

Kliniska och dermatoskopiska fynd för att förutsäga högrisk basalcellscancer

Basalcellscancer (BCC) kallas också basaliom, och är den vanligaste formen av hudcancer. Sedan 2004 registreras alla histopatologiskt verifierade BCC i ett register hos Socialstyrelsen och man har sedan dess sett en stadig ökning av antalet fall. 2004 diagnosticerades 31 770 tumörer och år 2021 över 70 000 nya fall i Sverige.^{1,2} Den växer långsamt och sprider sig nästan aldrig till andra delar av kroppen. Det finns dock högaggressiva former som riskerar att växa in i omgivande vävnad och då orsaka stora problem för de drabbade patienterna.

De viktigaste riskfaktorerna för utveckling av BCC är ljus hy, ultraviolett strålning, framför allt tidigt i livet samt immunsuppression. Tumörernas ursprung är omdiskuterat men det finns bevis för att de dels utvecklas från keratinocyter i basalcellslaget längst ner i epidermis, dels från keratinocyter i hårfolliklar.³ Mortaliteten är låg men med tanke på

det stora antalet tumörer som förekommer är morbiditeten och kostnaderna för samhället desto större.^{1,4}

Behandlingen av BCC i ansiktet beror bland annat på den histopatologiska subtypen. BCC med låg-risk, nodulära eller ytliga histopatologiska subtyper är vanligtvis enklare att behandla än hög-risk subtyper.⁵⁻⁷ Den heterogena gruppen av mer aggressiva, högrisk-BCC in-

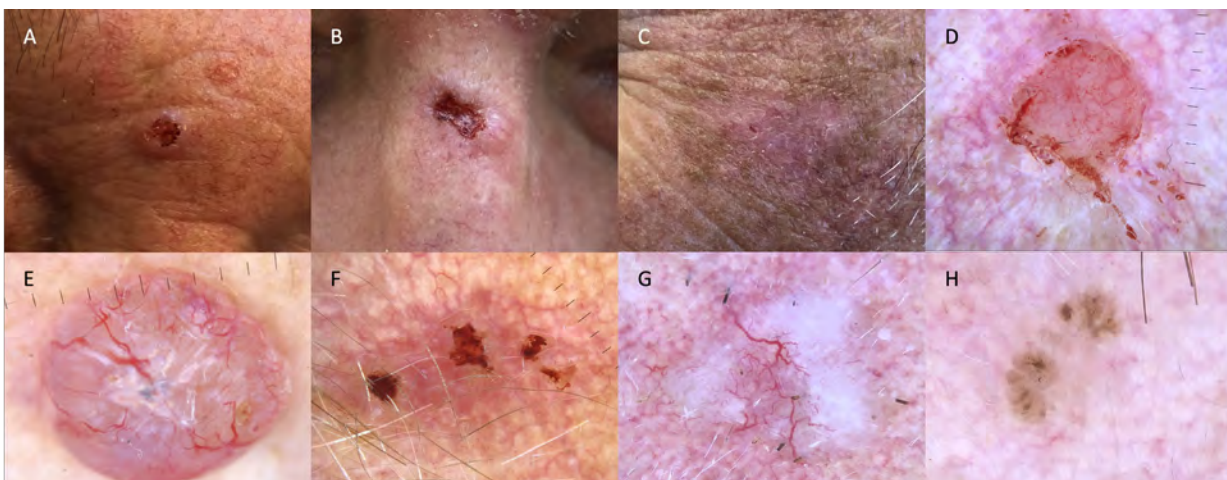


Figure 1. Examples of the clinical (A-C) and dermoscopic (D-F) features associated with different histopathological subtypes of basal cell carcinoma (BCC): A) raised topography and well-defined borders in a nodular BCC, B) "bumpy" topography and ill-defined borders in a high-risk BCC, C) flat topography and ill-defined borders in a superficial BCC, D) presence of vessels within ulceration in an infiltrative BCC, E) focused vessels, blue-gray pigmented structures as well as shiny white blotches and strands in a nodular BCC, F) unfocused vessels and ≥ 4 erosions in a superficial BCC, G) white porcelain areas and focused vessels in a high-risk BCC and H) gray-brown pigmented structures in a superficial BCC.



