

Behandeling van basocellulair carcinoom

Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ* 2004;329:705-9.

Duiding: L. Brochez

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van verschillende behandelingen voor basocellulair carcinoom?

Achtergrond

Het basocellulaire carcinoom is de meest frequente kanker en wordt steeds vaker gezien bij jongere personen. Het metastaseert zelden, maar kan wel belangrijke lokale weefseldestructie veroorzaken. Alhoewel de aanpak van basocellulair carcinoom in de eerste plaats bestaat uit chirurgie (eventueel met controle van de snijranden), worden verschillende andere mogelijke behandelingen voorgesteld, zoals curettage, cryochirurgie, laser, radiotherapie, topische behandeling met 5-fluorouracil of imiquimod, fotodynamische therapie en intralesioneel interferon.

Methode

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in Medline (1966-2003), Embase (1980-2003), Cochrane Skin Group Specialised Register (2003), Cochrane Library (2004), in referentielijsten van studies en systematische reviews, en contacteerden experts.

Geselecteerde studies

Men selecteerde gerandomiseerde, gecontroleerde studies die interventies bij vooraf histologisch bevestigd basocellulair carcinoom onderzochten. Er werden achttien studies geïncludeerd, vier van hoge kwaliteit en veertien van matige kwaliteit.

Onderzoekspopulatie

Het aantal geïncludeerde patiënten in de studies varieerde van 35 tot 174, met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 60 jaar¹. De diameter van de letsels was in de meeste studies niet groter dan 2 cm.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was klinische tumorcontrole na een follow-up van drie tot vijf jaar. Secundaire uitkomstmaten waren een microscopisch bevestigd vroegtijdig recidief (binnen zes maanden) en bijwerkingen van de behandeling.

BESPREKING

Gebrek aan goede studies

De jaarlijkse incidentie van basocellulair carcinoom

Resultaten

De achttien geïncludeerde studies waren zeer heterogeen, waardoor pooling van de data niet voor alle behandelingen mogelijk was.

Chirurgische excisie met peroperatoire controle van de snijranden versus radiotherapie van een basocellulair carcinoom in het gelaat (diameter <40 mm) resulteerde in één studie (n=347) na een follow-up van vier jaar in minder tumorherval (OR 0,09; 95% BI 0,01-0,67) en een beter cosmetisch resultaat. Eén studie (n=93) vergeleek *cryotherapie* met *radiotherapie* en vond na een jaar significant meer recidieven na cryotherapie (39% vs 4%). Eén studie (n=96) vond bij superficieel en nodulair basocellulair carcinoom van het gelaat na een jaar geen significant verschil in aantal recidieven tussen *cryochirurgie* of *chirurgische excisie*. Eén studie (n=88) vond bij superficieel en nodulair basocellulair carcinoom geen significant verschil in ziekteherval na *fotodynamische therapie* versus *cryochirurgie* (5% vs 13%). Het cosmetisch resultaat was significant beter in de groep met fotodynamische therapie.

Er waren geen vergelijkende studies met intralesioneel interferon, 5-fluorouracil en imiquimod.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat kwalitatief onderzoek van de behandeling van basocellulair carcinoom ontbreekt. De meeste studies includeren patiënten met basocellulair carcinoom op plaatsen met een laag risico. Zij stellen dat chirurgie en radiotherapie de meest effectieve behandelingen lijken. Chirurgie kent het minst therapiefalen. Andere behandelingen kunnen een plaats hebben, maar moeten nog vergeleken worden met chirurgie.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Alle auteurs zijn betrokken in een vijf jaar durende gerandomiseerde, gecontroleerde studie, waarin imiquimod wordt vergeleken met excisie in de behandeling van superficieel en nodulair basocellulair carcinoom. Deze studie wordt gesponsord door 'Cancer Research UK.'

wordt geschat op 200 per 100 000 in onze streken, tot ongeveer 1% in bepaalde regio's van Australië^{2,3}.



