

Diagnostik und Therapiekontrolle von Basalzellkarzinomen in einem Schritt: „BCC-One-Stop-Shop“

In-vivo- und Ex-vivo-Randkontrolle von Basalzellkarzinomen

Sandra Schuh

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Augsburg, Deutschland

Einführung

Basalzellkarzinome (BCC) werden in der Regel durch eine Operation entfernt, die im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen die höchste Heilungsrate aufweist [1, 2]. Die klinische Beurteilung der BCC-Ausdehnung ist oft unsicher und kann im Rahmen einer mikrographisch kontrollierten Chirurgie nach Mohs (MMS) zu einer unvollständigen Exzision führen, die mit weiteren Operationen für den Patienten verbunden ist sowie den Zeitaufwand und die Kosten für das Gesundheitssystem erhöht [2]. Bisher gibt es keine praktische etablierte Methode zur prä- und intraoperativen BCC-Randbestimmung und Kontrolle der Schnittländer.

Das ist neu!

Zielsetzung

Mit der BCC-„One-Stop-Shop“-Methode sollen die Geweberänder mittels nichtinvasiver hochauflösender Bildgebung – unterstützt durch künstliche Intelligenz – vor und nach der Exzision auf Tumorfreiheit untersucht werden, um inkomplette Exzisionen zu vermeiden.

Die Technik: Line-field konfokale optische Kohärenztomographie

Die CE-zertifizierte nichtinvasive Line-field konfokale optische Kohärenztomographie (LC-OCT) (deepLive™, DAMAE Medical, Pa-

ris, Frankreich) bietet eine axiale Auflösung von 1,1 µm und eine laterale von 1,3 µm. Das dreidimensionale Sichtfeld beträgt 1,2 x 0,5 mm² in horizontaler Richtung mit 0,5 mm Tiefe. Der Laser hat eine Wellenlänge von 800 nm mit einem kontinuierlichen Spektrum und einer Zeilenkamera als Photodetektor. Der Laser ist nach EN 60825-1 mit 1M klassifiziert. Die Bilder werden in Graustufen dargestellt. Der Prototyp der integrierten erklärbaren künstlichen Intelligenz (KI) markiert Tumorknoten des BCC während der Messung in Echtzeit am Bildschirm in Form von Heatmaps. Rote Farbe entspricht einer Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von BCC im angezeigten Bereich von 50% oder mehr, bei gelber Farbe liegt sie zwischen 30 und 50% und grüne Farbe signalisiert eine Wahrscheinlichkeit von unter 30%. Es gibt 3 Bildgebungsmodalitäten: vertikale (en coupe) Bilder vergleichbar mit konventioneller optischer Kohärenztomographie (OCT) und Histologie, horizontale (en face) Bilder vergleichbar mit konfokaler Lasermikroskopie (KLM) und dreidimensionale (3-D) Aufnahmen. Kurze Videos können in vertikaler oder horizontaler Ansicht mit bis zu 26, 16 oder 8 Bildern/s aufgenommen werden. Außerdem entsteht gleichzeitig ein dermatoskopisches Bild (Auflösung 5 µm, jedes Sichtfeld 2,5 mm), das die Navigation durch die Läsion und die Wahl der richtigen Position innerhalb der Läsion oder am geplanten chirurgischen Exzisionsrand ermöglicht. Mit der Mosaikfunktion können die dermatoskopischen Aufnahmen

