

Detectie en subtypering van het basaalcelcarcinoom met optical coherence tomografie: een prospectieve cohortstudie

K.A.E. Sinx¹, E. van Loo², N.W.J. Kelleners-Smeets³, P.J. Nelemans⁴, K. Mosterd³

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie en GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht

² Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht UMC+, Maastricht

⁴ Department of Epidemiology, Care and Public Health Research Institute, School for Public Health and Primary Care, Maastricht University, Maastricht

Correspondentieadres:

K.A.E. Sinx

E-mail: kelly.sinx@mumc.nl

INTRODUCTIE

In de afgelopen decennia heeft hoge blootstelling aan de zon en vergrijzing van de populatie geleid tot een hogere incidentie van huidkanker wereldwijd. Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm, met een life-timerisico van 16-20% in

Nederland.¹ De sterfte is laag, maar de morbiditeit kan hoog zijn door lokale agressiviteit van de tumor en de frequente lokalisatie in het hoofd-halsgebied. De gouden standaard voor diagnose en subtypering van BCC is het histopathologisch onderzoek middels een biopt.² Het BCC-subtype bepaalt de gewenste therapie, variërend van topicale behandeling tot (mohs)chirurgie. Het afnemen van een biopt is een invasieve procedure waarbij pijn kan optreden tijdens de procedure, maar ook na de procedure kunnen er klachten optreden zoals nabloeding, infectie en littekenvorming. De uitslag van het histopathologisch onderzoek is na enkele dagen tot een week bekend, wat een onzekere periode is voor patiënten, maar ook leidt tot uitstel van behandeling. Vanwege bovengenoemde argumenten is er een behoefte aan niet-invasieve diagnostische methoden die direct toegepast kunnen worden, zoals optical coherence tomografie.

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAFIE (OCT)

Optical coherence tomografie (OCT) is een beeldvormingstechniek die real-time in vivo dwarsdoorsne-



Figuur 1. OCT-apparaat.

debeelden van huidlaesies kan genereren met een diepte van 1,5-2 mm. OCT-beeldvorming is gebaseerd op lichtinterferometrie (veilige laser), waarbij het door de lichtbron uitgezonden licht wordt gereflecteerd door weefsel. Verschillende typen weefsel zullen het licht meer of minder reflecteren, waardoor deze van elkaar kunnen worden onderscheiden.³ Een andere non-invasieve methode voor detectie van BCC is reflectance confocale microscopie (RCM), waarbij de beelden horizontaal (en

face) worden weergegeven.^{4,5} Het voordeel van OCT vergeleken met RCM is dat de afbeeldingen verticaal worden weergegeven, gelijkend op histopathologische coupes. Hierdoor zijn OCT-beelden makkelijker te beoordelen en de trainingstijd voor klinische toepassing is korter dan bij RCM. Daarnaast is de penetratiediepte van OCT groter, zodat dieper groeiende en verschillende subtypes van BCC beter herkend kunnen worden dan met RCM.⁶

Recente studies toonden dat OCT een aanvulling kan zijn op de klinische blik. De sensitiviteit van de klinische blik voor het diagnosticeren van BCC is met 90% al hoog te noemen. Gebruik van de OCT leidde in onderzoek met name tot verbetering van de specificiteit, met een toename van 28,6%-49,9% (klinische blik) naar 75,3%-80% bij gelijkblijvende sensitiviteit (ongeveer 95%).^{7,8} Op basis van retrospectief onderzoek in ons eigen centrum is de specificiteit van de diagnostiek met de klinische blik voor het onderscheiden van superficiael versus nodulair/agressief BCC 64% en tussen nodulair en agressief BCC 77%.⁹

