

Paving the pathway toward non-invasive diagnosis and treatment of basal cell carcinoma

Citation for published version (APA):

Sinx, K. (2021). *Paving the pathway toward non-invasive diagnosis and treatment of basal cell carcinoma*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ridderprint. <https://doi.org/10.26481/dis.20210226ks>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210226ks](https://doi.org/10.26481/dis.20210226ks)

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.



CHAPTER 6

Summary / Samenvatting

SAMENVATTING

Basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm van huidkanker, ongeveer 20% van de Nederlanders ontwikkelt ergens in het leven een BCC. Er wordt onderscheid gemaakt tussen drie subtypen : oppervlakkig, nodulair en agressief. Het subtype bepaalt voor een belangrijk deel welke behandeling het meest geschikt is. Hoewel chirurgie nog steeds de standaard behandeling is, is er momenteel een trend naar minder invasieve vormen van diagnose en behandeling. Als deze minder invasieve opties meer worden geïmplementeerd in de huidige klinische setting, kan dit de werklast voor dermatologen verminderen, kan de zorg patiëntvriendelijker zijn en kunnen de kosten van medische zorg in de toekomst worden verlaagd. In de dermatologie is het BCC bij uitstek geschikt voor een niet-invasieve aanpak omdat het een type huidkanker is met een indolent groeikarakter, een goede prognose en een uiterst klein risico op metastasering. Dit proefschrift richt zich op minimaal invasieve methoden voor diagnose en behandeling van het BCC, gepresenteerd in 6 onderzoeken.

In *hoofdstuk 1* wordt een algemene introductie gegeven betreffende de onderwerpen die aan bod komen in dit proefschrift. Epidemiologie, ontstaanswijze, diagnostiek en behandeling van het BCC worden besproken. Ook wordt de behandeling van het basaalcelnaevus syndroom met vismodegib besproken. Daarnaast worden de doelstellingen van dit proefschrift beschreven.

Niet-invasieve diagnostische strategieën maken gedetailleerd onderzoek naar de architectuur van huidweefsel mogelijk te maken en hebben potentieel voor identificatie en subtypering van het BCC. Een van deze technieken is *optical coherence tomografie* (OCT) beschreven in *hoofdstuk 2*. OCT is een beeldvormende techniek met veilig laser licht, die direct in vivo dwarsdoorsnedes afbeeldingen maakt van de huid. Hiermee kan men ongeveer 1,5-2 mm diep 'in de huid kijken'. Het is een patiëntvriendelijke methode waarbij de scanner op de huid kan worden gezet en binnen 30 seconden een afbeelding wordt gemaakt van de laesie. Deze informatie kan worden gebruikt ter identificatie en subtypering van basaalcelcarcinomen.

Om de aanvullende diagnostische waarde van OCT te evalueren, hebben we in *hoofdstuk 2.1* een prospectieve cohortstudie uitgevoerd waarbij 182 patiënten met in totaal 250 laesies werden geïnccludeerd . Hierbij bestond de klinische verdenking op niet-melanoom huidkanker of voorlopers hiervan. Alleen patiënten waarbij een biopsie moest worden afgenomen voor de diagnose werden geïnccludeerd. Het eerste doel van de studie was om vast te stellen of OCT als aanvulling op de klinische beoordeling het mogelijk maakt om beter onderscheid te maken tussen aan- en afwezigheid van BCC. Het tweede doel was om na te gaan of gebruik van OCT bij patiënten met BCC leidt tot een accurate diagnose van het histologische subtype. De mate van vertrouwen in de OCT diagnose werd geregistreerd op een vijfpuntschaal, waarbij score 0 duidde

op zekerheid over afwezigheid van BCC en scores 1-4 op toenemende zekerheid over aanwezigheid van BCC. Voor het schatten van diagnostische parameters werd de histopathologische diagnose met het punch biopsie als gouden standaard gebruikt.

