

# Effectieve behandeling van plaveiselcelcarcinomen in het gelaat door excisie en vriescoupeonderzoek van snijvlakken

*K.H. Hutting, P.G. Bos, R.E. Kibbelaar, N.J.G.M. Veeger, K.W. Marck, C.M. Mouës-Vink*

## INLEIDING

Het plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de huid is na het basaalcelcarcinoom de meest voorkomende cutane maligniteit. [1] De incidentie is de laatste decennia wereldwijd stijgende. [1] Het PCC komt vooral voor in het hoofd-halsgebied waar het tot esthetische en functionele morbiditeit kan leiden. [2] Metastasering ontstaat in 2-5% van de gevallen en heeft een slechte prognose. [3,4]

Excisie met een klinische marge van 5 of 10 mm is de behandeling van eerste keus. [5] Sluiting van het defect dient pas te geschieden wanneer histopathologisch onderzoek heeft uitgewezen dat de excisie radicaal is geweest. Dit onderzoek kan op twee manieren plaatsvinden: als vriescoupeonderzoek durante operatione of als routine histopathologisch onderzoek, waarvan de uitslag meerdere dagen op zich laat wachten. In het laatste geval dient de wond open te blijven en in tweede instantie gesloten te worden. Dit maakt duidelijk dat vriescoupeonderzoek de patiënt voordeel geeft.

Er bestaan diverse methoden voor vriescoupeonderzoek van de sneevlakken. Een door veel dermatologen voorgestane methode is Mohs micrografische chirurgie (MMS). [6] Hierbij wordt een stapsgewijze krappe excisie verricht op geleide van horizontale vriescoupes van de volledige buitenste snijvlakken. [6,7] Van MMS zijn lage recidiefpercentages beschreven, maar de procedure is complex, traag en duur. [5] Een goed alternatief is de verticale bread loafing-methode, die wij hebben geoptimaliseerd door systematisch het volledige geëxcideerde weefsel te versnijden om de kans op het missen van tumorweefsel tussen de sneden te reduceren. [7] Deze geoptimaliseerde methode noemen wij WIFSA (whole specimen intraoperative frozen section analysis). Om de kwaliteit van deze behandelmethode te bepalen hebben we het percentage recidieven en metastases, de nauwkeurigheid van WIFSA, de behandelduur en het complicatierisico onderzocht.

## MATERIAAL EN METHODEN

We hebben een retrospectief statusonderzoek verricht naar

160 PCC's in het gelaat waarbij behandeling door middel van excisie met klinische marges en WIFSA was verricht tussen april 2007 en december 2013. Niet-invasieve PCC's en tumoren zonder preoperatieve histopathologische bevestiging werden geëxcludeerd. Histopathologische tumorgegevens (locatie, grootte, differentiatie, invasiediepte (mm), perineurale of lymfovasculaire ingroei) werden verzameld alsmede de WIFSA-resultaten en de uitslagen van postoperatieve histopathologische 'Formalin-Fixed Paraffin-Embedded' (FFPE) coupeanalyse. Follow-updata (aantal maanden follow-up, recidief, metastase) werden verzameld door informatie in te winnen bij dermatologen en huisartsen die de dermatologisch-oncologische controles verrichtten.

We hebben het percentage recidieven en metastases gedurende follow-up onderzocht, waarbij we alle casus hebben geïnccludeerd met een follow-upduur van ten minste 3 maanden. Daarnaast hebben we de uitslagen van WIFSA en van de postoperatieve FFPE-coupecontrole onderzocht om het percentage overeenkomstige uitslagen te bepalen als maat voor betrouwbaarheid.

Categorische data werden als aantal met bijbehorend percentage genoteerd en continue data werden genoteerd als gemiddelden met standaarddeviatie (SD) en spreiding. Data-analyse werd verricht met SPSS-software (versie 19; SPSS Inc. Chicago, IL.).

