



Mohs chirurgie in de aanpak van huidkanker

J. Darcis^{1,2}, G. Biesemans^{1,3}, A. Van Laethem¹

INLEIDING

Zesentachtig jaar nadat Dr. Frederic Edward Mohs in 1936 als Amerikaanse geneeskunde student de eerste patiënt behandelde met zijn 'chemochirurgie', wordt de Mohs techniek nog steeds beschouwd als de beste methode voor het verwijderen van bepaalde huidkankers, vooral in het gelaat. Hiermee wordt een hoger genezingspercentage bereikt in tumoren die door hun infiltratieve groeipatroon veel uitgebreider zijn dan het klinische beeld doet vermoeden. Een Mohs ingreep volgt een gestandaardiseerd stappenproces waarbij de volledige sectierand microscopisch nagekeken wordt. Residueel tumorweefsel kan zo precies gelokaliseerd en weggenomen worden met een nauwe maar zekere marge, zodat gezonde huid gespaard blijft. Bij een conventionele excisie wordt slechts 0,5-1% van de sectierand beoordeeld, waardoor de kans groter is dat een tumoruitloper in de patiënt achterblijft. Een bredere excisiemarge verkleint deze kans, maar betekent ook gezond weefsel dat onnodig verwijderd wordt. [1-3]

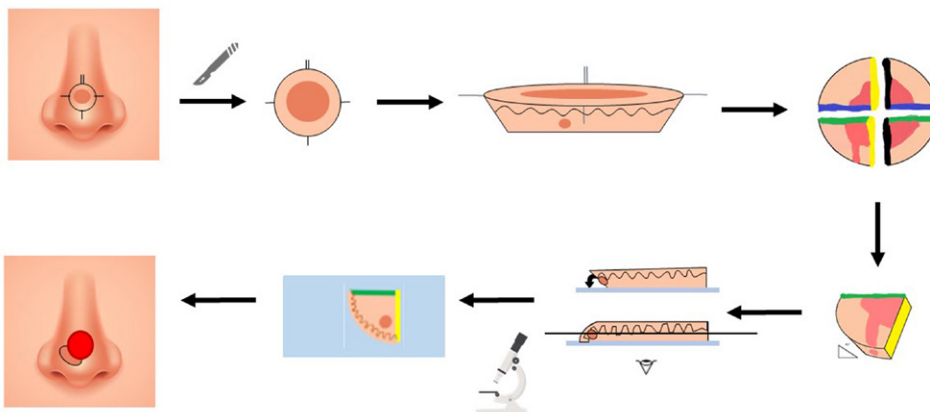
DE TECHNIEK EN ZIJN VARIANTEN

Tijdens de allereerste experimenten injecteerde Dr. Mohs een 20% zinkchloride-oplossing in kankerletsels in de patiënt, waarbij het *in vivo* fixatieproces bewerkstelligde dat het uitzicht van de tumor onder de microscoop hetzelfde bleef. De chemopasta bleef echter gedurende 12 uur ter plaatse, wat pijnlijk was en de excisie verliep over meerdere dagen. In 1953 werd grote vooruitgang geboekt toen deze gefixeerde 'che-

mochirurgie' werd vervangen door vriescoupes. [1-3] Tot op de dag van vandaag wordt deze efficiëntere en snellere methode gebruikt.

De Mohs procedure start met de markering van de tumor op de huid met 2 mm klinisch tumorvrije marge en vervolgens de indeling in kleinere stukjes/kwadranten. De bulk van een exofytische tumor kan na de lokale verdoving gecuretteerd worden.

Voor de incisie wordt het scalpel schuin (45°), gepositioneerd, zodat in het resulterende komvormige weefselfragment het zijdelings en diep snedevlak in eenzelfde vlak kunnen komen. De huidmarkeringen worden overgenomen op de Mohs map, een schematische tekening/foto van de tumorlokalisatie, de stukjes waarin de tumor versneden wordt en de kleurcode van deze weefselstukjes. Volgens deze kleurcode worden de snijranden van de weefselstukjes geïnk, zodat elk stukje uniek georiënteerd is. Deze oriëntatie is onmisbaar om van het microscopiebeeld te kunnen terugkeren naar de wonde van de patiënt. De weefselstukjes worden platgedrukt tot zijdelings en diep snedevlak in eenzelfde vlak liggen en bevroren. Van elk weefselblokje worden 4-6 opeenvolgende horizontale coupes gemaakt vertrekkende van het sectievlak. Elke coupe is gemiddeld 5-7 micrometer dik en de afstand tussen elke coupe bedraagt 100-150 micrometer. Na kleuring met haematoxyline-eosine (H & E) kunnen deze geëvalueerd worden (figuur 1). Vriesartefacten en andere procedurele artefacten maken



