically about MS t (n= 2524)	No clear criteria stated for each sub treatment modality.	Differs	Local recurrence average Regional recurrence average Unspecified recurrence average	Local recurrence average 3.0% (95% confidence interval 2.2% to 3.9%; 10 studies, n=1572) Regional recurrence average 4.2% (2.3% to 6.6%; six studies, n=1162) Unspecified recurrence average 4.7% (0.7% to 11.7%; five studies, n=766) Death from disease average 1.1% (0.2% to 2.6%; four studies, n=941)	NS	Doesn't have all the characteristics of a true meta-analysis nor systemic review. "Our pooled analysis suggests lower rates of local recurrence and deaths attributable to disease after Mohs micrographic surgery, despite the fact that tumours treated by this method are likely to be at higher risk— although there have been no randomised controlled trials to directly compare the two treatments." Most of the included studies were of limited methodological quality and prone to bias (fig 2), with variable patient mixes in terms of prognostic factors, overall disease severity, and duration of follow-up.
-----------------	---	---	---	---	---------	---	---	----	---

Lawrence (2014)	C	Prospective study	74 patients with LM	NS	5 year	Data collected included patient age and sex; tumour duration, site, size and previous treatment; presence of pigment loss within or around the pigmented macule and indication for Mohs	On average the final excision margin required was 67 mm. Margins were significantly greater for ill-defined, recurrent and incompletely excised LM compared with well-defined LM. The presence of depigmented patches preoperatively did not correlate with the excision margin, but LMs showing nesting required significantly wider excision margins. There were seven (12%) recurrences at a mean 44 years after surgery in the group with 5-year follow-up. Recurrence occurred only in recurrent and ill-defined primary LM.	1 lost to follow-up	5-year follow up data was collected by telephone.
Lawrence (2009)	B/C	Retrospective? (not clearly stated)	1000 patients with 1090 BCC's	All patients treated for BCC by Mohs surgery in our unit from 1984 to 1999 are included	Five-year follow up was possible in 750 BCC's	5 year cure rates	The mean interval between the first Mohs excision and Mohs clearance, regardless of the closure technique, was 4.2 days (range 0–44) and the mean interval between tumour clearance and defect closure was 1.9 days (range 0–49).	3 lost to follow-up	Study about BCC
Leibovitch* (2005 SCC)	C	Prospective, noncomparative, multicentre case series.	The study group included 1263 patients who underwent MMS for cutaneous SCC between 1993 and 2002. 381	The selection criteria were all cases with histologically confirmed SCC and treated with MMS.	5 year	The main data recorded were patient age and gender, reason for referral, duration of tumor, site, recurrences before MMS, preoperative tumor size, histological subtypes and evidence of perineural invasion,	Recurrence after MMS was diagnosed in 15 of the 381 patients (3.9%) who completed the 5-year follow-up after MMS The recurrence rate was 2.6% in patients with primary SCC and 5.9% in patients with previously recurrent SCC (P<.001).		*This study was included in the previous Dutch SCC guideline 2010. High loss to follow-up

			patients however completed 5 year follow-up.			number of excision levels, postoperative defect size, and recurrence at 5-years after MMS.			
Leibovitch (2005 cSCC with PNI)	C	Prospective, noncomparative, multicentre case series. between 1993 and 2002	70 patients	The selection criteria were all cases with histologically confirmed cSCC with PNI treated with MMS.	5 year	The following parameters were recorded: patient identification number, age, sex, reason for referral, duration of tumor, site, recurrences before MMS, histologic classification of malignancy, evidence of PNI, preoperative tumor size, postoperative defect size, and outcome at 5-year follow-up in relation to PNI	25 patients completed a 5-year follow-up post-MMS, and two of them (8.0%) were given a diagnosis of recurrence. There were 336 patients of 1177 with SCC and data on PNI who completed a 5-year follow-up period after MMS (220 had not yet reached the 5-year follow-up, and 621 were lost to follow-up). Of those 336 patients, 25 patients had PNI (35.7% of all patients initially given a diagnosis of PNI) and 311 patients had no PNI (26.0% of all patients with no PNI). Of the other 45 patients with PNI, 16 had not yet reached the 5-year follow-up and 29 were lost to follow-up.		Retrospective study with small sample size.
Leibovitch (2005 cutaneous lip tumours)	C	Prospective, noncomparative, multicentre case series. between 1993 and 2002	581 patients	The selection criteria were all cases with histologically confirmed tumours, involving the cutaneous or cutaneous-vermillion	Five-year follow-up was available for 163 patients (28,1%).	The main outcome measures were patient demographics, reason for referral, duration of tumour, site, preoperative tumour size and postoperative	SCC was associated with a larger tumour and postoperative defect size compared with the other tumours. The 5-year recurrence for BCC was 3Æ0%, and there were no cases of recurrence for SCC, BD or MAC.		Small when considering just the SCC subpopulation.

