

Shedding new light on the treatment of basal cell carcinoma

Citation for published version (APA):

Kuijpers, D. I. M. (2007). *Shedding new light on the treatment of basal cell carcinoma*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20070316dk>

Document status and date:

Published: 01/01/2007

DOI:

[10.26481/dis.20070316dk](https://doi.org/10.26481/dis.20070316dk)

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.

Samenvatting

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm van huidkanker met een sterk stijgende incidentie. De pathogenese van BCC is complex waarin omgevingsfactoren (o.a. zonlicht) en patiëntgebonden factoren een belangrijke rol spelen. Er zijn verschillende klinische subtypen van het BCC bekend die corresponderen met verschillende histopathologische groeiwijzen.

Ondanks dat de mortaliteit van BCC laag is, zijn de morbiditeit en de kosten voor de gezondheidszorg bij deze tumor hoog, waardoor het belang van een snelle en effectieve behandeling groot is. Ondanks dat er vandaag de dag een breed scala aan behandelingen (met deels overlappende indicaties) voor het BCC bestaat, zijn er relatief weinig gerandomiseerde, gecontroleerde studies over de behandeling van het BCC gepubliceerd. Hierdoor wordt de keuze voor behandeling van een patiënt met BCC voornamelijk gebaseerd op klinische ervaring van de behandelend arts, en worden tumor- en patiëntgerelateerde factoren niet altijd ten volle in de overweging betrokken.

Om bij te dragen aan een meer 'evidence-based' besluitvorming, zijn de volgende vraagstellingen van dit proefschrift geformuleerd. In dit hoofdstuk worden de resultaten van de studies die uitgevoerd zijn om deze vraagstellingen te beantwoorden, samengevat.

Is cryochirurgie voor niet-agressieve BCCs even effectief als chirurgische excisie?

Cryochirurgie (CS) is een veel gebruikte behandeling voor het BCC die snel en goedkoop kan worden toegepast. De effectiviteit is echter nog niet eerder gerandomiseerd vergeleken met de standaardbehandeling, chirurgische excisie (SE). In een gerandomiseerde, gecontroleerde opzet met vijf jaar follow-up werd CS vergeleken met SE in de behandeling van voornamelijk nodulaire, het meest voorkomende subtype, BCCs (nBCCs). Het vijfjaars recidiefpercentage berekend middels Kaplan-Meier survivalanalyse bedroeg 19.6% voor CS en 8.4% voor SE. Dit verschil bereikte geen statistische significantie bereikte ($p=0.10$), waarschijnlijk omwille van een te kleine onderzoekspopulatie. Desondanks heeft dit verschil in recidiefpercentage ons inziens wel klinische relevantie. Andere voordelen van SE, zoals gebleken in andere studies, zijn de histologische controle achteraf, het betere cosmetisch resultaat t.o.v. CS en de kortere duur van wondgenezing. Op basis van deze gegevens en het hoge recidiefpercentage na CS, verdient in onze opinie SE de voorkeur boven CS in de behandeling van niet-agressieve BCC in de hoofd-hals regio en dient CS gereserveerd te worden voor patiënten die niet geopereerd kunnen of willen worden.

Is Mohs' micrografische chirurgie een effectieve behandeling voor BCC?

Mohs' micrografische chirurgie (MMS) is een geavanceerde operatietechniek met perop-

eratief, histopathologisch onderzoek. Deze techniek wordt op grote schaal toegepast bij BCCs in de Verenigde Staten. In Europa wordt het op minder grote schaal toegepast in de behandeling van BCC. Wij onderzochten retrospectief de effectiviteit van MMS in 720 BCCs die op onze afdeling zijn uitgevoerd in de periode april 1992 tot december 1999. Vijf-jaars recidiefpercentages berekend middels Kaplan-Meier survivalanalyse bedroegen 3.2% voor primaire BCCs en 6.7% voor recidief BCCs. Prognostische factoren voor een recidief BCC zijn agressief groeiende BCCs, meerdere (≥ 3) rondes, grote (>40 mm diameter) defecten en recidief tumoren. Gebaseerd op deze lage recidiefpercentages vergeleken met andere behandelingen voor BCC, kan MMS beschouwd worden als behandeling van eerste keus voor primaire, agressieve BCCs in het gelaat en voor recidief BCCs in het gelaat.