Figuur 1. Schematische weergave van de Mohs procedure: markering van de tumoromtrek en de snijpunten van de kwadranten op de omtrek (op 3, 6, 9 en 12u). Het komvormige resectiespecimen wordt in de kwadranten verdeeld en de snedevlakken van de kwadranten gekleurd. Als zijdelings en diep snedevlak in 1 vlak liggen worden de kwadranten bevroren en versneden. De microscopische tumoruitloper thv. het gele snedevlak kan op de overeenkomstige lokalisatie in de patiënt verder weggenomen worden in een volgende Mohs ronde.

¹ Dienst dermatologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg, Leuven
² Dermatology Centre, Brussel
³ Dermatology group, Aalst

vriescoupes vaak minder duidelijk dan gefixeerde coupes. Desbetreffend kan voorkeur gegeven worden aan paraffinecoupes en aanvullende immuunhistochemie. Bijgevolg zal het resultaat pas na 24 uur of langer beschikbaar zijn: deze variant noemt men **de slow Mohs procedure**. [1-3]

Doorgaans zal een tumorvrije marge 400 µm of 4 opeenvolgende negatieve coupes bedragen. In geval van een tumorrest kan deze nauwkeurig gelokaliseerd worden op basis van de kleuringen op de coupe, de overeenkomstige plaats op de Mohs map en de huidmarkeringen. In een volgende ronde wordt een bijkomend resectiestuk afgenomen en op dezelfde manier verwerkt tot een volledig tumorvrije wonde bekomen wordt. Dan kan de reconstructie van het defect plaatsvinden. Meestal zal de Mohs chirurg zelf de Mohs excisie en reconstructie uitvoeren onder lokale anesthesie. [1-3] Indien het chirurgisch defect echter te complex is, is multidisciplinaire samenwerking met een plastische chirurg of andere chirurgische discipline aangewezen. [4] Naast de klassieke Mohs zijn er een aantal technieken ontworpen en beschreven door anderen, die uitgaan van hetzelfde basisconcept: driedimensionaal histologisch nazicht van de tumormarges.

Veelgebruikte varianten zijn de **Tübinger Torte en perimeter (donut) techniek** waarbij via een loodrechte incisie een ringvormige strip van 2-3 mm afgenomen wordt rondom de tumor. Vervolgens wordt ook het diepe snedevlak afgenomen. De strip wordt op de perifere zijkant gelegd en de bodem kan apart bekeken worden ('Tübinger Torte'). Wanneer het centrale gedeelte in de patiënt gelaten wordt, zullen op dat moment enkel de zijdelingse snedevlakken bekeken worden en kan het defect van de strip tijdelijk primair gesloten worden (donut). Dit maakt het voor de patiënt comfortabeler terwijl de tijd kan genomen worden voor paraffinecoupes en bijkomende kleuringen (bijvoorbeeld bij een lentigo maligna).

Bij de **Muffin techniek** wordt ook gebruik gemaakt van een fijne laterale strip, maar wordt tevens de bodem weggenomen. Door een incisie op 6u en 12u in de strip, kan men deze samen met de bodem in hetzelfde vlak leggen. Zo kan de ganse tumor (tot een grootte van 2 cm) bekeken worden op 1 enkel draagglasje. [5]

Tenslotte wordt niet alleen de snijtechniek aangepast aan specifieke situaties, maar zoekt men ook naar tijdsbesparende margebepaling. Hierbij is ex-vivo fluorescentie confocale microscopie een interessante ontwikkeling. Het verse resectieweefsel kan 'real-time' bekeken worden en de verwerkingstijd (opdelen-kleuren-platdrukken-invriezen-versnijden-H&E kleuring...) wordt significant ingekort. Bovendien kunnen vriesartefacten en verlies van weefsel bij het versnijden vermeden worden. Zolang de kwaliteit van deze beelden echter onvoldoende is voor precieze identificatie van individuele tumor nestjes, blijft de procedure met H&E gekleurd, versgevroren weefsel de gouden standaard. [6]

INDICATIES

Er is een enorme toename van het aantal huidmaligniteiten (BCC, SCC, melanomen). Voor België werd de prevalentie van huidkanker in 2014 geschat op 137.117 gevallen en verwacht

men dat dit cijfer tegen 2034 verdrievoudigt. [7] Het spreekt voor zich dat slechts een beperkt percentage behandeld kan worden via een tijdrovende Mohs procedure.

