

Evidence-based Richtlijn

Basaalcelcarcinoom (modulaire update 2014)

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Deelnemende verenigingen en organisaties:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied
- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse vereniging voor Oncologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland, Dermatologie
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland, Oncologie
- Integraal Kankercentrum Nederland
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties
- Huidpatiënten Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Financiering

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Colofon

Nederlandse Vereniging van Dermatologie

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Tel: 030 282 31 80

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Alle rechten voorbehouden

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroepleden	Vereniging
Mevr. Dr. N.W.J. Kelleners-Smeets (voorzitter)	NVDV
Mevr. Mr. Dr. E.R.M. de Haas	NVDV
Dhr. Dr. R.C. Beljaards	NVDV
Dhr. Dr. K.J.A.O. Ingels	KNO-vereniging
Mevr. Dr. E.M.L. Corten	NVPC
Dhr. Dr. P.A.J. Buis	NHG
Mw. Dr. H.W. Kapiteijn	NVvO / NIV
Mevr. Prof. Dr. M. R. van Dijk	NVVP
Mevr. Drs. M. Vreeburg	VKGN
Mw. I. Meijer	V&VN Dermatologie
Mw. S.M. van der Kleij	V&VN Oncologie
Mw. Drs. D. Stemkens	IKNL
Mw. Drs. J.H.F. Leemhuis	NFK
Mw. F. Das	HPN
Dr. J.J.E. van Everdingen	Directeur NVDV
Mevr. Drs. K.J.A. Frencken	Promovendus MUMC
Mevr. Drs. R.A. Kuin (secretaris)	Arts-onderzoeker richtlijnen NVDV

Inhoudsopgave

Algemene Inleiding	4
Uitgangsvragen	9
Aanbevelingen	10
1. Incidentie en prevalentie BCC	12
2. Pathologie	15
3. Conventionele chirurgische excisie	17
3.1 Excisie van primair BCC	17
3.2 Irradicaal verwijderd BCC	17
3.3 Excisie van recidief BCC	18
4. Mohs' micrografische chirurgie	20
5. Radiotherapie	22
6. Cryochirurgie	24
7. Fotodynamische therapie	26
8. Curettage en coagulatie	31
9. Lokale medicamenteuze therapie	32
9.1 Imiquimod	32
9.2 5-Fluorouracil	35
10. Systemische medicamenteuze therapie: vismodegib	40
11. Leidraad tot keuze van een behandeling	43
12. Follow-up	44
13 Bijlagen	47
Bijlage 1. Beknopte beschrijving van de literatuursearches	47
Bijlage 2. Overzicht belangenverklaringen	50
Bijlage 3. Evidence tabel hoofdstuk 1	51
Bijlage 3. Evidence tabel hoofdstuk 7	56
Bijlage 3. Evidence tabel hoofdstuk 9	58
Bijlage 3. Evidence tabel hoofdstuk 10	61
Bijlage 3. Evidence tabel hoofdstuk 12	63
Bijlage 4. Uitwerking volgens GRADE	65
Bijlage 5. Evidence tabel GRADE -uitwerking	71
Bijlage 6. Evidence tabel GRADE -uitwerking	73
Bijlage 7. Evidence tabel GRADE -uitwerking	75

Algemene Inleiding

Aanleiding

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie heeft een gedeeltelijke herziening plaatsgevonden van de richtlijn 'Behandeling van het Basaalcelcarcinoom (BCC)'. Er is gekozen voor een gedeeltelijke herziening in de wetenschap dat er nieuwe literatuur is over aan aantal onderdelen van de richtlijn (expert knowledge). Uit kosten efficiëntie is een modulaire aanpassing voorgesteld waar de leden mee ingestemd hebben.'

Deze herziening (2014) werd noodzakelijk geacht omdat de richtlijn uit 2007 qua verantwoording uit de literatuur verouderd was. De hoofdstukken incidentie en prevalentie (H1) en systemische medicamenteuze therapie vismodegib (H10) zijn aan deze versie van de richtlijn behandeling van het BCC toegevoegd; de hoofdstukken fotodynamische therapie (H7), lokale medicamenteuze therapie (H9), leidraad tot een keuze van een behandeling (H11) en follow-up (H12) zijn geüpdatet. In de hoofdstukken 7, 9 en 11 werd op basis van nieuwe literatuur alléén de tekst voor het superficieel BCC aangepast. De werkgroepleden zijn van mening dat er voor het nodulair BCC geen nieuwe literatuur voorhanden is. Een deel van de richtlijntekst is dan ook ongewijzigd gebleven, een deel is aangepast of aangevuld. Een gedeeltelijke aanpassing heeft voordelen in de zin dat het werk en de tijd beperkt is, als nadeel is te noemen dat veranderingen in een onderdeel ook gevolgen kunnen hebben voor overige tekst. Hiermee is zoveel mogelijk rekening gehouden en is terug te vinden op welke basis en datum de evidence in de richtlijn is opgenomen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven welke behandelingen er mogelijk zijn en welke de voorkeur verdient. Hierbij is met name gekeken naar recidiefpercentages, irradicale behandeling, functionaliteit en cosmetiek.

Gebruikers richtlijn

Deze richtlijn is primair geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die aan de ontwikkeling van deze richtlijn hebben bijgedragen. Deze staan vermeld bij de samenstelling van de werkgroep.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2013 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met de diagnostiek en behandeling van basaalcelcarcinoom te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Werkwijze werkgroep

Om een nieuwe integrale evidence-based richtlijn voor de behandeling van het Basaalcelcarcinoom te realiseren was een gefaseerd herzieningstraject nodig van de richtlijn uit 2007 met bijzondere aandacht voor de onderbouwing van de richtlijn met bewijs uit de literatuur. De oude richtlijn uit 2007 werd geschreven aan de hand van uitgangsvragen voor elke behandeling: Wat is de effectiviteit van de diverse behandelingen bij patiënten met een primair Basaalcelcarcinoom met betrekking tot:

- a) radicaliteit en recidiefpercentage
- b) cosmetisch resultaat / functionaliteit

Deze update (2014) werd geschreven aan de hand van een beperkt aantal uitgangsvragen (zie Hoofdstuk 'Uitgangsvragen richtlijn herziening 2014')

De werkgroep heeft in eerste instantie literatuur gezocht in PubMed. Hierbij is met name gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. Daar waar onvoldoende prospectieve studies voorhanden waren, werd de search aangevuld met retrospectief onderzoek. Elk werkgroep lid heeft voor het hoofdstuk waarvoor hij / zij verantwoordelijk was, de literatuur gezocht, geselecteerd en beoordeeld op kwaliteit en inhoud. Op basis hiervan zijn de concepthoofdstukken van de richtlijn geschreven volgens een vast format, zoals hieronder beschreven:

Opbouw van de richtlijn

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Waar mogelijk is gebruik gemaakt van de GRADE-methodiek (zie bijlage 4). Een van de doelen is om een richtlijn zo transparant mogelijk te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

Inleiding

In de inleiding van elk hoofdstuk wordt aangegeven op welke vragen het hoofdstuk een antwoord geeft en wordt een korte beschrijving van een therapie gegeven.

Beschrijving van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroep leden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij gebruik gemaakt is van de GRADE-methodiek (bijlage 4) en van onderstaande indeling (herziene hoofdstukken).

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade / bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Beschrijving en beschouwing van de gepubliceerde artikelen zijn indien van toepassing te vinden onder het kopje 'beschrijving van de literatuur'.

Conclusie

Het wetenschappelijk materiaal is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Hiervoor is onderstaande indeling gehanteerd:

Niveau van conclusies

Conclusie gebaseerd op	
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden indien relevant besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen. Aanbevelingen ten aanzien van de keuze van de behandeling zijn opgenomen in hoofdstuk 11. Leidraad tot keuze van de behandeling.

Literatuur

Elk hoofdstuk wordt afgesloten met een literatuurlijst van de in dat hoofdstuk aangehaalde referenties.

Commentaarrronde

De conceptringlijn is, na vaststelling door werkgroep, ter commentaar aan de participerende wetenschappelijke verenigingen voorgelegd. De verenigingen hebben de conceptringlijn op hun eigen website voor commentaar opengesteld voor de leden. Met meenemen van de resultaten van de binnengekomen commentaren heeft de werkgroep de definitieve richtlijn opgesteld.

Publicatie en implementatie

De richtlijn wordt gepubliceerd op de website van de NVDV, www.oncoline.nl, de website van de richtlijnen database en eventueel op de websites van alle andere deelnemende verenigingen. Daarnaast wordt een samenvatting van de richtlijn aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Bovendien wordt de richtlijn gebruikt voor nascholing van de NVDV. Ook zal de richtlijn worden verwerkt in het voorlichtingsmateriaal dat thans voor BCC beschikbaar is.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. De richtlijn wordt ter autorisatie aan de deelnemende verenigingen aangeboden. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'. Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Belangenverstrengeling

Alle werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld, waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie aangeven gedurende het richtlijntraject. Een overzicht van deze belangenverklaringen is opgenomen in bijlage 2.

Actualisering / levende richtlijn

Deze richtlijn zal, indien nodig, jaarlijks online worden geactualiseerd. Vanuit de domeingroep oncologie van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie zal dit proces bewaakt worden.

Basaalcelcarcinoom

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm van kanker. Het betreft een lokaal invasieve maligne huidtumor met langzame groei. Alhoewel de tumor zelden metastaseert (geschat op 0,03%), kent het een hoge morbiditeit door infiltratie in en destructie van aangrenzende weefsels [Lo, 1991]. Diepe infiltratie komt vooral voor bij lokalisatie in de embryonale spleetlijnen in het gelaat, de zogenaamde 'H-zone', die zich uitstrekt vanaf het gebied rondom de oren naar het jukbeen tot het voorhoofd en rondom de ogen tot over de neus naar de bovenlip. Door de weliswaar langzame maar gestage groei kan de tumor de diepte ingroeien en zichzelf een weg banen door ander weefsel heen met ernstige gevolgen, zoals botdestructie en ingroei in vitale weefsels zoals ogen en meningen.

De belangrijkste risicofactor is cumulatieve blootstelling aan ultraviolet licht. Van de behandelend arts mag in het kader van preventie dan ook worden verwacht dat advies wordt gegeven over (overmatige) blootstelling aan zonlicht. Andere risicofactoren zijn genetische predispositie, hoge leeftijd, immuun gecompromitteerde patiënten en huidtype (BCC komt vooral voor bij type I en II huid) [Euvrard, 2003].

Er zijn voor de behandeling van het BCC vele technieken beschikbaar. In deze richtlijn wordt een voorstel gedaan aan de hand van de beschikbare literatuur en een voorkeur in de gewenste behandelingsmodaliteiten aangegeven.

Concept van 'laag risico' en 'hoog risico' BCC's: prognostische criteria

Basaalcelcarcinomen kunnen worden onderscheiden in tumoren met een (relatief) 'laag risico' versus 'hoog risico' op recidief op basis van prognostische factoren (zie tabel 1). Deze factoren zijn: histologische groeitype, lokalisatie, grootte en primaire versus recidief tumor.

Tabel 1: Prognostische factoren

	'laag risico'	'hoog risico'
Histologisch groeitype	niet agressief (nodulair, superficiael)	agressief (sprieterig, micronodulair)
Lokalisatie	romp	H-zone (ogen, oren, lippen, nasolabiale plooi, neus)
Grootte	< 2cm	≥ 2cm
Eerdere therapie	primaire tumor	recidief tumor

Op basis van deze prognostische factoren kan de clinicus de meest geschikte behandeling kiezen. Hierbij geldt: hoe groter de marge gezonde huid, des te groter is de kans om in een keer radicaliteit te bewerkstelligen. Radicaliteit is het beste uitgangspunt voor een adequate curatieve behandeling. Echter, een grote marge gaat ten koste van het cosmetisch resultaat en de functionaliteit. Het cosmetisch resultaat is mede afhankelijk van de grootte en lokalisatie van de tumor en patiëntkenmerken.

Tabel 2: Afkortingenlijst

BCC	Basaalcelcarcinoom
sBCC	Superficieel basaalcelcarcinoom
nBCC	Nodulair basaalcelcarcinoom
Spriet BCC	Basaalcelcarcinoom met sprieterige groei
MMC	Mohs' micrografische chirurgie
5-FU	5-fluorouracil

Referenties

- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. N Engl J Med 2003 Apr 24;348(17):1681-91.
- Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. J Am Acad Dermatol 1991 May;24(5 Pt 1):715-9.

Uitgangsvragen

Richtlijn herziening 2014

Incidentie en prevalentie (hoofdstuk 1)

- **2014:** Wat is de incidentie en prevalentie van het basaalcelcarcinoom in Nederland?

Vergelijking PDT, imiquimod crème en 5-fluorouracil crème (hoofdstuk 7; 9 en bijlage 10)

- **2007:** Wat is de effectiviteit van PDT bij patiënten met een primair basaalcelcarcinoom met betrekking tot: radicaliteit en recidiefpercentage, cosmetisch resultaat / functionaliteit
- **2014:** In welke gevallen gaat de voorkeur uit naar PDT, imiquimod of 5-fluorouracil in de behandeling van het superficieel BCC?

Lokale medicamenteuze therapie (hoofdstuk 9)

- **2007:** Wat is de effectiviteit van imiquimod bij patiënten met een primair basaalcelcarcinoom met betrekking tot: radicaliteit en recidiefpercentage, cosmetisch resultaat / functionaliteit
- **2014:** In welke gevallen gaat de voorkeur uit naar PDT, imiquimod of 5-fluorouracil in de behandeling van het superficieel BCC?
- **2007:** Wat is de effectiviteit van 5-fluorouracil bij patiënten met een primair basaalcelcarcinoom met betrekking tot: radicaliteit en recidiefpercentage, cosmetisch resultaat / functionaliteit
- **2014:** In welke gevallen gaat de voorkeur uit naar PDT, imiquimod of 5-fluorouracil in de behandeling van het superficieel BCC?

Systemische medicamenteuze therapie (hoofdstuk 10)

- **2014:** Wat is de effectiviteit van vismodegib bij patiënten met lokaal uitgebreide en / of gemetastaseerde basaalcelcarcinomen?

Follow-up (hoofdstuk 12)

- **2014:** Welke patiënten moeten onder controle blijven na behandeling van een superficieel basaalcelcarcinoom?

Aanbevelingen

H2 Pathologie (versie 2007)

In een conclusie van een pathologie rapport moeten de volgende items altijd vermeld worden:

1. lokalisatie indien door de clinicus verstrekt, anders vermelden lokalisatie niet aangegeven (H-zone gelaat hoog risico)
2. groeipatroon (nodulair, superficieel beide laag risico; infiltratief, micronodulair beide hoog risico): bij meerdere patronen in elk geval het ongunstigste groei patroon vermelden
3. indien recidief na eerdere therapie vermelden

Bij excisie eveneens

4. radicaliteit. Optioneel hierbij de krapste marge (informeert clinicus over potentieel risico op recidief in relatie tot groeitype en diameter)
5. Indien de diameter van een laesie > 1 cm

Optioneel

1. perineurale groei
2. diepte invasie (dermis, subcutis of dieper)

H3 Conventionele chirurgische excisie (versie 2007)

De mening van de werkgroep is dat bij conventionele chirurgische excisie een klinische marge van 3 mm bij een BCC \leq 10 mm een redelijke afweging is tussen curatie en behoud van weefsel; bij grotere tumoren en / of sprieterig groeiende BCC of bij een recidief BCC wordt 5 mm marge aanbevolen.

H5 Radiotherapie (versie 2007)

Vanwege de weefselsparing (behoud van de anatomie) is radiotherapie met name geschikt voor lokalisatie in het gelaat en rond of op het oor.

H6 Cryochirurgie (versie 2007)

Cryochirurgie kan worden toegepast voor (kleine) solide en superficiële BCC's en is gecontra-indiceerd bij BCC's met agressieve histopathologische groeiwijze. In de literatuur zijn geen uitspraken voorhanden over het recidief BCC, maar de recidiefpercentages zullen naar verwachting hoger liggen.

H7 Foto dynamische therapie

Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling van een superficieel BCC, waarbij er onvoldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, of bij locatie van het superficieel BCC op de onderbenen, heeft behandeling met PDT de voorkeur.

H8 Curettage en coagulatie (versie 2007)

Curettage en coagulatie is uitsluitend geschikt voor laag risico BCC's: primaire kleine (\leq 0,5 cm) BCC's, klinisch niet verdacht voor een agressief groeitype, op laag risico plaatsen (buiten de H-zone), waarbij het resultaat van de behandeling goed te controleren is.

H9 Lokale medicamenteuze therapie

9.1 Imiquimod crème

Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling, waarbij er voldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, is imiquimod crème een effectieve en veilige behandeling van het superficieel BCC.

De werkgroep beveelt aan goede informatie aan de patiënt te verstrekken bij behandeling met imiquimod crème, bij voorkeur met informatieve foto's in de patiënten folder.

9.2 5-Fluorouracil crème

Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling waarbij er voldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht is 5-FU crème een (kosten-) effectieve en veilige behandeling van het superficieel BCC.

De werkgroep beveelt aan goede informatie aan de patiënt te verstrekken bij de behandeling met 5 FU crème, bij voorkeur met informatieve foto's in de patiënten folder.

Gezien de lage effectiviteit is 5-FU voor de behandeling van het nodulair BCC in principe ongeschikt.

H10 Systemische medicamenteuze therapie: vismodegib

De werkgroep adviseert om vismodegib aan te bieden als een behandeloptie bij volwassen patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC, waarbij ingeschat wordt dat conventionele behandelingen als chirurgie en radiotherapie onvoldoende effectief zijn of op bezwaren stuiten.

Vismodegib dient uitsluitend voorgeschreven te worden na consultatie en bespreking in een multidisciplinair oncologisch team.

H12 Follow-up

Het is te overwegen om patiënten met een BCC met een hoog risico op een lokaal recidief zoals grote en agressief groeiende primaire BCC's en recidief BCC's in het gelaat waarbij een (volgend) recidief een hoge mate van morbiditeit zou kunnen veroorzaken onder controle te houden. In de meeste gevallen zal jaarlijkse controle voldoende zijn, of zo nodig vaker, afhankelijk van de patiënt en indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht.

De werkgroep beveelt aan om na een behandeling zonder histologische controle op radicaliteit, ten minste eenmalig te controleren, 6-12 maanden na de behandeling.

De werkgroep beveelt aan om hoogrisico patiënten zoals patiënten met basaalcel naevus syndroom, patiënten die langdurig immuun suppressiva gebruiken en patiënten met een zeer uitgebreide actinisch beschadigde huid, minimaal jaarlijks door een dermatoloog te laten controleren. NB. Of zo nodig vaker, afhankelijk van de patiënt en indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht.

De werkgroep beveelt aan om alle patiënten te instrueren over zelfonderzoek en om de patiënten een BCC informatiefolder mee te geven of te wijzen op de digitale informatiefolder BCC, bij voorkeur die van de website van de NVDV.

1. Incidentie en prevalentie BCC

Wat is de incidentie en prevalentie van het basaalcelcarcinoom in Nederland?

Inleiding

BCC is met 80% de meest voorkomende vorm van huidkanker in Nederland. [Holterhues 2010] In ruim 35 jaar is het aantal primaire BCC's per jaar enorm toegenomen; in 1973 waren dat 4.179 BCC's, terwijl er in 2008 ongeveer 28.985 nieuwe diagnoses BCC gesteld zijn. [Flohil 2011a]

Het aantal BCC's blijft echter stijgen en de laatste 10 jaar neemt het aantal patiënten met een primair BCC toe met ongeveer 8% per jaar. [Flohil 2013a] Geschat wordt dat in 2020 de incidentie zelfs zal stijgen naar 234 per 100.000 persoonsjaren voor mannen en 226 per 100.000 persoonsjaren voor vrouwen. [Flohil 2011a] Concreet betekent dit dat 1 op de 6 Nederlanders een BCC ontwikkelt [de Vries 2009, Flohil 2011a] Hoewel BCC een lage mortaliteit kent, betekent deze enorme toename van het aantal BCC's een grote druk op de dermatologische zorg [de Vries 2009, Flohil 2011a]

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is een aantal onderzoeken gedaan naar de incidentie van BCC in Nederland, maar omdat het BCC niet wordt geregistreerd in de Nederlandse Kankerregistratie, is de incidentie in Nederland gebaseerd op schattingen. De meeste studies maakten daarom gebruik van cijfers afkomstig van de database van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), locatie Eindhoven (voorheen Integraal Kankercentrum Zuid, IKZ) [de Vries 2004, de Vries 2012, Flohil 2011a, Flohil 2013a, Flohil 2013b, Holterhues 2010] en één onderzoek maakte gebruik van een cohort uit het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC). [Arits 2011] Het gaat bij alle gevonden studies om primaire en histologisch bewezen BCC's.

Flohil et al. berekende in een observationele studie met 52.831 patiënten uit de IKNL, locatie Eindhoven database een incidentie gecorrigeerd voor leeftijd, die tussen 1973 en 2009 verviervoudigd is. Voor mannen is deze van 40 naar 165 gestegen en voor vrouwen zelfs van 34 naar 157 per 100.000 persoonsjaren. Ook liet deze studie zien dat onder jonge vrouwen de toename van BCC het grootst was, met een stijging van ongeveer 2 naar 22 per 100.000 persoonsjaren bij vrouwen <40 jaar. [Flohil 2013a]

Arits et al. vond in een observationele studie met 862 patiënten uit het MUMC een toename van de incidentie gecorrigeerd voor leeftijd van 54 naar 162 per 100.000 persoonsjaren onder mannen en van 62 naar 190 per 100.000 persoonsjaren onder vrouwen tussen 1991 en 2007. [Arits 2011] Een noot bij deze studies is dat een eerste primair BCC vaak histologisch wordt bewezen, maar een aanzienlijk deel van de opeenvolgende BCC's niet [Flohil 2013b, de Vries 2012]. De cijfers uit de studies geven dus zeer waarschijnlijk tot zeker een onderschatting van het probleem weer [Flohil 2013b, de Vries 2012]. Een oplossing hiervoor geeft de Vries et al., die berekent dat het aantal patiënten met 1 of meer BCC's per jaar vermenigvuldigd dient te worden met een factor 1,3 om een betere schatting van het totaal aantal gediagnosticeerde BCC's in desbetreffend jaar te verkrijgen [de Vries 2012].

