

To MOHS or not to MOHS, that's the question

Systematic review van de literatuur

J.A. Strooker, M.E.L. Schouten, J. Hop, C.M. Mouës-Vink

ACHTERGROND

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende huidmaligniteit in het gelaat. [1] In Nederland is de jaarlijkse incidentie voor mannen 165 en voor vrouwen 157 per 100.000 personen. [2] Jaarlijks stijgt de incidentie voor mannen met 4,7% en voor vrouwen met 5,8%. [2] Hoewel BCC zelden metastaseert, kan het door infiltratie en destructie van omliggende weefsels voor aanzienlijke morbiditeit zorgen. [3] De duur van dit proces van uitgroei, ingroei en destructie is echter, in tegenstelling tot andere huidmaligniteiten, vaak een van vele jaren. Doel van de behandeling is complete verwijdering van de tumor met behoud van gezond weefsel en een zo laag mogelijk recidiefpercentage na behandeling. Daarnaast is van belang dat de behandeling zo efficiënt (snel en relatief pijnloos) en effectief (radicaal en esthetisch verantwoord) mogelijk wordt uitgevoerd.

In de literatuur worden zowel operatieve als niet-operatieve behandelmethoden beschreven. De keuze is afhankelijk van verschillende factoren: tumortype, groeiwijze, afmeting, lokalisatie en de conditie en wens van de patiënt. Niet-operatieve behandelmethoden, zoals cryotherapie, radiotherapie, chemotherapie en fotodynamische therapie hebben als nadeel dat de radicaliteit van de behandeling niet te beoordelen is, omdat er geen histologisch onderzoek kan worden verricht van het weefsel. BCC's, behandeld met deze methoden, hebben een recidiefpercentage van ongeveer 8% bij een follow-upduur van 5 jaar. [4] Wanneer wordt behandeld door middel van chirurgische excisie is beoordeling van de radicaliteit wel mogelijk. Bij operatieve behandeling wordt excisie van een marge klinisch gezonde weefsel geadviseerd, omdat het BCC zich vaak verder uitbreidt in huid en omliggend weefsel dan met het blote oog of loupebril zichtbaar is. Dit is zeker het geval bij bepaalde histopathologische subtypes (infiltratief, micronodulair en morphea BCC) en recidieftumoren. De Nederlandse richtlijn voor behandeling van BCC (2015) adviseert een marge van 3 à 4 mm bij een nodulair of

superficieel laagrisico-BCC (lokalisatie op de romp, primaire tumor, ≤ 2 cm). Bij een hoogrisico-BCC (H-zone, recidieftumor, sprieterig/micronodulair groeiwijze, ≥ 2 cm) wordt een marge van 5 mm geadviseerd. Vervolgens kunnen radicaliteit en tumorkarakteristieken worden beoordeeld door middel van histologisch onderzoek van de paraffinecoupes.

Excisie van BCC's met peroperatieve histologische controle van de snijvlakken, met behulp van vriescoupeonderzoek, wordt in meerdere grote studies als methode met de laagste reciefpercentages beschreven. [5] De methoden, waarbij peroperatief gebruikgemaakt wordt van vriescoupeonderzoek kan, grofweg, onderverdeeld worden in drie soorten: Mohs micrografische chirurgie (MMS), Whole specimen Frozen Section Analysis (WIFSA) en 'en face'-vriescoupe.

Mohs micrografische chirurgie (MMS)

Bij MMS wordt de tumor in meerdere etappes verwijderd. Eerst wordt de laesie met een (kleine) marge en onder een hoek van 45 graden geëxideerd. Door de hoek van 45 graden is het weefsel plat te drukken zodat het als een 2-dimensionaal preparaat beoordeeld kan worden. Ter oriëntatie wordt gebruikgemaakt van zogenaamde 'colour coding', waarbij het preparaat wordt verdeeld over meerdere zones. Door deze markering is het duidelijk waar, in het geval van een irradicale excisie, opnieuw weefsel (in horizontale lagen) verwijderd dient te worden. [6] Vervolgens wordt het weefsel dan als het ware verder 'uitgepeld', waarbij dunne lagen (eerst in horizontale richting) worden verwijderd (figuur 1a). Dit proces herhaalt zich tot er geen tumor meer wordt aangetroffen in de vriescoupes en er sprake is van een radicale excisie. Het is niet mogelijk om de marge van excisie te beoordelen noch die van de verticale uitbreiding van de tumor te bepalen. Lindgren et al. beschreven een gemiddelde operatieduur van 490 min. [7] De excisie van de tumor en de beoordeling van het preparaat worden beide verricht door dezelfde arts, de 'mohschirurg'. 100%-snijrandcontrole wordt beschreven, echter langere termijn follow-upstudies beschrijven een 5-jaarsrecidiefpercentages van 1% bij primaire tumoren en 6% bij recidieftumoren. [8]

Whole specimen Frozen Section Analysis (WIFSA)

WIFSA, ook wel 'bread loaf'-vriescoupe genoemd, is een andere chirurgische behandeling van BCC met peroperatieve histologische vriescoupecontrole. Bij WIFSA wordt

J. A. Strooker, MSc, afdeling plastische, reconstructieve & handchirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden

M.E.L. Schouten, MSc, afdeling plastische, reconstructieve & handchirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden

Dr. J. Hop, afdeling plastische, reconstructieve & handchirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden

