

Új eljárás a nem melanoma típusú bőrdaganatok kezelésében: „daylight” fotodinámiás terápia

Ágoston Dóra dr.¹ ■ Ócsai Henriette dr.^{1,2} ■ Ignác Ferenc³
 Viharosné Dósa-Rácz Éva¹ ■ Ráosi Ferenc dr.⁴ ■ Oláh Judit dr.^{1,5}
 Kemény Lajos dr.¹ ■ Baltás Eszter dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
 Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

²Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Gyula

³Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar,
 Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék, Szeged

⁴Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
 Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged

⁵Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged

Bevezetés: A fotodinámiás terápia a superficialis basalsejtes carcinoma, a Bowen-kór és az aktinikus keratosis kezelésére alkalmas eljárás. A módszer lényege, hogy a kezelendő bőrfelületre felvitt fényérzékenyítő anyag metabolitjából fény hatására reaktívoxigén-gyökök szabadulnak fel, melyek szelektíven a tumorsejtek pusztulásához vezetnek. Az eljárás mesterséges fényforrással vagy a napfény alkalmazásával végezhető. Ez utóbbi a „daylight” fotodinámiás terápia, melynek hatékonysága mellett előnye, hogy nem jár fájdalommal.

Célkitűzés: Munkánk célkitűzése a napfényel végzett fotodinámiás terápia bevezetése volt klinikánkon aktinikus keratosis indikációjában és a kezelési protokoll optimalizálása a helyi éghajlati viszonyokhoz.

Módszer: Klinikai vizsgálatunk három részből állt. A kezelési protokollok között különbség a fényérzékenyítő anyag inkubációs idejében és a napfényen történő kezelés időtartamában volt.

Eredmények: A nemzetközi protokoll alapján végzett vizsgálatban az aktinikus keratosisok 73%-ában komplett, 27%-ában részleges remissziót értünk el. A szabadban eltöltött idő arányát csökkentve a lasiók kétharmadánál teljes, egyharmadánál részleges remissziót értünk el. 100 J/cm² feletti kezelési dózis esetén súlyos erythema megjelenését észleltük a kezelést követő 24 órában. Ennek elkerülésére dozimetria segítségével határoztuk meg a szabadban eltöltött kezelési időt. A betegek a kezelést jól tolerálták, a lasiók 15%-ában részleges, 85%-ában teljes remissziót értünk el.

Megbeszélés: A módosított nemzetközi protokoll alapján végzett „daylight” fotodinámiás terápia hatékony és jól tolerálható kezelési eljárás az aktinikus keratosis indikációjában.

Következtetés: A napfényel végzett fotodinámiás kezelést sikerrel adaptáltuk és alkalmazzuk klinikánkon a mindennapi gyakorlatban aktinikus keratosisok kezelésében.

Orv Hetil. 2022; 163(36): 1422–1429.

Kulcsszavak: napfény, fotodinámiás terápia, aktinikus keratosis

Innovation in the treatment of non-melanoma skin cancer: daylight photodynamic therapy

Introduction: Photodynamic therapy is indicated for the treatment of superficial basal cell carcinoma, Bowen’s disease and actinic keratosis. Reactive oxygen radicals are released from the metabolite of the topically applied photosensitizer that is excited by light, which selectively leads to the destruction of tumor cells. The procedure can be performed with an artificial light source or with the use of sunlight. The latter is called daylight photodynamic therapy, which is an effective and painless procedure.

Objective: Our aim was to introduce daylight photodynamic therapy in actinic keratoses at our department and to optimize the treatment protocol for the local climatic conditions.

Method: Three clinical trials were performed. The difference between the treatment protocols was between the incubation time of the photosensitizer on the skin and in the time patients spent under the sunlight.

Results: When using the international treatment protocol, 73% of the actinic keratoses showed complete, while 27% partial remission. By reducing the proportion of time patients spent outdoor, complete remission was achieved in two-thirds and partial remission in one-third of the lesions. At doses above 100 J/cm², severe erythema was observed 24 hours after the treatment. To avoid this, we calculated the time to be spent outdoor by dosimetry. Partial remission was achieved in 15%, complete remission in 85% of the actinic keratoses with good tolerability.

Discussion: The stepwise modification of the treatment protocol resulted in an effective and well-tolerated treatment in actinic keratoses under the local climatic conditions.

Conclusion: The method has been successfully adapted in our clinic and is used in daily practice to treat actinic keratoses.

