

Radicale behandeling van basaalcelcarcinoom

Citation for published version (APA):

Muche, J. M., Van Rengen, A., & Mosterd, K. (2018). Radicale behandeling van basaalcelcarcinoom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 162(6), Article D1549. <https://www.ntvg.nl/artikelen/radicale-behandeling-van-basaalcelcarcinoom>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Document license:

Taverne

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Radicale behandeling van basaalcelcarcinoom

KOSTENEFFECTIVITEIT VAN MOHSOPERATIE VERSUS CONVENTIONELE EXCISIE

J. Marcus Muche, Annik van Rengen en Klara Mosterd

- DOEL** Onderzoeken of Mohs micrografische chirurgie (MMC) volgens de indicaties in de herziene richtlijn over basaalcelcarcinoom (BCC) vaker leidt tot radicale behandeling dan conventionele excisie (CE) en of de kosten vergelijkbaar zijn, en analyseren of dit ook geldt voor alle primaire BCC's in het gelaat.
- OPZET** Retrospectief onderzoek.
- METHODE** We verzamelden de gegevens van 3374 mohsoperaties en berekenden per lokalisatie, groeiwijze en grootte het percentage CE dat irradicaal zou zijn geweest bij toepassing van de aanbevolen chirurgische marge, de chirurgische marge om bij > 90% van de CE's radicaliteit te bereiken, het einddefect na MMC en na CE, de prijs van MMC en de prijs van CE met uitgestelde sluiting of, bij irradicaliteit van de CE, met daaropvolgende MMC.
- RESULTATEN** Voor de nieuwe MMC-indicaties kon met MMC voor 12-45% een irradicale CE worden voorkomen. Ook voor de meeste subgroepen van primaire BCC's in het gelaat zou CE voor $\geq 10\%$ van de gevallen irradicaal zijn geweest. Een uitzondering hierop vormden kleine, superfcieel of nodulair groeiende BCC's in de H-zone. Het einddefect na MMC was altijd kleiner dan na CE. MMC kon tegen vergelijkbare kosten worden uitgevoerd voor alle primaire BCC's > 5 mm in de H-zone en voor alle primaire BCC's > 20 mm elders in het gelaat.
- CONCLUSIE** De in de richtlijn aanbevolen chirurgische marges zijn onvoldoende om bij > 90% van de CE's in het gelaat radicaliteit te bereiken. Voor primaire BCC's > 5 mm in de H-zone en > 20 mm elders in het gelaat is MMC een efficiënt alternatief voor CE.

Huidkanker is de meest voorkomende maligniteit bij het Kaukasische ras. Hieronder vallen het basaalcelcarcinoom (BCC), plaveiselcelcarcinoom, melanoom en een heterogene groep zeldzame huidmaligniteiten; met een aandeel van bijna 75% vormt BCC de grootste groep.¹

De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een BCC zijn een licht huidtype en overmatige blootstelling aan uv-straling.² BCC's gedragen zich indolent: ze groeien langzaam, metastaseren zelden (0,0028-0,55%) en zijn vrijwel nooit fataal.³ Maar een incorrecte diagnose of behandeling kan leiden tot lokale destructie en daardoor ernstige morbiditeit en zelfs mortaliteit.

BCC's kunnen worden geclassificeerd naar soort (primaire, irradicaal geëxcideerd (residu) en recidief), grootte (maximale doorsnede) en histologisch groeitype. Er zijn meer dan 20 verschillende groeitypes beschreven,⁴ maar om praktische redenen worden enkel de superfciele (s), nodulaire (n), micronodulaire (mn) en sprieterige groeiwijze (sp) onderscheiden, waarbij de laatste twee worden beschouwd als agressief; 18-54% van de BCC's heeft een gemengd groeitype.^{5,6}

Het primaire doel van de behandeling van patiënten met een BCC is radicaliteit, maar cosmetische aspecten en kosten worden steeds belangrijker in de therapiekeuze. Invasieve behandelingsmethoden zijn conventionele excisie (CE, de gouden standaard), Mohs micrografische chirurgie (MMC), curettage of coagulatie, en cryochirurgie. Ook niet-invasieve behandelingen kunnen worden

Mohs Klinieken, Dordrecht-Amsterdam-Hoorn.

Dr. J.M. Muche en drs. A. van Rengen, dermatologen.

MUMC+, afd. Dermatologie en GROW-School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht.


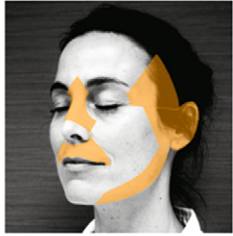

Dr. K. Mosterd, dermatoloog.

Contactpersoon: dr. J.M. Muche (j.muche@mohsklinieken.nl).

A. Indeling in laag- en hoog-risico BCC en marge voor conventionele excisie

Risico	laag	hoog
Groeiwijze	niet agressief (nodulair, superficieel)	agressief (sprieterig, micronodulair)
Lokalisatie	romp	H-zone (ogen, oren, lippen, nasolabiale plooi, neus)
Grootte	< 2cm	≥ 2cm
Soort	primair	recidief
Marge	3-4mm	5mm

B. Zones van het gelaat en indicatie voor Mohs micrografische chirurgie (MMC)

Zone	Soort	2007 ²	2016 ³
 XH-zone ¹	Primair	n/mn/sp BCC >20mm	elk BCC >5mm
	Residu	n/mn/sp BCC >20mm	elk BCC
	Recidief	elk mn/sp BCC en nBCC >20 mm	elk BCC
 H-zone	Primair	n/mn/sp BCC >20mm	elk BCC >10mm
	Residu	n/mn/sp BCC >20mm	elk BCC
	Recidief	elk mn/sp BCC en nBCC >20 mm	elk BCC
 M-zone	Primair	-	mn/sp BCC >10mm en n BCC >15mm
	Residu	-	elk BCC
	Recidief	-	elk BCC

FIGUUR 1 Veranderingen in de multidisciplinaire richtlijn 'Basaalcelcarcinoom' (BCC).

(A) Laag- en hoog-risicotumoren worden gedefinieerd op basis van tumorgroeiwijze, -lokalisatie, -grootte en -soort. Een aantal BCC's valt echter buiten de definitie van hoog of laag risico: tumoren op de ledematen en het hoofd buiten de H-zone, residutumoren. In de modulaire update van de richtlijn in 2016 wordt voor laag-risicotumoren een chirurgische marge van 3-4 mm aanbevolen bij een conventionele excisie; voor hoog-risicotumoren blijft deze marge 5 mm.

