

Niet-invasieve behandeling van het superficieel basaalcelcarcinoom; driejaarsresultaten van een gerandomiseerde trial¹

M.H. Roozeboom

Afdeling Dermatologie, MUMC, Maastricht

Correspondentieadres:

Marieke Roozeboom

E-mail: mh.roozeboom@mumc.nl

SAMENVATTING

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is wereldwijd de meest voorkomende vorm van kanker en conventionele chirurgie is over het algemeen behandeling van eerste keus. Het superficieel BCC (sBCC) is goed bereikbaar voor topicale behandeling, zoals fotodynamische therapie (PDT), imiquimodcrème en 5-fluorouracil (5-FU)-crème. In de Nederlandse *Richtlijn basaalcelcarcinoom* uit 2007 werd fotodynamische therapie omschreven als een goede behandeling voor het sBCC en benadert qua recidiefpercentages dat van chirurgische excisie voor dit groeitype. Tot voor kort waren er geen gerandomiseerde studies met een lange follow-upduur waarin deze niet-invasieve behandelingen met elkaar werden vergeleken. Daarom is er nog geen consensus bereikt in (inter)nationale BCC richtlijnen omtrent de eerste keus niet-invasieve behandeling van het sBCC. Wij presenteren de resultaten van een non-inferioriteit gerandomiseerde trial met drie jaar follow-up, waarin de tumorvrije overleving werd onderzocht van imiquimod en 5-FU ten opzichte van methylamino-levulinaat (MAL-)PDT in patiënten met sBCC. Deze studie voorziet in de behoefte aan directe vergelijkende studies met een lange follow-up en maakt het mogelijk om betere aanbevelingen te doen voor niet-invasieve behandelingen van sBCC. In totaal werden 601 patiënten met een primair sBCC geïncludeerd op zeven afdelingen dermatologie in het zuiden van Nederland. Deelnemers werden gerandomiseerd naar MAL-PDT (twee sessies met één week interval), imiquimod (eenmaal daags, vijf dagen per week gedurende zes weken) of 5-FU (tweemaal daags gedurende vier weken). Een controleafspraak

vond plaats drie jaar na behandeling door een arts-onderzoeker die geblindeerd was voor de toegewezen behandeling. Klinisch behandelfalen werd histologisch bevestigd met een 3 mm punchbiopt. Een vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van 10% werd gehanteerd. We toonden aan dat de kans op tumorvrije overleving drie jaar na behandeling 58,0% was voor MAL-PDT, 79,7% voor imiquimod en 68,2% voor 5-FU. De hazardratio voor behandelfalen tussen imiquimod en MAL-PDT was 0,50 (95% BI 0,33-0,76, $p=0,001$). De vergelijking tussen 5-FU met MAL-PDT resulteerde in een hazardratio van 0,73 (95% BI 0,51-1,05, $p=0,092$) en de vergelijking tussen 5-FU en imiquimod in een hazardratio van 0,68 (95% BI 0,44-1,06, $p=0,091$). De grotere kans op tumorvrije overleving van imiquimod boven MAL-PDT werd consequent teruggevonden in subgroepen patiënten en tumoren met uitzondering van patiënten > 60 jaar met een sBCC op de onderste extremiteiten. In deze subgroep was het verschil in tumorvrije overleving 57,6% in het voordeel van MAL-PDT. Conclusie: Imiquimod is superieur en 5-FU niet-inferieur aan MAL-PDT in de behandeling van het sBCC.

SUMMARY

Three year follow-up results of MAL-PDT versus imiquimod versus 5-FU for treatment of superficial basal cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomized controlled trial.

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common type of cancer worldwide and surgical excision is still considered as first choice treatment. Superficial BCC (sBCC) is easily accessible by topical treatments like photodynamic therapy (PDT), imiquimod cream and 5-fluorouracil (5-FU) cream.

The Dutch BCC guideline 2007 recommends PDT as a good treatment option for sBCC with recurrence rates that are comparable with surgical excision. However, to date there is a lack of randomized



controlled trials with a long term follow-up that compare effectiveness of non-invasive treatment modalities. We present the results of a non-inferiority randomized controlled trial with three year follow-up that investigated the tumor-free survival of imiquimod and 5-FU versus MAL (methylaminolevulinate-)PDT in patients with sBCC. This study fulfills the need for head-to-head comparison studies with long-term follow-up and enables better treatment recommendations for non-invasive treatment of sBCC. A total of 601 patients with a primary sBCC were enrolled at seven departments of dermatology in the southern part of the Netherlands. Participants had been randomly assigned to MAL-PDT (two sessions with one week interval), imiquimod (once daily, five times a week for 6 weeks), or 5-FU (twice daily for 4 weeks). A follow-up visit took place at three years post treatment by a research physician who was blinded to the assigned therapy. Clinical treatment failures were histologically confirmed by a 3 mm punch biopsy. A pre-specified non-inferiority margin of 10% was used. We showed that the probability of tumor-free survival at three years post treatment was 58.0% for MAL-PDT, 79.7% for imiquimod, and 68.2% for 5-FU. The hazard ratio

for treatment failure comparing imiquimod with MAL-PDT was 0.50 (95% CI 0.33-0.76, $p=0.001$). Comparison of 5-FU with MAL-PDT resulted in a hazard ratio of 0.73 (95% CI 0.51-1.05, $p=0.092$), and comparison of 5-FU with imiquimod in a hazard ratio of 0.68 (95% CI 0.44-1.06, $p=0.091$). The higher probability of tumor-free survival for imiquimod versus MAL-PDT was consistently found in all subgroups of patients and tumors with an exception of patients >60 years with sBCC on the lower extremities. In this latter subgroup, the risk difference in tumor-free survival was 57.6% in favor of MAL-PDT. In conclusion, imiquimod is superior and 5-FU not inferior to MAL-PDT in treatment of sBCC.

LITERATUUR

1. Roozeboom MH, Arits AHMM, Mosterd K, Sommer A, Essers BAB, de Rooij MJM, Quaedvlieg PJF, Steijlen PM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ. Three year follow-up results of photodynamic therapy versus imiquimod versus fluorouracil for treatment of superficial basal cell carcinoma: a singel blind, non-inferiority, randomized controlled trial. *J Invest Dermatol* 2016;136(8):1568-74.