På sikt hoppas vi att resultatet blir färre ofullständiga excisioner, färre återfall av högrisk-BCC i ansiktet och minskat lidande för patienten, säger Hannah Ceder, specialitäläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Foto: PAUL BJÖRKMAN

kluderar infiltrativa, mikronodulära, morfeaforma samt metatypiska BCC (även kallade basosquamösa BCC).⁷⁻⁹

Det svenska registret för BCC använder "Sabbatsbergs-modellen" som kategoriserar tumörer i tre subtyper.⁸ Typ I inkluderar lågrisk, medan typerna II och III inkluderar högrisk subtyper som beskrivs ovan. Skillnaden mellan typerna baseras på fyra histopatologiska kriterier: tillväxtmönster, invasionsdjup, avgränsningen av tumörens gränser samt storleken på tumörnåsten.

För närvarande excideras en hög andel av ansikts-BCC utan föregående biopsi¹⁰⁻¹² och ofullständiga kirurgiska excisioner är frekventa vid traditionell kirurgi.¹³⁻¹⁵ Mohs kirurgi rekommenderas därför för högrisk-BCC i ansiktet.^{5,9,16,17} Tyvärr är väntetiderna för Mohs kirurgi dock långa; i Göteborg just nu cirka ett år, och därför skulle det vara användbart att utveckla enkla metoder som hjälper läkare att identifiera högrisk-BCC preoperativt. Detta skulle ge information till klinikerna om vilka tumörer som enkelt kan excideras med traditionell kirurgi utan en preoperativ biopsi och vilka lesioner man bör ta prov ifrån för att identifiera högrisk-BCC som kräver Mohs kirurgi.

Sedan början av 2000-talet har dermatoskopi spelat en allt större roll i läkarnas kliniska bedömning av hudtumörer, vilket förbättrar sensitiviteten och specificiteten för att upptäcka BCC.¹⁸ De dermatoskopiska egenskaperna hos ytliga och nodulära BCC har redan beskrivits väl i flera studier,^{19,20} men färre studier har specifikt analyserat de kliniska och dermatoskopiska egenskaperna hos högrisk-BCC,²¹⁻²⁴ särskilt i ansiktsområdet. Dessutom

finns det begränsade data om interobservatörsöverensstämmelse mellan läkare vid bedömning av dessa tumörer.^{23,25} För att vara användbart i en klinisk miljö och för att lära ut dermatoskopi är en hög nivå av överensstämmelse mellan kliniker en förutsättning.²⁶

Huvudsyftet med den aktuella studien var att undersöka kliniska och dermatoskopiska fynd för att skilja högrisk-BCC från ytliga eller nodulära sådana i ansiktsområdet. Utöver detta ville vi utveckla en diagnostisk algoritm som kan hjälpa läkaren att förutsäga vilka ansikts-BCC som kan vara av högrisk histopatologisk subtyp och som i sin tur kan kräva en preoperativ biopsi för att optimera handläggningen och behandlingen.

Material och metoder

Denna retrospektiva studie genomfördes vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, Sverige. Kliniska och dermatoskopiska bilder av histopatologiskt verifierade primära ansikts-BCC samlades in från patienter som hade ett besök på vår avdelning mellan januari 2019 och december 2022. Inklusionskriterier var ansikts-BCC med en specifik histopatologisk subtyp (dvs. inte blandade subtyper) och tillgång till högkvalitativa kliniska och dermatoskopiska bilder av tumören. Basosquamösa BCC exkluderades. Alla histopatologiska preparat undersöktes av dermatopatologer vid Patologiska avdelningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, Sverige.

Data om patienternas kön och ålder vid diagnos samt lesionens diameter (i mm), anatomisk plats och histopa-

En algoritm baserad på vår analys avslöjade följande kriterier för att förutsäga en hög-risk histopatologisk subtyp: en knölig topografi, otydliga tumörgränser, vita porslinsområden och kärl inom ulceration.

tologisk subtyp samlades in. Därefter utvärderades de kliniska och dermatoskopiska bildparen av sex oberoende granskare (tre från Sverige och tre internationella granskare från Chile, Israel och USA). Alla granskare hade mer än 10 års erfarenhet av dermatoskopi. Kliniska och dermatoskopiska bilder togs med en iPhone 8 smartphone-kamera.

Först ombads granskarna att bedöma den kliniska bilden och klassificera tumörens topografi som upphöjd, platt, nedtryckt eller någon kombination av dessa kriterier. Därefter använde granskarna både de kliniska och dermatoskopiska bilderna för att klassificera tumörens gränser som väldefinierade eller otydligt definierade. De återstående 6 frågorna rörde dermatoskopiska egenskaper. Slutligen ombads granskarna att ge en förutsägelse om tumörens histopatologiska subtyp som nodulär, ytlig eller hög-risk.