De incidentie neemt nog steeds toe, in blanke populaties in de Verenigde Staten met meer dan 10% per jaar³. Omwille van de lokaal destructieve groei is het basocellulaire carcinoom potentieel zeer mutilerend, in het bijzonder in het gelaat of bij inadequade behandeling³. De auteurs van deze systematische review merken op dat er, ondanks de hoge incidentie van basocellulair carcinoom en de mogelijke impact op het gebied van volksgezondheid, opmerkelijk weinig kwalitatief goede studies zijn over een adequate aanpak. Opvallend is dat de auteurs het klinisch herhal bij een opvolging van drie à vijf jaar als primaire uitkomst nemen, ondersteund door het gegeven dat twee derde van de recidieven zich voordoen in de eerste drie jaar en 18% vijf tot tien jaar na behandeling. Slechts één van de geïncludeerde studies volgde de patiënten meer dan drie jaar op¹, in de andere studies varieerde de follow-up van zes maanden tot twee jaar. Nochtans wordt in dertien studies een histologische evaluatie verricht na acht tot zestien weken².

Excisie als basisbehandeling

Chirurgie blijft de referentiebehandeling bij basocellulair carcinoom². Bij excisie met een vrije marge van 2 tot 4 mm wordt in 95% van de gevallen voldoende controle bereikt. Bij een incomplete excisie volgens histologische diagnose verdient een onmiddellijke re-excisie de voorkeur². De Mohs micrografische chirurgie is een gespecialiseerde arbeidsintensieve vorm van chirurgie met peroperatoire controle van de snijranden. De bedoeling is een adequate tumorcontrole te verkrijgen met zoveel mogelijk sparen van normaal weefsel. In een recent gepubliceerde gerandomiseerde gecontroleerde studie werd excisie met 3 mm vrije marge vergeleken met Mohs chirurgie voor primair en recidief basocellulair carcinoom van minimaal 1 cm diameter in het gelaat⁴. Het verschil in aantal recidieven na 30 maanden follow-up (van 1%, maximaal 3,7% voor primair basocellulair carcinoom en van 3%,

maximaal 5% voor een recidief) was niet significant. Het esthetische resultaat was vergelijkbaar. Er traden echter wel meer complicaties op na excisie met een marge van 3 mm vergeleken met Mohs chirurgie van een recidief basocellulair carcinoom. Curettage, elektrodissectie, cryochirurgie en CO₂-laser zijn andere destructieve technieken met mogelijk meer therapiefalen². Nadeel van deze technieken is het ontbreken van histologische controle van de tumormarges en mogelijk een langere wondheling in vergelijking tot excisie met sluiting².

Behandeling met 5-fluorouracil geeft vaak een hevige lokale reactie met belangrijke littekenvorming, waardoor het gebruik, zeker in het gelaat, beperkt wordt². Een studie die radiotherapie vergeleek met chirurgie en controle van de snijranden op vriescoupe, toonde een significant hogere recidiefkans in de radiotherapiegroep³. Bovendien was het cosmetische resultaat in deze groep duidelijk minder goed. Radiotherapie bij basocellulair carcinoom kan overwogen worden indien curatieve chirurgie om een of andere reden niet mogelijk is¹. Fotodynamische therapie, imiquimod en interferon zijn nieuwere, duurdere behandelingen. Gezien de systemische bijwerkingen van interferon⁵ zal deze behandeling echter minder gemakkelijk een plaats vinden in de routinepraktijk. Een recente studie toonde bij nodulair basocellulair carcinoom na een jaar follow-up een niet-significante trend van een groter aantal tumorrecidieven na fotodynamische therapie vergeleken met chirurgie (17% versus 4%)⁶. De recidieven bij superficiële basocellulaire carcinomen zijn gewoonlijk lager⁷. Het cosmetische resultaat na fotodynamische therapie was echter superieur aan dat van chirurgie^{6,7}. Een vehikelgecontroleerde fase III-studie bij superfiëel basocellulair carcinoom toont dat bij 80% histologische tumorklaring wordt bereikt bij dagelijkse applicatie van imiquimod gedurende zes weken⁸. Een gecontroleerde studie die imiquimod vergelijkt met chirurgie is momenteel lopende.

BESLUIT



Deze systematische review besluit dat chirurgie de referentiebehandeling is bij basocellulair carcinoom. Radiotherapie is een alternatief, maar geeft een minder gunstig cosmetisch resultaat. Vergelijkende studies met andere behandelingen ontbreken. Verdere studies zijn nodig om de exacte plaats te bepalen van alle verschillende behandelingen, inclusief de nieuwe therapieën zoals fotodynamische therapie of imiquimod, bij patiënten met een basocellulair carcinoom.

