



Ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van intra-epidermale neoplasieën

M.M.G. Moermans, S. Ahmady, K. Mosterd

Onder intra-epidermale neoplasieën verstaan we premaligne voorloperstadia van het plaveiselcelcarcinoom (PCC). Binnen deze groep herkennen we morbus Bowen en actinische keratosen (AK). Morbus Bowen, ook wel PCC in situ genoemd, kenmerkt zich histologisch middels een hyperkeratotische en deels parakeratotische hoornlaag en celatypie over de gehele epidermis. AK kenmerkt zich door atypische keratinocyten door een of meerdere lagen van epidermis heen, waarbij we verschillende histologische varianten (graad 1, 2 en 3) kunnen onderscheiden. Bij een graad 3 AK is er sprake van atypie over alle lagen van de epidermis en het is dan ook de vraag of dit onderscheiden moet worden van een morbus Bowen. Bij morbus Bowen zien we ook atypie over de gehele epidermis, maar volgens nieuwe inzichten zou een uitsparing van een basale laag (palisaded basal sparing) hierbij typerend zijn. [1] Overigens dient de histologische onderverdeling van AK niet verward te worden met de klinische classificatie van AK in Olsen graad I, II, III. Bij deze klinische classificatie geldt dat graad I laesies minimaal palpabel zijn (beter voelbaar dan zichtbaar), graad II laesies matig dik (goed voelbaar en zichtbaar) en graad III laesies dik en hyperkeratotisch. [2]

Morbus Bowen is een relatief zeldzame (pre)maligne huidaandoening. In 1989 was de incidentie ongeveer 10/100.000 per soonsjaren, maar in 2017 werd in Nederland al een incidentie gevonden van ongeveer 70/100.000 en 500/100.000 in de leeftijdsgroep ≥ 80 jaar. [3] De stijgende incidentie is mogelijk toe te schrijven aan factoren zoals een toegenomen blootstelling aan ultraviolette straling en een vergrijzende bevolking. Behalve zonblootstelling worden immuunsuppressie en blootstelling aan het humaan papillomavirus ook als risicofactoren erkend. [3] Hoewel het primaire doel van de behandeling is om het risico op progressie naar invasief cutaan PCC te voorkomen, is de bewijslast hiervoor beperkt. Mogelijke behandelingen voor morbus Bowen zijn niet-invasieve en invasieve therapieën die verschillen in effectiviteit, bijwerkingen, cosmetisch resultaat, patiënttevredenheid en kosten. Er is momenteel een gebrek aan goed wetenschappelijk onderzoek dat de verschillende beschikbare behandelingen vergelijkt. Actinische keratosen (AK) is de meest voorkomende premaligne

huidaandoening in de Kaukasische populatie, met een prevalentie van 28-45% in de Nederlandse populatie boven de 45 jaar. [4] AK worden vaak behandeld omdat de patiënt klachten ervaart, zoals jeuk, schilfering, korstvorming of cosmetische bezwaren. De belangrijkste reden voor behandeling is het risico dat een AK zich kan ontwikkelen tot een PCC. [5,6] Het laesie-specifieke risico op PCC ontwikkeling blijft echter een punt ter discussie, aangezien het vaak een gebied van zonbeschadigde huid betreft (field cancerization). [5,6]

EFFECTIVITEIT BEHANDELINGEN

Morbus Bowen

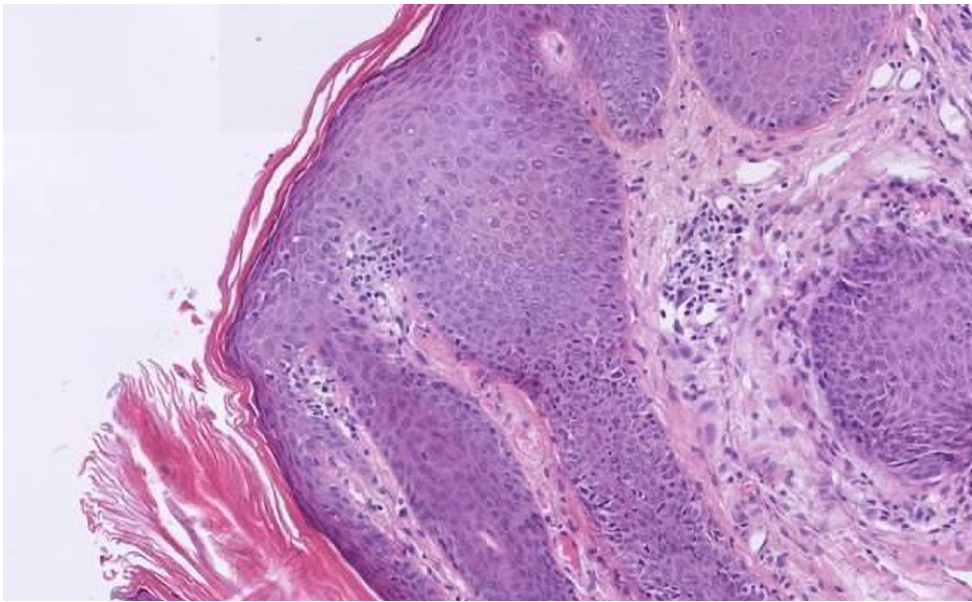
In een multicenter gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie werden niet-invasieve behandelingen, waaronder 5-fluorouracil (5FU) crème en Methylaminolevulinaat photodynamische therapie (MAL-PDT), vergeleken met chirurgische excisie bij patiënten met morbus Bowen. [7] Eén jaar na de behandeling was het percentage patiënten zonder residu of recidief 97,4% (75/77) in de excisiegroep, 85,7% (66/77) bij 5FU en 82,1% (64/78) bij MAL-PDT. Op basis van de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitsmarge van 22% werd geconcludeerd dat 5FU crème niet inferieur was aan chirurgische excisie en bovendien gepaard ging met een beter cosmetisch resultaat. Voor MAL-PDT kon non-inferioriteit ten opzichte van excisie niet worden aangetoond. Tijdens de follow-up van één jaar werden geen PCC's waargenomen.

