

Behandlingsalgoritme for nonmelanom hudcancer

Caspar Weel Krammer¹, Javed Akram¹, Tine Vestergaard², Mette Wanscher Kjærskov¹ & Camilla Bille¹

STATUSARTIKEL

1) Plastikkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
2) Dermatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V01180044

Basalcellekarcinom (BCC) og spinocellulært karcinom (SCC) er de hyppigste former af nonmelanom hudcancer. Incidensen er stærkt underrapporteret, men minimum 15.000 nye tilfælde registreres årligt i Danmark [1, 2]. Behandlingen af BCC og SCC kan være både kirurgisk og nonkirurgisk. Valg af behandlingsmetode afhænger af tumortype, -størrelse, -dybde og -lokalisering samt patientspecifikke faktorer og forventninger til det kosmetiske og funktionelle resultat. Behandlingen varetages af flere specialer, herunder almen praksis, dermatologi, plastikkirurgi og onkologi. For at opnå det bedste resultat er det vigtigt, at patienten får den optimale behandling fra diagnosetidspunktet. Formålet med denne artikel er at skabe et overblik over de tilgængelige behandlingsmodaliteter og dermed udarbejde en henvisnings- og behandlingsalgoritme for BCC og SCC. Sjældne hudcancer og modernærkekræft samt forstadier hertil omtales ikke her.

KLINIK

Den kliniske præsentation afhænger af tumortype. BCC er typisk langsomtvoksende tumorer eller sår, som ikke heler. SCC udvikles hurtigere, ofte over måneder. Sol-eksponering øger risikoen for hudcancer, og diagnosen bør især overvejes hos patienter, som har hudforandringer på soleksporerede områder. Derudover har patienter, som er i immunsupprimerende behandling, en øget risiko for at udvikle hudcancer [3].

Ved mistanke om hudcancer bør man notere sig lokalisering, størrelse, vurderet tykkelse, varighed og æn-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Nonmelanom hudcancer er den hyppigste maligne sygdom i Danmark med mindst 15.000 nye tilfælde årligt.
- ▶ Behandlingen af hudcancer varetages af flere specialer. Den mest hensigtsmæssige behandling afhænger af risikovurdering af den enkelte tumor og patientspecifikke faktorer.
- ▶ Patienter med højrisikobasalcellekarcinom og alle patienter med spinocellulært karcinom bør som udgangspunkt tilbydes kirurgisk excision eller stråleterapi.

TABEL 1

Type	Eksempler
Præmaligne og maligne	Aktiniske keratoser Morbus Bowen Andre hudcancer
Benigne	Keratoakantomer Seborroiske keratoser Dermale nævi Adnektumorer

dringer i elementet. Diagnosen stilles ved biopsi eller på andet udtaget adækvat materiale. Undtagelse herfra bør kun ske hos patienter med multiple tumorer, som klinisk ligner hinanden. Her kan en biopsi fra en repræsentativ tumor være sufficient. Differentialdiagnoser til hudcancer omfatter både maligne, præmaligne og benigne forandringer (Tabel 1).

SUBTYPER

BCC kan overordnet inddeles i superficiel, nodulær og infiltrativ type. Det kliniske billede varierer afhængigt af undertypen. Det superficielle BCC (som oftest ses på truncus) fremtræder som en irregulær, skællende plaque ofte med en tynd, eleveret sytrådslignende kant. Det nodulære BCC (som oftest ses på hoved og hals) fremtræder som en velafgrænset, kuplet tumor med perlemorsskinnende overflade og teleangiektasier. Der kan ses central ulceration. Det infiltrative BCC fremtræder som en pladeagtig tumor, ofte deprimeret centralt, men uden ulceration. Tumoren er uskarpt afgrænset, hvidlig og sklerotisk (Figur 1A + B). Det kliniske billede af SCC kan være meget varierende. Ofte ses en ulcererende læsion, som er fast i konsistensen (Figur 1C).

HØJRIKOTUMORER

Behandlingen af nonmelanom hudcancer afhænger af en risikovurdering af den enkelte tumor. Højrisiko-BCC har større recidivrate end lavrisiko-BCC.

Et BCC betragtes sædvanligvis som en højrisikotumor, hvis det har en af følgende karakteristika [4-6]: tumorstørrelse > 2 cm, tumorlokalisering i H-zonen

(Figur 2), histologisk højrisikosubtype (særligt basoskvamøs, mikronodulær og morfea), perineural indvækst og recidivtumor.

