

Effectieve behandeling van basaalcelcarcinomen in het gelaat met de gemodificeerde mohstechniek

M.A. Kedilioglu, P.G. Bos, K. De Jong, N.A. Noordzij, R.E. Kibbelaar, O. Lapid, C.M. Mouës-Vink

INTRODUCTIE

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is het meest voorkomende soort huidkanker met een prevalentie van ongeveer 30% onder volwassenen. [1] De geschatte incidentie van BCC's in Nederland en de Verenigde Staten is respectievelijk 122 en 247 per 100.000 onder mannen en onder vrouwen is deze incidentie respectievelijk 119 en 150 per 100.000. Australië heeft de hoogste incidentie, onder mannen 2.074 en 1.579 onder vrouwen per 100.000. [2,3] Dit hoge incidentiecijfer heeft een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten en is een grote last voor de medische zorg.

BCC's zijn langzaam groeiende, lokaal invasieve tumoren die geassocieerd zijn met een hoge morbiditeit door destructie van huid en aangrenzende structuren. [4] Bijna 80% van BCC's is gelokaliseerd op het hoofd en gelaat. [5,6] De lokale destructie is vaak groter in gevallen van recidief door inadequate behandelde primaire tumoren. [7] Daarom vormen chirurgische methoden waarbij de radicaliteit peroperatief door middel van vriescoupes worden beoordeeld (o.a. Mohs micrografische chirurgie (MMS), 'en face'-vriescoupe, bread loaf-vriescoupes en cross-sectionele vriescoupes) de basis voor een adequate behandelingsmethode. [8] Na het volledig verwijderen van de tumor is het recidiefpercentage de meest belangrijke klinische uitkomstmaat.

In het Medisch Centrum Leeuwarden gebruiken wij de gemodificeerde mohstechniek (WIFSA) bij de behandeling van BCC's. De WIFSA omvat een protocollaire excisie, directe weefselanalyse door middel van bread loaf-techniek die gevolgd wordt door reconstructie. Deze analysetechniek is snel (30 minuten) en derhalve patiëntvriendelijk. Na volledige tumorexcisie kan men veilig overgaan op reconstructie. Een voorgaande studie waarbij de WIFSA-techniek werd gebruikt liet lage recidiefpercentages zien na een gemiddelde follow-up van 4,9 jaar. [9] Met dit onderzoek willen wij de validiteit van de WIFSA bepalen door de peroperatieve vriescoupes met de postoperatieve paraffinecoupes (PC) te

vergelijken. Verder willen we ook het recidiefpercentage bepalen met een follow-upperiode tot 10 jaar.

METHODE

Wij hebben door middel van een retrospectieve data-analyse alle patiënten met een BCC in het gelaat die tussen januari 2007 en december 2013 een excisie en analyse door middel van WIFSA ondergingen geïnccludeerd. Alle excisies werden uitgevoerd door ervaren plastisch chirurgie in het MCL.

WIFSA is gebaseerd op protocollaire vastgelegde nationale richtlijnen voor oncologische excisie (protocollaire marges 3 en 5 mm bij BCC, 5 mm en groter bij PCC). Benadering van het excisiepreparaat volgens de klassieke PA-histotechnische methode. Het preparaat wordt dwars gelamelleerd in plakjes van 2 mm, gevoren en in toto op 1 microscopieglaasje aangebracht (bij preparaten tot 3,5 cm; anders 2 glaasjes). Bij microscopisch onderzoek is hierbij, met stappen van 2 mm in horizontale richting, de relatie van de tumor in verticale richting ten opzichte van de zijneevlakken en de bodem te zien. Ook is de verticale relatie met de tumor tot de epidermis (pagetoïde groei) en subepidermale uitbreiding te beoordelen. Bij niet-vrije sneevlakken of oncologisch onvoldoende marge wordt een gerichte tweede excisie verricht en op dezelfde wijze bewerkt.