Bij gebruik van OCT als aanvulling op de klinische beoordeling nam het vermogen om te discrimineren tussen BCC en niet-BCC toe. Bij diagnose op basis van de klinische blik was de oppervlakte onder de ROC curve (area under the curve) gelijk aan 85.6%. Bij aanvullend gebruik van OCT nam de area under the curve toe tot 91.2% ($p = 0,061$). Indien een positieve OCT uitslag werd gedefinieerd als enig vermoeden op de aanwezigheid van een BCC (Likert scale score 1-4), nam de specificiteit op patiëntniveau toe van 47,5% (alleen klinisch onderzoek) tot 76,8% (OCT) bij vergelijkbare sensitiviteit (respectievelijk 97,6% en 95,2%). OCT verbeterde tevens het vermogen om onderscheid te maken tussen oppervlakkige en niet-oppervlakkige BCC-subtypen.

In een aanvullende analyse werd onderzocht of een diagnose op basis van OCT nauwkeurig genoeg is om bij een positieve OCT uitslag een punch biopsie achterwege te kunnen laten. Het voordeel is dat het dan niet meer nodig is om de uitslag van het biopsie af te wachten en men in overleg met de patiënt direct kan overgaan tot een keuze voor behandeling. Voor deze analyse werden de patiënten geselecteerd bij wie de diagnose op basis van OCT een hoge zekerheid had voor de diagnose BCC en ook het subtype. Dit was het geval in 55 van de 182 patiënten (30%). Volgens histopathologie was er bij 49 van deze 55 patiënten (89.1%) inderdaad sprake van een BCC en in de overige 6 gevallen betrof het goedaardige aandoeningen. De consequenties van inaccurate diagnose op basis van OCT in termen van over- en onder behandeling lijken beperkt. Echter de vraag of OCT-geleide diagnose en behandeling van laesies met verdenking op BCC mogelijk is zonder de prognose van patiënten in gevaar te brengen kan alleen beantwoord worden met een gerandomiseerde trial.

Ten aanzien van het adequaat beoordelen van OCT afbeeldingen, dient een trainingsperiode in acht te worden genomen. In *hoofdstuk 2.2* worden leercurves gepresenteerd die illustreren hoeveel OCT scans minimaal dienen te worden beoordeeld om foutpercentages binnen acceptabele marges te houden. Deze aantallen hangen af van vooraf ingestelde criteria voor acceptabele en onacceptabele foutpercentages en afkapwaarden voor de definitie van een positieve test. De OCT-onderzoekers rapporteerden de mate van vertrouwen in hun diagnose op een 5-punts Likertschaal. In een scenario waarin OCT diagnoses met een score ≥ 2 (hoge verdenking op BCC of zekerheid over aanwezigheid van BCC) als positieve testuitslag werden gedefinieerd waren minimaal 183 oefenscans nodig om de foutpercentages van onderzoekers binnen acceptabele grenzen te houden. In een scenario, waarin men bij de uitslag van OCT gebruikt om een punch biopsie achterwege te laten, ligt het meer voor de hand om alleen zekere OCT diagnoses (met scores 3 en 4) als een positieve OCT uitslag te

beschouwen. In dit geval is er meer training vereist en dienen minimaal 311 OCT scans te worden beoordeeld.

In *hoofdstuk 3.1* presenteren we de resultaten van een non-inferiority gerandomiseerde studie waarin werd nagegaan of behandeling van het nodulaire BCC met curettage en imiquimod crème niet-inferieur is aan chirurgische excisie. Patiënten met een met biopt bewezen nodulair BCC werden via randomisatie in een van de twee behandelgroepen ingedeeld. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat één jaar na het einde van de behandeling geen falen van de behandeling had. Behandelfalen werd gedefinieerd als de afwezigheid van residu tumor na 3 maanden of recidief na 1 jaar. Er werd een vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge van 8% gebruikt. Een daling in het succespercentage van maximaal 8% na behandeling met curettage en imiquimod-crème werd als acceptabel beschouwd vanwege verwachte gunstige effecten op cosmetiek en patiënt-tevredenheid. In totaal werden 145 patiënten gerandomiseerd, waarvan 73 naar curettage en imiquimod crème en 72 naar chirurgische excisie. Het percentage recidiefvrije patiënten na 12 maanden was 86,3% voor curettage en imiquimod (63/73) en 100% voor excisie (72/72). De daling in succespercentage in de groep behandeld met curettage en imiquimod was 13,7%. De bovenste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval (5,8%-21,6%) sluit een daling van meer dan 8% niet uit.

