

<http://hdl.handle.net/1765/118971>



Summary / Samenvatting

SUMMARY

Chapter 1 contains a general introduction to this thesis. For basal cell carcinoma (BCC), cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) and rare skin tumours general information is given regarding their epidemiology, clinical presentation and histological features. Furthermore, the procedures of a standard excision (SE) and Mohs micrographic surgery (MMS) are described. In this thesis, different aspects of the quality of SE and MMS are analysed and compared. The results presented in this thesis should help patients and clinicians to position MMS better in their skin cancer treatment strategies.

PART I BASAL CELL CARCINOMA

Chapter 2 concerns a study of the quality of BCC-care. Its goal was to investigate whether the quality of BCC care would be preserved when BCC care would be shifted from secondary to primary care. Therefore, differences were determined for the rate of completely excised primary BCC by general practitioners (GPs), compared to dermatologists and plastic surgeons in the Southwest area of the Netherlands between 2008 and 2014. In 2,986 pathology records, it was quantified that BCCs were completely excised by GPs in 70%, which was lower than the 93% by dermatologists and 83% by plastic surgeons ($p < 0.001$). This study shows that there is a strong need for an integrated care pathway including adequate training for GPs, before a shift of BCC care from secondary to primary care would be justifiable.

Chapter 3 and chapter 4 studies of the quality of histological diagnosis of MMS slides are presented. In **chapter 3** the reliability of the interpretation of MMS slides is assessed. The success of MMS largely depends on correct interpretation of slides. Therefore, the interpersonal and intrapersonal level of agreement was determined of the histological diagnosis from 50 randomly selected MMS slides. To determine a minimum level of agreement, difficult-to-diagnose slides were oversampled (21% versus 6% in daily practice). Agreement on BCC presence was substantial between six raters (three MMS surgeons and three pathologists) versus an expert panel ($K = 0.66$, 95% CI 0.58-0.73), as well as between each rater at T1 versus T2 two months later ($K = 0.68$, 95% CI 0.59-0.76). This study shows that the reliability of MMS slides is at least substantial. Especially for difficult to diagnose slides, it is recommended to consult a colleague intra-operatively to prevent misinterpretation and long-term BCC recurrence.

In **chapter 4** it the quality of MMS was assessed-after an additional review of MMS slides. It was determined how often pathologists detected incompletely excised BCC on MMS

slides by the additional review of 1,653 MMS procedures. The additional review was performed within one week after the MMS procedure in a university hospital between 2007 and 2011. Incompletely excised BCCs were detected in 2% (31/1,653) MMS procedures. This study shows that the use of an additional review of MMS slides increases accurate interpretation, which on the long term prevents skin cancer recurrences.

PART II SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Chapter 5 focuses on the quality of MMS compared to SE for cSCC of the head and neck. Therefore, recurrence rates of cSCC of the head and neck for MMS and SE were compared at a secondary and tertiary care hospital in the Netherlands between 2003 and 2012. To detect all recurrences, patients were linked to the Dutch pathology registry (PALGA). In 579 patients with 672 cSCC, the risk of recurrence was 8% (22/292) after SE during a median follow-up of 5.7 years (IQR 3.5-7.8), which was higher than the 3% (12/380) after MMS during a median follow-up of 4.9 years (IQR 2.3-6.0, $p = 0.013$). Although cSCC treated with MMS were more often > 2 cm (33%) in diameter than cSCC treated with SE (6%), defects after MMS were more often ≤ 2 cm (60%) than after SE (32%). Therefore, to prevent cSCC recurrences in the head and neck and to preserve functional and cosmetic outcome, MMS is favourable to SE for cSCC in the head and neck.

Chapter 6 concerns a study of the quality of SE of cSCC. The rate of incomplete cSCC excisions was determined prospectively in six dermatology centres between 2015 and 2017, and additionally, a systematic review of the literature took place. In 592 patients with 679 cSCC a low risk (4%) of incomplete excision was found in a cohort that was dominated by low risk cSCCs while all incompletely excised cSCC were high risk cSCC. The drawback of SE concerns the depth of excision, i.e. incompletely excised cSCCs involved the deep margin in 92%. Although conclusions of the efficacy of SE must be made carefully as the systematic review showed a wide range of rate of incompletely excised cSCC, i.e. pooled average 12% (95% CI 10-16, range 0-39%).

PART III RARE SKIN TUMOURS

Chapter 7 presents a study of the quality of MMS for rare skin tumours. The recurrence rate of rare cutaneous tumours after MMS was determined at a University centre between 2008 and 2012. To detect all recurrences, patients were linked to the Dutch pathology registry (PALGA). In 80 patients with 80 tumours, two atypical fibroxanthomas (AFX) recurred (3%) during a mean follow-up time of 3.7 years (standard deviation 1.4 years).