RESULTATEN

935 patiënten (417 mannen en 518 vrouwen) met 1082 BCC's werden behandeld met de WIFSA. Er waren 895 primaire BCC's en 187 recidief BCC's. De gemiddelde leeftijd was $68,8 \pm 13,3$ jaar. De meeste BCC's waren gelokaliseerd op de neus (557 BCC's, 51,5%, tabel 1).

Bij 398 van de 1082 BCC's werd er een meerdere ronde-excisie verricht. Bij 339 van de 398 werd er een tweede, bij 50 werden er een derde, bij 8 werden er een vierde en bij 1 werd er een vijfde excisieronde verricht. Er was een gemiddelde excisie van $1,4 \pm 0,60$ (range 1-5). De leeftijd van de patiënt, anatomische lokalisatie en histopathologische subtype (nodulair versus niet-nodulair) waren significant verschillend tussen tumoren die meerdere excisierondes nodig hadden. Er was geen verschil in primaire versus recidieftumor en de behoefte voor een meerdere excisierondes (tabel 1).

Van de 1082 primaire excisies toonden de paraffinecoupes in 772 gevallen een radicale excisie en in 310 gevallen een irradicale excisie. Bij 762 van de 772 excisies met volgens

M.A. Kedilioglu, afdeling Heelkunde, Medisch Centrum Leeuwarden
 P.G. Bos, afdeling Plastische Chirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden
 K. De Jong, afdeling Epidemiologie, Medisch Centrum Leeuwarden
 N.A. Noordzij, afdeling Plastische Chirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden
 R.E. Kibbelaar, afdeling Pathologie Friesland, Medisch Centrum Leeuwarden
 O. Lapid, afdeling Plastische Chirurgie, AMC Amsterdam
 C.M. Mouës-Vink, afdeling Plastische Chirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden

Tabel 1. Tumorkarakteristieken, gespecificeerd voor alleen een eerste ronde-excisie en meerdere ronde-excisie.

Karakteristieken	Totaal	Alleen eerste ronde excisie	Meerdere ronde excisie	P-waarde
N	1082	743 (68,7)	339 (31,3)	
Man/vrouw	524/558	361/382	163/176	0,878 chi
Leeftijd in jaren, gemiddelde (SD)	68,8 (13,3)	68,1 (13,3)	70,3 (13,2)	0,008 MWU
Primaire tumor, n (%)				0,266 chi
Ja	895 (82,7)	621 (69,4)	274 (30,6)	
Nee	187 (17,3)	122 (65,2)	65 (34,8)	
Lokalisatie, n (%)				< 0,001 chi
Neus	557 (51,5)	405 (72,7)	152 (27,3)	
Periocular	169 (15,6)	93 (55,0)	76 (45,0)	
Wang	132 (12,2)	102 (77,3)	30 (22,7)	
Voorhoofd	59 (5,5)	41 (69,5)	18 (30,5)	
Oor	68 (6,3)	34 (50,0)	34 (50,0)	
Temporaal	41 (3,8)	24 (58,5)	17 (41,5)	
Lip	38 (3,5)	32 (84,2)	6 (15,8)	
Kin	5 (0,5)	4 (80)	1 (20)	
Scalp	13 (1,2)	8 (61,5)	5 (38,5)	
Type, n (%) (missend n = 5)				< 0,001 chi
Nodulair	880 (81,3)	639 (72,6)	241 (27,4)	
Anders	197 (18,7)	101 (51,3)	96 (48,7)	

paraffinecoupes vrije sneevlakken toonden de vriescoupes eveneens vrije sneevlakken (specificiteit 98,7% (95%-BI: 97,6-100%)). Bij 307 van de 310 excisies met volgens paraffinecoupes 'niet-vrije sneevlakken' toonden de vriescoupes eveneens irradicaliteit aan (sensitiviteit 99,0% (95%-BI: 97,2-100%)). De algemene overeenkomst van de vriescoupe met de postoperatieve paraffinecoupes was 98,8%.