Niet-inferioriteit van curettage en imiquimod-crème aan chirurgische excisie kan derhalve niet worden geconcludeerd. In geselecteerde gevallen kunnen curettage en imiquimod een waardevolle behandelingsoptie zijn met de mogelijkheid om overmatig gebruik van excisies te voorkomen. Het kan echter chirurgische excisie niet vervangen.

Hoofdstuk 3.3 beschrijft de resultaten van een discrete choice experiment onder patiënten met een nodulair basaalcelcarcinoom. Een dergelijke vragenlijst geeft op basis van een aantal attributen, zoals cosmetiek, effectiviteit, wachttijden bijwerkingen, de patiënten keuzesets tussen de twee behandelingsmogelijkheden door middel van verschillende levels (bijvoorbeeld percentage effectiviteit). De vragenlijst bestond uit 12 verschillende keuzesets, elke keuzeset verschilt in de levels van de attributen. Per keuzeset werd aan patiënten gevraagd voor welke behandeling zij op dat moment de voorkeur hadden: curettage en imiquimod of excisie. Patiënten kozen in 60% van de gevallen voor excisie en in 40% voor curettage en imiquimod. Het bleek dat cosmetische resultaten en bijwerkingen als de belangrijkste attributen werden gewaardeerd.

Tot slot hebben we een hoofdstuk (*4.1 en 4.2*) gewijd aan studies betreffende de behandeling met hedgehog pathway inhibitoren van basaalcelcarcinomen bij patiënten met het basaalcelnaevus syndroom (BCNS) en hoog-frequent BCC (HF-BCC) patiënten. BCNS is een syndroom veroorzaakt door een genetische afwijking die ervoor zorgt dat patiënten zeer veel basaalcelcarcinomen ontwikkelen en vaak al vanaf jonge leeftijd. De hedgehog pathway is essentieel in de ontwikkeling van een BCC en is geactiveerd in

de meeste BCC's. HF-BCC patiënten worden gedefinieerd als patiënten met minstens 9 BCC excisies binnen een periode van 3 jaar. In de review in hoofdstuk 4.1 werd het overzicht gegeven van de huidige beschikbare kennis op het gebied van behandeling met hedgehog inhibitoren bij zowel BCNS patiënten als bij HF-BCC patiënten op het gebied van effectiviteit, veiligheid, tumor resistentie en recidief en kwaliteit van leven. Vooral bij deze patiënten lijkt de geregistreerde dosering niet optimaal en zal een patiënt vermoedelijk meer gebaat zijn bij een gepersonaliseerde behandeling.

Daarnaast beschreven we in hoofdstuk 4.2 een casus waarbij een met vismodegib behandelde patiënt met BCNS gerelateerde BCC's resistent was voor de behandeling. Met genetisch onderzoek middels molecular inversion probes (MIP) op het tumormateriaal van zowel resistente als niet-resistente BCCs toonden we aan dat de oorzaak van deze resistentie vermoedelijk werd veroorzaakt door een mutatie in het gen *smoothed*, het gen dat normaliter wordt geremd door vismodegib. De therapeutische consequenties van resistente tumoren in patiënten met BCNS kwamen aan bod.

Hoofdstuk 5

Dit hoofdstuk besluit het proefschrift met een discussie en valorisatie waarin we de uitgevoerde onderzoeken bediscussiëren en het belang van het onderzoek voor de dagelijkse praktijk bespreken.