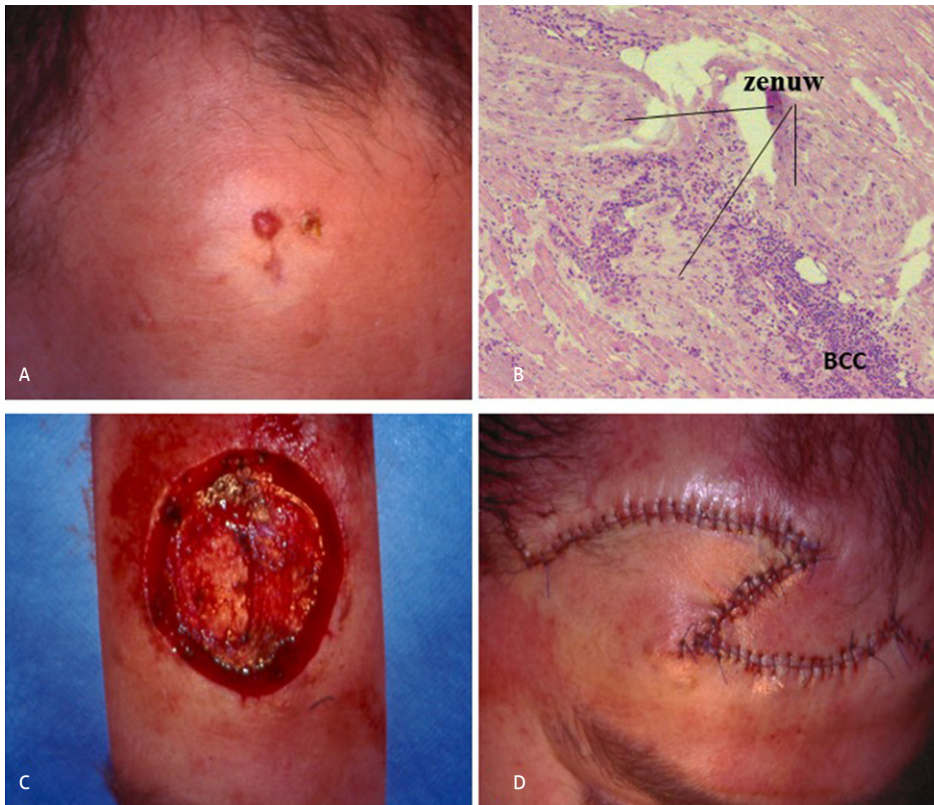
Voor een systematische selectie werden in 2012 de 'Appropriate Use Criteria' voor Mohs chirurgie voorgesteld, om 'over'gebruik van de Mohs techniek te vermijden, echter zonder duidelijke aanbevelingen te doen wanneer Mohs chirurgie te verkiezen uit verschillende opties. De finale beslissing blijft dan ook bij de behandelende arts, rekening houdende met de individuele patiënt en tumorfactoren (tabel 1). [2,3]

Het BCC vormt de meest frequente indicatie voor Mohs chirurgie, gevolgd door het SCC. Ook voor gevallen van maligne pigmenttumoren en zeldzame huidtumoren kan deze techniek toegepast worden.