Zou Mohs' micrografische chirurgie gecombineerd kunnen worden met andere, niet invasieve behandelingsmodaliteiten bij patiënten met grote, slecht afgrensbare BCC van gecombineerd subtype?

Een groot deel van de BCCs is opgebouwd uit meerdere histopathologische subtypes. Een veel voorkomende combinatie is een BCC met een agressief centraal deel, waarvoor MMS geïndiceerd is en een niet agressief, superficiëel groeiend deel aan de periferie. Met name dit perifere gedeelte kan tegenwoordig ook met niet-invasieve technieken zoals imiquimod en fotodynamische therapie (PDT) worden behandeld waardoor het onnodig opofferen van huid voorkomen kan worden. Mohs' procedures moeten soms voortijdig beëindigd worden om onvoorziene redenen.

Zeven patiënten worden besproken, waarbij de Mohs' procedure om verschillende redenen werd afgebroken en de patiënt drie weken na het sluiten van het defect werd nabehandeld met 5% imiquimod crème in drie gevallen of met PDT in vier gevallen. De behandelingen werden goed verdragen en er werden geen recidieven waargenomen na een follow-up periode variërend van 13 tot 30 maanden. Deze patiëntenreeks suggereert een plaats voor PDT en imiquimod als adjuvante therapie voor restanten van superficiëel BCC na meerdere rondes van MMS bij patiënten met uitgebreide zonbeschadigde huid, multipale of grote BCCs in het gelaat of bij patiënten bij wie de Mohs' procedure omwille van onvoorziene redenen voortijdig moet worden beëindigd. Studies met lange follow-up en grotere patiëntenaantallen zijn nodig om de effectiviteit van deze combinatietherapie op langere termijn vast te stellen.

Verbeterd systemische azithromycine de overleving van volledige-dikte huidtransplantaten op de neus?

De meest voorkomende lokalisatie van BCC in het gelaat is de neus. Defecten na chirurgische behandelingen kunnen op verschillende manieren gesloten worden. Een daarvan

is het sluiten d.m.v. volle-dikte transplantaten (FTG). De genezing van een wond bedekt met FTG gaat vaak gepaard met gedeeltelijke of gehele necrose. Er is nog geen bewijs dat het gebruik van antibiotica deze necrotisering kan voorkomen en een algemene richtlijn voor het gebruik van systemische antibiotica bij FTG op de neus ontbreekt tot op heden. Wij voerden een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek uit naar het effect van azithromycine op de overleving van de FTG bij 30 patiënten bij wie een defect op de neus na chirurgische behandeling van niet-melanoom huidkanker werd gesloten met een FTG. Omwille van praktische redenen werd gekozen voor orale toediening van de antibiotica een maal daags gedurende 3 dagen aansluitend aan de ingreep. Een statistisch significant verschil ten gunste van het gebruik van azithromycine werd gevonden. Van alle variabelen die onderzocht zijn, had roken een significant negatief effect op de overleving van het implantaat. Op basis van deze resultaten kan het gebruik van azithromycine worden geadviseerd bij patiënten met een FTG op de neus na chirurgische behandeling van niet-melanoom huidkanker. In de toekomst zouden studies kunnen worden uitgevoerd om te onderzoeken of lokale antibiotica voor deze indicatie even effectief zijn als systemische antibiotica.

Is fotodynamische therapie voor nodulair BCC even effectief als chirurgische excisie?