SUMMARY

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common form of skin cancer in the Netherlands with a life time risk of 20% to develop BCC. BCC generally can be categorized into three subtypes: superficial, nodular and infiltrative BCC. The subtype is of importance for the choice of optimal treatment. Although currently surgery is still the standard treatment, there is a trend toward less invasive diagnosis and treatment. More frequent use of non-invasive options in the current clinical setting, could result in a reduction of the workload for dermatologists, could be more patient friendly and might reduce costs of medical care. In dermatology, BCC is especially suited for a non-invasive approach since it is a type of skin cancer with an indolent growth character, a good prognosis and a very low risk of metastasis. This thesis focuses on minimally invasive methods for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma, presented in 6 studies.

In *chapter 1*, the topics that will be discussed in this thesis are presented in a general introduction. The background, regarding epidemiology, origin, diagnosis and treatment of basal cell carcinoma and basal cell nevus syndrome is discussed and objectives of this thesis are described.

Non-invasive diagnostic strategies enable detailed investigation of skin tissue architecture and have the potential for identification and subtyping of basal cell carcinoma. One of these techniques is optical coherence tomography (OCT) as described in *chapter 2*. OCT is a safe laser light imaging technique that provides real-time, in vivo, cross-sectional images of lesions with a depth of about 1.5-2 mm. A scan probe is placed on the skin and an image of the lesion is made within 30 seconds. The speed and non-invasive aspects makes OCT a very patient friendly method .

To evaluate the diagnostic value of OCT for identification and subtyping of BCC, we conducted a prospective cohort study in *chapter 2.1* that enrolled 182 patients with a total of 250 lesions suspected of non-melanoma skin cancer or its precursors. Only patients requiring a biopsy for diagnosis were included. The first aim of the study was to determine whether OCT in addition to clinical images (cOCT) could increase the ability to distinguish between the presence and absence of BCC. The second aim was to determine whether the use of OCT in patients with BCC leads to an accurate diagnosis of the histological subtype. Confidence levels were recorded on a five-point scale, with score 0 indicating absence of BCC and scores 1-4 indicating increasing certainty of diagnosis. Diagnostic parameters were compared to histopathological diagnosis with the use of punch biopsy as gold standard.

cOCT increased the ability to discriminate between BCC and non-BCC. At patient level, the area under the curve increased from 85.6% for the clinical examination alone to 91.2% for cOCT ($p = 0.061$) and at lesion level from 82.7% to 91.3% ($p < 0.001$) in favor of

OCT. When a certainty on the 5-point scale 1-4 was defined as positive (some suspicion of BCC), specificity at the patient level increased from 47.5% (clinical study only) to 76.8% (OCT) at comparable sensitivity (97.6% and 95.2%). cOCT slightly improved the ability to distinguish between superficial and non-superficial BCC subtypes and appears to be a valuable addition to clinical examination in the diagnosis and subtyping of BCC.

An additional analysis was performed to investigate whether a BCC diagnosis based on OCT is accurate enough to omit a punch biopsy in the future. In a clinical scenario, high confidence in the presence of BCC according to cOCT diagnosis could lead to a treatment decision without the need for verification of the histopathological diagnosis by punch biopsy. To evaluate the outcome of this potential scenario, the ability to predict BCC and subtype was evaluated within the group of cases in which BCC was diagnosed by cOCT with a confidence score of 4 (highest confidence). This level of certainty about the presence of BCC and the subtype according to cOCT was seen in 55 of 182 patients (30%). According to histopathology, 49 of these 55 patients (89.1%) indeed had a BCC and the remaining 6 diagnoses were benign conditions. The consequences of inaccurate diagnosis based on OCT in terms of over- and under treatment appear to be limited. However, the question of whether OCT-guided diagnosis and treatment of lesions with suspected BCC is possible without jeopardizing the prognosis of patients can only be answered with a randomized trial.

