



# Argumenten voor het gebruik van Mohs micrografische chirurgie voor huidkanker

C.B. van Lee

Op 25 september 2019 promoveerde Lotte van Lee aan de Erasmus Universiteit Rotterdam onder begeleiding van haar promotoren dermatologen prof. dr. T.E.C. Nijsten en prof. dr. H.A.M. Neumann en haar copromotor dr. R.R. van den Bos. De resultaten uit het proefschrift *Support for the use of Mohs micrographic surgery for skin cancer* zullen patiënten en klinici helpen om de Mohs micrografische chirurgie beter onderbouwd te kunnen positioneren in hun behandelstrategieën voor huidkanker.



Traditiegetrouw schrijft Lotte van Lee haar naam in het 'zweetkamertje'.

Patiënten met een basaalcelcarcinoom (BCC) of een plaveiselcelcarcinoom (PCC) overlijden zelden aan hun huidkanker doordat BCC's en PCC's zelden uitzaaien. [1-4] Maar door de lokale tumorgroei kunnen BCC's en PCC's wel grote impact hebben op de functionaliteit en cosmetiek. Dit geldt met name voor het hoofd-halsgebied, daar waar BCC's en PCC's het vaakst voorkomen door de ultraviolette straling in zonlicht. [5] Omdat BCC's en PCC's zelden uitzaaien, is de chirurgische behandeling gericht op het lokaal verwijderen van de gehele tumor. Er zijn verschillende chirurgische technieken beschikbaar, waarvan

de standaardexcisie (SE) en de Mohs micrografische chirurgie (MMS) het meest worden toegepast. In dit proefschrift worden verschillende aspecten van de kwaliteit van SE en MMC geanalyseerd en met elkaar vergeleken.

## DEEL I BASAALCELCARCINOMEN

In **hoofdstuk 2** beschrijven we een onderzoek naar de kwaliteit van BCC-zorg, met de vraag of deze gewaarborgd blijft als de BCC-zorg wordt verlegd van de specialist naar de huisarts. Om daar een uitspraak over te kunnen doen, werd het percentage van radicaal geëxcideerde primaire BCC's berekend van huisartsen, dermatologen en plastisch chirurgen in Zuidwest-Nederland tussen 2008 en 2014. Uit 2.986 pathologieverslagen kwam naar voren dat excisies door huisartsen in 70% radicaal waren, terwijl dit voor dermatologen 93% was en voor plastisch chirurgen 83% ( $p < 0,001$ ). Dit onderzoek toont aan dat een integraal zorgplan en specifieke training voor huisartsen noodzakelijk zijn, alvorens een verschuiving van BCC-zorg van de specialist naar de huisarts verantwoord is.

Hoofdstuk 3 en 4 gaan over de kwaliteit van de histologische diagnose van MMC coupes. In **hoofdstuk 3** staat de betrouwbaarheid van de beoordeling van coupes centraal. Het succes van de MMC hangt immers grotendeels af van de juiste interpretatie van de coupes. Om inzicht te krijgen in de mate van interpersoonlijke en intrapersoonlijke overeenstemming over de histologische diagnose is gekeken naar vijftig willekeurig geselecteerde MMC-coupes. Daarbij lag het aantal moeilijke coupes hoger dan in de dagelijkse praktijk (21% versus 6% in de dagelijkse praktijk), om zo een minimaal niveau van overeenstemming vast te stellen. De overeenstemming over de aanwezigheid van BCC's was substantieel, zowel interpersoonlijk tussen zes beoordelaars (drie MMC dermatologen en drie pathologen) en een referentiediagnose (vastgesteld na consensus door een MMC dermatoloog en een patholoog met beiden > 15 jaar ervaring) ( $K = 0,66$ , 95% BI 0,58-0,73), alsmede intrapersoonlijk voor elke beoordelaar op T1 versus T2 twee

maanden later ( $K = 0,68$ , 95% BI 0,59-0,76). Dit onderzoek toont aan dat de betrouwbaarheid van de beoordeling van MMC-coupees ten minste substantieel is. Met name voor moeilijk te beoordelen coupes is het verstandig om een collega intraoperatief om hulp te vragen ter preventie van misinterpretatie en uiteindelijk een recidief BCC.

In **hoofdstuk 4** werd onderzocht of een additionele beoordeling van coupes de kwaliteit van MMC verhoogt. Berekend werd hoe vaak een patholoog door de additionele beoordeling van 1.653 MMC-procedures een irradicaal geëxcideerde BCC ontdekte. De additionele beoordeling vond plaats binnen een week na de MMC in een universitair ziekenhuis tussen 2007 en 2011. De patholoog constateerde dat een BCC irradicaal was geëxcideerd met MMC in 2% (31/1.653) van de MMC-procedures. Dit onderzoek toont aan dat een additionele beoordeling van coupes de kwaliteit van de MMC optimaliseert doordat irradicaal geëxcideerde BCC's worden opgespoord wat uiteindelijk een recidief BCC voorkomt.