Het nodulaire BCC is nog steeds het meest voorkomende histologische subtype BCC [Flohil 2013b, Arits 2011], hoewel iets gedaald van 61% in 1991 naar 41% in 2007 onder patiënten uit MUMC [Arits 2011]. Het aandeel superficieel BCC was significant toegenomen: van 18% in 1991 naar 31% in 2007. De gemiddelde leeftijd van patiënten met een superficieel BCC was significant lager dan van patiënten met andere histologische subtypen, (65 jaar vs 69,5 jaar; $p < 0.0001$) [Arits 2011].

Het hoofd/hals gebied was het vaakst aangedaan, zowel voor mannen als voor vrouwen [Arits 2011, Flohil 2013a]. In 2009 bevond 58% van de nieuw gediagnosticeerde BBC's zich in dit gebied. Echter de grootste relatieve stijging wat betreft gebied was het BCC op de romp bij mannen (77x), gevolgd door op de benen (32x) en op de romp (25x) bij vrouwen [Flohil 2013a]. Ook Arits et al vonden in de MUMC populatie de grootste relatieve stijging op de romp van 18% in 1991 naar 45% in 2007 [Arits 2011]. (Zie ook de evidence tabel in bijlage 3, H1).

Conclusies

Niveau 2	1 op de 6 Nederlanders ontwikkelt een BCC. Dit zorgt voor grote druk op de dermatologische zorg. <i>B De Vries 2009, Flohil 2011a</i>
Niveau 3	Tussen 1973 en 2009 is de incidentie BCC verviervoudigd. Voor mannen is deze van 40 naar 165 gestegen en voor vrouwen van 34 naar 157 per 100.000 persoonsjaren. <i>B Flohil 2013a</i>
Niveau 3	Onder jonge vrouwen (<40 jaar) is de toename van het aantal primair, histologisch bevestigde BBC's het grootst (van 2 naar 22 per 100.000 persoonsjaren). <i>B Flohil 2013a</i>
Niveau 2	Het nodulair BCC is nog steeds het meest voorkomende histologische subtype BCC (41% in 2007). <i>B Flohil 2013b, Arits 2011</i>
Niveau 3	Het aandeel superficieel BCC is significant toegenomen: van 18% in 1991 naar 31% in 2007; de gemiddelde leeftijd van patiënten met een superficieel BCC is significant lager dan van patiënten met andere histologische subtypen, (65 jaar vs 69,5 jaar; $p < 0.0001$) <i>B Arits 2011</i>
Niveau 2	Het hoofd/ hals gebied is het vaakst aangedaan, zowel voor mannen als voor vrouwen (58%). De sterkste stijging wordt gezien op de romp bij mannen (77x) en benen (32x) en romp (25x) bij vrouwen. <i>B Arits 2011, Flohil 2013a</i>

Referenties

- Arits AH, Schlangen MH, Nelemans PJ, and Kelleners-Smeets NW. Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25 (5): 565-569.
- de Vries E, Louwman M, Bastiaens M, de Gruijl F, and Coebergh JW. 2004. Rapid and continuous increases in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. *J. Invest Dermatol.* 123 (4): 634-638.
- de Vries E, Miccalf R, Brewster DH, Gibbs JH, Flohil SC, Saksela O, Sankila R, Forrest AD, Trakatelli M, Coebergh JW, and Proby CM. 2012. Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions. *Arch. Dermatol.* 148 (3): 347-354.
- de Vries E, Nijsten T, Louwman MW, and Coebergh JW. 2009. [Skin cancer epidemic in the Netherlands]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 153: A768.
- Flohil SC, de Vries E, Neumann HA, Coebergh JW, and Nijsten T. 2011. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm. Venereol.* 91 (1): 24-30.
- Flohil 2013a: Flohil SC, Seubring I, van Rossum MM, Coebergh JW, de Vries E, and Nijsten T. 2013. Trends in Basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. *J. Invest Dermatol.* 133 (4): 913-918.[2013a]
- Flohil 2013b: Flohil SC, van Tiel S, Koljenovic S, Jaanen-van der Sanden G, Overbeek LI, de Vries E, and Nijsten T. 2013. Frequency of non-histologically diagnosed basal cell carcinomas in daily Dutch practice. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 27 (7): 907-911. [2013b]
- Holterhues C, de Vries E, Louwman MW, Koljenovic S, and Nijsten T. 2010. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *J. Invest Dermatol.* 130 (7): 1807-1812.

2. Pathologie

(Versie 2007)

De diagnose basaalcelcarcinoom wordt bij klinische verdenking voorafgaand aan de behandeling gesteld door middel van een biopt. Bij patiënten met vele BBC's kan van deze regel worden afgeweken. Histologisch onderzoek heeft niet alleen tot doel het bevestigen of uitsluiten van de diagnose, maar ook het bepalen van de groeiwijze. Bij de chirurgische behandeling wordt histologisch onderzoek gedaan om te bepalen of de snijvlakken tumorvrij zijn.

Door de grote verscheidenheid aan plaveiselcellige differentiatie en adnex-differentiatie die kan optreden in een basaalcelcarcinoom, zijn er door de jaren heen talrijke histologische subtypen beschreven. Voorbeelden hiervan zijn bijvoorbeeld het heldercellige, het adenoïde, het gepigmenteerde, het cysteuze en het infundibulocysteuze type. Hoewel het voor pathologen zeker belangrijk is deze histologische kenmerken op te merken, vooral met het oog op het maken van de juiste histologische differentiaal diagnose, is het gebruik van deze subtypen voor de behandelende artsen vaak eerder verwarrend dan verhelderend.

Met het oog op de groeiwijze van de tumor (en dus niet op de differentiatie die gezien wordt) zijn er vier subtypen van het basaalcelcarcinoom te onderscheiden:

1. het nodulair basaalcelcarcinoom, ook wel compact of solide genoemd. Er zijn grote nesten met duidelijke begrenzing naar het omgevende niet-aangedane weefsel. De stromareactie is vaak beperkt.
2. het superficiële basaalcelcarcinoom, zeer oppervlakkige nesten, vaak multifocaal.
3. het sprieterige basaalcelcarcinoom, kleine strengetjes van basaloïde cellen omgeven door desmoplastisch stroma, de begrenzing naar het omgevende weefsel is vaak onscherp.
4. het micronodulaire basaalcelcarcinoom, groeiend in kleine, fraai afgeronde nesten elk ongeveer ter grootte van de bulb van een haarfollikel.

Opgemerkt moet worden een basaalcelcarcinoom een combinatie van groeiwijzen kan vertonen, de laesie wordt dan benoemd naar de meest ongunstige groeiwijze en ook als zodanig behandeld. Zowel van het sprieterige als van het micronodulaire type is bekend dat het gedrag agressiever is dan van een compact of superficieel basaalcelcarcinoom.

Pathologierapportage

Aanbevelingen [Hauschild 2008, Telfer 2008]

In een conclusie van een pathologie rapport moeten de volgende items altijd vermeld worden:

6. lokalisatie indien door de clinicus verstrekt, anders vermelden lokalisatie niet aangegeven (H-zone gelaat hoog risico)
7. groeipatroon (nodulair, superficieel beide laag risico; infiltratief, micronodulair beide hoog risico): bij meerdere patronen in elk geval het ongunstigste groei patroon vermelden
8. indien recidief na eerdere therapie vermelden

Bij excisie eveneens

9. radicaliteit. Optioneel hierbij de krapste marge (informeert clinicus over potentieel risico op recidief in relatie tot groeitype en diameter)
10. Indien de diameter van een laesie > 1 cm

Optioneel:

3. perineurale groei
4. diepte invasie (dermis, subcutis of dieper)

Referenties

- Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Schwipper V, Werner J, et al. Short German guidelines: basal cell carcinoma. J Dtsch Dermatol Ges 2008 May;6 Suppl 1:S2-S4.
- Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2008 Jul;159(1):35-48.

3. Conventionele chirurgische excisie

(Versie 2007)

Onder conventionele chirurgische excisie wordt verstaan: chirurgische excisie met vooraf bepaalde marges. Dit in tegenstelling tot de excisie die bij de Mohs' micrografische chirurgie wordt toegepast met peroperatieve controle van de resectievlakken.

Voor de bespreking van de effectiviteit van conventionele chirurgische excisie wordt onderscheid gemaakt in drie groepen:

- Primair (voorheen niet behandeld) BCC
- Irradicaal geëxcideerd BCC (tumorpositieve snijvlakken)
- Recidief (voorheen behandeld) BCC.

3.1 Excisie van primair BCC

Inleiding

Na een chirurgische excisie kan het excisiepreparaat histopathologisch worden beoordeeld op aanwezigheid van tumor in diepe en perifere snijvlakken. [Breuninger 1991, Wolf 1987] De chirurgische excisiemarge moet samenhangen met de waarschijnlijkheid van subklinische uitbreiding van de tumor per continuïtatem. Over de excisiemarge van het diepe snijvlak bestaat weinig literatuur, mede omdat deze diepte afhangt van de lokale anatomie. Gestreefd wordt naar radicaliteit. In principe is niet-radical excisie een indicatie voor reëxcisie tot radicaliteit bereikt is. Bij twijfel over de radicaliteit van de snijvlakken, is het niet wenselijk om wondsluiting te verkrijgen met huidtranspositie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

In studies die gebruik maken van Mohs' micrografische chirurgie om de aanwezigheid van tumorcellen in de volledige snijrand te detecteren, blijkt bij kleine basaalcelcarcinomen (<2 cm) bij een excisiemarge van het laterale snijvlak van 3 mm in 85% sprake van een volledige excisie van de tumor. Bij een excisie marge van 4-5 mm blijkt sprake van radicaliteit in 95%, d.w.z. in 5% van de kleine, goed afgrensbare basaalcelcarcinomen bestaat een subklinische uitbreiding van de tumor van meer dan 4 mm. [Silverman1992 (a),Thissen 2000]. In tegenstelling tot kleine basaalcelcarcinomen noodzaken grotere tumoren en sprieterige groeiwijze tot ruimere marges om een radicale excisie te verkrijgen. Bij sprieterig groeiend primair BCC is de mate van radicaliteit bij een excisiemarge van 3 mm 66%, bij 5 mm marge 82% en bij 13-15 mm marge 95%. [Thissen 2000] Een retrospectieve analyse van meerdere studies toont een recidiefpercentage van 10% bij primaire laesies. [Rowe 1989(a)] Prospectief onderzoek laat een recidiefpercentage zien van 0,7% na vier jaar en 4% na vijf jaar . [Avril 1997, Rhodes 2007]

3.2 Irradicaal verwijderd BCC

Inleiding

In meerdere studies wordt geadviseerd om bij incompleet geëxcideerd basaalcelcarcinoom direct een herbehandeling te verrichten, met name indien het defect van de excisie werd gesloten met een huidtranspositie of huidtransplantaat. In incidentele gevallen kan worden afgewacht als sprake is van een laag risico primaire tumor met mogelijke positieve perifere snijranden. In het algemeen lijkt het juist om re excisie te verrichten. [Bielely 1992, Berlin 2002, DeSilva 1985, Richmond 1987, Hauben 1982, Koplin 1980]

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Meerdere studies tonen dat niet alle basaalcelcarcinomen recidiveren indien sprake is van tumorpositieve snijranden. De recidiefkans varieert van 17-58%. De laagste recidiefgetallen werden gezien bij positieve perifere snijranden. De hogere recidiefgetallen werden gezien bij positieve diepe en perifere snijranden, bij tumoren die eerder waren gerecidiveerd en tumoren die waren behandeld met radiotherapie. [Sarma 1984, Bielely 1992, Gooding 1965, DeSilva 1985, Richmond 1987, Liu 1991] In een serie van 187 incompleet geëxcideerde basaalcelcarcinomen, waarvan 93% in het hoofdhalsg gebied, werden 119 tumoren direct behandeld met radiotherapie, één werd geëxcideerd en 67 werden niet behandeld.

Na een follow-up van 2,7 jaar toonde statistische analyse een waarschijnlijkheid van 5 jaarsgenezing van 91% in de radiotherapiegroep en 61% in de onbehandelde groep. [Liu 1991] Een studie waarbij 43 incompleet geëxcideerde basaalcelcarcinomen werden gereëxcideerd en de preparaten met standaard techniek werden beoordeeld, toonden 7% resttumor. [Sarma 1984]. Bij 78 incompleet geëxcideerde basaalcelcarcinomen werd in een andere studie reëxcisie verricht en met vriescoupes beoordeeld volgens de Mohs' methode, zodat de volledige resectievlakken konden worden beoordeeld. Daarbij werd in 55% resttumor gevonden. [Bielely 1992] Deze resultaten lijken niet in strijd met een andere studie waarbij resttumor werd gevonden in 28% bij incompleet geëxcideerd basaalcelcarcinoom. [Berlin 2002]

In meerdere studies wordt geadviseerd om bij incompleet geëxcideerd basaalcelcarcinoom direct een herbehandeling te verrichten, met name indien het defect van de excisie werd gesloten met een huidtranspositie of huidtransplantaat. In incidentele gevallen kan worden afgewacht als sprake is van een laag risico primaire tumor met mogelijke positieve perifere snijranden. In het algemeen lijkt het juist om reëxcisie te verrichten. [Bielely 1992, Berlin 2002, DeSilva 1985, Richmond 1987, Hauben 1982, Koplin 1980]

3.3 Excisie van recidief BCC

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Resultaten van alle gepubliceerde series over de chirurgische excisie van BCC tonen een slechter behandelresultaat bij recidief basaalcelcarcinomen dan bij primaire laesies. [Rowe 1989 (b)] Voor de irradicaal geëxcideerde basaalcelcarcinomen met sprieterige groei van het ooglid of de periorbitale regio is de recidiefkans 50%. [Marchac 1982] Recidief BCC vereist een ruimere excisiemarge dan primair BCC, met of zonder Mohs' micrografische chirurgie. [Breuninger 1991]. Bij behandeling van een recidief BCC dient het hele vorige behandelde c.q. gereconstrueerde gebied te worden geëxcideerd. [Wagner 1987]

Conclusies

Niveau 1	Chirurgische excisie is een effectieve behandeling voor BCC (recidiefpercentage 4-10% voor primair BCC en 17% voor recidief BCC in vijf jaar). <i>B Rowe 1989 (a,b), Avril 1997, Rhodes 2007</i>
Niveau 4	Uit de literatuur zijn geen eenduidige conclusies te trekken over de benodigde marges van de excisie.

Aanbeveling

De mening van de werkgroep is dat bij conventionele chirurgische excisie een klinische marge van 3 mm bij een BCC \leq 10 mm een redelijke afweging is tussen curatie en behoud van weefsel; bij grotere tumoren en / of sprieterig groeiende BCC of bij een recidief BCC wordt 5 mm marge aanbevolen.

Referenties

- Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbaulet A, Duvillard P, Benhamou E, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76(1):100-6.
- Berlin J, Katz KH, Helm KF, Maloney ME. The significance of tumor persistence after incomplete excision of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2002 Apr;46(4):549-53.
- Bieley HC, Kirsner RS, Reyes BA, Garland LD. The use of Mohs micrographic surgery for determination of residual tumor in incompletely excised basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992 May;26(5 Pt 1):754-6.
- Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991 Jul;17(7):574-8. De Silva SP, Dellon AL. Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: results of a five-year prospective study. *J Surg Oncol* 1985 Jan;28(1):72-4.
- Gooding CA, White G, Yatsushashi M. Significance of marginal extension in excised basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1965 Oct 21;273(17):923-4.
- Hauben DJ, Zirkin H, Mahler D, Sacks M. The biologic behavior of basal cell carcinoma: Part I. *Plast Reconstr Surg* 1982 Jan;69(1):103-9.
- Koplin L, Zarem HA. Recurrent basal cell carcinoma. A review concerning the incidence, behavior, and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. *Plast Reconstr Surg* 1980 May;65(5):656-64.
- Liu FF, Maki E, Warde P, Payne D, Fitzpatrick P. A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 Mar;20(3):423-8.
- Marchac D, Papadopoulos O, Duport G. Curative and aesthetic results of surgical treatment of 138 basal-cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1982 May;8(5):379-87.
- Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinic photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007 Sep;143(9):1131-6.
- Richmond JD, Davie RM. The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg* 1987 Jan;40(1):63-7.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989 Mar;15(3):315-28. [a]
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989 Apr;15(4):424-31. [b]
- Sarma DP, Griffing CC, Weilbaecher TG. Observations on the inadequately excised basal cell carcinomas. *J Surg Oncol* 1984 Feb;25(2):79-80.
- Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1992 Jun;18(6):471-6.
- Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH, Berretty PJ, Neumann HA. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg* 2000 Aug;26(8):759-64.
- Wagner RF, Jr., Cattel WI. Multifocal recurrent basal cell carcinoma following primary tumor treatment by electrodesiccation and curettage. *J Am Acad Dermatol* 1987 Dec;17(6):1047-9.
- Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987 Mar;123(3):340-4.

4. Mohs' micrografische chirurgie

(Versie 2007)

Inleiding

Bij Mohs' micrografische chirurgie (MMC) wordt van een uitgesneden preparaat het gehele snijvlak peroperatief (door middel van horizontale vriescoupes) onderzocht. Door het combineren van lokalisatie van tumor in het histologisch preparaat met cartografie van het defect bij de patiënt, spreekt men van micrografische chirurgie. Door het peroperatief maken van vriescoupes wordt histopathologische radicaliteit nagestreefd en kan direct aansluitend aan de behandeling een reconstructie plaatsvinden. MMC is een techniek die slechts in een aantal centra in Nederland wordt uitgevoerd. Er wordt gestreefd naar een specifieke opleiding voor Mohs' chirurgie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Door de aard van de procedure wordt in principe in 100% van de gevallen radicaliteit van de excisie bereikt. [Smeets 2004 (b)]

Recidiefpercentage primaire BCC: in een prospectief vergelijkende studie (excisie versus Mohs) onder 400 patiënten met primaire basaalcelcarinomen in het gelaat van minimaal 1 centimeter met of agressieve groeiwijze (micronodulair of sprieterig) en / of gelokaliseerd in de H-zone met follow-up van 30 maanden was het recidiefpercentage 2%. [Smeets 2004 (a)] In een grote retrospectieve studie onder 465 patiënten met een primair BCC wordt een 5-jaars recidiefpercentage genoemd van 3% voor de niet-agressieve en 6% voor de agressieve groeiwijze. [Smeets 2004 (b)]

Recidiefpercentage recidief BCC: In de prospectief vergelijkende studie van Smeets wordt na een korte follow-up van 18 maanden 0% recidieven gevonden onder 200 patiënten met recidief basaalcelcarinoom in het gelaat. [Smeets2004 (a). Andere retrospectieve onderzoeken vermelden hogere vijfjaars recidiefpercentages voor behandeling van recidief BCC's; deze variëren van 4,8 tot 10%. [Wennberg 1999, Mohs 1986, Mohs 1988, Rowe 1989 (a)]

Cosmetische aspecten van de behandeling

Indien er sprake is van een irradicale excisie in het gelaat is het defect na conventionele reëxcisie significant groter (en het cosmetisch resultaat slechter) dan met MMC. [Smeets 2004 (a)]

Conclusies

Niveau 3	MMC is een effectieve behandeling van primair hoog risico BCC met ongunstige prognostische factoren (recidiefpercentage 3-6% in vijf jaar) en voor recidief BCC in het gelaat (recidiefpercentage 4,8-10% in vijf jaar).	
	B	Smeets 2004 (a)
	C	Smeets 2004 (b)

Referenties

- Mohs F, Larson P, Iriondo M. Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of carcinoma of the external ear. *J Am Acad Dermatol* 1988 Oct;19(4):729-37.
- Mohs FE. Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of eyelid cancers. *Arch Ophthalmol* 1986 Jun;104(6):901-9.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989 Mar;15(3):315-28.[a]
- Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Nov 13;364(9447):1766-72.[a]
- Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh ME, Krekels GA, et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face--results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol* 2004 Jul;151(1):141-7.[b]
- Wennberg AM, Larko O, Stenquist B. Five-year results of Mohs' micrographic surgery for aggressive facial basal cell carcinoma in Sweden. *Acta Derm Venereol* 1999 Sep;79(5):370-2.

5. Radiotherapie

(Versie 2007)

Inleiding

Voor de behandeling van huidtumoren wordt gebruik gemaakt van: elektronen straling (4-20 MeV), orthovoltage röntgenstraling (80-250 kV), interstitiële radiotherapie (brachytherapie) en zo nodig fotonenstraling (4-20 MV) bij grotere en diep infiltrerende tumoren. Met de moderne apparatuur kan in ieder aangegeven doelvolumen een vrijwel homogene dosis afgegeven worden, terwijl het omgevende normale weefsel en het achterliggende weefsel gespaard blijven. Hierdoor is radiotherapie meestal bij elke lokalisatie van de tumor toepasbaar. Ook vormt onderliggend bot en / of kraakbeen geen contra-indicatie. Behandeling van een recidief in de zin van reconstructie na radicaal excisie is moeilijker in verband met radiotherapeutische verandering in omliggend weefsel.

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Door het ontbreken van histologische controle kan de radicaliteit na radiotherapie niet worden bepaald. Ten aanzien van recidiefpercentages bestaat de radiotherapeutische literatuur uit vele retrospectieve en zeer heterogene studies zowel qua histologie (BCC / PCC (plaveiselcelcarcinoom)), dosis, fractionering, stralenkwaliteit en de wijze waarop de resultaten worden gepresenteerd.

Primair BCC: Er zijn slechts twee gerandomiseerde onderzoeken met radiotherapie uitgevoerd: een studie waarbij radiotherapie werd vergeleken met chirurgische excisie en een studie waarin radiotherapie werd vergeleken met cryotherapie [Avril 1997, Hall 1986].

In de studie van Avril werden 347 patiënten, met een basaalcelcarcinoom kleiner dan vier centimeter en gelokaliseerd in het gelaat, gerandomiseerd. Na een follow-up van vier jaar was het recidiefpercentage 7,5% voor de radiotherapiearm en 0,7% bij excisie (nadat bij 40% reëxcisie werd uitgevoerd). In deze studie werd interstitiële brachytherapie toegepast bij 55% van de patiënten in de radiotherapiearm. 33% van deze patiënten heeft contacttherapie gehad en 12% kreeg Orthovolt-therapie. Naar verschillen tussen deze toepassingen is niet gekeken. Orthovolt-therapie is de enige therapie die tegenwoordig nog gebruikt wordt naast elektronentherapie.