				border, treated with MMS.		defect size, recurrences prior to MMS, histological subtypes, perineural invasion and 5-year recurrence after MMS			
Mosterd (2008)	A2	RCT	408 facial, high risk primary BCCs (pBCCs) and 204 facial recurrent BCCs (rBCCs) were randomly allocated to treatment with either SE or MMS.	Patients with at least one untreated, histologically confirmed facial pBCC of at least 1 cm in diameter, located in the H-zone; or a facial pBCC of an aggressive histological subtype (ie, morpheaform, micronodular, trabecular, infiltrative, or BCC with squamous differentiation) were eligible for inclusion in the pBCC study group. Patients with	5 years	The primary outcome was recurrence of carcinoma, diagnosed clinically by visual inspection with histological confirmation. Secondary outcomes were determinants of failure and cost-effectiveness.	Of the 11 recurrences that occurred in patients with pBCC, seven (4.1%) occurred in patients treated with surgical excision and four (2.5%) occurred in patients treated with MMS (log-rank test χ^2 0.718, p=0.397). Two BCCs (2.4%) in two patients treated with MMS recurred, versus ten BCCs (12.1%) in ten patients treated with surgical excision (log-rank test χ^2 5.958, p=0.015). The difference in the number of recurrences between treatments was not significant for pBCC, but significantly favoured MMS in rBCC. Dividing the difference in costs between MMS and surgical excision by their difference in effectiveness leads to an incremental cost-effectiveness ratio of €23 454 for pBCC and €3171 for rBCC.	Of the 397 pBCCs that were treated, 127 pBCCs in 113 patients were lost to follow-up Of the 202 rBCCs that were treated, 56 BCCs in 52 patients were lost to follow-up.	Reasons for lost of follow-up: death (unrelated to BCC) occurred in 30–40% of all patients. Another 20% of cases was lost to follow-up because of other reasons. The substantial loss to follow-up may have resulted in less precise estimates of recurrence-free survival, but the comparable loss to follow-up percentages in both treatment groups make biased comparison of the recurrence estimates unlikely

				at least one histologically confirmed facial rBCC (recurring for the first or second time) were eligible for inclusion in the rBCC group.					
Serra-Guillen (2015)	C	Prospective study	74 patients with primary dermatosarcoma protuberans	Patients with primary DFSP treated with MMS	59.3 months	Calculations of minimum margin for MMS and percentages of healthy skin spared in MMS compared to conventional Excision.	mean minimum margin of 134 cm was required to achieve complete clearance for the 74 tumours analysed. The mean percentages of skin spared using MMS rather than CS with 2- and 3-cm margins were 49,4% and 67,9%, respectively	NS	Study not about cSCC
Turner* (2000)	C	Retrospective	64 patients	Patients with SCC treated with MMS.	Follow-up was available in 61 patients. 22 patients have been followed up for >5 years, 6 for 4 years, 5 for 3 years. 13 for 2 years en 15 patients for 1 year. Median follow-up: 4 years.	Demographic information, pathological features, follow-up duration, incidence of recurrence and metastases, overall cure rate.	Overall cure rate: 92% (56/61). 2 cases of local recurrence and 3 local metastasis.	3 (two moved away from area, one in prison)	*This study was already included in the previous 2010 guideline.

cSCC=cutaneous squamous cell carcinoma, CE= conventional excision, MMS= Mohs Micrographic surgery, PNI= perineural invasion, NS= not specified, NMSC= non-melanoma skin cancer, OS= overall survival, RT= radiotherapy, SCC= squamous cell carcinoma, TSE=traditional surgical excision

Evidencetabel vraag 4 (2018)

Author (year of publication)	Level of evidence	Study design	Patients (N)	Inclusion criteria	Follow-up	Outcome measures	Results	Lost to follow-up	Comments
Berg (2002)	C	Review					In the United States more than 100,000 people are living with solid organ transplants. The intense immunosuppressive regimens necessary for prolonged survival of allografts significantly increase the rates of both internal and cutaneous malignancies in recipients of solid organ transplants. Skin cancer is the most common cancer in patients after transplantation. Because of the early onset and high tumor burden in transplant recipients, dermatologists have significant challenges in managing the treatment of these patients. This article describes the epidemiology and clinical presentation of skin cancer during posttransplantation immunosuppression, discusses pathogenic cofactors, and reviews the optimal management for mild and severe skin cancer in transplant recipients.		
Campbell (2012)	B	Open-label RCT	86	Patients who developed NMSC (i.e. SCC or BCC) within 3 years and who	Mean length of follow-up for the intent-to-	The number of new biopsy-confirmed NMSC lesions per patient per year, time to first new	Yearly NMSC rate was significantly lower with sirolimus (1.31 vs. 2.48 lesions/patient-year; p = 0.022). Squamous cell carcinoma	54 patients (62.8%) discontinued treatment prior to 2 years: 31	Underpowered study. The trial was sponsored by

