

Basalcellekarcinom

Martin Glud, Silje Haukali Omland & Robert Gniadecki



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Dermato-Venerologisk
Afdeling,
Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2016;178:V07150603

Basalcellekarcinom (BCC) er den hyppigste form for hudkræft i Danmark med omkring 12.000 tilfælde årligt, hvilket er en fordobling over de seneste ti år [1]. Livstidsrisikoen for at få BCC er 30% [2], og 20% af samtlige BCC'er opstår hos personer under 50 år [3]. Flere studier har vist en årlig stigning i incidensen af BCC på 5-10%, og denne stigning vil formentlig fortsætte i de næste 30 år [4, 5].

BCC er en invasiv tumor, der destruerer vævet lokalt, men kun sjældent metastaserer. Derimod er der en ikke ubetydelig risiko for recidiv af tumoren efter endt behandling. Recidivrisikoen er afhængig af tumorstørrelse, tumortype, tumorlokalisering, behandlingsvalg og behandlerens kompetencer.

PATOGENESE

Tumoren udvikles fra keratinocytter i epidermis og i hårfollikler. BCC vokser langsomt over måneder til år og infiltrerer dermis tredimensionalt med en irregulær vækst af fingerlignende udløbere fra primærtumormassen [6]. Lyseksposering (ultraviolet bestråling) er den vigtigste kendte ætiologiske faktor. Udsættelse for røntgenbestråling og langvarig immunsupprimerende behandling har også betydning.

Aktivering af *sonic hedgehog* (SHH)-signaleringsvejen bestående af membranproteinerne *patched* og *smoothened* er central i patogenesen af BCC [7]. I normale keratinocytter er SHH-signalering inaktiv, idet *patched* binder til og hæmmer proteinet *smoothened*.

FAKTABOKS

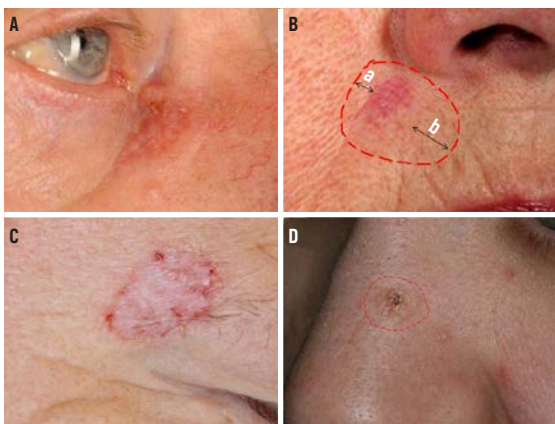
- ▶ Basalcellekarcinom (BCC) er den hyppigste form for hudkræft og rammer primært den hvide del af befolkningen. Incidensen er stigende (5-10% årligt), og denne stigning forventes at fortsætte i de næste 30 år.
- ▶ BCC er altovervejende en invasiv tumor, der destruerer vævet lokalt, men kun sjældent metastaserer.
- ▶ Prognostisk stratificering i høj- eller lavrisikotumorer skal bruges med henblik på valg af optimal behandling.
- ▶ Højrisikotumorer skal behandles kirurgisk (konventionel excision eller Mohs' kirurgi) eller med røntgen.

Mutationer i *patched* (og i nogle tilfælde i *smoothened*) afbryder denne interaktion og aktiverer en signaleringskaskade, som fører til uhæmmet vækst af epidermale celler.

KLINIK

BCC kan forekomme over hele kroppen, men 80% er lokaliseret til hoved-hals-regionen. Det kliniske billede af BCC varierer, men ofte er der tale om et langsomt udviklet sår, der ikke vil hele. Til en vis grad afspejler det kliniske billede de histologiske subtyper. Blandt disse er det nodulære BCC, som udgør 50-70%, det hyppigste. Det kendetegnes ved en perlemorsagtig nodulær læsion med teleangiektasier og central sårdannelse. Den superficielle form, som udgør ca. 15% af