Resultat

Vi identifierade totalt 320 BCC från 320 patienter (179 kvinnor, 141 män; medelålder 71,5 år) som uppfyllde inklusionskriterierna. Tumörstorleken var i genomsnitt 8,3 mm. Fördelningen av subtyperna var nodulär BCC (129 fall), följt av högrisk-BCC (147 fall) och ytlig BCC (44 fall).

En 'knölig' topografi och otydliga tumörgränser observerades oftare i högrisk-BCC. Ulceration/erosion, vita porslinsområden, glänsande vita fläckar och kärl inom ulceration observerades också oftare i högrisk-BCC. Däremot var fokuserade kärl och klassiska pigmenterade strukturer mindre vanliga i högrisk-BCC jämfört med nodulära och ytliga BCC.

En algoritm baserad på vår analys avslöjade följande kriterier för att förutsäga en hög-risk histopatologisk subtyp: en knölig topografi, otydliga tumörgränser, vita porslinsområden och kärl inom ulceration. När vi

analyserade förutsägelsen av hög-risk subtyp baserat på granskarnas bedömningar var sensitiviteten och specificiteten 67% respektive 80%, medan sensitiviteten och specificiteten för att förutsäga en ytlig subtyp var 73% respektive 97% och för att förutsäga en nodulär subtyp 85% respektive 69%.

Slutligen sammanfattas interobservatörsöverensstämmelsen av kliniska och dermatoskopiska kriterier och den förutsagda subtypen. Interobservatörsöverensstämmelsen var acceptabel till måttlig för kliniska kriterier som topografi ($\kappa = 0,34$) och tumörgränser ($\kappa = 0,43$), och måttlig till betydande för dermatoskopiska kriterier som ulceration ($\kappa = 0,53$) och glänsande vita fläckar ($\kappa = 0,70$). Interobservatörsöverensstämmelsen var betydande ($\kappa = 0,68$) angående granskarnas förutsägelse av den histopatologiska subtypen.

Diskussion

I denna retrospektiva studie som fokuserar på BCC i ansiktet utvärderade vi specifika kliniska och dermatoskopiska kriterier som kan hjälpa till att förutsäga den specifika histopatologiska subtypen, vilket resulterade i acceptabel till betydande överensstämmelse mellan bedömarna. Tidigare studier har främst fokuserat på de dermatoskopiska egenskaperna hos BCC för att förutsäga både diagnos och histopatologisk subtyp, men vi visar att de kliniska egenskaperna är lika viktiga och relevanta. Noterbart är att två av kriterierna med starkast samband med högrisk-BCC var kliniska, dvs. en 'knölig' topografi och otydliga gränser.

Vår studie understryker också vikten av att skilja mellan fokuserade och ofokuserade kärl. Närvaron av ett vitt porslinsområde var associerat med högrisk-BCC och detta observerades i 39% av fallen. Förekomsten av kärl inom ulceration är en ny observation, som visade

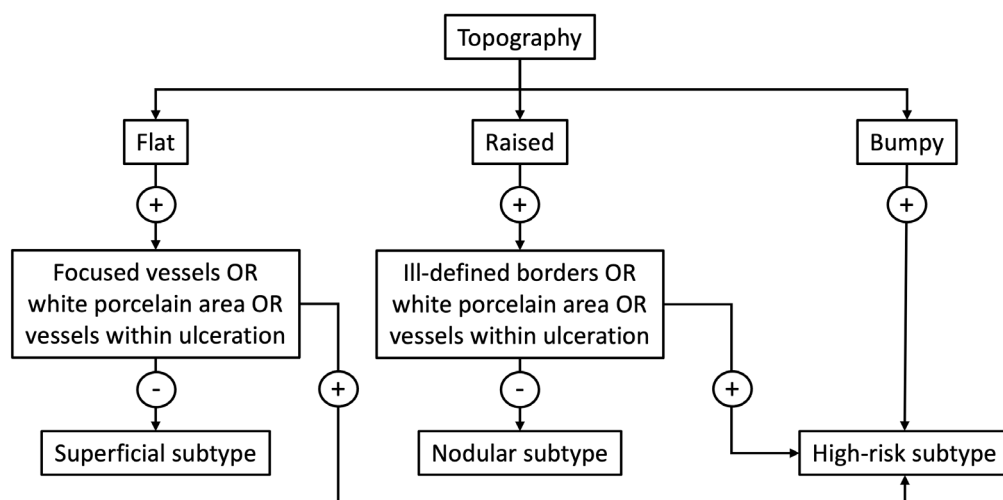


Figure 2. Proposed diagnostic algorithm for predicting the potential need for a biopsy in facial basal cell carcinomas to exclude a high-risk histopathological subtype.