Bij 23 van de 1082 excisies (2,3%) waren de snijvlakken niet vrij aan het einde van de procedure door uitgebreidheid van de tumor of doordat patiënten de operatie niet meer konden uithouden. Van deze 23 BCC's hadden 3 tumoren een follow-up korter dan 6 maanden en zijn daarom geëxcludeerd voor de recidiefpercentageanalyse. Het recidiefpercentage tussen de 20 BCC's met niet-vrije snijvlakken was 30% (6 van de 20) na een gemiddelde follow-up van 4,8 maanden (57 ± 30,4 maanden (range 17-117 maanden)). In het bijzonder hadden 70% van de BCC's met niet-vrije snijvlakken geen recidief.

Bij 1059 van de 1082 BCC's waren de snijranden vrij aan het einde van de procedure. Van deze 1059 hadden 67 tumoren een follow-up korter dan 6 maanden en zijn daarom geëxcludeerd voor de recidiefpercentageanalyse. De gemiddelde follow-up was 5,6 jaar (67 ± 27,7 maanden (range 6-117 maanden)) voor alle 992 BCC's met een tumorvrije snijrand. Het gehele recidiefpercentage in deze groep was 2,1% (21 van de 992 BCC's) met een gemiddelde tijd tot recidief van 2,9 jaar (35 ± 22,7 maanden (range 13-84 maanden)). Het recidiefpercentage tussen de primaire tumoren was 1,6% (13 van de 828 BCC's) en 4,9% tussen de recidieftumoren (8 van de 164 BCC's). Het recidiefpercentage tussen de nodulaire subtypes was 1,7% (14 van de 812 BCC's) en tussen de niet-nodulaire subtypes 4% (7 van de 175 BCC's).

DISCUSSIE

Het doel van deze studie was om de validiteit van de WIFSA te bepalen door de peroperatieve vriescoupes met de postoperatieve paraffinecoupes te vergelijken en het recidiefpercentage vast te stellen met een follow-up tot 10 jaar. Wij hebben met deze studie een hoge algemene overeenkomst laten zien van de peroperatieve en postoperatieve vriescoupes en een laag recidiefpercentage na een gemiddelde follow-up van 5,6 jaar.

Recidief is geassocieerd met niet-vrije snijranden, waarbij er een recidief wordt vermeldt tussen 21-30% in de medische literatuur. [10-13] Een vergelijkbare recidiefpercentage van 30% wordt ook gezien in de BCC's met niet-vrije sneevlakken in onze studie. Derhalve is radicaliteit met behoud van gezond weefsel, met als doel een laag recidiefpercentage, het primaire doel van de behandeling bij huidkanker. Peroperatieve vriescoupe methodes geven inzicht in radicaliteit en zijn in overeenstemming met postoperatieve paraffinecoupes (85-92%). [14-16] Wij hebben een algemene overeenkomst van 98,8% gevonden waarbij de sensitiviteit 99,0% was en het specificiteit 98,7%. Wij wijten deze hoge validiteit aan de gestandaardiseerde methode, ervaring over de jaren en de gestandaardiseerde excisiemarges van 3 tot 5 mm. Deze hoge validiteit zorgt voor een veilige, directe reconstructie bij patiënten waarbij primair sluiten niet mogelijk is. Verder zou je met deze validiteit het postoperatieve paraffineonderzoek kunnen laten vervallen en daarmee zorgen voor een kostenreductie.

Na radicaliteit is het recidiefpercentage de belangrijkste klinische uitkomstmaat bij de behandeling van huidkanker. Recidiefpercentages van BCC's die chirurgisch verwijderd zijn zonder peroperatieve vriescoupecontrole zijn hoger na