Keywords: daylight, photodynamic therapy, actinic keratosis

Ágoston D, Ócsai H, Ignác F, Viharosné Dósa-Rácz É, Ráosi F, Oláh J, Kemény L, Baltás E. [Innovation in the treatment of non-melanoma skin cancer: daylight photodynamic therapy]. *Orv Hetil.* 2022; 163(36): 1422–1429.

(Beérkezett: 2022. április 10.; elfogadva: 2022. május 9.)

Rövidítések

5-FU = 5-fluorouracil; ALA = aminolevulinsav; CR = (complete remission) komplett remisszió; DALA = delta-aminolevulinsav; d-PDT = (daylight photodynamic therapy) „daylight” fotodinámiai terápia; EDF = Európai Dermatológiai Fórum; HPV = humán papillomavírus; k-PDT = (conventional photodynamic therapy) konvencionális fotodinámiai terápia; PDT = (photodynamic therapy) fotodinámiai terápia; PpIX = protoporfirin IX; PR = parciális remisszió; UV = (ultraviolet) ultraibolya; VAS = vizuális analóg skála

A keratinocytáeredetű, nem melanoma típusú bőrtumороkon a basalsejtes és a cutan laphámsejtes carcinomát értjük, melyek a leggyakrabban előforduló humán daganatok. Incidenciájuk évről évre emelkedő tendenciát mutat világszerte [1]. Kezelésük az esetek nagy részében egy helyi érzéstelenítésben elvégzett sebészi kimetszéssel történik. A ritkán előforduló, lokálisan előrehaladott és metasztatizáló formák esetében a terápia meghatározása multidiszciplináris team feladata. A sebészi és sugárterápiás módszerek mellett szisztémás kezelések jönnek szóba, melyek közül kiemelhetők az elmúlt évtizedben megjelent, molekulárisan célzott és immunonkológiai kezelések. A hámeredetű bőrtumороk elsősorban korai, illetve felszínebb formáiban (superficialis basalsejtes carcinoma, aktinikus keratosis) számos lokális kezelési alternatíva közül választhatunk [2]. Ezek közé tartozik a krioterápia, bizonyos lokális gyógyszeres kezelések és a fotodinámiai terápia (PDT).

Az aktinikus keratosis az Európai Dermatológiai Fórum (EDF) szerint *in situ* bőrlaphámráknak tekinthető [3]. Az aktinikus keratosis prevalenciája igen magas, Ausztráliában és a 40 év feletti kaukázusi lakosság körében 40–60% [1]. Irodalmi adatok alapján aktinikus keratosis talaján alakul ki az invazív bőrlaphámrákok 60–80%-a, ezért kezelésük kiemelt jelentőségű [4, 5].

Az evidencia erősségét figyelembe véve az aktinikus keratosisok kezelési armamentáriumába a krioterápia

(magas), az 5-fluorouracil (5-FU)-krém (magas), az imikimodkrém (magas), a PDT (közepes), a CO₂-lézeres ablatio (közepes) és a diklofenákgél (közepes) tartozik [6, 7]. Sebészi eltávolítás csak szelektált esetekben javasolt. Egy 2021-ben megjelent szisztematikus vizsgálat alapján a legerősebb ajánlást az aktinikus keratosis kezelésében a krioterápia, az 5-FU-krém és az imikimodkrém esetében fogalmazták meg [2]. Nincs azonban kellő bizonyíték a kezelések hatékonyságára immun-supprimált betegeknel, illetve arra, hogy alkalmasak-e a kemoprevencióra. A „field cancerisation” jelensége miatt gyakran nemcsak az egyes lasiók kezelésére, hanem kiterjedtebb bőrtületre irányuló (ún. field-directed) terápia-ra is szükség van, melyre a PDT, a lokális imikimodkrém és a krioterápia alkalmas [2].

A fényérzékenyítő anyaggal történő kezelés története az ókorig nyúlik vissza, és folyamatos fejlődése napjainkban is tart [8]. A PDT modern korszakát 1978-tól számítjuk, amikor Dougherty és munkatársai elvégezték az első szisztematikus humánvizsgálatokat, melyek során PDT-vel cutan és subcutan bőrtumороkat kezeltek [8]. Napjainkban a PDT-kezelés a szakmai irányelvekben befogadott terápia az aktinikus keratosis, a superficialis basalsejtes carcinoma és a Bowen-kór esetén. Indikáción kívül alkalmazzák acne vulgaris, vírusos szemölcsök, condyloma, scleroderma és cutan leishmaniasis kórképekben, valamint használják bőrfiatalításra is.

