

Optische Kohärenztomografie

Eine Methode zur Diagnostik und Therapiekontrolle bei nicht-melanozytären Hauttumoren unter photodynamischer Therapie

Martina Ulrich, Dermatologische Privatpraxis/CMB Collegium Medicum Berlin GmbH, Berlin

Zusammenfassung

Die optische Kohärenztomografie (OCT) ist ein nicht-invasives Diagnostikverfahren, welches durch hochauflösende Bilder die Evaluation von Hautveränderungen auf Gewebeebene erlaubt. In der Praxis wird die OCT vorwiegend zur Diagnostik nicht-melanozytärer Hauttumoren eingesetzt. Daneben eignet sich dieses Verfahren auch sehr gut zur Verlaufskontrolle nicht-invasiver Therapieverfahren wie der photodynamischen Therapie (PDT). Vor der Therapie erlaubt die OCT die Primärdiagnostik und Bestimmung Eindringtiefe. Nach der Therapie dient das Verfahren zur Kontrolle der Abheilung und zur Früherkennung von Rezidiven.

Schlüsselwörter: optische Kohärenztomografie, photodynamische Therapie, nicht-melanozytäre Hauttumoren

Abstract

Optical coherence tomography (OCT) is a non-invasive diagnostic procedure which allows the evaluation of alterations in the skin on tissue level by high resolution images. In practice, OCT is mainly used to diagnose non-melanoma skin cancer. Furthermore, the procedure is suitable for follow-ups of non-invasive treatments like photodynamic therapy. Before treatment, OCT allows to obtain the correct diagnosis and the measurement of the tumor thickness. After the treatment, the procedure is applied to control the healing process and for the early detection of relapses.

Key words: optical coherence tomography, photodynamic therapy, non-melanoma skin cancer

Nicht-melanozytäre Hauttumoren (NMSC) sind die häufigsten Tumoren des Menschen. Ihre Inzidenz nimmt weiterhin zu. Zu den häufigen NMSC zählen Basalzell- und Plat-

tenepithelkarzinome (Synonym: Stachelzellkarzinome, Spinaliome) sowie deren In-situ-Formen (aktinische Keratosen, Morbus Bowen). Daneben werden auch seltene Enti-

täten wie das Merkelzellkarzinom oder maligne Adnextumore unter dem Terminus NMSC zusammengefasst. Dabei sind das Vorhandensein multipler Tumoren, die Lokalisation der Tumoren in kosmetisch sensiblen Bereichen und die Tatsache, dass zunehmend jüngere Patienten betroffen sind, therapeutische Herausforderungen.

Während invasiv wachsende Plattenepithelkarzinome in der Regel mittels operativer Exzision behandelt werden, sind nicht-invasive Therapieverfahren die Behandlungsmethode der Wahl für In-situ-Plattenepithelkarzinome und hier insbesondere für aktinische Keratosen. Zu den zugelassenen topischen Therapien zählen chemotherapeutische Substanzen, Immunmodulatoren und Wirkstoffe, welche eine Apoptose induzieren.

Für Basalzellkarzinome stehen ebenfalls nicht-invasive Therapieverfahren zur Verfügung, welche jedoch lediglich zur Behandlung nicht-aggressiver Basalzellkarzinome vom superfiziellen oder nodulären Typ an bestimmten Lokalisationen angewendet werden sollten.

Die Probebiopsie mit anschließender histologischer Untersuchung ist der Goldstandard in der dermatologischen Diagnostik. Diese invasive Prozedur ist jedoch mit Narbenbildung verbunden und multiple Biopsien zur Verlaufskontrolle sind im Praxisalltag wenig praktikabel. Hieraus ergibt sich für den onkologisch tätigen Dermatologen das Problem der Diagnostik und der Verlaufskontrolle bei nicht-invasiven Therapieverfahren. Neue diagnostische Methoden wie die optische Kohärenztomografie (OCT) bieten hier neue Möglichkeiten, die Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle in der Dermatoonkologie zu verbessern und zu erleichtern.

