



Ontwikkelingen in diagnostiek en behandeling van keratinocyt kanker: de toekomst is minder invasief

K. Mosterd

Ten tijde van mijn promotie leek de stelling te gewaagd: over 10 jaar alleen nog maar niet invasieve behandelingen voor keratinocyt kanker. Zeker als vers klaargestoomde Mohs' chirurg en in de volste overtuiging dat Mohs' micrografische chirurgie maximaal weefselsparend is. Nog altijd is Mohs' micrografische chirurgie de meest effectieve lange termijn behandeling voor hoog risico basaalcelcarcinomen (BCC) in het gelaat. Maar met de toegenomen incidentie van huidkanker en een steeds jongere patiëntpopulatie, spelen naast effectiviteit ook andere factoren een belangrijke rol in de behandeling. De toegenomen incidentie vraagt een kosteneffectieve behandeling die ook past binnen de huidige capaciteit van de zorg. De jongere populatie vraagt om een behandeling met cosmetisch de fraaiste resultaten, maar ook een behandeling die het beste in het dagelijkse leven van een patiënt past. Het palet aan behandelingen neemt toe evenals de evidence betreffende de effectiviteit van deze behandelingen. Zo zijn er intussen steeds meer niet invasieve behandelstrategieën en lijkt het ook een logisch gevolg dat er meer aandacht is voor niet invasieve diagnostiek bij keratinocyt kanker. In mijn presentatie zal ik de laatste ontwikkelingen op het gebied van behandeling en diagnostiek.

Sinds de publicatie van de langetermijn resultaten van de TTOP trial is het wereldwijd bekend dat imiquimodcrème op de lange termijn de meest effectieve topicale behandeling is van het superficieel BCC. [1] Met een langetermijn ziektevrije overleving van ongeveer 80% is het inmiddels een geaccepteerde eerste keus behandeling voor het superficiële BCC. Dit is opmerkelijk, aangezien chirurgie nog altijd veel effectiever is met een ziektevrije overleving van bijna 98-100% na 5 jaar. [2,3] We weten ook dat patiënten effectiviteit prefereren boven andere behandeluitkomsten. [4] Toch wordt in de behandelkamer vaak gekozen voor een niet invasieve behandeling bij het superficieel BCC en dit wordt ook ondersteund door de Nederlandse Evidence Based richtlijn BCC terwijl dit niet het geval is bij het nodulaire BCC. [5] Williams et al. toonden aan dat na vijf jaar follow-up de effectiviteit van behandeling van nodulaire BCC's met imiquimodcrème gedurende 12 weken ongeveer 83% bedraagt. [3] In een studie waarbij behandeling met imiquimodcrème werd vooraf gegaan door milde debulking, werden door Sinx et. al aangetoond dat ook al met 6 weken behandeling de effectiviteit na 1 jaar ongeveer 80% is. [6] De resultaten op langetermijn moeten nog worden afgewacht, maar uit de resultaten van Williams et al. en Jansen et. al. blijkt dat recidieven na imiquimodcrème over het algemeen in het eerste jaar na behandeling zullen optreden. [3,7] Dit lijkt ook goed te passen bij het werkingsmechanisme dat wezenlijk verschilt met die van de andere niet invasieve behandelingen. Behandeling met photodynamische therapie (PDT) veroorzaakt inductie van necrose en apoptose en is met destructie van tumor vasculatuur vooral destructief. [5] In geval van behandeling met 5-fluorouracil (5-FU) crème is thymidylaat-

synthetase het aangrijppunt en wordt door aanvullende mechanismen die de DNA-synthese in replicerende cellen verstoren DNA-schade veroorzaakt. [8] Imiquimodcrème werkt echter via stimulatie van Toll-like receptor 7, waarbij het innate/aangeboren immuunsysteem wordt geactiveerd. Het immuunmodulerende effect van deze behandeling kan een langdurige klinische response teweegbrengen. Een analoog onderzoek naar behandeling van actinische keratose toonde aan dat hoewel 5% imiquimodcrème een slechtere initiële klaring had vergeleken met 5-FU crème, het na 1 jaar een betere klaring vertoonde. [8] Studies met een langetermijn follow-up zijn dan ook erg belangrijk om echt uitspraken te kunnen doen over de effectiviteit van behandelingen. Ook voor de behandeling van actinische keratosen is er een keuze tussen verschillende niet-invasieve behandelopties. In een vergelijkende gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) werden de behandelingen 5-FU crème, PDT, imiquimod crème en ingenol mebutaat gel vergeleken en werd geconcludeerd dat 5-FU crème de meest (kosten)effectieve behandeling is van actinische keratosen in het hoofd-halsgebied. [1] De resultaten van een nog niet gepubliceerd onderzoek naar de kwaliteit van leven zullen worden besproken.