De studie van Hall omvat 93 patiënten met histologisch bewezen BCC in het gelaat of op de romp (type onbekend). Er werd gerandomiseerd over twee onderzoekarmen: radiotherapie (contacttherapie) versus cryotherapie. Na een follow-up van twee jaar waren de recidiefpercentages in de radiotherapiegroep 4% en in de cryotherapiegroep 39%. Een dergelijk vergelijkend onderzoek tussen radiotherapie en cryochirurgie zonder medenemen van de histologische groeiwijze zou heden ten dage waarschijnlijk niet goedgekeurd worden door de METC. De review van Rowe komt overeen met de resultaten van bovenstaande studies; hierin werd een vijfjaars recidiefpercentage van 8,7% gevonden. [Rowe1989 (a)]

Recidief BCC: Radiotherapie bij behandeling van recidief tumoren na behandeling met andere modaliteiten is eveneens effectief, er zijn echter alleen retrospectieve studies beschreven die de resultaten van BCC en het PCC gezamenlijk vermelden: vijfjaars recidiefpercentages van 9,5 - 16%. [Guix, 2000, Silverman 1992 (b), Caccialanza, 2001]

Cosmetische aspecten van de behandeling

De fractiedosis bij radiotherapie is medebepalend voor het cosmetisch eindresultaat. In de eerder genoemde gerandomiseerde studie werd na 4 jaar een slechter cosmetisch resultaat verkregen na bestraling ten opzichte van een excisie, maar in de studie is gebruik gemaakt van verouderde technieken. [Avril 1997]

Conclusies

Niveau 2	Radiotherapie is een effectieve behandeling voor een primair BCC wat betreft radicaliteit (recidiefpercentage: 4 tot 7,5% in twee tot vier jaar) B Avril 1997, Hall 1986
Niveau 3	Radiotherapie is voor een recidief BCC een minder effectieve behandeling dan voor een primair BCC (recidiefpercentage: 9,5-16% in vijf jaar) wat betreft radicaliteit, maar vergelijkbaar met conventionele excisie. C Guix 2000, Silverman 1992, Caccialanza 2001

Overige overwegingen

Teneinde een goed cosmetisch resultaat te verkrijgen, kiest men voor kleinere fracties, hetgeen een langere behandelduur tot gevolg heeft. In de praktijk veelal 17-20 fracties van 3-3,5 Gy in 4-5 weken. De beschreven late schade bestaande uit huidatrofie, teleangiëctasieën, fibrose en necrose treedt bij voldoende fractionering nauwelijks op (mening van de radiotherapeut uit de werkgroep). De kans op een secundaire maligniteit na radiotherapie van een BCC wordt op een artikel na niet beschreven in de literatuur. In het betreffende artikel wordt een percentage van 3,5% genoemd. [Landthaler 1995] Indien er sprake is van een recidief in voorheen bestraald gebied dan is radiotherapie veelal niet meer mogelijk en is chirurgie aangewezen.

Aanbeveling

Vanwege de weefselsparing (behoud van de anatomie) is radiotherapie met name geschikt voor lokalisatie in het gelaat en rond of op het oor.

Referenties

- Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbaulet A, Duvillard P, Benhamou E, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76(1):100-6.
- Caccialanza M, Piccinno R, Grammatica A. Radiotherapy of recurrent basal and squamous cell skin carcinomas: a study of 249 re-treated carcinomas in 229 patients. *Eur J Dermatol* 2001 Jan;11(1):25-8.
- Guix B, Finestres F, Tello J, Palma C, Martinez A, Guix J, et al. Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Apr 1;47(1):95-102.
- Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol* 1986 Jan;37(1):33-4.
- Landthaler M, Hagspiel HJ, Braun-Falco O. Late irradiation damage to the skin caused by soft X-ray radiation therapy of cutaneous tumors. *Arch Dermatol* 1995 Feb;131(2):182-6.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989 Mar;15(3):315-28.[a]
- Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, Bart RS, Grin CM, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1992 Jul;18(7):549-54.

6. Cryochirurgie

(Versie 2007)

Inleiding

Cryochirurgie bestaat uit het veroorzaken van weefselnecrose door bevrozing met vloeibare stikstof. De open spray methode is de methode van voorkeur. [Bessems 1989] De wattenstokmethode is niet te standaardiseren. Het defect na cryochirurgie geneest per secundam. Het kraakbeen van neus, oor en traankanalen zijn goed bestand tegen bevrozing met vloeibare stikstof.

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Door het ontbreken van histologische controle kan de radicaliteit na cryochirurgie niet worden bepaald. Ten aanzien van recidiefpercentages bestaat de literatuur omtrent cryochirurgie uit diverse heterogene studies zowel qua histologie, vriesmethode en de wijze waarop de resultaten worden gepresenteerd.

Primair BCC: In een gerandomiseerde studie onder 88 geselecteerde patiënten (BCC, geen agressief groeitype en niet op de neus) waarin cryochirurgie werd vergeleken met fotodynamische therapie wordt een 1-jaar klinisch recidief percentage van 13% na cryochirurgie gemeld (na histologische controle 15%) en na fotodynamische therapie van 5% (na histologische controle 25%) [Wang, 2001].

De studie van Hall omvat 93 patiënten met histologisch bewezen BCC in het gelaat of op de romp (type onbekend), waarin cryochirurgie wordt vergeleken met radiotherapie. Na een follow-up van twee jaar waren de recidiefpercentages in de radiotherapiegroep 4% en in de cryotherapiegroep 39% [Hall, 1986]. Uit diverse retrospectieve studies met 5-jaar follow-up blijkt een recidiefpercentage voor primaire BCC van 2-18%. [Nordin 1997, Zacarian 1983, Kuflik 2004, Graham 1990, Lingren 1997]
Recidief BCC: Er zijn geen studies bekend met cryochirurgie voor recidief BCC.

Cosmetische aspecten van de behandeling

In een gerandomiseerd onderzoek onder 96 BCC-patiënten met een niet-agressief carcinoom in het hoofdhalsg gebied, waarin de resultaten met die na excisie zijn vergeleken, beoordeelden de patiënten het cosmetische resultaat na cryotherapie als significant slechter dan na excisie. [Thissen 2000]
In een studie van 118 BCC's met een superficieel groeitype werd het cosmetisch resultaat van PDT met methylaminolevulaat (MAL) na drie maanden vergeleken met dat van cryochirurgie (2 vriesdooicycli met vloeibare stikstofspray in 1 zitting). [Basset-Seguin 2001] 87% van de met PDT behandelde patiënten beoordeelde het resultaat als goed-uitstekend tegenover 49% in de cryochirurgie groep.

Conclusie

Niveau 2	Cryochirurgie is ten opzichte van chirurgische verwijdering een minder effectieve behandeling voor een primair BCC wat betreft radicaliteit (recidiefpercentage van 13% na 1 jaar en van 39% na twee jaar).
	B Wang 2001, Hall 1986

Aanbeveling

Cryochirurgie kan worden toegepast voor (kleine) solide en superficiële BCC's en is gecontraïndiceerd bij BCC's met agressieve histopathologische groeiwijze. In de literatuur zijn geen uitspraken voorhanden over het recidief BCC, maar de recidiefpercentages zullen naar verwachting hoger liggen.

Referenties

- Basset-Seguín N, Ibbotson S, Emtestam L. Photodynamic therapy using Metvix® is as efficacious as cryotherapy in BCC, with better cosmetic results. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 Suppl. 2:
- Bessems P. The cryosurgical open-cone-spray method [proefschrift]. Maastricht; 1989.
- Graham GF, Clark LC. Statistical analysis in cryosurgery of skin cancer. *Clin Dermatol* 1990 Jan;8(1):101-7.
- Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kesseler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol* 1986 Jan;37(1):33-4.
- Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg* 2004 Feb;30(2 Pt 2):297-300.
- Lindgren G, Larko O. Long-term follow-up of cryosurgery of basal cell carcinoma of the eyelid. *J Am Acad Dermatol* 1997 May;36(5 Pt 1):742-6.
- Nordin P, Larko O, Stenquist B. Five-year results of curettage-cryosurgery of selected large primary basal cell carcinomas on the nose: an alternative treatment in a geographical area underserved by Mohs' surgery. *Br J Dermatol* 1997 Feb;136(2):180-3.
- Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH, Berretty PJ, Neumann HA. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg* 2000 Aug;26(8):759-64.
- Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, Enejder AM, Andersson-Engels S, Svanberg S, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001 Apr;144(4):832-40.
- Zacarian SA. Cryosurgery of cutaneous carcinomas. An 18-year study of 3,022 patients with 4,228 carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 1983 Dec;9(6):947-56.

7. Fotodynamische therapie

Uitgangsvragen

2007: Wat is de effectiviteit van PDT bij patiënten met een primair basaalcelcarcinoom met betrekking tot: radicaliteit en recidiepercentage, cosmetisch resultaat / functionaliteit

2014: In welke gevallen gaat de voorkeur uit naar PDT, imiquimod of 5-fluorouracil in de behandeling van het superficieel BCC?

Inleiding

Fotodynamische therapie (PDT) voor de behandeling van het superficieel BCC wordt in steeds meer dermatologische centra toegepast. Als precursor van de foto actieve stof kan gebruik gemaakt worden van zowel aminolevulinezuur (ALA) als van methylaminolevulaat (MAL). De meeste vergelijkende studies zijn met MAL gedaan. Beide vormen in metabool actieve cellen een overmaat aan protoporfyrine IX, welke in combinatie met zichtbaar licht, reactieve zuurstof ($1O_2$) vormt. $1O_2$ kan direct tumorcellen vernietigen door de inductie van necrose en apoptose, destructie van tumor vasculatuur en een acute immuunrespons [Castano 2006].

Wetenschappelijke onderbouwing

Complete respons en cumulatief behandelsucces

In de systematische review van Roozeboom et al. naar de behandeling van het primair, histologisch bevestigd BCC van het superficiële groeitype (sBCC) werden 13 studies, waarvan 4 RCTs en 9 observatieve studies [Baptista 2006, Basset-Seguín 2008, Cairnduff 1994, Dijkstra 2001, Haller 2000, Hurlimann 1998, Langmack 2001, Nikkels 2005, Schleier 2007, Soler 2000, Svanberg 1994, Szeimies 2008, Wennberg 1996], geïnccludeerd waarin de uitkomst maat complete respons werd verkregen voor behandeling met PDT. Deze studies hadden in totaal 934 sBCC's behandeld met PDT met als uitkomstmaat complete respons. Van drie dose-finding studies werd alleen data gebruikt van de studiearm meest lijkend op de internationaal meest gangbare behandeling van 75-100 J cm^{-2} , 1 maal 20% aminolevulinic acid ALA-PDT belichting of één cyclus (op dag 1 en dag 8) 16% methyl aminolevulinate MAL-PDT belichting.

De frequentie van belichting varieerde in de studies van één tot vier maal per week. De meerderheid van de geïnccludeerde PDT studies, waren niet-vergelijkende studies naar 20% ALA. Alle geïnccludeerde vergelijkende studies zijn met 16% MAL gedaan. De eerste controle visite om complete respons te evalueren werd tussen de 4-26 weken na behandeling gepland. In alle studies werd complete respons klinisch geëvalueerd en in 5 van de 13 studies werd dit histologisch bevestigd. De gepoolde complete respons was 79,0% (95% CI 71-87%) met een grote heterogeniteit (I^2 index=94% en $p < 0.0001$). [Roozeboom 2012] De gepoolde uitkomst was inclusief de resultaten van Szeimies et al. [Szeimies 2008] (87,4%) en Basset-Seguín et al. [Basset-Seguín 2008] (87,7%) die bij een residu op 3 maanden de behandeling herhaalden.

Exclusie van patiënten uit deze studies die twee cycli MAL-PDT ontvingen leidde tot een gepoolde complete respons van 75,6%. De aanzienlijke heterogeniteit wijst op grote variatie in resultaten tussen individuele studies, die niet alleen uit toevalsvariatie kan worden verklaard. [Roozeboom 2012] Gezien de grote heterogeniteit moeten deze resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Het cumulatieve behandelsucces na 1 jaar follow-up kon worden geschat op basis van vijf studies en was 84,0% (95% CI 78-90%) met een grote heterogeniteit ($I^2 = 73%$ en $P = 0,005$) [Roozeboom 2012]. In alle studies werd behandelsucces klinisch geëvalueerd en in 1 van de 5 studies werd een recidief histologisch bevestigd). Het gepoolde cumulatieve behandelsucces werd verkregen uit het product van complete respons en aanhoudende tumorvrijheid. Het gepoolde percentage complete respons na 3 maanden en het gepoolde percentage cumulatief behandelsucces na 1 jaar zijn gebaseerd op verschillende studies en daarom niet direct vergelijkbaar.

In verband met het lage aantal studies werden er geen gepoolde resultaten weergegeven voor het behandelingsucces na 2 en 5 jaar. Drie studies onderzochten het behandelingsucces na 2 jaar en vonden een behandelingsucces van 71% [Basset-Seguín 2008], 77% [Soler 2000] en 81% [Soler 2000], 2 jaar na behandeling met MAL-PDT, ALA-PDT met laser licht en ALA-PDT met breedspectrum licht respectievelijk. Resultaten van behandelingsucces na 5 jaar follow-up werden enkel door Basset-Seguín et al. beschreven. Zij vonden een behandelingsucces van 64% 5 jaar na behandeling met MAL-PDT. [Basset-Seguín 2008]

Arits et al. includeerden in een aanvullende vergelijkende, enkel-blind, gerandomiseerde, non-inferiority studie in totaal 202 sBCC's voor behandeling met MAL-PDT. In totaal werden 911 patiënten benaderd voor deelname waarvan er 601 geïnccludeerd werden. De studie vergeleek MAL-PDT met imiquimod crème en 5-fluorouracil (5-FU) crème. Er bleven 196 sBCC's over voor evaluatie van complete respons 12 weken na behandeling met MAL-PDT. Zij vonden een histologisch bevestigde complete respons van 84,2% (95% CI 79,1-89,3%). Na 1 jaar follow-up waren er nog 156 sBCC's voor analyse (n=31 residu en n=9 loss-to-follow-up) in de RCT van Arits et al. Zij lieten een aanhoudende tumorvrijheid na 1 jaar follow-up zien van 86,5% (95% CI 81,2-91,9%) en een cumulatief behandelingsucces van 72,8% (95% CI 66,8-79,4), bestaande uit het product van complete respons en aanhoudende tumorvrijheid. Alle recidieven werden histologisch bevestigd. Op basis van effectiviteit waren behandeling met 5-FU crème en imiquimod crème niet-inferieur ten opzichte van MAL-PDT. Als aanvullende bevinding suggereert de data dat imiquimod crème zelfs superieur kan zijn ten opzichte van MAL-PDT voor het sBCC na 1 jaar follow-up. [Arits 2013]

Op basis van een prospectieve, gerandomiseerde, vergelijkende studie naar zowel histologisch en niet histologisch bevestigde superficiële BCC's, wordt in diverse centra in Nederland gefractioneerde ALA-PDT toegepast (20 + 80 J cm⁻² met een interval van 2 uur) in de studie zijn 505 BCC's geïnccludeerd, en is een vergelijking gemaakt tussen enkelvoudige PDT versus gefractioneerde ALA-PDT. [De Haas 2006, de Vijlder 2012]. In de groep behandeld met gefractioneerde ALA-PDT werd een significant hoger klinisch behandelingsucces (P=0.0002, log-rank test) gevonden dan in de groep behandeld met een eenmalige ALA-PDT belichting (75 J cm⁻²). Na vijf jaar follow-up was het behandelingsucces, gedefinieerd als de afwezigheid van een klinisch zichtbaar BCC, in de gefractioneerde ALA-PDT groep 88% versus 75% in de groep behandeld met eenmalige ALA-PDT belichting. De onderzoekspopulatie in deze studie is erg heterogeen, ook immuun gecompromitteerde patiënten en patiënten met het basaalcelnaevus syndroom zijn geïnccludeerd. Er is meer onderzoek nodig naar gefractioneerde ALA-PDT om een goede aanbeveling te kunnen maken.

In een gerandomiseerde studie naar 101 BCC's met een nodulair groeitype (nBCC) werd de effectiviteit van MAL-PDT vergeleken met conventionele chirurgische excisie. Na 5 jaar recidiveerde in de MAL-PDT groep 7 van de 49 tumoren (14%), en 2 van de 52 met excisie behandelde tumoren (4%). [Rhodes 2007] In een gerandomiseerde studie onder 88 patiënten waarin cryochirurgie werd vergeleken met photodynamische therapie wordt een 1-jaar klinisch recidief percentage van 5% na PDT gemeld (na histologische controle 25%). [Wang 2001] (Zie ook de evidence tabel in bijlage 3, H7).

Cosmetische aspecten van de behandeling

In de studie van Arits et al. (MAL-PDT versus imiquimod crème versus 5-FU crème) werden de cosmetische resultaten van patiënten met een sBCC 1 jaar na behandeling door een geblindeerde onderzoeker gescoord. Alle recidieven werden gescoord als slecht cosmetisch resultaat. De resultaten waren niet significant verschillend (62,4% (MAL-PDT), 61,4% (imiquimod crème) en 57,5% (5-FU crème) van de patiënten hadden goede tot uitstekende cosmetische resultaten na 1 jaar follow-up). [Arits 2013]

Het cosmetische eindresultaat voor MAL-PDT bij sBCC's werd in de studie van Szeimies et al. door de onderzoekers als superieur ervaren ten opzichte van excisie (na 1 jaar follow-up 94,1% uitstekend tot goed eindresultaat voor MAL-PDT, versus 59,8% voor excisie). Deze resultaten werden bevestigd door de patiënten.

Het cosmetische eindresultaat voor MAL-PDT bij nBCC's werd in de studie van Rhodes door de patiënten als superieur ervaren ten opzichte van excisie (na vijf jaar 82% uitstekend eindresultaat na PDT, versus 33% bij excisie en 87% van de onderzoekers het eindresultaat bij PDT als uitstekend versus 54% bij excisie). [Rhodes 2007]

Bijwerkingen

In de RCT van Arits et al. rapporteerden patiënten bijwerkingen in een wekelijks dagboek. 191 patiënten behandeld met MAL-PDT vulden het dagboek in. Matig tot ernstige pijn en branderigheid werden meestal tijdens de behandeling sessies gerapporteerd (8% gaf een pijnscore van 7-10 (schaal 0-10) tijdens de eerste sessie en 10% tijdens de tweede sessie). Matig tot ernstig erytheem kwam met name voor na de tweede behandeling in 41% van de patiënten. Er kwamen geen onverwachte ernstige bijwerkingen voor bij patiënten behandeld met MAL-PDT.

Conclusies

Niveau 2	(MAL)-PDT heeft een cumulatief behandelingsucces van 72,8-84,0%, na 1 jaar follow-up voor het primair superficiael BCC. A2 Arits 2013 B Roozeboom 2012
Niveau 2	Imiquimod crème en 5-FU crème zijn beide in effectiviteit niet-inferieur aan MAL-PDT voor de behandeling van het superficiael BCC (cumulatief behandelingsucces na 1 jaar follow-up MAL-PDT 72,8%, imiquimod crème 83,4% en 5-FU crème 80,1%). A2 Arits 2013
Niveau 2	Het cosmetisch eindresultaat na behandeling van het primair superficiael BCC met MAL-PDT verschilt niet significant met imiquimod crème of 5-FU crème (goed tot uitstekend eindresultaat bij MAL-PDT 62,4%, imiquimod crème 61,4% en 5-FU crème 57,5%). A2 Arits 2013
Niveau 3	Het cosmetisch eindresultaat na behandeling van het primair superficiael BCC met MAL-PDT verschilt significant met excisie (na 1 jaar follow-up 94,1% uitstekend tot goed eindresultaat voor MAL-PDT, versus 59,8% voor excisie). B Szeimies 2008
Niveau 3	De gefractioneerde ALA-PDT behandeling lijkt een betere effectiviteit (cumulatief behandelingsucces 88%) te hebben dan de huidige MAL-PDT behandeling. Verder onderzoek is nodig om dit aan te tonen. B De Vijlder 2012
Niveau 2	De behandeling van het superficiael BCC met MAL-PDT is een veilige behandeling en gaat gepaard met pijn (8% van de patiënten gaven een pijnscore van 7-10 (schaal 0-10) tijdens de eerste sessie en 10% tijdens de tweede sessie) en mild tot matig erytheem (41% van de patiënten). A2 Arits 2013

Niveau 3	De effectiviteit van MAL-PDT is minder goed dan die van chirurgie bij de behandeling van BCC met een nodulair groeitype, ondanks dat goede tumordebuling heeft plaatsgevonden. B Rhodes 2007
Niveau 3	PDT bij BCC's met een nodulair groeitype is cosmetisch superieur aan chirurgische excisie, zowel beoordeeld door patiënten als door de behandelaren. B Rhodes 2007

Overige overwegingen

PDT is een niet-invasieve intramurale behandeling, waardoor compliance optimaal is. Bij patiënten waarbij een mindere compliance voor thuisbehandeling te verwachten is, als gevolg van lokalisatie, algemene conditie en cognitieve vaardigheden heeft PDT de voorkeur. In gebieden met een slechte wondgenezing, zoals de onderbenen, waarbij complicaties als erysipelas en ulcus cruris kunnen optreden bij chirurgische behandeling of bij lokale medicamenteuze behandeling, heeft behandeling met PDT de voorkeur.

De totale gemiddelde kosten voor behandeling met MAL-PDT zijn €680,00, vergeleken met €526,00 voor behandeling met imiquimod crème en €388,00 voor behandeling met 5-FU crème (Prijzen zijn geïndexeerd naar 2010 en poliprijzen zijn een gewogen gemiddelde van een academisch en perifeer ziekenhuis). [Arits 2014]

Aanbeveling

Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling van een superficieel BCC, waarbij er onvoldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, of bij locatie van het superficieel BCC op de onderbenen, heeft behandeling met PDT de voorkeur.