Het BCC kent een lage mortaliteit, de belangrijkste kwesties zijn lokale destructie en recidief. Een studie door van Loo et al. toonde voor de primaire hoog risico BCC een recidiefpercentage van 12,2% na standaard excisie en 4,4% na Mohs excisie over een cumulatieve periode van 10 jaar. Voor een recidiverend BCC betrof dit percentage respectievelijk 13,5% en 3,9%. Hoog risico gedrag werd omschreven als diameter > 2 cm, lokalisatie in de H-zone van het gelaat, een agressief histologisch subtype en een recidiverende tumor. [8] Ook de 'Rotterdam' criteria omschrijven deze hoog risico kenmerken (tabel 1) als de predictieve factoren waarop men een adequate indicatie van Mohs kan baseren (figuur 2). [9]

Het SCC kan zeldzaam metastaseren. Slechte differentiatie, invasie voorbij de subcutis en immuunsuppressie bleken positief geassocieerd met lokaal recidief, kliermetastasen en overlijden. Mohs chirurgie vormt een waardevolle behandeloptie bij SCC met deze hoog risico kenmerken. [10] In een andere retrospectieve studie stelde men vast dat bij hoog risico SCC de recidiefgraad na Mohs chirurgie (3%) beduidend lager was dan na standaard excisie (8%). [11] Samengenomen betreffen deze hoog risico factoren: lokalisatie in de H-zone gelaat, tumorgrootte > 2 cm, agressieve histologie, perineurale invasie, invasiediepte > 6mm, recidiverende tumoren en immuunsuppressie (tabel 1). SCC vertonen meer (5%) lokale en perineurale metastasen, waardoor 'skip area's' gecreëerd worden die een vals-negatieve coupe geven wanneer de Mohs marge zich net in die area bevindt. [12] Bovendien zijn de precancereuze stadia moeilijk van elkaar te onderscheiden op vriescoupes, wat de interpretatie bemoeilijkt. [13] De slow Mohs procedure kan hier de oplossing bieden.

Het **maligne melanoom** staat in de lijst met indicaties voor de Mohs procedure, net zoals het melanoma in situ en lentigo maligna (melanoom) in de hoofd-halsregio. Vriescoupes zijn echter ongeschikt om de maligne pigmentcellen adequaat te detecteren, waardoor men aangewezen is op slow Mohs met paraffinecoupes. Dan nog moeten er (pigment) specifieke kleuringen uitgevoerd worden om de evaluatie te vervolledigen. Mohs chirurgie wordt hier dan ook selectief ingezet, in de praktijk vooral bij het lentigo maligna in het gelaat en het acrolentigineus maligne melanoom. [14]



Figuur 2. a. BCC frontotemporaal (H-zone) waarvoor Mohs excisie: scherp begrensde glanzende papel, doch het witglanzend gebied (>2 cm) rondom doet subklinische spreiding vermoeden. b. histologie van de eerste Mohs ronde toont restant BCC, perineurale invasie. c. Finaal defect van terechte Mohs indicatie waarvoor 2 rondes. d. Het aanzienlijk defect wordt door de Mohs chirurg zelf gesloten met OZ-rotatieplastie.

Het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is een zeldzame weke delen tumor die zelden metastaseert (<5%). Subklinische spreiding via intra- en subcutane uitlopers is wel een frequent probleem, wat het risico vergroot (16,7%) op onvolledige resectie en lokaal recidief, zelfs bij brede excisiemarges van 3 cm. Mohs chirurgie kan dit recidief risico (0-8,3%) aanzienlijk reduceren en wordt vooral voorzien bij tumoren in het hoofd-halsgebied. Omdat de tumoruitlopers op vriescoupe niet altijd duidelijk herkenbaar zijn, wordt ook hier gebruik gemaakt van de slow Mohs procedure met aanvullende immunohistochemie. [15]

Het atypisch fibroxanthoom (AFX) behoort tot de zeldzame huidtumoren en betreft een spoelceltumor met intermediair maligne gedrag die voornamelijk voorkomt op chronisch actinisch beschadigde huid. De meeste patiënten hebben een voorgeschiedenis van andere huidtumoren (BCC/SCC). Met een gerapporteerd recidief risico lager dan 3% kan Mohs chirurgie hier opnieuw de optimale behandeloptie bieden. [16]

De extramammaire ziekte van Paget (EMPD) is een zeldzaam intra-epitheliaal adenocarcinoom en presenteert zich vaak in de genitale regio bij oudere patiënten. Er blijft controversie omtrent het aandeel van Mohs chirurgie in de aanpak van EMPD, gezien er weinig vergelijkende studies zijn. Algemeen worden er hoge recidief cijfers gemeld na wijde lokale excisie (31-65%) en kan Mohs chirurgie toegepast worden voor deze recidiverende gevallen. [17]

Het microcystisch adnexieel carcinoom (MAC) is een zeldzame laaggradig maligne adnextumor, maar met een zeer

agressief destructief lokaal gedrag, die zich vooral centraal in het gelaat presenteert. Standaard brede excisie geeft een recidief ratio van 47%, na Mohs varieert dit tussen 0% en 22%. Zelfs na Mohs zal het recidief risico aanzienlijk zijn, wanneer het MAC discontinue groei vertoont en de marge net in gezond gebied tussen tumorfoci in ligt. [18]

CONTRA-INDICATIES EN BEPERKINGEN

Ondanks de vele voordelen, kent de Mohs techniek ook beperkingen en contra-indicaties.

