

# Actinische keratose: is fluorouracil werkzaam op lange termijn?

## Referentie

Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, et al; Veterans Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention (VAKCC) Trial Group. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2015;151:952-60.

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Heeft de applicatie gedurende 4 weken van fluorouracil crème 5% op het gezicht en op de oren in vergelijking met placebo, na een opvolging van 2,6 jaar een gunstig effect op het aantal actinische keratoseletsels en het aantal supplementaire behandelingen bij ouderen met minstens 2 keratinocytcarcinomen in de voorgeschiedenis?

## Achtergrond

De meest frequente vorm van niet-melanome huidkanker is keratinocytcarcinoom (of epithelioom) (80% hiervan zijn basaalcelcarcinomen en 20% spinocellulaire carcinomen).

Actinische keratose kan evolueren naar niet-melanome huidkanker met een risico van 0 tot tot 0,53% per letsel per jaar bij patiënten met een voorgeschiedenis van epithelioom (1). Fluorouracil is één van de mogelijke topische behandelingen van actinische keratose, heeft een bewezen effect op genezing en vermindert het aantal letsels (2). De werkzaamheid was tot nu toe alleen aangetoond in studies met een opvolging van hoogstens 6 maanden na behandeling (3). De hier besproken studie evalueert het effect op langere termijn.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten met hoog risico voor keratinocytcarcinoom (voorgeschiedenis van minstens 2 keratinocytcarcinomen in de 5 voorafgaande jaren waarvan minstens 1 op gezicht of oren); op geen enkele plaats van het lichaam huidkanker vastgesteld bij de randomisatie; actinische keratose op gezicht of oren niet vereist bij aanvang van de studie
- patiëntkenmerken: 984 patiënten (V.S.); gemiddelde leeftijd 71 jaar; 98 tot 99% mannen; 85% eerder behandeld voor actinische keratose; 16 tot 20% eerder behandeld met topisch 5-fluorouracil; bij aanvang van de studie gemiddeld 10 tot 11 actinische keratosen op gezicht of oren; geen significante verschillen in patiëntkenmerken tussen de 2 onderzoeksgroepen
- exclusiecriteria: o.a. huidige of eerdere behandeling voor actinische keratose op gezicht of oren in de voorbije 3 jaar; actuele of vroegere behandeling met systemisch fluorouracil of oraal capecitabine in de voorbije 3 jaar; allergie voor zonnebrandcrème, triamcinolon of fluorouracil; solide orgaantransplantatie; genetische stoornis met hoger risico van huidkanker; blootstelling aan arsenicum; psoraleenbehandeling + UV-A; cutaan T-cel-lymfoom; huidige of eerdere bestraling van gezicht of oren; sterk verhoogd risico van mortaliteit; onder behandeling met methotrexaat.

## Onderzoeksopzet

- de VAKCC-studie (Veterans Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention trial) is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studie (V.S.) met blinding van de evaluatie van de behandeling; de hier besproken publicatie bevat de evaluatie van de secundaire uitkomstmaten van deze RCT
- interventie: applicatie van fluorouracil crème 5% op gezicht en oren (n=468) versus placebocrème als controle (n=464), tweemaal per dag gedurende 4 weken (56 doses); alle patiënten kregen informatie over huidkanker en bescherming tegen de zon en ook gratis zonnebrandcrème met uitleg over het gebruik
- duur follow-up: controlebezoek om de 6 maanden na randomisatie; gemiddelde follow-up van 2,6 jaar
- analyse: **Kaplan-Meier** voor vergelijking van de tijd tot de eerste behandeling voor actinische keratose in beide groepen.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat (in de RCT): tijd tot diagnose van een eerste keratinocytcarcinoom op gezicht of oren met chirurgische behandeling (volgens protocol NCT00847912 op ClinicalTrials.gov (4))
- secundaire uitkomstmaten: niet vermeld in het geregistreerde onderzoeksprotocol en zeer onduidelijk beschreven in de publicatie: ‘werkzaamheid op lange termijn van fluorouracil voor de behandeling van actinische keratose’, ‘de parameters die in dit model vergeleken worden zijn het aantal letsels van actinische keratose, het aantal hypertrofe letsels, het percentage patiënten zonder actinische keratose, het aantal letselbehandelingen naar aanleiding van of tussen de 6-maandelijkse controlebezoeken’
- veiligheid: ongewenste effecten (erytheem, pruritus, branderig gevoel, overgevoeligheid, oedeem, enz...).