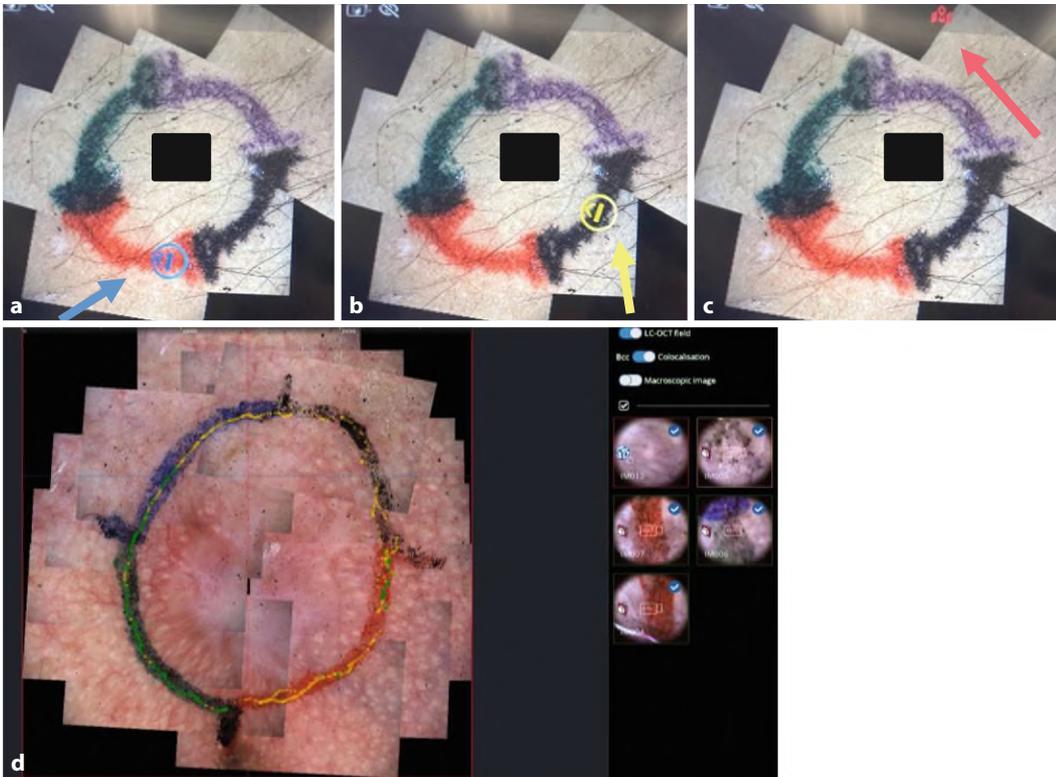


Abb. 1 ◀ Kolokalisation des LC-OCT (Line-field konfokale optische Kohärenztomographie)-Bildes mit der Dermatoskopieübersicht. **a** Das LC-OCT-Bild wird in der Dermatoskopieübersicht kolokalisiert, was durch einen *blauen Cursor* angezeigt wird. **b** Bei *gelbem Cursor* ist die Überlagerung nicht sicher zuverlässig. **c** Bei *rotem Cursor* gelingt keine Zuordnung der Lokalisation der LC-OCT im Dermatoskopiebild. **d** Übersichtdermatoskopie eines Basalzellkarzinoms (BCC), die die Zuverlässigkeit der Kolokalisation nach der Randmarkierung anzeigt

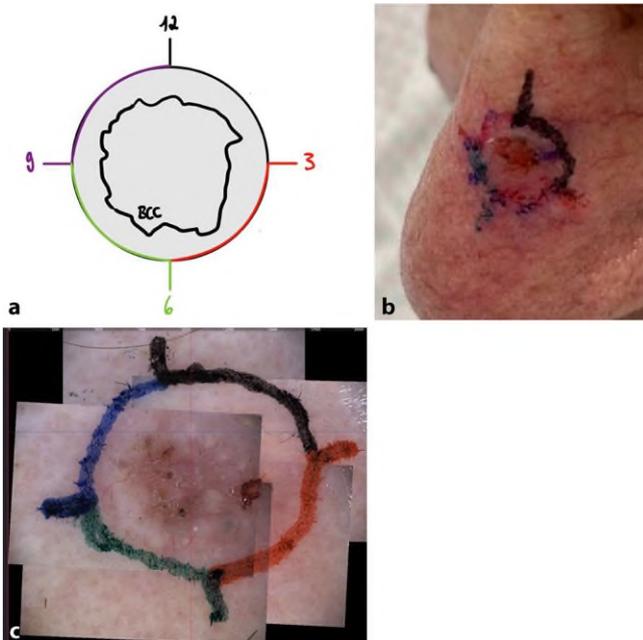


Abb. 2 ◀ Klinische und dermatoskopische In-vivo-Randmarkierung des Basalzellkarzinoms (BCC). **a** Skizze eines BCC, das durch verschiedene Farben in 4 Quadranten unterteilt ist (12 bis 3 Uhr, 3 bis 6 Uhr, 6 bis 9 Uhr, 9 bis 12 Uhr). **b, c** Klinisch (**b**) und dermatoskopisch (**c**) markierte Ränder eines BCC