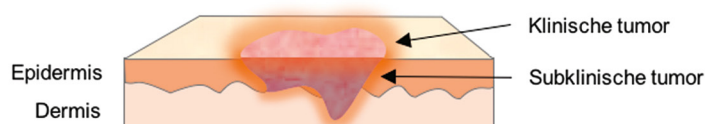
(B) De indicatie voor MMC wordt bepaald door tumorlokalisatie, -soort, -groeiwijze en -grootte. De lokalisaties in het hoofd-halsgebied werden als volgt gegroepeerd: XH-zone (perioculair, neusvleugel of -punt), H-zone (perioraal, (peri)nasaal, (peri)auriculair, kaaklijn) en M-zone (schedel, frontotemporale, wang, hals, kin).

¹ We introduceren hier de XH-zone omdat de recente richtlijnupdate MMC rechtvaardigt op oogleden en neusvleugel of -punt bij kleinere tumoren dan in de rest van de H-zone.

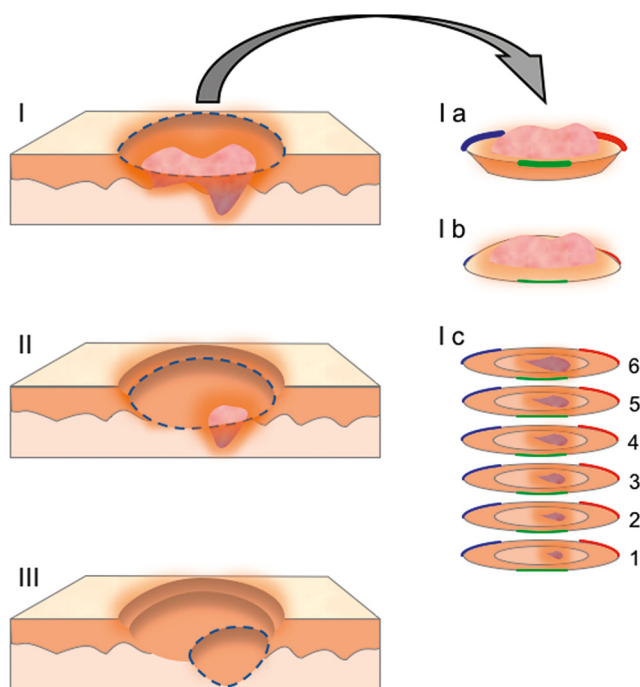
² MMC is eerste keuze in de richtlijn van 2007.

³ MMC dient overwogen te worden volgens de modulaire richtlijnupdate van 2016.

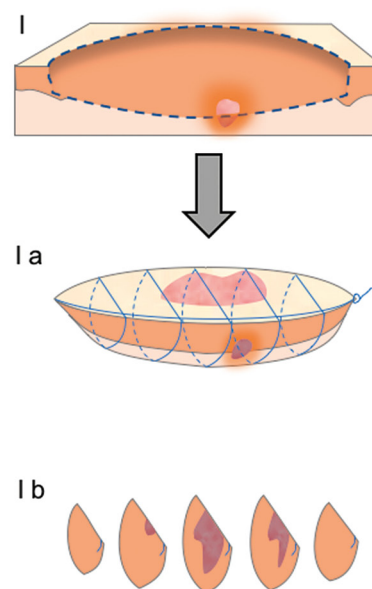
n = nodulaire groeiwijze; mn = micronodulaire groeiwijze; sp = sprieterige groeiwijze.



A. Mohs micrografische chirurgie



B. Conventionele excisie



FIGUUR 2 Principe van Mohs micrografische chirurgie (MMC) en conventionele excisie (CE).

(A) Bij MMC wordt de klinisch zichtbare tumor met een kleine marge (1 mm) afgetekend en met een snijhoek van 45° verwijderd. Het weefsel wordt met kleuren gemarkeerd (Ia). Het gehele snijvlak (zijvlak en bodem) wordt platgedrukt zodat een vlak ontstaat en de tumor wordt bevroren (Ib). Horizontale vriescoupes van 5 µm worden vervaardigd, waarmee 100% van het snijvlak kan worden beoordeeld. Tumor in het snijvlak kan worden gelokaliseerd aan de hand van de door de operateur geplaatste markeringen (Ic). (AII) en (AIII) De procedure wordt herhaald totdat radicaliteit is bereikt. Voor een radicale ingreep moeten minimaal de 2 buitenste coupes tumorvrij zijn. De marge blijft beperkt en radicaliteit van de ingreep is peroperatief verzekerd.

(B) Bij CE wordt de klinisch zichtbare tumor met een vooraf gedefinieerde chirurgische marge en met een snijhoek van 90° verwijderd. Het weefsel wordt met een hechtdraad gemarkeerd en door de patholoog aan een kant gekerfd. Vervolgens worden van enkele doorsneden, meestal om de 3 mm, coupes van 5 µm gesneden (Ia). De coupes worden beoordeeld en de tumor kan met de volgorde van de coupes en de kerf gelokaliseerd worden. Het snijvlak wordt slechts deels beoordeeld (5 µm per 3 mm, 0,16%) en tumoruitlopers kunnen worden gemist (Ib).

toegepast, zoals radiotherapie en specifiek voor sBCC fotodynamische therapie, imiquimod-crème en 5-fluorouracil-crème.

In 2002 ontwikkelde de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie de richtlijn 'Behandeling van het BCC'. Deze werd in 2007 multidisciplinair herzien, waarna modulaire updates volgden in 2014 (niet-

invasieve therapie en vismodegib) en in 2016 (invasieve therapie). De belangrijkste wijzigingen in de recente update zijn het advies reconstructie uit te stellen tot na het histopathologisch onderzoek, een ruimere chirurgische marge voor laag-risico-BCC's en een uitbreiding van de indicatie voor MMC (figuur 1).

De ruimere indicatie voor MMC betreft primaire BCC's:

TABEL 1 Overzicht van geïncludeerde tumoren, gerangschikt naar diagnose*

tumor (diagnose, soort, groeiwijze)	n	diameter in mm†	MUST in mm	MMC-ronden‡
basaalcelcarcinoom	3081	15 (2-130)	3,6 (1-50,1)	1,9 (1-8)
primair	2373	14 (3-67)	3,2 (1-41,8)	1,8 (1-8)
superficieel	43	14	3,4	2,0
nodulair	1012	13	2,7	1,7
sprieterig	1213	14	3,5	1,9
micronodulair	76	13	2,7	1,9
overig§	29	16	2,6	1,4
residu	367	21 (5-85)	4,7 (1-41,5)	2,0 (1-7)
superficieel	12	17	2,8	2,0
nodulair	149	20	4,2	1,8
sprieterig	182	22	4,8	2,1
micronodulair	22	22	8,6	2,5
overig§	2	15	3,8	1,5
recidief	341	19 (2-130)	5,3 (1-50,1)	2,2 (1-8)
superficieel	23	25	5,6	2,1
nodulair	169	17	4,7	2,2
sprieterig	133	22	5,9	2,3
micronodulair	9	20	8,4	2,4
overig§	7	18	2,6	1,9
plaveiselcelcarcinoom	254	20 (3-90)	3,9 (1-37,5)	1,6 (1-7)
basosquameus carcinoom	13	16 (6-31)	3,6 (1-11,6)	1,9 (1-3)
overige tumoren	26	20 (2-40)	5,6 (1-45,5)	1,6 (1-3)
totaal	3374	15 (2-130)	3,6 (1-50,1)	1,9 (1-8)

MUST = maximale uitbreiding van de subklinische tumor; MMC = Mohs micrografische chirurgie.