Ligeledes kan et SCC have karakteristika, som øger risikoen for recidiv og metastasering [7, 8]. Disse faktorer er: tumorstørrelse > 2 cm tumorlokalisering på øre, overlæbe, tinding eller kind, tumortykkelse > 2 mm, invasion i dybe dermis eller subcutis (Clarks stadie IV og V), perineural indvækst, lav differentieringsgrad eller desmoplastisk vækst samt recidivtumor.

Derudover kan der være særlige forhold, som øger risikoen for recidiv, hos patienten. Patienter, der er i immunsupprimerende behandling, har større risiko end andre for metastasering, udvikling af recidiv og nye tumorer og bør følges tættere [9].

BEHANDLING

Der findes både kirurgiske og nonkirurgiske behandlingsmuligheder. Valget af behandlingsmetode afhænger af tumorkarakteristika og patientens ønske. Målet med behandlingen for BCC og SCC er at fjerne tumoren. Da BCC som udgangspunkt ikke metastaserer, vil fjernelse af tumoren udelukkende nedsætte risikoen for recidiv, mens det for SCC også nedsætter risikoen for metastasering.

Curette og elkaustik

Curette og elkaustik kan anvendes til lavrisiko-BCC og er hurtig og effektiv: Karcinomet fjernes med skarp skive eller ring-*curette*, dette efterfølges sædvanligvis af elkaustik eller elkoagulation af sårbunden. Ofte foretages der to behandlingscykler. Den efterfølgende sårheling kan være langvarig, og såret heler oftest med forsenket depigmentering. Femårsrisikoen for recidiv af BCC < 1 cm behandlet med *curette* er rapporteret at være helt ned til < 2%, men det afhænger af operatørfaring [10].

Kryoterapi

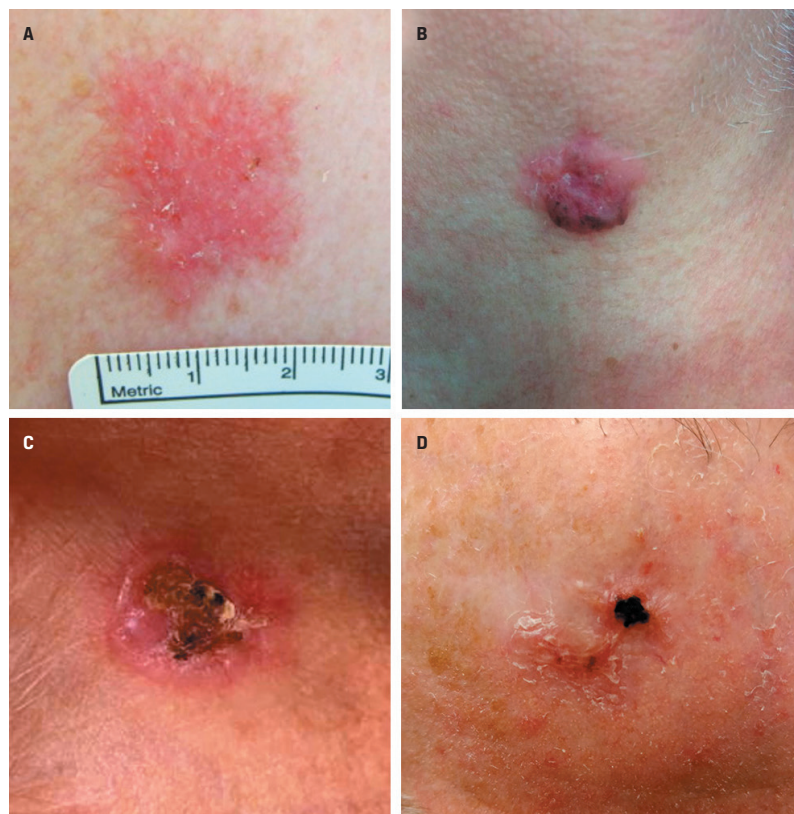
Kryoterapi anvendes overvejende ved superficielt BCC. Metoden er hurtig og derfor også omkostningseffektiv. Succesraten afhænger også her af operatørfaring. Der sprayeres flydende nitrogen på karcinomet. I Danmark anvendes der typisk to behandlingscykler a 20-30 sekunders varighed. Bivirkningerne består i blære- eller sår dannelse og senere hypopigmentering af det behandlede område. Det kosmetiske resultat er ringere end ved excision eller fotodynamisk terapi [11]. Recidivraten et år efter denne behandlingsmodalitet ligger på ca. 15% [12].