				underwent kidney transplant at least 1 year before enrollment. Patients were 18 years or older, on CNI-based regimens with cyclosporine or tacrolimus for at least 1 year prior, and on consistent immunosuppressive regimens for at least 1 month, with calculated Nankivell glomerular filtration rate (GFR) of at least 40 mL/min and proteinuria 500 mg or less per day	treat population (i.e. on- and off-therapy periods) was 1.68 and 1.74 years for the sirolimus and CNI groups, respectively (p = 0.127)	biopsy-confirmed NMSC lesion and number of lesions recurring at the site of a previously treated lesion	occurred at a lower rate in the sirolimus versus CNI group (p = 0.038); basal cell carcinoma rate was similar in both. A lower proportion of patients receiving sirolimus developed new or recurrent NMSC (56.4% vs. 80.9%; p = 0.015) or new squamous cell carcinoma (41.0% vs. 70.2%; p = 0.006). No sirolimus patients and one CNI continuation patient experienced acute rejection. Discontinuation rates related to adverse events were significantly higher with sirolimus (46.2% vs. 0%; p < 0.001)	(79.5%) receiving sirolimus and 23 (48.9%) on CNIs (p = 0.004). The most common reason for discontinuation was AEs in the sirolimus group (46.2% vs. 0% in the CNI group; p < 0.001).	Wyeth Pharmaceuticals, which was acquired by Pfizer Inc. in October 2009. The authors and Wyeth representatives designed the study. Wyeth monitored the conduct of the study, performed statistical analyses, and held the data. The authors interpreted the data and collaborated in the preparation of the manuscript, supported by a professional medical writer provided by Pfizer Inc.
Campistol (2006)	B	randomized, open-label, multicenter trial	430 renal transplant patients randomly assigned to either Sirolimus - cyclosporine-	NS	All patients were followed on an intent-to-treat (ITT) basis through 5 yr after transplantation	Mean annualized rates of skin malignancy, Malignancy-free survival rates, Median times to first skin and nonskin malignancies	At 5 yr, the median time to a first skin carcinoma was delayed (491 versus 1126 d; log-rank test, P= 0.007), and the risk for an event was significantly lower with SRL-ST therapy (relative risk SRL-ST to SRL-CsA-ST 0.346; 95% confidence interval 0.227 to 0.526; P= 0.001, intention-to-treat	Rates of loss to follow-up for patient survival and malignancy were 2.8 versus 2.3% at 3 yr and 21.4 versus 12.1% at 5 yr, SRL-CsA-ST versus SRL-ST, respectively	It should be emphasized that both treatment groups contained SRL; the difference was that SRL-CsA-ST patients also received standard- or near-standard-dose

			steroid (215) or have Cyclosporine eliminated (SRL-ST, 215)				analysis). The relative risks for both basal and squamous cell carcinomas were significantly reduced.		CsA therapy and the SRL-ST patients had approximately two-fold higher SRL trough levels.
Chen (2005)*	A2	Systematic review	93 subjects from 3 trials.	Randomized or quasi-randomized controlled clinical trials on participants of any age or ethnic background who had received a solid organ transplant (cardiac, renal, liver, pancreas, lung, multiorgan) were evaluated) Electronic databases were searched for eligible studies using these criteria: allocation concealment, blinding, completeness of follow-up and withdrawals, and intention-to-treat analysis.	6 months-2 years	The primary outcome measure of interest was the effect on number of skin cancers (mainly SCC, BCC or melanoma). Other outcome measures of interest included: reduction of premalignant lesions (actinic keratoses), or reduction in number of skin biopsies or excisions. Adverse outcomes of interest included the number of participants experiencing cheilitis, asteatosis, alopecia, paronychia, nocturnal visual impairment, myalgia, headaches, hypercholesterolaemia, liver impairment and bony	One crossover trial involving 23 subjects treated with acitretin 25 mg daily for 12 months reported 46 squamous cell carcinomas (SCCs) developing in six subjects during acitretin treatment vs. 65 SCCs developing in 15 subjects during the drug-free period. Another trial involving 44 subjects treated with acitretin 30 mg daily or placebo for 6 months reported two of 19 subjects developing two SCCs in the treatment group vs. nine of 19 subjects developing 18 new skin cancers (15 SCCs, one Bowen's disease, two basal cell carcinomas) in the placebo group. One dose comparison trial involving 26 renal transplant recipients treated with acitretin did not find a significant difference in numbers of skin cancers developing at the doses examined.	NS	*This study was already included in the previous 2010 guideline.

