



Beeldtechnologie ondersteunt de arts

Niet-invasieve diagnostiek van huidtumoren

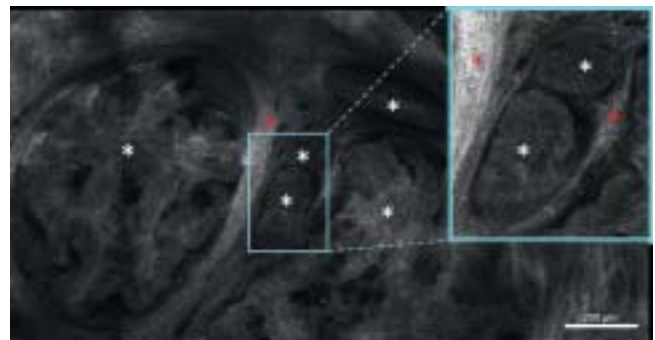
M. Peppelman¹, P.E.J. van Erp², M.J.P. Gerritsen³

Inzet van medische technologie in de gezondheidszorg neemt met de dag toe, zo ook binnen het dermatologisch vakgebied. Nieuwe technologieën kunnen het mogelijk maken zorgprocessen efficiënter in te richten. Met name op het gebied van huidkanker, een omvangrijk en nog steeds groeiend gezondheidsprobleem, kan dit van grote waarde zijn. [1-3]

De gouden standaard voor aanvullende diagnostiek is het pathologisch onderzoek van een huidbiopt. Helaas heeft de huidige gouden standaard ook zijn beperkingen, aangezien er een behoorlijke kans is op een sampling error, [4] en het een procedure betreft die patiëntonvriendelijk is gezien het invasieve karakter en de wachttijd voor de uitslag.

Er zijn veel ontwikkelingen op het gebied van beeldvorming van de huid, die als alternatief voor het huidbiopt zouden kunnen dienen. In vivo reflectie confocale microscopie (RCM) is een van deze technieken die na vele jaren van onderzoek dicht bij implementatie in de dagelijkse klinische praktijk staat. Met RCM is het mogelijk om de epidermis en superficiële dermis te evalueren met een resolutie die vergelijkbaar is met conventionele histologie. Het is gebleken dat deze techniek gebruikt kan worden om melanoma en niet-melanoma huidkanker en de voorloper actinische keratose te diagnosticeren. [5-8] Ter illustratie is in figuur 1 een RCM-beeld weergegeven van een micronodulair basaalcelcarcinoom. Daarnaast is RCM uitermate geschikt voor het bepalen van een bioplocatie [9] en monitoring van therapie van zowel huidkanker als inflammatoire dermatosen. [10-12]

Op het gebied van diagnostiek van melanocytaire laesies is in Italië reeds de kosteneffectiviteit van RCM op dit gebied aangetoond. [13] Tevens was de uitkomst van deze studie dat het systematisch inzetten van RCM het aantal excisies van benigne laesies drastisch reduceert. Momenteel loopt in Nederland een gerandomiseerde, multicenter studie om (kosten)effectiviteit van RCM voor de diagnose van het basaalcelcarcinoom te bepalen. [14] Dit soort studies is noodzakelijk om daadwerkelijke implementatie in de dagelijkse patiëntenzorg te kunnen realiseren. Vervolgens dient de verrichting te worden opgenomen in de vergoedingslijst van Nederlandse zorgverzekeraars. In de VS is dit onlangs gerealiseerd. [15]



Figuur 1. RCM-beeld van een micronodulair basaalcelcarcinoom. Het witte sterretje duidt de nesten van basaloïde cellen in de dermis aan. Deze tumornesten variëren in vorm en grootte, wat karakteriserend is voor een micronodulair basaalcelcarcinoom. Aan de randen van de tumornesten is perifere randpalissadering zichtbaar. De zwartrand rondom de tumornesten representeert wat vanuit de pathologie als retractieartefact wordt aangeduid. Tevens zijn er fibrosebundels waar te nemen (rode sterretje).

Een andere interessante ontwikkeling binnen de confocale microscopie is de beschikbaarheid van ex vivo fluorescentie RCM. Met deze technologie is het mogelijk om vers weefsel (excisiepreparaat/biopt) direct microscopisch te bekijken, zonder dat er cryo- of paraffinecoupes nodig zijn. De resolutie is vergelijkbaar met in vivo RCM. Het weefsel kan additioneel voor de imaging worden gekleurd om contrast en/of cellulaire details te vergroten. [16] In potentie zou deze techniek de pathologische evaluatie van weefsel vele malen efficiënter kunnen maken. Momenteel is het gebruik van ex vivo fluorescentiemicroscopie veelal beschreven voor het preoperatief en intraoperatief detecteren van residuen van geëxcedeerd basaalcelcarcinoom en plaveicelcarcinoom tijdens Mohs micrografische chirurgie. [17-22] Verdere toepassingen en optimalisatie van kleuringsmethoden om deze techniek bruikbaar te maken voor de dagelijkse dermatologische praktijk dienen te worden onderzocht.

¹ Technische geneeskundige/post-doc, afdeling Dermatologie Radboudumc, Nijmegen

² Celbioloog, afdeling Dermatologie Radboudumc, Nijmegen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie Radboudumc, Nijmegen

Naast confocale microscopie zijn ook optische coherentie-tomografie (OCT) en multifoton fluorescentiemicroscopie (MFM) interessante ontwikkelingen binnen de huidbeeldvorming.

Conventionele OCT zorgt voor zowel een verticale als en face in vivo weergave van de huid met een laterale resolutie van slechts 7,5-15 µm. Dit is de reden voor de ontwikkeling van high-definition OCT-apparaten met een laterale resolutie van 1-3 µm. Met deze verbeterde resolutie is het helaas nog niet mogelijk om (sub)cellulaire details te onderscheiden. Daar staat tegenover dat de penetratiediepte van OCT veel hoger is vergeleken met RCM en MFM. OCT is al in veel klinische studies gebruikt, waarbij met name het gebruik voor de diagnostiek van het basaalcelcarcinoom is bestudeerd, [23-25] en een verbeterde diagnostische specificiteit werd aangetoond. [26,27] Het gebruik van OCT voor de subtypering van basaalcelcarcinomen en melanocytair leasies is in mindere mate bestudeerd.

MFM is net als RCM en OCT een optische beeldvormende techniek die gebruikmaakt van een laser. De resolutie van deze techniek is vergelijkbaar met conventionele histologie. Cellen en de extracellulaire matrix bevatten verschillende fluorescente moleculen (NADH, typtofaan, keratine, melanine, elastine etc.). Het detecteren van deze autofluorescente componenten in de huid is wat MFM met name onderscheidt van RCM en OCT. Er is reeds een apparaat ontwikkeld dat gebruikt kan worden in de klinische praktijk (MPTflex, Jenlab GmbH). [28] Dit apparaat is in enkele studies gebruikt voor het in vivo detecteren van het basaalcelcarcinoom, maar ook voor het maken van het onderscheid tussen benigne en maligne melanocytair leasies. [29,30] Verder onderzoek zal de toepasbaarheid van deze techniek binnen de dagelijkse dermatologische praktijk moeten aantonen.

Een overzicht met technische specificaties van enkele commercieel verkrijgbare apparaten voor in vivo beeldvorming van de huid die geschikt zijn voor klinisch gebruik is weergegeven in tabel 1.

Gezien het toenemende aantal dermatologische (huidkanker) patiënten, is het noodzaak de zorgprocessen efficiënt in te richten en waar mogelijk gebruik te maken van innovatieve ontwikkelingen. De huid is van buitenaf toegankelijk, waardoor dit orgaan uitermate geschikt is voor het gebruik van beeldvormende technologie. Deze technologie zal in de toekomst een grote rol kunnen vervullen op het gebied van de realisatie van efficiëntere dermatologische zorg.

LITERATUUR

1. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(3):425-9.
2. Flohil SC, de Vries E, 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.
3. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;133(8):1971-8.
4. Wolberink EAW, Pasch MC, Zeiler M, van Erp PEJ, Gerritsen MJP. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol* 2013;27(8):985-9.
5. Peppelman M, Nguyen KP, Hoogedoorn L, van Erp PE, Gerritsen MJ. Reflectance confocal microscopy: non-invasive distinction between actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(7):1302-9.
6. Peppelman M, Wolberink EA, Blokx WA, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Gerritsen MJ. In vivo diagnosis of basal cell carcinoma subtype by reflectance confocal microscopy. *Dermatology* 2013;227(3):255-62.
7. Carrera C, Marghoob AA. Discriminating nevi from melanomas: Clues and pitfalls. *Dermatol Clin* 2016;34(4):395-409.
8. Longo C, Pellacani G. Melanomas. *Dermatol Clin* 2016;34(4):411-9.
9. Peppelman M, Wolberink EA, Koopman RJ, van Erp PE, Gerritsen MJ. In vivo reflectance confocal microscopy: A useful tool to select the

Tabel 1. Technische specificaties van enkele commercieel verkrijgbare apparaten voor in vivo beeldvorming van de huid.

	RCM (Vivascoop 1500, Mavig*)	RCM (Vivascoop 3000, Mavig*)	OCT (VivoSight, USA**)	MFM (MPTflex™, Jenlab***)
Resolutie				
Horizontaal	< 1,25 µm	< 1,25 µm	5 µm	< 0,5 µm
Verticaal	5 µm	5 µm	7,5 µm	2 µm
Penetratiediepte	+/- 250 µm (reticulair dermis)	+/- 200 µm (afhankelijk van weefseltype)	1-2 mm	+/- 200 µm
Oppervlakte	Enkel beeld: 500 x 500 µm Maximaal: 8 x 8 mm	1 x 1 mm	6 x 6 mm	350 x 350 µm
Beeldoriëntatie	En-face	En-face	Verticaal En-face 3D	En-face
Laser	830 nm Klasse 1M	830 nm Klasse 1M	1305 nm Klasse 1M	710-920 nm Klasse 1M/2A
CE-Keurmerk	Ja	Ja	Ja	Ja

* <http://www.vivascope.de/en/products/devices.html>

** <https://vivosight.com/researcher/vivosight-scanner>

*** <http://www.jenlab.de/MPTflex.114.0.html>

location of a punch biopsy in a large, clinically indistinctive lesion. *Case Rep Dermatol* 2013;5(1):129-32.