## Resultaten

- 932 van de 954 gerandomiseerde patiënten opgenomen in de analyse; 84% van de patiënten in de fluorouracilgroep en 83% in de placebogroep met 2 jaar opvolging en resp. 40 en 38,5% met 3 jaar opvolging
- primaire uitkomstmaat: niet vermeld in deze publicatie
- evolutie van het aantal actinische keratosen: in de fluorouracilgroep verminderde het aantal letsels van 11,1 bij aanvang naar 3 letsels na 6 maanden (73% reductie); in de placebogroep verminderde het aantal letsels van 10,7 naar 8,1 (23% reductie); na 6 maanden was het aantal letsels in de fluorouracilgroep dus lager dan in de placebogroep (verschil van 8,1 versus 3;  $p < 0,001$ ), maar na 42 maanden was het verschil alleen nog statistisch significant wanneer de auteurs zeer ingewikkelde statistische modellen toepasten (een algemene effectschatting die rekening hield met het toevallige effect en met correlaties binnen de herhaalde metingen)
- aantal hypertrofe letsels: de meerwaarde van fluorouracil is randsignificant na 6 maanden ( $p = 0,05$ ), maar niet significant na 42 maanden
- statistisch significant minder letselbehandelingen in de fluorouracilgroep tot 24 maanden na randomisatie, maar nadien niet meer.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de applicatie van een eenmalige kuur met fluorouracil crème 5% effectief is voor de vermindering van het aantal letsels van actinische keratose en van de noodzaak om langer dan 2 jaar lokaal te behandelen.

## Financiering van de studie

Office of Research and development Cooperative Studies Program, US Department of Veterans Affairs, dat tussenkwam in de studie vanaf de opzet tot de publicatie.

## **Belangenconflicten van de auteurs**

Drie van de 15 auteurs verklaren belangenconflicten te hebben, 2 van hen bij verschillende farmaceutische firma's.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Op het eerste gezicht lijkt dit een boeiende publicatie: behandeling van actinische keratose met een ongebruikelijke concentratie van fluorouracil en een evaluatie op langere termijn dan tot nu toe gebeurde voor de indicatie actinische keratose. Het vooraf gepubliceerde onderzoeksprotocol leek ook interessant en de primaire uitkomstmaat was een hard eindpunt. Bij nader inzicht bleken toch enkele zeer belangrijke beperkingen op te duiken. Een eerste beperking is de klinische diagnose van actinische keratose, zonder histologische bevestiging. In een vroeger onderzoek over de betrouwbaarheid van meetinstrumenten bij het beoordelen van actinische keratose stelden de auteurs vast dat er discrepanties waren tussen de dermatologen (die overigens ook de letsels in de hier besproken studie beoordeelden) bij de diagnostiek van actinische keratose (5). Een andere beperking was de uitkomstmaat 'nood aan supplementaire behandeling': de dermatologen konden zelf een behandeling kiezen op basis van hun klinisch oordeel. Er bestaan geen duidelijke klinische richtlijnen hierover. Topisch fluorouracil kan ernstige huidreacties veroorzaken. Het is mogelijk dat de eindbeoordelaars hieruit de werkelijke behandeling konden afleiden, zodat de blinding van de uitkomstmaten niet gegarandeerd is. De eerste evaluatie had weliswaar plaats 6 maanden na de randomisatie, maar een bevraging van de patiënt of de lokale reacties al verdwenen waren, kon nog steeds de werkelijke behandeling doen vermoeden. De belangrijkste en meest onoverkomelijke beperking van deze publicatie is het feit dat het een evaluatie is van secundaire uitkomstmaten die niet in het oorspronkelijke onderzoeksprotocol zijn opgenomen en dat de resultaten van de primaire uitkomstmaat nergens gepubliceerd zijn.

### **Interpretatie van de resultaten**

Uit deze publicatie blijkt dat bij patiënten met minstens 2 niet-melanome huidkankers in de voorgeschiedenis, de preventieve applicatie van fluorouracil crème 5% tot minder letsels van actinische keratose leidt dan placebo. Ook het aantal patiënten zonder actinische keratose neemt toe. Beide onderzoeksgroepen kregen wel algemene preventieve maatregelen (bv. zonnebrandcrème). Het effect lijkt te verminderen met de tijd: het verschil is significant na 6 maanden, maar niet meer vanaf 30 weken opvolging. Het aantal supplementaire behandelingen is lager in de fluorouracilgroep, maar na 24 maanden is er geen statistisch significant verschil meer in het aantal behandelingen per patiënt, terwijl het cumulatieve aantal supplementaire behandelingen lager blijft in de fluorouracilgroep. Het aantal hypertrofe letsels verschilt niet significant tussen beide groepen, maar het aantal gevallen is laag (waarschijnlijk door te weinig power voor deze uitkomstmaat).