## Operatieve procedure

Klinische marges van 5 mm werden afgetekend alvorens excisie onder lokale anesthesie werd verricht tot op het eerste klinisch niet-aangedane vlak. Bij hoogrisicotumoren (recidief of eerder irradicaal geëxcideerd, > 2 cm diameter, > 6 mm invasiediepte, matige of slechte differentiatie, perineurale invasie) werden klinische marges van 10 mm gehanteerd. [5] Het geëxcideerde weefsel werd met een hechting ter oriëntatie gemarkeerd en overgedragen aan de aanwezige patholoog voor WIFSA. Bij irradicaliteit volgde een gerichte re-excisie. Bij radicaliteit kon het defect worden gesloten.

## WIFSA-procedure

De patholoog versneed het geëxcideerde weefsel tot plakken van 1-3 mm, die na inktmarkering werden geplaatst in een bevestigingsmedium (Tissue-Tek, Optimum Cutting Temperature Comound, Sakura Finetek USA Inc, Torrance, California). Na bevriezing in een cryostaat werden deze tot vriescoupes van 10 µm gesneden, die na kleuring met

K.H. Hutting, afdeling Heelkunde, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo

P.G. Bos, afdeling Plastische Chirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden

R.E. Kibbelaar, Pathologie Friesland, Leeuwarden

N.J.G.M. Veeger, afdeling Epidemiologie, Medisch Centrum Leeuwarden

K.W. Marck, afdeling Plastische Chirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden

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

hematoxyline-eosine (H&E) op microscopieglasjes werden geplaatst. De patholoog beoordeelde de craniale, caudale, mediale, laterale en basale snijvlakken op tumorbetrokkenheid en afstand tot de grenzen van de tumor. De uitkomsten werden rechtstreeks met de operateur gecommuniceerd. De totale duur van de WIFSA-procedure bedroeg circa 20 minuten. Het resterende versneden weefsel werd na H&E-kleuring tot FFPE-coupees verwerkt in een rangschikking en aantal overeenkomstig aan de vriescoupees. Enkele tumoren, waarbij WIFSA krap radicale excisies toonde, werden apart verwerkt tot meerdere paraffineblokken voor gedetailleerde analyse van de snijvlakken. Postoperatief analyseerde de patholoog de FFPE-coupees om de WIFSA-uitslagen te verifiëren.

## RESULTATEN

### Patiënten

Bij 152 patiënten werden 160 PCC's geïncludeerd (tabel 1). De gemiddelde leeftijd was 77 jaar (SD: 11, spreiding: 49-100), 92 (60,5%) patiënten waren mannelijk en 8 (5,3%) patiënten waren immuungecompromitteerd. Op het moment van analyse waren 58 (38,2%) patiënten reeds overleden aan andere oorzaken dan PCC.

### Behandeltrajecten

Bij 129 (80,6%) van de 160 initiële excisies werd een definitieve radicale excisie, gebaseerd op controle van de FFPE-coupee, verkregen. Primaire re-excisies werden verricht bij de 31 irradicaal geëxcideerde PCC's, alsmede bij 6 aanvullende (krap) radicaal geëxcideerde PCC's. Vanwege persisterende irradicaliteit was bij 4 behandeltrajecten een secundaire re-excisie geïndiceerd, resulterend in auriculaire amputatie bij 1 patiënt. Ook werden 2 patiënten verwezen voor aanvullende radiotherapie; 1 vanwege uitgebreide neurale tumorinvasie en 1 vanwege irradicaliteit na primaire re-excisie waarbij verdere operatieve behandeling door comorbiditeit niet veilig was. Gemiddeld genomen werden bij de behandeltrajecten 1,3 excisies verricht (SD: 0,5 m spreiding: 1-3). Het sluiten van het huiddefect gebeurde in 87 (54,4%) van de 160 behandeltrajecten met een lokale transpositie-, rotatie- of verschuivingsplastiek (tabel 2). De gemiddelde totale behandelduur was 77 minuten (SD: 25 minuten, spreiding: 34-159). Van de 160 behandeltrajecten verliepen er 13 (8,1%) met complicaties, waarvoor in 2 gevallen aanvullende operaties nodig waren.

### Betrouwbaarheid van WIFSA

De resultaten van WIFSA kwamen in 158 van de 160 (98,8%) trajecten overeen met de postoperatieve controles van FFPE-coupees. Er werd 1 vals-positieve en 1 vals-negatieve WIFSA-uitslag gevonden.