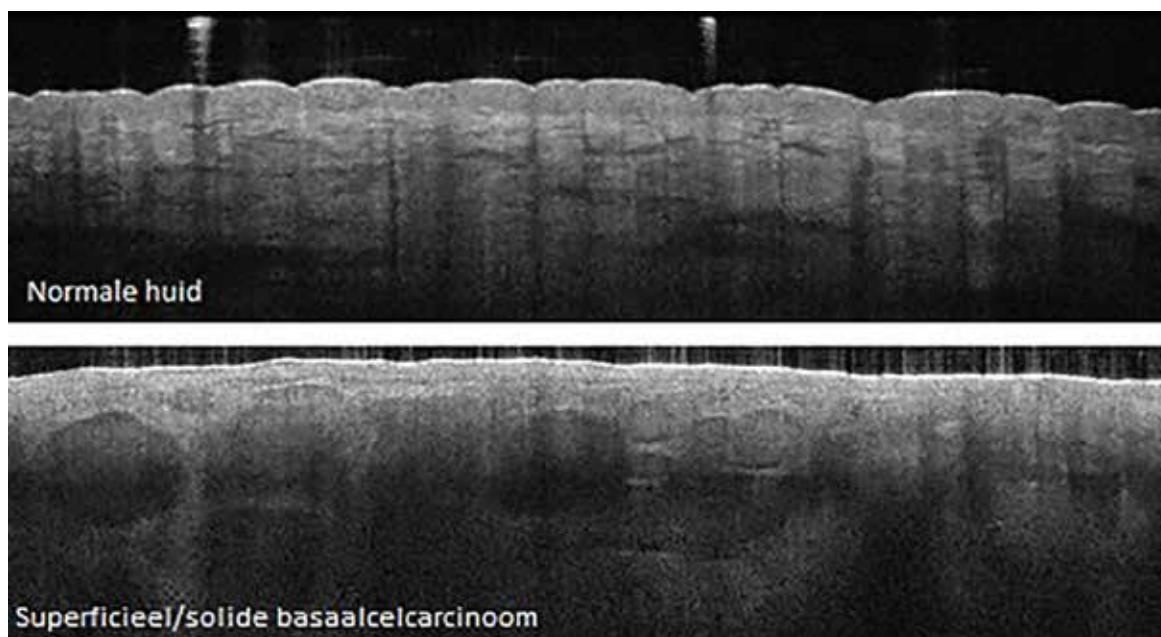
Voor het stellen van de diagnose superficiael BCC middels OCT werd een sensitiviteit van 87% en een specificiteit van 80% gerapporteerd.¹⁰

In de studie van Ulrich et al. 2015 wordt met OCT ook het subtype BCC (superficiael, nodulair, scleroserend, ander/niet gespecificeerd) bepaald, maar de diagnostische waarde van OCT voor subtypering blijft hier onbekend.

Voorgenoemde kleinere, gesponsorde studies laten veelbelovende resultaten zien. In deze onafhankelijke prospectieve studie werd in een grote patiëntenpopulatie gekeken naar de waarde van OCT bij de detectie en subtypering van BCC als aanvulling op de klinische blik.

Doelstelling van het onderzoek

Bepalen of het gebruik van OCT als aanvulling op de klinische blik de zekerheid over de diagnose en



Figuur 1. OCT-beeld.

Tabel 1. BCC-karakteristieken op OCT-beeld.

Verandering/onderbreking van de dermo-epidermale junctie
Donkere ovoïde nesten met soms een donkere hypo-reflectieve rand, omgeven door hyper-reflectief stroma (halo)
Afwezigheid van normale haar- en huidadnexen
Veranderde/verwijde dermale capillairen, richting de basale nesten
Donkere signaalarme gebieden (necrose)

subtypering van het BCC vergroot.