A PDT bőrgyógyászati alkalmazása során a kezelendő bőrfületre aminolevulinsav (ALA)-alapú fényérzékenyítő krémet viszünk fel. Meghatározott inkubációs idő után a fényérzékenyítőből képződött metabolitot, a protoporfirin IX-et (PpIX) megfelelő hullámhosszúságú fényvel gerjesztjük. A PpIX alapállapotba való visszaterése közben reaktívoxigén-gyökök keletkeznek, ami sejtpusztulást (nekrozis vagy apoptózis) idéz elő [9]. A fényérzékenyítő anyag a gyorsan osztódó sejtekben és az újonnan képződött erekben nagyobb mértékben és gyorsabban akkumulálódik, mint a környező ép szöve-

tekben, így az eljárás szelektíven képes roncsolni a kezelt területen lévő tumorsejteket [10].

A PDT számos innováción ment keresztül az elmúlt évtizedben [8]. Az első fényérzékenyítő készítményeket intravénásan kellett adni, és hatásuk akár 2 hónapig tartott. Az ezt követő évtizedekben fejlesztették ki a napjainkban is használatos, ALA-alapú fényérzékenyítőket, melyeket lokálisan kell alkalmazni, hatékonyabbak és kevésbé toxikusak. További kutatások a készítmények stabilitásának javítását, a bőr felső rétegébe történő könnyebb és mélyebb penetrációját, valamint a kényelmesebb alkalmazhatóságot (transzdermalis tapasz) célozták meg [8]. Napjainkban több 5-ALA- vagy az észter származékát tartalmazó metil-5-ALA-tartalmú lokális készítménynek van indikációja a dermatoonkológiában. A két hatóanyag közötti legfontosabb különbség, hogy az utóbbival (metil-5-ALA) végzett PDT jóval kedvezőbb a fájdalom tekintetében. Azokban az országokban, így Magyarországon is, ahol nincs forgalomban lokális fényérzékenyítő gyári készítmény, magisztrális receptúrában állítják elő.

Előrelépések történtek a PDT során alkalmazott fény tekintetében is [8]. A konvencionális PDT (k-PDT) mellett megjelent a természetes napfényel végzett „daylight” PDT (d-PDT). A k-PDT során a legtöbbször vörös (635 nm) vagy kék (410 nm) fényt sugárzó mesterséges fényforrást használunk a fényérzékenyítő anyag gerjesztéséhez. A természetes napfényel (látható fény: 380–700 nm) történő d-PDT-t először Koppenhágában alkalmazták 2008-ban *Wiegell és mtsai* [11]. Irodalmi adatok igazolják, hogy a d-PDT és a k-PDT hatékonysága a superficiális basalsejtes carcinoma és az aktinikus keratosis kezelésében hasonló, a d-PDT azonban jobban tolerálható, és lényegesen kevesebb fájdalommal jár [8, 12]. A k-PDT során a fényérzékenyítő anyagot 3 órán keresztül okklúzióban inkubáljuk a kezelt területen. A mesterséges fényforrással történő besugárzás akkor történik, amikor a PpIX akkumulációja eléri a maximumát. A nemzetközi protokoll a d-PDT során 30 perces inkubációs időt javasol okklúzió nélkül. A PpIX akkumulációja a napfényel történő expozíció kezdetekor nem éri el a maximumát, és fokozatosan folytatódik. Az inkrementális PpIX-aktiváció lehet az egyik magyarázata, hogy a d-PDT kevésbé fájdalmas a k-PDT-hez képest [13]. További előny, hogy a d-PDT-vel nagyobb bőrfelület kezelése lehetséges [8].

A d-PDT-t befolyásolja az időjárás. A csapadékos és hideg idő, az erős szél akadályozza a kezelés kivitelezését, a kezelés során a magas ultraibolya (UV-) sugárzás nehezen tolerálható, és fokozza a nem kívánt hatások (például bőrpír) kialakulásának valószínűségét [14]. Nemzetközi konszenzus a d-PDT-vel kapcsolatosan 2012-ben született [15]. Azóta számos ország vezette be a módszert, adaptálva az adott térség földrajzi és éghajlati viszonyaira [16–20].

Módszerek

Munkánk célkitűzése volt a természetes napfényel végzett PDT bevezetése a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán az aktinikus keratosis indikációjában. A kezelés hatékonyságát és nem kívánt hatásait vizsgáltuk, különös tekintettel a fájdalomra. Célunk volt továbbá egy olyan kezelési protokoll kidolgozása, amely optimális a helyi éghajlati viszonyok tekintetében is.

A vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján végeztük a Regionális és Intézményi Etikai Bizottság jóváhagyásával (protokollszám: PDT-DLIGHT). A vizsgálatba történő legfontosabb bevonási kritériumok a 18 év feletti életkor, a fej-nyak tájra lokalizálódó, 6 mm-t meghaladó méretű aktinikus keratosis voltak. Klinikai vizsgálatunk során elsősorban olyan betegeket választottunk be, akiknél egyetlen, d-PDT-vel kezelendő aktinikus keratosis volt. Multiplex aktinikus keratosis esetén „target” laesiót jelöltünk ki, melyet a klinikai vizsgálat során a hatékonyság és a mellékhatások tekintetében követtünk.

Az aktinikus keratosis diagnózisát klinikai és dermatoszkópos kép alapján állítottuk fel. Szöveti verifikáció csak szelektált esetekben történt. Kizárási kritérium volt a vizsgálatot megelőző 6 hétben a kezelendő területen alkalmazott egyéb beavatkozás (krioterápia, helyi gyógyszeres kezelés, sebészi vagy lézerkezelés, sugárterápia), valamint a fényérzékenyítő anyaggal szembeni túlérzékenység. A betegek részletes felvilágosítást követően, a beleegyező nyilatkozat aláírásával erősítették meg a vizsgálatban való részvételi szándékukat.

A természetes napfényel történő fotodinamiai kezelést négy lépésben végeztük. A kezelendő bőrfelületet a nemzetközi protokoll alapján készítettük elő [21, 22]. Az aktinikus keratosisról a hyperkeratosisat Volkmannkanállal eltávolítottuk. Magas faktorszámú fényvédő krémet vittünk fel a kezelendő, illetve a környező bőrfelületre. Fényérzékenyítő anyagként 10%-os delta-aminolevulinsavat (DALA) tartalmazó magisztrális krémet használtunk, melyet okklúzió nélkül alkalmaztunk a kezelendő területen és 5 mm-es környezetében.

A vizsgálatok során a következő képletet használtuk a kezelési dózis, a fényerősség és a kezelési idő tekintetében: $\text{dózis (J/cm}^2\text{)} = [\text{fényerősség (mW/cm}^2\text{)} \times \text{kezelési idő (min)} \times 0,6] / 10$. Vizsgálataink során a fényerősség mérésére a Vector H410 dozimétert (Scientech Inc., Boulder, CO, USA) alkalmaztunk.

A kezelés hatékonyságát (klinikai válasz) a klinikai és a dermatoszkópos kép segítségével értékeltük 6 hét elteltével. Komplet remisszióknak (CR) tekintettük, ha a kezelt területen teljes regressziót értünk el, míg parciális remisszióknak (PR), ha a lasio legalább egyharmad része regrediált. Stabil betegség fennállásáról akkor beszélünk, ha a lasio kevesebb mint egyharmad része regrediált, míg progresszióknak tekintettük, ha a kezelést követően 6 héttel az eredeti lasio növekedését láttuk.

Vizsgálataink során a klinikai választ befolyásoló egyéni tényezőket nem vizsgáltuk, és a kezelési dózissal való összefüggést statisztikailag nem elemeztük.

A nem kívánt hatásokat súlyosság szerint (0–4 pont: 0 = nincs, 1 = enyhe, 2 = közepes, 3 = súlyos, 4 = nagyon súlyos) a kezelés után 6 hét elteltével, illetve panasz jelentkezése esetén értékeltük. A kezelés során fellépő fájdalmat vizuális analóg skálán (VAS, 0–10 pont: 0 = fájdalommentesség, 10 = elviselhetetlen fájdalom) mértük. A kezelést esős idő, illetve 10 °C alatti és 35 °C feletti külső hőmérséklet esetén elhalasztottuk.

Összesen három klinikai vizsgálatot végeztünk d-PDT-vel (PDT-DLIGHT-001, -002, -003). A bevonási és a kizárási kritériumok, valamint a kezelés eredményeinek és nem kívánt hatásainak értékelése hasonlóan történt mindhárom vizsgálatban. A kezelési protokoll a négy lépésben megegyezett. Különbség az egyes vizsgálatok között a fényérzékenyítő anyag inkubációs idejében és a természetes napfényen történő kezelés időtartamában volt (1. táblázat). A nemzetközi protokollban javasoltakhoz képest azért változtattunk a paramétereken, hogy a módszer a hazai éghajlati viszonyok között jobban tolerálható legyen betegeink számára.