der einzelnen Quadranten zusammengefügt werden, um einen umfassenden Überblick über die Läsion zu erhalten [3, 4]. Die neue Kolokalisationsfunktion ermöglicht zudem die exakte Korrelation und Überlagerung von dermatoskopischem und LC-OCT-Bild, wobei die BCC-verdächtigen Abschnitte markiert werden (▣ Abb. 1). Für

den Ex-vivo-Modus kann dasselbe LC-OCT-Gerät verwendet werden. Der Prototyp der Ex-vivo-LC-OCT verfügt über verschiedene Mosaikmodalitäten in 2-D und 3-D mit einer Fläche von $2 \times 2 \text{ mm}^2$ bis zu $20 \times 20 \text{ mm}^2$. Es ist auch im Ex-vivo-Modus möglich, sowohl ein Video als auch ein klassi-

sches horizontales, vertikales und 3-D-Bild aufzunehmen.

Neues Prinzip der BCC-„One-Stop-Shop“-Methode

Exemplarische BCC-Fälle demonstrieren den Standardarbeitsablauf der In-vivo-Randdefinition und Ex-vivo-Kontrolle der Schnittländer mittels LC-OCT. Sie veranschaulichen ein Schritt-für-Schritt-Protokoll mit Tipps und Tricks für die Umsetzung im klinischen Alltag.

In-vivo-Randmarkierung mit Line-field konfokaler optischer Kohärenztomographie

1. Die BCC-Ränder werden klinisch und dermatoskopisch bestimmt.
2. Dann werden die klinisch sichtbaren BCC-Ränder mit einem Sicherheitsabstand von 2–3 mm mit 4 verschiedenen Stiften (z. B. Staedtler Lumocolor® permanent, Firma Staedtler, Nürnberg, Deutschland) für die Quadranten (12 bis 3 Uhr, 3 bis 6 Uhr, 6 bis 9 Uhr, 9 bis 12 Uhr) gezeichnet (▣ Abb. 2).
3. Die Markierungen müssen für 10 bis 15 min lang trocknen, damit die Farbe gut hält.

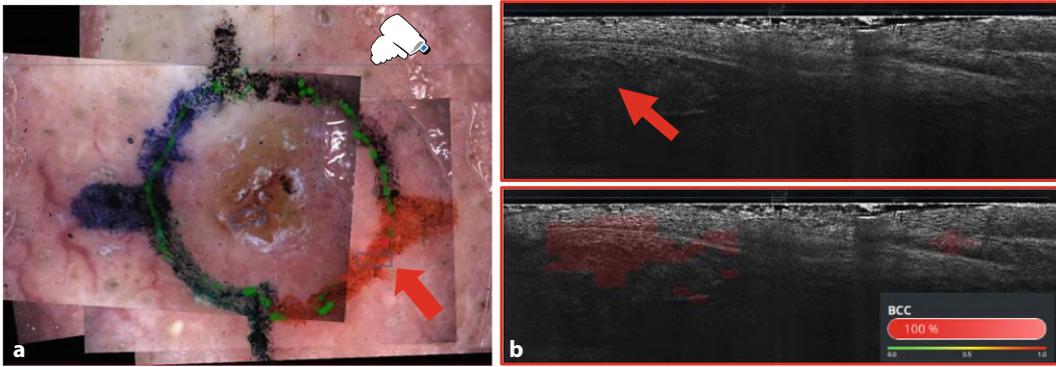


Abb. 3 ▲ In-vivo-LC-OCT (Line-field konfokale optische Kohärenztomographie)-Randmarkierung unterstützt von künstlicher Intelligenz (KI). a BCC (Basalzellkarzinom)-Residuen zwischen 4 und 5 Uhr, von der KI in der Übersicht erkannt (rote Farbe BCC, grün BCC-frei), sowie sichtbare BCC-Residuen (roter Pfeil) im LC-OCT-Bild, in dem der Tumorknoten durch eine rote Heatmap hervorgehoben wird (b). Die blauen Quadrate (dicker roter Pfeil) in (a) zeigen Bereiche an, in denen ein 3-D-Scan durchgeführt wurde (im Zentrum und in dem Bereich, in dem BCC-Residuen vermutet wurden)