* Getallen zijn gemiddelde (uitersten), tenzij anders aangegeven.

† Maximale klinische tumordiameter.

‡ Aantal MMC-ronden om radicaliteit te bereiken.

§ Ulcererend, adenoid, metatypisch.

|| Adnextumor, atypisch fibroxanthoom, dermatofibrosarcoma protuberans, keratoacanthoom, microcystisch adnexcarcinoom, ziekte van Bowen.

toepassing moet overwogen worden bij BCC's > 10 mm in de H-zone, BCC's > 5 mm op de oogleden of neusvleugel of -punt, en agressief groeiende BCC's > 10 mm dan wel niet-agressief groeiende BCC's > 15 mm elders in het gelaat. Tevens komen alle recidief- en residu-BCC's in het gelaat in aanmerking voor MMC (zie figuur 1b).

MMC maakt gebruik van vriescoupes waarmee nagevoeg het hele snijvlak histologisch kan worden onderzocht (figuur 2). Resterend tumorweefsel wordt gelokaliseerd en gericht verwijderd. De ingreep is weefselsparend en radicaliteit is peroperatief verzekerd, zodat directe reconstructie kan plaatsvinden. Hoewel de procedure langer duurt dan CE, is MMC patiëntvriendelijk en geeft deze ingreep kleinere defecten en een vergelijkbaar cosmetisch resultaat.⁷

Deze voordelen en de ruimere indicatiestelling in de

recente richtlijnupdate leiden mogelijk tot een toename van het aantal ingrepen met MMC. In een retrospectief onderzoek naar 3374 MMC-procedures onderzochten we voor nieuwe MMC-indicaties of MMC vaker leidt tot radicale behandeling dan CE met de aanbevolen chirurgische marge en of MMC kan worden toegepast tegen vergelijkbare kosten. Verder analyseerden wij of dit ook geldt voor alle primaire BCC's in het gelaat.

METHODE

PATIËNTENSELECTIE

We verzamelden de gegevens van alle 3374 mohsoperaties die in de jaren 2014 en 2015 plaatsvonden in een van de drie locaties van Mohs Klinieken (Dordrecht, Amsterdam en Hoorn) (tabel 1). Patiënten waren verwezen door

collega-dermatologen, plastisch chirurgen, kno-artsen, oogartsen en huisartsen.

PATIËNTKENMERKEN

Leeftijd, geslacht, diagnose (lokalisatie, soort, groeiwijze, klinische lengte en breedte) en behandeling (aantal MMC-ronden, lengte en breedte van het einddefect, sluiting) werden geregistreerd.

De lokalisaties werden als volgt gegroepeerd: XH-zone (perioculair, neusvleugel of -punt), H-zone (perioraal, (peri)nasaal, (peri)auriculair, kaaklijn) en M-zone (schedel, frontotemporale, wang, hals, kin). We introduceren hier de XH-zone omdat, volgens de recente richtlijnupdate, MMC op de oogleden en de neusvleugel of -punt te rechtvaardigen is bij kleinere tumoren dan in de rest van de H-zone (zie figuur 1b).

Het type sluiting werd gecategoriseerd van licht naar zwaar: klein (primaire sluiting, approximatie, per secundum), plastic ('advancement', 'island pedicle', rotatie, transpositie en wigsluiting), plastic groot (grote gesteelde lap) en sluiting elders (verwijzing naar plastisch chirurg).

Hoog-risico-BCC's werden gedefinieerd volgens de richtlijn: recidief, ≥ 2 cm in diameter, XH- of H-zone, of agressief groeitype. Tevens werden residutumoren opgenomen in deze groep. Alle overige BCC's werden beschouwd als 'laag risico'. Voor de analyse werden subgroepen gecreëerd op basis van lokalisatie, soort, groeiwijze en grootte.

BEREKENINGEN

Bij MMC wordt de klinisch zichtbare tumor verwijderd met een initiële marge van 1 mm. Met vriescoupes wordt klinisch niet-zichtbare tumor gelokaliseerd en verwijderd totdat radicaliteit is bereikt (zie figuur 2). De maximale uitbreiding van de subklinische tumor (MUST) is hierbij gelijk aan de chirurgische marge die nodig zou zijn geweest om de tumor compleet te verwijderen. We berekenden de MUST als verschil tussen de maximale klinische tumordiameter inclusief een initiële marge van 1 mm en de maximale diameter van het MMC-einddefect, waarbij gecorrigeerd werd voor retractie van de wondranden en subklinische tumorgroei in meer dan één richting (figuur 3).

Om te bepalen of CE radicaal zou zijn geweest met een chirurgische marge van 5 mm voor hoog-risico-BCC's en van 4 mm voor laag-risico-BCC's, werd deze CE-marge vergeleken met de MUST. Als de MUST groter was dan de CE-marge, stelden wij dat CE irradicaal zou zijn geweest.

Verder berekenden we welke CE-marge nodig zou zijn geweest voor radicaliteit bij 90% van de ingrepen. Bij een gaussverdeling is 90% van alle marges kleiner dan de gemiddelde MMC-marge plus $1,281552 \times$ de stan-

daardafwijking en is deze waarde gelijk aan de chirurgische marge om bij 90% van de operaties radicaal te zijn (CE-marge 90%). Per lokalisatie, groeiwijze en grootte bepaalden we het percentage irradicale CE's, de CE-marge 90%, en het gemiddelde einddefect na MMC en na CE.