						abnormalities.			
Dantal (1998)	B	RCT normal-dose (n=116) or low-dose (n=115)cyclosporin	231 recipients of a first allograft with at most one previous rejection episode were randomized 1 year after transplantation	Patients who underwent first-time kidney transplantation, were older than 18 years, and who gave informed consent.	The mean duration of follow-up after transplantation was 66 (SD 18) months for both groups (range 36–96; median 68).	The primary endpoint was graft function; secondary endpoints: survival and occurrence of cancer (particular attention was paid to skin lesions) and rejection	60 patients developed cancers, 37 in the normal-dose group and 23 in the low-dose group (p<0.034); 66% were skin cancers (26 vs 17; p<0.05). Skin cancers (normal-vs- low dose) Squamous-cell carcinoma 15-vs-8 Bowen's disease 2-vs- 5 Basal-cell carcinoma 9 -vs-4 All skin cancers* 26 -vs- 17	NS	Both investigators and participating patients were aware of treatment allocation. The low-dose regimen was associated with fewer malignant disorders but more frequent rejection. (9 in low-dose -vs- 1 in the normal dose).
De Graaf (2006)	B	RCT	40 organ-transplant recipients -21: PDT left forearm+ hand -19: PDT right forearm+ hand		2 years (3-monthly intervals)	Primary objective: occurrence of new SCC in OTR in the treated arm (compared with the control arm) following PDT. Second objectives: -to evaluate the difference in (re)occurrence of keratotic skin lesions in the arm treated with PDT compared to the control arm. -difference in efficacy between regimen with 1 or 2 PDT treatments with a 6-month period in	No statistically significant difference was found in the occurrence of new squamous-cell carcinomas between the treated and untreated arms: after 2 years of follow-up, we observed 15 squamous-cell carcinomas in nine out of 40 PDT-treated arms and 10 squamous-cell carcinomas in nine out of 40 control arms. The number of keratotic skin lesions increased in both arms, but was less pronounced in the PDT-treated arm. After 1 year of follow-up, a trend in favor of the PDT-treated arm was observed, but statistical significance was not reached. Nearly 80% of the patients reported mild to severe	7	

						between the treatments	adverse effects consisting of pain and a burning sensation, immediately after the treatment. No long-term adverse events were noted.		
De Heer (2008)	C	Case series	-	-	-	Follow-up frequency	No consensus (in literature) regarding the timing and number of follow-up consultations of high-risk SCC patients. In this article a follow-up period of at least 3 years is advised for high-risk patients. First year: every 2 months. Second year: every 3 months.	-	
Euvrard (2012)	B	Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial	120 patients transplanted recipients who were taking calcineurin inhibitors and had at least one cSCC were randomly assigned either to receive sirolimus as a substitute for calcineurin	Patients who had a first cutaneous squamous-cell carcinoma and those with multiple squamous-cell carcinomas.	1 and 2 year	Primary endpoint: survival free of SCC at 2 years. Secondary endpoints: the time until the onset of new SCC, occurrence of other skin tumors, graft function, problems with sirolimus.	Survival free of cutaneous squamous-cell carcinoma was significantly longer in the sirolimus group than in the calcineurin-inhibitor group. Overall, new squamous-cell carcinomas developed in 14 patients (22%) in the sirolimus group (6 after withdrawal of sirolimus) and in 22 (39%) in the calcineurin-inhibitor group (median time until onset, 15 vs. 7 months; P = 0.02), with a relative risk in the sirolimus group of 0.56 (95% confidence interval, 0.32 to 0.98).	14 (7 in each group)	The manufacturer of Sirolimus, Pfizer (formerly Wyeth), provided a research grant but had no role in the trial design or in the collection, analysis, or interpretation of the data or writing of the report.

			n inhibitors (in 64 patients) or to maintain their initial treatment (in 56).						
Ferreira (2017)	B	Case-control study	245 subjects	RTRs of both genders who were over 18 years, living in the state of São Paulo-Brazil, and using immunosuppressive drugs were included	N/A	Different variables for NMSC in RTR's	Multivariate analysis identified risk factors with respective OR's and 95% CI: males 2.5 (1.3–4.7), age over 50 years 5.4 (2.3–12.9), Skin phototypes I–III 3.7 (1.6– 8.7), occupational sun exposure 4.1 (2.1–8.1), timetable of recreational sun exposure all day 3.0 (1.4–6.1), and duration of transplantation (80 months or more) 3.3 (1.6– 6.5).	N/A	Possibly not a very relevant article for this guideline
Fortina (2004)	B	Prospective	230 patients	heart transplant (HT) recipients, ≥18 years	At least 3 years	The risk of SCC and BCC in HT recipients and the relationship between development of SCC and BCC and cumulative doses of different immunosuppressive agents, controlling for other potential risk factors (age, sex, sunlight exposure, skin type, and presence of	The cumulative immunosuppressive drug dose 3 years after transplantation (calculated by a weighted linear combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroid cumulative doses [WLC]) was independently associated with an increased risk of developing SCC but not BCC. On multivariate analysis, patients receiving a WLC higher than the 75th percentile 3 years after HT had a 4 times higher risk of	-	