PDT heeft in eerdere studies bewezen een effectieve behandeling te zijn voor superficiëel BCC (sBCC). Of PDT voor nodulaire BCC (nBCC) op lange termijn een effectieve behandeling is, is nog niet vastgesteld. Een gerandomiseerde, gecontroleerde studie met 175 primaire BCCs bij 150 patiënten werd uitgevoerd. BCCs werden toegewezen aan PDT met 5-aminolevulinezuur (ALA-PDT, n=84) of chirurgische excisie (SE, n=91). ALA-PDT werd gefractioneerd uitgevoerd met twee gelijke belichtingen na resp. vier en vijf uur na de applicatie van ALA crème. In dit proefschrift worden de resultaten van een tussentijdse analyse met een follow-up tot 3 jaar beschreven. Incomplete respons of recidief werd gezien bij 17 BCCs, zestien maal na ALA-PDT en een maal na SE. Het ziekte-vrije percentage na 36 maanden, berekend middels Kaplan-Meier survivalanalyse, was met 66.5% voor PDT en 98.8% voor SE reeds statistisch significant ($p < 0.001$). Omdat uit de literatuur bekend is dat de meeste recidieven optreden na drie tot vijf jaar, is niet te verwachten dat de uitkomst van deze studie na een follow-up periode van vijf jaar ten gunste van ALA zal keren. Derhalve kan geconcludeerd worden dat gefractioneerde ALA-PDT minder geschikt is als reguliere behandeling voor nBCC dan SE. Echter, voor speciale gevallen zoals bij patiënten die niet geopereerd kunnen worden of basaalcel-naevus syndroom patiënten, zou er wel een plaats voor deze vorm van PDT mogelijk kunnen zijn.

Hoe pijnlijk is topicale fotodynamische therapie voor nodulair BCC?

Pijn wordt vaak beschouwd als een belangrijke bijwerking van topicale PDT voor niet-melanoom huidkanker, vooral wanneer het behandeling van grote oppervlakten betreft. Deze pijn kan zelfs een limiterende factor zijn voor de behandeling. Het begrijpen van het mechanisme van deze pijn zou kunnen leiden tot oplossing van dit probleem wat weer zou kunnen leiden tot een betere toepasbaarheid van de therapie. Verdere studies om het mechanisme van pijn bij PDT te ontrafelen zijn dan ook nodig. Bij 64 nBCCs die behandeld werden met ALA-PDT, werden de intensiteit, duur en karakter van de pijn geanalyseerd. De gemiddelde pijnintensiteit, gemeten op een 'visual analogue scale' (VAS), bedroeg 3.88. De meeste patiënten kwalificeerden de pijn als brandend (82.5%) of stekend (36.8%). Behandeling van BCC met ALA-PDT resulteerde zelden in onhoudbare pijn en was nooit een reden om de behandeling te staken. Bij ALA-PDT met een tweetal metaalhalogeen lichtbronnen bleek belichting met de Medeikonos® lichtbron minder pijnlijk te zijn dan met de Waldmann® lichtbron. Vergelijking met nieuwere lichtbronnen, zoals met light emitting diodes (LED) is waardevol daar deze lampen omwille van praktische redenen steeds vaker worden gebruikt bij de uitvoering van PDT.

Bestaat er een verschil tussen fotodynamische therapie met methylaminolevulinezuur en fotodynamische therapie met aminolevulinezuur in effectiviteit, pijnlijkheid en kosten?

Tegenwoordig worden binnen de dermatologie twee topicale fotosensitiserende stoffen veelvuldig toegepast, namelijk 5-aminolevulinezuur (ALA) en methylaminolevulinezuur (MAL). ALA wordt in de ziekenhuizen waar het wordt toegepast bereid tot een crème, MAL is als crème commercieel verkrijgbaar en is geregistreerd voor de behandeling van o.a. BCC. De effectiviteit, pijnbeleving en kosten van ALA-PDT en MAL-PDT werden vergeleken bij 43 nBCCs. Acht weken na behandeling werd het behandelde gebied geëxcideerd en histopathologisch onderzocht. In 28% van de gevallen werd residuaal tumorweefsel gevonden. Er werd geen verschil gevonden tussen ALA-PDT en MAL-PDT met betrekking tot effectiviteit en pijn. Echter, de kosten van MAL-PDT waren 6 maal hoger dan die van ALA-PDT. Er werd geconcludeerd dat zowel ALA als MAL kunnen worden toegepast als topicale fotosensibiliserende stof bij PDT voor BCC. De vraag of PDT een effectieve behandeling is voor deze indicatie, zal moeten blijken uit gerandomiseerde, gecontroleerde studies met lange follow-up duur.