Voor de berekening van de zorgkosten gebruikten we de landelijke gemiddelde verkoopprijzen 2015: MMC (zorgproductcode 29499002: € 1695), CE (inclusief sluiting klein, zorgproductcode 29499021: € 450), plastic (zorgproductcode 29499016: € 755), plastisch-chirurgische sluiting (zorgproductcode 990004047: € 885) en grote plastisch-chirurgische sluiting (zorgproductcode 990004036: € 1425).⁸

Voor elke einddefectgrootte bepaalden we de gemiddelde prijs van de operatieve sluiting op basis van de relatieve verdeling van de sluitingscategorieën tijdens MMC en bovengenoemde verkoopprijzen. Vervolgens berekenden we per individuele casus de prijs van MMC (scenario MMC) en de prijs van CE met uitgestelde sluiting of, bij irradicaliteit van de CE, met daaropvolgende MMC (scenario CE+MMC). We beschouwden de kosten van MMC en CE als vergelijkbaar als de gemiddelde prijs van scenario MMC overeenkwam met die van scenario CE+MMC bij toepassing van een betrouwbaarheidsinterval van 5%.

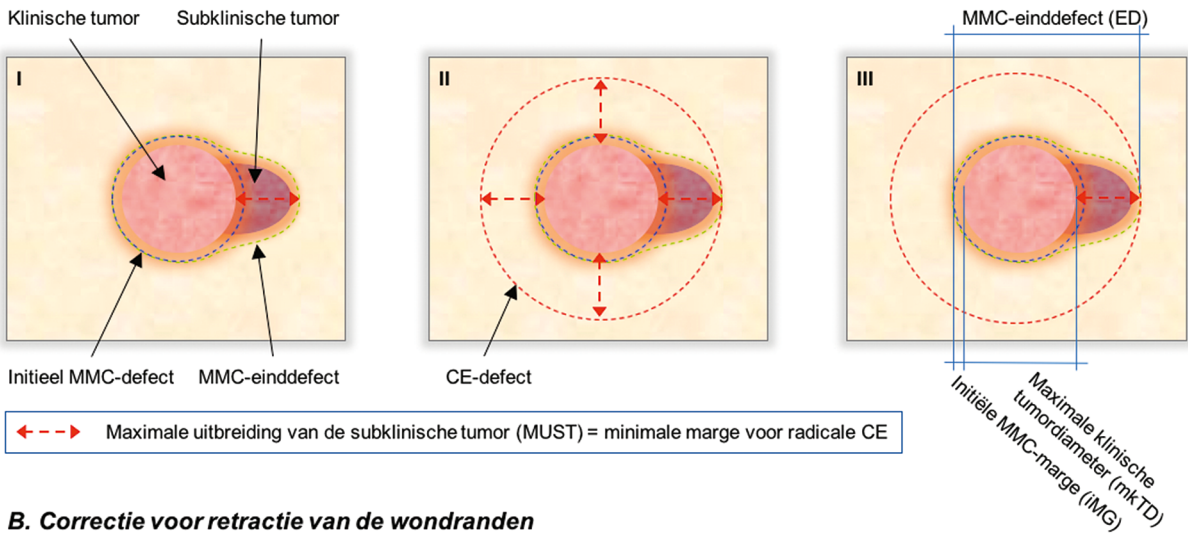
RESULTATEN

BCC was de meest voorkomende indicatie van de 3374 uitgevoerde MMC-procedures (91,3%). De ingrepen werden verricht door 9 dermatologen (gemiddeld 211 ingrepen per jaar per dermatoloog). Het defect na MMC werd bij 3251 BCC's door de dermatoloog gesloten met een kleine sluiting (46,3%), een plastic (47,9%) of een grote plastic (2,1%). Voor 123 defecten (3,6%) werd de patiënt verwezen voor plastisch-chirurgische sluiting elders, meestal omdat algehele anesthesie wenselijk was. Tabel 1 geeft per diagnose een overzicht van de klinische tumordiameter, de MUST en het aantal MMC-ronden.

RADICALITEIT, DEFECTGROOTTE EN KOSTEN BIJ NIEUWE MMC-INDICATIE

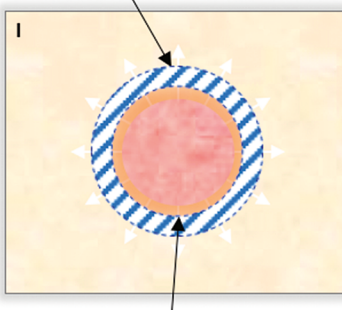
Tabel 2 toont per indicatie hoe vaak CE in plaats van MMC tot irradicale behandeling zou hebben geleid. Voor de nieuwe MMC-indicaties zou dit voor 12-45% het geval zijn, voor de oude MMC-indicaties was dit 32-41%. De CE-marge 90% bedroeg respectievelijk 6,2-16,6 en 9,9-14,5 mm. Voor alle indicaties (nieuw en oud) was het einddefect na MMC altijd kleiner dan na CE. De kosten van MMC waren vergelijkbaar met die van CE voor alle nieuwe en oude MMC-indicaties (zie tabel 2).

A. Maximale uitbreiding van de subklinische tumor



B. Correctie voor retractie van de wondranden

MMC-einddefect met retractie



Preoperatief afgetekende klinische tumor inclusief 1 mm marge

$$\text{Gecorrigeerd MMC-einddefect (cED)} = (100\% - \text{retractie}) \times \text{ED}$$

II Retractie per lokalisatie			
XH-zone		H-zone	
neuspunt/-vleugel	2,9%	(peri)auriculair	6,7%
perioculair	4,0%	(peri)nasaal	3,7%
		kaaklijn	10,4%
		perioraal	3,9%
		M-zone	
		frontotemporaal	7,1%
		hals	20,0%
		kin	2,9%
		schedel	5,1%
		wang	5,6%
gemiddeld	4,6%		

FIGUUR 3 Maximale uitbreiding van subklinische tumor en berekening van marge voor radicale conventionele excisie (CE).

(AI) Een huidtumor bestaat uit een klinisch zichtbaar en een subklinisch gedeelte, waarvan de uitbreiding onbekend is. Bij Mohs micrografische chirurgie (MMC) wordt de klinisch zichtbare tumor verwijderd met een initiële marge van 1 mm. Vervolgens wordt op geleide van histopathologisch onderzoek de subklinische tumor geëxcideerd totdat radicaliteit is bereikt. De maximale uitbreiding van de subklinische tumor (MUST) is hierbij de grootste afstand tussen de klinische tumorrand en de rand van het einddefect. (AII) Bij CE is de subklinische tumoruitbreiding onbekend. Daarom moet bij CE de MUST in alle richtingen toegepast worden om radicaliteit te bereiken. Het defect is groter dan bij MMC. (AIII) Aan het eind van de MMC-procedure is de subklinische tumoruitbreiding bekend. De MUST kan worden berekend als verschil tussen de maximale klinische tumordiameter inclusief de initiële marge en de maximale diameter van het MMC-einddefect. (BI) Wondranden wijken. Vóór berekening van de MUST moet het MMC-einddefect hiervoor gecorrigeerd worden. De wondrandretractie werd berekend aan de hand van de tumoren die radicaal verwijderd waren na 1 MMC-ronde (n = 1155). Immers, de retractie is dan het verschil tussen de diameter van het MMC-einddefect en de preoperatief gemeten klinische tumordiameter met de (aan weerszijden) toegepaste initiële marge. (BII) Om dit te kunnen vergelijken voor verschillende einddefecten werd de relatieve retractie in % gebruikt: $\text{retractie\%} = \text{retractie} / \text{einddefect} \times 100\%$. Deze berekening werd toegepast voor alle tumoren die waren