### Follow-up, recidieven en metastasering

Na exclusie van de trajecten met een follow-up korter dan 3 maanden ( $n = 27$ ) of aanvullende radiotherapie ( $n = 2$ ) werden follow-updata verzameld bij 131 behandeltrajecten (124 patiënten). Gemiddeld was de follow-up 41 maanden (SD: 26,3, spreiding: 3-110,7). Bij 22 van de 27 trajecten met

Tabel 1. Eigenschappen van de geïncludeerde plaveiselcelcarcinomen.

	N	%
Locatie		
Frontaal	16	10,0
Temporaal	13	8,1
Peri-oculair	21	13,1
Auriculair	41	25,6
Nasaal	54	33,8
Buccaal	10	6,3
Peri-oraal	4	2,5
Mentaal	1	0,6
Grootte		
< 2 cm	132	82,5
2-4 cm	26	16,3
> 4 cm	2	1,3
Differentiatie		
Goed	74	46,3
Matig	52	32,5
Slecht	9	5,6
NA	25	15,6
Invasie diepte		
< 2 mm	20	12,5
2-6 mm	38	23,8
> 6 mm	12	7,5
NA	90	56,3
Perineurale invasie		
Aanwezig	4	2,5
Niet aanwezig	119	74,4
NA	37	23,1
Lymfovasculaire invasie		
Aanwezig	1	0,6
Niet aanwezig	122	76,3
NA	37	23,1
Tumortype		
Primair	132	82,5
Recidief	28	17,5

N = aantal tumoren, NA = data niet beschikbaar.

Tabel 2. Toegepaste technieken voor sluiting van de huiddefecten.

	N	%
Primaire sluiting	31	19,4
Lokale transpositie	87	54,4
Huidtransplantaat	25	15,6
Secundaire wondgenezing	3	1,9
NA	14	8,8
<b>Totaal</b>	<b>160</b>	<b>100,0</b>

N = aantal tumoren, NA = data niet beschikbaar.

een follow-up korter dan 3 maanden bleek dit het gevolg van overlijden. De gemiddelde leeftijd van deze 22 patiënten was 86 jaar (SD: 10, spreiding: 62-96) op het moment van de operatie. Gedurende de follow-up ontstonden 6 recidieven (4,6%) en 2 (1,5%) metastases (tabel 3). De duur tot een recidief was gemiddeld 22,7 maanden (spreiding: 10,8-27,2) en tot metastasering gemiddeld 14,2 maanden (spreiding: 11,1-17,2).

## DISCUSSIE

We vonden een hoog percentage overeenkomstige uitslagen van WIFSA en de postoperatieve FFPE-coupecontrole, waaruit blijkt dat WIFSA betrouwbaar is voor histopathologische analyse van radicaliteit. Het percentage overeenkomstige uitslagen is hoger dan eerder beschreven percentages (72,6%-91,6%). [8-12] Discrepantie tussen vriescoupes en FFPE-coupes is meestal het gevolg van incompleet aansnijden, inadequate kwaliteit van de coupes of vriesartefacten. [7] Dat in onze studie weinig discrepanties voorkomen is waarschijnlijk het gevolg van de gestandaardiseerde procedure voor WIFSA, die grotendeels met de FFPE-coupeprocedure overeenkomt, en de ervaren pathologen die de procedures verrichten.

De gemiddelde tijdsduur van de totale procedure (excisie, WIFSA, eventuele re-excisies en sluiten van het defect) was 77 minuten. Belangrijk hierbij is het samenspel tussen de operateur en het ter plaatse aanwezige pathologieteam. Het percentage complicaties is laag en vergelijkbaar met eerdere studies. [13] Aanvullende operaties waren zelden nodig.