10. Wolberink EAW, van Erp PEJ, de Boer-van Huizen RT, van de Kerkhof PCM, Gerritsen MJP. Reflectance confocal microscopy: an effective tool for monitoring ultraviolet B phototherapy in psoriasis. *Brit J Dermatol* 2012;167(2):396-403.
11. Guilera JM, Barreiro Capurro A, Carrera Alvarez C, Puig Sarda S. The role of reflectance confocal microscopy in clinical trials for tumor monitoring. *Dermatol Clin* 2016;34(4):519-26.
12. Longo C, Borsari S, Benati E, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy for monitoring the treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate gel: report of two cases. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016;6(1):81-7.
13. Pellacani G, Witkowski A, Cesinaro AM, et al. Cost-benefit of reflectance confocal microscopy in the diagnostic performance of melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(3):413-9.
14. Peppelman M, Nguyen KP, Alkemade HA, 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.
15. Rajadhyaksha M, Marghoob A, Rossi A, Halpern AC, Nehal KS. Reflectance confocal microscopy of skin in vivo: From bench to bedside. *Lasers Surg Med* 2017;49(1):7-19.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Beeldvormende technieken kunnen het mogelijk maken om zorgprocessen efficiënter in te richten. Binnen de dermatologie kan dit met name op het gebied van huidkanker van grote waarde zijn. Er zijn vele ontwikkelingen op het gebied van beeldvorming van de huid, die als alternatief voor het huidbiopt zouden kunnen dienen. In vivo reflectie confocale microscopie (RCM), een techniek waarmee op cellulair niveau in de huid gekeken kan worden, is een van deze technieken die na veel jaren van onderzoek dicht bij implementatie in de dagelijkse klinische praktijk staat. Het is gebleken dat deze techniek gebruikt kan worden om melanoma en niet-melanoma huidkanker en actinische keratose te diagnosticeren. Daarnaast is RCM uitermate geschikt voor het bepalen van een bioptlocatie en monitoren van therapie van zowel huidkanker als inflammatoire dermatosen. Een andere interessante ontwikkeling binnen de confocale microscopie is de beschikbaarheid van ex vivo fluorescentie RCM. Met deze technologie is het mogelijk om vers weefsel direct microscopisch te bekijken, zonder dat er cryo- of paraffinecoupes nodig zijn. Naast confocale microscopie zijn ook optische coherentie tomografie (OCT) en multifoton fluorescentiemicroscopie (MFM) interessante ontwikkelingen binnen de huidbeeldvorming. Alle beschreven technieken worden met name in onderzoeksverband reeds toegepast binnen de diagnostiek van huidkanker. Omdat de huid van buitenaf toegankelijk is, is dit orgaan uitermate geschikt voor het gebruik van beeldvormende technologie. Gezien de ontwikkelingen op dit gebied zal diagnostische beeldvorming in de toekomst een grote rol kunnen vervullen in de realisatie van efficiëntere dermatologische zorg.

TREFWOORDEN

niet-invasieve diagnostiek – huidkanker – reflectie confocale microscopie – beeldvorming – optische coherentie tomografie – multifoton fluorescentiemicroscopie

SUMMARY

Imaging technology might help to make healthcare more efficient. In Dermatology, it might be of great value in skin cancer management. Currently, skin cancer imaging is developing quickly. These techniques might be an alternative for pathological evaluation of biopsy or excision tissue. In vivo reflectance confocal microscopy (RCM), a technology which allows imaging of the skin with a cellular resolution, is not far from implementation into daily clinical practice. It has been shown that RCM can diagnose melanoma, non-melanoma skin cancer and actinic keratosis. Further RCM can be used for selecting the best biopsy location and monitoring of treatment. Ex vivo fluorescence RCM is another interesting development in the field of confocal microscopy. This technology allows immediate microscopic evaluation of fresh tissue without the need of cryo or paraffin sections. In addition, staining possibilities are available in limited number. Optical coherence tomography and multiphoton fluorescence microscopy are other fascinating skin imaging technologies. Currently, all above mentioned technologies are applied in clinical practice, mainly in a research setting. The assessability of the skin makes this organ very useful for applying imaging technology. Development and application of skin imaging technology is progressing, and might therefore in future play a major role in improving the efficiency in dermatological healthcare.

KEYWORDS

non-invasive diagnostics – skin cancer – reflectance confocal microscopy – imaging – optical coherence tomography – multiphoton fluorescence microscopy

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling.
Geen.

CORRESPONDENTIEADRES

Malou Peppelman

E-mail: malou.peppelman@radboudumc.nl