Studieopzet

Een prospectieve cohortstudie werd uitgevoerd op de dermatologieafdeling van het Maastricht UMC+, een expertisecentrum op het gebied van dermatocarcinologie. Volwassen patiënten (ouder dan 18 jaar) kwamen in aanmerking voor deelname bij verdenking op een non-melanoma huidkanker of premaligniteit, waarvoor een biopsie moest worden afgenomen. Van deze patiënten werd vooraf informed consent verkregen. De behandelend arts gaf de zekerheid van de klinische verdenking op een BCC aan op een formulier, waarbij er gebruik werd gemaakt van een likertschaal. Scores varieerden van 0 tot 4, waarbij 0 staat voor 'met zekerheid geen BCC' en 4 voor 'met zekerheid een BCC en geen twijfel over subtype'. Bij verdenking op BCC werd ook gevraagd om het subtype BCC aan te geven (superficiaal, nodulair, spriet, micronodulair). Vervolgens werd de verdachte laesie gescand met het OCT-apparaat (Vivosight OCT, Michelson Diagnostics, Maidstone, Kent, United Kingdom, figuur 1) door een onafhankelijke onderzoeker. Daarna volgde de patiënt het reguliere diagnostische behandeltraject. Een biopsie werd afgenomen en via de reguliere diagnostiek op de afdeling Pathologie beoordeeld. OCT-beelden werden anoniem en gecodeerd opgeslagen. Twee onderzoekers, die geblindeerd waren voor de histologische uitslag, beoordeelden vervolgens de OCT-beelden (figuur 2). Ook hier werd de zekerheid omtrent de diagnose en het subtype gescoord op een likertschaal. De diagnose op de OCT-beelden werd bepaald op basis van de OCT-karakteristieken voor BCC (tabel 1).¹¹ De histopathologische uitslag van het biopsie werd gebruikt als gouden standaard.

Sample size

Aangenomen werd dat de sensitiviteit van de klinische blik al hoog is, maar dat gebruik van OCT als aanvulling op de klinische blik met name kan leiden tot een toename van specificiteit met behoud van hoge sensitiviteit. Op basis van eerder onderzoek werd uitgegaan van een specificiteit van 45% van de klinische blik alleen. Na retrospectief onderzoek in ons eigen centrum bleek van de patiëntenpopulatie (NMSC en premaligniteit) die een biopsie kregen 45% een BCC en 55% geen BCC te hebben. Om een klinische relevante toename in specificiteit van min-

stens 20% of meer te kunnen detecteren met OCT met een power van 80% (alpha = 5%) was inclusie van 106 patiënten zonder BCC noodzakelijk (55% van de populatie). In totaal werden daarom 106/0,55 = 193 patiënten geïncludeerd.

Statistische analyse

Diagnostische paramaters zoals sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden werden bepaald.

De eerste resultaten van dit onderzoek zullen tijdens de landelijke dag worden gepresenteerd.

LITERATUUR

1. Flohil SC, Vries E de, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011;91(1):24-30.
2. NVDV. Evidence-based richtlijn behandeling van het basaalcelcarcinoom, modulaire update 2015.
3. Cheng HM, Guitera P. Systematic review of optical coherence tomography usage in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2015;173(6):1371-80.
4. Kadouch DJ, Elshot YS, Zupan-Kajcovski B, Haersma de With ASE van, Wal AC van der, Rie MA de, et al. One-stop-shop with confocal microscopy imaging vs. standard care for surgical treatment of basal cell carcinoma: an open-label, noninferiority, randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2017 Apr 9.
5. Peppelman M, Nguyen KP, Alkemade HA, Maessen-Visch B, Hendriks JC, Gerritsen MJ, et al. Diagnosis of Basal Cell Carcinoma by Reflectance Confocal Microscopy: Study Design and Protocol of a Randomized Controlled Multicenter Trial. *JMIR Res Protoc* 2016;5(2):e114.
6. Que SK. Research Techniques Made Simple: Noninvasive Imaging Technologies for the Delineation of Basal Cell Carcinomas. *J Invest Dermatol* 2016;136(4):e33-8.
7. Ulrich M, Braunnmühl T von, Kurzen H, Dirschka T, Kellner C, Sattler E, et al. The sensitivity and specificity of optical coherence tomography for the assisted diagnosis of non-pigmented basal cell carcinoma: an observational study. *Br J Dermatol* 2015;173(2):428-35.
8. Markowitz O, Schwartz M, Feldman E, Bienenfeld A, Bieber AK, Ellis J, et al. Evaluation of Optical Coherence Tomography as a Means of Identifying Earlier Stage Basal Cell Carcinomas while Reducing the Use of Diagnostic Biopsy. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015;8(10):14-20.
9. Roozeboom MH, Kreukels H, Nelemans PJ, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, Abdul Hamid MA, Haas ER de, Kelleners-Smeets NW. Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy. *Acta Derm Venereol* 2015;95(8):996-8.
10. Cheng HM, Lo S, Scolyer R, Meekings A, Carlos G, Guitera P. Accuracy of optical coherence tomography for the diagnosis of superficial basal cell carcinoma: a prospective, consecutive, cohort study of 168 cases. *Br J Dermatol* 2016 May 5. doi: 10.1111/bjd.14714
11. Hussain AA, Themstrup L, Jemec GB. Optical coherence tomography in the diagnosis of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res* 2015;307(1):1-10.