C.M. Mouës-Vink, afdeling Plastische Chirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden

de tumor 'en-bloc' geëxcideerd met een klinische marge van 3 of 5 mm gezond weefsel, afhankelijk van de tumor-karakteristieken (zie achtergrond). Dit preparaat wordt aan 1 zijde gemarkeerd en vervolgens aan de patholoog aangeboden voor histologisch onderzoek. Bij WIFSA wordt het preparaat in verticale richting in fragmenten gelamelleerd (vandaar de naam 'bread loaf'), waarna vriescoupes van deze lamellen door de patholoog worden beoordeeld (figuur 1 b). Voordelen van deze methode zijn dat de histologische kenmerken van de tumor, de excisiemarge en de verticale uitbreiding beoordeeld kunnen worden. Wanneer er sprake is van een irradicale excisie volgt een re-excisie totdat de gehele tumor is verwijderd. Deze techniek is relatief simpel en wordt uitgevoerd door de patholoog ter plaatse of middels telepathologie. Door de spronggewijze analyse is de uitslag van radicaliteit snel ter plaatse. Hutting et al. beschreven een gemiddelde van 1,3 excisies ($SD \pm 0,5$, range 1-3) bij cutane plaveiselcelcarcinomen bij gebruik van WIFSA. [9] In tegenstelling tot andere vormen van vriescoupeanalyse kan achteraf histopathologische controle plaatsvinden doordat er immer restweefsel over is voor analyse. Op de afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie van het Medisch Centrum Leeuwarden (MCL) wordt al jaren met grote tevredenheid gebruikgemaakt van WIFSA, waarover wij al eerder lage recidiefpercentages van 1,6% rapporteerden. [10] WIFSA wordt in het MCL toegepast wanneer preoperatief wordt verwacht dat het defect na excisie van het BCC niet primair gesloten kan worden. Reconstructie volgt door de plastisch chirurg. Ook andere vakgroepen maken gebruik van WIFSA.

'En face'-vriescoupe

Een andere variant van de vriescoupegecontroleerde excisie is de 'en face'-methode, waarbij de tumor met een marge wordt geëxcideerd. Vervolgens wordt het weefsel parallel aan het preparaat door middel van vriescoupe geanalyseerd op eventueel resttumor (figuur 1c). Belangrijke verschillen tus-

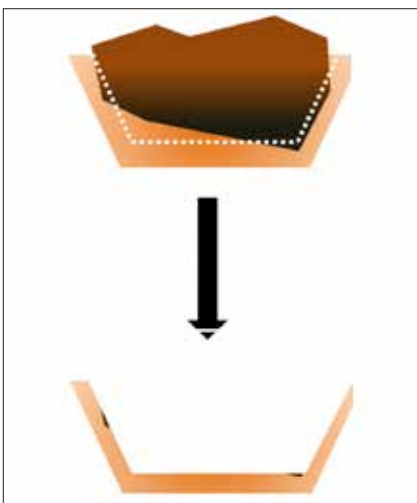
sen MMS en de vriescoupegecontroleerde excisie (WIFSA en 'en face') zijn de duur van de analyse (bij MMS langer door de uitgebreidheid van de weefselanalyse [7]), tumor-vrije marge, de manier van aansnijden (horizontale coupes bij MMS en verticale coupe bij WIFSA (en alle andere manieren van histopathologische analyse)), de uitvoerder van het histologisch onderzoek (bij MMS de dermatoloog zelf, bij de andere technieken de patholoog) en de mogelijkheid tot aanvullende analyse van het weefsel (bij MMS niet mogelijk vanwege het reeds versnijden van het gehele preparaat).

De laatste jaren heeft er een verschuiving plaatsgevonden in het gebruik van MMS van hoogrisico-BCC (recidief, irradicaal, H-zonegelaat, groter dan 1 cm) naar alle vormen van non-melanocytair huidmaligniteit (NMSC) (vanaf een afmeting van 6 mm, in H/M en L-zone) en wordt in de literatuur MMS steeds vaker als de 'gouden standaard' therapie beschreven. [6] De vraag is echter of deze methode terecht als de gouden standaard wordt gezien en of MMS wel de meest kosteneffectieve behandelingsmethode is. Gezien de toenemende kosten van de gehele Nederlandse gezondheidszorg en de stijgende incidentie van BCC's is het van belang een kosteneffectieve behandeling voor de toekomst vast te stellen.

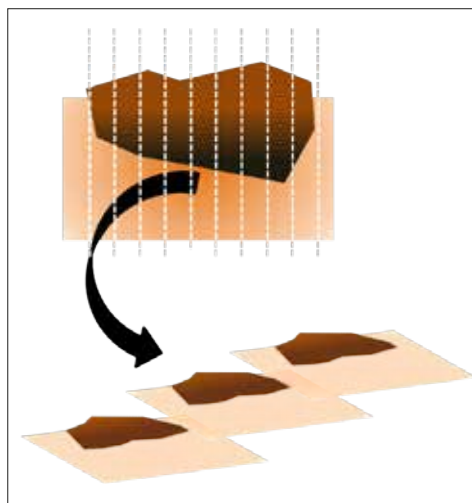
In deze review onderzoeken we of MMS terecht als gouden standaard wordt gezien en of alternatieve peroperatieve vriescoupe methodes gelijkwaardige recidiefpercentages opleveren.