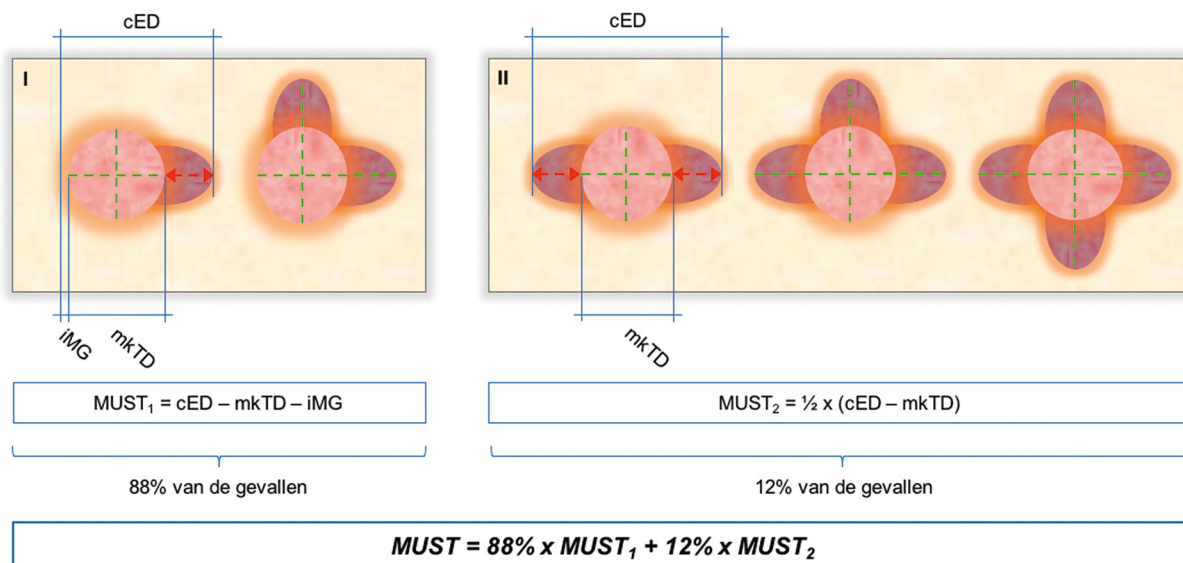
RADICALITEIT, DEFECTGROOTTE EN KOSTEN BIJ PRIMAIRE BCC

Tabel 3 toont de analyse voor CE of MMC bij primaire BCC's in het gelaat. Bij de meeste subgroepen zou CE voor $\geq 10\%$ van de ingrepen irradicaal zijn geweest. Een

uitzondering daarop vormde de groep s/nBCC's ≤ 10 mm in de XH-zone en de groep s/nBCC's ≤ 5 mm in de H-zone.

De CE-marge 90% was afhankelijk van de tumorgrootte

C. Correctie voor tumorgroei in meerdere richtingen



behandeld in 1 MMC-ronde. De relatieve retractie was afhankelijk van de lokalisatie en onafhankelijk van geslacht, tumorgroeiwijze en -soort. Er was een niet-significante trend zichtbaar naar grotere relatieve retractie op hogere leeftijd. De tabel toont het resultaat per lokalisatie. Voor berekening van de MUST werden alle MMC-einddefecten gecorrigeerd voor retractie op de betreffende lokalisatie.

(CI) Subklinische tumoruitbreiding kan optreden in meer dan 1 richting. Als de tumor in 1 (of 2 bij elkaar liggende) richtingen uitbreidt, is de MUST₁ gelijk aan het verschil tussen de maximale klinische tumordiameter inclusief initiële marge en de voor retractie gecorrigeerde diameter van het MMC-einddefect. (CII) Als tumorgroei optreedt in tegenovergestelde richting, kan de MUST₂ benaderd worden als de helft van het verschil tussen klinische tumordiameter en diameter van het einddefect. De initiële marge is niet meer relevant. Om te bepalen hoe vaak dit fenomeen optreedt, werd voor 500 willekeurig gekozen ingrepen met ≥ 2 MMC-ronden beoordeeld of de snijvlakken tumorpositief waren in 2 tegenovergestelde kwadranten. Dit was bij 60 ingrepen het geval (12%).

In een formule uitgedrukt kan de MUST als volgt worden berekend: $MUST = 88\% \times MUST_1 + 12\% \times MUST_2$. De MUST is gelijk aan de minimale marge die toegepast moet worden om een radicale CE te bereiken.

en -groeiwijze (figuur 4), en was meestal groter dan de in de richtlijn aanbevolen chirurgische marge. Ook hier vormden s/nBCC's de uitzonderingen: tumoren ≤ 15 mm in de XH-zone en ≤ 5 mm in de H-zone. Voor elk indivi-

duel primair BCC was het einddefect na MMC kleiner dan na CE; het verschil was het grootst bij de kleinere tumoren.

De kosten van MMC waren vergelijkbaar voor alle pri-

TABEL 2 Radicaliteit, defectgrootte en kosteneffectiviteit van CE en MMC bij oude en nieuwe indicaties voor MMC

indicatie MMC	n	CE irradicaal; %*	CE-marge 90% in mm†	MMC-defect in mm‡	CE-defect in mm§	MMC in €	CE + MMC in €¶	kosten vergelijkbaar**
2016††								
XH-zone								
primair	841	13	6,2 (±0,2)	14 x 11	22 x 20	1739	1771	√
residu	90	12	7,2 (±0,7)	15 x 11	24 x 19	1743	1789	√
recidief	58	28	8,8 (±1)	14 x 11	24 x 21	1754	1825	√
H-zone								
primair	377	20	7,7 (±0,4)	18 x 14	27 x 24	1704	1622	√
residu	84	30	8,8 (±0,9)	18 x 12	28 x 22	1756	1710	√
recidief	49	27	8,4 (±1,1)	17 x 12	27 x 22	1712	1649	√
M-zone								
primair	408	32	10,6 (±0,5)	26 x 21	37 x 31	1710	1548	√
residu	115	38	13,4 (±1,1)	30 x 18	43 x 29	1732	1640	√
recidief	126	45	16,6 (±1,4)	31 x 22	44 x 34	1722	1691	√
2007								
XH/H-zone								
primair	109	32	9,9 (±0,8)	31 x 22	42 x 32	1766	1723	√
residu	63	41	14,5 (±1,7)	31 x 18	46 x 29	1790	1823	√
recidief	90	39	11,9 (±1,2)	23 x 16	33 x 28	1819	1861	√

CE = conventionele excisie; MMC = Mohs micrografische chirurgie.