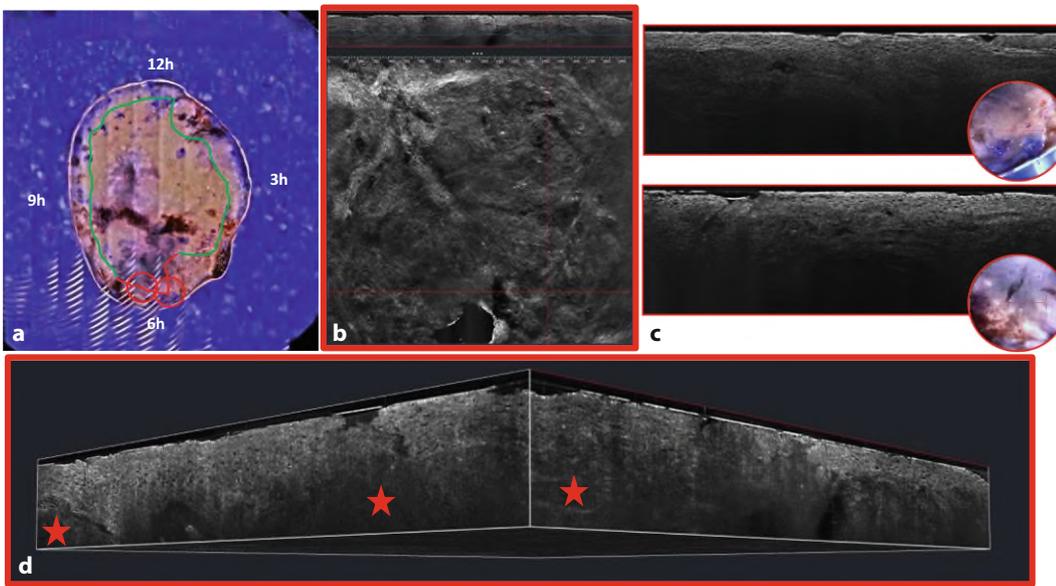


Abb. 4 ◀ Ex-vivo-LC-OCT (Line-field konfokale optische Kohärenztomographie)-Randmarkierung eines Basalzellkarzinoms (BCC). a Positive Ränder zwischen 5 und 7 Uhr, in der Übersicht auch mit künstlicher Intelligenz (KI) in roter Farbe gekennzeichnet, sowie sichtbare BCC-Tumorknoten in den horizontalen (b), vertikalen (c) und 3-D- (d) LC-OCT-Bildern (rotes Sternchen)

4. Die Farbmarkierung wird vorsichtig abgetupft, damit sie nicht verschmiert.
5. Nach dem Auftragen des Paraffinöls werden dermatoskopische Mosaikbilder unter Überlappung der Bilder zur Übersicht aufgenommen (▣ Abb. 3).
6. Das LC-OCT-Handstück wird entlang der 4 Quadranten mit Videofunktion langsam bewegt (▣ Abb. 3). Die beste Kolokalisation des LC-OCT-Bildes mit der Dermatoskopieübersicht wird gewährleistet, wenn der Cursor blau erscheint und somit die dermatoskopische und die LC-OCT-Ausrichtung übereinstimmen. Blasen können durch mehr Paraffinöl reduziert werden. Die KI erkennt und markiert Tumorresiduen.

7. Die Desinfektion muss sorgfältig durchgeführt werden, um die Markierungen nicht zu verwischen. Alternativ kann ein Einschnitt mit der Pricklanzette entlang der markierten Ränder vorgenommen werden.
8. Zusätzlich wird ein LC-OCT-Bild vom Zentrum der Läsion erstellt, um (wenn möglich) die BCC-Infiltrationstiefe zu bestimmen und den Subtyp zu ermitteln.

Mit diesem letzten Schritt ist die In-vivo-Randmarkierung abgeschlossen, und es folgt die chirurgische Exzision entlang der Ränder.

Im Operationssaal

1. Der/die OperateurIn schneidet dann den Tumor einschließlich des Sicherheitsrands in der entsprechenden Ausrichtung 12 bis 3 Uhr, 3 bis 6 Uhr, 6 bis 9 Uhr und 9 bis 12 Uhr heraus.
2. Dann wird die Probe in NaCl (Natriumchlorid)-Lösung überführt, sie darf nicht in Formalin gelagert werden! Dies ist wichtig, um eine gute Bildqualität zu erhalten.