een follow-up van 5 jaar (primaire BCC's: 4-10%, recidief BCC's: 12-17%). [17-20] Behandelmethodes die gebruikmaken van peroperatieve snijvlakcontrole en zich daarmee richten op lage recidiefpercentages hebben daarom de voorkeur. Het recidiefpercentages van de 'en face'-methode zijn gerapporteerd tussen de 1,1-2,1% voor primaire BCC's en 1,8-4,8% voor recidief BCC's bij een follow-up van 5 jaar. [21-23] Bij de bread loaf-vriescoupemethode en cross-sectionele vriescoupemethode worden recidiefpercentages van respectievelijk 1,6% en 2,1% gerapporteerd na een follow-up van 5 jaar. [9,24] Het recidiefpercentage bij mohschirurgie voor primaire BCC's zijn gerapporteerd tussen de 2,5-3,2% en voor de recidief BCC's tussen de 2,4-6,7% na een follow-up van 5 jaar. [17,25] Op basis van deze bevindingen kunnen wij concluderen dat de WIFSA, met een recidiefpercentage van 1,6% voor primaire BCC's en 4,9% voor recidief BCC's, een vergelijkbare effectiviteit heeft met behandelmethodes als 'en face' en Mohs micrografische chirurgie.

Alhoewel het doel van de behandeling van BCC's het volledig verwijderen van de tumor is, wordt er bij 70% van de BCC's met niet-vrije sneevlakken geen recidief gezien na een gemiddelde follow-up van 4,8 jaar. Verder is 23,9% van onze patiëntenpopulatie overleden aan niet-BCC-gerelateerde aandoeningen na een gemiddelde follow-up van 3,7 jaar. Samenvattend stelt deze studie vast dat de peroperatieve beoordeling van de snijvlakken en radicaliteitsmarges met de WIFSA betrouwbaar is. Verder indiceert deze studie dat WIFSA een goede behandelmethode is voor zowel primaire als recidiverende BCC's in het gelaat met een laag recidiefpercentage na een gemiddelde follow-up van 5,6 jaar.

LITERATUUR

1. DePinho RA. The age of cancer. *Nature* 2000;408:248e54.
2. Stern RS. The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. *Arch Dermatol* 1999;135:843e4.
3. Vries E de, Poll-Franse LV van de, Louwman WJ, Gruijil FR de, Coebergh JWW. Predictions of skin cancer incidence in The Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152:481e8.
4. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:715e9.
5. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002;147:41e7.
6. Sreeram S. Morphological spectrum of basal cell carcinoma in southern Karnataka. *J Clin Diagn Res* 2016;10:4e7.
7. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:1222e31.
8. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, CD003412.
9. Meer GT van der, Willemse F, Marck KW. Low 5-year recurrence rate after surgical excision of 126 basal cell carcinomas with frozen section analysis upon indication. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145: 1409e13.
10. Bozan A, Gode S, Kaya I, Yaman B, Uslu M, Akyildiz S, et al. Longterm follow-up of positive surgical margins in basal cell carcinoma of the face. *Dermatol Surg* 2015;41:761e7.
11. Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:167e70.
12. Wilson AW, Howsam G, Santhanam V, Macpherson D, Grant J, Pratt CA, et al. Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:311e4.
13. Sussman LAE, Liggins DF. Incompletely excised basal cell carcinoma: a management dilemma? *Aust N Z J Surg* 1996;66:276e8.
14. Ghauri RR, Gunter AA, Weber RA. Frozen section analysis in the management of skin cancers. *Ann Plast Surg* 1999;43:156e60.
15. Nicoletti G, Brenta F, Malovini A, Musumarra G, Scevola S, Faga A. Study to determine whether intraoperative frozen section biopsy improves surgical treatment of non-melanoma skin cancer. *Mol Clin Oncol* 2013;1:390e4.
16. Manstein ME, Manstein CH, Smith R. How accurate is frozen section for skin cancers? *Ann Plast Surg* 2003;50:607e9.
17. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol* 2008;9:1149e56.
18. Rhodes LE, Rie M de, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004;140:17e23.
19. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-Term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:315e28.
20. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:424e31.
21. Gayre GS, Meecham W, Delfanti JB, Mizono GS, Guerry TL, Chien JS, et al. Outcomes of excision of 1750 eyelid and periocular skin basal cell and squamous cell carcinomas by modified en face frozen section margin-controlled technique. *Int Ophthalmol Clin* 2009;49:97e110.
22. Wong VA, Marshall JA, Whitehead KJ, Williamson RM, Sullivan TJ. Management of periocular basal cell carcinoma with modified en face frozen section controlled excision. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2002;18:430e5.
23. Resti AG, Sacconi R, Baccelli N, Bandello F. Outcome of 110 basal cell carcinomas of the eyelid treated with frozen section-controlled excision: mean follow-up over 5 years. *Eur J Ophthalmol* 2013;24: 476e82.
24. Bentkover SH, Grande DM, Soto H, Kozlicak BA, Guillaume D, Girouard S. Excision of head and neck basal cell carcinoma with a rapid, cross-sectional, frozen-section technique. *Arch Facial Plast Surg* 2002;4:114e9.
25. Smeets NWJ, Kuijpers DIM, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh MEJM, Krekels GA, et al. Mohs' micrographic surgery