						warts)	SCC than recipients of a WLC lower than the 50th percentile 3 years after HT (95% confidence interval, 1.4-11.4; P=.008). Other significant risk factors for SCC development were older age at transplantation and a greater occupational sunlight exposure. The risk of developing BCC was only associated with older age at transplantation and skin type II.		
Garret (2017)	B (A2)	Multicenter retrospective cohort study	10 649 adult recipients of a primary transplant	Adult (≥18 years) recipients of a primary transplant performed at participating transplant centers either between January 1 - December 31, 2003, or between January 1 - December 31, 2008, were eligible for inclusion.	5 and 10 years	The primary study outcome was incidence rate of skin cancer and, separately, SCC, MM, or Merkel cell carcinoma (MCC) From the date of transplant.	the incidence ratio for posttransplant skin cancer overall was 1437 per 100 000 person-years. The specific subtype rates for squamous cell carcinoma, malignant melanoma, and Merkel cell carcinoma were 812, 75, and 2 per 100 000 person-years, respectively.	At the end of follow-up ,6729(63%) patients were alive,2773(26%) were deceased, and 1147 (11%)were lost to follow-up.	Good sizeable cohort
George (2002)	C	Prospective open randomized crossover trial	23 patients	Previous history of NMSC	2 years	The difference between the number of SCCs and BCCs developing during treatment and in the drug-free period	The number of squamous cell carcinomas (SCC) observed in patients while on acitretin was significantly lower than that in the drug-free period (P = 0.002). A similar trend was observed in patients with basal cell carcinomas, but this was not significant and the numbers	12	

							were small. Side-effects were a major limiting factor. A severe rebound increase in SCC occurred in one patient after the acitretin was ceased.		
Harwood (2005)	C	Retrospective	28	With at least 1 histologically proved SCC	1-16 years	The mean difference between the number of cSCCs developing annually during retinoid treatment and the number during the 12-month pretreatment trial	In 28 continuously treated individuals, the mean number of SCCs in the 12-month pretreatment interval was 2.9. The number of SCCs was significantly reduced, with a mean difference of 1.46 in the first year of treatment (P=.006), 2.20 in the second (P<.001), and 2.14 in the third (P=.02). The numbers of SCCs were also reduced in subsequent years, but this effect was no longer significant because of smaller patient numbers. Six patients in whom retinoid treatment was interrupted subsequently had a significant increase in SCCs.		
Hofbauer (2009)	C	Review	-	-	-	-	Recommended dermatological consultations in SOTR: -pre-transplant: once -post-transplant: yearly -in-situ SCC: every 6 months -early cutaneous carcinogenesis: every 4-6 months -moderate cutaneous carcinogenesis: every 2-4 months -severe cutaneous carcinogenesis: every 1-3		

							months		
Hoogendijk (2013)	B	RCT	155 renal transplant patients with at least one biopsy-confirmed SCC	First or second kidney transplantation with one biopsy-confirmed cutaneous invasive SCC, age 18 years, 12 months posttransplantation, stable graft function (estimated glomerular filtration rate 20 mL/min), receiving maintenance calcineurin inhibitor, azathioprine, mycophenolate, and/or steroids for at least 12 weeks before random assignment, and no acute rejection episode within 12 weeks before random assignment.	2 years	Development of a new SCC within 2 years	<p>The risk reduction of new SCCs in the multivariable analysis was not significant, with a hazard ratio (HR) of 0.76 (95% CI, 0.48 to 1.2; P .255), compared with a non-sirolimus-based regimen.</p> <p>After the first year, there was a significant 50% risk reduction, with an HR of 0.50 (95% CI, 0.28 to 0.90; P .021) for all patients together and an HR of 0.11 (95% CI, 0.01 to 0.94; P .044) for patients with only one previous SCC. The tumor burden of SCC was reduced during the 2-year follow-up period in those receiving sirolimus (0.82 v 1.38 per year; HR, 0.51; 95% CI, 0.32 to 0.82; P .006) if adjusted for the number of previous SCCs and age.</p>	ITT analysis (39 dropouts in sirolimus group, 14 dropouts in conventional immunosuppression group).	Small study population
Hortlund (2017)	B (A2)	Cohort study	24,698 individuals Both solid	Patients that received solid organ transplantation	Solid organ transplant recipients were observed for a mean	Cancer risk (overall cancer and NMSC skin card) expressed in standardized incidence ratio.	The standardized incidence ratio for NMSC among OTRs was 44.7 [n5994, 95% CI, 42–47.5] in Sweden and 41.5 [n5445, 95% CI, 37.8–45.5] in Denmark.	NS	<p>Good sizeable cohort.</p> <p>Kidney recipients constituted the majority of all</p>

			organ transplant recipients (OTRs, n=12420) and long-term dialysis patients (LDPs) .		of 8.6 years and 9 years, respectively, from the transplantation (if followed until any type of cancer diagnosis).				patients (9,427 in Sweden and 4,428 in Denmark). It was not clearly specified whether this was a prospective or retrospective study. We assumed it was prospective.
Knoll (2014)	A1	Systematic review and meta-analysis	21 trials; individual patient data of 5876 patients	To be eligible, trials needed to collect data on malignancy after transplantation and have a planned follow-up period of at least three months	Minimal follow-up of 3 months.	Development of any new malignancy after randomization (This outcome included any type of cancer (such as basal cell skin cancer, lymphoma, etc). Secondary outcomes included non-melanoma skin cancer, other cancer, and death.	Sirolimus was associated with a 56% reduction in the risk of non-melanoma skin cancer (adjusted HR 0.44, 95% CI 0.30 to 0.63 p<0.001) compared with controls. The most pronounced effect was seen in patients who converted to sirolimus from an established immunosuppressive regimen, resulting in a reduction in risk of NMSC (0.32, 0.24 to 0.42). Sirolimus was associated with an increased risk of death (adjusted HR 1.43, CI 1.21 to 1.71, p<0.001) compared with controls. There was a higher proportion of death from infection (0.58% v 0.15%) and cardiovascular disease (1.28% v 0.54%) in the sirolimus group compared with the control group.	-	“For every 1000 patients converted to sirolimus and treated for two years, there would be 95 fewer cases of non-melanoma skin cancer and 23 fewer cases of other cancers, but 10 additional deaths.” Subgroups might be imbalanced with respect to other factors that could influence occurrence of cancer or death. This study was funded by the manufacturer of sirolimus.