Ex-vivo-Randmarkierung mit Line-field konfokaler optischer Kohärenztomographie

1. Das LC-OCT-Handstück wird auf der Prototypplattform montiert.

2. Die In-vivo-Sondenspitze wird mit der für ex vivo getauscht.
3. Das Präparat wird mit einer Druckplatte, Magneten und Schaumstoff fixiert. Zur Bildgebung wird ein Tropfen Paraffinöl auf das Glasfenster aufgetragen. Das Exzidat wird mit der Epidermis und der 12-Uhr-Markierung (vom Untersucher weg) auf den Objektträger gelegt. Die Probe muss zuvor von Blut und Flüssigkeiten gereinigt werden, um eine gute Bildqualität zu gewährleisten.
4. Anschließend wird Silikonöl in die Ex-vivo-Sondenspitze eingefüllt, um eine optische Ankopplung zu gewährleisten.
5. Start der Untersuchung in der zentralen Position. Aufnahme der dermatoskopischen Übersicht des Ex-vivo-Gewebes. Im Videomodus den Rändern mit dem Joystick im Uhrzeigersinn folgen. Die von KI generierten BCC-Residuen werden automatisch angezeigt (Abb. 4). Bei Auffälligkeiten in der Randmarkierung sollte ein 3-D-Bild der verdächtigen oder interessanten Bereiche aufgenommen werden. Wenn die Probe klein genug ist (weniger als 5 × 5 mm²), wird ein 3-D-Mosaik über die gesamte Probe empfohlen.
6. Im „Überprüfungsmodus“ können die Bilder dann begutachtet werden.

Nachteile der In-vivo- und Ex-vivo-Randmarkierung

Andere Einschränkungen früherer Randmarkierungsstudien gelten teilweise auch hier, da z.B. eine unvollständige oder ungleichmäßige Abflachung der Hautprobenexzisionen in der Ex-vivo-Randmarkierung eine der Ursachen für eine Fehldiagnose bei oberflächlichem BCC sein könnte [5]. Die Haupteinschränkungen aller nichtinvasiven bildgebenden Verfahren sind die Erkennung von tiefen lateralen Rändern und Hochrisikosubtypen [6]. Für tiefe laterale Ränder und Hochrisikosubtypen scheinen daher Hochfrequenzultraschall, Ultrahochfrequenzultraschall und konventionelle OCT die vielversprechendsten Techniken zu sein und nicht (LC-)OCT und konfokale Lasermikroskopie (KLM), aber die Daten zu diesem Thema sind aufgrund der unzureichenden Lite-

ratur begrenzt [7–11]. Es gibt außerdem einige schwer zugängliche anatomische Bereiche wie den inneren Augenwinkel, die Ohrmuscheln oder die Nasolabialfalten, bei denen eine glatte Ebene der Haut nicht erzielt werden kann, sodass BCC-Reste übersehen werden könnten. Die KI hat zudem noch einige Probleme mit behaarten Bereichen, z.B. der Kopfhaut, aber das wird sich in Zukunft sicher weiter verbessern. Wenn die Randmarkierung nicht präzise erfolgt, z.B. wenn die Quadranten nicht kontinuierlich oder überlappend gescannt werden, könnten auch BCC-Nester übersehen werden.

Vorteile der In-vivo- und Ex-vivo-Randmarkierung

Der Vorteil einer Kombination aus einer In-vivo- und einer Ex-vivo-LC-OCT besteht darin, dass sie eine schnelle Bildgebung und kurze Messzeit ermöglicht und nur – anders als bei der konfokalen Lasermikroskopie – ein einziges Gerät für die Beurteilung von In-situ- und exzidiertem Gewebe sowie von lateralen und basalen Rändern benötigt wird. Durch die Korrelation der LC-OCT mit der Dermatoskopie wird eine Kolokalisation in Kombination mit der KI ermöglicht. Mit der KI wird das Augenmerk des Arztes/der Ärztin sofort auf den verdächtigen Bereich gelenkt, was bei der Auswertung vor und nach der Operation Zeit spart und Zweifel an der Diagnose ausräumt. Mithilfe der KI können so selbst Anfänger bei der Interpretation der Bilder unterstützt werden. Somit können Tumorstellen in den Rändern in vivo und ex vivo sichtbar gemacht werden und somit vermutlich weniger übersehen werden. Vor allem die Basis des Präparats kann auch ex vivo auf BCC-Residuen untersucht werden.