Optische Kohärenztomografie

Die OCT ist ein laserbasiertes, optisches Diagnostikverfahren, welches die Untersuchung der Mikrostrukturen der Haut bis zu einer Tiefe von etwa einem Millimeter in vivo erlaubt. Das derzeit vorwiegend eingesetzte Gerät hat als sogenanntes Multi-Beam-OCT auch einen dynamischen Modus, der die Darstellung von Blutgefäßen ermöglicht. Es hat eine laterale Auflösung von weniger als 7,5 Mikrometern, eine Eindringtiefe von einem Millimeter und kann 120 Schnittbilder von einem sechs mal sechs Millimeter großen Bereich in wenigen Sekunden aufnehmen und speichern. Eine Kamera im Handstück des Gerätes dient der Navigation während der Untersuchung. Somit können auch kleine Läsionen an schwierigen Lokalisationen untersucht werden. Bei den Bildern, die generiert werden, handelt es sich sowohl um vertikale als auch um horizontale Aufnahmen, sodass ein sehr guter Überblick über die Läsion gewonnen werden kann. Im dynamischen Modus werden die Bewegungen in den Blutgefäßen detektiert und die Gefäße in roter Farbe dargestellt^{1,2} (Abb. 1, 2).

Diagnostik nicht-melanozytärer Hauttumoren mittels OCT

In der täglichen Praxis ist die Diagnostik aktinischer Keratosen und typischer Basalzellkarzinome meist kein Problem. Jedoch kann es insbesondere bei kleinen Tumoren und diskretem Befund schwierig sein, die richtige Diagnose zu stellen. Gerade die kleinen und superfiziellen Befunde sind aber einer nicht-invasiven Therapie besonders zugänglich. Insofern bleibt eine Frühdiagnostik wünschenswert. Mittels OCT können auch unspezifische Läsionen schnell klassifiziert werden. Zudem kann im gleichen

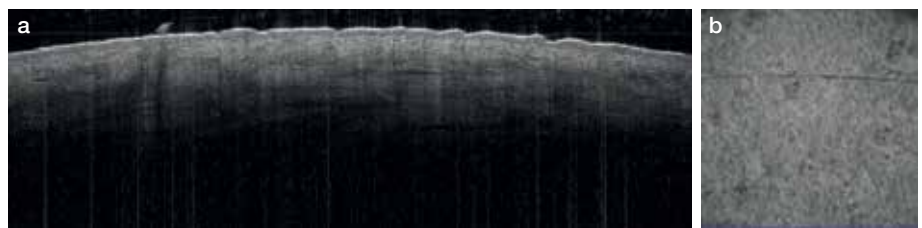


Abb. 1: OCT-Aufnahmen gesunder Haut in vertikaler (1a) und horizontaler (1b) Darstellung.

Untersuchungsschritt die Eindringtiefe bestimmt werden.

Aktinische Keratosen zeigen in der OCT eine erhaltene Schichtung mit gut erhaltener Junktionszone. Zudem zeigt sich die Epidermis verbreitert mit aufliegender Verhornungsstörung. Im dynamischen Modus zeigt sich auf den horizontalen Bildern ein netzförmiges Gefäßmuster.

Beim **Morbus Bowen** zeigt sich ein ähnliches Bild, jedoch ist die Verbreiterung (Akanthose) der Epidermis ausgeprägter und im dynamischen Muster zeigt sich ein prominentes punktförmiges Muster.

Bei **invasiven Plattenepithelkarzinomen** kann die Junktionszone nicht mehr klar abgegrenzt werden, die reguläre Schichtung der Epidermis ist aufgehoben. In der Dermis können sich je nach Differenzierungsgrad sowohl hypo- als auch hyperrefraktiler Tumornester zeigen. Die oft ausgeprägte

Hyperkeratose kann jedoch zu einer deutlichen Einschränkung der Bildqualität und zu Interpretationsschwierigkeiten führen. Im dynamischen Modus zeigt sich ein unregelmäßiges Muster mit großkalibrigen Gefäßen³ (Abb. 3).

Basalzellkarzinome zeigen je nach Typ ein unterschiedliches Muster in der OCT. Bei **superfiziellen Basalzellkarzinomen** findet sich eine fokale Verbreiterung der Epidermis mit Vorwölbung in die Dermis und in den subepidermalen Spalt. Bei **nodulären Basalzellkarzinomen** ist dagegen die Epidermis ausgedünnt und in der Dermis finden sich hyporeflektile Nester mit peripherem Randsaum sowie gelegentlich Zysten. Im dynamischen Modus finden sich baumartig verzweigte Gefäße. **Infiltrative und sklerodermiforme Basalzellkarzinome** zeigen in der Dermis hyporeflektile Stränge und fischzugartige Formationen (Abb. 4).

