

Optical coherence tomography for non-invasive diagnosis of basal cell carcinoma

Citation for published version (APA):

Adan, F. (2023). *Optical coherence tomography for non-invasive diagnosis of basal cell carcinoma*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20230203fa>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20230203fa](https://doi.org/10.26481/dis.20230203fa)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SAMENVATTING

Basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm van huidkanker. Ongeveer 1 op de 5 à 6 Nederlanders krijgt een BCC in zijn of haar leven. Er worden grofweg drie subtypen onderscheiden: oppervlakkig (superficieel), nodulair en agressief. De behandeling is afhankelijk van het subtype van het BCC. Een superficieel BCC kan niet-invasief behandeld worden (met bijvoorbeeld imiquimod crème), terwijl nodulaire en agressieve subtypes vrijwel altijd behandeld worden met chirurgische excisie. De diagnose BCC wordt bij klinische verdenking voorafgaand aan de behandeling in principe gesteld door middel van een biopt. Een biopt is echter een kleine chirurgische ingreep, waarbij klachten zoals pijn, bloeden en infectie kunnen optreden. Het verkrijgen van de uitslag van histopathologisch onderzoek duurt minimaal een week. Met optische coherentie tomografie (OCT) kan het BCC vaak direct worden herkend, waardoor een biopt bij een groot deel van de patiënten achterwege gelaten kan worden. De uitslag van het onderzoek kan direct na de OCT scan worden besproken en behandeling kan worden ingezet. Dit zogenoemde one-stop-shop principe leidt naar verwachting tot efficiëntere en patiëntvriendelijkere zorg. Door implementatie van OCT in de klinische praktijk kunnen mogelijk kosten worden bespaard en kan de werklust voor dermatologen verminderd worden. Aangezien het BCC langzaam groeit en bijna nooit uitzaait, is het een type huidkanker dat bij uitstek geschikt is voor een niet-invasieve aanpak. Dit proefschrift richt zich specifiek op niet-invasieve diagnostiek van het BCC.

In **hoofdstuk 1** wordt een algemene inleiding gegeven over de epidemiologie, ontstaanswijze, kliniek, diagnostiek en behandeling van het BCC. Daarnaast worden in dit hoofdstuk de doelstellingen van dit proefschrift beschreven.

De afgelopen jaren is er veel onderzoek gedaan naar verschillende tools voor niet-invasieve diagnostiek van het BCC. Eén van deze diagnostische tools is OCT, een beeldvormende techniek die real-time in-vivo dwarsdoorsnedebeelden van huidlaesies genereert tot een diepte van 1,0-1,5 mm. OCT is gebaseerd op het principe van lichtinterferometrie. Onlangs werd in een eerder onderzoek van de afdeling dermatologie van het MUMC+ aangetoond dat de diagnostische accuratesse van OCT (in combinatie met de klinische blik en dermatoscopie) voor het diagnosticeren van een BCC hoger is dan de diagnostische accuratesse van de klinische blik gecombineerd met dermatoscopie. Ongeveer 40% van de biopten kan achterwege gelaten worden wanneer OCT wordt toegepast. In dit onderzoek werden OCT-scans, in combinatie met klinische foto's, retrospectief beoordeeld. Aangezien een grote, goed uitgevoerde prospectieve gerandomiseerde geconroleerde trial ontbrak, was het onduidelijk of een OCT-geleide diagnose en behandeling niet zou resulteren in een onacceptabel verhoogd risico op falen van

de behandeling (residu of recidief van een (pre-)maligne huidlaesie) vergeleken met het reguliere zorg biopt.

In **hoofdstuk 2.1** worden de resultaten van de ROCTI-trial gepresenteerd. Dit is de eerste multicenter gerandomiseerde prospectieve non-inferioriteitsstudie waarin OCT werd vergeleken met het reguliere biopt. Tussen februari 2019 en september 2020 werden 598 patiënten geïncludeerd, verdeeld over 3 ziekenhuizen in Zuid-Nederland. Patiënten met een indicatie voor een biopt van een huidlaesie klinisch verdacht voor BCC, werden at-random toegewezen aan één van de twee diagnostische strategieën. In de OCT groep werd de diagnose en behandeling gebaseerd op OCT, maar alleen als met zekerheid de diagnose BCC en het subtype kon worden vastgesteld. Bij twijfel over de diagnose werd er alsnog een biopt afgenomen en werd de behandeling gebaseerd op de uitslag van het biopt. In de reguliere zorg groep werd de diagnose en behandeling altijd gebaseerd op de het biopt. Om veiligheidsredenen werd ook bij de patiënten met een zekere OCT diagnose een biopt afgenomen. De histopathologische uitslag van het biopt diende als gouden standaard. De primaire uitkomstmaat was de proportie patiënten vrij van een recidief of residu (pre-)maligne laesie 12 maanden na behandeling. We vonden dat 12 maanden na behandeling 253 van de 268 (94.4%) patiënten in de OCT groep vrij waren van een recidief of residu (pre-)maligne laesie ten opzichte van 266 van de 285 (93.3%) patiënten in de reguliere zorg groep. Op basis van de gemodificeerde intention-to-treat analyse was het absolute verschil (OCT versus reguliere zorg) +1.07 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): -2.93 tot 5.06) waarbij de onderste grens van het 95% BI niet de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitsmarge van 10% overschrijdt. Daarnaast vonden we dat een substantieel deel (65.6%) van de biopten achterwege gelaten had kunnen worden. De sensitiviteit en specificiteit van een zekere OCT diagnose was respectievelijk 85.3% en 94.6%.