Lim (2016)	B	Cohort study to study long term patient and graft outcome of a clinical trial A2309. (RCT= A2309 Study Of 95 recipients, 66 were randomized to everolimus (1.5 mg or 3 mg) with reduced cyclosporine and 29 received mycophenolate sodium and standard exposure cyclosporine .)	95	Kidney transplant recipients in Australia and New Zealand who had participated in the A2309 Study were linked to ANZDATA registry with the availability of 7 years of follow-up data.	Median 7.3 years	The primary outcome of interest was the first NMSC (i.e., basal cell carcinoma [BCC] or squamous cell carcinoma [SCC] of the skin) or any non-skin cancers diagnosed after transplantation.	Compared to mycophenolate sodium and standard exposure cyclosporine, everolimus treatment was associated with unadjusted hazard ratios of 0.28 (95% confidence interval 0.11-0.74), 0.39 (0.16-0.98) and 0.41 (0.23-0.71), respectively for nonmelanoma skin cancer, non-skin cancers and any cancers. Interestingly, the adjusted hazard ratios were 0.34 (0.13-0.91), 0.35 (0.09-1.25) and 0.32 (0.15-0.71), respectively	There were no missing data in this cohort.	The small sample size and limited number of events could lead to erroneous inference and may limit the confidence we placed in the treatment effects between treatment groups and outcome measures. Unclear whether this was a prospective or retrospective cohort. We had reasons to assume the latter.
Marcil (2000)	A2	Systematic review 5 studies discussing SCC .	17 studies selected; 5 studies about SCC. N= 2709 enrolled patients.	Selection of articles was based on a checklist derived from the search question. Only articles published in English were included.	Mean follow-up 2.8 till 4.7 years.	Cumulative 3-year risk of new SCC developing after an index SCC.	Cumulative 3-year risk of a new SCC is less than 25% in all 5 studies, ranging from 9% to 23% (mean risk 18%).	NS	

Ramsay (2007)	B	Prospective	269 renal transplant recipients (RTRs) with skin type I-IV	-	7 years	Incidence of NMSC	A total of 244 (91% enrolled) RTRs were screened on at least one occasion. The mean incidence per year of NMSC was 7.82% (SD: 1.84), comprising a mean (SD) incidence per year of squamous cell carcinoma 3.45% (1.36), basal cell carcinoma 3.58% (1.17), and Bowen's disease 2.52% (0.91). The risk of developing NMSC increased with duration posttransplantation: the mean incidence per year of NMSC was 3.27% (0.53) in RTRs <5 years posttransplantation, 5.86% (3.1) in RTRs 5–10 years posttransplant, and 11.1% (1.85) in those >10 years posttransplant.	25	
Salgo (2010)	B	RCT	44 renal transplant recipients	Stable renal function, age between 18 and 75 years, existence of keratotic dysplasia such as history of NMSC, AK, verruca vulgaris or lesions sharing clinical aspects of both, transplantation for more than 1 year, no signs of	1 year	The primary endpoint was the improvement in the clinical assessment of premalignant skin dysplasia (AK, verruca vulgaris etc.) from baseline to month 12. The secondary endpoint was the occurrence of histologically confirmed new	In the sirolimus group, no patient had worsening of the skin at the 6-month and 12 month assessment compared to baseline findings and compared to standardtherapy (p=0.0005 and p=0.0001). Nine patients developed histologically confirmed NMSC: one in the sirolimus group, 8 in the control group, p = 0.0176.	11 (1 lost to follow up, 8 AE, 2 withdrawn consent)	Fairly high lost to follow-up (25%).

				graft rejection during the last 6 months.		NMSC during the 1 year study-period. number of rejections, transplant function, cholesterol and urinary protein levels			
Stasko (2004)	C	Review – guidelines for the management of SCC in OTR	>300 (retrospective) articles were reviewed	-	-	To develop useful clinical guidelines for the treatment of skin cancer in OTR	Guidelines developed for the treatment of skin cancer in OTRs, supported by the best available data and collective clinical experience.	-	
Urwin (2009)	B	Retrospective	363 patients	RTRs		Total NMSC	Stepwise selection identified age, outdoor UVR exposure, living in a hot climate, pretransplant NMSC, childhood sunburning, and skin type as predictors. The predictive index (PI) generated was used to allocate patients into three screening groups (6 months, 2 years, and 5 years). The survival curves of these groups were significantly different ($P < 0.0001$).		
Veness (2007)	C	Review	-	-	-	-	High-risk factors include size (> 2 cm), thickness/depth of invasion (> 4 mm), recurrent lesions, the presence of perineural invasion, location near the parotid gland, and immunosuppression. These patients have a higher risk (> 10 – 20%) of developing metastases to regional lymph	-	

