

Mohs' kirurgi til behandling af basalcellekarcinom

Martin Glud¹, Silje Haukali Omland¹, John Paoli² & Robert Gniadecki^{1,3}

STATUSARTIKEL

- 1) Dermato-venerologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
- 2) Hudmottagning, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
- 3) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2017;179:V07160501

Kutant basalcellekarcinom (BCC) er den hyppigste kræftform i den kaukaside befolkning, og incidensen er stigende [1]. I Danmark diagnosticeres der over 12.000 nye tilfælde årligt, hvilket svarer til en aldersstandardiseret incidensrate på 190/100.000 personår [2]. Antallet af nye tilfælde er fordoblet i de seneste ti år, hvorfor BCC er et stort og stigende sundhedsøkonomisk problem. BCC er en lokal, invasiv tumor, som kun meget sjældent metastaserer, men som ubehandlet kan medføre betydelig skade. 70-80% af tumorerne er lokaliseret til hoved-hals-regionen, hvor huden er særligt eksponeret for sollys. Ansigtet er særligt udfordrende for valg af behandling pga. oplagte funktionelle og kosmetiske forhold. Det primære mål med behandling af BCC er radikal fjernelse af tumoren. Risikoen for recidiv efter behandling af en tumor afhænger af tumorstørrelse, tumorlokalisering, histologisk subtype og valg af behandling.

MOHS' KIRURGI VERSUS KONVENTIONEL KIRURGI

Der findes en lang række muligheder for behandling af BCC (**Tabel 1**). Med baggrund i risikoen for recidiv efter behandling bør hvert enkelt BCC kategoriseres som en lavrisiko- eller højrisikotumor. Der er international enighed om, at den optimale behandling af højrisiko-BCC er kirurgisk excision eller røntgenbehandling. Kirurgisk behandling kan foregå ved konventionel kirurgi, hvor tumoren excideres i en fastlagt excisionsafstand fra synlig eller palpabel tumorrånd, eventuelt foretages der peroperativ frysemikroskopisk undersøgelse. En anden kirurgisk metode er Mohs' kirurgi (*Mohs micrographic surgery* (MMS)). Ved behandling af højrisiko-BCC er MMS klart den mest effektive og sikre metode. Metoden benyttes i flere lande, inkl. USA, Canada, Storbritannien og Holland, og er guldstandard for behandling af BCC i ho-

ved-hals-området og ved recidiverende tumorer. Konventionel kirurgisk behandling af BCC sker typisk med en excisionsafstand på 3-6 mm fra synlig eller palpabel tumorrånd. Metoden er mest anvendelig til behandling af lavrisikotumorer på truncus og ekstremiteterne og har en helbredelsesrate på 95% for primære BCC'er [3]. I højrisikoområder (H-zonen i ansigtet) og ved recidiver falder helbredelsesraten. Årsagen til dette skal findes i BBC's vækstmønster, der for visse tumorer er uforudsigeligt og asymmetrisk. Dette ses især ved BCC, der er lokaliseret centralt i ansigtet, ved subtyper med aggressiv vækst (mikronodulære, infiltrative og morfeaforme), ved forekomst af perineural vækst samt ved tumorrecidiv. Det er påvist, at subklinisk tumorvækst kan forekomme op til 10-15 mm væk fra den makroskopisk synlige tumorafgrænsning [4]. I disse tilfælde vil kirurgisk excision med 3-6 mm margin være en utilstrækkelig behandling og resultere i høje recidivrater. Op til 20% af højrisikotumorerne recidiverer efter konventionel kirurgisk behandling [5-7]. På denne baggrund har det været foreslået at udvide excisionsmargenen til 6 mm for højrisikotumorer. I nogle tilfælde vil det dog være vanskeliggjort af læsionens lokalisering og vil ikke være muligt uden et forringet funktionelt og kosmetisk resultat. Arealet af den kirurgiske defekt øges eksponentielt med radius (et 8 mm stort BCC excideret med en 4 mm margin medfører en defekt på 25 mm², mens en margin på 6 mm øger defekten med 20% til 31 mm²). Histologisk kontrol af tumormargen ved hjælp af frysehistologi benyttes ofte ved standardkirurgisk excision. Selvom dette øger effekten af behandlingen, er det dog ikke tilstrækkeligt, da den asymmetriske vækst kan være meget lille og måle ned til 100-300 mikrometer i diameter, hvorfor den ofte ikke fanges ved histologisk undersøgelse af vertikale tumorsnit. Det estimeres, at kun ca. 2% af den dybe margin undersøges ved en standardhistologisk undersøgelse af vertikale snit, hvorfor invasion i dybden nemt overses [8]. Standardkirurgisk excision af BCC med prædefineret tumormargen og supplerende peroperativ frysehistologi kan derfor ikke sikre radikal excision af et BCC.