Preliminaire resultaten van de lange termijn follow-up van deze studiepopulatie, zullen worden gepresenteerd.

Actinische keratose

In een multicenter randomized controlled trial, door Jansen en collegae, werden de 4 meest voorkomende veldbehandelingen voor AK met elkaar vergeleken: ingenol mebutaat (IM), 5% 5FU, 5% imiquimod (IMQ) en MAL-PDT. Van deze veldbehandelingen bleek 5FU het meest effectief, met 1-jaars waarschijnlijkheid op behandelingsucces van 74,4%. [8] Bij follow-up na gemiddeld 4-jaar bleek het risico op het ontwikkelen van een PCC in het behandelde gebied in deze studiepopulatie 3,7%. Dit risico was groter bij laesies met Olsen graad III (20,9%) en nam nog toe in geval van noodzaak tot herbehandeling.

Afdeling Dermatologie, Maastricht University Medical Center+, Maastricht en Grow Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht



Figuur 1. Histologische coupe van een actinische keratose, graad 3

ling tijdens de follow-up periode (33,5%). Van alle PCC's kwam 70% voort uit een pre-existente AK-laesie, Olsen graad II of III. [5] Omdat alle patiënten met AK in deze studie behandeling ondergingen, is vanuit deze resultaten niet te concluderen dat Olsen graad I AK niet behandeld zouden hoeven te worden. Naar het chemopreventieve effect van behandeling van milde AK (Olsen graad I) op de lange termijn is derhalve meer onderzoek nodig.

NIEUWE UITDAGINGEN

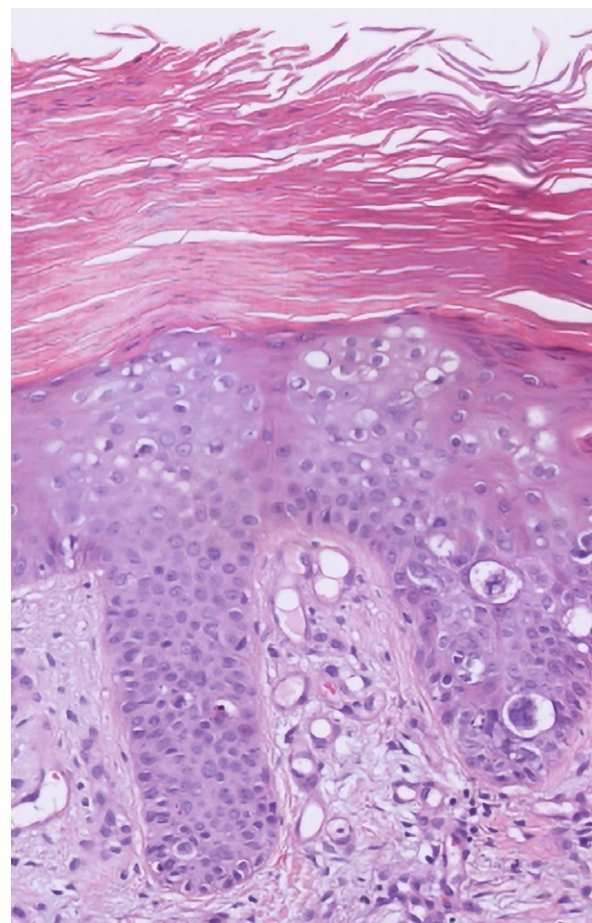
Morbus Bowen

Preliminaire resultaten van de RCT naar de verschillende behandelingen voor morbus Bowen, geven inzicht in de lange termijn recidieven en het risico op het ontwikkelen van PCC's in behandelde morbus Bowen.