							nodes (often parotid nodes), and in some cases also of experiencing local morbidity (perineural invasion), based on unfavourable primary lesion and patient factors.		
Willey (2009)	C	Open-label pilot study	12 patients	High-risk SOTRs	2 years (4-8-week intervals)	Development of new SCCs (invasive and in situ) performed 12 and 24 months after the start of cyclic PDT compared with the number of SCCs developed during the year before initiation of cyclic PDT	The median reduction in the 12- and 24-month post-treatment counts from the 1-month pretreatment counts was 79.0% (73.3–81.8%) and 95.0% (87.5–100.0%), respectively. Treatments were well tolerated.	-	
Williams (2014)	C	Review	-	-	-	-	Case reports describing skin cancer associated with voriconazole exposure emerged shortly after US Food and Drug Administration approval of the drug, and it is now established that voriconazole is an independent risk factor for the development of cutaneous malignancy in lung transplant recipients. The mechanism of voriconazole-induced skin cancer is still unknown and may involve its primary metabolite, voriconazole N-oxide.	-	
Zwald Part II (2011)	C	Review	-	-	-	-	Follow-up intervals for total body skin examinations for solid organ transplant recipients: -no skin cancer/field disease: 12 months -field disease/1 NMSC: 3-6 months	-	

							-multiple NMSC: 3 months -high-risk SCC: 3 months -metastatic SCC: 1-3 months		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

AE= adverse event, cSCC=cutaneous squamous cell carcinoma, ITT= intention-to-treat, NS= not specified, RTR= renal transplant recipient/ KTR= kidney transplant recipient, SCC= squamous cell carcinoma, SOTR= solid organ transplant recipient

Evidencetabel vraag 5 (2018)

Author (year of publication)	Grade	Study design	Patients (N)	Inclusion criteria	Follow-up	End points	Results	Lost to follow-up	Comments
Marazzo (2015)	C	Single-center retrospective chart review	82 patients	Patients that had undergone head and neck imaging for high risk cSCC.	Not specified	Clinical and pathologic features predictive of bony invasion, PNI , or lymphadenopathy in patients that had undergone head and neck imaging for hrSCC.	<p>Twenty-nine percent (24/82) of patients in the study had positive findings on radiologic imaging.</p> <p>Immunocompromised patients were more likely to have the radiologic finding of lymphadenopathy than their counterparts (p = .04).</p> <p>Tumor size was found to correlate with the radiologic finding of bony invasion (correlation coefficient = 0.40, p = .0002).</p> <p>There was no relationship between either high risk location or high risk histopathology and positive radiologic findings.</p>	-	<p>Reason behind ordered imaging was not accurately determined in all cases. (i.e., imaging ordered for preoperative planning – vs- a positive exam finding</p> <p>Limitations of the study include its retrospective design, small number of patients, and the performance of multiple comparisons across a small sample size.</p> <p>116</p> <p>CT and MRI were computed</p>

									together in the evaluation of imaging findings. CT was the most common imaging modality used.
Williams (2001)	C	Retrospective	35 patients	(a) Cutaneous carcinoma located on face or scalp; (b) radiation therapy at this institution with curative intent; (c) a minimum 2-years of follow-up to determine disease-free clinical status; (d) pretreatment cross-sectional imaging performed at the time of diagnosis available for review; and (e) histopathological or highly suggestive clinical evidence of perineural spread at the time of diagnosis and treatment.	2 years	Findings at the time of diagnosis, the clinical course of these patients, and their ultimate outcome were examined	18/35 had imaging evidence of perineural spread of tumor. The absolute 5-year survival of the imaging positive group was 50% compared with 86% in the imaging-negative group (p = 0.048).	NS	A study about head and neck SCC, not cutaneous SCC.
Yoon (2009)	B/C	Retrospective	67 patients (3 cSCC)	Patients with SCC of the head and	NS	Sensitivity and specificity:	The sensitivity was 77.0%, 77.0%, 78.4%, and 81.1% for CT, MR,	NS	Only 3 cSCC cases in this

			cases)	neck underwent CT, MR, US, and PET/CT for staging of the tumor, between February 2006 and September 2007		compare the diagnostic value of four different imaging methods— computed tomography (CT), magnetic resonance (MR) imaging, ultrasonography (US), and 18F- fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)/ CT—and their combined use for preoperative detection of cervical nodal metastases in head and neck squamous cell carcinoma (SCC	US, and PET/CT, respectively. The specificity was 99.4%, 99.4%, 98.5%, and 98.2% for CT, MR, US, and PET/CT, respectively. No statistically difference detected between these modalities.		study
Digonnet (2013)	C	Review	14 included (of 147 articles)	-	-	-	Imaging in head and neck cSCC (HNCSCC): Because there is no recommendation for imaging in HNCSCC, accordingly, imaging should be based only on clinical findings. In the setting of any suspicious lymph node metastasis, US could be performed along with FNA as clinically indicated. To date, there is no reason to perform routine screening for distant metastasis.	-	
Duncan	C	Review	-	-	-	-	PET/CT scans SCC		