De resultaten lijken gunstig, maar toch moeten we rekening houden met het feit dat deze publicatie intermediaire uitkomstmaten hanteert, want de uiteindelijke doelstelling van de behandeling van actinische keratose is de preventie van een evolutie van de letsels naar keratocarcinoom. In hun publicatie rapporteren de auteurs geen gegevens over de ongewenste effecten.

### **Resultaten in perspectief**

In vroegere studies met fluorouracil versus placebo voor de behandeling van actinische keratose gebruikte men de crème aan een concentratie van 0,5%. In 2012 publiceerde de Cochrane Collaboration een meta-analyse met een evaluatie van alle beschikbare behandelingen van actinische keratose (2). De auteurs includeerden 83 RCT's met 10 036 deelnemers (waarvan 3 RCT's (522 deelnemers) het effect evalueerden van fluorouracil crème 0,5%). Over het effect van de behandelingen op de incidentie van basaalcelcarcinoom vonden de auteurs geen gegevens in de studies. Fluorouracil crème had een gunstiger effect op de complete verdwijning van de letsels (primaire uitkomstmaat) dan placebo met een RR van 8,86 (95% BI van 3,67 tot 21,44). Het effect van

fluorouracil op het aantal patiënten met volledige genezing was vergelijkbaar met het effect van imiquimod crème 5% (RR 1,85 met 95% BI van 0,41 tot 8,33). De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat lokale behandelingen met diclofenac, fluorouracil, imiquimod of ingenol mebutaat een vergelijkbare werkzaamheid hebben, maar dat de ongewenste effecten en de cosmetische resultaten verschillen. Zo geven imiquimod en fotodynamische therapie betere cosmetische resultaten dan cryotherapie en fluorouracil.

## Besluit van Minerva

Deze publicatie van een RCT bij patiënten met minstens 2 keratinocytcarcinomen in de voorgeschiedenis toont aan dat het aanbrengen van fluorouracil crème 5% op gezicht en oren gedurende 4 weken in vergelijking met placebo na een follow-up van gemiddeld 2,6 jaar, een gunstig effect heeft op de evolutie van het aantal actinische keratosen en op de nood aan supplementaire behandelingen. Over de preventie van niet-melanome huidkanker (primaire uitkomstmaat) zijn er geen resultaten beschikbaar.

## Voor de praktijk

Een op consensus gebaseerde richtlijn van Europese dermatologen (2015) adviseert bescherming tegen de zon als algemene maatregel en cryotherapie als eerste keuze behandeling bij enkelvoudige letsels (minstens 1 en hoogstens 5 palpabele of zichtbare letsels per lichaamsgebied of per aangedaan lichaamsdeel) (6). In de andere gevallen beveelt deze richtlijn de applicatie aan van fluorouracil crème 0,5%, imiquimod crème 3,75%, ingenol mebutaatgel 0,015% tot 0,05%, fotodynamische therapie met 5-aminolevulinezuur of methylaminolevulinaat (sterk niveau van aanbeveling). In een meta-analyse van de Cochrane Collaboration (2012) besluiten de auteurs dat fotodynamische therapie bij een enkelvoudig letsel effectiever is dan cryotherapie en een beter cosmetisch resultaat geeft, terwijl de lokale behandelingen (o.a. fluorouracil crème 0,5%) een vergelijkbaar effect hebben (2). De hier besproken publicatie is van middelmatige methodologische kwaliteit en brengt geen nieuwe elementen aan voor de bewijskracht van fluorouracil.

### Merknaam

- fluorouracil crème: Efudix®

### Referenties

1. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;169:502-18.
2. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12.
3. Jorizzo J, Weiss J, Furst K, et al. Effect of a 1-week treatment with 0,5% topical fluorouracil on occurrence of actinic keratosis after cryosurgery: a randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 2004;140:813-6.
4. Clinicaltrials.gov. CSP#562 - The VA Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial (VAKCCT). Identifier : NCT00847912. ClinicalTrials.gov last verified : October 2015 (geraadpleegd op 14 november 2015).
5. Chen SC, Hill ND, Veledar E, et al. Reliability of quantification measures of actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2013;169:1219-22.
6. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence- and consensus-based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis. International League of Dermatological Societies (ILDS) in cooperation with the European Dermatology Forum (EDF) 2015 (Short version). URL: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=23:guideline-management-of-actinic-keratoses-update-2015>