for treatment of basal cell carcinoma of the face: results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol* 2004; 151:141E7.

Originele publicatie:

Whole specimen intraoperative frozen section analysis. Experience with 1082 basal cell carcinomas.

Kedilioglu MA, Bos PG, De Jong K, Noordzij NA, Kibbelaar RE,

Lapid O, Mouës CM. Eur J Surg Oncol 2018;44(1):157-62.

CORRESPONDENTIEADRES

C.M. Mouës-Vink, plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden
E-mail: Chantal.moues@znb.nl

SAMENVATTING

Achtergrond: Niet-melanocytair huidcarcinomen, waaronder basaalcelcarcinomen (BCC's), waarbij na excisie een reconstructie geïndiceerd is, worden in het Medisch Centrum Leeuwarden behandeld door middel van een modificatie van de mohstechniek (WIFSA: whole specimen intra-operative frozen section analysis). Deze techniek omvat een protocollaire excisie, directe weefselanalyse door middel van bread loaf-techniek die gevolgd wordt door reconstructie. Deze analysetechniek is snel (30 minuten) en derhalve patiëntvriendelijk. In deze studie is gekeken naar de betrouwbaarheid van WIFSA en naar het recidiefpercentage van BCC's in het gelaat na een follow-up van gemiddeld 5,6 jaar.

Methode: Het betreft een retrospectieve data-analyse van alle patiënten met een BCC in het gelaat die tussen januari 2007 en december 2013 een excisie en analyse door middel van WIFSA ondergingen. De betrouwbaarheid (sensitiviteit en specificiteit) van WIFSA werd bepaald door een vergelijking tussen de uitslagen van het peroperatief uitgevoerde vriescoupeonderzoek en het postoperatief uitgevoerde paraffinecoupeonderzoek. Door middel van statusonderzoek en het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) werd nagegaan of en wanneer recidivering van tumoren was opgetreden.

Ervaringen: Er werden bij 996 patiënten 895 primaire en 187 recidief BCC's geëxideerd. Van de 1082 primaire excisies toonden de paraffinecoupes in 772 gevallen een radicale excisie en in 310 gevallen een irradicale excisie. Bij 762 van de 772 excisies met volgens paraffinecoupes vrije sneevlakken toonden de vriescoupes eveneens vrije sneevlakken (specificiteit 98,7% (95%-BI: 97,6-100%)). Bij 307 van de 310 excisies met volgens paraffinecoupes 'niet-vrije sneevlakken' toonden de vriescoupes eveneens irradicaliteit aan (sensitiviteit 99,0% (95%-BI: 97,2-100%)). De gemiddelde follow-up was 67 maanden (uiterste: 6-117) met een recidiefpercentage van 2,1% (1,6% onder de primaire tumoren en 4,9% onder de recidieftumoren).

Conclusie: Deze studie stelt vast dat de peroperatieve beoordeling van de snijvlakken en radicaliteitsmarges met de WIFSA betrouwbaar is. Verder indiceert deze studie dat WIFSA een goede behandelmethodede is voor zowel primaire als recidiverende BCC's in het gelaat met een laag recidiefpercentage na een gemiddelde follow-up van 5,6 jaar.