(2016)							<p>-Primary disease: Limited utility although useful in the management of patients with head and neck SCC, primary cutaneous SCC</p> <p>can be clinically detected and biopsied</p> <p>-Metastatic disease and staging: Potential utility case series have described detection of lymph node metastases and potential utility in patients with a Marjolin ulcer. Could be useful in suspected metastatic disease</p> <p>-Local recurrence: Limited utility case reports describe detection of local recurrence, but scans for this purpose are unlikely to be cost-effective in patients with cutaneous SCC</p> <p>-Monitoring response to therapy: Potential utility has been widely used for this purpose in the head and neck literature</p> <p>Comments: PET has proved to be invaluable in all phases of management of head and neck SCC. Additional studies are needed to evaluate the role of PET scans in the management of patients with primary cutaneous SCC</p>		
Stamell Ruiz (2016)	C	Retrospective	98 patients (108 high-stage cSCC)	Tumors classified as Brigham and Women's Hospital (BWH) tumor (T)	-	Disease-related outcomes (DRO): local recurrence, nodal metastasis,	Imaging in 45 (46%) patients and management was altered in 16 (33%) patients who underwent imaging. Patients that received no	-	

				stage T2B or T3 over a 13-year period were reviewed		death from disease	imaging were at higher risk of developing nodal metastases (nonimaging 30%; imaging 13%; p=0.041) and any DRO (nonimaging 42%; imaging 20%; p=0.028) compared to the imaging group. Imaging was associated with a lower risk for DRO (subhazard ratio 0.5; 95% CI 0.2-0.9; p=0.046) adjusted for BWH T stage, sex and location.		
Van den Brekel (1996)	B	Retrospective	96 elective neck dissections on 76 patients	Patients who underwent neck dissection in combination with surgical treatment of their primary SCC originating from the oral cavity, oropharynx or hypopharynx, or larynx	-	The presence and size of metastases inside and outside lymph nodes was recorded.	Meticulous histopathological examination of the neck dissection specimens yielded 3092 lymph nodes of which 67 (2.2%) were tumorpositive. 26/67 lymph node metastases were micrometastases. Of the 36 tumorpositive neck dissection specimens, 21 contained micrometastases. In 9 tumorpositive specimens only micrometastases were found.		
Van den Brekel (1998)	B/C		184 patients: 117 patients with and 131 patients without palpable neck metastases	Patients with SCC of the head and neck	-	The sensitivity and specificity of different nodal size cut-off points as measured on sonograms	A minimum axial diameter of 7 mm for level II and 6 mm for the rest of the neck revealed the optimal compromise between sensitivity and specificity in necks without palpable metastases. For all necks together (with and without palpable metastases), the criteria were 1 to 2 mm larger.		
Norling (2014)	B	Prospective	51 patients	Patients with oral SCC (OSCC) classified as cN0 by CT/MRI	-	Localisation, size and sonographic characteristics were registered for each lymph node	Short axial diameter was the best size criterion for detection of metastases. However, the sonographic characteristics were better predictors than size and the		

					and compared with the pathological findings. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated for different size measurements and sonographic characteristics.	presence at least four of the sonographic characteristics: hypoechoic or heterogeneous appearance; irregular border; spherical shape; absence of nodal hilum; and peripheral nodal blood-flow resulted in a sensitivity of 43.8; specificity 91.4; PPV 70.0; and NPV 78.0. The number of patients with occult metastases decreased from 16 out of 51 (31%) to nine out of 51 (18%). Three patients (6%) were over-staged by US.		
--	--	--	--	--	---	---	--	--

cSCC=cutaneous squamous cell carcinoma, SCC= squamous cell carcinoma, PNI= peurineural invasion, CT= computed tomography US=ultrasonography, FDG= 18F-fluorodeoxyglucose, PET= positron emission tomography, NS= not specified

Bijlage 3: Overzicht belangenverklaringen

Werkgroeplid	Firma	Activiteit
Dr. G.A.M. Krekels	Galderma, Medapharma, Leo	Consultatie/ advisering
Dr. C.L.H. van Berlo	Geen	
Dr. J. J. E. van Everdingen	Geen	
Dr. E. Corten	Geen	
Drs. A. Navran	Geen	
Dr. ir. M. Louwman	Geen	
Dr. G. Diercks	Geen	
Dr. J.B. Terra	Geen	
Dr. P.A. van der Eerden	Geen	
Prof. dr. L.E. Smeele	Geen	
S. van der Kleij, MANP	Geen	
H. Sengers, MAP	Geen	
Dr. M. de Jong	Geen	
Mr. dr. E.R.M. de Haas	Geen	
Drs. Y.Y. Chung	Geen	
Drs. A.A.J. van der Sande	Geen	
C. Westerlaken	Geen	