The other tumours did not recur, i.e. dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) (n = 27), AFX (20), Merkel cell carcinoma (n = 8), microcystic adnexal carcinoma (n = 9), sebaceous carcinoma (n = 6), extramammary Paget's disease (n = 2), and other (n = 6). The two AFX recurrences were classified as undifferentiated pleomorphic sarcoma, which must in retrospect already have been the initial diagnosis. Pleomorphic sarcoma has a very aggressive behaviour and a poor prognosis, wherefore MMS is a less appropriate treatment. Given the low recurrence rate of 3%, this study supports that MMS is an appropriate treatment for most rare cutaneous tumours.

Chapter 8 describes a study of the quality of SE for DFSP. The rates of DFSP re-excisions and recurrences were determined in a sample obtained from the Netherlands Cancer Registry (NCR) between 1989-2016. To detect all recurrences and re-excisions, all patients diagnosed with a DFSP between 1989-2013 were linked to the Dutch pathology registry (PALGA). Strikingly, half of all primary DFSP excisions were incomplete (847/1,644) and 29% (192/622) of all re-excisions were incomplete. The cumulative incidence of at least one DFSP recurrence was 7% (95% CI 6%-8%) during a median follow-up of 11 years (IQR 6-17). After MMS (n = 34), there were no recurrences during a median follow-up of four years (IQR 3-6). This study supports the European guideline, which recommends treating DFSP with MMS to increase the quality of care.

The studies presented in this thesis support that MMS is an excellent treatment choice for skin cancer. **Chapter 9**, discusses the present level of evidence of MMS for BCC, cSCC and rare skin tumours. Furthermore, recommendations are made to improve the quality of MMS and skin cancer care in the Netherlands.

SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding op dit proefschrift. Verschillende typen huidkanker worden beschreven, te weten basaalcelcarcinomen (BCC), plaveiselcelcarcinomen (PCC) en zeldzame tumoren. Daarna worden twee chirurgische behandelmethoden toegelicht, te weten standaard excisie (SE) en Mohs micrografische chirurgie (MMC). In dit proefschrift worden verschillende aspecten van de kwaliteit van SE en MMC geanalyseerd en met elkaar vergeleken. De resultaten zullen patiënten en medici helpen om de MMC beter onderbouwd te kunnen positioneren in hun de behandelstrategieën voor huidkanker.

DEEL I BASAALCEL CARCINOMEN

Hoofdstuk 2 beschrijft een onderzoek naar de kwaliteit van BCC-zorg, met de vraag of deze gewaarborgd blijft als de BCC-zorg wordt verlegd van de specialist naar de huisarts. Om daar een uitspraak over te kunnen doen, werd het percentage van radicaal geëxideerde primaire BCC berekend van huisartsen, dermatologen en plastisch chirurgen in Zuidwest Nederland tussen 2008 en 2014. Uit 2.986 pathologieverslagen kwam naar voren dat excisies door huisartsen in 70% radicaal waren, terwijl dit voor dermatologen 93% was en voor plastisch chirurgen 83% ($p < 0.001$). Dit onderzoek toont aan dat een integraal zorgplan en specifieke training voor huisartsen noodzakelijk zijn, alvorens een verschuiving van BCC zorg van de specialist naar de huisarts verantwoord is.

Hoofdstuk 3 en 4 gaan over de kwaliteit van de histologische diagnose van MMC coupes. In **hoofdstuk 3** staat de betrouwbaarheid van de beoordeling van coupes centraal. Het succes van de MMC hangt immers grotendeels af van de juiste interpretatie van de coupes. Om inzicht te krijgen in de mate van interpersoonlijke en intrapersoonlijke overeenstemming over de histologische diagnose is gekeken naar 50 willekeurig geselecteerde MMC coupes. Daarbij lag het aantal moeilijke coupes hoger lag dan in de dagelijkse praktijk (21% versus 6% in de dagelijks praktijk), om zo een minimaal niveau van overeenstemming vast te stellen. De overeenstemming over de aanwezigheid van BCC was substantieel, zowel interpersoonlijk tussen zes beoordelaars (drie MMC dermatologen en drie pathologen) en een referentie diagnose (vastgesteld na consensus door één MMC dermatoloog en één patholoog met beide > 15 jaar ervaring) ($K = 0.66$, 95% CI 0.58-0.73), alsmede intrapersoonlijk voor elke beoordelaar op T1 versus T2 twee maanden later ($K = 0.68$, 95% CI 0.59-0.76). Dit onderzoek toont aan dat de betrouwbaarheid van de beoordeling van MMC coupes ten minste substantieel is. Met name voor moeilijk te

beoordelen coupes is het verstandig om een collega intra-operatief om hulp te vragen ter preventie van misinterpretatie en uiteindelijk een recidief BCC.

In **hoofdstuk 4** werd onderzocht of een additionele beoordeling van coupes de kwaliteit van MMC verhoogt. Berekend werd hoe vaak een patholoog door de additionele beoordeling van 1.653 MMC procedures een irradicaal geëxcideerde BCC ontdekte. De additionele beoordeling vond plaats binnen één week na de MMC in een Universitair ziekenhuis tussen 2007 en 2011. De patholoog constateerde dat een BCC irradicaal was geëxcideerd met MMC in 2% (31/1.653) van de MMC procedures. Dit onderzoek toont aan dat een additionele beoordeling van coupes de kwaliteit van de MMC optimaliseert doordat irradicaal geëxcideerde BCC worden opgespoord wat uiteindelijk een recidief BCC voorkomt.