Naast niet-invasieve behandeling van laag risico keratinocyt carcinomen, is er ook sprake van een toegenomen aantal behandelopties voor systemische behandeling van hoog risico keratinocyt carcinomen. Zo is targeted therapy met de orale hedgehog pathway inhibitor vismodegib inmiddels geregistreerd in Nederland en hebben we in een samenwerkingsverband met Nederlandse academische ziekenhuizen kunnen

analyseren wat de resultaten van behandeling met dit middel zijn in de dagelijkse praktijk. Dit zal aan bod komen in de presentatie. Op dit moment is vismodegib geregistreerd voor patiënten die niet in aanmerking komen voor chirurgie en of radiotherapie. Dit kan soms gelden voor patiënten met het basaalcelnaevus syndroom (BCNS), bij wie radiotherapie relatief gecontra-indiceerd is. Met de hoge ziektelast van de soms wel honderden tumoren, is chirurgie in deze patiënten niet altijd meer mogelijk: het aantal ingrepen kan dusdanig mutilerend en psychosociaal belastend zijn, dat behandeling met vismodegib een uitkomst zou kunnen zijn. Helaas is het bijwerkingenprofiel ook beperkend: in de MIKIE studie, waarin 2 verschillende roulatieschema's werden onderzocht waarbij 8 of 12 weken vismodegib behandeling werden afgewisseld met 8 weken placebo, bleken de opgetreden bijwerkingen vergelijkbaar met die welke werden gevonden in studies met een continue dosering. [9,10] Wel werd de behandeling iets langer door patiënten volgehouden. In de eerder genoemde, in Nederland uitgevoerde studie, bleken veel patiënten na een behandeling van enkele maanden toch te zijn gestaakt met de medicatie in verband met de belastende bijwerkingen. Het bijwerkingenprofiel lijkt niet verenigbaar met levenslange behandeling. Gepersonaliseerde behandelingschema's die werden voorgeschreven zullen worden besproken.

Effectieve topicale behandeling met hedgehog pathway inhibitoren (HPI) zou een uitkomst kunnen zijn voor patiënten met BCNS. Hoewel de effectiviteit in voorgaande studies naar verschillende HPI's nog te wensen over liet, zijn voorlopige resultaten van fase 2 onderzoek naar patidegib veelbelovender en loopt er inmiddels een internationaal fase 3 onderzoek. [11] In het Maastricht UMC+, een NFU geaccrediteerd expertisecentrum voor BCNS, zijn hiervoor 10 BCNS patiënten geïnculdeerd. Resultaten worden begin volgend jaar verwacht.

Ook op het gebied van behandeling van het plaveiselcelcarcinoom zijn er ontwikkelingen. In patiënten met gemetastaseerde cutane PCCs waarbij chirurgie en radiotherapie niet meer mogelijk is, een voorheen uitbehandelde groep patiënten, zou behandeling met programmed cell death 1 (PD-1) checkpoint inhibitors een uitkomst kunnen bieden. Uit een onlangs verschenen gecombineerde fase 1 en 2 studie van Migden et. al. naar behandeling van een uitbehandelde groep patiënten met de PD-1 inhibitor cemiplimab bleek dat van patiënten met gevorderde cutane PCC's, de helft een goede respons vertoonde op behandeling met cemiplimab. De resultaten van deze studie zijn echter nog niet goed bruikbaar voor de klinische praktijk, aangezien er nog geen resultaten zijn van langdurige follow-up.