Door de toenemende incidentie resulteert de diagnostiek en behandeling van het BCC in een aanzienlijke socio-economische belasting voor de (dermatologische) gezondheidszorg. Voor het gevolg op de kosten van de gezondheidszorg is het belangrijk om te weten of een OCT-geleide diagnose en behandeling kosteneffectief is ten opzichte van de reguliere zorg. In **hoofdstuk 2.1** worden tevens de resultaten van de kosten-effectiviteitsanalyse beschreven. Om te kunnen bepalen of een OCT-geleide diagnose en behandeling van het BCC kosteneffectief is ten opzichte van het reguliere biopt, werd een economische evaluatie uitgevoerd vanuit een gezondheidszorgperspectief. Alle kosten behorende tot de diagnostische fase, de behandelfase en de nabehandeling fase werden verzameld. We vonden dat de gemiddelde kosten voor een OCT-geleide diagnose en behandeling lager waren (€689), vergeleken met €758 voor

de reguliere zorg (biopt). De resultaten toonden aan dat OCT een kosteneffectieve diagnostische strategie is in vergelijking met het reguliere biopt.

Hoofdstuk 2.3 beschrijft de resultaten van een discrete choice experiment dat parallel aan de RCT werd uitgevoerd. In deze vragenlijst werden op basis van een aantal attributen, in dit geval sensitiviteit, fout positieven, zekerheid van de arts over diagnose, wachttijd, neveneffecten en pijnlijkheid van de procedure, met verschillende levels (bijvoorbeeld percentage fout positieven), keuzesets voorgelegd aan de patiënten. Elke keuzeset verschilde in de levels van de attributen en per keuzeset werden de patiënten gevraagd voor welke diagnostische strategie zij de voorkeur hadden: OCT of biopt. Uit de resultaten bleek dat, voor OCT, een hogere sensitiviteit en een lager percentage fout positieven als de belangrijkste attributen werden gewaardeerd. Voor het biopt gaven patiënten de voorkeur aan een hogere zekerheid van de arts over diagnose, een langere wachttijd, terwijl de attributen veel, kortdurende pijn en een hoger percentage fout positieven negatief werden gewaardeerd. Patiënten kozen in 55% van de keuzesets voor biopt en in 45% voor OCT. Wanneer de hoogste levels werden toegepast voor OCT in een simulatie analyse (sensitiviteit 94%, zekerheid van de arts over diagnose 50%, percentage fout positieven 6%), dan veranderden de proporties en kozen patiënten in 58% van de keuzesets voor OCT.

In **hoofdstuk 3** hebben wij de toepasbaarheid van OCT onderzocht bij Mohs micrografische chirurgie en bij specifieke subpopulaties. Met de case-control studie beschreven in **hoofdstuk 3.1** bepaalden wij de sensitiviteit en specificiteit van OCT, ingezet voor het bepalen van de resectiemarges van in-vivo BCC voorafgaand aan Mohs micrografische chirurgie. We toonden aan dat er bij 58 van de 92 kwadranten met positieve resectiemarges, tumour zichtbaar was op de OCT scan. Dit correspondeert met een sensitiviteit van 63.0% (95% BI: 55.1-70.6). Bij 54 van de 102 kwadranten met negatieve resectiemarges was er tumour zichtbaar op de OCT scan, wat overeenkomt met een specificiteit van 52.9% (95% BI: 45.8-59.7). Op basis van deze lage diagnostische accuratesse van OCT, en het feit dat het maken en het beoordelen van OCT scans tijdrovend bleek te zijn, concluderen wij dat OCT in de klinische praktijk (nog) niet aangeraden wordt voor het bepalen van de resectiemarges van in-vivo BCC voorafgaand aan Mohs micrografische chirurgie.