* CE zal irradicaal zijn omdat maximale uitbreiding van de subklinische tumor (MUST) groter is dan in richtlijn aanbevolen chirurgische marge bij CE.

† Chirurgische marge die nodig is om bij CE in 90% van de gevallen radicaal te zijn, inclusief betrouwbaarheidsinterval.

‡ Gemiddelde lengte en breedte van MMC-einddefect, gecorrigeerd voor wondrandretractie.

§ Gemiddelde lengte en breedte van defect dat zal ontstaan bij CE met in richtlijn aanbevolen chirurgische marge, inclusief marge van re-excisie bij irradicaliteit.

|| Gemiddelde kosten van MMC inclusief eventuele plastisch-chirurgische reconstructie elders (verkoopprijzen op basis van opendisdata.nl).

¶ Gemiddelde kosten van CE met uitgestelde sluiting inclusief MMC bij irradicaliteit en eventuele plastisch-chirurgische reconstructie elders (verkoopprijzen op basis van opendisdata.nl).

** Kosten van MMC en CE komen overeen bij toepassing van betrouwbaarheidsinterval van 5%.

†† Exclusief tumoren die onder oude indicatie vallen.

maire BCC's > 5 mm in de XH- of H-zone en voor alle primaire BCC's > 20 mm in de M-zone (zie tabel 3). Dit gold ook voor primair sp/mnBCC ≤ 5 mm in de XH-zone.

BESCHOUWING

In deze studie berekenden wij op basis van gegevens van 3374 mohsoperaties de uitkomst van conventionele excisie in plaats van MMC. Onze resultaten tonen dat voor alle nieuwe MMC-indicaties een irradicale CE voor een substantieel aantal basaalcelcarcinomen kon worden voorkomen door MMC: in de door ons onderzochte tumoren zou CE irradicaal zijn geweest voor 12-45% van de operaties. Om bij meer dan 90% van de ingrepen radicaal te zijn, was een chirurgische marge van > 5 mm

nodig. Voor de tumoren die al vóór de richtlijnupdate voor MMC in aanmerking kwamen was dit vergelijkbaar. Uit de subgroepanalyse van primaire BCC's in het gelaat bleek dat de voor CE aanbevolen chirurgische marge meestal inadequaat was om bij meer dan 90% van de ingrepen radicaliteit te bereiken. Met de maximaal aanbevolen marge (5 mm) was alleen in 2 subgroepen van primaire superficiael of nodulair groeiende BCC's meer dan 90% van de excisies radicaal (≤ 15 mm in de XH-zone en ≤ 5 mm in de H-zone).

LEIDT CE VAN BCC IN GELAAT ECHT TOT VEEL IRRADICALITEIT?

Het percentage irradicale CE's in het gelaat van maximaal 45% in onze studie lijkt niet aan te sluiten bij de dagelijkse praktijk. Dit percentage hing echter sterk af

TABEL 3 Radicaliteit, defectgrootte en kosteneffectiviteit van CE en MMC bij primaire BCC's

primair BCC		n	CE irradicaal; %*	CE-marge 90% in mm†	MMC-defect in mm‡	CE-defect in mm§	MMC in €	CE + MMC in €¶	kosten vergelijkbaar**
XH-zone	s/nBCC								
	≤ 5 mm	58	7	4,1 (±0,5)	7 x 6	15 x 15	1724	1553	–
	6-10 mm	264	8	4,8 (±0,3)	11 x 9	19 x 18	1714	1662	√
	11-15 mm	105	10	4,3 (±0,4)	15 x 12	23 x 21	1736	1864	√
	16-20 mm	34	12	6,6 (±1,1)	21 x 16	30 x 25	1796	1882	√
	> 20 mm	10	10	6,9 (±2,3)	27 x 17	37 x 25	1866	1784	√
	sp/mnBCC								
	≤ 5 mm	40	13	7,3 (±1,1)	9 x 7	16 x 16	1695	1561	√
	6-10 mm	233	15	7,7 (±0,5)	12 x 10	20 x 19	1724	1711	√
	11-15 mm	168	20	6,2 (±0,4)	16 x 13	25 x 22	1741	1913	√
	16-20 mm	37	27	8,3 (±1,2)	22 x 16	31 x 26	1949	1907	√
> 20 mm	14	43	8,9 (±1,8)	30 x 20	40 x 31	1817	1977	√	
H-zone	s/nBCC								
	≤ 5 mm	23	4	4,0 (±0,6)	8 x 7	15 x 15	1695	1347	–
	6-10 mm	128	15	6,2 (±0,5)	12 x 10	20 x 19	1695	1561	√
	11-15 mm	109	19	6,2 (±0,5)	16 x 13	25 x 22	1703	1595	√
	16-20 mm	42	21	7,9 (±1,1)	22 x 17	31 x 27	1695	1663	√
	> 20 mm	33	18	7,0 (±1)	31 x 23	41 x 32	1773	1584	√
	sp/mnBCC								
	≤ 5 mm	14	14	5,2 (±1,2)	8 x 7	16 x 15	1695	1430	–
	6-10 mm	156	15	8,4 (±0,7)	12 x 10	21 x 19	1706	1566	√
	11-15 mm	160	19	7,9 (±0,6)	17 x 13	25 x 22	1706	1597	√
	16-20 mm	65	26	9,1 (±1)	22 x 16	31 x 27	1708	1705	√
> 20 mm	53	42	11,8 (±1,5)	32 x 22	43 x 34	1727	1726	√	
M-zone	s/nBCC								
	≤ 5 mm	4	nb	nb	9 x 6	15 x 14	nb	nb	
	6-10 mm	37	27	6,3 (±0,8)	13 x 10	19 x 17	1695	1377	–
	11-15 mm	66	27	5,9 (±0,6)	16 x 13	23 x 20	1695	1397	–
	16-20 mm	61	26	7,4 (±0,9)	22 x 17	29 x 25	1695	1443	–
	> 20 mm	76	39	15,6 (±1,7)	37 x 28	49 x 40	1729	1704	√
	sp/mnBCC								
	≤ 5 mm	0	nb	nb	nb	nb	nb	nb	
	6-10 mm	60	20	6,0 (±0,6)	13 x 10	21 x 20	1695	1321	–
	11-15 mm	105	27	8,8 (±0,7)	18 x 15	27 x 25	1703	1399	–
	16-20 mm	77	32	8,0 (±0,7)	22 x 18	32 x 28	1706	1526	–
> 20 mm	100	37	10,8 (±0,9)	34 x 27	46 x 38	1712	1672	√	

BCC = basaalcelcarcinoom; CE = conventionele excisie; MMC = Mohs micrografische chirurgie; s= superfiële groeiwijze; n = nodulaire groeiwijze; ; sp = sprieterige groeiwijze mn = micronodulaire groeiwijze; nb = niet bepaald wegens te kleine aantallen.