Onze resultaten tonen lage percentages recidieven en metastases van PCC na excisie met WIFSA. In de literatuur blijkt veel variatie van deze percentages te bestaan, wat vooral beïnvloed wordt door de behandelmethode, patiënt- en tumoreigenschappen en de duur van follow-up. We vonden een recidiefpercentage dat vergelijkbaar was met eerder beschreven percentages na excisie en conventionele bread loafing-vriescoupeanalyse (0%-10,3%). [8-10,14] We vonden een metastaseringspercentage dat lager was dan eerder beschreven metastaseringspercentages van PCC (2%-5%). [3,4] Vergelijking van metastaseringspercentages tussen excisie met conventionele bread loafing-vriescoupeanalyse enerzijds en excisie met WIFSA anderzijds, is niet goed mogelijk omdat er tot op heden weinig is gepubliceerd over metastaseringspercentages van PCC na excisie met conventionele bread loafing-vriescoupeanalyse. De patiënt- en tumoreigenschappen uit onze studie

komen overeen met vorige studies, met uitzondering van het hoge percentage auriculaire tumoren. [15,16] Vergeleken met andere studies is de follow-up in onze studie relatief kort, wat vooral komt door het grote aantal patiënten dat overleed na korte follow-up.

In de literatuur blijken de percentages recidieven (3,6%-3,9%) en metastases (1,0%-1,3%) van PCC na MMS het laagst te zijn. [17,18] De percentages die wij vonden na excisie met klinische marges en WIFSA zijn hoger, maar met een minimaal verschil. Hierbij speelt selectiebias mogelijk een rol omdat het specifiek de patiënten met moeilijk behandelbare PCC's zijn die voor chirurgische behandeling naar onze afdeling plastische chirurgie worden doorverwezen. Wat nauwkeurigheid van de vriescoupeanalyse betreft is vergelijking met MMS niet mogelijk omdat bij MMS de volledige buitenste snijvlakken tot vriescoupes worden verwerkt zonder restanten voor FFPE-coupecontrole. [7] De gemiddelde behandelduur van MMS is behoorlijk langer dan die van onze methode (155 versus 77 minuten). [19] Wij verwachten dat dit verschil enerzijds komt door de snelle WIFSA-procedure en anderzijds door het gemiddeld hogere aantal excisies bij MMS (1,6 versus 1,3 bij excisie met klinische marges en WIFSA). [18] Wat percentage complicaties betreft zijn onze resultaten en die van MMS vergelijkbaar. [20]

Het is van belang te begrijpen dat WIFSA een steekproefsgewijze methode is waarbij een risico op het missen van tumorweefsel tussen de sneden bestaat. [7,21] Het blijft daarom van belang de klinische marges adequaat toe te passen. Ook vraagt WIFSA meer tijd en inspanning van pathologieteams dan conventionele histopathologische methodes, vooral vanwege de noodzaak ter plaatse aanwezig te zijn.

Zwaktepunten van ons onderzoek zijn de retrospectieve opzet, het ontbreken van enkele histopathologische gegevens, en mogelijke observer bias door analyse van zowel de vriescoupes als de FFPE-coupes door dezelfde patholoog. Verder bestaat,

Tabel 3. Eigenschappen van de plaveiselcelcarcinomen waarvan recidieven of metastasen ontstonden na excisie met WIFSA.

Nr.	Type	Locatie	Grootte	Differentiatie	Invasie diepte	PNI	LVI	Excisies	Recidief/metastase (follow-up (maanden))
1	Recidief	Neus	< 2	Matig	2-6	-	-	1	Recidief (11,8)
2	Primair	Neus	< 2	NA	NA	-	-	1	Recidief (27,7)
3	Recidief	Neus	< 2	NA	NA	NA	NA	1	Recidief (26,4)
4	Primair	Oor	< 2	Well	NA	-	-	1	Recidief (18,7)
5	Primair	Voorhoofd	2-4	Matig	NA	-	-	2	Recidief (27,8)
6	Recidief	Oor	< 2	Matig	2-6	-	-	2	Recidief (23,7, 10,8, 21,6)
7	Primair	Neus	< 2	Slecht	2-6	-	-	2	Regionale lymfeklier metastase (17,2)
8	Primair	Kin	2-4	Goed	NA	NA	NA	2	Regionale lymfeklier metastase (11,1)