Vraagstelling van deze review:

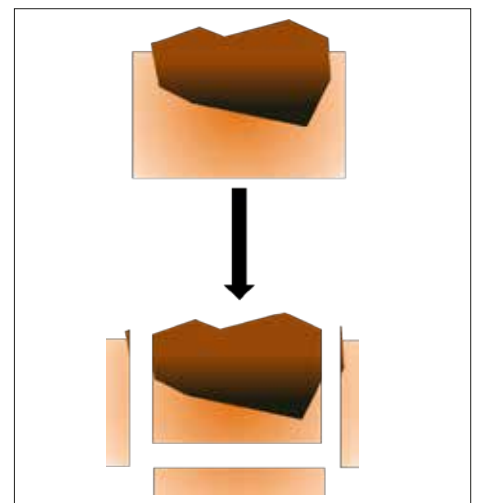
1. Wat zijn de 5-jaarsrecidiefpercentages van BCC in het gelaat behandeld met peroperatieve histologische controle door middel van MMS?
2. Wat zijn de 5-jaarsrecidiefpercentages van BCC in het gelaat behandeld door middel van peroperatieve histologische vriescoupecontrole (anders dan MMS)?



Figuur 1a. Schematische weergave van excisie van de tumor volgens MMS: het weefsel met daarin de tumor (donker) wordt onder een hoek van 45 graden geëxcideerd, gevolgd door de 'schillen' weefsel daaromheen.



Figuur 1b. Schematische weergave van excisie van de tumor volgens WIFSA: de tumor (donker) wordt in verticale of 'bread loaf'-richting (witte stippellijnen) ingesneden en vervolgens als vriescoupes door de patholoog beoordeeld.



Figuur 1c. Schematische weergave van excisie van de tumor volgens 'en face' vriescoupe: de tumor (donker) wordt geëxcideerd en het omliggende weefsel wordt als vriescoupes door de patholoog beoordeeld.

3. Wat zijn de 5-jaarsrecidiefpercentages van BCC in het gelaat behandeld door middel van MMS of peroperatieve histologische vriescoupecontrole (anders dan MMS), in studie(s) die MMS en vriescoupe met elkaar vergeleken?

METHODEN

Zoekstrategie

Voor deze review werden in Pubmed drie zoekstrategieën gehanteerd (tabel 1):

1. BCC AND MMS
2. BCC AND Frozen section (FS)
3. BCC AND MMS AND Frozen section (FS)

Op basis van bovengenoemde zoekacties zijn de titels (en op indicatie abstracts) van alle gevonden studies door twee auteurs onafhankelijk van elkaar gescreend op relevantie. Er werd gebruikgemaakt van het programma Rayyan[®]. Bij de studies, waarvan de titel en abstract voldeden aan het domein (patiënten met een histologisch bewezen BCC) en de determinant (MMS/vriescoupe), werd de volledige tekst gelezen en beoordeeld op in- en exclusiecriteria. De studies die voldeden aan in- en exclusiecriteria werden in de review opgenomen (zie figuur 2, 3 en 4). Inclusiecriteria van de 1e zoekstrategie waren: histologisch bewezen BCC, gelaat/hoofd/hals, excisie met MMS, Engels- of Nederlandstalig; exclusiecriteria waren: excisie met peroperatieve vriescoupecontrole (anders dan MMS), follow-up korter dan 5 jaar, review of case report, slow Mohs, chemosurgery, patiëntenpopulatie < 20, studies waarin alle patiënten leden aan leukemie of gorlinsyndroom. Inclusiecriteria van de tweede zoekstrategie waren: histologisch bewezen BCC, gelaat/hoofd/hals, excisie met peroperatieve vriescoupecontrole, Engels- of Nederlandstalig; exclusiecriteria waren: MMS, follow-up korter dan 5 jaar, review of case report, patiëntenpopulatie < 20. Inclusiecriteria van de derde zoekstrategie waren:

histologisch bewezen BCC, gelaat/hoofd/hals, excisie met peroperatieve vriescoupe controle versus MMS, Engels- of Nederlandstalig. Exclusiecriteria waren: follow-up korter dan 5 jaar, onduidelijke beschrijving toewijzing studiearmen. Indien er geen overeenstemming was, werd er gediscussieerd tot een consensus werd bereikt.

Dataextractie

Uit de geselecteerde artikelen werden de volgende data verzameld: patiëntenaantal, patiëntkarakteristieken (leeftijd, man/vrouw), type tumoren (BCC, PCC, overig), aantal BCC's, aantal BCC's dat vriescoupegecontroleerd/MMS werd geëxideerd, lokalisatie van het BCC, methode van vriescoupe, marge van excisie, recidiefpercentages, recidiefpercentages bij 5-jaarfollow-up.

RESULTATEN

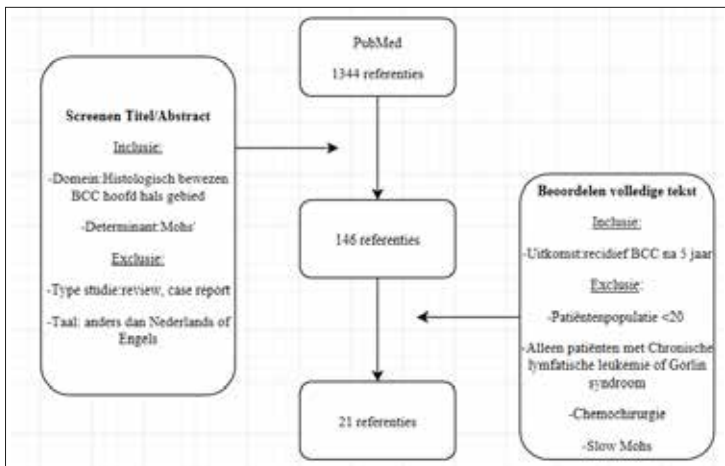
Onze eerste zoekstrategie leverde in totaal 1344 studies op. Na screenen op domein en determinant werd van 146 artikelen de volledige tekst gelezen. Op basis van eerdergenoemde in- en exclusiecriteria werden 125 studies geëxcludeerd (figuur 2).