Fazit für die Praxis

- Die BCC(Basalzellkarzinom)-„One-Stop-Shop“-Methode bietet durch die Kombination aus In-vivo- und Ex-vivo-LC-OCT (Line-field konfokale optische Kohärenztomographie) eine vielversprechende neue Möglichkeit, prä- und postoperative Ränder von Basalzellkarzinomen mit KI(künstliche Intelligenz)-gestützter Hilfe zu visualisieren.
- Sie hat das Potenzial, bereits in einer einzigen operativen Prozedur eine komplette Exzision zu erreichen, denn wenn in den

Rändern noch Tumoranteile zu sehen sind, kann gleich der Rand erweitert werden, bis die Schnittränder tumorfrei sind.

- Größere Studien im Hinblick auf Effizienz und Sicherheit folgen.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Sandra Schuh, M.Sc.
DermPrevOncol FEBDV

Klinik für Dermatologie und Allergologie
Sauerbruchstr. 6, 86179 Augsburg, Deutschland
sandra.schuh@uk-augsburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Schuh gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden Studien an Menschen durchgeführt. Es liegen hierfür zwei Ethikvoten mit den Nummern 17-0699 und 22-0781 vor.

Literatur

1. Lee PK (2004) Common skin cancers. *Minn Med* 87:44–47
2. Cumberland L, Dana A, Liegeois N (2009) Mohs micrographic surgery for the management of nonmelanoma skin cancers. *Facial Plast Surg Clin North Am* 17:325–335. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2009.06.001>
3. Dubois A, Levecq O, Azimani H, Siret D, Barut A, Suppa M, Del Marmol V, Malveyh J, Cinotti E, Rubegni P et al (2018) Line-field confocal optical coherence tomography for high-resolution noninvasive imaging of skin tumors. *J Biomed Opt* 23:1–9. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.10.106007>
4. Ogien J, Daures A, Cazalas M, Perrot JL, Dubois A (2020) Line-field confocal optical coherence tomography for three-dimensional skin imaging. *Front Optoelectron* 13:381–392. <https://doi.org/10.1007/s12200-020-1096-x>
5. Karen JK, Gareau DS, Dusza SW, Tudisco M, Rajadhyaksha M, Nehal KS (2009) Detection of basal cell carcinomas in Mohs excisions with fluorescence confocal mosaicing microscopy. *Br J Dermatol* 160:1242–1250. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09141.x>
6. Guitera P, Menzies SW, Longo C, Cesinaro AM, Scolyer RA, Pellacani G (2012) In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol* 132:2386–2394. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.172>
7. Janowska A, Oranges T, Granieri G, Romanelli M, Fidanzi C, Iannone M, Dini V (2023) Non-invasive imaging techniques in presurgical margin assessment of basal cell carcinoma: Current evidence. *Skin Res Technol* 29:e13271. <https://doi.org/10.1111/srt.13271>
8. Halip IA, Vata D, Stasescu L, Salahoru P, Patrascu AI, Temelie Olinici D, Tarcau B, Popescu IA, Mocanu M, Constantin AM et al (2022) Assessment of Basal Cell Carcinoma Using Dermoscopy and High Frequency

- Ultrasound Examination. Diagnostics (basel). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030735>
9. Laverde-Saad A, Simard A, Nassim D, Jfri A, Alajmi A, O'Brien E, Wortsman X (2022) Performance of Ultrasound for Identifying Morphological Characteristics and Thickness of Cutaneous Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Dermatology* 238:692–710. <https://doi.org/10.1159/000520751>
 10. Nassiri-Kashani M, Sadr B, Fanian F, Kamyab K, Noor-mohammadpour P, Shahshahani MM, Zartab H, Naghizadeh MM, Sarraf-Yazdy M, Firooz A (2013) Pre-operative assessment of basal cell carcinoma dimensions using high frequency ultrasonography and its correlation with histopathology. *Skin Res Technol* 19:e132–138. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2012.00619.x>
 11. Wang SQ, Liu J, Zhu QL, Zhao CY, Qu T, Li F, Wortsman X, Jin HZ (2019) High-frequency ultrasound features of basal cell carcinoma and its association with histological recurrence risk. *Chin Med J (engl)* 132:2021–2026. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000369>