WIFSA = whole specimen intra-operative frozen section analysis, Nr. = nummer, Type = primaire tumor of recidief na eerdere behandeling anders dan excisie met klinische marges en WIFSA. Grootte = diameter van tumor in centimeters (geclassificeerd als < 2 cm, 2-4 cm en > 4 cm), Differentiatie = mate van histopathologische tumor differentiatie, Invasiediepte = invasiediepte in millimeters (geclassificeerd als < 2 mm, 2-6 mm en > 6 mm), PNI = perineurale invasie (+ = aanwezig, - = niet aanwezig), LVI = lymfovasculaire invasie (+ = aanwezig, - = niet aanwezig), Excisies = aantal verrichte excisies, Recidief/metastase = ontstaan van recidief of metastase (follow-up tot vaststellen van recidief of metastase in maanden).

door follow-upgegevens te verzamelen bij controlerende dermatologen en huisartsen, een risico op onderrapportage van recidieven en van metastases. Aan dit risico draagt de relatief korte follow-up ook bij.

Concluderend is excisie met klinische marges en WIFSA een effectieve behandelingsmethode voor PCC in het gelaat. Histopathologische beoordeling van radicaliteit door middel van WIFSA is nauwkeurig, waarna veilig het huiddefect gesloten kan worden met een huidlap. Deze aspecten, alsmede de mogelijkheid om de gehele behandeling in één operatie te verrichten met een korte behandelduur en een laag percentage complicaties, maken excisie met klinische marges en WIFSA een goede behandelingsmethode voor PCC in het gelaat.

## LITERATUUR

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166:1069-80.
2. English DR, Armstrong BK, Kricke A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int J Cancer* 1998;76:628-34.
3. Brougham NDLS, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012;106:811-5.
4. Joseph MG, Zulueta WP, Kennedy PJ. Squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and limbs: the incidence of metastases and their outcome. *Aust N Z J Surg* 1992;62:697-701.
5. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:1989-2007.
6. Mohs FE. Chemosurgery for skin cancer: fixed tissue and fresh tissue techniques. *Arch Dermatol* 1976;112:211-5.
7. Smith-Zagone MJ, Schwartz MR. Frozen section of skin specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1536-43.
8. Donaldson MJ, Sullivan TJ, Whitehead KJ, Williamson RM. Squamous cell carcinoma of the eyelids. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1161-5.
9. Nemet AY, Deckel Y, Martin PA, et al. Management of periocular basal and squamous cell carcinoma: a series of 485 cases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:293-7.
10. Ghauri RR, Gunter AA, Weber RA. Frozen section analysis in the management of skin cancers. *Ann Plast Surg* 1999;43:156-60.
11. Nicoletti G, Brenta F, Malovini A, Musumarra G, Scevola S, Faga A. Study to determine whether intraoperative frozen section biopsy improves surgical treatment of non-melanoma skin cancer. *Mol Clin Oncol* 2013;1:390-4.
12. Manstein ME, Manstein CH, Smith R. How accurate is frozen section for skin cancers? *Ann Plast Surg* 2003;50:607-9.
13. Bouhassira J, Bosc R, Greta L, et al. Factors associated with postoperative complications in elderly patients with skin cancer: A retrospective study of 241 patients. *J Geriatr Oncol* 2016;7:10-14.
14. Nizamoglu M, Douglas H, McArdle C, Mathew B, Vize C, Matteucci P. Using frozen section margin control technique to manage non-melanomatous skin lesions in high-risk sites. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69:657-62.
15. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-20.
16. Rowe DE, Carroll RJ, Day CLJ. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
17. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database: periocular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 2004;111:617-23.
18. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:253-60.
19. Essers BAB, Dirksen CD, Nieman FHM, et al. Cost-effectiveness of Mohs Micrographic Surgery vs Surgical Excision for Basal Cell Carcinoma of the Face. *Arch Dermatol* 2006;142:187-94.
20. 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 dermatology* 2013;149:1378-85.
21. Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:288-94.

### Originele publicatie:

Hutting KH, Bos PG, Kibbelaar RE, Veeger NJGM, Marck KW, Mouës CM. 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 Oct 26. [Epub ahead of print]

### CORRESPONDENTIEADRES

Drs. K.H. Hutting, arts-assistent Heelkunde  
Afdeling Heelkunde, Ziekenhuis groep Twente,  
Almelo/Hengelo  
Tel: 088-7083735  
E-mail: k.hutting@zgt.nl