Det grundlæggende princip ved MMS er 100% histologisk margenkontrol af det exciderede tumorvæv. Både i siderandene og i dybden kan vækst af tumor visualiseres og kortlægges, så reexcision af relevante om-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Mohs' kirurgi er den sikreste metode til behandling af højrisikobasalcellekarcinomer i ansigtet.
- ▶ Metoden sikrer fuld margenkontrol, og derved opnås fuld radikalitet.
- ▶ Mohs' kirurgi er en sikker og omkostningseffektiv behandling.

råder kan foretages. Metoden sikrer komplet tumoreradikation og er samtidig vævsbesparende.

TEKNIKEN VED MOHS' KIRURGI

MMS blev udviklet af den amerikanske kirurg *Frederick Mohs* i 1953. Den kirurgiske teknik er international udbredt, særligt i dermatologien, hvor metoden siden er videreudviklet som vist i **Figur 1** [9]. Den synlige tumor excideres med en smal tumormargen (1-3 mm) i en 45-grader vinklet incision. Randen af præparatet markeres med farver af blæk, flades ud på objektglas, fryses og indstøbes. Herefter skæres tangentielle snit fra bunden af tumoren, og snittene farves med hæmatoxylin og eosin (HE) samt *toluidine blue* og mikroskoperes. På denne måde visualiseres hele den kirurgiske margen, og resttumoren kan detekteres vha. farvekoden til den kirurgiske defekt. Ved fortsat forekomst af tumor i vævet, reexcideres området, der indeholder resttumor, mens det raske væv lades urørt. Proceduren gentages indtil frit væv, hvorefter defekten lukkes. Lukning af defekten foretages typisk direkte (*side-to-side*) eller ved lapplastik, hvorimod transplantater sjældent bruges pga. det inferiore kosmetiske resultat [10].

De fleste lavrisikotumorer er fjernet efter en eller to runder kirurgi efterfulgt af mikroskopi, hvorimod 20-40% af højrisiko- og recidivtumorerne kræver mere end to runder [11, 12]. En trænet laboratoriemedhjælper kan klargøre et snit på 20-30 minutter, og som regel kan der opereres 4-6 patienter på en arbejdsdag. Frysesnittene kan vurderes af en patolog eller af en uddanned, trænet MMS-kirurg. Det er påvist, at der efter grundig oplæring i vurdering af dermatologiske frysesnit af BCC ikke er væsentlig forskel på, om diagnostiseringen af frysesnittene er foretaget af en patolog eller en trænet dermatologisk kirurg [13-15].

EFFEKT AF MOHS' KIRURGI

Der findes adskillige nonkomparative og retrospektive studier af MMS, hvor man har fundet recidivrater på 1-3% ved primær BCC og 5-7% ved recidiv-BCC [7, 16-19]. Ved MMS opnås der således højere helbredelsesrate end ved nogen anden behandlingsmodalitet, inklusive konventionel kirurgi, hvor recidivrater rapporteres at være 4-24% [7, 16-20]. Der er for nylig publiceret et tiårsfollowup på et *head-to-head*-prospektivt, randomiseret studie, hvor man sammenlignede MMS med konventionel kirurgi med prædefinerede margener og histologisk undersøgelse med vertikale snit til behandling af BCC. I studiet indgik 374 patienter med i alt 408 tumorer. Ved tiårsfollowup var 4,4% af primærtumorerne recidiveret efter behandling med MMS, mens 12,2% var recidiveret efter konventionel kirurgi. For recidivtumorerne fandtes der rerecidiv hos 3,9% efter MMS, mens der var rerecidiv i 13,5% af tilfældene efter standardkirurgisk behandling [21].