Referenties

- Arits AH, Mosterd K, Essers BA, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJ, van Pelt HP, Quaevlieg PJ, Krekels GA, van Neer PA, Rijzewijk JJ, van Geest AJ, Steijlen PM, Nelemans PJ, and Kelleners-Smeets NW. 2013. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: A single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*.
- Arits AH, Spoorenberg E, Mosterd K, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Essers BA. Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil versus photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2014 Apr 21.
- Baptista J, Martinez C, Leite L, Cochito M. Our PDT experience in the treatment of non-melanoma skin cancer over the last 7 years. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006 Jul;20(6):693-7.
- Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol* 2008 Sep;18(5):547-53.
- Cairnduff F, Stringer MR, Hudson EJ, Ash DV, Brown SB. Superficial photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid for superficial primary and secondary skin cancer. *Br J Cancer* 1994 Mar;69(3):605-8.
- Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat Rev Cancer* 2006 Jul;6(7):535-45.
- de Haas ER, Kruijt B, Sterenborg HJ, Martino Neumann HA, Robinson DJ. Fractionated illumination significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Invest Dermatol* 2006 Dec;126(12):2679-86.

- de Vijlder HC, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ, de Haas ER. Light fractionation significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolaevulinic acid photodynamic therapy: five-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Acta Derm Venereol* 2012 Nov;92(6):641-7.
- Dijkstra AT, Majoie IM, van Dongen JW, van WH, van Vloten WA. Photodynamic therapy with violet light and topical 6-aminolaevulinic acid in the treatment of actinic keratosis, Bowen's disease and basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001 Nov;15(6):550-4.
- Haller JC, Cairnduff F, Slack G, Schofield J, Whitehurst C, Tunstall R, et al. Routine double treatments of superficial basal cell carcinomas using aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2000 Dec;143(6):1270-5.
- Hurlimann AF, Hanggi G, Panizzon RG. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas using topical 5-aminolevulinic acid in a nanocolloid lotion. *Dermatology* 1998;197(3):248-54.
- Langmack K, Mehta R, Twyman P, Norris P, Langmack K, Mehta R, et al. *J Photochem Photobiol B*.
- Nikkels AF, Pierard-Franchimont C, Nikkels-Tassoudji N, Bourguignon R, Pierard GE. Photodynamic therapy and imiquimod immunotherapy for basal cell carcinomas. *Acta Clin Belg* 2005 Sep;60(5):227-34.
- Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007 Sep;143(9):1131-6.
- Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Br J Dermatol* 2012 Oct;167(4):733-56.
- Schleier P, Berndt A, Kolossa S Comparison of aminolevulinic acid (ALA)-thermogel-PDT with methyl-ALA-thermogel-PDT in basal cell carcinoma. *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 2007 4:197-201
- Soler AM, Angell-Petersen E, Warloe T, Tausjo J, Steen HB, Moan J, et al. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylenediaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. *Photochem Photobiol* 2000 Jun;71(6):724-9.
- Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, Stenram U, Andersson-Engels S, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994 Jun;130(6):743-51.
- Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, Rubel D, Frambach Y, de BD, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 Nov;22(11):1302-11.
- Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, Enejder AM, Andersson-Engels S, Svanberg S, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001 Apr;144(4):832-40.
- Wennberg AM, Lindholm LE, Alpsten M, Larko O. Treatment of superficial basal cell carcinomas using topically applied delta-aminolaevulinic acid and a filtered xenon lamp. *Arch Dermatol Res* 1996 Sep;288(10):561-4.

8. Curettage en coagulatie

(Versie 2007)

Inleiding

Bij deze techniek wordt de tumor onder lokale verdoving gecuretteerd, gevolgd door coagulatie. Het belang van coagulatie is erop gericht om het resterende tumorweefsel te vernietigen en een goede hemostase te bewerkstelligen. De techniek is niet gestandaardiseerd. De effectiviteit is sterk afhankelijk van de ervaring van de behandelaar. [Silverman 1991, Kopf 1977]

Wetenschappelijke onderbouwing

Radicaliteit en recidiefpercentage

Er zijn geen prospectieve studies naar de effectiviteit. Retrospectieve recidiefpercentages van onbekend histologisch groeitype variëren van 6,2 tot 13,2%, bij een follow-upduur van 5 jaar. [Silverman 1991, McDaniel 1983, Launis 1993] In de grootste studie (2314 patiënten geïncludeerd in de periode 1955-1982, van wie 1110 meer dan 5 jaren waren gevolgd) werden drie termijnen onderzocht. [Silverman 1991] In de perioden 1955-1962, 1963-1972 en 1973-1982 waren de recidiefpercentages 17,0, 12,3 en 7,3%. De auteurs verklaren deze verschillen doordat vóór 1970 zogenaamde moeilijke primaire afwijkingen niet met excisie maar onder andere ook met curettage en coagulatie werden behandeld. Verder concluderen zij uit hun studie dat kleine BCC's ($\leq 0,5$ cm) een recidiefpercentage van 4,6% vertonen na 5 jaren follow-up. In dezelfde studie werd een recidiefpercentage van 18,1 gevonden bij 666 recidief BCC die 5 jaar eerder waren behandeld. [Silverman, 1991]

Cosmetische aspecten van de behandeling

In een retrospectief onderzoek beoordeelde de behandelend arts in 76% van de gevallen het cosmetisch resultaat na curettage en coagulatie goed tot uitstekend na 1 jaar follow-up. [Silverman 1991]

Conclusies

Niveau 3	Het recidiefpercentage na curettage en coagulatie is zowel bij de primaire behandeling als bij behandeling van recidief BCC's hoger dan bij andere therapiemodaliteiten.
C	Silverman 1991, McDaniel 1983, Launis 1993

Aanbeveling

Curettage en coagulatie is uitsluitend geschikt voor laag risico BCC's: primaire kleine ($\leq 0,5$ cm) BCC's, klinisch niet verdacht voor een agressief groeitype, op laag risico plaatsen (buiten de H-zone), waarbij het resultaat van de behandeling goed te controleren is.

Referenties

- Kopf AW, Bart RS, Schragar D, Lazar M, Popkin GL. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. Arch Dermatol 1977 Apr;113(4):439-43.
- Launis J. Curettage for treatment of non-melanoma skin cancer [abstract]. Melanoma Research 1993; 3: 27.
- McDaniel WE. Therapy for basal cell epitheliomas by curettage only. Further study. Arch Dermatol 1983 Nov;119(11):901-3.
- Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. J Dermatol Surg Oncol 1991 Sep;17(9):720-6.

9. Lokale medicamenteuze therapie

9.1 Imiquimod

Uitgangsvragen

2007: Wat is de effectiviteit van imiquimod bij patiënten met een primair basaalcarcinoom met betrekking tot: radicaliteit en recidiefpercentage, cosmetisch resultaat / functionaliteit

2014: In welke gevallen gaat de voorkeur uit naar PDT, imiquimod of 5-fluorouracil in de behandeling van het superficiële BCC?

Inleiding

Imiquimod crème is een immuun modulator dat via het vrijkomen van cytokines een Th1-reactie induceert, waaronder alpha-interferon, gamma-interferon en interleukine 12. Hierdoor wordt een antiviraal en een antitumoraal effect verkregen. [Bath-Hextall 2004, Beutner 1999, Geisse 2004, Geisse 2002, Gollnick 2005, Marks 2001, Schulze 2005, Shumack 2002, Sterry 2002] Imiquimod crème is commercieel verkrijgbaar in een concentratie van 5%. Het wordt lokaal toegepast 1 maal daags, 5 dagen per week, 6 weken lang op het superficiële BCC. Occlusie geeft geen beter resultaat. [Sterry 2002]

Wetenschappelijke onderbouwing

Complete respons en cumulatief behandelingsucces

Roozeboom et al. [Roozeboom 2012] includeerden in hun systematische review naar de behandeling van het primair superficiële BCC (sBCC) 15 studies, waarvan 7 randomised controlled trials (RCT) en 8 observationele studies, met in totaal 1088 sBCC's behandeld met imiquimod crème met als uitkomstmaat complete respons. [Alessi 2009, Ezughah 2008, Geisse 2004, Geisse 2002, Gollnick 2008, Marks 2001, Marks 2004, Nikkels 2005, Quirk 2010, Ruiz-Villaverde 2009, Schiessl 2007, Schulze 2005, Shumack 2004, Sterry 2002, Vun and Siller 2006] Van zes dose-finding studies werd alleen data gebruikt van de studiearm meest lijkend op het meest gebruikte doseringsschema van 1 maal daags 5 dagen in de week, gedurende 6 weken. [Ezughah 2008, Geisse 2004, Geisse 2002, Marks 2001, Marks 2004, Sterry 2002] Behandelingsduur varieerde van 4 tot 12 weken en de eerste controle visite om complete respons te evalueren werd tussen de 6 en 19 weken na behandeling gepland. In alle studies werd complete respons klinisch geëvalueerd en in 10 van de 15 studies werd een residu histologisch bevestigd. De gepoolde complete respons was 86,2% (95% CI 82-90%) met een grote heterogeniteit (I2 index=72% en P<0.0001). Er werden post-hoc subgroep analyses verricht voor de complete respons. Hierbij werd een lagere gepoolde complete respons voor RCTs dan observationele studies gevonden (79,8% (95% CI 76,2-83,3) versus 90,7 (86,8-94,6)). Gezien de grote heterogeniteit moeten deze resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. (Zie ook de evidence tabel in bijlage 3, H9).

In de review van Roozeboom et al. werden ook de resultaten na 1 jaar follow-up gepooled. In alle studies werd behandelingsucces klinisch geëvalueerd en in 3 van de 7 studies werd een recidief histologisch bevestigd. Het gepoolde cumulatieve behandelingsucces 1 jaar na behandeling met imiquimod crème werd beschreven in 7 studies en was 87,3% (95% CI 84-91%), zonder significante heterogeniteit (I2 index = 22% en P = 0,005) [Roozeboom 2012]. Het gepoolde cumulatieve behandelingsucces werd verkregen uit het product van complete respons en aanhoudende tumorvrijheid.

Resultaten van behandelingsucces na 2 en 5 jaar werden niet gepooled in de review van Roozeboom et al. Vier studies onderzochten het behandelingsucces na 2 jaar en vonden 85% [Quirk 2010], 90% [Ruiz-Villaverde 2009], 82% [Gollnick 2008] en 91% [Vun and Siller, 2006] behandelingsucces 2 jaar na behandeling met imiquimod crème. Slechts twee studies onderzochten het behandelingsucces na 5 jaar follow-up en vonden een cumulatief behandelingsucces van 80% [Quirk 2010] en 78% [Gollnick 2008].

De gerandomiseerde studie van Arits et al. vergeleek, middels een non-inferiority studie, MAL-PDT versus imiquimod crème versus 5-FU crème en includeerde in totaal 198 sBCC's voor behandeling met imiquimod crème eenmaal daags 5 dagen in de week, gedurende 6 weken, waarvan er nog 189 sBCC's overbleven voor evaluatie van complete respons na 12 weken follow-up. Zij vonden een vergelijkbare complete respons van 90,0% (95% CI 85,7-94,2%) [Arits 2013]. Bij klinische verdenking op residu werd een biopsie genomen ter histologische bevestiging. Na 1 jaar follow-up waren er nog 165 sBCC's voor analyse (n=19 residu, n=5 loss-to-follow up) in de RCT van Arits et al. en zij beschreven een aanhoudende tumorvrijheid van 92,7% (95% CI 88,8-96,7%) en een histologisch bevestigd cumulatief behandelingsucces van 83,4% (78,2-88,9%), bestaande uit het product van complete respons en aanhoudende tumorvrijheid. Alle recidieven werden histologisch bevestigd. Op basis van effectiviteit was behandeling met imiquimod crème niet-inferieur ten opzichte van MAL-PDT. Als aanvullende bevinding suggereert de data dat imiquimod crème zelfs superieur kan zijn ten opzichte van MAL-PDT voor het sBCC na 1 jaar follow-up [Arits 2013].

Recent verscheen de gerandomiseerde vergelijkende studie van Bath-Hextall et al. naar de behandeling van histologisch bevestigde primaire superficiële en nodulaire BCC's met imiquimod crème versus conventionele excisie. Patiënten werden gerandomiseerd in imiquimod crème, eenmaal daags gedurende 6 weken (sBCC), imiquimod crème eenmaal daags gedurende 12 weken (nBCC) of excisie met een marge van 4mm. Na 3 jaar follow-up was het klinisch behandelingsucces hoger bij tumoren behandeld met excisie dan imiquimod crème, zowel in sBCC's (98,0% versus 85,1%) als in nBCC's (98,9% versus 81,8%). [Bath-Hextall 2014]

Het resultaat bij nodulaire BCC's is beduidend lager. [Geisse 2004, Shumack 2002] Een open studie van 182 patiënten met sBCC, 5 keer per week voor 6 weken, is gaande teneinde de 5 jaar recurrence rate te bepalen. Eindrapportage is nog niet bekend maar tussenrapportage na 2 jaar liet bij 79% van de patiënten nog geen recidief zien na een oorspronkelijke klinische clearance. [Gollnick 2005]

Cosmetische aspecten van de behandeling

Goede tot uitstekende cosmetische resultaten van patiënten behandeld met MAL-PDT, imiquimod crème als 5-FU crème uit de studie van Arits et al. werden door een geblindeerde onderzoeker gescoord, waarbij alle recidieven werden gescoord als slecht cosmetisch resultaat. Resultaten waren niet significant verschillend (na 1 jaar werden er in 62,4% (MAL-PDT), 61,4% (imiquimod crème) en 57,5% (5-FU crème) van de patiënten goede tot uitstekende cosmetische resultaten geconcludeerd).

In de studie van Bath-Hextall et al. rapporteerden onderzoekers significant meer goede tot uitstekende cosmetische resultaten na 3 jaar follow-up bij patiënten met superficieel als BCC behandeld met imiquimod crème dan met excisie (66,7% versus 32,6%). [Bath-Hextall 2014]

Bijwerkingen

In de RCT van Arits et al. rapporteerden 189 patiënten behandeld met imiquimod crème hun bijwerkingen in een dagboek. Pijn en lokale huidreacties werden vooral in de laatste weken van de behandeling gerapporteerd. De maximale pijnscore werd bereikt in de laatste behandelweek (7% van de patiënten gaf een ernstige pijnscore van 7-10 (schaal 0-10) aan). Van de lokale huidreacties werd matig tot ernstig erytheem het vaakst (51% in de laatste behandelweek) gerapporteerd. Patiënten die met imiquimod crème werden behandeld, rapporteerden vaker matige lokale crustae (36%), jeuk (28%), erosie (26%) en zwelling (19%) in de laatste behandelweek in vergelijking met patiënten behandeld met MAL-PDT. Er werd geen duidelijk verschil gezien met 5-FU. Volgens studies kunnen de patiënten deze reacties goed verdragen. [Bath-Hextall 2004, Beutner 1999, Geisse 2002, Gollnick 2008, Marks 2001, Schulze 2005, Shumack 2002, Sterry 2002] In 4,2% van de patiënten behandeld met imiquimod crème werden griepachtige verschijnselen gerapporteerd en bij één patiënt was sprake van een wondinfectie. [Arits 2013]

Conclusies

Niveau 2	<p>Imiquimod crème heeft een cumulatief behandelingsucces van 83,4- 87,3% na 1 jaar follow-up en 85,1% (doseringsschema 1dd, 7x/week) na 3 jaar follow-up voor het primair superficieel BCC.</p> <p>A2 Arits 2013 B Bath-Hextall 2014, Roozeboom 2012</p>
Niveau 2	<p>Imiquimod crème en 5-FU crème zijn beide in effectiviteit niet-inferieur aan MAL-PDT voor de behandeling van het superficieel BCC (cumulatief behandelingsucces na 1 jaar follow-up MAL-PDT 72,8%, imiquimod crème 83,4% en 5-FU crème 80,1%).</p> <p>A2 Arits 2013</p>
Niveau 3	<p>Conventionele chirurgische excisie is effectiever dan imiquimod crème (doseringsschema 1dd, 7x / week) na 3 jaar follow-up voor de behandeling van het superficieel BCC (Cumulatief behandelingsucces 98,0% conventionele excisie versus 85,1% imiquimod crème).</p> <p>B Bath-Hextall 2014</p>
Niveau 2	<p>Het cosmetisch eindresultaat na behandeling van het superficieel BCC met imiquimod crème verschilt niet significant met 5-FU crème of MAL-PDT (goed tot uitstekend eindresultaat bij MAL-PDT 62,4%, imiquimod crème 61,4% en 5-FU crème 57,5%).</p> <p>A2 Arits 2013</p>
Niveau 3	<p>Het cosmetisch eindresultaat is significant verschillend in het voordeel voor imiquimod crème in vergelijking met conventionele excisie bij het superficieel BCC (goed tot uitstekend eindresultaat bij imiquimod crème 66,7% versus conventionele excisie 32,6%).</p> <p>B Bath-Hextall 2014</p>
Niveau 2	<p>Imiquimod crème is een veilige behandeling voor het primair superficieel BCC met kans op griepachtige verschijnselen (3-4,2%) en lokale huid reacties (matig tot ernstig erytheem het vaakst (51%) in de laatste behandelweek en daarnaast lokale crustae (36%), jeuk (28%), erosie (26%) en zwelling (19%) in de laatste behandel week).</p> <p>B Arits 2013</p>

Overige overwegingen

De behandeling met imiquimod crème wordt in de thuissituatie toegepast en de crème wordt gedurende 6 weken, eenmaal daags, 5 maal per week aangebracht. Voor de behandeling met imiquimod crème is compliance van de patiënt noodzakelijk. Bij de behandeling van imiquimod op de onderbenen bij oudere patiënten kunnen complicaties optreden als gevolg van vertraagde wondgenezing. Goede informatie aan de patiënt, bij voorkeur met foto's in de patiënten folder is essentieel in de behandeling met imiquimod crème.

De kosten van benodigde zakjes imiquimod crème voor behandeling van het superficieel BCC zijn €186,15 en zijn daarmee beduidend hoger dan de kosten van een tube 5-FU crème (€41,00). De totale kosten zijn €526,00 voor behandeling met imiquimod crème en €388,00 voor behandeling met 5-FU crème (Prijzen zijn geïndexeerd naar 2010 en poliprijzen zijn een gewogen gemiddelde van een academisch en perifeer ziekenhuis). [Arits 2014]

Aanbeveling

Bij keuze voor een niet invasieve behandeling, waarbij er voldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht, is imiquimod crème een effectieve en veilige behandeling van het superficieel BCC.

De werkgroep beveelt aan goede informatie aan de patiënt te verstrekken bij behandeling met imiquimod crème, bij voorkeur met informatieve foto's in de patiënten folder.

9.2 5-Fluorouracil

Uitgangsvragen

2007: Wat is de effectiviteit van 5-fluorouracil bij patiënten met een primair basaalcelcarcinoom met betrekking tot: radicaliteit en recidiefpercentage, cosmetisch resultaat / functionaliteit

2014: In welke gevallen gaat de voorkeur uit naar PDT, imiquimod of 5-fluorouracil in de behandeling van het superficieel BCC?

Inleiding

Het cytostaticum 5-FU 5% crème wordt meestal tweemaal daags lokaal opgebracht gedurende een periode van 4 weken, tenzij de huid eerder erosief wordt.

Wetenschappelijke onderbouwing

Complete respons en cumulatief behandelingsucces

In de review van Roozeboom et al. werden slechts 2 studies beschreven naar de behandeling van het sBCC, waarvan 1 randomised controlled trial naar de effectiviteit van intralesionaal 5-FU / epinephrine gel [Miller 1997] en 1 observationele studie naar 5-FU crème, 2 maal daags gedurende 6, 9 of 12 weken. [Gross 2007] Er waren te weinig studies om een meta-analyse uit te voeren. Aanvullend op de review verscheen de vergelijkende gerandomiseerde non-inferiority studie van Arits et al. naar behandeling van 5-FU, 2 maal daags gedurende 4 weken. [Arits 2013] (Zie ook de evidence tabel in bijlage 3, H9).

In de RCT van Arits et al. werden in totaal 198 sBCC's geïncubeerd voor behandeling met 5-FU tweemaal daags, gedurende 4 weken. Zij vonden na 12 weken follow-up een complete respons van 87,9% (95% CI 83,3-92,4%). [Arits 2013] Bij klinische verdenking op residu werd een biopt genomen ter histologische bevestiging. Arits et al. beschreef als eerste 1 jaar follow-up resultaten van topicale behandeling met 5-FU bij het sBCC. Na 1 jaar follow-up waren er nog 169 sBCC's (n=24 residu, n=5 loss-to-follow up) voor analyse en zij vonden een aanhoudende tumorvrijheid van 91,1% (95% CI 86,8-95,4) en een cumulatief behandelingsucces van 80,1% (74,7-85,9), bestaande uit het product van complete respons en aanhoudende tumorvrijheid. [Arits 2013] Alle recidieven werden histologisch bevestigd. Op basis van effectiviteit was behandeling met 5-FU niet-inferieur aante opzichte van MAL-PDT voor het sBCC na 1 jaar follow-up.

In een onderzoek op 95 nodulaire BCC's werd gekeken naar het effect van 5% 5-FU na curettage, onder occlusie, die om de dag werd vervangen (totale behandelingsduur 6 weken). [Reymann 1979] Er was een hoge uitval; er waren 56 BCC's met een 5-jaars follow-up duur. De berekende 5-jaars recidiefkans was 21,4%.

Cosmetische aspecten van de behandeling

Goede tot uitstekende cosmetische resultaten van patiënten behandeld met MAL-PDT, imiquimod crème en 5-FU crème uit de studie van Arits et al. werden door een geblindeerde onderzoeker gescoord, waarbij alle recidieven werden gescoord als slecht cosmetisch resultaat. Resultaten waren niet significant verschillend (na 1 jaar werden er in 62,4% (MAL-PDT), 61,4% (imiquimod crème) en 57,5% (5-FU crème) van de patiënten goede tot uitstekende cosmetische resultaten geconcludeerd).