SAMENVATTING

Introductie

Tot op heden wordt de diagnose en het subtype basaalcelcarcinoom (BCC) geverifieerd met histopathologisch onderzoek middels een huidbiopt. Een niet-invasieve diagnostische strategie is optical coherence tomography (OCT). Deze innovatieve techniek zorgt voor een gedetailleerde weergave van de huidweefselarchitectuur en kan gebruikt worden om BCC te identificeren. In deze studie werd onderzocht of OCT als aanvulling op de klinische blik leidt tot verbeterde detectie en subtypering van BCC.

Materialen en methoden

In deze prospectieve observationele studie werd OCT gebruikt bij alle patiënten op onze polikliniek Dermatologie met verdenking op een non-melanoma huidkanker of premaligniteit, waarbij een biopt moest worden afgenomen om de diagnose te bevestigen. Na toestemming voor participatie en voor bioptafname conform reguliere zorg vond OCT-beeldvorming van de laesie plaats. De OCT-beelden werden gecodeerd opgeslagen en vervolgens beoordeeld door twee onderzoekers die geblindeerd waren voor de histologische diagnose. Diagnostische nauwkeurigheid en zekerheid van de klinische diagnose en de combinatie van klinische diagnose en OCT-beeldvorming werden met elkaar vergeleken met de histopathologische diagnose van het biopt als gouden standaard.

Doel van de studie

Bepalen of het gebruik van OCT als aanvulling op de klinische blik de zekerheid over diagnose en subtypering van het BCC vergroot en leidt tot meer accurate detectie en subtypering van het BCC. Diagnostische parameters zoals sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde werden bepaald.

TREFWOORDEN

basaalcelcarcinoom – optical coherence tomografie – diagnose – subtype

SUMMARY

Introduction

To date, the diagnosis and subtype of basal cell carcinoma (BCC) is verified by histopathology by means of a skin biopsy. However, non-invasive diagnostic strategies such as optical coherence tomography (OCT) enable detailed examination of skin tissue architecture and may be used to identify BCC. In this study, the diagnostic accuracy and level of confidence in detection and subtyping of BCC by OCT was evaluated.

Materials & methods

In this prospective observational study, OCT imaging was used for all lesions suspected for non-melanoma skin cancer or pre-malignancy that were biopsied to confirm the diagnosis at our outpatient Dermatology clinic. Decisions on treatment were guided by clinical examination and biopsy conform standard care. The OCT images were assessed by two investigators, blinded to the histological diagnosis. Diagnostic accuracy and certainty of clinical diagnosis alone was compared to the diagnostic accuracy and certainty of the combination of clinical diagnosis and OCT imaging, using histopathological diagnosis of the biopsy specimen as the gold standard.

Aim of the study

The aim of the study is to investigate the diagnostic value of OCT in addition to clinical examination for the detection and subtyping of BCC. Diagnostic parameters such as the sensitivity, specificity, positive- and negative predictive value were evaluated.

KEYWORDS

basal cell carcinoma – optical coherence tomography – diagnosis – subtype

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen.