



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

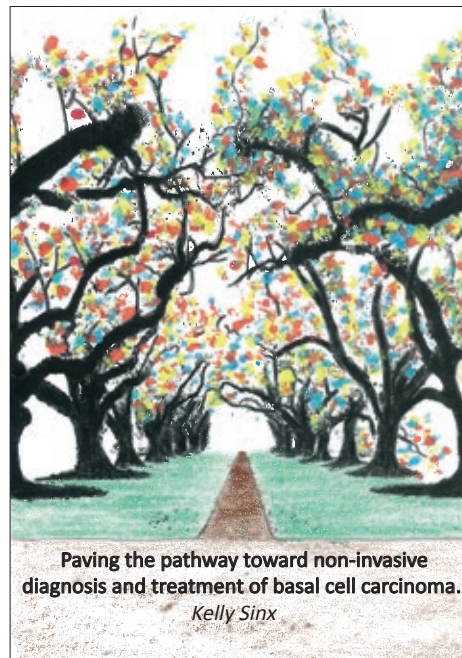
K.A.E. Sinx

Op 26 februari 2021 verdedigde Kelly Sinx haar proefschrift *Paving the pathway toward non-invasive diagnosis and treatment of basal cell carcinoma*. Haar promotoren waren dr. Klara Mosterd en prof. dr. Peter Steijlen (Dermatologie, Maastricht UMC+) en haar copromotor dr. Patty Nelemans (Epidemiologie, Maastricht University).

Basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm van huidkanker, ongeveer 20% van de Nederlanders ontwikkelt ergens in het leven een BCC. Men maakt een onderscheid in drie subtypen: oppervlakkig, nodulair en agressief. Het subtype bepaalt voor een belangrijk deel welke behandeling het meest geschikt is. Hoewel chirurgie nog steeds de standaardbehandeling is, is er momenteel een trend zichtbaar naar minder invasieve vormen van diagnose en behandeling. Een betere implementatie van deze minder invasieve opties in de huidige klinische setting, kan de werklust voor dermatologen verminderen, kan de zorg patiëntvriendelijker maken en kan de toekomstige kosten van medische zorg verlagen. 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 zes onderzoeken.

Hoofdstuk 1 bevat een algemene introductie betreffende de onderwerpen die aan bod komen in dit proefschrift. Epidemiologie, ontstaanswijze, diagnostiek en behandeling van het BCC komen aan bod. Ook bespreken we de behandeling van het basaalcelnaevus-syndroom met vismodegib.

Niet-invasieve diagnostische strategieën maken gedetailleerd onderzoek naar de architectuur van huidweefsel mogelijk 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 laserlicht, die direct in vivo dwarsdoorsneden afbeeldingen maakt van de huid. Hiermee kan men ongeveer 1,5-2 mm diep 'in de huid kijken'. Het is een patiëntvriendelijke methode waarbij men de scanner op de huid zet en binnen 30 seconden een afbeelding maakt van de laesie.



Deze informatie is bruikbaar 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 we 182 patiënten met in totaal 250 laesies includeerden. Hierbij bestond de klinische verdenking op niet-melanoom huidkanker of voorlopers hiervan. Alleen patiënten bij wie we een biopt moesten afnemen voor de diagnose werden geïncludeerd. 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

Aios Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

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 gebruikten we de histopathologische diagnose met het punch biopt als gouden standaard.

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 (Likertschaal 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 onderzochten we of een diagnose op basis van OCT nauwkeurig genoeg is om bij een positieve OCT-uitslag een punch biopt achterwege te kunnen laten. Het voordeel is dat het dan niet meer nodig is om de uitslag van het biopt af te wachten en men in overleg met de patiënt direct kan overgaan tot een keuze voor behandeling. Voor deze analyse selecteerden we patiënten bij wie de diagnose op basis van OCT een hoge zekerheid gold voor de diagnose BCC alsook 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 men een trainingsperiode in acht te nemen. In *hoofdstuk 2.2* presenteren we leercurves die illustreren hoeveel OCT-scans men minimaal dient te beoordelen om foutpercentages binnen acceptabele marges te houden. Deze aantallen hangen af van vooraf ingestelde criteria voor acceptabele en onacceptabele foutpercentages en afkappwaarden 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 is beoordeling van minimaal 311 OCT-scans nodig.

In *hoofdstuk 3.1* presenteren we de resultaten van een non-inferiority gerandomiseerde studie om na te gaan of behandeling van het nodulaire BCC met curettage en imiquimod crème niet-inferieur is aan chirurgische excisie. Patiënten met een, via 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 te zien gaf. Behandelfalen definieerden we als de afwezigheid van residu-tumor na 3 maanden of recidief na 1 jaar. We gebruikten een vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge van 8% gebruikt. Een daling in het succespercentage van maximaal 8% na behandeling met curettage en imiquimodcrème werd als acceptabel beschouwd vanwege verwachte gunstige effecten op cosmetiek en patiënt-tevredenheid. In totaal randomiseerden we 145 patiënten, van wie 73 gingen naar de groep naar curettage en imiquimodcrème en 72 naar de groep 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 imiquimodcrème aan chirurgische excisie kan derhalve niet als conclusie gelden. In geselecteerde gevallen kunnen curettage en imiquimod een



Kelly Sinx toont trots haar bul.

waardevolle behandelingsoptie zijn met de mogelijkheid om overmatig gebruik van excisies te voorkomen. Het kan echter chirurgische excisie niet vervangen.

Hoofdstuk 3.3 beschrijven we 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 en bijwerkingen - de patiënten keuzeopties tussen de twee behandelmogelijkheden 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 imiquimodcrème of excisie. Patiënten kozen in 60% van de gevallen voor excisie en in 40% voor curettage en imiquimod. Het bleek dat men cosmetische resultaten en bijwerkingen als de belangrijkste attributen beschouwde.

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 definieerden we als patiënten met minstens 9 BCC excisies binnen een periode van 3 jaar. De review in hoofdstuk 4.1 geeft een overzicht 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, tumorresistentie 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 beschrijven 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 via *molecular inversion probes* (MIP) op het tumormateriaal van zowel resistente als niet-resistente BCC's toonden we aan dat de oorzaak van deze resistentie vermoedelijk ligt in een mutatie in het *gen smoothed*, het gen dat vismodegib normaliter remt. De therapeutische consequenties van resistente tumoren in patiënten met BCNS komen aan bod.

CORRESPONDENTIEADRES

Kelly Sinx

E-mail: kelly.sinx@mumc.nl