Bijwerkingen

In de RCT van Arits et al. rapporteerden 192 patiënten behandeld met 5-FU hun bijwerkingen in een dagboek. Pijn en lokale huidreacties werden vooral in de laatste weken van de behandeling gerapporteerd. De maximale pijnscore werd bereikt in de laatste behandelweek (4% van de patiënten gaf een ernstige pijnscore van 7-10 (schaal 0-10) aan. Van de lokale huidreacties werd matig tot ernstig erytheem het vaakst (59% in de laatste behandelweek) gerapporteerd. Patiënten die met 5-FU crème werden behandeld, rapporteerden vaker matige lokale jeuk (35%), erosie (31%), crustae (27%) en zwelling (19%) in de laatste behandelweek in vergelijking met patiënten behandeld met MAL-PDT. Er werd geen duidelijk verschil gezien met imiquimod crème. Bij patiënten behandeld met 5-FU werden twee (1%) lokale wondinfecties, een (1%) erysipelas en een (1%) ulcus cruris gerapporteerd. Geen van deze patiënten werd opgenomen.

Conclusies

Niveau 2	5-FU 5% crème heeft een cumulatief behandelingsucces van 80,1%, na 1 jaar follow-up voor het primair superficiael BCC. A2 Arits 2013
Niveau 2	Imiquimod crème en 5-FU crème zijn beide in effectiviteit niet-inferieur aan MAL-PDT voor de behandeling van het superficiael BCC (Cumulatief behandelingsucces na 1 jaar follow-up MAL-PDT 72,8%, imiquimod crème 83,4% en 5-FU crème 80,1%). A2 Arits 2013
Niveau 2	Het cosmetisch eindresultaat na behandeling van het superficiael BCC met 5-FU crème verschilt niet significant met imiquimod crème of MAL-PDT. A2 Arits 2013

Niveau 2	5-FU crème is een veilige behandeling voor het primair superficieel BCC met kans op lokale huid reacties (matig tot ernstig erytheem het vaakst (59% in de laatste behandelweek) en daarnaast matige lokale jeuk (35%), erosie (31%), crustae (27%) en zwelling (19%) in de laatste behandel week). A2 Arits 2013
Niveau 3	5-FU crème is voor de behandeling van het nodulair BCC weinig effectief. C Reymann 1979

Overige overwegingen

De behandeling met 5-FU crème wordt in de thuissituatie toegepast en de crème wordt meestal gedurende 4 weken tweemaal daags aangebracht. Voor de behandeling met 5-FU crème is compliance van de patiënt noodzakelijk. Bij de behandeling van 5-FU crème op de onderbenen bij oudere patiënten kunnen complicaties optreden als gevolg van vertraagde wondgenezing.

Goede informatie aan de patiënt, bij voorkeur met foto's in de patiënten folder is essentieel in de behandeling met 5-FU crème.

De kosten van een tube 5-FU crème zijn €41,00 en daarmee beduidend lager dan de kosten voor de benodigde zakjes imiquimod crème (€186,15) voor behandeling van het superficieel BCC. De totale kosten zijn €388,00 voor behandeling met 5-FU crème en €526,00 voor behandeling met imiquimod crème (Prijzen zijn geïndexeerd naar 2010 en poliprijzen zijn een gewogen gemiddelde van een academisch en perifeer ziekenhuis). [Arits 2014]

Aanbevelingen

Bij keuze voor een niet-invasieve behandeling waarbij er voldoende compliance voor thuisbehandeling wordt verwacht is 5-FU crème een (kosten-) effectieve en veilige behandeling van het superficieel BCC.

De werkgroep beveelt aan goede informatie aan de patiënt te verstrekken bij de behandeling met 5-FU crème, bij voorkeur met informatieve foto's in de patiënten folder.

Gezien de lage effectiviteit is 5-FU voor de behandeling van het nodulair BCC in principe ongeschikt.

Referenties

- Alessi SS, Sanches JA, Oliveira WR, Messina MC, Pimentel ER, and Festa NC. Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 64:961-6. *Clinics*. Festa NC. *Clinics (Sao Paulo)*.
- Arits AH, Mosterd K, Essers BA, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJ, van Pelt HP, Quaedvlieg, PJ, Krekels GA, van Neer PA, Rijzewijk JJ, van Geest AJ, Steijlen PM, Nelemans PJ, and Kelleners-Smeets NW. 2013. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: A single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncology*.
- PJ, Krekels GA, van Neer PA, Rijzewijk JJ, van Geest AJ, Steijlen PM, Nelemans PJ, and Kelleners-Smeets NW. 2013. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: A single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncology*.
- Arits AH, Spoorenberg E, Mosterd K, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Essers BA. Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil versus photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2014 Apr 21.
- Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, Miller PS, and Williams HC. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2014.15:96-105. *Lancet Oncology*.
- Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ* 2004 Sep 25;329(7468):705.
- Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, Ginkel A, Owens ML. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 1999 Dec;41(6):1002-7.
- Ezughah FI, Dawe RS, Ibbotson SH, Fleming CJ. A randomized parallel study to assess the safety and efficacy of two different dosing regimens of 5% imiquimod in the treatment of superficial basal cell carcinoma. *J Dermatolog Treat* 2008;19(2):111-7.
- Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004 May;50(5):722-33.
- Geisse JK, Rich P, Pandya A, Gross K, Andres K, Ginkel A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002 Sep;47(3):390-8.
- Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Tebbs V, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following successful treatment with imiquimod 5% cream: interim 2-year results from an ongoing 5-year follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol* 2005 Sep;15(5):374-81.
- Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Maus J, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol* 2008 Nov;18(6):677-82.
- Gross K, Kircik L, Kricorian G. 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial Basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. *Dermatol Surg* 2007 Apr;33(4):433-9.
- Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001 May;44(5):807-13.
- Marks R, Owens M, Walters SA. Efficacy and safety of 5% imiquimod cream in treating patients with multiple superficial basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 2004 Oct;140(10):1284-5.
- Miller BH, Shavin JS, Cognetta A, Taylor RJ, Salasche S, Korey A, et al. Nonsurgical treatment of basal cell carcinomas with intralesional 5-fluorouracil / epinephrine injectable gel. *J Am Acad Dermatol* 1997 Jan;36(1):72-7.

- Nikkels AF, Pierard-Franchimont C, Nikkels-Tassoudji N, Bourguignon R, Pierard GE. Photodynamic therapy and imiquimod immunotherapy for basal cell carcinomas. *Acta Clin Belg* 2005 Sep;60(5):227-34.
- Quirk C, Gebauer K, De'Ambrosis B, Slade HB, Meng TC. Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study. *Cutis* 2010 Jun;85(6):318-24.
- Reymann F. Treatment of basal cell carcinoma of the skin with 5-fluorouracil ointment. A 10-year follow-up study. *Dermatologica* 1979;158(5):368-72.
- Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Br J Dermatol* 2012 Oct;167(4):733-56.
- Ruiz-Villaverde R, Sanchez-Cano D, Burkhardt-Perez P. Superficial basal cell carcinoma treated with imiquimod 5% topical cream for a 4-week period: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 Jul;23(7):828-31.
- Schiessl C, Wolber C, Tauber M, Offner F, Strohal R. Treatment of all basal cell carcinoma variants including large and high-risk lesions with 5% imiquimod cream: histological and clinical changes, outcome, and follow-up. *J Drugs Dermatol* 2007 May;6(5):507-13.
- Schulze HJ, Cribier B, Requena L, Reifemberger J, Ferrandiz C, Garcia DA, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005 May;152(5):939-47.
- Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 2002 Sep;138(9):1165-71.
- Shumack S, Gebauer K, Quirk C, Macdonald K, Walters SA, Owens M. 5% imiquimod cream for the treatment of large superficial basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2004 Oct;140(10):1286-7.
- Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, Takwale A, Bichel J, Andres K, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol* 2002 Dec;147(6):1227-36.
- Vun Y, Siller G. Use of 5% imiquimod cream in the treatment of facial basal cell carcinoma: a 3-year retrospective follow-up study. *Australas J Dermatol* 2006 Aug;47(3):169-71.

10. Systemische medicamenteuze therapie: vismodegib

Wat is de effectiviteit van vismodegib bij patiënten met lokaal uitgebreide en gemetastaseerde BCC's?

Inleiding

Hoewel de meeste lokaal uitgebreide basaalcelcarcinomen (BCC's) behandeld kunnen worden met chirurgie en radiotherapie, bestaat er een klein aantal BCC's dat niet met de conventionele therapieën behandeld kan worden, de zogenaamde lokaal uitgebreide en / of gemetastaseerde BCC's. [Dreier 2013, Von Hoff 2009]

Een nieuwe ontwikkeling voor de behandeling van patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC zijn remmers van de hedgehog-sigitaaltransductieroute. In ongeveer 90% van de gevallen van sporadische BCC's zijn inactiverende mutaties van het Patched 1 (PTCH1)-transmembraaneiwit, een inhibitor van de hedgehog-sigitaaltransductieroute, aanwezig. [Epstein 2008] Dit resulteert in een verlies van het inhiberende effect van het PTCH1-eiwit op het 'smoothened' (SMO)-eiwit, dat vervolgens leidt tot een toename van celproliferatie en tumorvorming. Vismodegib is de eerste in Nederland geregistreerde orale hedgehog-sigitaaltransductieroute remmer voor volwassen patiënten met lokaal uitgebreid BCC dat ongeschikt is voor chirurgie of radiotherapie of symptomatisch gemetastaseerd BCC. [SmPC Erivedge 2014] De dosering vismodegib bedraagt eenmaal daags één capsule van 150 mg en wordt in een continue dosering gegeven. In klinische studies werd behandeling met vismodegib voortgezet tot progressie van de ziekte of tot onacceptabele toxiciteit.

Wetenschappelijke onderbouwing

Effectiviteit

Er is een tweetal fase II studies verschenen naar de effectiviteit van Vismodegib bij lokaal uitgebreide en gemetastaseerde BCC's. In de studie van Sekulic et al. hadden 27 van de 63 patiënten met een lokaal uitgebreid BCC een objectieve respons (43%, 95% CI 30 tot 56). [Sekulic 2012] Hiervan hadden 13 van de 63 patiënten (21%) een complete respons (gedefinieerd als de afwezigheid van residu BCC na biopsie) en 14 van de 63 (22%) een partiële respons. Bij 24 van de 63 (38%) patiënten was er sprake van stabiele ziekte.

Van de patiënten met een gemetastaseerd BCC hadden 10 van de 33 patiënten met een gemetastaseerd BCC een objectieve respons (30%, 95% CI 16 tot 48). [Sekulic 2012] Alle responsen waren partieel. Bij 21 van de 33 (64%) patiënten was er sprake van stabiele ziekte. De gemiddelde duur van respons was 7,6 maanden voor lokaal uitgebreid BCC en 12,9 maanden voor gemetastaseerd BCC.

Een update na 18 maanden follow-up werd gepresenteerd in een poster op een congres en liet aanhoudende responspercentages (60,3%, 95% CI 47,2 tot 71,7 lokaal uitgebreid BCC en 48,5%, 95% CI 30,8 tot 66,2 gemetastaseerd BCC) zien. De gemiddelde duur van respons was 20,3 maanden voor lokaal uitgebreid BCC en 14,7 maanden voor gemetastaseerd BCC. [Sekulic 2013]

Chang et al. vonden bij 26 van de 56 patiënten met een gelokaliseerd BCC een objectieve respons (46%, 95% CI 33 tot 60). [Chang 2014] Hiervan had 10,7% en 35,7% respectievelijk, een complete of partiële respons. Bij 48,2% was er sprake van stabiele ziekte. Van de patiënten met een gemetastaseerd BCC hadden 12 van de 39 patiënten een objectieve respons (31%, 95% CI 17 tot 48). [Chang 2014] Hiervan hadden respectievelijk 5,1% en 25,6% een complete en partiële respons. Verder had 51,3% van de patiënten stabiele ziekte. De gemiddelde duur van respons was 5,5 maanden.

Chang et al. vonden geen significante associatie met de leeftijd, aantal aangedane laesies of eerdere blootstelling aan radiotherapie in beide cohorten. De objectieve respons ratio was echter wel significant verschillend tussen patiënten die eerder aan systemische chemotherapie werden blootgesteld in vergelijking met mensen zonder eerdere blootstelling (0% versus 55% respectievelijk, $p=0.002$). [Chang 2014] Bij alle patiënten die al eerder systemische chemotherapie hadden gehad, werd stabiele ziekte bereikt. (Zie ook de evidence tabel in bijlage 3, H10).

Veiligheid

Bij beide studies werden, vergelijkbare bijwerkingen gezien. Nagenoeg alle patiënten hadden tenminste een behandeling gerelateerde bijwerking. Dit waren voornamelijk graad 1 en 2 spierspasmen (64-68,9%), alopecia (58-63%) en dysgeusie (51-70,5%) [Chang 2014, Sekulic 2012]. In totaal werden bij 15,1-25% van de patiënten ernstige bijwerkingen gerapporteerd, waarvan alleen spierspasmen (graad 3) [Chang 2014] door de onderzoekers aan vismodegib gerelateerd bevonden werden.

Conclusie

Niveau 3	Met vismodegib zijn complete respons percentages van 10,7-21% en partiële respons percentages van 22-35,7% gerapporteerd bij patiënten met een lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom. C Chang 2013, Sekulic 2012
Niveau 3	Met vismodegib zijn complete respons percentages van 5,1% en partiële respons percentages van 25,6-30% gerapporteerd bij patiënten met een gemetastaseerd basaalcelcarcinoom. C Chang 2013, Sekulic 2012
Niveau 3	Vismodegib geeft bij nagenoeg alle patiënten behandelingsgerelateerde bijwerkingen in de vorm van spierspasmen (64-68,9%), alopecia (58-63%) en dysgeusie (51-70,5%). C Chang 2013, Sekulic 2012

Overige overwegingen

Een patiënt met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC, die in aanmerking komt voor de behandeling met oraal vismodegib dient besproken te worden in een multidisciplinair team met dermatologen, medische oncologen, radiotherapeuten, oncologisch chirurgen, hoofd-hals chirurgen en plastisch chirurgen.

Er geldt een zwangerschapspreventie-programma voor vismodegib vanwege de teratogeniciteit van het geneesmiddel. Voorschrijvers (artsen) en verstrekkers (apothekers) van vismodegib dienen het zwangerschapspreventie-programma toe te passen op iedere patiënt aan wie dit product wordt voorgeschreven, zowel bij vrouwen als bij mannen. Vismodegib is contra-geïndiceerd voor vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven en voor vrouwen die zwanger kunnen worden en zich niet houden aan het zwangerschapspreventie-programma.

Er werden geen studies over kosteneffectiviteit gevonden. In klinische studies werd behandeling met vismodegib voortgezet tot progressie van de ziekte of tot onacceptabele toxiciteit (mediane behandelduur 9,5 maand). [SmPC Erivedge 2014] De baat van een voortgezette behandeling moet regelmatig worden geëvalueerd, waarbij de optimale duur van de behandeling varieert voor elke individuele patiënt. Een verpakking vismodegib bevat 28 capsules van 150mg en kost €6.678,00 inclusief 6% BTW (april 2014; www.medicijnkosten.nl). Per patiënt komen de mediane behandelkosten op basis van 10 verpakkingen uit op €66.780,00 inclusief 6% BTW.

In 2012 is er een studie verschenen over de klinische effectiviteit en veiligheid van de toepassing van vismodegib bij patiënten (n=41) met multipole BCC's (basaalcelnaevus syndroom), die op basis van het aantal laesies ongeschikt waren voor operatie. [Tang 2012] De eerste resultaten laten zien dat, na een gemiddelde follow-up van 8 maanden, vismodegib een significantie reductie geeft in het aantal BCC's die voor chirurgie in aanmerking komen in vergelijking met placebo (mean, 2 versus 29 nieuwe BCC's die voor chirurgie in aanmerking komen per jaar; $P < 0.001$). Tevens zorgde vismodegib voor een significante reductie in grootte van de bestaande BCC's (percentage verandering van baseline in de som van de langste diameter) in vergelijking met placebo (-65% versus -11%, $P = 0.003$). [Tang 2012] Er zijn nog geen lange termijn follow-up data beschreven en in Nederland is vismodegib nog niet geregistreerd voor deze indicatie. Vervolgonderzoeken (o.a. naar het doseringsschema bij deze groep) lopen nog.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert om vismodegib aan te bieden als behandeloptie bij volwassen patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC, waarbij ingeschat wordt dat conventionele behandelingen als chirurgie en radiotherapie onvoldoende effectief zijn of op bezwaren stuiten.

Vismodegib dient uitsluitend voorgeschreven te worden na consultatie en bespreking in een multidisciplinair oncologisch team.

Referenties

- Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM, et al.
- Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 70:60-9.
- Dreier J, Felderer L, Barysch M, Rozati S, Dummer R (2013) Basal cell carcinoma: a paradigm for targeted therapies. *Expert opinion on pharmacotherapy* 14:1307-18.
- Epstein EH (2008) Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nature reviews Cancer* 8:743-54.
- Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008 Oct;8(10):743-54.
- SmPC Erivedge, 22 mei 2014
- Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. (2012) Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 366:2171-9.
- Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. (2009) Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 361:1164-72.
- Long-Term Safety and Efficacy of Vismodegib in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma (aBCC): 18-Month Update of the Pivotal ERIVANCE BCC Study. In: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, IL, USA.
- Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *The New England journal of medicine* 2012;366:2180-8.

11. Leidraad tot keuze van een behandeling

In voorgaande hoofdstukken is ingegaan op de voor- en nadelen van de verschillende mogelijke therapieën. Bij deze update (2014) van de richtlijn werden niet alle hoofdstukken herzien maar werd er gewerkt aan de hand van vooraf opgestelde uitgangsvragen. De aanbevelingen voor het maken van een keuze in deze richtlijn zijn dan ook deels gebaseerd op nieuwe informatie en deels op basis van de reeds bestaande informatie (richtlijn versie 2007). De aanbevelingen op het gebied van chirurgie (conventionele excisie en Mohs'), radiotherapie, cryotherapie, curettage & coagulatie werden niet aangepast. Daarnaast werden de hoofdstukken PDT, imiquimod en 5-FU alleen herzien voor de behandeling van het superficiael BCC.

In de versie van de richtlijn uit 2007 stonden twee tabellen (primair BCC en recidief BCC) met daarin aanbevelingen voor therapiekeuze op basis van histologie, omvang en lokalisatie van de tumor, gemeten aan minimale recidiefkans en cosmetisch eindresultaat. Omdat nu slechts een deel van de behandelingen voor een beperkte indicatie werden herzien is de werkgroep van mening dat er op dit moment geen overzichtstabel gemaakt kan worden.

Er zijn vele factoren (tumor- en patiënt kenmerken) die meewegen in de behandeling van een patiënt met een BCC. Een hoog risico BCC is een BCC met een grotere kans op een lokaal recidief. De criteria hiervoor zijn gedefinieerd in tabel 1 op pagina 7. Soms zal 1 kenmerk voldoende zijn voor een grotere kans op een lokaal recidief en in andere gevallen niet. Een sprieterig groeiend BCC op de rug zal bij een ruime excisie bijvoorbeeld geen verhoogd risico hebben op een recidief, daar waar een nodulair BCC van 1,5 cm op een ooglid wel een hoger risico zal geven omdat een ruime excisie zal stuiten op functionele/ cosmetische bezwaren. Het inzicht van de behandelaar is hierbij dus erg belangrijk. Een hoog risico BCC heeft een andere aanpak nodig dan een laag risico BCC. Grote, agressief groeiende primaire of recidief BCC's in de H-zone van het gezicht worden bij voorkeur behandeld in een multidisciplinair team (hoofd-hals team). Artsen die patiënten behandelen met uitgebreide BCC's dienen kennis te hebben van de effectiviteit en de beperkingen van de diverse beschikbare behandelingen waaronder vismodegib. Dit is geregistreerd voor de behandeling van het uitgebreide en gemetastaseerde BCC maar lijkt in de toekomst ook een plaats te krijgen in de behandeling van patiënten met het basaalcelnaevus syndroom.

Naast de genoemde tumorkenmerken zijn er ook patiëntfactoren zoals de leeftijd (heel hoog versus laag), multimorbiditeit en de compliance van een patiënt die de behandelkeuze beïnvloeden. In een enkel geval kan het in het algemeen belang van de patiënt zijn om in overleg weloverwogen van behandeling af te zien. De werkgroep wil benadrukken dat de behandeling van patiënten met een BCC maatwerk blijft. Dit betekent dat er ruimte blijft voor het gefundeerd afwijken van de richtlijn. Deze richtlijn is een multidisciplinaire richtlijn waaraan diverse disciplines deelgenomen hebben. Alle artsen, eerste lijn of tweede lijn, die een patiënt behandelen met een BCC dienen kennis te hebben van deze richtlijn en daar ook naar te handelen.

12. Follow-up

Welke patiënten moeten onder controle blijven na behandeling van een superficiael basaalcelcarcinoom?

Inleiding

Patiënten met een BCC hebben een verhoogd risico voor een opeenvolgend BCC. Volgens Flohil et al. zelfs tot 17 keer vergeleken met de algehele populatie. [Flohil 2013c, Marcil and Stern 2000, van Iersel 2005] Ook is er een driemaal hoger risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom en een ongeveer 2,5 maal zo hoog risico op een melanoom. [Flohil 2013c] Er is echter geen gerandomiseerd onderzoek verricht wat betreft frequentie of totale duur van follow-up na een primair BCC. [European guideline BCC] Ook zijn er geen recente onderzoeksgegevens over risicofactoren voor een recidief BCC. Een indeling voor laag dan wel hoog risico BCC's op basis van prognostische factoren is beschreven in tabel 1 in de algemene inleiding van deze richtlijn (p7 /8).

Wel zijn er recente onderzoeksgegevens over risico op een opeenvolgend BCC. Deze resultaten zullen hieronder beschreven worden.