FIGUR 1



Kliniske typer af basalcellekarcinom (BCC). A. BCC i mediale canthus. Tumor er asymmetrisk og ikke velafgrænset i hele cirkumferensen, hvilket tyder på en højrisikotumor. Mikroskopisk har bekræftet blandet nodulær og infiltrativ histologi. B. Dårlig afgrænset BCC på overlæben. Tumor fjernet med *Mohs micrographic surgery* (MMS), som har afsløret betydelig asymmetrisk subklinisk spredning fra 3 mm (a) til 10 mm (b) (tumorgrænsen indtegnet med rød stiplede linje). C. Morfeaformt BCC. Bemærk arvævliggende udseende. D. Nodulært, velafgrænset BCC på næsen hos en yngre kvinde. Radikalt fjernet med MMS i 2 mm afstand (rød stiplede linje).

samtlig BCC'er, ses som en veldefineret, erytematøs, let skællende forandring og findes oftest på truncus. De resterende 5-20% består af en række tumorer med et mere aggressivt vækstmønster: de morfeaforme, infiltrative eller mikronodulære tumorer. Det morfeaforme BCC er klinisk karakteristisk og ses som en arvævslygnende forandring [8] (Figur 1). I > 50% af tilfældene er den horisontale vækst asymmetrisk, hvor BCC infiltrerer huden under epidemis uden synlige forandringer på hudoverfladen (Tabel 1).

PROGNOSTISK STRATIFICERING

Klinisk BCC bekræftes altid histologisk, typisk ved en stansebiopsi. Tumorer på truncus og ekstremiteterne kan cureres, hvilket er både diagnostisk og terapeutisk. BCC inddeles i høj- og lavrisikotumorer. Højrisiko-BCC findes i ansigtet og opfylder ét eller flere af følgende kriterier: 1) lokalisation i H-zonen (Figur 2), 2) diameter > 2 cm, 3) højrisikohistologi, 4) dårligt afgrænset tumor og 5) recidiv (Tabel 1). Denne inddeling giver en prognostisk stratificering af den rigtige behandling og bygger på vurderingen af en række faktorer, som korrelerer med en subklinisk asymmetrisk vækst af tumoren og dermed med risiko for recidiv [6]. I Tabel 1 ses en foreslået margin ved konventionel kirurgi af BCC ud fra vurdering af, om der er tale om høj eller lavrisiko-BCC og tumorens størrelse [9]. Risikoen for den subkliniske invasion i dermis er størst for tumorer, der er lokaliseret centralt i ansigtet (ansigtets H-zone og for tumorer, som har en infiltrativ, mikronodulær eller morfeaform histologi [10]. Den histologiske subtype er dog ofte vanskelig at afgøre ud fra en stansebiopsi, da en sådan kun omfatter et udsnit af tumoren, og ved efterfølgende excision findes der i 30-40% af tilfældene en anden subtype, ofte med et mere aggressivt vækstmønster. Ved disse miksede BCC-typer er der øget risiko for underbehandling [11]. I praksis skal alle BCC'er, som ikke er skarpt afgrænsede, betragtes som potentielt mere aggressive end de veldefinerede tumorer, uanset histologivar (Figur 1). Recidiverende

TABEL 1

Risikostratificering af basalscellekarcinom og estimeret tumorfri margin.

Risikofaktor ^a	Estimeret tumorfri margin ^b , mm	
	lavrisikohistologi ^c	højrisikohistologi ^d
Tumor < 1 cm (T1)	4	6,5
Tumor 1-2 cm (T1)	5	8,5
Tumor > 2 cm (T2)	11	13
H-zone i ansigtet	6	11
Recidiv	7	11

- a) Højrisikotumor i ansigtet opfylder som min. 1 af kriterierne: diameter > 2 cm, lokalisation i H-zonen, dårligt afgrænset, højrisikohistologi, recidiv.
 b) 95% af lavrisikobasalscellekarcinomer vil blive radikalt fjernet med 5 mm margin af klinisk normal hud.
 c) Nodulær, superficiel.
 d) Mikronodulær, infiltrativ, morfeaform, perineural invasion.

BCC er karakteriseret ved særlig høj risiko for relaps [12] og indgår derfor som kriterie for højrisikotumorer.