Daarnaast beschreven we in **hoofdstuk 3.2** een casus waarbij we OCT hebben ingezet voor het diagnosticeren van periculaire BCC voorafgaand aan Mohs micrografische chirurgie. Patiënte presenteerde zich op de polikliniek met een litteken-achtige laesie ter plaatse van haar linker bovenooglid, waarbij er op basis van kliniek en dermatoscopie geen aanwijzingen waren voor een BCC. Met OCT werd deze laesie gediagnosticeerd als een superficiael en nodulair BCC.

Middels een vriescoupe biopt werd de OCT diagnose bevestigd, waarna Mohs micrografische chirurgie plaatsvond.

In **hoofdstuk 3.3** hebben we OCT ingezet bij patiënten met een klinisch evident BCC, waarvoor direct chirurgische excisie werd ingepland zonder voorafgaand biopt. We onderzochten of OCT een toegevoegde diagnostische waarde heeft in deze specifieke patiëntenpopulatie en of met OCT het risico op misclassificatie van niet-BCC laesies als BCC kan worden gereduceerd. In totaal werden er 114 patiënten geïncludeerd in drie ziekenhuizen in Zuid-Nederland. Volgens de histopathologische diagnose, waren 109 van de 114 laesies BCCs, wat overeenkomt met een positief voorspellende waarde (PPV) van 95.6% op basis van kliniek en dermatoscopie. Alle 109 histopathologisch bevestigde BCCs werden als zodanig herkend met OCT (sensitiviteit = 100%) en de negatief voorspellende waarde (NPV) in het geval dat er op OCT geen BCC zichtbaar was, was 100% (4/4). In slechts 5 van de 114 laesies (4.4%) was er op basis van histopathologie sprake van een alternatieve diagnose. Middels OCT was het mogelijk 4 van die 5 laesies als niet-BCC laesies te herkennen.

Concluderend laten de resultaten zien dat met gebruik van OCT, de PPV toeneemt van 95.6% (kliniek en dermatoscopie zonder OCT) naar 99.2% (kliniek en dermatoscopie met OCT). Wanneer OCT gebruikt wordt in combinatie met de klinische blik en dermatoscopie neemt het risico op misclassificatie van niet-BCC laesies als BCC af. Het risico op misclassificatie is echter al laag in het geval van een zeer hoge klinische en dermatoscopische verdenking op BCC. De toegevoegde diagnostische waarde van OCT bij patiënten met een klinisch evident BCC zal in de praktijk moeten worden afgewogen ten opzichte van de kosten voor aanschaf van OCT en het trainen van personeel.

Tot slot hebben wij **hoofdstuk 4.1**, **hoofdstuk 4.2** en **hoofdstuk 4.3** gewijd aan de optimalisatie van de diagnostische accuratesse van OCT voor het diagnosticeren van BCC.

De resolutie van OCT is niet hoog genoeg om individuele cellen te kunnen onderscheiden op een OCT scan, maar deze is wel geschikt voor patroonherkenning. Daarom is het mogelijk om morfologische kenmerken van BCC te identificeren op een OCT scan. De afgelopen jaren zijn er in de literatuur verschillende kenmerken vastgesteld en beschreven. Het was echter nog niet bekend welke van deze kenmerken het meest onderscheidend zijn voor BCC.

In **hoofdstuk 4.1** hebben we daarom de diagnostische waarde bepaald van vastgestelde morfologische OCT kenmerken voor het diagnosticeren en het subtyperen van BCC. We onderzochten of het met een klein aantal OCT

kenmerken mogelijk is om een onderscheid te maken tussen BCC en niet-BCC laesies en tussen verschillende subtypes BCC. Wij gebruikten hiervoor de data van 299 patiënten in de OCT groep van de prospectieve multicenter gerandomiseerde non-inferioriteitstrial. Voor iedere laesie werd de aan- of afwezigheid van specifieke OCT kenmerken vastgelegd. De histopathologische diagnose werd als gouden standaard gebruikt.