Fotodynamisk terapi

Fotodynamisk terapi (PDT) kan anvendes til superficielt BCC eller små lavrisiko-BCC. Tykkelsen af tumoren har betydning, da PDT er mindre effektiv ved tyk-

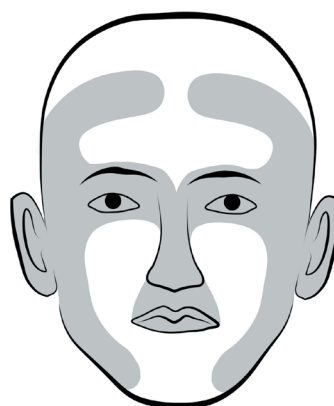
FIGUR 1

A. Superficielt basalcellekarcinom. B + C. Nodulært basalcellekarcinom. D. Spinocellulært karcinom.



kere tumorer (f.eks. nodulært BCC) end ved tyndere tumorer. I tilfælde af en tyk tumor kan læsionen forbehandles med intratumoral *curette*. Behandlingen er ressourcetung, men det kosmetiske resultat er godt. Efter overfladisk *curette* påføres en fotosensibiliserende creme, som sidder under lystæt okklusion i tre timer. Herefter belyses karcinomet i ca. ti minutter. Behand-

FIGUR 2



H-zonen i ansigtet. Tumorlokalisering i H-zonen er forbundet med øget risiko for recidiv.

lingen gentages efter 1-2 uger [13]. Risikoen for recidiv ved denne behandling af lavrisiko-BCC er større end ved kirurgisk excision, men det kosmetiske resultat er bedre [14]. PDT af BCC i risikoområder er forbundet med højere risiko for recidiv end behandling med andre modaliteter.

Imiquimodcreme 5%

Behandling med imiquimodcreme 5% kan anvendes til superficielt BCC. Cremen påsmøres karcinomet fem gange ugentligt i seks uger. Behandlingen kræver god patientkomplians, men giver et godt kosmetisk resultat. Ca. 80% af de behandlede karcinomer vil være uden tegn på recidiv efter fem år [15]. Behandling med imiquimodcreme er forbundet med en lavere recidivrate end behandling med PDT [16].

Excision

Højrisiko-BCC og alle SCC er velegnede til kirurgisk excision. Ved konventionel kirurgisk excision fjernes tumoren i en defineret afstand, typisk 5-10 mm. Den anbefalede excisionsmargin afhænger af tumortypen og tilstedeværelsen af højrisikofaktorer. Patienter med karcinomer, som er < 2 cm og excideres med en 4-mm margin, er helbredt i 95% af tilfældene for både BCC og SCC [17, 18]. For større, højrisiko-SCC kan en excisionsmargin på over 10 mm være nødvendig [19]. Afhængigt af defektens størrelse kan denne lukkes ved direkte suturering, lokal lapplastik eller hudtransplantat. Fordelene ved kirurgi er, at resektionsrandene kan vurderes histologisk, hvorved der opnås en større sikkerhed for, at tumoren er fjernet i sin helhed. Kirurgi er generelt forbundet med et godt kosmetisk resultat, men risikoen for postoperative komplikationer som infektion og blødning er til stede.

Excision med perioperativ histologisk undersøgelse

Perioperativ histologisk undersøgelse kan anvendes som supplement til den konventionelle excision. Den optimale excisionsmargin er vanskelig at definere ved dårligt afgrænsede tumorer. Her kan perioperativ histologisk undersøgelse være af stor værdi. Tumoren excideres, og et udsnit af resektionsrandene sendes til patologisk vurdering. Vævet fryses og skæres i tynde skiver, som farves og mikroskoperes. Patologen vurderer, om der fortsat er karcinom i væskanterne efter excision af tumoren, eller om tumoren er fjernet i sundt væv. Proceduren forlænger typisk operationen med 60 minutter. Hvis der fortsat findes tumorvæv i randen, excideres der yderligere væv. Kvaliteten af undersøgelsen er dog mindre præcis, bl.a. pga. vævskvaliteten, som kan give artefakter og vanskeliggøre farvningen, end den endelige histologiske vurdering, som altid efterfølger [20].