BEHANDLING

Målet for behandling er en total fjernelse af tumoren og helbredelse. Patientens alder og tilstand kan og bør dog influere på valg af behandling, og i nogle tilfælde vælges palliativ frem for radikal behandling. Som udgangspunkt skal alle BCC vurderes med hensyn til risikoen for recidiv efter behandling og kategoriseres som en lavrisiko- eller højrisikotumor (Tabel 1). Der findes relativt få evidensbaserede studier, hvor man har sammenlignet de forskellige behandlingsmetoder, og ofte skelnes der ikke mellem lav- og højrisikotumorer. Derudover varierer opfølgningen mellem seks måneder og ti år i de enkelte studier [13], hvilket er problematisk, idet kun 50% af recidiverne sker inden for de første to år, mens 18% af recidiverne først opstår 5-10 år efter primærbehandlingen [14]. Der er dog internationalt konsensus om, at den optimale behandling af højrisiko-BCC er kirurgisk excision eller røntgenbehandling, hvorimod udvalgte lavrisikotumorer kan behandles med kryoterapi, curettage, fotodynamisk terapi eller topiske midler [13, 15].

Konventionel kirurgisk excision

Kirurgisk fjernelse af BCC kan foregå ved standardkirurgisk excision, hvor tumoren fjernes med 3-6 mm excisionsafstand fra synlig eller palpabel tumorrand. Excisionsafstanden bestemmes ved vurdering af den enkelte tumors risiko og muligheden for en kosmetisk acceptabel lukning af den efterfølgende huddefekt. En excisionsafstand på 4 mm til klinisk sundt væv på velafgrænsede, primære BCC < 2 cm på truncus giver 95% eradikation [16]. Ved BCC i ansigtet er resultatet dårligere med en recidivrate på 12% [17], og som udgangspunkt bør der anvendes 5 mm excisionsafstand. Dette

FIGUR 2



H-zone i ansigtet.


FIGUR 3

Infiltrerende basalellecancer på næsetip. A. Slutdefekt efter excision af tumor med *Mohs micrographic surgery*. B. Resultat efter lapplastik til lukning af defekt (*island flap*).



er dog ikke altid muligt, især i tilfælde af tumorer på næse, ører og øjenlåg på grund af størrelsen af huddefekten (5 mm afstand ved en tumor på 10 mm i diameter vil resultere i en defekt med en diameter på 20 mm (314 mm²) – fire gange større end tumoren). Peroperativ frysemikroskopisk undersøgelse benyttes i forbindelse med konventionel kirurgisk excision og kan være vejledende til vurdering af frie resektionsrande. Ved denne metode benyttes klassisk histologisk undersøgelse med vertikale snit af hudexcisionen, hvor kun 2% af randen vurderes. Der er derfor betydelig risiko for, at tynde udløbere fra en tumor vil blive overset [18].

Mohs micrographic surgery

Eponymet Mohs' kirurgi stammer fra opfinderen af metoden, en amerikansk læge ved navn *Frederic E. Mohs*. Ved *Mohs micrographic surgery* (MMS) fjernes BCC med 1-2 mm afstand, hvorefter 100% af randen af det exciderede tumorevæv umiddelbart efter fjernelse undersøges histologisk, mens patienten stadig er på operationslejet. Lokalisation af evt. resttumor, vurderet ved histologi og markering af excisionsmateriale, kortlægges på stedet for operationsdefekten og fjernes ved en ny kirurgi. MMS er særdeles vævsbesparende, da excisionen foregår i etaper, hvor kirurgen kun fjerner de områder af huden, som indeholder BCC. MMS giver størst mulig sikkerhed for, at tumoren er fjernet i sundt væv, og giver dermed de laveste recidivrater. Femårsrecidivrater for primære og recidiverende BCC, der er behandlet med MMS, er henholdsvis 1-3% og 5-7% [14, 19]. MMS betragtes som guldstandard til behandling af højrisiko-BCC i hoved-hals-regionen [20]. Metoden er dog teknisk vanskelig og kræver længerevarende oplæring i dermatokirurgi og histopatologi, og den er derfor kun tilgængelig på få centre i Skandinavien. Der

tilbydes MMS til udvalgte patienter med højrisiko-BCC på Dermatologisk Afdeling på Bispebjerg Hospital, som det eneste center i landet.

Fælles for konventionel kirurgisk excision og MMS kirurgi er, at rekonstruktion efter excision af store tumorer er udfordrende. Dette gælder især for tumorer i ansigtet, hvor hensynet til kosmetisk resultat og funktionalitet er størst. Hvis direkte lukning af huddefekten ikke skønnes at være hensigtsmæssig eller er helt umulig, findes løsningen enten i lapplastikker, hvor selv større defekter på kosmetisk vanskelige områder kan lukkes med et acceptabelt, kosmetisk resultat (Figur 3). Hudtransplantation er også en mulighed, men ofte med kosmetisk dårligere resultat. Særligt komplicerede tilfælde, hvor der er behov for mere komplekse rekonstruktionsprocedurer varetages oftest af plastikkirurger.