De resultaten laten zien dat het met de kenmerken: (1) donkere rand, (2) helder peri-tumoraal stroma, (3) protrusies in de bovenste dermis met een donkere rand en (4) signaal-arme ovoïde structuren (allen met een PPV > 90%), een goed onderscheid mogelijk is tussen BCC en niet-BCC laesies. Met betrekking tot subtyperen, is het kenmerk 'protrusies in de bovenste dermis met een donkere rand' zichtbaar in de grote meerderheid van de superficiële BCCs. Afwezigheid van dit kenmerk is zeer voorspellend voor een nodulair of agressief BCC, wanneer er andere kenmerken aanwezig zijn. Er kan echter geen conclusieve diagnose worden gesteld wanneer 'protrusies in de bovenste dermis met een donkere rand' aanwezig zijn. In dit geval moeten er nog vijf andere kenmerken worden gebruikt die zeer voorspellend zijn voor een nodulair of agressief BCC. In onze studie was de BCC prevalentie 75.3% (225/299) en we stelden een diagnostisch algoritme voor waarmee het mogelijk is om 97.8% van de BCCs (220/225) te herkennen. Subtyperen zonder de noodzaak van een biopsie is hiermee mogelijk in 132 van de 299 patiënten (44%), met een voorspellende waarde van 84.3% voor de aanwezigheid van superficiael BCC versus 98.8% voor de aanwezigheid van een nodulair of agressief BCC. Het voorgestelde diagnostische algoritme is bedoeld ter ondersteuning voor nieuwe OCT gebruikers, waarbij er in de OCT training gefocust kan worden op het herkennen van een klein aantal OCT kenmerken.

In **hoofdstuk 4.2** onderzochten we of het topicaal op de huid aanbrengen van glycerol, een zogenoemde optisch verhelderende agent, leidt tot een toegenomen beeldkwaliteit van OCT scans. Het primaire doel was om te onderzoeken of door het topicaal op de huid aanbrengen van glycerol de optische penetratiediepte van OCT toeneemt, waardoor het mogelijk wordt om dieper gelokaliseerde BCC tumornesten te herkennen. Er werden 61 patiënten met in totaal 72 BCCs geïncludeerd. OCT scans werden voorafgaand en na het aanbrengen van een 85% glycerol oplossing gemaakt. De gemiddelde penetratiediepte werd op iedere OCT scan bepaald door het automatisch traceren van het huidoppervlak en het punt waarbij er op de OCT scan signaalverlies optreedt. Hiervoor werd een speciaal ontworpen MATLAB programma gebruikt. Daarnaast werden alle OCT scans in random volgorde gepresenteerd aan drie OCT beoordelaars, welke geblindeerd waren voor patiënten data en niet wisten of een OCT scan voorafgaand of na het aanbrengen van glycerol was gemaakt. De OCT beoordelaars werd gevraagd om de beeldkwaliteit van de OCT scans en de zichtbaarheid van typische OCT

kenmerken van BCC te scoren op een 4-punt Likert-schaal. De resultaten laten zien dat het topicaal op de huid aanbrengen van glycerol leidt tot een toegenomen optische penetratiediepte van 883 μ m naar 904 μ m ($p=0.005$). Waarschijnlijk is deze beperkte toename in penetratiediepte klinisch niet relevant, aangezien wij geen significante verbetering van de beeldkwaliteit en verbeterde zichtbaarheid van OCT kenmerken van BCC vonden na het topicaal aanbrengen van glycerol. Het aanbrengen van glycerol voorafgaand aan het maken van een OCT scan wordt daarom niet aangeraden.

Diagnostische accuratesse van OCT voor het detecteren van BCC verschilt tussen beoordelaars ten gevolge van verschillen in ervaring. In **hoofdstuk 4.3** bepaalden we de diagnostische accuratesse van een zekere OCT diagnose van een nieuwe beoordelaar, die OCT scans maakten en beoordeelden in combinatie met directe visuele inspectie van de laesie. We onderzochten of de diagnostische prestatie verbeterd kon worden door back-up van een OCT expert op afstand, die geen visuele informatie had over de verdachte laesie. We voerden een cohortstudie uit bij patiënten die een biopsie ondergingen vanwege een laesie verdacht voor niet-melanoom huidkanker. Beide OCT beoordelaars legden hun verdenking op BCC en het verdachte subtype vast op een 5-punt Likert-schaal. De histopathologische uitslag van het biopsie diende als gouden standaard. De specificiteit, gedefinieerd als het vermogen om niet-BCC laesies te detecteren, was 96% voor beide beoordelaars. Sensitiviteit, gedefinieerd als het vermogen om BCC-laesies te detecteren, was significant hoger (82.2%) voor de OCT expert dan voor de nieuwe beoordelaar (71.8%) ($P=0.005$). Sensitiviteit van de expert om nodulaire en agressieve BCCs te detecteren was ook significant hoger (89.2% vs 97.6%, $P=0.016$). We concluderen dat supervisie door een expert op afstand, die geen directe visuele informatie heeft over de laesie, de diagnostische prestatie kan verbeteren en waardevol kan zijn voor de klinische implementatie van OCT.

Hoofdstuk 5 besluit het proefschrift met een interpretatie van de resultaten van de verrichte onderzoeken. We bediscussiëren welke plaats deze resultaten innemen in de dagelijkse klinische praktijk en we bespreken toekomstperspectieven.