A d-PDT-vizsgálatok, illetve a korábban klinikánkon k-PDT-vel végzett vizsgálat eredményeinek összehasonlítása és statisztikai elemzése az IBM SPSS 26 szoftverrel (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) történt. Az adatok egymintás Shapiro–Wilk-próba alapján nem bizonyultak normális eloszlásúnak. A PDT hatékonyságának

elemzéséhez khi-négyzet-próbát, míg a fájdalomértékek összehasonlításához a Kruskal–Wallis-próbát használtuk. A páronkénti összehasonlításokat a Dunn-féle post-hoc teszttel végeztük el. A CR-ek arányainak összehasonlítása a szignifikáns khi-négyzet-próbát követően Benjamini–Hochberg-korrektcióval történt. A szokásos 5%-os szignifikanciaszintet alkalmaztuk.

Eredmények

A PDT-DLIGHT-001-es vizsgálat során a nemzetközi protokoll alapján a fényérzékenyítő anyagot a kezelendő bőrterületen okklúzió nélkül inkubáltuk 30 percig. Ezt követően betegeink 90 percig a szabadban napfénynek voltak kitéve [23]. Összesen 63 beteg (33 férfi, 30 nő) grade I-es aktinikus keratosisát kezeltük a fej-nyak régióban (arc, fejtető, homlok, orr). A betegek átlagéletkora 75,37 év (49–92 év) volt. 1 órával a kezelést megelőzően a kültéren mért átlagos hőmérséklet 25,63 °C (12–32 °C) volt. Felhős (1–13 °C), részben napos (10–25 °C) és napos (17–31 °C) időjárási feltételek mellett végeztük a terápiát.

Az aktinikus keratosisok 73%-a (n = 46) CR-t, 27%-a (n = 17) PR-t mutatott. A kezelés során jelentkező fájdalmat a betegek a VAS-skálán 0,3 (0–5) pontra értékelték (1. táblázat). A PDT-DLIGHT-001-es vizsgálat során megfigyeltük, hogy a 90 perc időtartamú kültéri tartózkodás napos és részben napos idő esetén megterhelést jelentett idős betegeink számára.

1. táblázat | A „daylight” PDT-vel (PDT-DLIGHT-1, -2, -3) és a konvencionális PDT-vel [27] (Gaál és mtsai) végzett vizsgálatokban részt vevő betegek, a kezelési paraméterek és az eredmények

Klinikai vizsgálat		„Daylight” PDT			Konvencionális PDT ²⁸
		001	002	003	
Betegek	A betegek száma (n)	63	30	73	22
	Nem (férfi : nő) (n)	33 : 30	16 : 14	47 : 26	11 : 11
	Átlagéletkor (év)	75,37 (49–92)	77,90 (41–97)	74,64 (51–92)	75,86 (62–92)
Kezelési paraméter	Fényérzékenyítő anyag	10%-os DALA			20%-os DALA
	Inkubációs idő beltéren (perc)	30	120	120	240
	Kezelési idő a szabadban (perc)	90	30	10,42 (2–60)	12 perc/mező
	Mért fényerősség (mW/cm ²)	NA	48,63 (7–71)	46,67 (2–92)	NA
	Dózis (J/cm ²)	NA	87,5 (12,6–127,8)	19,47 (7,2–54)	37
Klinikai válasz	Parciális remisszió, aktinikus keratosis, % (n)	26,98 (17)	36,66 (11)	15,07 (11)	31,82 (7)
	Komplett remisszió, aktinikus keratosis, % (n)	73,01 (46)	63,33 (19)	84,93 (62)	59,09 (13)
	Stabil betegség, aktinikus keratosis % (n)	0	0	0	9,09 (2)
	Progresszió, aktinikus keratosis, % (n)	0	0	0	0
Fájdalom	Fájdalom (VAS-skála: 0–10)	0,3 (0–5)	2,13 (0–10)	0	6,94 (3–10)
	Fájdalomcsillapítás, a betegek száma (n)	0	0	0	21

DALA = delta-aminolevulinsav; NA = nincs adat; PDT = fotodinámiai terápia; VAS = vizuális analóg skála

Ezt figyelembe véve további vizsgálatunkban (PDT-DLIGHT-002) a fényérzékenyítő anyag beltéren történő inkubációjának időtartamát növeltük, míg a szabadban töltött kezelési időt lerövidítettük. A fényérzékenyítő krém felvitelét követően 30 perc helyett 120 percet vártunk, hogy a PpIX-akkumuláció megközelítse a maximumát. A betegek az inkubációs idő alatt (délelőtt 9 és 11 óra között) a klinika épületén belül tartózkodtak, majd 30 percig természetes napfénynek voltak kitéve klinikánk kertjében. A kezelésekre felhős (18–29 °C), részben napos (19 °C) és napos (25–35 °C) időjárási feltételek mellett került sor.