21 studies voldeden aan de gestelde in- en exclusiecriteria (tabel 2). De geïncludeerde studies werden gepubliceerd tussen 1974 en 2016. De auteurs waren werkzaam op de afdelingen: dermatologie (n = 10), oogheelkunde/oculoplastische chirurgie (n = 7) en chirurgie (n = 3). In 1 studie was de afdeling onduidelijk. De studies werden uitgevoerd in: de Verenigde Staten (n = 6), Australië (n = 5), Zweden (n = 3), het Verenigd Koninkrijk (n = 3), Nederland (n = 2), Spanje (n = 1) en Duitsland (n = 1). Er werden 1 RCT, 9 prospectieve en 10 retrospectieve studies gevonden. In 1 studie werd de methodologie niet duidelijk beschreven.

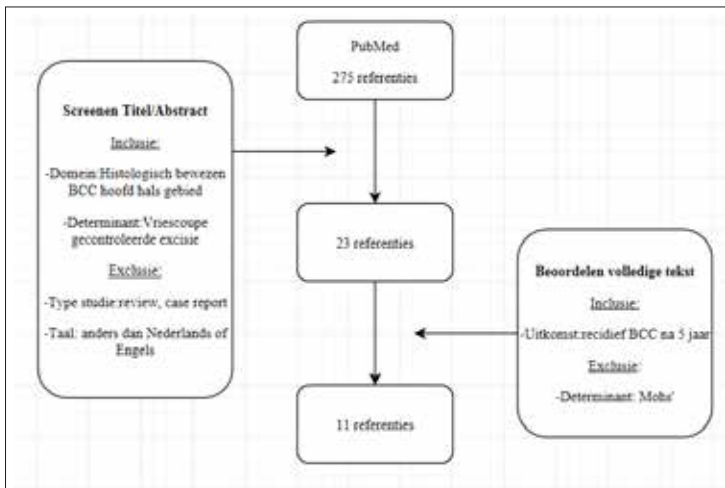
In alle studies had een deel van de patiënten een follow-upduur van (ten minste) 5 jaar. 5 studies includeerden naast

Tabel 1.

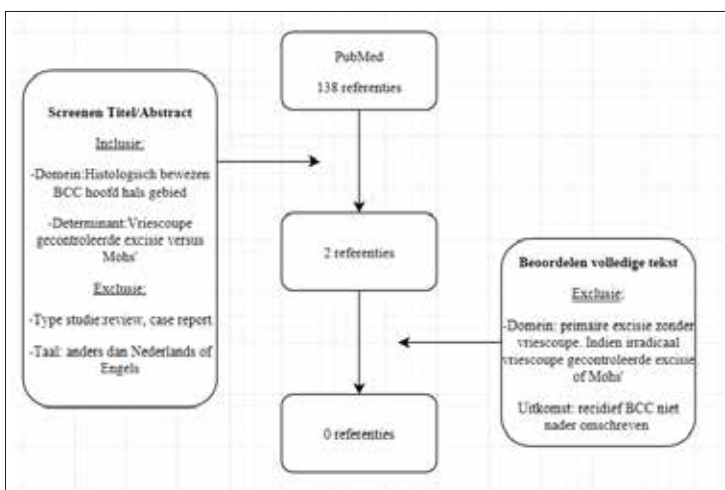
1e zoekstrategie: BCC en MMS	
("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR Basal Cell Carcinoma*[tiab] OR Rodent Ulcer*[tiab] OR Basal Cell Epithelioma*[tiab]) AND ("Mohs Surgery"[Mesh] OR moh*[tiab])	Search uitgevoerd op 15-12-2016
((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR Basal Cell Carcinoma*[tiab] OR Rodent Ulcer*[tiab] OR Basal Cell Epithelioma*[tiab]) AND ("Mohs Surgery"[Mesh] OR moh*[tiab] OR microscopically controlled excision*[tiab])) NOT ("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR Basal Cell Carcinoma*[tiab] OR Rodent Ulcer*[tiab] OR Basal Cell Epithelioma*[tiab]) AND ("Mohs Surgery"[Mesh] OR moh*[tiab]))	Search aangepast op basis van referentie controle op 26-09-2017 Toegevoegd: 'microscopically controlled excision*[tiab]'
2e zoekstrategie: BCC en Frozen section (FS)	
("Frozen Sections"[Mesh] OR frozen section*[tiab]) AND ("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR Basal Cell Carcinoma*[tiab] OR Rodent Ulcer*[tiab] OR Basal Cell Epithelioma*[tiab])	Search uitgevoerd op 15-12-2016
PubMed	275 referenties
3e zoekstrategie: BCC en MMS en Frozen section (FS)	
("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR Basal Cell Carcinoma*[tiab] OR Rodent Ulcer*[tiab] OR Basal Cell Epithelioma*[tiab]) AND ("Mohs Surgery"[Mesh] OR moh*[tiab]) AND ("Frozen Sections"[Mesh] OR frozen section*[tiab])	Search uitgevoerd op 15-12-2016
PubMed	138 referenties



Figuur 2. Zoekstrategie voor BCC in het gelaat d.m.v. MMS.