Stråleterapi (røntgenbehandling)

Superficiel røntgenbehandling er velegnet til veldefinerede tumorer primært i hoved- og halsområdet og tilbydes såvel i onkologisk som i dermatologisk regi. Behandlingen regnes for at være ligeværdig med konventionel kirurgi, hvad angår helbredelse. I nyere studier har man fundet en femårsrecidivrate på 7,5-9,5% ved primær BCC, der var lokaliseret i ansigtet, og 9-15% for recidiver [21, 22]. Kosmetisk er der ofte gode resultater, men atrofi, teleangiektasier og depigmentering kan forekomme og tiltage over tid. En afgørende forskel på stråleterapi og MMS er den manglende kontrol af resektionsrande. Der kompenseres for denne manglende kontrol ved bestråling af tumoren og det omkringliggende raske væv efter fastlagte, lokale retningslinjer (6-10 mm afstand fra synlig eller følbart tumor). Metoden er især anvendelig, hvor kirurgisk behandling ikke er mulig, eller hvor der forventes dårligere kosmetisk resultat ved brug af kirurgi (f.eks. meget store karcinomer eller større tumorer, der er lokaliseret på skalpen). Pga. øget risiko for sekundært karcinom anbefales behandlingen som udgangspunkt ikke til patienter under 60 år.

Øvrige behandlingsmodaliteter

Curettage

Curettage kombineret med elkaustik er den mest almindelige behandling af lavrisiko-BCC. Ved metoden afskrabes det bløde tumorevæv fra det underliggende sunde dermis, hvorefter såret elkoaguleres. Den femårige recidivrate varierer fra 3,3% til 8,6% for primære lavrisikokarcinomer, men metoden er uegnet til højrisikotumorer i ansigtet, hvor recidivraten er 18,8-27,7% [23, 24].

Fotodynamisk terapi

Fotodynamisk terapi (PDT) er en ikkeinvasiv behand-

ling, hvor der påsmøres 5-aminolevulinsyre på hudtumoren under okklusion i tre timer. 5-aminolevulinsyre akkumuleres intracellulært i tumorceller og metaboliseres til en lysfølsom koncentration af protoporphyrin IX. Når tumoren efterfølgende udsættes for rødt diodelys, destrueres de maligne celler. Opheling efter behandlingen sker hurtigt med minimal arvævsdannelse, men recidivraten er høj: op til 22% for superficielle karcinomer [25, 26] og op til 53% for nodulære BCC [27]. PDT kan anvendes til meget små, tynde lavrisikotumorer, hvor kosmetik prioriteres frem for radikalitet [15].

Kryoterapi

Ved kryoterapi benyttes flydende nitrogen til at destruere tumorvæv. Behandlingsresultatet afhænger af frysetiden og antallet af fryse-tø-runder. Indikationerne er typisk veldefinerede superficielle BCC på truncus og ekstremiteterne. Kryoterapi anbefales ikke til BCC i ansigtet, da der er femårsrecidivrater på 20-39% [25].

Imiquimod 5%-creme

Imiquimod 5%-creme er godkendt til behandling af superficielle BCC, som ikke er lokaliseret i ansigtet. Cremen påsmøres initialt tre gange om ugen med øgning til en gang dagligt. Tumorsvind opnås hos 73-82% af patienterne efter 6-12 ugers behandling [28].

METASTASERENDE BASALCELLEKARCINOM

Metastaserende BCC forekommer meget sjældent, og prognosen er dårlig. De seneste par år er der udviklet nye stoffer til behandling af metastaserende BCC, hvor kirurgi eller stråleterapi ikke er en mulighed. Vismodegib er en peroral inhibitor af membranproteinet *smoothed* og blokerer SHH-signaleringsvejen. Der opnås partiel respons hos 20-30% af patienterne og komplet respons hos kun 20% [29], mens 35% ikke responderer på behandlingen [30].