Accuracy of diagnosing BCC with OCT can improve with training. In *chapter 2.2* learning curves are presented that illustrate the minimum number of OCT scans that should be assessed in order to keep error rates within acceptable margins. This number also depends on preset acceptable and unacceptable error rates and cut-off values for the definition of a positive test. The OCT researchers reported their diagnosis on a 5-point scale, which allowed evaluation of their performance using different thresholds. When OCT diagnoses made with a confidence level ≥ 2 (either high suspicion or certainty of presence of BCC) was defined as test positive results, the minimally required number of training scans before achieving acceptable performance was 183 cases. In a scenario where a biopsy would be omitted if the OCT result is positive, it makes sense to use only certain OCT diagnoses (with scores 3 and 4) as positive. In this case, more training is required and a minimum number of 311 OCT scans must be assessed.

In *chapter 3.1* a non-inferiority randomized trial is discussed which aimed to evaluate whether minimally invasive treatment of nodular basal cell carcinoma (nBCC) with curettage and imiquimod cream is non-inferior to standard treatment with surgical excision. Patients with a biopsy-proven nodular BCC were randomized into one of the two treatment groups. The primary endpoint was the percentage of patients without treatment failure one year after the end of treatment. A pre-specified non-inferiority margin of 8% was used. A decrease in the success rate of up to 8% after treatment with curettage and imiquimod cream was considered acceptable because of expected

beneficial effects on cosmetic outcomes and patient satisfaction. A total of 145 patients were randomized, of which 73 to curettage and imiquimod cream and 72 to surgical excision. The proportion of patients without treatment failure at 12 months was 86.3% for curettage and imiquimod (63/73) and 100% for excision (72/72). The reduction in success rate of curettage and imiquimod compared to excision was 13.7%. The upper limit of the 95% confidence interval (5.8% -21.6%) did not exclude a decrease of more than 8%. Non-inferiority of curettage and imiquimod cream cannot be concluded. However, given the still relatively high efficacy, curettage and imiquimod can be considered as a treatment option in selected cases or in a situation where it is beneficial to avoid overuse of excisions. However, it cannot replace surgical excision.

In addition, a discrete choice experiment was performed among patients with nodular BCC (*chapter 3.2*). The attributes used in this study that were marked as important for treatment were cosmetic outcomes, effectiveness, waiting time and side effects. The questionnaire consisted of 12 different choice sets, depending on different attribute levels. Per set, patients were asked what treatment they preferred in that specific choice set: curettage and imiquimod or surgical excision. In 60% of the cases, patients opted for excision and in 40% for curettage and imiquimod. It turned out that cosmetic results and adverse events were valued as the most important. These attributes were valued more than efficacy.

In the last chapter (4.1 and 4.2) studies on hedgehog inhibitors in the treatment of basal cell carcinomas in patients with basal cell nevus syndrome (BCNS) and high-frequency BCC patients (HF-BCC patients) are discussed. BCNS is a syndrome caused by a genetic abnormality that causes patients to develop many basal cell carcinomas, often from an early age. The genetic defect is situated in the patched gene, a gene of the hedgehog pathway. The hedgehog pathway is not only defective in BCNS patients, but also essential in the development of a BCC and is activated in most BCCs. HF-BCC patients were defined as patients with at least 9 BCC surgeries in a 3 year time period. We reviewed the literature on hedgehog pathway inhibitors in BCNS and HF-BCC patients to provide an overview on efficacy, safety, tumor resistance and reoccurrence, and health-related quality of life. Especially in patients with BCNS, the registered dose does not seem optimal and patients will probably benefit more from a personalized treatment.

In addition, in chapter 4.2 we described a case study in which with vismodegib treated patients with BCNS-related BCCs were resistant to the treatment. Genetic research using molecular inversion probes (MIP) on the tumor material of both resistant and non-resistant BCCs showed that this resistance was probably caused by a mutation in the smoothened gene, the gene that is normally inhibited by vismodegib. The therapeutic consequences of resistant tumors in patients with BCNS were discussed.

Chapter 5

This chapter concludes the thesis with a discussion and valorization in which we discuss the research done and the importance of the research for daily practice.