Figuur 3. Zoekstrategie voor BCC in het gelaat d.m.v. vriescoupegecontroleerde excisie (FS) (uitgezonderd MMS).



Figuur 4. Zoekstrategie voor BCC in het gelaat waarbij MMS en andere methoden van vriescoupe worden vergeleken.

BCC ook andere huidmaligniteiten. Alleen het recidiefpercentage van de behandelde BCC's met een follow-up van 5 jaar zijn door ons weergegeven. Het aantal onderzochte BCC's per studie varieerden van 64 tot 11127. Het merendeel van de studies (n = 9) includeerden BCC's in het gehele

hoofd-halsgebied, 5 studies in het peri-oculaire gebied, 5 studies in het gelaat en 2 studies selectief het oor (n = 1) of de lip (n = 1).

In 20 studies werden zowel primaire als recidieftumoren geïncludeerd. In 1 studie zijn er geen gegevens beschikbaar of er sprake was van primaire dan wel recidieftumoren. In de studies die de resultaten beschreven bij primaire BCC's (n = 14) varieerden de 5-jaarsrecidiefpercentages van 0% tot 6,5%. [11-23] De 5-jaarsrecidiefpercentages van de recidief BCC's (eerder behandelde tumoren met recidiefvorming) werden beschreven in 13 studies en varieerden van 2,6% tot 32,3%. [11,13- 24] In de studies die 5-jaarsrecidiefpercentages bij alle BCC's beschreven (zowel primair als recidief, n = 16) varieerden de resultaten van 1,5% tot 7,7%. De enige RCT in deze review rapporteerde 5-jaarsrecidiefpercentages van 2,1% bij primaire tumoren en 2,6% bij recidieftumoren. [14]

De tweede zoekstrategie leverde in totaal 275 studies op. Na screenen op domein en determinant werd van 23 artikelen de volledige tekst gelezen. Op basis van eerdergenoemde in- en exclusiecriteria werden 12 studies geëxcludeerd (figuur 3). 11 studies voldeden aan gestelde in- en exclusiecriteria (tabel 3). De geïncludeerde studies werden gepubliceerd tussen 1975 en 2014. De auteurs waren werkzaam op de afdelingen: oogheelkunde (n = 8), plastische chirurgie (n = 1), kno (n = 1) en pathologie (n = 1). De studies werden uitgevoerd in: de Verenigde Staten (n = 7), Australië (n = 1), Duitsland (n = 1), Canada (n = 1) en Italië (n = 1). Er werden 1 prospectieve studies en 10 retrospectieve studies gevonden.

In alle studies had een deel van de patiënten een follow-up van 5 jaar of langer. De gemiddelde follow-upperiode van de studies varieerde van 2,5 tot 8 jaar. In 1 studie werd naast BCC's ook andere huidtumoren, zoals plaveiselcelcarcinoom onderzocht. Alleen de recidiefpercentages van de behandelde BCC's in deze studies zijn door ons weergegeven. Het aantal onderzochte BCC's per studie varieerde van 39 tot 1678. Vrijwel alle studies (n = 10) beperkten zich tot maligniteiten in het peri-oculaire gebied en slechts 1 studie includeerde BCC's in het gehele hoofd-halsgebied.

In 7 studies werden zowel primaire als recidieftumoren geïncludeerd. Van de overige 4 studies zijn er geen gegevens beschikbaar of er sprake was van primaire dan wel recidieftumoren.

Er werden 5 varianten van vriescoupe gebruikt. Meer dan de helft van de studies (n = 7) maakten gebruik van de 'en face'-methode. Slechts 1 studie beschreef de 'bread loaf'-methode, zoals die bij WIFSA wordt gebruikt. De overige 3 studies maakten gebruik van andere varianten van vriescoupe: in 1 studie werd gebruikgemaakt van 'crosssectional' vriescoupe (bij deze methode wordt een kruisvormige coupe uit het preparaat geëxcideerd en beoordeeld door de patholoog), in een andere studie werd gebruikgemaakt van 'en face'-vriescoupe gecombineerd met biopten uit de bodem en de 3e studie maakte gebruik van vriescoupe zonder duidelijke beschrijving van de methode van bewerking.

Bij primaire BCC's werden 5-jaarsrecidiefpercentages beschreven variërend van 0% tot 2,5%. [25-33] Bij eerder behandelde tumoren (recidieven) werden 5-jaarsrecidiefpercenta-

ges beschreven variërend van 0% tot 4,8%. [25-27, 29, 32-33] Bij de enige prospectieve studie werden recidiefpercentages beschreven van 0%. [27]

1 studie beschreef recidiefpercentages bij de WIFSA ('bread loaf') methode met een 5-jaarsrecidiefpercentages van 0%, echter slechts 24 van de 137 patiënten had een 5-jaarsfollow-up. [27] Bij de studie met de grootste patiëntengroep (1678 BCC's), die gebruik maakte van de 'en face'-vriescoupe methode, werden 5-jaarsrecidiefpercentages werden beschreven van 1,5% bij primaire tumoren en 2% bij recidieftumoren. [32]

Onze derde zoekstrategie leverde in totaal 138 studies op. Na screenen op domein en determinant werd van 2 artikelen de volledige tekst gelezen. Wij vonden geen studies die MMS met een vorm van peroperatieve vriescoupeanalyse vergeleken (figuur 4).