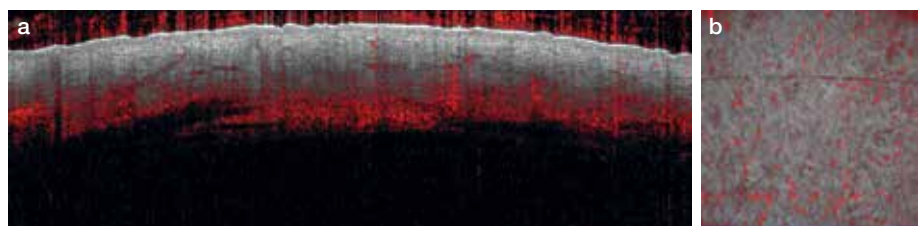


Abb. 2: Zu Abb. 1 korrespondierende OCT-Aufnahmen gesunder Haut im dynamischen Modus in vertikaler (2a) und horizontaler (2b) Darstellung.

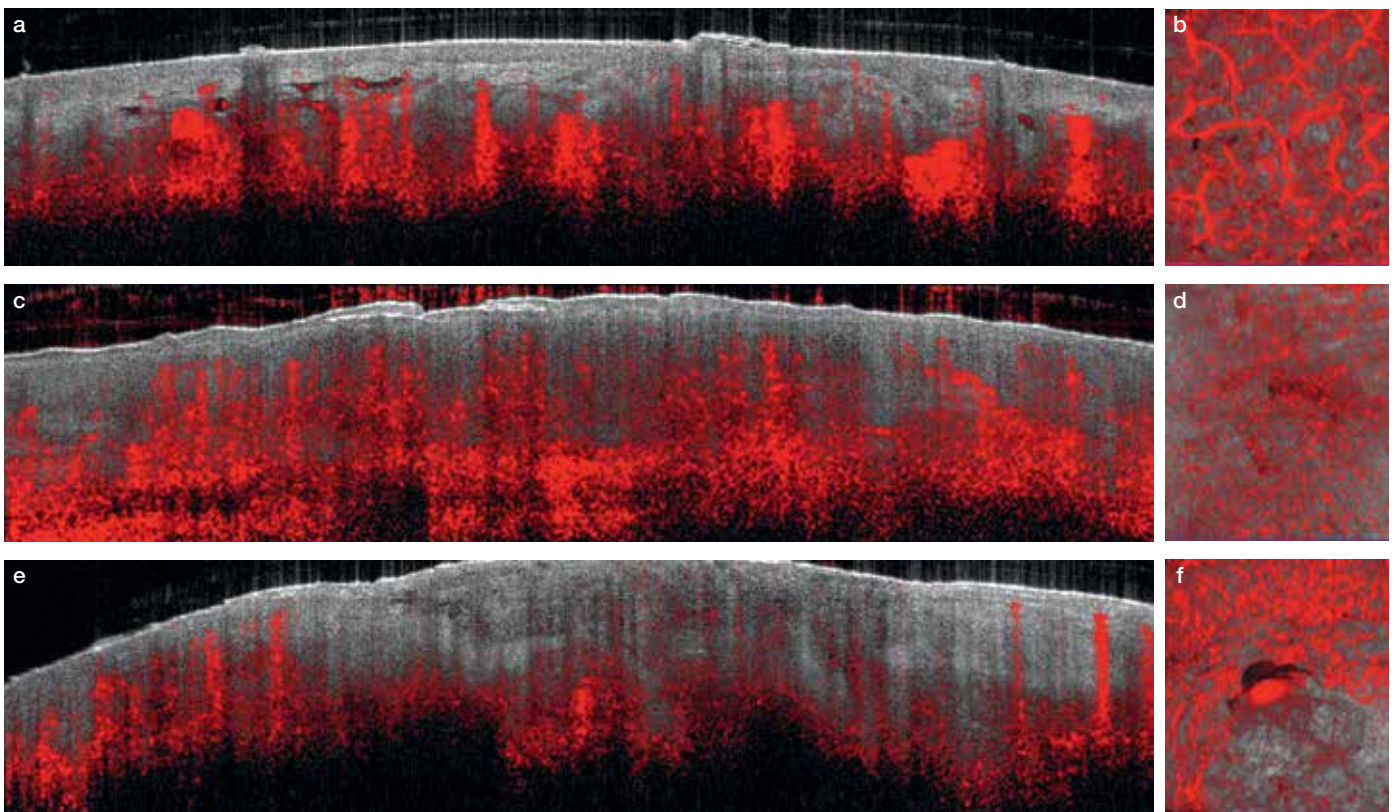


Abb. 3: OCT-Aufnahmen der verschiedenen Schweregrade des Plattenepithelkarzinoms in vertikaler (links) und horizontaler (rechts) Darstellung. 3a, b: aktinische Keratose, 3c, d: M. Bowen, 3e, f: invasives Plattenepithelkarzinom.

