



Evidence for treatment of epidermal keratinocyte neoplasms

M. Jansen | *Fotografie: vierdrie.nl - Jean Scheijen*

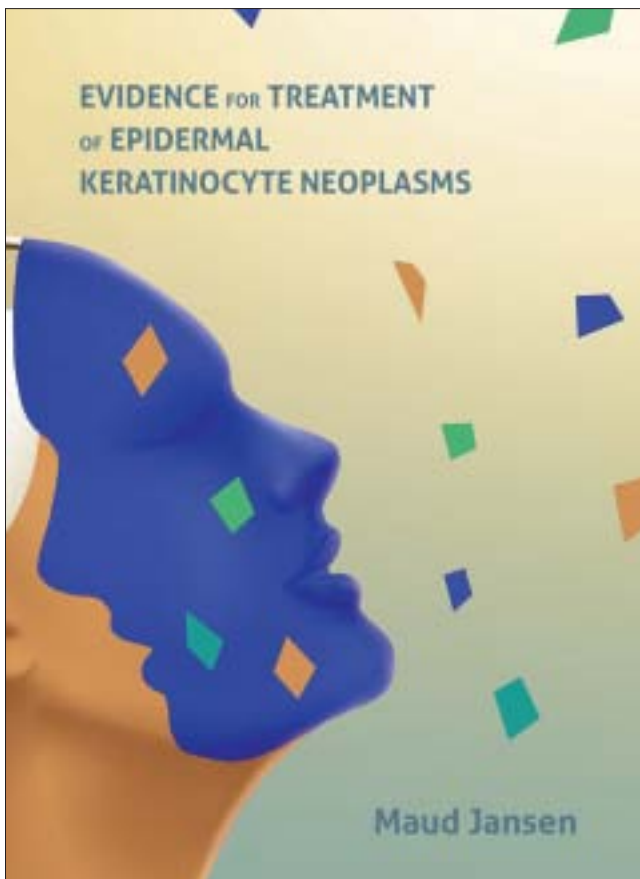
Op vrijdag 10 mei promoveerde Maud Jansen cum laude aan de Universiteit Maastricht. Zij verdedigde haar proefschrift *Evidence for treatment of epidermal keratinocyte neoplasms* dat geschreven is onder begeleiding van haar promotor prof. dr. P. Steijlen en haar copromotoren dr. K. Mosterd en dr. N. Kelleners-Smeets. In het proefschrift werden diverse (non)-invasieve behandelingen voor epidermale neoplasmata met elkaar vergeleken. De belangrijkste bevindingen staan hieronder beschreven.

In de afgelopen jaren is er een toename in het aantal patiënten met huidkanker en voorlopers daarvan, zoals actinische keratose en morbus. Bowen. Deze toename heeft geleid tot meer onderzoek naar behandelingen van deze aandoeningen. De onderzoeken in het proefschrift zijn gericht op evaluatie van diverse behandelingen van drie veelvoorkomende huid-aandoeningen: actinische keratose, m. Bowen en het superficiael basaalcelcarcinoom.

ACTINISCHE KERATOSEN

In **hoofdstuk 2** richten we ons op de behandeling van actinische keratose. In **hoofdstuk 2.1** presenteren we de resultaten van de AKTI-trial. Dit is een prospectieve gerandomiseerde multicenter studie waarbij de 4 meest voorkomende veldbehandelingen van actinische keratose met elkaar vergeleken werden. Tussen november 2014 en maart 2017 werden 624 patiënten geïncludeerd, verdeeld over 4 ziekenhuizen in Zuid-Nederland (Maastricht UMC+, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Zuyderland Medisch Centrum en VieCuri Medisch Centrum). Patiënten werden at random toegewezen aan één van de behandelingen: 5% 5-fluorouracilcrème (2 keer per dag gedurende 4 weken), 5% imiquimodcrème (3 dagen per week [ma-wo-vrij] gedurende 4 weken), methylaminolevulinaat (MAL-)fotodynamische therapie (PDT) (één sessie) of 0,015% ingenol mebutategel (3 achtereenvolgende dagen). De primaire uitkomstmaat was de proportie patiënten met $\geq 75\%$ reductie van het aantal actinische keratose 12 maanden na behandeling ten opzichte van het begin van de studie. We vonden dat 12 maanden na behandeling met 5-fluorouracilcrème de meest effectieve behandeling was met een behandelingsucces van 74,7% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 66,8-81,0). Het behandelingsucces van imiquimod, PDT en ingenol mebutate was significant lager met 53,9% (95% BI 45,4-61,6), 37,7% (95% BI 30,0-45,3), en 28,9% (95% BI 21,8-36,3), respectievelijk.

Daarnaast vonden we dat de bijwerkingen vergelijkbaar waren tussen de vier behandelgroepen. In de ingenol mebutategroep was de therapietrouw hoger (98,7%) dan in de 5-fluorouracilgroep (88,7%) en de imiquimodgroep (88,2%). De tevredenheid van de patiënt en de toename van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven waren het hoogst in de 5-fluorouracilgroep. Een goed en uitstekend cosmetisch resultaat werd het vaakst gevonden in de PDT- en ingenol mebutategroep (respectievelijk 96,6% en 95,1%) vergeleken met 90,3% en 89,7% in de 5-fluorouracil- en imiquimodgroep, respectievelijk.



Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+

Door de toenemende incidentie resulteert de behandeling van actinische keratose in een aanzienlijke socio-economische belasting voor de (dermatologische) gezondheidszorg. Voor het gevolg op de kosten van de gezondheidszorg is het belangrijk om te weten welke behandeling van actinische keratose het meest kosteneffectief is. In **hoofdstuk 2.2** worden de resultaten van de kosten-effectiviteitsanalyse beschreven. Een economische evaluatie vanuit een gezondheidszorgperspectief werd uitgevoerd om te bepalen welke meest voorgeschreven veldbehandeling de meest kosteneffectieve therapie is. Hierbij werd het daadwerkelijke middelenverbruik gemeten gedurende de AKTI-trial. Alle kosten voorafgaand aan behandeling, behandelkosten en kosten voor nabehandeling werden verzameld. We vonden dat de totale gemiddelde kosten voor 5-fluorouracil aanzienlijk lager waren (€ 433), vergeleken met € 728, € 775 en € 1621 voor respectievelijk imiquimod, ingenol mebutate en MAL-PDT. De resultaten toonden aan dat 5-fluorouracil een dominante kosteneffectieve behandeling was in vergelijking met de andere behandelingen, 12 maanden na behandeling.

Concluderend, 5-fluorouracil was zowel effectiever als kostenbesparend.

MORBUS BOWEN

In **hoofdstuk 3** wordt een andere voorloper van huidkanker beschreven: m. Bowen. Tegenwoordig zijn er veel studies die zich richten op de incidentie van diverse vormen van huidkanker. Er is echter geen onderzoek naar de incidentie van m. Bowen. In **hoofdstuk 3.1** worden de resultaten beschreven van het onderzoek naar de stijging in incidentie van m. Bowen in het MaastrichtUMC+ tussen 2003 en 2013. De resultaten toonden een statistisch significante trend met een aanzienlijke toename van de histologisch bevestigde m. Bowen tussen 2003 en 2013, bij zowel mannen als vrouwen. In **hoofdstuk 3.2** werd met een retrospectieve studie de klinische effectiviteit van drie veelgebruikte behandelingen voor m. Bowen geanalyseerd. In totaal werden er bij 608 patiënten 841 tumoren van histologisch bewezen m. Bowen geïncludeerd die gediagnosticeerd waren tussen 1 januari 2008 en 31 december 2013. De resultaten van deze studie lieten zien dat 5 jaar na behandeling, patiënten behandeld met 5-fluorouracilcrème en PDT meer dan twee keer zoveel kans hadden op behandelvalen vergeleken met patiënten behandeld met conventionele chirurgische excisie. Er werd geen significant verschil gevonden tussen 5-fluorouracilcrème en PDT.

SUPERFICIEEL BASAALCELCARCINOOM

Hoofdstuk 4 is onderverdeeld in twee secties waarin de verschillende aspecten van behandeling van het superficieel basaalcelcarcinoom worden gepresenteerd. Een eerdere studie naar de effectiviteit van verschillende niet-invasieve behandelingen van het superficieel basaalcelcarcinoom liet zien dat na 1 en 3 jaar 5% imiquimodcrème en 5% 5-fluorouracilcrème superieur waren aan MAL-PDT. Er kon echter geen definitieve conclusie getrokken worden over de superioriteit van imiquimodcrème ten opzichte van 5-fluorouracilcrème. In **hoofdstuk 4.1** presenteren we de vijf jaar follow-upresultaten van deze studie waaruit blijkt dat behandeling



Maud Jansen en haar promotor prof. dr. Peter M. Steijnen.

met 5% imiquimodcrème superieur is ten opzichte van zowel MAL-PDT als 5-fluorouracilcrème met een kans op tumorvrije survival van 80,5% voor imiquimod (95% BI 74,0-85,6), 62,7% (95% BI 55,3-69,2) en 70,0% (95% BI 62,9-76,0) voor MAL-PDT en 5-fluorouracil, respectievelijk. Daarom beschouwen we 5% imiquimodcrème als eerste keus non-invasieve behandeling voor de meeste primaire superficieel basaalcelcarcinomen.

De incidentie van superficieel basaalcelcarcinoom stijgt, met name onder jongere patiënten. Bij deze patiënten is mogelijk het cosmetisch resultaat van de behandelingen belangrijker. In **hoofdstuk 4.2** beschrijven we het cosmetisch resultaat na behandeling van bovengenoemde studie uit hoofdstuk 4.1. Vijf jaar na behandeling werd het cosmetisch resultaat beoordeeld door een onafhankelijk onderzoeker op een vierpuntschaal (excellent, goed, matig en slecht). Een goed tot uitstekend cosmetisch resultaat werd gevonden in 89,5% (137/153) van de superficieel basaalcelcarcinomen in de MAL-PDT-groep, in 81,8% (121/148) in de imiquimodgroep en in 84,7% (133/157) in de 5-fluorouracilgroep.

De resultaten lieten zien dat MAL-PDT een statistisch significant beter cosmetisch resultaat had vergeleken met imiquimodcrème en 5-fluorouracilcrème. Echter, in het geval van behandelvalen leidde herbehandeling met chirurgie tot een lagere kans op een goed cosmetisch resultaat. Zoals in hoofdstuk 4.1 beschreven, was er significant vaker behandelvalen na PDT, waardoor er netto geen significante verschillen qua cosmetiek waren. Onze mening blijft dan ook dat gezien de hogere effectiviteit, 5% imiquimodcrème eerste keus non-invasieve behandeling bij de meeste primaire superficieel basaalcelcarcinomen is.

CORRESPONDENTIEADRES

Maud Jansen

E-mail: maud.jansen@mumc.nl