TABEL 1

| | Mulige behandlinger af basalellecancer. |
|---|---|
| <i>Højrisikotumor</i> | |
| Mohs' kirurgi | |
| Konventionel kirurgi | |
| Radioterapi | |
| <i>Lavrisikotumor</i> | |
| Curettage/leikaustik | |
| Imiquimodterapi | |
| 5-fluorouracilterapi | |
| Kryoterapi | |
| Fotodynamisk terapi | |
| <i>Metastaserende eller meget udbredt tumor</i> | |
| Vismodegibterapi | |

SIKKERHED VED MOHS' KIRURGI

MMS er en meget sikker form for behandling. Operationerne foregår i lokalanæstesi og typisk ambulant. Hos patienter, hvor der er behov for flere runder kirurgi, er der teoretisk en øget infektionsrisiko, men studier har vist, at risikoen for infektion i forbindelse med MMS er meget lav (< 1%), hvilket svarer til risikoen ved konventionel kirurgi med indgreb i huden [22-24]. En opgørelse over 20.821 indgreb med MMS viste en forekomst af bivirkninger i 149 tilfælde, hvoraf de fire var alvorlige. De hyppigste komplikationer var infektioner (91 tilfælde; 0,4%), nekrose af transplantater eller lokallap (30 tilfælde; 0,1%) og blødning eller hæmatom (23 tilfælde; 0,1%) [22].