Wetenschappelijke onderbouwing

Nederland

Flohil et al. onderzoeken in een retrospectief cohort onderzoek (n=2483) het risico op een nieuw BCC na een primaire tumor. Ze gebruiken daarvoor de in 2004 beschikbare gegevens uit het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) in Nederland. Ze berekenen dat het cumulatief risico op een of meerdere opeenvolgende BCC's ongeveer 11% binnen 6 maanden is, en 14% en 29% na resp. één en vijf jaar na een primair, histologisch bewezen BCC. In de eerste maanden na diagnose is de kans op een herhaaldelijke BCC het hoogst, maar houdt ook aan op de lange termijn. Gesuggereerd wordt dan ook dat patiënten met een BCC bij hun eerste en opeenvolgende follow-up consulten een full-body huidonderzoek zouden moeten ondergaan. [Flohil 2011b] Speciale aandacht zou daarbij moeten worden besteed aan mannen (adjusted hazard ratio 1.30, 95% CI 1.11–1.53) en patiënten tussen 65-79 jaar ten tijde van de primaire diagnose. Deze leeftijdsgroep had een adjusted hazard ratio van 1.8, vergeleken met patiënten <50 jaar (95% CI 1.37–2.41). [Flohil 2011b]

Kiiski et al. onderzochten in een Nederlandse cohort studie (n=10.994) risicofactoren voor primaire en opeenvolgende BCC's. Ook Kiiski et al. berekenden dat meer dan 30% van de patiënten met een BCC een opeenvolgende BCC ontwikkelde. Ook lieten ze zien dat patiënten met rood haar (OR 1.43; CI 1.05-1.94), patiënten met hogere socio-economische status (OR 1.42; CI 1.12-1.81) of patiënten met een BCC op de bovenste extremiteiten (OR 1.49; CI 1.02-2.15) een hoger risico hebben op het ontwikkelen van multiple BCC's. [Kiiski 2010]

Nederland vs. wereldwijde gegevens

Flohil et al. onderzoeken in een recente systematische review en meta-analyse met wereldwijde gegevens het risico op een opeenvolgend BCC na een primaire BCC. Uit de geïncludeerde 29 artikelen wat betreft BCC berekenen ze dat het gepoolde risico op een opeenvolgend BCC 33% (95% CI 27.2–38.3; n = 15 studies) is. Het 5-jaars cumulatieve risico voor een opeenvolgende BCC was 36% (n= 7, range 11.0–49.9%), dat hoger is vergeleken met het 5-jaars cumulatieve risico in Nederland. [Flohil 2013c] (Zie ook de evidence tabel in bijlage 3, H12).

Conclusies

Niveau 3	De incidentie van multipele BCC's is het hoogst in de eerste maanden na diagnose (11% na 6 maanden), maar houdt ook aan op de lange termijn (14% en 29% na resp. één en vijf jaar). B Flohil 2011b
Niveau 3	Het hebben van rood haar (OR 1.43; CI 1.05-1.94), een hogere socio-economische status (OR 1.42; CI 1.12-1.81) of een BCC op de bovenste extremiteiten (OR 1.49; CI 1.02-2.15) geeft een hoger risico op het ontwikkelen van multipele BCC's. B Kiiski 2010
Niveau 2	Het 5-jaars cumulatieve risico na een BCC op een nieuw BCC is wereldwijd hoog (36%) en hoger dan in Nederland (29%). B Flohil 2011b, Flohil 2013c
Niveau 3	Na een BCC is ook het risico op een plaveiselcelcarcinoom (3x) of melanoom (2.5x) verhoogd, vergeleken met de algehele bevolking. B Flohil 2013c

Overige overwegingen

Hoewel het risico op een opeenvolgend BCC hoog is (30%), is de mening van de werkgroep dat het niet nodig is alle patiënten met een primair BCC routinematig in een nacontroleschema te houden. Vanwege dit risico dient bij elke patient waarbij een eerste BCC gediagnosticeerd wordt, de gehele huid nageken te worden op aanwezigheid van een tweede BCC. De werkgroep legt vervolgens de nadruk op goede instructie en zelfcontrole door de patiënt.

De werkgroep is van mening de volgende patiënten wel te controleren: patiënten met een BCC met een hoog risico op een lokaal recidief zoals grote en agressief groeiende primaire BCC's en recidief BCC's in het gelaat waarbij een (volgend) recidief een hoge mate van morbiditeit zou kunnen veroorzaken. Ook na een behandeling zonder histologische controle op radicaliteit, raadt de werkgroep aan ten minste eenmalig te controleren, 6-12 maanden na de behandeling. Hoogrisico patiënten zoals patiënten met basaalcelnaevus syndroom, patiënten die langdurig immuun suppressiva gebruiken en patiënten met een uitgebreide actinisch beschadigde huid zouden minimaal jaarlijks door een dermatoloog gecontroleerd moeten worden. De frequentie van controles is echter afhankelijk van de patiënt en moeilijk in een richtlijn vast te leggen. In de meeste gevallen zal jaarlijkse controle voldoende zijn maar sommige patienten zullen vaker gecontroleerd moeten worden, indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht..

Controle houdt in: zorgvuldige inspectie van het litteken en controle van de gehele huid. Het is daarnaast belangrijk om de patiënt goed te informeren over de kans van recidief en vorming van nieuwe tumoren. Het combineren van een goed gesprek en het uitreiken van of wijzen op een patiënten informatiefolder is in dit geval van groot belang. Ook moet de patiënt geïnstrueerd worden over zelfonderzoek en geadviseerd worden om bij suspecte huidafwijking naar de huisarts of naar de dermatoloog te gaan. De huisarts moet door de behandelend specialist regelmatig geïnformeerd worden over de diagnose en de behandeling. Ook de follow-up zal maatwerk blijven.

Aanbeveling

Het is te overwegen om patiënten met een BCC met een hoog risico op een lokaal recidief zoals grote en agressief groeiende primaire BCC's en recidief BCC's in het gelaat waarbij een (volgend) recidief een hoge mate van morbiditeit zou kunnen veroorzaken onder controle te houden. In de meeste gevallen zal jaarlijkse controle voldoende zijn, of zo nodig vaker, afhankelijk van de patiënt en indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht.

De werkgroep beveelt aan om na een behandeling zonder histologische controle op radicaliteit, ten minste eenmalig te controleren, 6-12 maanden na de behandeling.

De werkgroep beveelt aan om hoogrisico patiënten zoals patiënten met basaalcelnaevus syndroom, patiënten die langdurig immuun suppressiva gebruiken en patiënten met een zeer uitgebreide actinisch beschadigde huid, jaarlijks door een dermatoloog te laten controleren.
NB. Of zo nodig vaker, afhankelijk van de patiënt en indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht.

De werkgroep beveelt aan om alle patiënten te instrueren over zelfonderzoek en om de patiënten een BCC informatiefolder mee te geven of te wijzen op de digitale informatiefolder BCC, bij voorkeur die van de website van de NVDV.

Referenties

- Euvrard S, Kanitakis J, and Claudy A. 2003. Skin cancers after organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* 348 (17): 1681-1691.
- Flohil SC, Koljenovic S, de Haas ER, Overbeek LI, de Vries E, and Nijsten T. 2011. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. *Br. J. Dermatol.* 165 (4): 874-881. [2011b]
- Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR, de Vries E, and Nijsten T. 2013. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer* 49 (10): 2365-2375. [2013c]
- Kiiski V, de Vries E, Flohil SC, Bijl MJ, Hofman A, Stricker BH, and Nijsten T. 2010. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch. Dermatol.* 146 (8): 848-855.
- Marcil I, and Stern RS. 2000. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch. Dermatol.* 136 (12): 1524-1530.
- van Iersel CA, van de Velden HV, Kusters CD, Spauwen PH, Blokx WA, Kiemeny LA, and Gerritsen MJ. 2005. Prognostic factors for a subsequent basal cell carcinoma: implications for follow-up. *Br. J. Dermatol.* 153 (5): 1078-1080.
- Update of the Guideline on basal cell carcinoma 2008. European Dermatology forum.

13 Bijlagen

Bijlage 1. Beknopte beschrijving van de literatuursearches

2.1 Searches versie 2007

Conventionele chirurgische excisie

Database: Pubmed en internationale guidelines.

Talen: Engels, Duits, Frans, Nederlands

Zoektermen: Basal cell (carcinoma), (surgical)excision, margin, excisional margin.

Apart gekeken naar reviews

Jaartal: alle tot 2006

Mohs' micrografische chirurgie en cryochirurgie

Basal cell carcinoma (Engels, Duits, Nederlands)

Mohs micrographic surgery en micrographic surgery en mohs surgery

Cryotherapy en cryosurgery

Jaartal start 1970 tot en met 2006

Database: Pubmed

Radiotherapie

Medline-PUBMED (mesh database) en Cochrane library vanaf 1980 tot heden.

Talen: Nederlands, Engels, Duits en Frans.

Trefwoorden: carcinoma, basal cell(s), epithelioma(s), basal cell, carcinoma , basal cell pigmentent and rodent ulcer (s), basalioma, skin cancer / neoplasm.

Gekeken is naar randomised (controlled) trials

Dit resulteerde in twee gerandomiseerde studies. Daarnaast zijn cohorten bestudeerd, waarbij BCC's en plaveiselcelcarcinoom vaak bij elkaar werden genomen.

Curettage en coagulatie

2002-2006, Engels, PubMed, termen: basal cell carcinoma, photodynamic therapy, curettage and electrodesiccation, imiquimod, 5-fluorouracil.

Search door Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Medline en Embase zoekacties voor basaalcelcarcinoom

Er is in Medline gezocht vanaf 2005 tot juli 2007 naar artikelen over basaalcelcarcinoom met de gecontroleerde trefwoorden explode "Carcinoma-Basal-Cell" / all of "Neoplasms-Basal-Cell" / all of de vrije tekstwoorden ((basal near5 cell near5 (carcinom* or cancer or neoplasm*)) or (bcc near (cance* or carcin* or skin or derma*)))

De resultaten zijn ingeperkt tot de talen dutch or french or german or english.

Hierna is zijn de systematische reviews via een zoekfilter geselecteerd.

Ook is in plaats van het filter voor systematische reviews een filter voor rct's gebruikt. Van deze rct's zijn alleen de rct's uit 2007 nader bekeken.

In Embase is een vergelijkbare zoekactie gedaan vanaf 2006 tot juli 2007.

2.2 Bijgewerkte searches

Incidentie en prevalentie

Pubmed jan 2014	
P	Patiënten met BCC
I	-
C	-
O	Incidentie en prevalentie in Nederland
Zoektermen:	((("carcinoma, basal cell"[MeSH Terms] OR basal cell carcinoma[Text Word])) AND ((incidence) OR prevalence)) AND Netherlands
Inclusie criteria	PICO
Exclusie criteria	Gepubliceerd voor jan 2000
Restricties	Geen taalrestricties 1 jan 2000 t/m 13 jan 2014
Totaal aantal gevonden studies	64
Totaal aantal geschikte studies	7 (zie evidence tabel)

Fotodynamische therapie, imiquimod en 5-FU

De search naar fotodynamische therapie, imiquimod en 5-FU werd uitgevoerd in het kader van de uitwerking volgens GRADE. De search werd uitgevoerd tot april 2014 en er werd gezocht in de pubmed, embase en cochrane database. Voor een uitgebreide beschrijving van de selectiecriteria en de zoekstrategie verwijzen we naar figuur 1 uit bijlage 4.

Vismodegib

Pubmed, EMBASE, Cochrane 24-04-2013	
P	Patienten met uitgebreid of gemetastaseerd BCC
I	Vismodegib
C	-
O	Effectiviteit, Bijwerkingen
Zoektermen:	(((((basal cell carcinoma) OR "Carcinoma, Basal Cell"[Mesh])) OR advanced)) AND ((vismodegib) OR "HhAntag691" [Supplementary Concept]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND Humans[Mesh])
Inclusie criteria	PICO
Exclusie criteria	Fase I trials, Pharmacokinetische studies, Reviews, Case Reports
Restricties	Geen taalrestricties
Totaal aantal gevonden studies	37
Aantal geschikte studies (na verwijderen dubbele studies)	2

Follow-up

Pubmed jan 2014:	
P	Patienten met BCC
I	Aanwezigheid van risicofactoren
C	Afwezigheid van risicofactoren
O	Recidief of opeenvolgende BCC
Zoektermen:	((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "Basal cell carcinoma, multiple" [Supplementary Concept])) AND Subsequent
Inclusie criteria	PICO
Exclusie criteria	
Restricties	Geen
Totaal aantal gevonden studies	
Totaal aantal geschikte studies	

Bijlage 2. Overzicht belangenverklaringen

Activiteiten die de leden van de werkgroep 'Behandeling van het BCC in de afgelopen drie jaar hebben ontplooid op uitnodiging van of met subsidie van de farmaceutische industrie (gepeild in november 2013).

Werkgroeplid	Firma	Activiteit
Mevr. Dr. N.W.J. Kelleners-Smeets	Galderma	Congres Voordracht
	Leo pharma	Consultatie / advisering
Mevr. Mr. Dr. E.R.M. de Haas	Roche	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
	Leo pharma	Consultatie / advisering
ggg	Bipharma	sponsering wetenschappelijk onderzoek
Dhr. Dr. R.C. Beljaards	Leo pharma	Consultatie / advisering
	Galderma	Consultatie / advisering Cursus Publicatie
Mw. Dr. H.W. Kapiteijn	Roche	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
Mw. I. Meijer	Galderma	Congres / andere reis
Dhr. dr. K.J.A.O. Ingels	Geen	
Mevr. Dr. E.M.L. Corten	Geen	
Dhr. Dr. P.A.J. Buis	Geen	
Mevr. Prof. Dr. M. R. van Dijk	Geen	
Mevr. Drs. M. Vreeburg	Geen	
Mw. S.M. van der Kleij	Geen	
Mw. Drs. D. Stemkens	Geen	
Mw. Drs. J.H.F. Leemhuis	Geen	
Mw. F. Das	Geen	
Dr. J.J.E. van Everdingen	Geen	
Mevr. Drs. K.J.A. Frencken	Geen	
Mevr. Drs. R.A. Kuin (secretaris)	Geen	

Bijlage 3. Evidence tabel hoofdstuk 1

1. Incidentie en prevalentie BCC in NL

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type onderzoek	N (aantal patiënten) (M/V)	Patiëntenpopulatie	Follow-up duur	Incidentie BCC NL	Prevalentie BCC NL	Lokalisatie BCC
Arits, 2011	C	Observationeel	862 ptn met in totaal 1205 BCC's (386/476)	Patiënten uit het MUMC (primaire, histologisch bevestigde BCC's)	1991, 1999, 2007	<p>Jaarlijks 7% toename in nr BCC's voor M en V</p> <p>Incidentie gecorrigeerd voor leeftijd per 100.000 persoonsjaren '91 - '07: M:54.2- 162.1 V: 61.7 to 189.8</p> <p>Aandeel sBCC nam sign toe: 17.6% in 1991 30.7% in 2007</p> <p>nBCC blijft meest voorkomende subtype, hoewel het percentage toch is gedaald: 60.8% in 1991 40.6% in 2007</p> <p>Bij sBCC was de gemiddelde leeftijd sign. lager dan bij ander histologische sybtypen (65 jr vs 69.5 jr;p < 0.0001)</p>		<p>Hoofd/hals gebied: 73.9% in 1991 44.3% in 2007</p> <p>Romp: 17.6% in 1991 45.3% 2007</p>

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type onderzoek	N (aantal patiënten) (M/V)	Patiëntenpopulatie	Follow-up duur	Incidentie BCC NL	Prevalentie BCC NL	Lokalisatie BCC
De Vries, 2004	C	Observationeel	23.511 (11.895/11.646)	ECR	1973 tot 2000	<p>Incidentie gecorrigeerd voor leeftijd per 100.000 persoonsjaren '73 – '00: M:40 naar 92 V:34 naar 79</p> <p>Estimated annual percentage change (EAPC) M: 2.4% V: 3.9%</p> <p>Cumulatieve incidentie <75 jr '73-'00: M: 3.1% naar 7.3% V: 2.5% naar 6.2%</p> <p>In alle leeftijdsgroepen is de incidentie gestegen, met name onder jonge vrouwen (EAPC 5.7%)</p> <p>Incidentie tussen 50-69 jr was gelijk voor M en V, maar bij oudere mannen was bleef de incidentie hoger.</p> <p>De incidentie blijft stijgen, en er zijn geen aanwijzingen dat een plateau is bereikt.</p>		<p>Zowel bij M als V werd BCC het vaakst in het hoofd/hals gebied gezien, gevolgd door de romp en ledematen (V>M)</p> <p>Op alle lokalisaties is de incidentie gestegen. De kleinste stijging was in het hoofd/hals gebied. De meest opvallende stijging was BCC op de romp en BCC bij vrouwen.</p> <p>Het aandeel van BCC in het hoofd/hals gebied is afgenomen, voor zowel M als V, met name bij de jongere leeftijdsgroep.</p> <p>Bij de jongere leeftijdsgroep is het aandeel op de romp, armen en benen sign. gestegen.</p> <p>De grootste stijging in aandeel BCC's werd gezien op de romp bij jonge mensen.</p>
De Vries, 2012	C	Observationeel	4513 (2198/2315)	ECR	2009 (1 jr)	<p>4513 ptn in ECR regio gediagnosticeerd met een eerste primaire BCC, terwijl in totaal 5884 ptn zijn gediagnosticeerd met een nieuwe BCC met in totaal 6420 BCC.</p> <p>In NL en andere Europese landen wordt onder gediagnosticeerd en om een goede schatting nieuwe BCC's per jaar te verkrijgen moet dit getal ongeveer met een factor 1.3 vermenigvuldigd worden.</p>		

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type onderzoek	N (aantal patiënten) (M/V)	Patiëntenpopulatie	Follow-up duur	Incidentie BCC NL	Prevalentie BCC NL	Lokalisatie BCC
Flohil, 2011	C	Observationeel	48.221 (23.918/24.303)	ECR (primaire, histologisch bevestigde BCC's)	1973 t/m 2008	<p>Geschat totaal prim BCC '73 t/m '08: 444.131 M: 220.758 V: 223.373</p> <p>Het jaarlijks aantal nieuw gediagnosticeerde BCC's is tussen '73 en '08 gestegen: 4.179 naar 28.985 M: 1.946 naar 13.891 V: 2.233 naar 15.094</p> <p>Incidentie gecorrigeerd voor leeftijd per 100.000 persoonsjaren '73-'08: M :40 naar 148 V: 34 naar 141</p> <p>Cumulatieve incidentie van BCC <85jr '73-'08: M: 5.0% naar 19.3% V: 5.2% naar 16.3%</p> <p>Dit impliceert dat in 2008 1:5 M en 1:6 V <85jr BCC ontwikkelt.</p> <p>BCC incidence rates in 2008: tot 60jr: V>M >60jr: M>V</p>	<p>Prev 2009: 31.414</p> <p>Overkoepelen de prevalentie: 1.4% M: 1.3% V: 1.5%</p> <p>Overkoepelen de 19jrs prevalentie >65jr: 5.4% M: 6.1% V: 4.9%</p> <p>Overkoepelen de 5jrs prevalentie >65 jr: 2.7% M: 3.1% V: 2.3%</p>	<p>Zowel bij M als bij V was BCC 10x vaker in hoofd/hals gebied gelokaliseerd.</p> <p>M>V BCC in hoofd/hals gebied</p> <p>Alle lokalisaties lieten een stijging in incidentie zien. De meest prominente stijging was BCC op de romp, de kleinste was BCC op de lippen.</p> <p>Geextrapoleerd naar NL betekend dit tussen '00 and '08, -V: stijging BCC's 2.8x op armen, 2.7x benen en 2.3x op de romp -M: grootste stijging op armen 3x, op de romp 2.6x en op de benen 2.4x.</p>

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type onderzoek	N (aantal patiënten) (M/V)	Patiëntenpopulatie	Follow-up duur	Incidentie BCC NL	Prevalentie BCC NL	Lokalisatie BCC
Flohil, 2013a	C	Observationeel	52.831 (26.155/26.676)	ECR (primaire, histologisch bevestigde BCC's)	1973 t/m 2009	<p>Incidentie gecorrigeerd voor leeftijd per 100.000 persoonsjaren: M: 40 naar 165 V:34 naar 157</p> <p>Hoogste relatieve stijging '73-'09: V: < 40jr (12x): 1.82 naar 22.2 Gevolgd door V tussen 40-64jr (6.9x) M: >65jr (4.4x) (V in deze leeftijdsgroep hadden de kleinste stijging (3x))</p>		<p>Voor alle lokalisaties is de incidentie gecorrigeerd voor leeftijd sign. gestegen.</p> <p>In 2009 was het hoofd/hals gebied het vaakst aangedaan zowel bij M als bij V. (99.2 vs 85.5/100,000 persoonsjaren)</p> <p>>58% of nieuw gediagnostiseerde BCC's (n=4 511) in 2009 in hoofd/hals gebied</p> <p>Hoogste relatief risico: - M, op de romp (77x) -V, benen (32x) en romp (25x)</p>
Flohil 2013b	C	Observationeel	1089 (545/544)	ECR (eerste histologisch gediagnosticeerde BCC) En gelinkt aan PALGA	2004 (1jr)	<p>>50% nBCC , infiltratief (14.1%), sBCC (13.7%) en micronodulair (0.4%)</p> <p>7% van alle opeenvolgende BCC was niet histologisch gediagnosticeerd. Dit is hoger dan Schotse resultaten (3.8%) en lager dan Franse enquête resultaten (14.1%)</p> <p>Van niet histologisch gediagnosticeerde BCC's wordt vaak gedacht dat ze van het superficiele subtype zijn, en bevinden zich het vaakst op de romp.</p> <p>De hoofd/hals gebied is de meest voorkomende locatie van opeenvolgende histologisch gediagnosticeerde BCC's.</p>		Bijna 70%vd eerste, histologisch gediagnosticeerde BCC's in 2004, waren gelokaliseerd in het hoofd/hals gebied, daarna op de romp (20.1%)

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type onderzoek	N (aantal patiënten) (M/V)	Patiëntenpopulatie	Follow-up duur	Incidentie BCC NL	Prevalentie BCC NL	Lokalisatie BCC
Flohil 2013b	C	Observatie	1089 (545/544)	ECR (eerste histologisch gediagnosticeerde BCC) En gelinkt aan PALGA	2004 (1jr)	>50% nBCC , infiltratief (14.1%), sBCC (13.7%) en micronodulair (0.4%) 7% van alle opeenvolgende BCC was niet histologisch gediagnosticeerd. Dit is hoger dan Schotse resultaten (3.8%) en lager dan Franse enquête resultaten (14.1%) Van niet histologisch gediagnosticeerde BCC's wordt vaak gedacht dat ze van het superficiële subtype zijn, en bevinden zich het vaakst op de romp. Het hoofd/hals gebied is de meest voorkomende locatie van opeenvolgende histologisch gediagnosticeerde BCC's.		Bijna 70%vd eerste, histologisch gediagnosticeerde BCC's in 2004, waren gelokaliseerd in het hoofd/hals gebied, daarna op de romp (20.1%)
Holterhues, 2010	C	Observatie	254.157	CCCS	1989 tot 2005	BCC omvat 70.9% van alle huidtumoren in NL '89 –'05: M: 49.1% median leeftijd: 67jr ESR '01-'05: 87.5/ 100.000 persoonsjaren EAPC '89- '05: 3.1% (95% CI 3.0, 3.2)		

BCC: Basaalcelcarcinoom, ECR: Dutch Eindhoven Cancer Registry , CCCS: Comprehensive Cancer Center South, PALGA: Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief, EAPC: estimated annual percentage change, sBCC: superficiael BCC, nBCC: nodulair BCC, ESR: Age-standardized incidence rates (European standardized population rate)

Bijlage 3. Evidence tabel hoofdstuk 7

2. PDT

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Setting	N=	Patiënten populatie (in/exclusie; locatie etc)	Follow-up duur	Interventie groep (incl duur)	Controle groep (incl duur)	Outcome (effectmaat)	Resultaten (Proportie, 95% BI)††	Opmerkingen
Arits, 2013	A2	Prospectief, multicentrisch, randomized controlled, single-blind, non-inferiority studie	Nederland. Poliklinisch	601 sBCC	Primair, histologisch bevestigd superficiael BCC	1 jaar	Imiquimod 5% crème 1dd, 5x/week, gedurende 6 weken 5-Fluorouracil crème 2dd, gedurende 4 weken	MAL 16%, 5-10mm marge, gedurende 3 uur. Twee belichting sessies met 1 week interval. Light emitting diode of Aktilite, beide 630 nm, 37 J/cm ² , gedurende 7 min.	Complete respons na 3 maanden Cumulatief behandelingsucces na 1 jaar follow-up Goede tot uitstekende cosmetische uitkomst na 1 jaar follow-up Compliance <100%	PDT: 84,2% (79,1-89,3) IMQ: 90,0% (85,7-94,2) 5-FU: 87,9% (83,3-92,4) PDT: 72,8% (66,8-79,4) IMQ: 83,4% (78,2-88,9) 5-FU: 80,1% (74,7-85,9) PDT: 62,4% (55,4-69,3) IMQ: 61,4% (54,4-68,5) 5-FU: 57,5% (50,5-64,5) PDT: 0 IMQ: 20,9% (15,2-26,7) 5-FU: 31,3% (24,8-37,8)	Er werden 911 patiënten benaderd voor deelname aan de studie, waarvan er 601 werden gerandomiseerd. Blindering van patiënten is door de aard van beide interventies niet mogelijk. De onderzoeker is wel geblindeerd. Er is sprake van een gemodificeerde intention-to-treat-analyse. Er is niet nagegaan of er verschillen in effectiviteit zijn tussen de centra.