DEEL II PLAVEISELCEL CARCINOMEN

In **hoofdstuk 5** ligt de focus op de kwaliteit van MMC in vergelijking met SE voor PCC in de hoofd-hals-regio. Het risico op een PCC recidief werd onderzocht na MMC versus SE in een secundair en tertiair ziekenhuis in Nederland tussen 2003 en 2012. Om geen enkel recidief te missen, werden alle patiënten gekoppeld aan de Nederlandse pathologie database (PALGA). Het risico op een recidief bleek 8% (22/292) voor SE tijdens een mediane follow-up van 5.7 jaar (IQR 3.5-7.8). Dit was hoger dan de 3% (12/380) voor MMC tijdens een mediane controle van 4.9 jaar (IQR 2.3-6.0, $p = 0.013$). De einddefecten na MMC waren vaker ≤ 2 cm (60%) dan na SE (32%), terwijl de PCC die werden behandeld met MMC vaker > 2 cm in diameter waren (33%) dan de PCC die werden behandeld met SE (6%). De resultaten suggereren dat MMC superieur is ten opzichte van SE voor PCC in de hoofd-hals-regio.

In **hoofdstuk 6** wordt de kwaliteit van PCC excisie onder de loep genomen. Het percentage irradicale PCC excisies werd berekend in een prospectieve studie in 6 dermatologische centra tussen 2015 en 2017, aangevuld met een systematische literatuurstudie. Bij de in totaal 592 geïnccludeerde patiënten met 679 PCC, werd 4% irradicaal geëxcideerd. De studiepopulatie bestond voornamelijk uit laag risico PCC, terwijl alle incompleet geëxcideerde PCC hoog risico tumoren waren. De incomplete excisies waren in 92% in de bodem irradicaal. In de systematische literatuurstudie werden 36 observationele studies geïnccludeerd, goed voor 11.235 PCC. De samengevoegde gemiddelde schatting van het percentage irradicale PCC excisies was 12% (95% CI 10-16, $I^2=92\%$, variatie 0-36%). Omdat de percentages van irradicale PCC excisies zo uiteen lopen, is voorzichtigheid geboden in het maken van conclusies over de doeltreffendheid van excisies voor PCC.

DEEL III ZELDZAME TUMOREN

In **hoofdstuk 7** wordt de kwaliteit van MMC voor zeldzame huidkankers onderzocht. Het percentage recidieven werd berekend van zeldzame huidkankers na MMC in een Universitair ziekenhuis tussen 2008 en 2012. Om geen enkel recidief te missen, werden alle patiënten gekoppeld aan de Nederlandse pathologie database (PALGA). Van alle 80 patiënten die werden behandeld voor een zeldzame huidkanker recideerden er slechts 3%, dit waren twee atypische fibroxanthomen (AFX). De overige tumoren recideerden niet: DFSP (n = 27), AFX (n = 22), Merkel cel carcinoom (n = 8), microcysteus adnex carcinoom (n = 9), talgklier carcinoom (n = 6), extramammaire ziekte van Paget (n = 2), en overige (n = 6). Deze twee AFX recidieven bleken ongedifferentieerde pleomorfe sarcomen te zijn, wat in retrospectie al zo geweest zal zijn ten tijde van de MMC. Gezien het lage recidief percentage van 3% ondersteunt deze studie dat MMC een geschikte behandeling is voor de meeste zeldzame huidkankers.

In **hoofdstuk 8** wordt de kwaliteit van DFSP excisie onderzocht. Het percentage van DFSP re-excisies en recidieven werd bepaald op basis van data van de Nederlands Kanker Registratie (NCR) tussen 1989 en 2016. Om geen enkele re-excisie en recidief te missen, werden alle patiënten die werden gediagnosticeerd met een DFSP tussen 1989 en 2013 gekoppeld aan de Nederlandse pathologie database (PALGA). Zorgelijk genoeg bleek de helft van alle primaire DFSP excisies irradicaal te zijn (847/1,644) en nog eens 29% (192/622) re-excisies was wederom irradicaal. De cumulatieve incidentie van tenminste één DFSP recidief was 7% (95% CI 6%-8%) tijdens een mediane follow-up van 11 jaar (IQR 6-17). Er waren *geen* recidieven na de 34 MMC operaties tijdens een mediane follow-up van vier jaar (IQR 3-6). Deze studie ondersteunt het advies van de Europese DFSP richtlijn om patiënten met een DFSP bij voorkeur te behandelen met MMC.

De onderzoeksresultaten uit dit proefschrift ondersteunen het gebruik van MMC voor BCC, PCC en zeldzame huidkankers. In **hoofdstuk 9** wordt het huidige niveau van wetenschappelijk bewijs besproken van MMC voor BCC, PCC en zeldzame tumoren. Verder wordt besproken hoe de kwaliteit van MMC gewaarborgd en verbeterd kan worden.