DISCUSSIE

Het doel van deze review was een overzicht te verkrijgen van de bestaande literatuur betreffende de chirurgische behandeling van BCC's in het gelaat met peroperatief uitgevoerde histologische controle van de snijvlakken, door MMS of vriescoupe.

Er werden in totaal 21 studies geïncludeerd die de uitkomsten onderzochten van behandeling van BCC met MMS, waarvan 1 RCT, 9 prospectieve en 10 retrospectieve studies. Bij 1 studie werd de methodologie niet beschreven.

De enige RCT in deze review beschrijft het verschil in recidiefpercentage tussen BCC's behandeld middels chirurgische excisie (SE) zonder peroperatieve histologisch controle van de resectievlakken en MMS. [14] In 2004 publiceerden Smeets et al. de eerste resultaten. Zij beschreven recidiefpercentages van 3% (SE) en 2% (MMS) ($p = 0,724$) bij primaire tumoren (30 maanden follow-up) en 2% (SE) en 0% (MMS) ($p = 0,119$) bij recidieftumoren (18 maanden follow-up). [16] In 2008 publiceerden Mosterd et al. de resultaten van diezelfde RCT met een 5-jaarfollow-up: bij primaire tumoren werden recidiefpercentages beschreven van 4,1% (SE) en 2,5% (MMS) ($p = 0,397$), bij recidieftumoren 12,1% (SE) en 2,4% (MMS) ($p = 0,015$). [14] Men concludeerde derhalve dat bij de behandeling van recidieftumoren de 5-jaarsrecidiefpercentages van MMS lager zijn dan bij chirurgische excisie zonder peroperatieve histologische controle. Van overige studies in deze review lagen de recidiefpercentages bij primaire tumoren tussen de 0% en 6,5%. Bij recidieftumoren tussen de 2,6% en 32,3%.

Er werden 11 artikelen geïncludeerd die de uitkomsten onderzochten van behandeling van BCC met peroperatieve histologische vriescoupecontrole (anders dan MMS). Eén hiervan was een prospectieve studie, de overige 10 retrospectief. In de 11 artikelen die de uitkomsten van WIFSA en andere methodes van vriescoupegecontroleerde excisie beschreven werden 5-jaarsrecidiefpercentages van 0% tot 2,5% gerapporteerd bij primaire tumoren. Bij eerder behandelde (recidief) tumoren werden 5-jaarsrecidiefpercentages beschreven van 0% tot 4,4%. Er werden geen artikelen gevonden waarin

MMS werd vergeleken met een andere methode van peroperatief uitgevoerde histologische controle van de chirurgische snijvlakken.

De 5-jaarsrecidiefpercentages van de behandeling van BCC's met MMS en de behandeling met excisie met peroperatieve histologische vriescoupecontrole komen in grote lijnen overeen (tabel 2 en 3). Er zijn echter geen harde conclusies te trekken, aangezien de studies op belangrijke criteria verschillen: in- en exclusiecriteria en patiëntkarakteristieken (afmeting tumor, histopathologische subtype tumor, hoog/laagrisicotumor, lokalisatie tumor, patiëntpopulatie, progressie tumor, comorbiditeiten), methodologie (RCT, prospectief, retrospectief), behandelmethode (marge, re-excisie), vaststellen recidieven en follow-up (statusonderzoek, telefonisch contact, poliklinische controleafspraak), statistische analyse recidiefpercentage ('strict', 'raw' of Kaplan-Meier). Boven genoemde factoren verklaren mogelijk ook de verschillende resultaten van studies met dezelfde behandelmethode.

Opvallend is dat Amerikaanse studies vaak lagere recidiefpercentages beschrijven [34], omdat er ruimere inclusiecriteria (hoog- én laagrisicotumoren, duidelijke afgrensbare tumoren, alle histopathologische subtypen) zijn voor de behandeling van MMS. [18] In 2012 werd een richtlijn gepubliceerd met criteria voor het gebruik van MMS, waarin een panel van 17 Amerikaanse dermatologen (waarvan 8 mohschirurgen) werd gevraagd naar de juiste toepassing van MMS. [35] De indicatie voor MMS werd gesteld bij:

- Gelaat en hoofd/hals (H-zone en M-zone): alle BCC (met uitzondering van primair superficiael BCC < 0,5 cm bij gezonde patiënten),
 - Lichaam en extremiteiten (L-zone): recidief BCC (nodulair en agressief histopathologisch subtype), primair BCC van agressief histopathologisch subtype > 0,5 cm, primair nodulair BCC > 2 cm (gezonde patiënten), primair nodulair BCC > 1 cm (immuungecompromiteerde patiënten).
- Deze ruime indicatiestelling voor MMS heeft geleid tot een exponentiele toename van MMS ingrepen, van 1995 tot 2009 is het gebruik van MMS met 400% toegenomen. [35]