Excision ved brug af Mohs' kirurgi

Excision med Mohs' kirurgi er en vævsbesparende teknik, hvor tumoren excideres i tæt afstand, og hele resektionsfladen vurderes peroperativt. Der fjernes væv, indtil randen er tumorfri, og man opnår således fuld marginkontrol. Mohs' kirurgi kræver længerevarende operatøruddannelse og udføres i offentligt regi i Danmark kun på Bispebjerg Hospital.

Stråleterapi

Strålebehandling foretages på onkologiske afdelinger, oftest efter en multidisciplinær vurdering af patienten. Strålebehandling kan anvendes, hvor kirurgisk excision ikke er mulig eller forventes at give dårligere kosmetisk eller funktionelt resultat. Der anvendes typisk totaldoser på 30-60 Gy, som gives over flere fraktioner, ofte gives der 17 behandlinger, men flere gentagelser kan være nødvendige. Efter stråleterapi kan der komme rødme og sår dannelse af huden. På længere sigt kan der komme lyse pigmentforandringer og atrofisk hud. Pga. risiko for senere sequelae, herunder sekundære cancere, bør stråleterapi som udgangspunkt ikke benyttes hos patienter under 60 år.

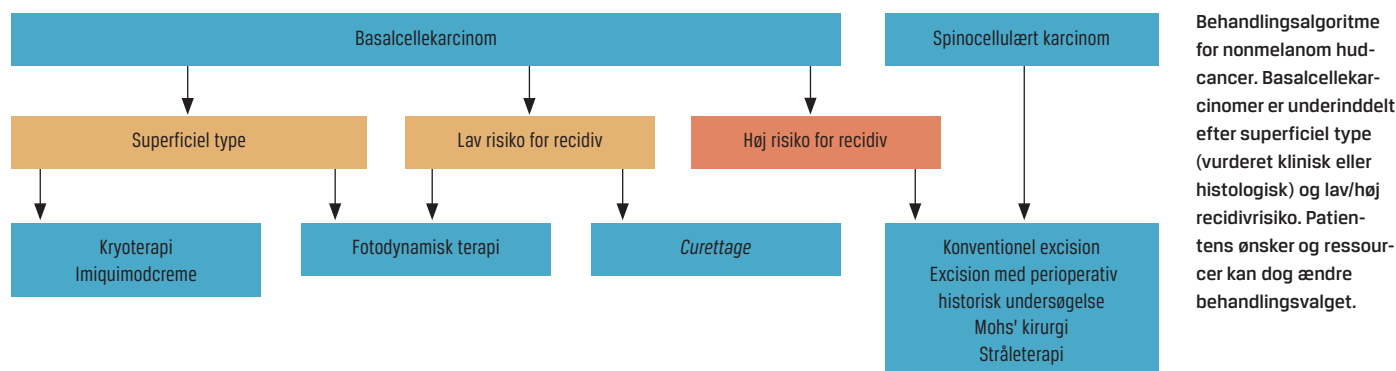
I litteraturen er recidivrateerne afhængige af størrelsen på de inkluderede tumorer i det enkelte studie. Det er påvist, at 92-95% af de patienter, som havde BCC, og 80-93% af de patienter, som havde SCC og blev behandlet med strålebehandling, var recidivfrie efter en medianfollowuptid på mindst fem år [21, 22]. I et randomiseret studie var recidivrisikoen 0,7% ved konventionel excision og 7,5% ved strålebehandling. Det kosmetiske resultat var bedst ved konventionel excision, men stadig godt efter strålebehandling [23].

BEHANDLINGSALGORITME FOR NONMELANOM HUDCANCER

Behandlingsmålene er at fjerne hele tumoren, minimere risikoen for recidiv og metastasering samt give bedst muligt kosmetisk resultat. Der findes forskellige behandlingsmodaliteter, som hver har fordele og ulemper. Når patienten henvises til behandling, bør man overveje, om tumoren kræver excision/strålebehandling, eller den kan behandles med *curettage*/medicinsk behandling. En klinisk risikovurdering af tumorens størrelse, afgrænsning og lokalisering er derfor vigtig. Der bør altid foreligge biopsi, men på truncus kan der foretages diagnostisk og terapeutisk *curettage*. Den endelige optimale excisionsmargin afhænger af tumortype og risikofaktorer. Sædvanligvis anvendes en excisionsafstand på 5-10 mm, men større afstand kan være nødvendig ved f.eks. SCC med risikofaktorer eller ved dårligt afgrænsede tumorer.