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Setting	N=	Patiënten populatie (in/exclusie; locatie etc)	Follow-up duur	Interventie groep (incl duur)	Controle groep (incl duur)	Outcome (effectmaat)	Resultaten (Proportie, 95% BI)†‡	Opmerkingen
Roozeboom, 2012	B	Systematische review en meta-analyse van gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies	V.S., Europa, Australië, Nieuw Zeeland, Brazilië. Poliklinisch	2022 sBCC	Primair, histologisch bevestigd superficiael BCC	1 jaar	Imiquimod 5% crème 1dd, variërend van 3-7x/week, met een duur variërend van 4-12 weken [§]	De meerderheid van de studies gebruikten ALA 20% PDT met een marge variërend van 5-20mm marge gedurende 3 uur. De studiearm meest lijkend op eenmalige belichting met 100 J/cm ² werd gebruikt voor analyse [§]	Complete respons na 3-6 maanden Cumulatief behandelingsucces na 1 jaar follow-up	PDT: 79,0% (71-87) IMQ: 86,2% (82-90) PDT: 84,0% (78-90) IMQ: 87,3% (84-91)	Er is sprake van grote statistische heterogeniteit, waardoor de resultaten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd.

§ Afzonderlijke doseringsschema's en resultaten worden vermeld in de evidence tabel van Roozeboom et al. 2012.
95% Betrouwbaarheidsintervallen werden berekend met de Taylor series.

Bijlage 3. Evidence tabel hoofdstuk 9

3. Imiquimod

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Setting	N=	Patiënten populatie (in/exclusie; locatie etc)	Follow-up duur	Interventie groep (incl duur)	Controle groep (incl duur)	Outcome (effectmaat)	Resultaten (Proportie, 95% BI)¶	Opmerkingen
Bath-Hextall, 2014	B	Prospectief, multicenter, randomized controlled, non-inferiority studie	Engeland. Poliklinisch	212 sBCC	Primair, histologisch bevestigd superficieel BCC	3 jaar	Imiquimod 5% crème 1dd, 7x/week, gedurende 6 weken	Chirurgische excisie (4mm marge)	Cumulatief behandelsucces na 3 jaar follow-up Goede tot uitstekende cosmetische uitkomst na 3 jaar follow-up	IMQ: 85,1% (78,6-91,6) EXC: 98,0% (95,2-100) IMQ: 66,7% (57,1 -76,3) EXC: 32,6 % (22,9-42,3)	Er werden 947 patiënten benaderd voor deelname aan de studie, waarvan er 501 werden gerandomiseerd. Het blinderen van de onderzoekers was alleen gedeeltelijk mogelijk, aangezien chirurgie een zichtbaar litteken achterlaat. Er is sprake van een gemodificeerde intention-to-treat-analyse.
Arits, 2013	A2	Prospectief, multicenter, randomized controlled, single-blind, non-inferiority studie	Nederland. Poliklinisch	601 sBCC	Primair, histologisch bevestigd superficieel BCC	1 jaar	Imiquimod 5% crème 1dd, 5x/week, gedurende 6 weken 5-Fluorouracil crème 2dd, gedurende 4 weken	MAL 16%, 5-10mm marge, gedurende 3 uur. Twee belichting sessies met 1 week interval. Light emitting diode of Aktilite, beide 630 nm, 37 J/cm ² , gedurende 7 min.	Complete respons na 3 maanden Cumulatief behandelsucces na 1 jaar follow-up Goede tot uitstekende cosmetische uitkomst na 1 jaar follow-up Compliance <100%	PDT: 84,2% (79,1-89,3) IMQ: 90,0% (85,7-94,2) 5-FU: 87,9% (83,3-92,4) PDT: 72,8% (66,8-79,4) IMQ: 83,4% (78,2-88,9) 5-FU: 80,1% (74,7-85,9) PDT: 62,4% (55,4-69,3) IMQ: 61,4% (54,4-68,5) 5-FU: 57,5% (50,5-64,5) PDT: 0 IMQ: 20,9% (15,2-26,7) 5-FU: 31,3% (24,8-37,8)	Er werden 911 patiënten benaderd voor deelname aan de studie, waarvan er 601 werden gerandomiseerd. Blinding van patiënten is door de aard van beide interventies niet mogelijk. De onderzoeker is wel geblindeerd. Er is sprake van een gemodificeerde intention-to-treat-analyse. Er is niet nagegaan of er verschillen in effectiviteit zijn tussen de centra.

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Setting	N=	Patiënten populatie (in/exclusie; locatie etc)	Follow-up duur	Interventie groep (incl duur)	Controle groep (incl duur)	Outcome (effectmaat)	Resultaten (Proportie, 95% BI)¶	Opmerkingen
Roozeboom, 2012	B	Systematische review en meta-analyse van gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies	V.S., Europa, Australië, Nieuw Zeeland, Brazilië. Poliklinisch	2022 sBCC	Primair, histologisch bevestigd superficieel BCC	1 jaar	Imiquimod 5% crème 1dd, variërend van 3-7x/week, met een duur variërend van 4-12 weken ^{\$}	De meerderheid van de studies gebruikten ALA 20% PDT met een marge variërend van 5-20mm marge gedurende 3 uur. De studiearm meest lijkend op eenmalige belichting met 100 J/cm ² werd gebruikt voor analyse ^{\$}	Complete respons na 3-6 maanden Cumulatief behandel succes na 1 jaar follow-up	PDT: 79,0% (71-87) IMQ: 86,2% (82-90) PDT: 84,0% (78-90) IMQ: 87,3% (84-91)	Er is sprake van grote statistische heterogeniteit, waardoor de resultaten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd.

^{\$} Afzonderlijke doseringsschema's en resultaten worden vermeld in de evidence tabel van Roozeboom et al. 2012.
[¶] 95% Betrouwbaarheidsintervallen werden berekend met de Taylor series.

Bijlage 3. Evidence tabel hoofdstuk 9

4. 5-Fluorouracil

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Setting	N=	Patiënten populatie (in/exclusie; locatie etc)	Follow-up duur	Interventie groep (incl duur)	Controle groep (incl duur)	Outcome (effectmaat)	Resultaten (Proportie, 95% BI)¶	Opmerkingen
Arits, 2013	A2	Prospectief, multicenter, randomized controlled, single-blind, non-inferiority studie	Nederland. Poliklinisch	601 sBCC	Primair, histologisch bevestigd superficieel BCC	1 jaar	5-Fluorouracil crème 2dd, gedurende 4 weken Imiquimod 5% crème 1dd, 5x/week, gedurende 6 weken	MAL 16%, 5-10mm marge, gedurende 3 uur. Twee belichting sessies met 1 week interval. Light emitting diode of Aktilite, beide 630 nm, 37 J/cm ² , gedurende 7 min.	Complete respons na 3 maanden Cumulatief behandelsucces na 1 jaar follow-up Goede tot uitstekende cosmetische uitkomst na 1 jaar follow-up Compliance <100%	PDT: 84,2% (79,1-89,3) IMQ: 90,0% (85,7-94,2) 5-FU: 87,9% (83,3-92,4) PDT: 72,8% (66,8-79,4) IMQ: 83,4% (78,2-88,9) 5-FU: 80,1% (74,7-85,9) PDT: 62,4% (55,4-69,3) IMQ: 61,4% (54,4-68,5) 5-FU: 57,5% (50,5-64,5) PDT: 0 IMQ: 20,9% (15,2-26,7) 5-FU: 31,3% (24,8-37,8)	Er werden 911 patiënten benaderd voor deelname aan de studie, waarvan er 601 werden gerandomiseerd. Blinding van patiënten is door de aard van beide interventies niet mogelijk. De onderzoeker is wel geblindeerd. Er is sprake van een gemodificeerde intention-to-treat-analyse. Er is niet nagegaan of er verschillen in effectiviteit zijn tussen de centra.

95% Betrouwbaarheidsintervallen werden berekend met de Taylor series.

Bijlage 3. Evidence tabel hoofdstuk 10

5. Vismodegib

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Setting	N=	Patiënten populatie (in/exclusie; locatie etc)	Follow-up duur	Interventie groep (incl duur)	Controle groep (incl duur)	Outcome (effectmaat)	Resultaten	Opmerkingen
Chang, 2014	B	Fase II 2-cohort niet gerandomiseerde multicentrische trial	Poliklinisch	120	Histologisch bevestigd lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC	Tot optreden progressie ziekte of onacceptabele toxische effecten	1dd 150mg Vismodegib in cycli van 28 dagen	-	Overall Respons Ratio (ORR) volgens RECIST richtlijn (1.0)	Lokaal uitgebreid BCC: Objectieve respons: 26/56 (46%, 95% BI 33 tot 60). Gemetastaseerd BCC: Objectieve respons: 12/39 (31%, 95% BI 17 tot 48). Significant verschil bij patiënten die eerder aan systemische chemotherapie werden blootgesteld in vergelijking met mensen zonder eerdere blootstelling (0% versus 55% respectievelijk, p=0.002).	Er zijn 6/119 patiënten geïnccludeerd, die vooraf al behandeling met systemische chemotherapie hadden ondergaan, mogelijk hierdoor geen sprake van inceptiecohort. Er is geen controle groep geïnccludeerd.

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Setting	N=	Patiënten populatie (in/exclusie; locatie etc)	Follow-up duur	Interventie groep (incl duur)	Controle groep (incl duur)	Outcome (effectmaat)	Resultaten	Opmerkingen
Sekulic, 2012	B	Fase II 2 cohort niet gerandomiseerde multicenter trial	Poliklinisch	104	Histologisch bevestigd inoperabel lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC	Tot optreden progressie ziekte of onacceptabele toxische effecten	1dd 150mg Vismodegib	-	Overall Respons Ratio (ORR), respons voor lokaal uitgebreid BCC gedefinieerd als reductie van \geq 30% klinisch of volgens RECIST richtlijn of complete resolutie van ulceratie. Respons voor gemetastaseerd BCC volgens RECIST richtlijn (1.0)	Lokaal uitgebreid BCC: Objectieve respons: 27/63 (43%, 95% BI 30 tot 56). Gemetastaseerd BCC: 10/33 (30%, 95% BI 16 tot 48).	Er is geen controle groep geïnccludeerd. Uitkomst via 2 verschillende manieren gemeten. De studie werd mede opgezet door de sponsor van de trial (Genentech). Tevens werd de data door de sponsor geanalyseerd en nam een werknemer van de sponsor deel aan het schrijven van het manuscript.

Bijlage 3. Evidence tabel hoofdstuk 12

6. Follow-up na BCC

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type onderzoek	N (aantal)	Patiëntenpopulatie	Resultaten	Conclusies	Opmerkingen
Flohil 2013	A1	Syst review en meta-analyse Search tot 1 jan 2012	45 studies N=29 met BCC als indextumor	Ptn met een histologisch bewezen BCC of SCC, die in de tijd gevolgd werden voor de ontwikkeling van een opeenvolgende BCC, SCC of een melanoom	<p>Gepoolde risico opeenvolgende BCC na BCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Overkoepelend: 29.2% (95% CI 24.6–34.3%; n = 19 studies) -Australië =57.9% (n=1 studie) -USA: 32.5% (n=6 studies) -Europa: 27.3% (n =12 studies) <p>Gepoolde risico opeenvolgende SCC of melanoom na BCC: 4.3% (CI 1.7–10.1%) en 0.5% (CI 0.4–0.8%)</p> <p>Pooled SIRs: ptn met BCC hadden 17x hoger risico opeenvolgende BCC vs gemm populatie. (SIR 17.4 [0.0–37.4; n = 2])</p> <p>Gevolgd door SCC na BCC (3.2 [0.0–6.5]; n = 3 studies)</p> <p>Melanoom na BCC (2.4 [2.3–2.6]; n= 5 studies)</p> <p>Mean 5jr cumulatief risico op BCC na BCC was 36.2% (n= 7 studies, range 11.0–49.9%).</p>	<p>KC in voorgeschiedenis is een van de sterkste risicofactoren op het ontwikkelen van een opeenvolgende BCC, SCC of melanoom. Bijna vergelijkbaar met het risico na transplantatie, RT of blootstelling aan hoge doses psoralen gecombineerd met PUVA</p> <p>Advies: jaarlijks total body huidonderzoek 3–5jr, door getrainde artsen of nurse practitioners, zodat nieuwe leasies vroeg ontdekt kunnen worden.</p> <p>BCC en SCC ptn hadden ook een verhoogd SIRs op een melanoom (2.4 en 2.7 resp). Dit is in overeenstemming met eerdere literatuur. (Wheless L, Nonmelanoma skin cancer and the risk of second primary cancers: a syst rev. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev '10)</p>	<p>Na excluseren van 4 artikelen in een sensitiviteits analyse, steeg de gepoolde proportie naar 32.5% (95% CI 27.2–38.3). Cumulatief risico voor de andere tumoren na BCC was niet mogelijk te berekenen</p>

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type onderzoek	N (aantal)	Patiëntenpopulatie	Resultaten	Conclusies	Opmerkingen
Flohil 2011	C	Retrospectief, observationeel	2483 ptn PALGA,	3793 histologisch bevestigde BCC's. In 2004 hist bevestigde primaire BCC's	5jr cumulatieve risico op 1 of meer opeenvolgende BCC's was 29.2% Incidence rates waren 25 318/ 100.000 persoonsjaren in eerste 6 mnd na eerste BCC diagnose Deze daalde tot 6953/100.000 persoonsjaren >5jr follow-up M hadden een 30% [adjusted hazard ratio (HR) 1.30, 95% CI (confidence interval) 1.11–1.53] hoger risico op het ontwikkelen van multiple BCC's 65-79jr >80% (adj. HR 1.81, 95% CI 1.37–2.41) hoger risico opeenvolgende tumoren (vs pts <50 jr)	De hoge incidentie van opeenvolgende BCC's na een eerste BCC is het hoogst in de eerste mnd na diagnose, maar blijft hoog op de lange termijn: Advies: ptn met BCC zouden een full body huidonderzoek moeten ondergaan bij een eerste en opeenvolgende poli bezoeken. Speciale aandacht voor mannen en ptn op hogere leeftijd ten tijde van de index tumor	
Kiiski 2010	C	Cohort, prospectief	10.994 ptn	PALGA jan 1990 t/m dec 2007	30% vd ptn met BCC ontwikkelde opnieuw BCC Met name ptn met: -rood haar (OR 1.43; CI 1.05-1.94), -hogere socio-economische status (OR 1.42; CI 1.12-1.81) of -BCC op de bovenste extremiteiten (OR 1.49; CI 1.02-2.15) Ptn>75jr ten tijde van primaire BCC hadden sign. kleinere kans op multiple BCC's (OR 0.58; CI 95% 0.47-0.71)	Ptn <75 jr bij 1 ^e BCC diagnose, ptn met rood haar, ptn met hogere socio-economische status en/of ptn met BCC op bovenste extremiteiten, hebben hogere kans op multiple BCC's en zouden vaker gecontroleerd moeten worden	

BCC: Basaalcelcarcinoom, ECR: Dutch Eindhoven Cancer Registry, CCCS: Comprehensive Cancer Center South, PALGA: Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief, EAPC: estimated annual percentage change, sBCC: superficieel BCC, nBCC: nodulair BCC, ESR: Age-standardized incidence rates (European standardized population rate), adj: adjusted

Bijlage 4. Uitwerking volgens GRADE

Uitgangsvraag

1. In welke gevallen gaat de voorkeur uit naar PDT, imiquimod crème of 5-fluorouracil crème in de behandeling van het primair superficieel BCC?

Benadering volgens GRADE

PICO 1

P: Patiënten met een primair superficieel BCC

I: Imiquimod

C: PDT

O: Complete respons 3-6 maanden na behandeling, cumulatief behandelingsucces na 1, 2 en 5 jaar, cosmetiek en compliance

PICO 2

P: Patiënten met een primair superficieel BCC

I: 5-Fluorouracil

C: PDT

O: Complete respons 3-6 maanden na behandeling, cumulatief behandelingsucces na 1, 2 en 5 jaar, cosmetiek en compliance

PICO 3

P: Patiënten met een primair superficieel BCC

I: 5-Fluorouracil

C: Imiquimod

O: Complete respons 3-6 maanden na behandeling, cumulatief behandelingsucces na 1, 2 en 5 jaar, cosmetiek en compliance

Achtergrond

Chirurgische excisie is de voorkeursbehandeling van het sBCC [Bath-Hextall, 2014; European Dermatology Forum, 2012; Szeimies, 2008]. De alsmaar toenemende incidentie, en de daarmee gepaard gaande kosten en werklust, van non-melanoma huidkanker, heeft er toe geleid dat er in de dagelijkse dermatologie praktijk vaak voor een non-invasieve behandeling wordt gekozen voor het sBCC. Door de oppervlakkige groeiwijze is het sBCC makkelijk bereikbaar voor topicale behandeling. Imiquimod crème en 5-FU crème zijn voorbeelden van non-invasieve topicale middelen. Een andere optie is fotodynamische therapie (PDT). De vraag is welke behandeling bij patiënten met een primair superficieel BCC (PDT, imiquimod crème, 5-fluorouracil crème) het beste alternatief is voor chirurgische excisie in termen van complete respons, cumulatief behandelingsucces, cosmetiek en compliance.

Methode

Er werd een search uitgevoerd naar Engelstalige artikelen in de databases PubMed (januari 1946 tot april 2014), EMBASE (januari 1989 tot april 2014) en de Cochrane Library (januari 1993 tot april 2014). De volgende zoektermen werden gebruikt: "carcinoma", "basal cell", "superficial" in combinatie met "therapy" en de limits "Randomized controlled trial", "clinical trial" en "human".

Studies die voldeden aan vooraf bepaalde inclusiecriteria werden meegenomen in de beoordeling. Alleen studies over de behandeling van patiënten met een primair, histologisch bewezen, sBCC werden geïncludeerd. Daarnaast moesten studies een minimale follow-up van drie maanden na de behandeling hebben. Er moest data beschikbaar zijn van het aantal patiënten die behandeld werden en het aantal patiënten waarbij de behandeling faalde op ten minste één punt tijdens follow-up. Voor een uitgebreide beschrijving van de selectiecriteria en flowchart zie tabel 1 en figuur 1 in deze bijlage.

Van de bruikbare literatuur werden artikelen geselecteerd volgens de “piramide van evidence”. Hierbij werd eerst gekeken naar bestaande internationale en nationale richtlijnen. Vervolgens werd er gekeken naar systematic reviews en meta-analyses. Indien beschikbaar en van goede kwaliteit was er een goed beeld van de beschikbare evidence. Daarna werd gezocht naar aanvullende gerandomiseerde, gecontroleerde trials (RCTs).

Resultaten

3.1 Beschrijving studies

In 2012 verscheen een systematische review van Roozeboom et al., waarin de effectiviteit van verschillende behandelingen afzonderlijk voor het primaire sBCC is onderzocht [Roozeboom 2012]. Aangezien de review geen head-to-head comparison studies bevat, waarin de effectiviteit van PDT, imiquimod crème of 5-FU rechtstreeks met elkaar worden vergeleken is de systematische review geëxcludeerd voor de uitwerking van de uitgangsvraag volgens GRADE.