## DEEL II PLAVEISELCEL CARCINOMEN

In **hoofdstuk 5** ligt de focus op de kwaliteit van MMC in vergelijking met SE voor PCC in de hoofd-halsregio. Het risico op een PCC-recidief werd onderzocht na MMC versus SE in een secundair en tertiair ziekenhuis in Nederland tussen 2003 en 2012. Om geen enkel recidief te missen, werden alle patiënten gekoppeld aan de Nederlandse pathologiedatabase (Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief [PALGA]). Het risico op een recidief bleek 8% (22/292) voor SE tijdens een mediane follow-up van 5,7 jaar (IQR 3,5-7,8). Dit was hoger dan de 3% (12/380) voor MMC tijdens een mediane controle van 4,9 jaar (IQR 2,3-6,0,  $p = 0,013$ ). De einddefecten na MMC waren vaker  $\leq 2$  cm (60%) dan na SE (32%), terwijl de PCC's die werden behandeld met MMC vaker  $> 2$  cm in diameter waren (33%) dan de PCC die werden behandeld met SE (6%). De resultaten suggereren dat MMC superieur is ten opzichte van SE voor PCC in de hoofd-halsregio.

In **hoofdstuk 6** wordt de kwaliteit van PCC-excisie onder de loep genomen. Het percentage irradicale PCC-excisies werd berekend in een prospectieve studie in zes dermatologische centra tussen 2015 en 2017, aangevuld met een systematische literatuurstudie. Bij de in totaal 592 geïncludeerde patiënten met 679 PCC's, werd 4% irradicaal geëxcideerd. De studiepopulatie bestond voornamelijk uit laag-risico PCC's, terwijl alle incompleet geëxcideerde PCC's hoog-risico tumoren waren. De incomplete excisies waren in 92% in de bodem irradicaal. In de systematische literatuurstudie werden 36 observationele studies geïncludeerd, goed voor 11.235 PCC's. De samengevoegde gemiddelde schatting van het percentage irradicale PCC-excisies was 12% (95% BI 10-16,  $I^2=92\%$ , variatie 0-36%). Omdat de percentages van irradicale PCC-excisies zo uiteen lopen, is voorzichtigheid geboden in het trekken van conclusies over de doeltreffendheid van excisies voor PCC's.

## DEEL III ZELDZAME TUMOREN

In hoofdstuk 7 wordt de kwaliteit van MMC voor zeldzame huidkankers onderzocht. Het percentage recidieven werd

berekend van zeldzame huidkankers na MMC in een universitair ziekenhuis tussen 2008 en 2012. Om geen enkel recidief te missen, werden alle patiënten gekoppeld aan PALGA. Van alle 80 patiënten die werden behandeld voor een zeldzame huidkanker recidiveerden slechts 3%, dit waren twee atypische fibroxanthomen (AFX). De overige tumoren recidiveerden niet: DFSP ( $n = 27$ ), AFX ( $n = 22$ ), merkelcelcarcinoom ( $n = 8$ ), microcysteus adnexcarcinoom ( $n = 9$ ), talgkliercarcinoom ( $n = 6$ ), extramammaire ziekte van Paget ( $n = 2$ ), en overige ( $n = 6$ ). Deze twee AFX-recidieven bleken ongedifferentieerde pleomorfe sarcomen te zijn, wat in retrospectie al zo geweest zal zijn ten tijde van de MMC. Gezien het lage recidiefpercentage van 3% ondersteunt deze studie dat MMC een geschikte behandeling is voor de meeste zeldzame huidkankers.

In **hoofdstuk 8** wordt de kwaliteit van DFSP-excisie onderzocht. Het percentage van DFSP-re-excisies en recidieven werd bepaald op basis van data van de Nederlandse Kanker Registratie (NCR) tussen 1989 en 2016. Om geen enkele re-excisie en recidief te missen, werden alle patiënten die werden gediagnosticeerd met een DFSP tussen 1989 en 2013 gekoppeld aan PALGA. Zorgelijk genoeg bleek de helft van alle primaire DFSP-excisies irradicaal te zijn (847/1.644) en nog eens 29% (192/622) re-excisies was wederom irradicaal. De cumulatieve incidentie van ten minste één DFSP-recidief was 7% (95% BI 6%-8%) tijdens een mediane follow-up van 11 jaar (IQR 6-17). Er waren geen recidieven na de 34 MMC-operaties tijdens een mediane follow-up van vier jaar (IQR 3-6). Deze studie ondersteunt het advies van de Europese DFSP-richtlijn om patiënten met een DFSP bij voorkeur te behandelen met MMC. De onderzoeksresultaten uit dit proefschrift ondersteunen het gebruik van MMC voor BCC, PCC en zeldzame huidkankers.

In **hoofdstuk 9** wordt het huidige niveau van wetenschappelijk bewijs besproken van MMC voor BCC, PCC en zeldzame tumoren. Verder wordt besproken hoe de kwaliteit van MMC gewaarborgd en verbeterd kan worden.

## LITERATUUR

1. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:715-9.
2. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:957-66.
3. Brantsch KD, Schonfisch B, Trilling B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-20.
4. Criscone VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:968-73.
5. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, et al. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol* 2017;177(2):359-72.

## CORRESPONDENTIEADRES

Lotte van Lee

E-mail: c.vanlee@erasmusmc.nl