



Optimization of care for patients with superficial basal cell carcinoma

L.C.J. van Delft

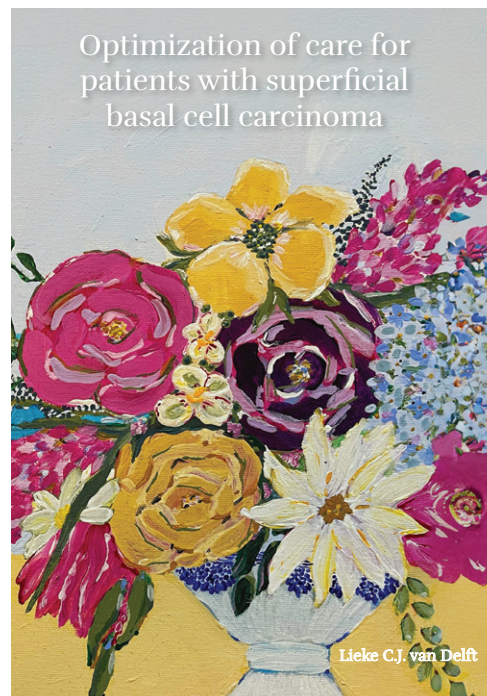
Op 8 maart 2024 promoveerde Lieke van Delft aan de Universiteit van Maastricht op het proefschrift 'Optimization of care for patients with superficial basal cell carcinoma'. Haar promotor was dr. Nicole W.J. Kelleners-Smeets en haar copromotoren waren dr. Patty J. Nelemans en dr. Brigitte A.B. Essers.

INTRODUCTIE

Het doel van dit proefschrift was om optimale omstandigheden te creëren voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met een superficieel basaalcelcarcinoom (sBCC). De huidige richtlijnen voor het management van een BCC identificeren meerdere behandelopties voor het sBCC. De meest effectieve behandeling is chirurgische excisie. Non-invasieve behandelingen zoals imiquimod crème, 5-Fluorouracil (5FU) crème, of fotodynamische therapie (PDT) worden ook beschouwd als effectief, maar de behandelingen hebben verschillende kenmerken. Het is belangrijk dat patiënten met een sBCC mee kunnen beslissen welke behandeling hun voorkeur heeft en het meest past bij hun persoonlijke situatie. Een keuzehulp kan deze voorkeursgevoelige beslissing ondersteunen. Daarnaast is het van belang dat er rekening gehouden wordt met kosteneffectiviteit (zeker vanuit een maatschappelijk perspectief), dat de beschikbare non-invasieve behandelingen optimaal zijn en het risico op misclassificatie van het BCC subtype geminimaliseerd wordt.

KEUZEHULP

Hoofdstuk 2 van dit proefschrift betreft de ontwikkeling en testfase van een keuzehulp voor patiënten met een sBCC. De keuzehulp is te vinden via www.keuzehulpbcc.nl. De keuzehulp voor patiënten met een sBCC is een WebApp die informatie geeft over het sBCC, de behandelopties en karakteristieken daarvan, waarde verheldering ondersteunt en informatie geeft over risicofactoren voor het ontstaan van een BCC en bescherming tegen UV-straling. Het is van belang om het ontwikkelproces van een keuzehulp te beschrijven om inzichtelijk te maken aan toekomstige gebruikers wie er betrokken waren en op welke bronnen de informatie in de keuzehulp gebaseerd is. De keuzehulp werd ontwikkeld in 3 fasen. In fase 1 werd op basis van literatuur en door vragenlijsten voorgelegd aan patiënten met een BCC in de voorgeschiedenis, informatie over uitkomsten verzameld met betrekking tot effectiviteit, bijwerkingen, cosmetische resultaten en voorkeuren. In fase 2 werd in focusgroepen door zowel patiënten als artsen een eerste versie van de keuzehulp geëvalueerd. In fase 3 werd door een



projectgroep met verschillende leden (o.a. perifere en academische dermatologen, patiënten en verpleegkundigen) feedback gegeven op de laatste versie van de keuzehulp en zijn de laatste gebruikersproblemen ondervangen door het houden van interviews met patiënten. Aangezien er weinig informatie over keuzehulpen in de dermatologie bekend was in de literatuur werd gekozen de keuzehulp te testen in de doelgroep. Een prospectieve observationele pre- en post-implementatie studie werd uitgevoerd met als doel om primair de mate van keuzestress te testen bij patiënten met en zonder keuzehulp. Secundair werd de kennis onderzocht en de tevredenheid met de keuzehulp en met de behandelkeuze achteraf. Keuzestress werd gemeten op de 'Decisional Conflict Scale' (DCS) waarbij een score van 0-100 wordt berekend. Een score onder de 25 wordt gezien als het ervaren van weinig keuzestress. Kennis werd gemeten op