De procedure is arbeidsintensief en vereist niet alleen een goed opgeleide Mohs chirurg maar ook een bekwame technicus: wanneer de vriescoupes onvoldoende interpreteerbaar zijn, zullen er paraffinecoupes gemaakt moeten worden en eventueel immunohistochemische kleuringen, waardoor het proces vertraagt. Vals-positieve resultaten treden op bij ongewenste inoculatie van tumorcellen door de manipulatie van het weefsel. Vals-negatieve resultaten kunnen gezien worden wanneer een stuk weefsel ontbreekt door afbreken van weefselfragmenten tijdens de verwerking. Moeilijk-bereikbare tumoren (bijvoorbeeld in de gehoorgang), tumoren waar geen marge voor vriescoupe mogelijk is (zoals botinvasie) en multifocale tumoren met skip area's (bijv. SCC, MAC) beperken de uitvoerbaarheid. Een Mohs procedure is tijdrovend, de patiënt moet dan ook bereid en in staat zijn om te wachten tussen de verschillende rondes. Bovendien is hierdoor algemene anesthesie geen optie. Voor immobiele patiënten of patiënten in een slechte algemene of mentale toestand is deze techniek niet geïndiceerd. [1,3]

Tenslotte is er nog de mogelijke economische bedreiging voor de Mohs techniek, wanneer de vergoeding ontoereikend is

Tabel 1. Factoren waarop de behandelend arts de individuele selectie voor een Mohs procedure kan baseren

BCC Mohs	SCC Mohs/slow Mohs	Pigmenttumoren slow Mohs	Zeldzame cutane tumoren Mohs/slow Mohs
Diameter > 2 cm	Diameter > 2 cm	geen factoren gedefinieerd	geen factoren gedefinieerd
histologisch agressief subtype - morfeiform, micronodulair, gemengd - perineurale invasie	histologisch agressief subtype - slecht gedifferentieerd - perineurale invasie - invasiediepte > 6mm	overweeg bij - lentigo maligna, gelaat, perimeter (donut)/slow Mohs - lentigo maligne melanoom: gelaat	overweeg bij - DFSP: gelaat, recidief, tumoruitlopers op MRI - AFX: recidief, perimeter(donut) / slow Mohs bij multifocaal
H-zone gelaat - vaag begrensd	H-zone gelaat	- acrolentigineus melanoom	- EMPD: recidief - MAC ...
Recidief binnen 5mm van het excisie litteken	Recidief binnen 5mm van het excisie litteken		
	immuun suppressie transplant patiënt		

om alle aspecten (multipole vriescoupes, patholoog) te dekken, aangezien Mohs excisie duurder is dan standaardexcisie. Het gegeven dat er meer recidieven zijn na standaardexcisie, waardoor extra (chirurgische) maatregelen nodig zijn, dient mee in overweging genomen te worden bij een efficiënte kosten-batenanalyse die kan bijdragen aan de selectie voor een Mohs ingreep, doch deze gegevens ontbreken tot hiertoe. [19]

BESLUIT

Mohs chirurgie van lokaal agressieve huidtumoren biedt een waardevolle behandeloptie met de grootste zekerheid van

genezing en tegelijk sparen van gezonde huid. Om de Mohs techniek optimaal te kunnen inzetten, worden voor de verschillende indicaties determinanten gezocht die subklinische spreiding kunnen voorspellen. Voor BCC 's en SCC 's zijn deze hoog risico kenmerken reeds beter gedefinieerd dan voor de zeldzame huidtumoren. Bovendien dient men rekening te houden met zowel technische factoren als patiënt- en tumor-gebonden beperkingen.

