

Evidence for treatment of epidermal keratinocyte neoplasms

Citation for published version (APA):

Jansen, M. H. E. (2019). Evidence for treatment of epidermal keratinocyte neoplasms. Maastricht: Ridderprint BV. <https://doi.org/10.26481/dis.20190510mj>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190510mj](https://doi.org/10.26481/dis.20190510mj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

The increase in patients with skin cancer and its precursors has ensured more evaluation of current treatment strategies. This thesis focuses on the various treatments of three common skin disorders: actinic keratosis (AK), Bowen's disease and superficial basal cell carcinoma (sBCC).

Chapter 1 provides a general introduction on the three different epidermal keratinocyte neoplasms, in which epidemiology, clinic, pathology, and different treatment options are explained. In addition, the objectives of the thesis are described in this chapter.

Chapter 2 focuses on the treatment of AK. The results of the AKTI-trial are presented in **chapter 2.1**. This trial is a prospective randomized multicentre study in which the four most common field-directed treatments of AK are compared with each other. Between November 2014 and March 2017, 624 patients were enrolled in four hospitals in the southern part of the Netherlands. Patients were randomly assigned to one of the treatments: 5% 5-fluorouracil cream (2 times a day for 4 weeks), 5% imiquimod cream (3 days per week (mon-wed-fri) for 4 weeks), methylaminolevulinat (MAL-) photodynamic therapy (PDT) (one session) or 0.015% ingenol mebutate (IM) gel (3 consecutive days). The primary outcome measure was the proportion of patients with $\geq 75\%$ reduction in the number of AKs 12 months after treatment compared to the start of the study. We found that 12 months post-treatment 5-fluorouracil cream was the most effective treatment with a cumulative probability of remaining free from treatment failure of 74.7% (95% confidence interval (CI) 66.8-81.0). Treatment success with imiquimod, PDT and IM was significantly lower compared to 5-fluorouracil with a cumulative probability of remaining free from treatment failure of 53.9% (95% CI 45.4-61.6), 37.7% (95% CI 30.0-45.3), and 28.9% (95% CI 21.8-36.3), respectively.

Moreover, we found that side effects were comparable between the four treatment groups. Compliance was higher in the IM group (98.7%) than in the 5-fluorouracil group (88.7%) and the imiquimod group (88.2%). Patient satisfaction and increase in health-related quality of life were highest in the 5-fluorouracil group. Good to excellent cosmetic outcome was most often observed in the PDT and IM group (96.6% and 95.1%, respectively) compared to 90.3% and 89.7% in the 5-fluorouracil and imiquimod group, respectively.

Due to the increasing incidence, the recommended treatment of AK results in a considerable socio-economic burden for (dermatological) healthcare. Considering the impact on healthcare costs, it is important to know which treatment for AK is the most cost-effective. **Chapter 2.2** describes the results of the cost-effectiveness analysis. An economic evaluation was performed from a healthcare perspective to determine which commonly prescribed field-directed

treatment is the most cost-effective. Real resource consumption was measured during the AKTI-trial. All pre-treatment costs, treatment costs, and post-treatments costs were collected. We found that the total mean costs for treatment with 5-fluorouracil were significantly lower (€433), compared to €728, €775 and €1621 for treatment with imiquimod, IM and MAL-PDT, respectively. With these results, we concluded that 5-fluorouracil was a dominant cost-effective treatment compared to the other treatments, 12 months post-treatment as it was more effective and cost-saving.

In **chapter 3** a different epidermal keratinocyte neoplasm is described: Bowen's disease. There are many studies that focus on the incidence of various forms of skin cancer. However, only few data have been published on the incidence of Bowen's disease. **Chapter 3.1** describes the results of our study on the incidence of Bowen's disease in the Maastricht University Medical Centre between 2003 and 2013. The results showed a statistically significant trend with a substantial increase of histologically confirmed Bowen's disease between 2003 and 2013, in both men and women. In **chapter 3.2**, the clinical effectiveness of three commonly used treatments for Bowen's disease was studied in a retrospective study. A total of 608 patients with 841 histologically confirmed tumours of Bowen's disease diagnosed between 1 January 2008 and 31 December 2013 were included. The results showed that the risk for treatment failure in patients treated with 5-fluorouracil cream and PDT was more than twice as high compared to patients treated with conventional surgical excision five years after treatment. No significant difference was found between 5-fluorouracil cream and PDT.

Chapter 4 is subdivided into two sections in which different aspects of treatments of sBCC are presented.

A previous study on the effectiveness of different non-invasive treatments of sBCC showed that imiquimod and 5-fluorouracil were superior to MAL-PDT, 1 and 3 years post-treatment. However, no definite conclusion could be drawn about the superiority of imiquimod compared to 5-fluorouracil. In **chapter 4.1** we present the five-year follow-up results of this study. Our results showed that treatment with 5% imiquimod five years after treatment is superior to both MAL-PDT and 5-fluorouracil cream with a probability of tumour-free survival of 80.5% for imiquimod (95% CI 74.0-85.6), 62.7% (95% CI 55.3-69.2) and 70.0% (95% CI 62.9-76.0) for MAL-PDT and 5-fluorouracil, respectively. Therefore, we consider 5% imiquimod cream as the first choice non-invasive treatment for most primary sBCCs.