In einer Multicenterstudie wurde die Treffsicherheit verschiedener Verfahren bei der Diagnostik des Basalzellkarzinoms untersucht. In die Studie wurden lediglich klinisch unklare erythematöse Papeln und Plaques (sog. „pink patches“) mit der klinischen Differenzialdiagnose eines Basalzellkarzinoms eingeschlossen. Als zweiter Schritt erfolgte die Dermatoskopie und als dritter Schritt die OCT. Nach jedem Untersuchungsgang wurde die jeweilige Diagnose dokumentiert. Es zeigte sich, dass mittels OCT sowohl die diagnostische Spezifität als auch die Treffsi-

cherheit signifikant verbessert werden konnten. Während die klinische Untersuchung eine Spezifität von 28,6 Prozent hatte, konnte diese mittels Dermatoskopie auf 54,6 Prozent und durch OCT auf 75,3 Prozent verbessert werden. Die diagnostische Treffsicherheit mittels OCT betrug in dieser Studie 87,4 Prozent, die der Dermatoskopie 76,2 Prozent und die der klinischen Untersuchung 65,8 Prozent⁴.

Erst seit kurzem steht die dynamische OCT zur Anwendung in der klinischen Praxis zur Verfügung, damit können Blutgefäß-

muster in vivo dargestellt werden. Erste Studien konnten deutliche Unterschiede zwischen benignen und malignen Läsionen (Nävus versus Melanom) sowie den verschiedenen Progressionsformen maligner Hauttumoren zeigen^{3,5}. Hier seien insbesondere die Unterschiede zwischen aktinischen Keratosen, Morbus Bowen und invasiven Plattenepithelkarzinomen genannt, die auch von praktischer Relevanz sind.

Die OCT hat einige Limitationen. So können eine aufliegende Krustenbildung, eine deutliche Schuppung oder eine Hyperkera-

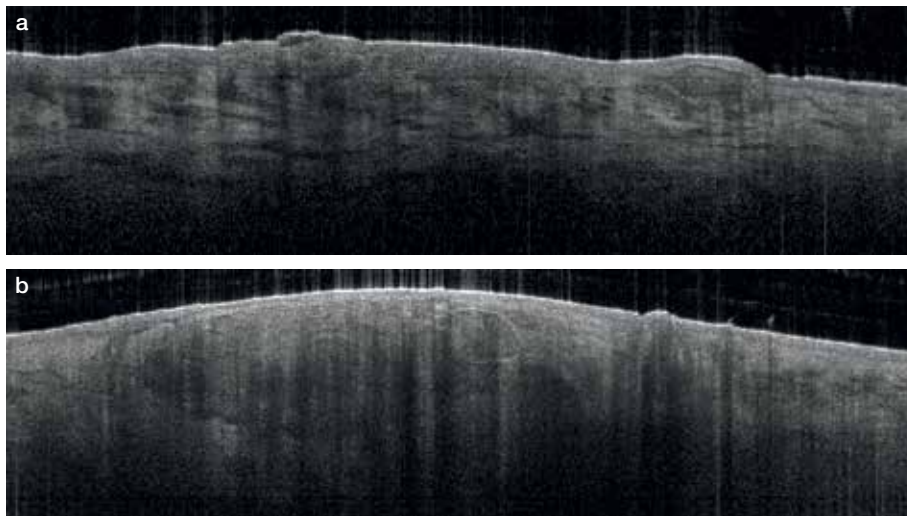


Abb. 4: Darstellung eines superfiziellen (4a) und eines nodulären Basalzellkarzinoms (4b) in der OCT.

tose zu einer deutlichen Einschränkung der Bildqualität und zu Problemen bei der korrekten Bildinterpretation führen. Entzündliche Veränderungen führen zur Abnahme des Kontrastes, sodass etwa Basaliomnester nicht in charakteristischer Weise dargestellt werden – womit ein klares Diagnostikkriterium fehlt. Bei Unsicherheiten kann gegebenenfalls eine kurzfristige Kontrolle (z. B. nach Keratolyse oder topischer Steroidtherapie) oder eine Probebiopsie zur weiteren Abklärung erfolgen.