SAMENVATTING

Mohs micrografische chirurgie is een zeer waardevolle chirurgische techniek voor maligne huidtumoren met een eerder onvoorspelbaar, discontinu of invasief groeipatroon op cosmetisch en/of functioneel belangrijke locaties zoals het gelaat. Met de Mohs techniek kan een hoger genezingspercentage bekomen worden en tegelijkertijd gezond weefsel gespaard blijven. Om deze toepassing optimaal te kunnen inzetten, dienen zowel de tumor karakteristieken als patiëntgebonden factoren in acht genomen te worden door de behandelend arts. De techniek kent zijn meest uitgebreide toepassing bij de niet-gepigmenteerde huidtumoren, het basocellulair (BCC) en spinocellulair (SCC) carcinoom, waar een duidelijk voordeel

werd aangetoond ten opzichte van de standaard excisie. Gezien de aantallen van deze cutane tumoren nog zullen blijven stijgen, zal het belang van strikte selectiecriteria om de Mohs micrografische chirurgische techniek optimaal te laten renderen nog in gewicht toenemen.

TREFWOORDEN

Mohs micrografische chirurgie – Mohs weefsel sparend - marge controle - huidkanker

KEYWORDS

Mohs micrographic surgery - Mohs-tissue sparing - margin control - skin cancer

LITERATUUR

- Smets K, Biesemans G, Van Laethem A. Mohs micrografische chirurgie. *Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2019;75(3):177-184.
- Mansouri B, Bicknell LM, Hill D, et al. Mohs micrographic surgery for the management of cutaneous malignancies. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(3):291-301.
- Wong E, Axibal E, Brown M. Mohs micrographic surgery. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019 Feb;27(1):15-34.
- Aristokleous I, Schultz I, Vassilaki I, et al. Mohs micrographic surgery revisited: A multidisciplinary, collaborative approach for the treatment of aggressive and recurrent basal cell carcinoma on the head and neck. *Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022; 25:S1748-6815.
- Moehrl M, Breuninger H, Röcken M. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? *J Eur Acad Dermatol*

Venereol. 2007;21(5):591-5.

6. Longo C, Pampena R, Bombonato C, et al. Diagnostic accuracy of ex vivo fluorescence confocal microscopy in Mohs surgery of basal cell carcinomas: A prospective study on 753 margins. *Br J Dermatol.* 2019;180, 1473-1480.
7. Pil L, Hoorens I, Vossaert K, et al. Burden of skin cancer in Belgium and cost-effectiveness of primary prevention by reducing ultraviolet exposure. *Prev Med.* 2016;93:177-182.
8. 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 Nov;50(17):3011-20.
9. Flohil SC, van Dorst AM, Nijsten T, et al. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinomas: appropriateness of 'Rotterdam' criteria and predictive factors for three or more stages. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(10):1228-35.
10. Marrazzo G, Zitelli JA, Brodland DJ. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(3):633-638.
11. van Lee CB, Roorda BM, Wakkee M, et al. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;181(2):338-343.
12. Chambers KJ, Kraft S, Emerick K. Evaluation of frozen section margins in high-risk cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope.* 2015;125(3):636-9.
13. Onajin O, Wetter DA, Roenigk RK, et al. Frozen section diagnosis for non-melanoma skin cancers: correlation with permanent section diagnosis. *J Cutan Pathol.* 2015;42(7):459-64.
14. Beaulieu D, Fathi R, Srivastava D, et al. Current perspectives on Mohs micrographic surgery for melanoma. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;20;11:309-320.
15. Mullen JT. Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision versus Mohs micrographic surgery. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(4):827-39.
16. Flohil SC, van Lee CB, Beisenherz J, et al. Mohs micrographic surgery of rare cutaneous tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(8):1285-1288.
17. Diamantis SA, Marks VJ. Mohs micrographic surgery in the treatment of microcystic adnexal carcinoma. *Dermatol Clin.* 2011;29(2):185-90.
18. Simonds RM, Segal RJ, Sharma A. Extramammary Paget's disease: a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2019 Aug;58(8):871-879.
19. Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, et al. Cost-effectiveness of Mohs micrographic surgery vs surgical excision for basal cell carcinoma of the face. *Arch Dermatol.* 2006;142(2):187-94.

CORRESPONDENTIEADRES

An Van Laethem

E-mail: an.vanlaethem@uzleuven.be