In de literatuur wordt vaak lovend gesproken over MMS. Er is echter ook kritiek. Criticasters beschrijven MMS als een arbeidsintensieve en vaak dure procedure, waarbij speciaal opgeleid personeel en faciliteiten nodig zijn. De kritieken die auteurs naar voren brengen zijn, onder andere, het ontstaan van grote defecten, niet gebonden aan subunits, met een onduidelijk grillig patroon veroorzaakt door de methode van excisie in een hoek van 45 graden. Zij bekritisieren daarbij het daadwerkelijke weefselbehoud bij MMS. [36-37] Verder worden de excisie en reconstructie verricht door een arts zonder lange chirurgische en reconstructieve vooropleiding (dermatoloog), waardoor sprake kan zijn van een cosmetisch suboptimaal resultaat en minder adequate behandeling bij complicaties. [37] Aanhangers van de MMS- methode verdedigen de langere tijdsduur (Lindgren et al. beschreven een gemiddelde operatietijd van 490 min) van de analyse onder het mom van nauwkeurigheid. [7] Ook wordt gezegd dat de

Tabel 2. Overzicht resultaten geïncludeerde studies: excisie van BCC's in het gelaat d.m.v. MMS.

Studie	Type studie	Aantal patiënten	Aantal BCC's	Type maligniteit	Locatie	Totaal 5-jaars- recidiefpercentage (primair en reci- dief BCC)	5-jaarsrecidief- percentage (primair BCC)	5-jaarsrecidief- percentage (recidief BCC)
Sin, 2016	restrospectief	390	390	BCC	Periocular	7,2%	N/A	N/A
Catala, 2014	restrospectief	489	534	BCC	Gelaat	N/A	3,2%	32,3%
Macfarlane, 2013	prospectief	751	742	BCC+PCC+ overig	Hoofd+hals	2,7%	0,30%	N/A
Paoli, 2011	restrospectief	555	587	BCC	Gelaat	3,3%	2,1%	5,2%
Mosterd, 2008	RCT	676	298	BCC	gelaat	N/A	2,1%	2,6%
Leibovitch, 2006	prospectief	316	183	BCC+PCC+ overig	Hoofd+hals	5,7%	N/A	N/A
Leibovitch, 2005	prospectief	581	478	BCC+PCC+ overig	Lip	3,0%	N/A	N/A
Leibovitch, 2005	prospectief	283	283	BCC	Gelaat	7,7%	N/A	N/A
Leibovitch, 2005	prospectief	11127	11127	BCC	hoofd+hals	2,6%	1,4%	4%
Smeets, 2004	restrospectief	720	620	BCC	hoofd+hals	4,5%	3,2%	6,7%
Malhotra, 2004	prospectief	819	819	BCC	Periocular	2%	0%	7,8%
Boztepe, 2004	restrospectief	247	261	BCC	Hoofd+hals	N/A	3,3%	7,3%
Lindgren, 2000	prospectief	61	64	BCC	periocular	5,5%	N/A	N/A
Wennberg, 1999	prospectief	221	228	BCC	hoofd+hals	N/A	6,5%	10%
Julian, 1997	prospectief	223	228	BCC	Hoofd+hals	3,8%	1,7%	4,8%
Mohs, 1988	restrospectief	N/A	929	BCC+PCC	Oor	2,9%	1,7%	7,8%
Mohs, 1986	restrospectief	N/A	673	BCC+PCC	Periocular	1,5%	0,6%	7,6%
Robins, 1985	restrospectief	N/A	631	BCC	Periocular	N/A	1,9%	6,4%
Rigel, 1981	restrospectief	5020	7010	BCC	Hoofd+hals	2,6%	1,8%	3,4%
Mohs, 1978	N/A	196	196	BCC	Hoofd+hals	1,9%	N/A	N/A
Tromovitch, 1974	restrospectief	85	102	BCC	Gelaat	3,9%	N/A	N/A

Afkortingen: N/A: onduidelijk; BCC: basaalcelcarcinoom; PCC: plaveiselcelcarcinoom.

Tabel 3. Overzicht resultaten geïncludeerde studies: excisie van BCC's in het gelaat met peroperatieve vriescoupecontrole (uitgezonderd MMS).

Studie	Type studie	Aantal patiënten	Aantal BCC's	Type maligniteit	Locatie	Vriescoupe methode	5-jaarsrecidief- percentage (primair BCC)	5-jaarsrecidief- percentage (recidief BCC)
Older, 1975	retrospectief	157	157	BCC	periocular	en face	0%	0%
Doxanas, 1981	retrospectief	150	39	BCC	periocular	en face en biopt	0%	0%
Bray, 1982	prospectief	137	140	BCC	periocular	bread loaf	0%	0%
Glatt, 1992	retrospectief	239	236	BCC	periocular	niet gespecificeerd	2,5%	N/A
Wong, 2002	retrospectief	619	502	BCC	periocular	en face	2,1%	4,4%
Bentkover, 2002	retrospectief	318	536	BCC	gelaat	cross-sectional	2,1%	N/A
Conway, 2004	retrospectief	114	114	BCC	periocular	en face	0%	N/A
Levin, 2009	retrospectief	192	200	BCC	periocular	en face	1,4%	N/A
Gayre, 2009	retrospectief	1750	1678	BCC+PCC	periocular	en face	1,5%	2%
Harmet, 2014	retrospectief	74	77	BCC	periocular	en face	1,1%	N/A
Resti, 2014	retrospectief	108	110	BCC	periocular	en face	1,1%	4,8%

Afkortingen: N/A: onduidelijk; BCC: basaalcelcarcinoom; PCC: plaveiselcelcarcinoom.

uitslagen en radicaliteit betrouwbaarder zijn doordat excisie en analyse door dezelfde persoon (mohschirurg) wordt verricht.