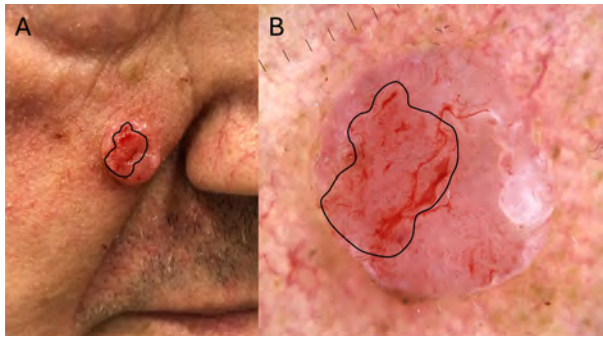


Figure 3. High-risk basal cell carcinoma with (A) raised topography and well-defined borders clinically, but (B) vessels within ulceration (black outlined areas) observed with dermoscopy.

ett statistiskt signifikant samband med högrisk-BCC. Även om det endast var närvarande i 27,5% av alla högrisk-BCC, kan kärl inom ulceration också vara en viktig ledtråd till hög-risk histopatologisk subtyp i lesioner med en annars upphöjd topografi och väldefinierade gränser som efterliknar en mer nodulär BCC.

Kunskap om nivån av överensstämmelse mellan bedömare kan användas för att förfinna undervisningsmetoderna för att identifiera hög-risk ansikts-BCC.²² Totalt sett var överensstämmelsen mellan bedömare för de kliniska och dermatoskopiska fynden acceptabel till betydande. Vi anser detta vara acceptabelt med tanke på antalet bedömare från olika delar av världen samt det relativt höga antalet möjliga svarskombinationer för flera av de bedömda egenskaperna.

Vår föreslagna diagnostiska algoritm för att förutsäga BCC med en högrisk subtyp resulterade i relativt hög

känslighet och specificitet. Känsligheten förbättrades avsevärt när de dermatoskopiska egenskaperna lades till till den kliniska topografien samtidigt som specificiteten förblev relativt hög. I framtiden avser vi att testa den föreslagna algoritmen på konsekutiva och prospektivt insamlade fall från olika centra.

Dermatoskopisk undersökning bör spela en nyckelroll i den preoperativa bedömningen av BCC, särskilt i ansiktet där både komplexiteten i operationen och risken för återfall är högre.²⁷⁻²⁹ Våra data tyder på att kombinationen av kliniska och dermatoskopiska kriterier skulle kunna förbättra den preoperativa identifieringen av högrisk-BCC och därmed optimera behandlingsmetoderna.

Slutsats

Vår föreslagna diagnostiska algoritm, som integrerar kliniska och dermatoskopiska fynd, ger en praktisk metod för kliniker att förutsäga högrisk histopatologiska subtyper preoperativt. Detta kan förhoppningsvis leda till mer exakt kirurgisk planering, att man kan identifiera vilka tumörer som bör biopsieras preoperativt för att identifiera de tumörer som kräver Mohs kirurgi. På sikt hoppas vi att resultatet blir färre ofullständiga excisioner, färre återfall av högrisk-BCC i ansiktet och minskat lidande för patienten. Vårt motto är att den första behandlingen ska vara den sista behandlingen!



Text HANNAH CEDER

Specialistläkare, MD, PhD-Student,
VO Hud- och könssjukvård,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset.
hannah.ceder@vgregion.se