A PDT-DLIGHT-002-es vizsgálatba 30 beteget (16 férfi, 14 nő) vontunk be, átlagéletkoruk 77,9 év (41–97 év) volt. A kezeléseket megelőzően a doziméterrel (Vector H410) mért fényerősség átlagos értéke 48,63 mW/cm² (7–71 mW/cm²) volt. A betegek 30 percet töltöttek a szabadban, a kezelési dózis értéke átlagosan 87,5 J/cm² (12,6–127,8 J/cm²) volt (1. táblázat). A kezelés hatékonyságát 6 hét elteltével értékelve az aktinikus keratosisok 63,33%-ban (n = 19) CR-t, 36,66%-ban (n = 11) PR-t mutattak. A betegek a terápiát jól tolerálták, a kezelés során jelentkező fájdalom átlagos értéke a VAS-skálán 2,13 pont (0–10) volt. A fájdalom enyhe volt, spontán megszűnt, és a kezelést egyetlen esetben sem kellett megszakítani. A betegek 33%-a (n = 10) súlyos erythemat tapasztalt a kezelést követő 24 órában, mely miatt rendelésünkön jelentkeztek. Lokális bőrnyugtató kezelés alkalmazása mellett pár nap alatt az erythema enyhült, majd teljesen megszűnt (1. ábra). Azt találtuk, hogy ezen betegek kezelése napos időjárási feltételek mellett történt, magasabb dózissal (100 J/cm² felett). Vizsgálatunkban a 15 J/cm² alatti és feletti dózissal kezelt lasiók a klinikai válasz (CR és PR) tekintetében nem mutattak különbséget.

A PDT-DLIGHT-003-as klinikai vizsgálatban a fényerősség mérésére dozimetriát alkalmaztunk. Figyelembe véve a 100 mJ/cm² feletti dózisoknál tapasztalt súlyos erythemat, további vizsgálatunkban alacsonyabb kezelési dózisokat alkalmaztunk. A vizsgálatba 73 beteget (47 férfi, 26 nő) vontunk be, átlagéletkoruk 74,64 év (51–92 év) volt. Az átlagos fényerősség 46,67 mW/cm² (2–92 mW/cm²) volt. A szabadban töltött átlagos kezelési idő 10,42 perc (2–60 perc) volt. A kezelése során a betegek átlagosan 19,47 J/cm² (7,2–54 J/cm²) dózisú kezelést kaptak (1. táblázat). A kezelés során fájdalom és súlyos erythema nem jelentkezett. A 6 hetes kontrollvizsgálat alkalmával a kezelt aktinikus keratosisok 85%-a (n = 62) CR, 15%-a (n = 11) PR klinikai választ mutatott.

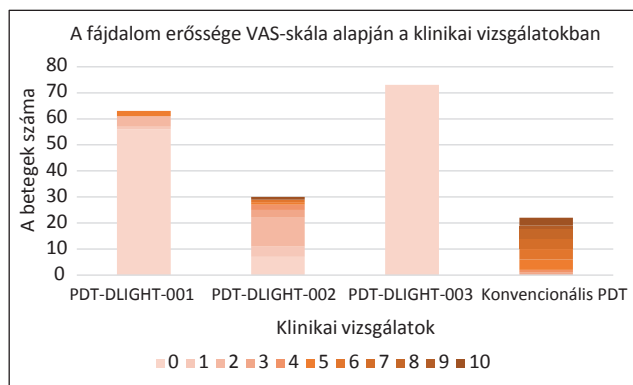
Statisztikai elemzéssel megállapítottuk, hogy a négy csoportban mért fájdalomértékek között szignifikáns különbség (p < 0,001, Kruskal–Wallis-próba). A Dunn-féle post-hoc analízis alapján a klinikánkon korábban végzett k-PDT esetén szignifikánsan nagyobb fájdalom jelentkezett (p < 0,001), mint jelenlegi d-PDT-vizsgálataink során (2/a ábra). A PDT-DLIGHT-001-es vizsgálatunkban alkalmazott nemzetközi d-PDT-protokoll és a PDT-DLIGHT-003-as vizsgálatban alkalmazott módosított protokoll alapján végzett kezelése között nem volt szignifikáns különbség a hatékonyság tekintetében (p = 1). A PDT-DLIGHT-003-as protokoll alapján végzett d-PDT szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a k-PDT-hez képest (p = 0,003, khi-négyzet-próba) (2/b ábra). A khi-négyzet-próba szignifikáns eltérést mutatott a CR-ek arányai között a négy csoportban (p = 0,003), a legnagyobb arányban (84,9%) a PDT-DLIGHT-003-as protokoll vezetett CR-hez. A szignifikáns khi-négyzet-próbát követően a CR-ek arányaira végzett összehasonlítás alapján a PDT-DLIGHT-003-as