Literatuur

1. Bath FJ, Bong J, Perkins W, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 3, 2004.
2. Thissen M, Neumann H, Schouten L. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999;135:1177-83.
3. Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ* 2003;327:794-8.
4. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1766-72.
5. Avril M, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76:100-6.
6. Rhodes L, de Rie M, Engstrom Y, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140:17-23.
7. Horn M, Wolf P, Wulf HC, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with

basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003;149:1242-9.

8. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, 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;152:939-47.

Productnamen

5-Fluorouracil: Efudix®

Imiquimod: Aldara®

Bariatrische heelkunde: tien jaar opvolging

Sjöström L, Lindroos A, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Welke veranderingen in cardiovasculaire risicofactoren kan men vaststellen na twee en tien jaar opvolging van een groep obese patiënten, die chirurgisch of conventioneel behandeld werden? Wat is het verschil in calorie-inname en fysieke activiteit tussen beide groepen?

Achtergrond

Gewichtsverlies bij obese patiënten geeft op korte termijn een verbetering van metabole en cardiovasculaire risicofactoren, maar of deze effecten blijven bestaan na een langere periode is onbekend. Sommige observationele studies hebben een verhoogde mortaliteit (al of niet cardiovasculair) vastgesteld in associatie met gewichtsverlies.

Bestudeerde populatie

Er werden 4 047 obese patiënten geselecteerd uit een initiële groep van 8 966 geïnteresseerden, die via een mediacampagne waren gerekruteerd. De patiënten moesten tussen 37 en 60 jaar oud zijn en een BMI hebben van minimum 34 voor mannen en 38 voor vrouwen. Exclusiecriteria waren minimaal en enkel bedoeld om te voorkomen dat patiënten chirurgie niet zouden verdragen. Zelfs patiënten met een hartinfarct of een CVA langer dan zes maanden vóór de interventie, werden geïncludeerd. Gedurende twee jaar konden 1 845 geopereerden en 1 660 controlepatiënten worden opgevolgd en 641 geopereerde en 627 controlepatiënten gedurende tien jaar. De gemiddelde leeftijd was circa 48 jaar, ongeveer 31% was man en de gemiddelde BMI was 41. Het gewicht in de geopereerde groep lag 3 kg hoger (119 kg versus 116 kg; $p < 0,001$). Meer geopereerden rookten (25,4% versus 19,5%; $p < 0,05$). De verdeling van geslacht, lengte, bloeddruk, glykemie, lipidenwaarden en urinezuur was gelijk in beide groepen.

Onderzoeksoepzet

De SOS-studie (Swedish Obese Subjects) is een prospectieve, niet-gerandomiseerde interventiestudie bij obese patiënten. Elke geopereerde werd tezelfdertijd gematched met een conventioneel behandelde obese patiënt. Hierbij werden achttien verschillende basisvariabelen in rekening gebracht. Zowel patiënt als chirurg moesten akkoord gaan met een operatie. De gebruikte chirurgische interventies waren vaste of variabele maagbanden, verticale gastroplastiek of bypassoperaties van de maag. De conventionele behandeling varieerde van gesofisticeerde leefstijlveranderingen (niet nader omschreven) tot geen therapie en was afhankelijk van het deelnemende centrum. De follow-up in beide groepen startte op het moment van de operatie. Controleonderzoeken vonden plaats een halfjaar en één, twee, drie, vier, zes, acht en tien jaar na de ingreep.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst in de gehele SOS-studie was mortaliteit. In dit artikel worden de secundaire uitkomsten gerapporteerd: verandering in lichaamsgewicht, risicofactoren, calorie-inname en fysieke activiteit. Tevens werd de evolutie van de risicofactoren tussen de groepen vergeleken met twee en tien jaar follow-up, zowel voor patiënten met als zonder risicofactoren bij aanvang van de studie.

Resultaten

Over de primaire uitkomst, mortaliteit, wordt niets vermeld. Na twee jaar was er een gewichtsreductie van 23,4% in de geopereerde groep, tegenover 0,1% gewichtstoename in de conventioneel behandelde groep ($p < 0,001$). Na tien jaar bedroeg de gewichtsreductie 16,1% in de geopereerde groep tegenover een gewichtstoename van 1,6% in de controlegroep ($p < 0,001$). De gewichtsreductie was het grootst na de bypassoperaties ($-25 \pm 11\%$ versus $-13,2 \pm 13\%$ bij