The incidence of sBCC is increasing, especially among younger patients. In those patients, cosmetic outcome is probably even more important. In **Chapter 4.2** the cosmetic results of the study described in chapter 4.1 are analysed. Five years after treatment, the cosmetic result was assessed by an independent researcher on a four-point scale (excellent, good, moderate and

poor). Good to excellent cosmetic results were found in 89.5% (137/153) of the sBCCs allocated to MAL-PDT, 81.8% (121/148) in the imiquimod- and 84.7% (133/157), in the 5-fluorouracil-group. So, the results show that MAL-PDT had a significantly better cosmetic outcome compared to imiquimod and 5-fluorouracil. However, retreatment with surgery in the case of treatment failure led to a lower chance of a good cosmetic result. As there was significantly more frequent treatment failure after PDT, there were on the whole no significant differences in terms of cosmetic result. In our opinion 5% imiquimod cream is therefore still non-invasive treatment of first choice in most primary sBCCs.

Chapter 5 concludes with the interpretation of the results of studies done in this thesis and discusses the position of these results within the current daily practice.

SAMENVATTING

De toename van patiënten met huidkanker en voorlopers daarvan, heeft geleid tot meer onderzoek naar behandelingen van deze aandoeningen.

Dit proefschrift richt zich op de diverse behandelingen van drie veelvoorkomende huidaandoeningen: actinische keratose (AK), Morbus Bowen en het superficieel basaalcelcarcinoom (sBCC).

Hoofdstuk 1 is een algemene inleiding over de drie verschillende aandoeningen, waarin epidemiologie, kliniek, pathologie en verschillende behandelopties worden uitgelegd. Daarnaast worden in dit hoofdstuk de doelstellingen van het proefschrift beschreven.

Hoofdstuk 2 richt zich op de behandeling van AK. In **hoofdstuk 2.1** worden de resultaten van de AKTI-trial gepresenteerd. Dit is een prospectieve gerandomiseerde multicenter studie waarbij de vier meest voorkomende veldbehandeling van AK met elkaar vergeleken werden. Tussen november 2014 en maart 2017 werden 624 patiënten geïnccludeerd, verdeeld over 4 ziekenhuizen in zuid Nederland. Patiënten werden at random toegewezen aan één van de behandelingen: 5% 5-fluorouracil crème (2 keer per dag gedurende 4 weken), 5% imiquimod crème (3 dagen per week (ma-wo-vrij) gedurende 4 weken), methylaminolevulinaat (MAL-) fotodynamische therapie (PDT) (één sessie) of 0.015% ingenol mebutate (IM) gel (3 achtereenvolgende dagen). De primaire uitkomstmaat was de proportie patiënten met $\geq 75\%$ reductie van het aantal AK's 12 maanden na behandeling ten opzichte van het begin van de studie. We vonden dat 12 maanden na behandeling 5-fluorouracil crème de meest effectieve behandeling was met een behandelsucces van 74.7% (95% betrouwbaarheids interval (BI) 66.8-81.0). Het behandel succes van imiquimod, PDT en IM 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 IM-groep was de therapietrouw hoger (98.7%) dan in de 5-fluorouracil-groep (88.7%) en de imiquimod-groep (88.2%). De tevredenheid van de patiënt en de toename van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven waren het hoogst in de 5-fluorouracil groep. Een goed en uitstekend cosmetisch resultaat werd het vaakst gevonden in de PDT- en IM-groep (respectievelijk 96.6% en 95.1%) vergeleken met 90.3% en 89.7% in de 5-fluorouracil- en imiquimod-groep, respectievelijk.

Door de toenemende incidentie, resulteert de behandeling van AK 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 AK 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 voorbehandelingskosten, 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, IM 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. Dus, 5-fluorouracil was zowel effectiever als kostenbesparend.

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 Maastricht Universitair Medisch Centrum 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 middels 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 geïncubeerd 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-fluorouracil crème 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-fluorouracil crème en PDT.

Hoofdstuk 4 is onderverdeeld in twee secties waarin de verschillende aspecten van behandeling van het sBCC worden gepresenteerd.

Een eerdere studie naar de effectiviteit van verschillende niet-invasieve behandelingen van het sBCC liet zien dat na 1 en 3 jaar 5% imiquimod en 5% 5-fluorouracil superieur waren aan MAL-PDT. Er kon echter geen definitieve conclusie getrokken worden over de superioriteit van imiquimod ten opzichte van 5-fluorouracil. In **hoofdstuk 4.1** presenteren we de vijf jaar follow-up resultaten van deze studie waaruit blijkt dat behandeling met 5% imiquimod superieur is ten opzichte van zowel MAL-PDT als 5-fluorouracil crème 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% imiquimod crème als eerste keus non-invasieve behandeling voor de meeste primaire sBCC's.

De incidentie van sBCC stijgt, met name onder jongere patiënten. Bij deze patiënten is mogelijk het cosmetisch resultaat van behandelingen belangrijker. **Hoofdstuk 4.2** beschrijft 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 vier-puntsschaal (excellent, goed, matig en slecht). Een goed tot uitstekend cosmetisch resultaat werd gevonden in 89.5% (137/153) van de sBCC's in de MAL-PDT-groep, in 81.8% (121/148) in de imiquimod-groep en in 84.7% (133/157) in de 5-fluorouracil-groep. Dus, de resultaten lieten zien dat MAL-PDT een statistisch significant beter cosmetisch resultaat had vergeleken met imiquimod en 5-fluorouracil. Echter, in het geval van behandelfalen leidde herbehandeling met chirurgie tot een lagere kans op een goed cosmetisch resultaat. Zoals in hoofdstuk 4.1 beschreven, was er significant vaker behandelfalen na PDT, waardoor er netto geen significante verschillen qua cosmetiek waren. Onze mening blijft dan ook dat gezien de hogere effectiviteit, 5% imiquimod crème eerste keus non-invasieve behandeling bij de meeste primaire sBCCs is.

Hoofdstuk 5 besluit met de interpretatie van de resultaten van de studies in dit proefschrift en bediscussieert welke plaats deze resultaten innemen in de dagelijkse praktijk.