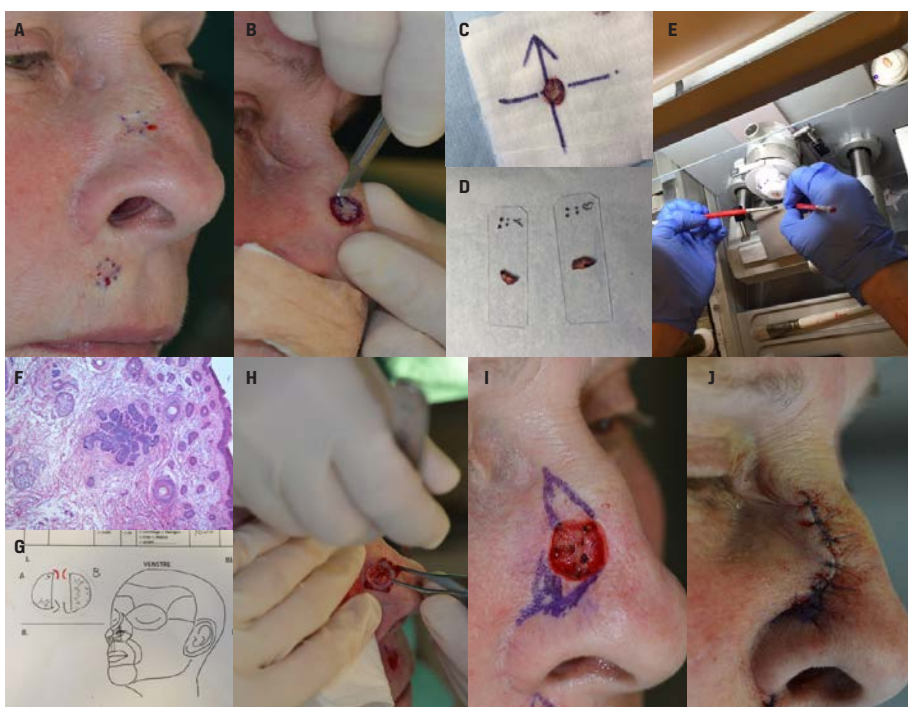
MOHS' KIRURGI ER VÆVSBESPARENDE

MMS er vævsbesparende, da det primært er cancervæv, der excideres. I et prospektivt studie, hvor patienter med primært BCC i ansigtet blev randomiseret til MMS eller standardkirurgi med 4 mm margen fandt man, at den gennemsnitlige defekt var signifikant mindre efter MMS (116,6 mm²) end efter konventionel kirurgi (187,7 mm²) [25]. Lignende resultater er fundet i andre studier [26]. Det er dog ikke påvist, at mindre defekter nødvendigvis medfører et bedre kosmetisk resultat.

MOHS' KIRURGI ER PÅ VEJ FREM I EUROPA

På trods af de veldokumenterede fordele ved MMS er metoden mindre udbredt i Europa end i USA og Canada. Dette skyldes delvist tradition, men angiveligt også manglende kendskab til metoden. Som konsekvens heraf er en bred implementering af MMS samt oplæring af MMS-kirurger vanskelig. The European Society for Micrographic Surgery (ESMS) kræver minimum 100 dokumenterede operationer af BCC ved hjælp af MMS-teknik under supervision af en certificeret MMS-specialist, før der kan opnås certifikat til selv-

FIGUR 1



Mohs' kirurgi. Tumor afgrænses præoperativt (A) og excideres i tæt afstand (B). Orientering sikres (C) før farvning og præparering (D). Tumor snittes i kryostat (E). Hæmatoxylin og eosin-farvning af tumor til histologi (F). Markering af tumor på Mohs map (G). Anden runde excision af resttumor (H). Slutdefekt med optegning til lukning (I). Efter suturering (J).

stændig udførelse af MMS. I Storbritannien kræver The British Society of Dermatological Surgery, at en MMS-kirurg er speciallæge i dermatologi og udfører mindst tre MMS pr. uge. Indtil for få år siden var der kun tre centre i Nordeuropa med ESMS-certificerede MMS-kirurger (Göteborg, Oslo og Helsinki), men man har nu også indført proceduren på Dermatologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, og har to certificerede kirurger, der opererer 6-8 patienter pr. uge. Siden indførelse af metoden er der behandlet ca. 500 patienter.

En anden bekymring ved implementering af MMS er økonomien. MMS udføres af et team bestående som minimum af en kirurg, en sygeplejerske og en laboratoriemedhjælper. Ud over 1-2 operationsstuer skal der være et histologilaboratorium bl.a. udstyret med en kryostat. En detaljeret økonomisk analyse har dog vist, at udgifterne pr. tumor, der opereres med MMS, er sammenlignelige med udgifterne ved operation med konventionel kirurgi [11], og at MMS er mere omkostningseffektiv ved behandling af recidiv-BCC [11, 27]. I de nugældende britiske retningslinjer og retningslinjerne fra National Institute for Health and Care Excellence for nonmelanomhudkræft anbefales det, at MMS benyttes ved højrisiko-BCC i kirurgisk vanskelige områder i ansigtet og ved recidiv-BCC [28]. Højrisikotumorernes vurderes ud fra samme kriterier i de danske retningslinjer fra Dansk Dermatologisk Selskab. Ifølge amerikanske retningslinjer anbefales MMS i tilfælde af

primær BCC i højrisikoområder, til alle højrisiko- eller recidivtumorer i ansigtet eller ved utilstrækkeligt behandlede BCC [29]. Lignende anbefalinger er publiceret af the European Dermatology Forum [30]. Der er således international enighed om, at MMS er en sikker og omkostningseffektiv metode til behandling af højrisiko-BCC i ansigtet, hvor det bør være førstevalgsbehandling, hvis muligheden er der.