Behandlingsalgoritmen tager udgangspunkt i tumortype og høj-/lavrisikofaktorer (**Figur 3**). Patientens ønske, komorbiditet, funktionsniveau og bivirkninger

FIGUR 3



Behandlingsalgoritme for nonmelanom hud-cancer. Basalcellekarcinomer er underinddelt efter superficiel type (vurderet klinisk eller histologisk) og lav/høj recidivrisiko. Patientens ønsker og ressourcer kan dog ændre behandlingsvalget.

af behandlingen kan have indvirkning på behandlingsvalget. Det er vigtigt for behandlingen, at patienten kan overholde evt. postoperative restriktioner eller være indstillet på de gentagne behandlinger, som f.eks. strålebehandling indebærer. Ligeledes kræves der god kompliance ved imiquimodbehandling, idet det indebærer daglige påsmøringer over flere uger. Fordele og ulemper ved de forskellige behandlingsmodaliteter bør tilpasses den enkelte persons ønsker og ressourcer. Det vigtigste er at finde den behandlingsmodalitet, der for den enkelte patient giver størst mulighed for helbredelse med de færreste risici under hensyntagen til patientens ønsker.

Ved mindre og superficielle BCC samt lavrisiko-tumorer bør der tilbydes *curettage*, PDT, imiquimod, kryoterapi eller evt. excision, og de bør vurderes af en dermatolog. SCC og højrisiko-BCC bør som udgangspunkt vurderes med henblik på excision, der som oftest foretages af plastikkirurger eller dermatologer.

KONKLUSION

BCC og SCC er hyppige maligne sygdomme i Danmark. Der findes flere forskellige behandlingsmodaliteter. Hurtig histologisk diagnose og risikovurdering af tumoren sammenholdt med patientspecifikke faktorer er vigtig, for at patienten kan henvises, og man hurtigt kan påbegynde den for patienten bedste behandlingsmodalitet.

SUMMARY

Caspar Weel Krammer, Javed Akram, Tine Vestergaard, Mette Wanscher Kjærskov & Camilla Bille:

Treatment algorithm for non-melanoma skin cancer
Ugeskr Læger 2018;180:V01180044

Non-melanoma skin cancers are the most common malignant neoplasms in Denmark. The majority of cases are basal cell carcinomas (BCC) and squamous cell carcinomas (SCC). The choice of treatment depends on tumour, area, histology and patient-specific factors. Superficial and low-risk BCC can be treated with curettage, photodynamic therapy, imiquimod cream or cryotherapy. High-risk BCC and SCC should be treated by surgical excision or radiotherapy.

KORRESPONDANCE: Caspar Weel Krammer. E-mail: cwkrammer@gmail.com

ANTAGET: 8. august 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. november 2018

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

LITTERATUR

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. Cancerregisteret, 2016.
2. Holm AS, Nissen CV, Wulf HC. Basal cell carcinoma is as common as the sum of all other cancers: implications for treatment capacity. *Acta Derm Venereol* 2016;96:505-9.
3. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:1-17.
4. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:137-43.
5. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159:35-48.
6. Chung S. Basal cell carcinoma. *Arch Plast Surg* 2012;39:166-70.
7. Farasat S, Yu SS, Neel VA et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1051-9.
8. Amin MB, Edge SB, Greene FL, red. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer, 2017.
9. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-20.
10. Spiller WF, Spiller RF. Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:808-14.
11. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane database Syst Rev* 2007;1:CD003412.
12. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001;144:832-40.

13. Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A et al. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol* 2015;25:296-311.
14. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinic photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007;143:1131-6.
15. Gollnick H, Barona CG, Frank RG et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol* 2008;18:677-82.
16. Roozeboom MH, Arits AHMM, Mosterd K et al. Three-year follow-up results of photodynamic therapy vs. imiquimod vs. fluorouracil for treatment of superficial basal cell carcinoma: a single-blind, noninferiority, randomized controlled trial. *J Invest Dermatol* 2016;136:1568-74.
17. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987;123:340-4.
18. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241-8.
19. Schell AE, Russell MA, Park SS. Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery. *JAMA Facial Plast Surg* 2013;15:337-43.
20. Manstein ME, Manstein CH, Smith R et al. How accurate is frozen section for skin cancers? *Ann Plast Surg* 2003;50:607-9.
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. Schulte KW, Lippold A, Auras C et al. Soft X-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:993-1001.
23. Avril MF, Auperin A, Margulis A et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? *Br J Cancer* 1997;76:100-6.