PDT: therapeutisches Monitoring nicht-melanozytärer Hauttumoren mittels OCT

Die PDT ist eine hocheffiziente Therapie zur Behandlung nicht-melanozytärer Hauttumoren. Dazu stehen in Deutschland die 5-Methyl-Aminolävulinsäure (MAL)-Creme, die 5-Aminolävulinsäure-Nanoeulsion (BF-200-ALA) und das 5-Amino-4-Oxopentansäure-haltige Pflaster zur Verfügung. Die MAL-Creme ist zur Therapie

von aktinischen Keratosen, von Morbus Bowen und von Basalzellkarzinomen zugelassen. Das BF-200-ALA hat vor kurzem

neben der Zulassung für die aktinischen Keratosen auch die für Basalzellkarzinome erhalten. Das ALA-Pflaster ist derzeit zur Therapie milder aktinischer Keratosen zugelassen. Aktuell ist die PDT mit MAL zur Tageslichtbehandlung aktinischer Keratosen zugelassen. Die Zulassung für BF-200-ALA wurde diesbezüglich beantragt.

Im Praxisalltag ist die klinische Diagnostik aktinischer Keratosen in der Regel keine Herausforderung. Bei typischem Bild mit rauen, erythematösen Plaques in sonnenexponierten Arealen ist eine Probebiopsie nicht notwendig und nach aktuellen Leitlinien auch nicht empfohlen. Die OCT kann bei aktinischen Keratosen vor PDT eingesetzt werden, um die Diagnose zu sichern und den Schweregrad zu beurteilen. Letzteres kann zur Optimierung der Therapie beitragen, da bei stark ausgeprägter Akanthose der Epidermis eine einmalige PDT häufig nicht ausrei-

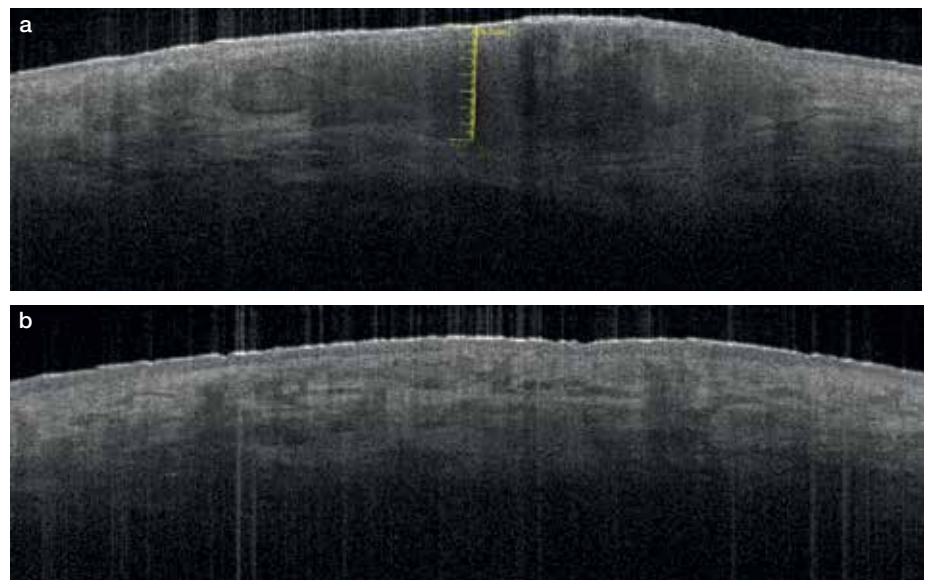


Abb. 5: 5a zeigt ein Basalzellkarzinom mit Bestimmung der Tumordicke vor Therapie. 5b zeigt die Abheilung dieser Läsion nach zweimaliger PDT.

chend ist. Daher kann – wie für den M. Bowen – eine zweite Sitzung im Abstand von einer Woche sinnvoll sein.

Bei flachen erythematösen Einzelläsionen kann die richtige Diagnosestellung mittels der rein klinischen Untersuchung deutlich schwieriger sein, die OCT ist für die Differenzialdiagnose in diesen Fällen äußerst hilfreich. Es ist sowohl die Differenzierung zwischen aktinischen Keratosen und Basalzellkarzinomen möglich als auch die Abgrenzung benigner Läsionen (z. B. Ekzemherde oder flache seborrhoische Keratosen).

Bei Basalzellkarzinomen können mittels OCT die primäre Diagnose, der Subtyp und die Tumordicke bestimmt werden. Letzteres ist insbesondere im Hinblick auf das Einschätzen der Therapieeffizienz beziehungsweise auf die Indikationsstellung zur PDT relevant.