Zoals al in de achtergrond beschreven, wordt MMS in de literatuur en in richtlijnen steeds vaker als de 'gouden standaard' behandeling beschreven. [6] Wij vinden hier echter geen wetenschappelijke onderbouwing voor, aangezien er alleen een studie bestaat die aantoonde dat MMS leidt tot lagere 5-jaarsrecidiefpercentages in vergelijking met chirurgische excisie (SE) zonder peroperatieve controles. Er bestaat geen studie die MMS vergelijkt met andere vriescoupegecontroleerde excisietechnieken. In deze review worden vergelijkbare recidiefpercentages beschreven tussen studies die gebruikmaken van excisie met peroperatieve histologische controle van de snijvlakken (MMS of andere vorm van vriescoupe). Op basis van de geïncludeerde studies in deze review kan geen uitspraak worden gedaan over de kosten of de kosteneffectiviteit van WIFSA, MMS of enige andere methode. Idealiter zouden we een gerandomiseerde studie uitvoeren waarin peroperatieve vriescoupe (zoals WIFSA) met MMS wordt vergeleken. In de praktijk blijkt het echter tot nu toe niet haalbaar om een kliniek te vinden die deze twee soorten procedures in trial verband wil vergelijken. Als haalbaar alternatief hebben we besloten een prospectieve studie te verrichten, waarin we naast recidiefpercentages ook de esthetische uitkomsten, kosten en kosteneffectiviteit van WIFSA analyseren.

CONCLUSIE

Op basis van de huidige literatuur kan niet worden gesteld dat MMS superieur is boven een andere methode van vriescoupegecontroleerde excisie (zoals WIFSA of 'en face') bij de behandeling van BCC's in het gelaat. Vergelijkbaar lage recidiefpercentages worden gerapporteerd in studies die de behandelmethoden separaat analyseren. Derhalve lijkt er in de hedendaagse plastisch chirurgische praktijk bestaansrecht te kunnen zijn voor de verschillende methodes.

LITERATUUR

- Holterhues C, Vries E de, Louwman MW, Koljenovic S, et al. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *Invest Dermatol* 2010;130 (7):1807-12.
- Flohil SC, Seubring I, Rossum MM van, Coebergh JW, Vries E de, et al. Trends in Basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. *J Invest Dermatol* 2013;133 (4):913-8.
- Prabhakaran VC, Gupta A, Huilgol SC, et al. Basal cell carcinoma of the eyelids. 2007;8:1-14.
- Rowe DE, Carroll RJ. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:515-328.
- Cook BE Jr. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2001;108:2088-98.
- Narayanan K, Hadid OH. Mohs micrographic surgery versus surgical excision for periocular basal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
- Lindgren G, Lindblom B. Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinomas on the eyelids and medial canthal area. II. Reconstruction and follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(4):430-6.
- Rowe DE, Carroll RJ. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:424-31.
- Hutting KH, Bos PG, Kibbelaar RE, Veeger NJGM, Marck KW. Effective excision of cutaneous squamous cell carcinoma of the face using analysis of intra-operative frozen sections from the whole specimen. *J Surg Oncol* 2017;Epub ahead.
- 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(29):1409-13.
- Català A, Garces JR, Alegre M, Gich IJ. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinomas: results of a Spanish retrospective study and Kaplan-Meier survival analysis of tumour recurrence. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(10):1363-9.
- Macfarlane L, Waters A, Evans A, Affleck A. Seven years' experience of Mohs micrographic surgery in a UK centre, and development of a UK minimum dataset and audit standards. *Clin Exp Dermatol* 2013;38(3):262-9.
- Paoli J, Daryoni S, Wennberg AM, Mölne L, Gillstedt M, Micioc M. 5-year recurrence rates of Mohs micrographic surgery for aggressive and recurrent facial basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2011;91(6):689-93.
- Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Steijlen PM, Vermeulen A, Neumann H. 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(12):1149-56.
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(3):452-7.

De overige referenties zijn op te vragen bij de corresponderend auteur.

CORRESPONDENTIEADRES

Joost Strooker

E-mail: jooststrooker@gmail.com

SAMENVATTING

Rationale: De literatuur is niet eenduidig over de meest (kosten) effectieve behandeling van basaalcelcarcinoom in het gelaat. Doel van deze review is de resultaten te presenteren van chirurgische behandeling van BCC in het gelaat bij de verschillende methodes van peroperatieve histologische snijvlakcontrole.

Methode: Twee (onafhankelijke) auteurs screenen 1757 artikelen, waarna deze op indicatie (bij vooraf gestelde in- en exclusiecriteria) werden gelezen en geïncludeerd in de review.

Resultaten: 32 artikelen werden geïncludeerd. Vergelijkbaar lage 5-jaarsrecidiefpercentages werden beschreven bij verschillende methoden van peroperatieve histologische snijvlakcontrole (in studies die de methodes separaat analyseerden), hoewel de studies heterogeen waren.

Conclusie: Op basis van de huidige literatuur kan niet worden gesteld dat er een methode van chirurgische excisie en peroperatieve histologische snijvlakcontrole superieur is boven een andere methode.