Actinische keratosen

In conclusie bleek behandeling met 5% 5FU het meest effectief en kosteneffectief, derhalve wordt 5FU ook geadviseerd als eerste keus behandeling voor AK. Daarnaast heeft 5FU mogelijk ook een chemopreventief effect op het ontwikkelen van een PCC tot 1 jaar na behandeling. In onze studie vonden we dat er geen verschil was in bijwerkingen tussen de behandelde groepen: bij alle behandelingen traden klachten op van erytheem, schilfering, korstvorming, jeuk en een brandend gevoel. [8]

Naast de bijwerkingen, gaat 5FU behandeling ook gepaard met het geadviseerde doseringsschema van 2 maal daags gedurende 4 weken, wat door patiënten als belastend kan worden ervaren en reden kan zijn voor slechte therapietrouw en vroegtijdig staken van de behandeling of zelfs weigering van 5FU behandeling in de toekomst. [9,10] In onze studie vonden wij dat 88,7% van de patiënten 100% therapietrouw was, echter in studies wordt de werkelijke compliance vaak overschat. Bovendien zagen wij ook in onze studie dat 50% van de patiënten afzag van deelname door sterke voorkeur



Figuur 2. Histologische coupe van morbus Bowen

of afkeer voor een bepaalde behandeling. [8] Hieruit blijkt dat patiëntvoorkeuren in de praktijk een grote rol spelen bij de behandelkeuze. Er lijkt een behoefte te zijn aan een meer verdraagbaar behandelalternatief met behoud van de effectiviteit van 5FU. [10]

Voorbeelden van nieuwe, mogelijk beter verdraagbare behandelingen zijn 4% 5FU, 0,5% 5FU in combinatie met 10% salicylzuur, tirbanibuline en 5% 5FU in combinatie met calcipotriol. Er is echter meer bewijslast nodig over de verdraagbaarheid en de effectiviteit van deze behandelingen op de lange termijn, bij voorkeur door de effectiviteit op een head-to-head manier te vergelijken met de huidige voorkeursbehandeling 5FU.

LEERPUNTEN

- 5FU is non-inferieur ten opzichte van chirurgische excisie in de behandeling voor morbus Bowen met een 1-jaars kans op behandel succes van 85,7%.
- 5FU is de meest effectieve behandeling voor actinische keratosen met 1-jaars waarschijnlijkheid op behandel succes van 74,4%.
- Olsen graad III laesies hebben het grootste risico om zich te ontwikkelen tot een plaveiselcelcarcinoom.
- Er is meer onderzoek nodig naar de noodzaak tot behandeling van laag-risico actinische keratosen (Olsen graad I).
- Er is vraag naar een verdraagbaarder behandelalternatief voor 5FU, meerdere behandelalternatieven worden momenteel onderzocht.

TREFWOORDEN

Intra-epidermale neoplasieën - morbus Bowen - actinische keratosen - behandeling

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Wood BA, Harvey NT, Mesbah Ardakani N, Paton D. Bowen disease is not synonymous with intraepidermal squamous cell carcinoma. *Pathology*. 2024 Apr;56(3):322-324. doi: 10.1016/j.pathol.2023.10.021. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38360444.
2. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol*. 1991 May;24(5 Pt 1):738-43. doi: 10.1016/0190-9622(91)70113-g. PMID: 1869646.
3. Tokez S, Wakkee M, Louwman M, Noels E, Nijsten T, Hollestein L. Assessment of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) - In situ incidence and the risk of developing invasive cSCC in patients with prior cSCC in situ vs the general population in the Netherlands, 1989-2017. *JAMA Dermatol*. 2020;156(9):973-81.
4. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):1971-8.
5. Ahmady S, Jansen MHE, Nelemans PJ, Kessels J, Arits A, de Rooij MJM, et al. Risk of invasive cutaneous squamous cell carcinoma after different treatments for actinic keratosis: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2022;158(6):634-40.
6. Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA. Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):350-8.
7. Ahmady S, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ, Arits A, de Rooij MJM, Kessels J, et al. Surgical excision versus topical 5% 5-fluorouracil and photodynamic therapy in treatment of Bowen's disease: A multicenter randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(1):58-65.
8. 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.
9. Ahmady S, Oyen EMM, Jansen MHE, Nelemans PJ, Kessels J, Kelleners-Smeets NWJ, Mosterd K. Patient-reported skin reactions to 5% 5-fluorouracil in treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2021;185(5):1050-2.
10. Singh R, McCain S, Feldman SR. Refusal of retreatment with topical 5-fluorouracil among patients with actinic keratosis: qualitative analysis. *JMIR Dermatol*. 2023;6:e39988.

CORRESPONDENTIEADRES

Myrthe Moermans

E-mail: myrthe.moermans@mumc.nl