* CE zal irradicaal zijn omdat maximale uitbreiding van de subklinische tumor (MUST) groter is dan in richtlijn aanbevolen chirurgische marge bij CE.

† Chirurgische marge die nodig is om bij CE in 90% van de gevallen radicaal te zijn, inclusief betrouwbaarheidsinterval.

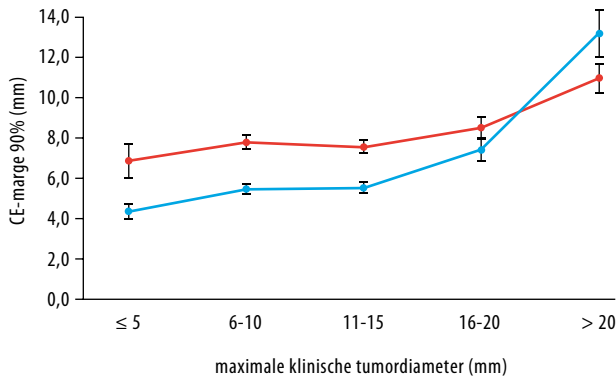
‡ Gemiddelde lengte en breedte van MMC-einddefect, gecorrigeerd voor wondrandretractie.

§ Gemiddelde lengte en breedte van defect dat zal ontstaan bij CE met in richtlijn aanbevolen chirurgische marge, inclusief marge van re-excisie bij irradicaliteit.

|| Gemiddelde kosten van MMC inclusief eventuele plastisch-chirurgische reconstructie elders (verkooprijzen op basis van opendisdata.nl).

¶ Gemiddelde kosten van CE met uitgestelde sluiting inclusief MMC bij irradicaliteit en eventuele plastisch-chirurgische reconstructie elders (verkooprijzen op basis van opendisdata.nl).

** Kosten van MMC en CE komen overeen bij toepassing van betrouwbaarheidsinterval van 5%.



FIGUUR 4 Relatie tussen CE-marge 90% en tumorgroote en -groeiwijze bij primair basaalcelcarinoom (BCC) in gelaat. Op basis van maximale klinische tumordiameter en -groeiwijze werden BCC's ingedeeld in subgroepen: superficieel/nodulair BCC (, n = 1050) en micronodulair/sprieterig BCC (, n = 1282). Per subgroep werd de chirurgische marge om in 90% van de gevallen radicaliteit te bereiken met conventionele excisie (CE-marge 90%) berekend, inclusief betrouwbaarheidsinterval.

van de maximale tumordoorsnede en percentages > 20% werden alleen gezien bij tumoren > 15 mm en in de M-zone.

Volgens de richtlijnwerkgroep voor BCC is er over de chirurgische marge voor CE van BCC's geen gedegen literatuur met een hoog niveau van evidentie.⁹ Een grote gerandomiseerde multicentrische studie bij patiënten met een hoog-risico-BCC in het gelaat toonde dat CE met een marge van 3 mm resulteert in 18% irradicaliteit van de primaire tumoren en 30% van de recidieftumoren.¹⁰ Bij conventioneel histopathologisch onderzoek wordt het snijvlak maar gedeeltelijk beoordeeld (zie figuur 2). De werkelijke radicaliteit van CE kan daarom pas op langere termijn worden beoordeeld. In bovengenoemd onderzoek werd nog een aantal recidieven gezien binnen 5 jaar: 4,1% bij de primaire tumoren en 12,1% bij de groep recidieftumoren. In dezelfde studie was dat na 10 jaar zelfs respectievelijk 12,2 en 13,5%.¹¹

Micrografisch onderzoek op paraffinecoupes na CE van primaire BCC's (n = 1757) toont, afhankelijk van de tumordiameter, irradicaliteit voor 6-45% van de CE's bij een marge van 3 mm.¹² Aangezien een aanzienlijk deel van de irradicale CE voor BCC's in het gelaat wordt gemist door conventioneel histopathologisch onderzoek en het feit dat het klinische recidief pas na lange tijd ontstaat, sluiten onze bevindingen aan bij de literatuur.

In de groep s/nBCC's ≤ 20 mm in de M-zone was het percentage irradicale CE's wel opvallend hoog, met name vergeleken met de CE-marge 90%. Voor deze groep geldt momenteel een CE-marge van 3-4 mm. Als bij deze groep

CE met een marge van 5 mm toegepast zou worden, daalde het percentage irradicale CE's van 26-27 naar 16-18% (gegevens niet getoond).

IS MMC DE OPLOSSING VOOR ALLE PRIMAIRE BCC'S IN HET GELAAT?

Het eerde genoemde gerandomiseerde multicentrische onderzoek toonde 5 jaar na MMC van primaire BCC's in het gelaat 2,5% recidieven en na MMC van recidief-BCC's in het gelaat 2,4%.¹⁰ Na 10 jaar was dit respectievelijk 4,4 en 3,9%.¹¹ De verruiming van de MMC-indicaties zal dus leiden tot minder irradicaliteit en daarmee ook tot een verlaging van de kosten voor de behandeling van BCC's. Met de groeiende incidentie van BCC's en een krimpend zorgbudget lijkt het inzetten van MMC voor alle BCC's in het gelaat echter niet realistisch. Ook zou devaluatie van de techniek kunnen ontstaan, zoals is gebeurd in de VS waar bijna 80% van alle patiënten met een BCC behandeld wordt met MMC.¹³

De kosteneffectiviteit van een behandeling wordt vaak uitgedrukt in extra levensjaren in goede gezondheid ('quality-adjusted life years', QALY's).¹⁴ Deze methode is voor behandeling van BCC's niet toepasbaar vanwege de uiterst lage mortaliteit. In de voorliggende studie berekenden wij de kosten van twee scenario's die hetzelfde behandelresultaat (radicaliteit) bereiken. Voor de kosten gingen we uit van de gemiddelde prijs van de betreffende zorgproducten op de Nederlandse markt.⁸ Onze berekening weerspiegelt dan ook de over alle instellingen gemiddelde uitgaven van de zorgverzekeraar en niet de kostprijs van een enkele instelling.