Referenser

1. The Swedish Cancer Registry of the National Board of Health and Welfare. [Statistics on cancer incidence 2018] (In Swedish). 2019. Available from: URL: www.socialstyrelsen.se.
2. The Swedish Cancer Registry of the National Board of Health and Welfare. [Basal Cell Carcinoma in Sweden 2004–2008] (In Swedish). 2009 Available from: URL: www.socialstyrelsen.se.
3. Kuijpers DJ, Thissen MR, Neumann MH. Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(4):247-59.
4. Swedish radiation safety authority. Eriksson T, Tinghög G. [Societal Costs for Skin Cancer] (In Swedish). 2011. Available from: URL: <https://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/publikationer/rapporter/stralskydd/2014/201449/>.
5. Swedish Society for Dermatological Surgery and Oncology (SDKO). [SDKO Guidelines for the Management of Squamous Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma] (In Swedish). 2016. Available from: http://ssdv.se/images/pdf/SDKOs_Riktlinjer_for_SCC_BCC_2016.pdf.
6. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olenick T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):540-59.
7. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2019;118:10-34.
8. Jernbeck J, Glaumann B, Glas JE. [Basal cell carcinoma. Clinical evaluation of the histological grading of aggressive types of cancer]. *Lakartidningen.* 1988;85(42):3467-70.
9. National comprehensive Cancer Network, Basal Cell Skin Cancer (Version:2021). Available from: <https://www.nccn.org>
10. Ceder H, Ekstrom A, Hadzic L, Paoli J. Clinicopathological Factors Associated with Incomplete Excision of High-risk Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(7):adv00496.
11. Codazzi D, Van Der Velden J, Carminati M, Bruschi S,

- Bocchietti MA, Di Serio C, et al. Positive compared with negative margins in a single-centre retrospective study on 3957 consecutive excisions of basal cell carcinomas. Associated risk factors and preferred surgical management. *J Plast Surg Hand Surg.* 2014;48(1):38-43.
12. Hansen C, Wilkinson D, Hansen M, Soyer HP. Factors contributing to incomplete excision of non-melanoma skin cancer by Australian general practitioners. *Arch Dermatol.* 2009;145(11):1253-60.
13. Farhi D, Dupin N, Palangié A, Carlotti A, Avril MF. Incomplete excision of basal cell carcinoma: rate and associated factors among 362 consecutive cases. *Dermatol Surg.* 2007;33(10):1207-14.
14. Ceder H, Ekström A, Hadzic L, Paoli J. Clinicopathological Factors Associated with Incomplete Excision of High-risk Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(7):adv00496.
15. Bassas P, Hilari H, Bodet D, Serra M, Kennedy FE, García-Patos V. Evaluation of surgical margins in Basal cell carcinoma by surgical specialty. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(2):133-40.
16. European Society for Micrographic Surgery. ESMS position document on the use of Mohs micrographic surgery and other micrographic surgery techniques in Europe. 2019. Available at: www.esms-mohs.eu.
17. https://ssdv.se/images/Indikationer_for_Mohs_kirurgi_i_Sverige_-_Godkanda_av_SSDV_SDKO.pdf.
18. Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, Marghoob AA, Levi A, Hodak E, et al. The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(5):1380-8.
19. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Argenziano G, Castagnetti F, Moscarella E, et al. Dermoscopy in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2015;11(22):2975-84.
20. Lallas A, Tzellos T, Kyrgidis A, Apalla Z, Zalaudek I, Karatolias A, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. *J Am*

Acad Dermatol. 2014;70(2):303-11.

21. Longo C, Lallas A, Kyrgidis A, Rabinovitz H, Moscarella E, Ciardo S, et al. Classifying distinct basal cell carcinoma subtype by means of dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):716-24.e1.
22. Popadić M, Brasana D. The use of dermoscopy in distinguishing the histopathological subtypes of basal cell carcinoma: A retrospective, morphological study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022;88(5):598-607.
23. Pyne J, Sapkota D, Wong JC. Aggressive basal cell carcinoma: dermoscopy vascular features as clues to the diagnosis. *Dermatol Pract Concept.* 2012;2(3):203a02.
24. eiter O, Mimouni I, Dusza S, Halpern AC, Leshem YA, Marghoob AA. Dermoscopic features of basal cell carcinoma and its subtypes: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):653-64.
25. ampere R, Parisi G, Benati M, Borsari S, Lai M, Paulino G, et al. Clinical and Dermoscopic Factors for the Identification of Aggressive Histologic Subtypes of Basal Cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology.* 2021;10.
26. Liopyris K, Navarrete-Dechent C, Marchetti MA, Rotemberg V, Apalla Z, Argenziano G, et al. Expert Agreement on the Presence and Spatial Localization of Melanocytic Features in Dermoscopy. *J Invest Dermatol.* 2023.
27. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, 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;50(17):3011-20.
28. Wennberg AM, Larkö O, Stenquist B. Five-year results of Mohs' micrographic surgery for aggressive facial basal cell carcinoma in Sweden. *Acta Derm Venereol.* 1999;79(5):370-2.
29. Paoli J, Daryoni S, Wennberg AM, Mölne L, Gillstedt M, Micić M, et al. 5-year recurrence rates of Mohs micrographic surgery for aggressive and recurrent facial basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(6):689-93.