basis van een kennis vragenlijst die bestond uit vier onderdelen met vragen over zonprotectie, risicofactoren voor het krijgen van een BCC, behandelopties voor het sBCC en manieren om een BCC te herkennen. Verder werd geregistreerd of patiënten aanvullende informatie wensten en 3 maanden na behandeling of patiënten tevreden waren met hun behandelkeuze (effectieve behandelkeuze). De totaalscore op de DCS van patiënten in de controlegroep was 22,78 versus een score van 22,34 in de keuzehulp-groep (gemiddeld verschil -0,44, $p=0,828$). Er werd dus geen significant verschil gevonden, waarschijnlijk omdat de keuzestress vooraf al laag was. Het kennisniveau verbeterde bij gebruik van de keuzehulp in vergelijking met de controlegroep, met name op het gebied van het herkennen van een BCC, maar niet op het gebied van behandelopties. Daarnaast gaf 76% van de patiënten in de controlegroep aan dat ze extra informatie hadden gewild versus slechts 15% van de patiënten die de keuzehulp hadden gebruikt. In beide groepen koos het merendeel van de patiënten voor chirurgische excisie, maar in de keuzehulpgroep had een iets hoger percentage een voorkeur voor non-invasieve therapie (48,6% versus 40,8%, $p=0,255$). Dit verschil was niet significant. Drie maanden na de behandeling hadden patiënten die de keuzehulp gebruikt hadden vaker een 'effectieve behandelkeuze' gemaakt en waren dus vaker tevreden met hun keuze achteraf (effectgrootte = 0,3). Het lijkt er dus op dat de keuzehulp patiënten ondersteunt in het maken van een effectieve beslissing.



Oppositie door prof. Marijke van Dijk, patholoog UMC Utrecht.

KOSTENEFFECTIVITEIT

De stijgende incidentie van sBCCs legt een grote last op gezondheidszorgbudgetten wereldwijd. Economische evaluaties zijn waardevol om te onderzoeken of de investering die gedaan wordt in balans is met het bereikte effect van een behandeling. In **Hoofdstuk 3** beschrijven we een systematische review van de beschikbare economische evaluaties m.b.t. de behandeling van het sBCC. Vier economische evaluaties werden geïncleudeerd. Twee artikelen beschreven een kosteneffectiviteit analyse die naast een gerandomiseerde trial was uitgevoerd en twee artikelen beschreven een beslismodel. Imiquimod en 5FU werden vergeleken met methyl aminolevulinaat (MAL)-PDT (N=1), imiquimod met chirurgie (N=2) en MAL-PDT met chirurgie (N=1). De studies werden geëvalueerd op het gebied van methodologische kwaliteit. De studies bleken van matige

(N=3) tot goede kwaliteit (N=1). Door heterogeniteit tussen de studies konden de resultaten niet samengevoegd worden. Vaak bleek dat onzekerheid rondom de data input en de kosteneffectiviteitsratio niet of onvoldoende beschreven werd. Hierdoor konden de conclusies van de studies niet in alle gevallen bevestigd worden. Daarnaast was de uitkomstmaat in de vier studies verschillend gedefinieerd. Uiteindelijk werd geconcludeerd dat imiquimod en chirurgie waarschijnlijk waarde voor geld bieden t.o.v. de andere behandelingen. Voor toekomstige economische evaluaties is het van belang om de klinische effectmaat (zoals tumorvrije overleving) duidelijk weer te geven.

OPTIMALISATIE VAN FOTODYNAMISCHE THERAPIE

Voor patiënten met een sBCC die geen chirurgie wensen en geen crème kunnen smeren is PDT een goede optie met een uitstekend cosmetisch resultaat. Volgens verschillende muizenstudies en kleine klinische studies kon de effectiviteit van PDT worden verbeterd door gebruik van 5-aminolevulinaatzuur (ALA-PDT) en fractioneren van de belichting (twee keer op één dag in plaats van de gebruikelijke twee keer met één week interval). Deze hypothese werd onderzocht in een gerandomiseerde trial waarbij conventionele MAL-PDT vergeleken werd met gefractioneerde ALA-PDT bij patiënten met een sBCC. In **Hoofdstuk 4** worden de resultaten met betrekking tot de effectiviteit en het cosmetisch resultaat na 5 jaar follow-up vergeleken. De 5-jaars kans op vrij blijven van therapie falen was 70,7% na behandeling met gefractioneerde ALA-PDT versus 76,5% na MAL-PDT. Periode specifieke hazard ratios (HR) werden uitgerekend waarna bleek dat er een significant lager risico was op het ontwikkelen van een recidief in de MAL-PDT groep op de langere termijn (HR 0,125 (95% BI: 0,016–0,987, $p=0,049$). Er was geen verschil in cosmetisch resultaat tussen de twee behandelingen. Deze resultaten laten zien dat er geen voorkeur is voor gefractioneerde ALA-PDT boven MAL-PDT voor de behandeling van het sBCC.