Mittels OCT ist in der Regel das Bestimmen der Tumordicke bis zu einem Millimeter gut möglich. Vorsicht ist jedoch geboten, wenn die Basaliomnester bis an den unteren Rand reichen oder infiltrative/sklerodermiforme Anteile vorliegen. Hier sollte dann gegebenenfalls eine gezielte Probebiopsie oder gleich die Exzision geplant werden.

Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich aus der Tatsache, dass Basalzellkarzinome histologisch häufig Mischtypen sind. Dadurch können kleine Probebiopsien zu einer Fehleinschätzung des Tumortyps führen, wenn sie zum Beispiel nur den oberflächlichen Anteil umfassen und eventuell vorhandene noduläre oder sklerodermiforme Anteile nicht erfasst werden können. Da mit der OCT bis zu 120 Bilder in einen Areal von sechs mal sechs Millimetern aufgenommen werden können, gelingt es in der Regel, einen sehr guten Überblick über den Tumor

und über eventuell vorhandene gemischte Anteile zu bekommen.

Neue Daten einer Vergleichsstudie, welche die PDT mit MAL und mit BF-200-ALA bei nicht-aggressiven Basalzellkarzinomen untersuchte, zeigte für beide Substanzen vergleichbare Gesamtabheilungsraten von 91,8 Prozent (MAL) versus 93,4 Prozent (BF-200-ALA). Dadurch kam es Anfang des Jahres zur Zulassung von BF-200-ALA durch die European Medicines Agency (EMA)⁶. Hinsichtlich der geringen Effizienz bei dickeren und bei nodulären Basalzellkarzinomen ist eine differenzierte Patientenaufklärung notwendig. Zudem sind regelmäßige Verlaufskontrollen empfohlen, um ein fehlendes Ansprechen und mögliche Rezidive früh erkennen und behandeln zu können. In diesem Zusammenhang bringt die OCT einen Zusatznutzen, denn insbesondere bei dem nach PDT oft relativ lang anhaltenden Erythem sind die Läsionen durch klinische Untersuchung und Dermatoskopie oft nicht genügend beurteilbar. Mittels OCT können aber subklinische Basaliomstrukturen nachgewiesen werden.

Fazit

Die OCT ist ein geeignetes Verfahren zur Diagnostik und zur Verlaufskontrolle nicht-melanozytärer Hauttumoren. Die Kombination von PDT und OCT ist in mehrerer Hinsicht sinnvoll. Die OCT eignet sich für die primäre, nicht-invasive Diagnostik, was dem Patienten eine Biopsie und die damit verbundene Narbenbildung ersparen kann. Insbesondere bei Basalzellkarzinomen können mittels OCT die Tumordicke und der Subtyp bestimmt werden. Nach der Therapie können mithilfe der OCT residuelle Tumore oder auch Rezidive früh erkannt werden.

Literatur

1. Ulrich M, Themstrup L, de Carvalho N et al. Dynamic Optical Coherence Tomography in Dermatology. *Dermatology* 2016;232(3):298-311.
2. Themstrup L, Welzel J, Ciardo S et al. Validation of Dynamic optical coherence tomography for non-invasive, in vivo microcirculation imaging of the skin. *Microvasc Res* 2016 Sep;107:97-105.
3. Themstrup L, Pellacani G, Welzel J et al. In vivo microvascular imaging of cutaneous actinic keratosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma using Dynamic optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017 May 14.
4. Ulrich M, von Braunmuehl T, Kurzen H et al. The sensitivity and specificity of optical coherence tomography for the assisted diagnosis of nonpigmented basal cell carcinoma: an observational study. *Br J Dermatol*. 2015 Aug;173(2):428-35.
5. De Carvalho N, Ciardo S, Cesinaro AM et al. In vivo micro-angiography by means of speckle-variance optical coherence tomography (SV-OCT) is able to detect microscopic vascular changes in naevus to melanoma transition. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Oct;30(10):e67-e68.
6. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002204/WC500120047.pdf

Interessenkonflikte

Vortragstätigkeit: Almirall, Biofrontera, Galderma, Leo Pharma, Mavig GmbH, Michelson Diagnostics.

Klinische Studien: Almirall, Biofrontera, Leo Pharma und Novartis.

Korrespondenzadresse

Dr. Martina Ulrich
Dermatologische Privatpraxis/
CMB Collegium Medicum Berlin GmbH
Luisenstraße 54/55
10117 Berlin
E-Mail: ulrich@dermatologie-am-regierungsviertel.de