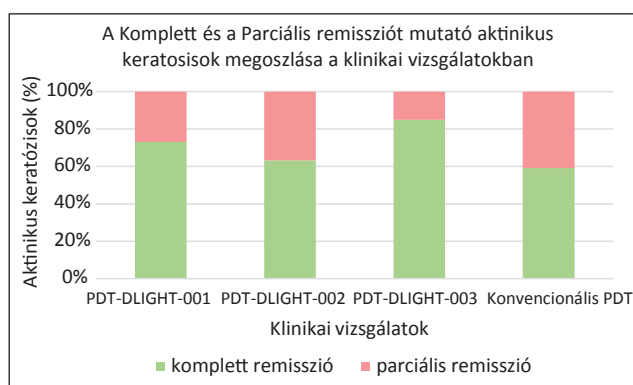
1. ábra

A 79 éves nőbetegen multiplex aktinikus keratosisok „daylight” PDT-jét (dózis: 108 J/cm²) követően 24 óra múlva jelentkező súlyos erythema (A). Az erythema 5 nap lokális kezelést követően mérséklődött (B). A 6 hetes kontroll során erythema nem volt, az aktinikus keratosisok komplett remisszióját észleltük (C)

PDT = fotodinámiás terápia



a)



b)

2. ábra

A „daylight” PDT-vel (PDT-DLIGHT-1, -2, -3) és a konvencionális PDT-vel [27] (*Gaál és mtsai*) végzett vizsgálatokban a fájdalom és a hatékonyság összehasonlítása. a) A kezelés során észlelt fájdalom VAS-skálán mért értékeinek összehasonlítása (a szín sötétedése a fájdalom erősödését jelzi). b) Az aktinikus keratózisosok tekintetében észlelt klinikai válaszok (komplett és parciális remisszió) összehasonlítása

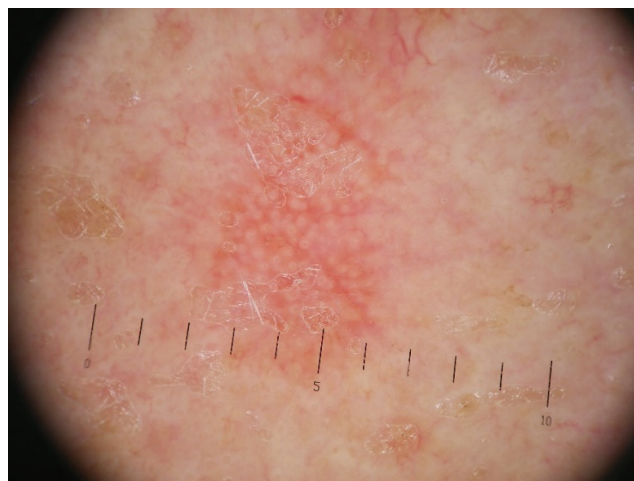
PDT = fotodinamias terápia; VAS = vizuális analóg skála

protokoll (84,9%) és a k-PDT-protokoll (59,1%) között szignifikáns a különbség ($p = 0,045$) Benjamini–Hochberg-korrektúrával.

Megbeszélés

Az aktinikus keratózist 1826-ban Dubreuilh írta le először [24, 25]. Klinikailag az UV-fénynek kitett bőrfelületen, elsősorban az arcon, a fejbőrön jelenik meg, de előfordulhat a kézfejen, az alkaron és a lábszáron is. A bőrön vörösesbarna, változó mértékben keratoticus felszíni plakk formájában jelentkezik, három súlyossági fokozatát különböztetjük meg (grade I–III.). Az aktinikus keratózis sokszor multiplex előfordulású, illetve gyakori a kiterjedt, összefüggő bőrfelületet érintő, ún. „field cancerisation” jelensége. A diagnózist a klinikai és a dermatoszkópos kép (3. ábra) alapján állítjuk fel, szövettani verifikálást csak bizonyos esetekben végzünk [26].