SUMMARY

Martin Glud, Silje Haukali Omland, John Paoli & Robert Gniadecki: Mohs surgery for basal cell carcinoma
Ugeskr Læger 2017;179:V07160501

Micrographic surgery is currently the only technique which ensures complete removal of basal cell carcinomas. The major limitation is the high set-up cost, which is particularly connected with specialized training of surgeons, technicians and the set-up of a histology facility for frozen tissue sectioning and staining. In the long run, however, the cost of Mohs surgery per patient does not exceed that of conventional surgery. The technique is very safe and has multiple advantages over any other treatment modality. It achieves the highest cure rates, it is minimally invasive, it is tissue-sparing and it enables the optimal closure of the surgical defect. Mohs surgery is cost-effective, especially when dealing with poorly demarcated, high-risk, facial tumours, where it should be considered as the first choice of treatment.

KORRESPONDANCE: Martin Glud. E-mail: glud.martin@gmail.com

ANTAGET: 23. november 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. februar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of world-wide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166:1069-80.
2. Cancerregistret 2014. www.sundhedsdatastyrelsen.dk (10. apr 2016).
3. Schell AE, Russell MA, Park SS. Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery. *JAMA Facial Plast Surg* 2013;15:337-43.
4. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:574-8.
5. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. III: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:471-6.
6. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. I: Overview. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:713-8.
7. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:315-28.
8. Morris DS, Elzaridi E, Clarke L et al. Periocular basal cell carcinoma: 5-year outcome following slow Mohs surgery with formalin-fixed paraffin-embedded sections and delayed closure. *Br J Ophthalmol* 2009;93:474-6.
9. Benedetto PX, Poblete-Lopez C. Mohs micrographic surgery technique. *Dermatol Clin* 2011;29:141-51.
10. Ibrahim AMS, Rabie AN, Borud L et al. Common patterns of reconstruction for Mohs defects in the head and neck. *J Craniofac Surg* 2014;25:87-92.
11. Mosterd K, Krekels GA, Niemann F 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;9:1149-56.
12. Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in non-melanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* 2002;138:1043-51.
13. Semkova K, Mallipeddi R, Robson A et al. Mohs micrographic surgery concordance between Mohs surgeons and dermatopathologists. *Dermatol Surg* 2013;39:1648-52.
14. Mariwalla K, Aasi SZ, Glusac EJ et al. Mohs micrographic surgery histopathology concordance. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:94-8.
15. Tan E, Elliott T, Yu L et al. Mohs surgery histopathology concordance in Australia. *Australas J Dermatol* 2011;52:245-7.
16. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:424-31.
17. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999;135:1177-83.
18. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia. I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:445-51.
19. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia. II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:452-7.
20. Paoli J, Daryoni S, Stenquist B et al. Mohs micrographic surgery in Sweden: 5-year results in 599 cases. *Acta Derm Venereol* 2011;91:689-93.
21. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: a randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014;50:3011-20.
22. Alam M, Ibrahim O, Nodzenski M et al. Adverse events associated with Mohs micrographic surgery: multicenter prospective cohort study of 20,821 cases at 23 centers. *JAMA Dermatol* 2013;149:1378-85.
23. Mehta D, Chambers N, Adams B et al. Comparison of the prevalence of surgical site infection with use of sterile versus nonsterile gloves for resection and reconstruction during Mohs surgery. *Dermatol Surg* 2014;40:234-9.
24. Merritt BG, Lee NY, Brodland DG et al. The safety of Mohs surgery: a prospective multicenter cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1302-9.
25. Muller FM, Dawe RS, Moseley H et al. Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. *Dermatol Surg* 2009;35:1349-54.
26. Gniadecki R, Glud M, Mortensen K et al. Favourable results of Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma. *Dan Med J* 2015;62(12):A5171.
27. Tierney EP, Hanke CW. Cost effectiveness of Mohs micrographic surgery: review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2009;8:914-22.
28. Telfer NR, Colver GB, Morton CA, British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159:35-48.
29. Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Su. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:531-50.
30. Trakatelli M, Morton CA, Nagore E et al. Guideline on the treatment of basal cell carcinoma. *European Dermatology Forum*, 2012.