Tenslotte zijn er nog de ontwikkelingen op het gebied van niet-invasieve diagnostiek. Het afgelopen decennium is er veel onderzoek gedaan naar verschillende tools voor niet-invasieve diagnostiek van huidkanker. De Reflectance confocal microscopy (RCM), Raman spectrometrie en Optical Coherence Tomography (OCT) zijn allemaal methoden die in verschillende centra onderzocht zijn. Onlangs toonde Sinx et al. aan dat de diagnostische accuratesse voor het diagnosticeren van een

BCC hoger is dan die van de klinische blik gecombineerd met dermatoscopie en dat wellicht 40% van het aantal biopten voorkomen zou kunnen worden indien deze techniek wordt toegepast. Momenteel vindt er in een multicenter RCT plaats in het Maastricht UMC+, het Catharina Ziekenhuis Eindhoven en het Zuyderland ziekenhuis Heerlen naar de klinische toepasbaarheid. Mogelijk zullen er al enige resultaten kunnen worden getoond.

SAMENVATTING

De afgelopen jaren zijn er veel ontwikkelingen geweest op het gebied van niet invasief diagnosticeren en behandelen van keratinocyt carcinomen en voorstadia hiervan. Optical coherence tomography lijkt veelbelovend in de diagnostiek van het basaalcelcarcinoom (BCC). 5% Imiquimod crème is effectief als behandeling voor superficiële en nodulaire BCC's en 5-fluorouracil crème is de meest effectieve veldbehandeling voor actinische keratosen. Er zijn ontwikkelingen op het gebied van systemische medicatie voor uitgebreid BCC en plaveiselcelcarcinoom, maar het bewijs is nog beperkt. De belangrijkste ontwikkelingen op het gebied van niet invasieve diagnostiek en behandeling zullen worden besproken.

TREFWOORDEN

basaalcelcarcinoom – non melanoma huidkanker – keratinocyt kanker – behandeling – diagnostiek

SUMMARY

In recent years, there have been some new developments in non-invasive diagnosis and treatment of non-melanoma skin cancer and its precursors. Use of optical coherence tomography in the diagnosis of basal cell carcinoma (BCC) seems promising. 5% Imiquimod cream is effective as a treatment for superficial and nodular BCC's and 5-FU cream is the most effective field treatment for actinic keratoses. Systemic therapies for advanced BCC and squamous cell carcinoma have been studied, but evidence is still limited. The main developments in the field of non-invasive diagnostics and treatment will be discussed.

KEYWORDS

basal cell carcinoma – non melanoma skin cancer – keratinocyt carcinoma – treatment – diagnostics

LITERATUUR

1. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits A, van Pelt HPA, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2019;380(10):935-46.
2. Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, Thissen MR, Kelleners-Smeets NW, Kuijpers DJ, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):280-7.
3. Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB,

- Perkins W, et al. Surgery versus 5% imiquimod for nodular and superficial basal cell carcinoma: 5-year results of the SINS randomized controlled trial. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):614-9.
4. Essers BAB, Arits AH, Hendriks MR, Mosterd K, Kelleners-Smeets NW. Patient preferences for the attributes of a noninvasive treatment for superficial basal cell carcinoma: a discrete choice experiment. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):e26-e7.
 5. Evidence based richtlijn basaalcelcarcinoom (modulaire update). 2014.
 6. Sinx KAE, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ, Winnepenninckx VJL, Arits A, Mosterd K. Surgery versus combined treatment with curettage and imiquimod for nodular basal cell carcinoma: One-year results of a noninferiority, randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020.
 7. Jansen MHE, Mosterd K, Arits A, Roozeboom MH, Sommer A, Essers BAB, et al. Five-year results of a randomized controlled trial comparing effectiveness of photodynamic therapy, topical imiquimod, and topical 5-fluorouracil in patients with superficial basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):527-33.
 8. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:34-40.
 9. Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):404-12.
 10. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):729-36.
 11. Skvara H, Kalthoff F, Meingassner JG, Wolff-Winiski B, Aschauer H, Kelleher JF, et al. Topical treatment of Basal cell carcinomas in nevoid Basal cell carcinoma syndrome with a smoothened inhibitor. *J Invest Dermatol.* 2011;131(8):1735-44.

CORRESPONDENTIEADRES

Klara Mosterd

E-mail: k.mosterd@mumc.nl