KONKLUSION

BCC er den hyppigste type hudkræft i Danmark. Metastaserende sygdom er meget sjælden, men tumoren er lokalt invasiv og kan ubehandlet forårsage både funktionelle og kosmetiske gener. Prognostisk stratificering i høj- eller lavrisikotumorer skal bruges med henblik på optimal behandling. Højrisiko-BCC findes i ansigtet og opfylder én eller flere af følgende kriterier: 1) lokalisation i H-zonen, 2) diameter > 2 cm, 3) højrisikohistologi, 4) dårligt afgrænset og 5) recidiv. Behandlingsmål er radikal fjernelse for at undgå recidiver, som ofte er svære at behandle. Højrisikotumorer skal behandles kirurgisk (konventionel excision eller MMS) eller med røntgen. Lavrisikotumorer kan behandles med andre modaliteter, såsom curettage, kryoterapi, PDT og imiquimod, men der er større risiko for recidiv end ved behandling med kirurgi eller røntgen.

SUMMARY

Martin Glud, Silje Haukali Omland & Robert Gniadecki:

Basal cell carcinoma surgery

Ugeskr Læger 2016;178:V07150603

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common type of cancer in humans. The lifetime risk of developing BCC is 30%. The scope of the treatment is total eradication of the tumour followed by preservation of functionality and optimal cosmetic results. The risk of recurrence after treatment is highest in the tumours with aggressive growth patterns, in tumours located in the facial H-zone and in recurrent tumours. The optimal treatment of high-risk BCCs is surgical excision or radiotherapy. Low-risk tumours may be treated with cryotherapy, curettage, photodynamic therapy or topical agents.

KORRESPONDANCE: Martin Glud. E-mail: glud.martin@gmail.com

ANTAGET: 5. april 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 16. maj 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Cancerregistret 2014. www.sundhedsdatastyrelsen.dk (10. apr 2016).
2. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:774-8.
3. Leman J, McHenry P. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2001;137:1239-40.
4. Diffey BL, Langtry JAA. Skin cancer incidence and the ageing population. *Br J Dermatol* 2005;153:679-80.
5. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L et al. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer* 2010;127:2190-8.
6. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:574-8.
7. Bale AE, Yu KP. The hedgehog pathway and basal cell carcinomas. *Hum Mol Genet* 2001;10:757-62.
8. Firnhaber J. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinoma. *Am Fam Physician* 2012;86:161-8.
9. Schell AE, Russell MA, Park SS. Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery. *JAMA Facial Plast Surg* 2013;15:337.
10. Hendrix J, Parlette H. Duplicitous growth of infiltrative basal cell carcinoma: analysis of clinically undetected tumor extent in a paired case-control study. *Dermatol Surg* 1996;22:535-9.
11. Wolberink EAW, Pasch MC, Zeiler M et al. 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.
12. Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in non-melanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* 2002;138:1043-51.
13. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD003412.
14. Rowe D, Carroll R, Day C. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:315-28.
15. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159:35-48.
16. Wolf D, Zitelli J. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987;123:340-4.
17. 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.
18. Morris DS, Elzaridi E, Clarke L et al. Periocular basal cell carcinoma: 5-year outcome following slow Mohs surgery with formalin-fixed paraffin-embedded sections and delayed closure. *Br J Ophthalmol* 2009;93:474-6.
19. Smeets NWJ, Kuijpers DIM, Nelemans P et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face - results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol* 2004;151:141-7.
20. Baxter JM, Patel AN, Varma S. Facial basal cell carcinoma. *BMJ* 2012;345:e5342-e5342.
21. Locke J, Karimpour S, Young G et al. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:748-55.

22. Ducassou A, David I, Filleron T et al. Retrospective analysis of local control and cosmetic outcome of 147 periorificial carcinomas of the face treated with low-dose rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:726-31.
23. Kopf A, Bart R, Schragar D. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1977;113:439-43.
24. Blixt E, Nelsen D, Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatologic Surg* 2013;39:719-25.
25. Basset-Seguín N, Ibbotson S, Emtestam L. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol* 2008;18:547-53.
26. Arits AHMM, Mosterd K, Essers BAB et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:647-54.
27. Peng Q, Warloe T, Berg K et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. *Cancer* 1997;79:2282-308.
28. Geisse JK, Rich P, Pandya A et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:390-8.
29. von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:1164-72.
30. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob J-J et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015;16:729-36.