Voor de Nederlandse situatie lijkt MMC voor primaire BCC's > 5 mm in de XH- of H-zone en > 20 mm in de M-zone toegepast te kunnen worden tegen vergelijkbare kosten als CE met uitgestelde defectsluiting en daaropvolgende MMC bij irradicaliteit van de CE. Dit geldt voor zowel de superficiële of nodulaire groeiwijze als de sprieterige of micronodulaire groeiwijze. Omdat een gemengde groeiwijze van BCC's gemist wordt in 90% van de diagnostische biopten,¹⁵⁻¹⁷ is het een groot voordeel als MMC tegen vergelijkbare kosten kan worden ingezet voor beide indicaties.

MMC voor BCC's ≤ 5 mm in de XH- of H-zone was duurder dan CE, uitgezonderd sp/mnBCC's ≤ 5 mm in de XH-zone. In deze groep was ook het percentage irradicale CE's laag (4-14%) en de CE-marge 90% klein (4,0-5,2 mm). De defecten na CE waren echter ongeveer tweemaal zo groot. Met het oog op de cosmetische uitkomst kan voor deze subgroep toch primaire MMC worden overwogen. Dit geldt niet voor BCC's ≤ 20 mm in de M-zone: de irradicaliteit van CE (20-32%) en de CE-marge 90% waren weliswaar groot (5,9-8,8 mm), maar het verschil van de einddefecten na MMC en CE was kleiner en MMC was duurder. Bij vergelijkbare einddefecten zal ook de cosme-

tische uitkomst vergelijkbaar zijn. Voor deze subgroep zou primaire CE met een grotere chirurgische marge daarom wel de voorkeur kunnen hebben.

BEPERKING

MMC wordt momenteel vrijwel alleen door dermatologen toegepast. Een werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie bewaakt de kwaliteit en de registratie van centra en specialisten die MMC uitvoeren waarbij er nauw contact is met zorgverzekeraars. Waar deze behandeling voorheen uitsluitend plaatsvond in academische ziekenhuizen, wordt MMC nu ook toegepast in perifere ziekenhuizen en zelfstandige behandelcentra.

Onze gegevens waren afkomstig van een zelfstandig behandelcentrum, wat de uitkomst van de analyse kon hebben beïnvloed. Onze resultaten zijn echter vergelijkbaar met die van een academisch centrum voor parameters als indicatie (91,3 vs. 92,4% BCC) en gemiddelde tumorgrootte (16 vs. 13 mm), met minder verwijzingen voor sluiting elders (3,6 vs. 12,5%).¹⁸ Voor postoperatieve wondinfecties geldt een lager percentage dan landelijk wordt gemeten voor kleine excisies van de huid (CTG-code 38911: 0,7 vs. 2,3%; CTG staat voor 'College Tarieven Gezondheidszorg').¹⁹ Een grote mate van patiëntvriendelijkheid en een goed cosmetisch resultaat zijn al eerder aangetoond.⁷

CONCLUSIE

De verruimde indicatie voor een mohsoperatie in de recente update van de richtlijn over basaalcelcarcinoom leidt waarschijnlijk tot minder irradicale excisies. De chirurgische marges die in de richtlijn worden aanbevolen, zijn meestal onvoldoende om bij meer dan 90% van de conventionele excisies in het gelaat radicaliteit te bereiken. De te kiezen chirurgische marge hangt af van

- De verruiming van de indicatie voor Mohs micrografische chirurgie (MMC) in de recente update van de Nederlandse richtlijn over basaalcelcarcinoom (BCC) leidt tot een hogere effectiviteit.
- De in de recente update van de richtlijn aanbevolen chirurgische marges voor conventionele excisie (CE) zijn niet adequaat om bij > 90% van de excisies in het gelaat radicaliteit te bereiken.
- Voor recidief- en residu-BCC's en voor primaire BCC's > 5 mm in de H-zone of > 20 mm elders in het gelaat is MMC een kosteneffectief alternatief voor CE in het gelaat.
- Met conventioneel histopathologisch onderzoek van een excisie van een BCC kan het snijvlak maar gedeeltelijk beoordeeld worden.
- Alleen MMC of een voldoende grote chirurgische marge geeft zekerheid over de radicaliteit van verwijdering van een BCC.

de tumorgrootte en -groeiwijze. Voor primaire BCC's > 5 mm in de XH- of H-zone en > 20 mm elders in het gelaat is MMC een patiëntvriendelijk en efficiënt alternatief voor CE. Voor kleinere tumoren in de XH- of H-zone kan primaire MMC overwogen worden, maar voor kleinere tumoren in de M-zone lijkt primaire CE het betere alternatief.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 30 augustus 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1549

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1549

LITERATUUR

- 1 Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2262-9.
- 2 Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:1080-9.
- 3 Snow SN, Sahl W, Lo JS, et al. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer*. 1994;73:328-35.
- 4 Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol*. 2003;148:195-202.
- 5 Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:106-11.
- 6 Wolberink EA, Pasch MC, Zeiler M, van Erp PE, Gerritsen MJ. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:985-9.
- 7 Essers B, Nieman F, Prins M, Smeets N, Neumann H. Perceptions of facial aesthetics in surgical patients with basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:1209-14.
- 8 Open data van de Nederlandse Zorgautoriteit. www.opendisdata.nl, geraadpleegd op 26 november 2016.
- 9 Evidence-based richtlijn basaalcelcarcinoom (modulaire update 2015/2016). Utrecht: Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie; 2015.

- 10 Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, 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.
- 11 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.
- 12 Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17:574-8.
- 13 Stern RS. Cost effectiveness of Mohs micrographic surgery. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1129-31.
- 14 Kaplan RM. Quality of life assessment for cost/utility studies in cancer. *Cancer Treat Rev.* 1993;19(Suppl A):85-96.
- 15 Roozeboom MH, Kreukels H, Nelemans PJ, et al. Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:996-8.
- 16 Genders RE, Kuizinga MC, Teune TM, van der Kruijk M, van Rengen A. Does biopsy accurately assess basal cell carcinoma (BCC) subtype? *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:758-60.
- 17 Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Basal cell carcinoma with mixed histology: a possible pathogenesis for recurrent skin cancer. *Dermatol Surg.* 2006;32:542-51.
- 18 The A, Schipers LG, Neumann HAM, Munte K. Wondsluiting na Mohs micrografische chirurgie. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie.* 2012;22:591-6.
- 19 Incidentieonderzoek Postoperatieve wondinfecties. Bilthoven: RIVM; 2013.