OPTIMALISATIE SUBTYPERING OP BASIS VAN HET PUNCH BIOP

De correcte subtypering van een BCC is van belang voor het voorschrijven van non-invasieve therapie, bij uitstek in het hoofd-halsgebied. In de literatuur werd beschreven dat sBCCs die recidiveerden na non-invasieve therapie vaak van een niet-superficieel subtype waren. **Hoofdstuk 5.1** beschrijft een observationele studie waarbij het subtype van recidieven na non-invasieve therapie van sBCCs onderzocht werd. Voor het onderzoek gebruikten we data van een trial waarin primaire sBCCs gerandomiseerd werden naar behandeling met imiquimod, 5FU of MAL-PDT. Na 5 jaar werd een histologisch bevestigd recidief gevonden in 166 van de 601 gerandomiseerde patiënten en in 64 van deze 166 (38,6%) patiënten was het recidief van een niet-superficieel subtype. De meeste van deze recidieven traden op korte termijn op ($p=0,003$). Verder waren deze proporties hoger in het hoofd-halsgebied vergeleken met de extremiteiten en romp. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat misclassificatie van het BCC-subtype een meer waarschijnlijke verklaring is voor het ontstaan van niet-superficiële recidieven na non-invasieve therapie dan transformatie door behandeling.



Een punch biopt representeert slechts 3mm van de totale laesie en daarnaast wordt slechts een deel van het biopt onderzocht. In **Hoofdstuk 5.2** wordt een retrospectieve studie beschreven waarin wordt onderzocht of het evalueren van 4 niveaus van een punch biopt in plaats van 1 of 2 niveaus een verminderd risico geeft op het misclassificeren van niet-superficiële BCCs als sBCC. In 14 van de 85 onderzochte BCCs (16,5%) die op 4 niveaus werden geëvalueerd was er sprake van een discrepantie tussen het subtype gebaseerd op 4 niveaus ten opzichte van het subtype op basis van 1 niveau. Evaluatie van twee of meer niveaus leidde tevens tot verbeterde identificatie van niet-superficiële componenten vergeleken met slechts één niveau. Verkeerde subtypering of onder-diagnostisering leidt mogelijk tot onterechte non-invasieve behandeling, wat kan leiden tot meer recidieven met additionele behandelkosten en ongemak voor patiënten.



Dr. Lieve C.J. van Delft en dr. Nicole Kelleners-Smeets.

CONCLUSIE

Gebruik van de keuzehulp verbeterde kennis en het maken van een effectieve beslissing, hoewel er geen sprake was van verminderde keuzestress en toegenomen kennis met betrekking tot de behandelopties. Er werd waarschijnlijk wel voldaan aan de wens tot het verkrijgen van objectieve informatie. Deze positieve effecten van de keuzehulp dragen waarschijnlijk bij aan het optimaliseren van de het behandelkeuzeprocess. Er werden vier economische evaluaties geïdentificeerd die betrekking hadden op de behandeling van het sBCC waaruit we waarschijnlijk kunnen concluderen dat chirurgie kosteneffectief is ten opzichte van non-invasieve behandelingen en imiquimod kosteneffectief is ten opzichte van PDT en 5FU. Optimalisatie van PDT door fractioneren en gebruik van 5-ALA was niet succesvol. Daarbij is MAL-PDT niet kosteneffectief ten opzichte van de andere behandelingen en moet PDT gereserveerd worden voor een specifieke patiëntenpopulatie. Een deel van de recidieven na non-invasieve therapie zijn waarschijnlijk het resultaat van misclassificatie van het subtype van het primaire BCC. Histologische subtypering kan geoptimaliseerd worden door twee of meer levels van een biopt te beoordelen. Concluderend kunnen de resultaten van dit proefschrift patiënten met een sBCC en hun behandelend artsen helpen om een goed geïnformeerde behandelkeuze te maken uit de verschillende behandelopties die op dit moment beschikbaar zijn.

CORRESPONDENTIEADRES

Lieve C.J. van Delft

E-mail: lieke.van.delft@mumc.nl