Er verscheen in 2013 één aanvullende bruikbare RCT van Arits et al. [Arits 2013] In deze studie worden, middels een non-inferiority design, de effectiviteit, bijwerkingen, cosmetiek en compliance van MAL-PDT rechtstreeks vergeleken met imiquimod crème en 5-FU crème. Daarnaast verschenen er nog enkele studies over de behandelingsopties afzonderlijk, echter door onduidelijke in- en exclusie criteria, werden ze geëxcludeerd. Bath-Hextall et al. onderzochten in hun gerandomiseerde studie imiquimod crème versus chirurgische excisie [Bath-Hextall 2014]. Aangezien deze studie niet direct antwoord geeft op de uitgangsvraag is ook deze studie geëxcludeerd voor benadering volgens GRADE. De vergelijkende RCT van Arits et al. hebben wij als enige studie geïncludeerd om de uitkomstmaten effectiviteit, bijwerkingen, cosmetiek en compliance van MAL-PDT, imiquimod crème en 5-FU crème onderling te onderzoeken.

In de single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial van Arits et al. werden in totaal 601 patiënten met een histologisch bevestigd primair sBCC gerandomiseerd ingedeeld in de behandelgroepen 16% methylaminolevulinate fotodynamische therapie (MAL-PDT) (n=202), imiquimod crème (n=198) of 5-FU crème (n=201).

De 16% MAL (Metvix, Galderma SA, Penn Pharmaceutical Services, Gwent, Verenigd Koninkrijk) werd gedurende 3 uur aangebracht op de tumor en 5-10mm marge onder een occlusieve pleister (Tegaderm, 3M, Leiden, Nederland) en aluminiumfolie. Hierna vond belichting met een light emitting diode (Omnilux Waldmann Phototherapeutics, London, Verenigd Koninkrijk) of Aktilite (Galderma SA, Lausanne, Zwitserland) met een optimale golflengte van 630nm, gedurende 7 minuten met een dosis van 37 J / cm² plaats in 2 sessies met 1 week interval.

Imiquimod crème (Aldara®, Meda AB, Solna, Zweden) werd met een dunne laag op de tumor en een marge van 5-10mm 1 maal daags, 5 dagen per week, gedurende 6 weken aangebracht. Er werd geadviseerd de crème na 8 uur af te wassen.

5-FU crème (Efudix®, Meda Pharmaceuticals, Amstelveen, Nederland) werd met een dunne laag op de tumor en een marge van 5-10mm 2 maal daags ('s ochtends en 's avonds) gedurende 4 weken aangebracht.

Primaire uitkomstmaten waren proportie klinische tumorvrijepatiënten na 3 maanden en 12 maanden follow-up. Bij klinische verdenking van een recidief werd een 3mm biopt genomen ter histologische bevestiging. Secundaire uitkomstmaten waren cosmetiek, compliance en bijwerkingen verkregen via vragenlijsten en patiëntdagboeken.

3.2 Kwaliteit van bewijs

Er is duidelijk inzicht in het selectieproces, er werden 911 patiënten benaderd voor deelname aan de studie, waarvan er 601 werden gerandomiseerd. Het randomisatieproces wordt duidelijk beschreven en is adequaat uitgevoerd om concealment of allocation te waarborgen. Er is sprake van een single-blind onderzoeksdesign. Patiënten en behandelend artsen zijn niet geblindeerd voor de behandeling die ze hebben gekregen. Follow-up en data-analyse werden uitgevoerd door een geblindeerde onderzoeker. Door de aard van de verschillende behandelingen was blinding van patiënten en behandelend artsen niet mogelijk, echter doordat de onderzoeker zelf wel geblindeerd was, lijkt de mogelijkheid tot bias beperkt te blijven. Het artikel is vrij van selectieve rapportage.

Er is gebruik gemaakt van een gemodificeerde intention-to-treat (ITT) analyse, door alleen patiënten met data van 3 en 12 maanden follow-up te includeren en er is ook een per-protocol analyse uitgevoerd. Het gebruik van een gemodificeerde ITT kan mogelijk leiden tot bias. De per-protocol analyse liet echter weinig verschil zien.

Er is een sample size berekening uitgevoerd, voorafgaand aan de trial. Er zijn genoeg patiënten geïnccludeerd om de studie voldoende power te geven. Er is geen selectieve uitval van patiënten.

De studie is uitgevoerd in één academisch centrum en zes perifere centra en er zijn patiënten met verschillende leeftijden en medische voorgeschiedenis geïnccludeerd. Hierdoor is er sprake van, externe validiteit. Er is echter niet nagegaan of er verschillen in effectiviteit zijn tussen de centra, waardoor een mogelijke bias voor heterogeniteit tussen de verschillende centra niet uit te sluiten is. Voor de uitkomstmaten compliance en cosmetiek is gebruikt gemaakt van niet gevalideerde uitkomstparameters, waardoor er mogelijk een bias wordt veroorzaakt. (Zie ook bijlage 5 t/m 7, evidence tabel GRADE –uitwerking).

3.3 Gewenste effecten

Imiquimod crème versus Fotodynamische therapie

Na 3 maanden was er geen significant verschil in het aantal patiënten met een complete respons (risk difference 5,8; 95% CI -0,9 tot 12,4). Na 1 jaar follow-up bleek imiquimod crème significant meer succesvol niet-inferieur en zelfs superieur ten opzichte van PDT (risk difference 10,1%; 95% CI 2,0 tot 18,3, $p=0.016$). Het cumulatief behandelingsucces na 2 en 5 jaar follow-up werd niet weergegeven.

In de PDT groep was er een compliance van 100%, terwijl in de groep behandeld met imiquimod 40 / 191 patiënten een compliance van minder dan 100% hadden, dit was significant verschillend ($p < 0,0000001$). Goede tot uitstekende cosmetische resultaten werden in beide groepen bij evenveel patiënten gezien (risk difference -1,0, 95% CI -10,9 tot 8,9).

5-FU crème versus Fotodynamische therapie

Ook tussen de behandelgroepen 5-FU crème en fotodynamische therapie werd er geen significant verschil gevonden in complete respons na 3 maanden (risk difference 3,7%; 95% CI -3,1 tot 10,5). Na 1 jaar follow-up bleek 5-FU niet-inferieur ten opzichte van PDT te zijn (risk difference 6,8%; 95% CI -1,5 tot 15,1, $p=0.108$). Het cumulatief behandelingsucces na 2 en 5 jaar werd niet weergegeven.

Er was een significant verschil ($p < 0,0000001$) te zien tussen de compliance in beide groepen. In de groep behandeld met 5-FU crème hadden 61 / 195 patiënten een compliance van minder dan 100%. Er werd geen significant verschil gezien in goede tot uitstekende cosmetische resultaten (risk difference -4,9; 95% CI -14,8 tot 5,0).

5-FU crème versus Imiquimod crème

Er werd geen significant verschil gezien in complete respons na 3 maanden (risk difference -2,1; 95% CI -8,3 tot 4,2). Ook in cumulatief behandelingsucces verschilden de groepen niet significant van elkaar en bleek 5-FU crème niet-inferieur ten opzichte van imiquimod crème (risk difference -3,3; 95% CI -11,0 tot 4,4, $p=0.400$). Het cumulatief behandelingsucces na 2 en 5 jaar werd niet weergegeven.

In de groep behandeld met imiquimod crème hadden 40 / 191 een compliance van minder dan 100% versus 61 / 195 in de groep behandeld met 5-FU crème (risk difference 10,3, 95% CI 1,6 tot 19,0). Dit was significant verschillend ($p = 0,028$). Er was geen significant verschil in goede tot uitstekende cosmetische resultaten (risk difference -3,9; 95% CI -13,8 tot 6,0).

3.4 Ongewenste effecten

Patiënten rapporteerden bijwerkingen in een wekelijks dagboek. 191 patiënten behandeld met MAL-PDT, 189 patiënten behandeld met imiquimod crème en 192 patiënten behandeld met 5-FU crème vulden het dagboek met de vragen over bijwerkingen in. Pijn en lokale huidreacties werden vooral in de laatste weken van de behandeling gerapporteerd. Bij patiënten behandeld met MAL-PDT werden matig tot ernstige pijn en branderigheid meestal tijdens de behandeling sessies gerapporteerd. Van de andere lokale huidreacties werd matige tot ernstig erytheem het vaakst gerapporteerd in alle behandel groepen.

Patiënten die met een crème werden behandeld, rapporteerden vaker matige lokale zwelling, erosie, crustae en jeuk in vergelijking met patiënten behandeld met MAL-PDT. Er werd geen duidelijk verschil gezien tussen de beide crèmes.

In de MAL-PDT groep deden zich geen onverwachte ernstige bijwerkingen voor. Één patiënt in de imiquimod groep en vier patiënten in de 5-FU groep hadden een onverwachte ernstige bijwerking (SUSAR). In de imiquimod groep was dit een wondinfectie. In de 5-FU groep waren dit twee lokale wondinfecties, een geval van erysipelas van de lage extremiteit en een ulcus cruris. Geen van deze patiënten werd opgenomen in het ziekenhuis.

3.5 Kosteneffectiviteit

Op basis van de literatuur search tot april 2014 werden geen kosteneffectiviteitsstudies gevonden tussen MAL-PDT, imiquimod en 5-FU, die de Nederlandse situatie weergeven.

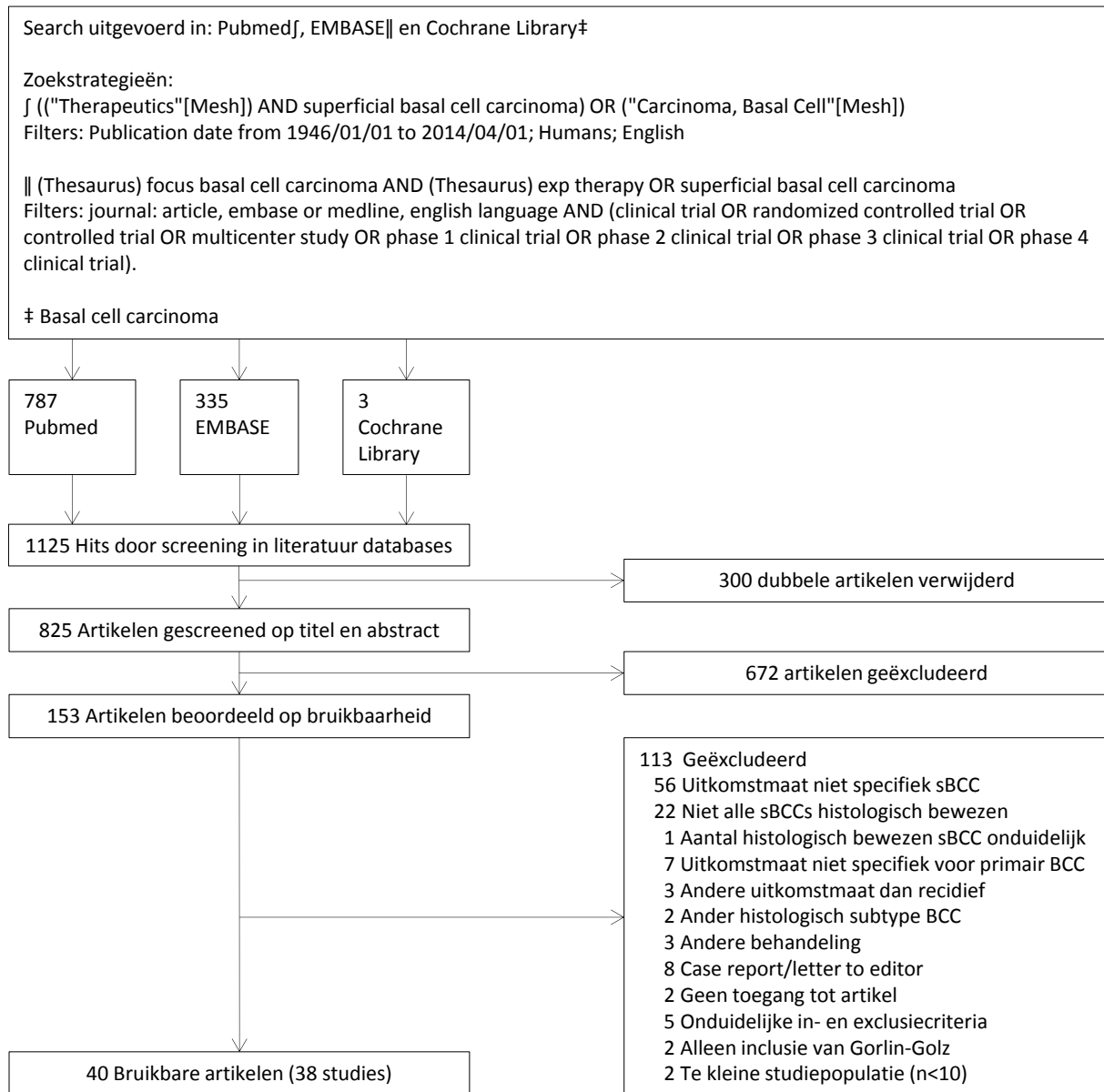
Conclusie en Aanbeveling

De conclusies en aanbevelingen zijn terug te vinden in de afzonderlijke hoofdstukken 7 en 9 van de herziende richtlijn (2014) en zijn gebaseerd op bovenstaande tekst en aanvullende literatuur uit de afzonderlijke hoofdstukken.

Tabel 1. Selectiecriteria search uitgangsvraag 2

Inclusie	Exclusie
Primair sBCC	Inclusie van recidief sBCC's
Histologisch bewezen sBCC	Niet alle sBCC histologisch bewezen
Follow-up \geq 3 maanden	Follow-up < 3 maanden
Therapie: MAL-PDT, Imiquimod of 5-Fluorouracil	Andere behandeling dan MAL-PDT, Imiquimod of 5-fluorouracil
Engelstalig	Niet Engelstalig
	Niet uitgevoerd voor BCC's
	Andere uitkomst dan effectiviteit, bijwerkingen, cosmetiek of compliance na behandeling van sBCC
	Andere subtypes BCC geïncludeerd dan het superficiële subtype
	Uitkomstmaten niet specifiek voor het superficiële histologische subtype beschikbaar
	Studies waarin de in- en exclusive criteria onduidelijk zijn weergegeven
	Twee of meer behandelingen gecombineerd
	Studies met kleine studipopulatie
	Histopathologische studies
	Farmacokinetische studies
	Dier studies
	Genetische studies
	Etiologische studies over het BCC
	Case Report
	Letter to editor

Figuur 1. Flowchart literatuur search



Referenties

- Arits AHMM, Mosterd K, Essers BAB, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: A single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2013;14:647-54.
- Arits AH, Spoorenberg E, Mosterd K, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Essers BA. Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil versus photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma. *The British journal of dermatology* 2014.
- Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2014;15:96-105.
- Ozolins M, Williams HC, Armstrong SJ, Bath-Hextall FJ. The SINS trial: A randomised controlled trial of excisional surgery versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal cell carcinoma. *Trials* 2010;11.
- Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *The British journal of dermatology* 2012;167:733-56.
- Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2008;22:1302-11.
- European Dermatology Forum. Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma. 2012:48.

Bijlage 5. Evidence tabel GRADE -uitwerking

Question: Should Imiquimod cream vs Photodynamic therapy be used for primary superficial basal cell carcinoma?¹

Bibliography: Arits AHMM, Mosterd K, Essers BAB, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: A single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. The lancet oncology 2013;14:647-54

Quality assessment							Summary of Findings		
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Risk Difference (95% CI)
							With Photodynamic therapy	With Imiquimod cream	
Complete response (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clinical and Histological assessment ²)									
385 (1 study ⁵) 3 months	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ³ due to risk of bias	165/196 (84.2%)	170/189 (90.0%)	Risk Difference 5.8 (-0.9 to 12.4) ⁴
Treatment success at 1 yr (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clinical and Histological assessment ²)									
385 (1 study ⁵) 1 years	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ³ due to risk of bias	144/196 (73.5%) ¹⁰	158/189 (83.6%) ¹⁰	Risk Difference 10.1 (2.0 to 18.3) ⁴
Treatment success at 2 yr - not measured									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Treatment success at 5 yr - not measured									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Compliance less than 100% (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: Patients diary ⁶)									
391 (1 study ⁵) 1 years	serious ^{3,7}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{3,7} due to risk of bias	0/200 (0%)	40/191 (20.9%)	Risk Difference 17.3 (12.4 to 22.2) ⁴
Good to excellent aesthetic outcome (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: Four-point scale ⁸)									
370 (1 study) 1 years	serious ^{3,9}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{3,9} due to risk of bias	116/186 (62.4%)	113/184 (61.4%)	Risk Difference -1.0 (-10.9 to 8.9) ⁴

¹ Methylaminolevulinate photodynamic therapy

² In case there was clinical suspicion of basal-cell carcinoma recurrence at the follow-up visits, a 3 mm punch biopsy was taken for histological verification.

³ Possible unrecognized heterogeneity of effect of treatment across centers

⁴ 95% CIs for difference in percentage between groups were calculated with Taylor series

⁵ There is only one RCT which compares Imiquimod cream with a treating regimen of 5x/week for 6 weeks and MAL-PDT directly

⁶ Compliance was calculated as number of cream applications done by the patient divided by the total prescribed number of cream applications.

⁷ Unvalidated patient-reported outcome measure for imiquimod.

⁸ Excellent, good, fair, poor assessed by one observer blinded to treatment assignment

⁹ Subjective outcome

¹⁰ Percentages in GRADE and EBRO were calculated using a different methods and therefore slightly differ

Bijlage 6. Evidence tabel GRADE -uitwerking

Question: Should 5-fluorouracil cream vs Photodynamic therapy be used for primary superficial basal cell carcinoma?¹

Bibliography: Arits AHMM, Mosterd K, Essers BAB, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: A single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. The lancet oncology 2013;14:647-54

Quality assessment							Summary of Findings		
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)
							With Photodynamic therapy	With 5-fluorouracil cream	
Complete response (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clinical and Histological assessment ²)									
394 (1 study ⁵) 3 months	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ³ due to risk of bias	165/196 (84.2%)	174/198 (87.9%)	Risk Difference 3.7 (-3.1 to 10.5) ⁴
Treatment success at 1 yr (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clinical and Histological assessment ²)									
394 (1 study ⁵) 1 years	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ³ due to risk of bias	144/196 (73.5%) ¹⁰	159/198 (80.3%) ¹⁰	Risk Difference 6.8 (-1.5 to 15.1) ⁴
Treatment succes at 2 yr - not measured									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Treatment success at 5 yr - not measured									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Compliance less than 100% (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: Patients diary ⁶)									
395 (1 study ⁵) 1 years	serious ^{3,7}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{3,7} due to risk of bias	0/200 (0%)	61/195 (31.3%)	Risk Difference 31.3 (24.77 to 37.79) ⁴
Aesthetic outcome (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: Four-point scale ⁸)									
379 (1 study) 1 years	serious ^{3,9}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{3,9} due to risk of bias	116/186 (62.4%)	111/193 (57.5%)	Risk Difference -4.9 (-14.8 to 5.0)

¹ Methylaminolevulinate photodynamic therapy

² In case there was clinical suspicion of basal-cell carcinoma recurrence at the follow-up visits, a 3 mm punch biopsy was taken for histological verification

³ Possible unrecognized heterogeneity of effect of treatment across centers

⁴ 95% CIs for difference in percentage were calculated using the Taylor series

⁵ There is only one RCT which compares 5-fluorouracil cream and MAL-PDT directly

⁶ Compliance was calculated as number of cream applications done by the patient divided by the total prescribed number of cream applications.

⁷ Unvalidated patient-reported outcome measure for 5-fluorouracil.

⁸ Excellent, good, fair, poor assessed by one observer blinded to treatment assignment

⁹ Subjective outcome

¹⁰ Percentages in GRADE and EBRO were calculated using a different methods and therefore slightly differ

Bijlage 7. Evidence tabel GRADE -uitwerking

Question: Should 5-Fluorouracil cream vs Imiquimod cream be used for primary superficial basal cell carcinoma? Bibliography: Arits AHMM, Mosterd K, Essers BAB, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: A single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. The lancet oncology 2013;14:647-54									
Quality assessment							Summary of Findings		
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)
							With Imiquimod cream	With 5-Fluorouracil cream	
Complete response (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clinical and Histological assessment ¹)									
387 (1 study ⁴) 3 months	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ² due to risk of bias	170/189 (90.0%)	174/198 (87.9%)	Risk Difference -2.1 (-8.3 to 4.2) ³
Treatment success at 1 yr (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clinical and Histological assessment ¹)									
387 (1 study ⁴) 1 years	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ² due to risk of bias	158/189 (83.6%) ⁹	159/198 (80.3%) ⁹	Risk Difference -3.3 (-11.0 to 4.4) ³
Treatment success at 2 yr - not measured									
-	-	-	-	-	-	See comment	-	-	-
Treatment success at 5 yr - not measured									
-	-	-	-	-	-	See comment	-	-	-
Compliance less than 100% (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: Patient's diary ⁵)									
386 (1 study ⁴) 1 years	serious ^{2,6}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{2,6} due to risk of bias	40/191 (20.9%)	61/195 (31.3%)	Risk Difference 10.3 (1.6 to 19.0) ³
Aesthetic outcome (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: Four-point scale ⁷)									
377 (1 study) 1 years	serious ^{2,8}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{2,8} due to risk of bias	113/184 (61.4%)	111/193 (57.5%)	Risk Difference -3.9 (-13.8 to 6.0) ³

- ¹ *In case there was clinical suspicion of basal-cell carcinoma recurrence at the follow-up visits, a 3 mm punch biopsy was taken for histological verification.*
- ² *Possible unrecognized heterogeneity of effect of treatment across centers*
- ³ *95% CIs for difference in percentages between groups were calculated using the Taylors series*
- ⁴ *There is only one RCT which compares Imiquimod cream with a treating regimen of 5x/week for 6 weeks and MAL-PDT directly*
- ⁵ *Compliance was calculated as number of cream applications done by the patient divided by the total prescribed number of cream applications.*
- ⁶ *Unvalidated patient-reported outcome measure for imiquimod.*
- ⁷ *Excellent, good, fair, poor assessed by one observer blinded to treatment assignment*
- ⁸ *Subjective outcome*
- ⁹ *Percentages in GRADE and EBRO were calculated using a different methods and therefore slightly differ*