A kumulatív UV-sugárzás mellett az aktinikus keratózis kialakulására hajlamosít a világos bőrtípus (Fitzpatrick I-es, II-es), az előrehaladott életkor, korábbi esetleges



3. ábra

Jellegzetes dermatoszkópos kép aktinikus keratózissnál az ún. „szamócaminát”. A sárga szarudugóval kitöltött, tág folliculusok körül fehér udvar látható, melyek között az erek rózsaszínű hálózatot képeznek

arzen- vagy kátrányexpozíció, az immunszuppresszió (például szervtranszplantáltak, hematológiai betegek), a humánpapillomavírus (HPV)-infekció és bizonyos genodermatosisok (például xeroderma pigmentosum).

Aktinikus keratózisok kezelésében a PDT ígéretes kezelési eljárás. A k-PDT-hez képest a d-PDT egyszerűsített kezelés eljárás. A k-PDT esetében a fényszűrőanyagot a bőrön 3 órán keresztül kell okklúzióban inkuhálni, míg a d-PDT esetében 30 percig okklúzió nélkül. A másik lényeges különbség, hogy a gerjesztéshez használt fény d-PDT esetében a napfény, k-PDT esetében mesterséges fényforrás. A d-PDT előnye, hogy lényegesen csekélyebb a fájdalom a k-PDT-hez képest. A d-PDT-kezelés nemzetközi protokollja azon klinikai vizsgálatokon alapul, melyeket többségében Észak-Európában lévő centrumokban végeztek. Mivel a d-PDT szabad téren történik, és az időjárási körülmények befolyásolják a kezelés kivitelezését, hatékonyságát és elviselhetőségét, szükség van a módszer adaptálására a helyi éghajlati viszonyokhoz.

Munkánk célkitűzése a d-PDT bevezetése volt klinikánkban aktinikus keratózisok kezelésére. A módszer tekintetében a nemzetközi protokollt vettük alapul, melyet eredményeink függvényében folyamatosan változtattunk és adaptáltunk a helyi éghajlati viszonyokra. A k-PDT-vel klinikánkban 2003. december óta végzünk kezeléseket rutinszerűen, tapasztalatainkról *Gaál és mtsai* számoltak be [9, 27].

A d-PDT-vel történt vizsgálatokban betegeink átlagéletkora 75 év körül volt. A d-PDT-t a nemzetközi protokoll alapján alkalmazva az aktinikus keratózisok 73%-ában CR-t, közel 27%-ában PR-t értünk el. Idős betegeink nehezen tolerálták, hogy a természetes napfényen 90 percig kell tartózkodniuk. Protokollunkat ezt követően módosítottuk, változtattunk a klinikán és a szabadban eltöltendő időtartam arányán, míg a kezelés

teljes hossza lényegesen nem változott (120 perc *versus* 150 perc). A protokoll módosítása a kezelés hatékonyságán nem változtatott, az aktinikus keratosisek kétharmadánál CR-t, egyharmadánál PR-t értünk el. A 30 perces kezelési idővel történő d-PDT-t követően betegeink 30%-a a kezelést követő 24 órában jelentkező súlyos erythema miatt soron kívül megjelent rendelésünkön. A kezelési dózisokat elemezve megállapítottuk, hogy azon betegeinknél jelentkezett súlyos erythema, akik 100 J/cm² feletti dózisokban részesültek. Protokollunkat tovább módosítottuk, dozimetriát építettünk be, és a magas kezelési dózisok elkerülésére törekedtünk. Ezt követő vizsgálatunkban az átlagos kezelési dózis 20 J/cm² körül volt, az átlagos kezelési idő 10 perc volt. Az aktinikus keratosisek 85%-ában CR-t, 15%-ában PR-t tapasztaltunk. Megállapítottuk, hogy a módosított protokoll alapján végzett d-PDT, melynek során a szabadban töltött kezelési időt optimalizáltuk, és alacsonyabb kezelési dózisokra törekedtünk, a hatékonyságában változatlan, ugyanakkor jobban tolerálható az aktinikus keratosisban szenvedő, általában idős betegpopuláció számára. A kidolgozott protokoll alapján a d-PDT-módszert bevezettük klinikánkon a rutinszerű alkalmazásba. A d-PDT során a kezelési dózis tekintetében az alsó küszöbértékre van ajánlás, mely 8 J/cm² [19]. Az irodalmi adatok és saját vizsgálatunk alapján a következő protokollt dolgoztuk ki. A kezelni kívánt bőrterületről a hyperkeratosis eltávolítása javasolt. A kezelendő és a környező bőrterületre magas faktorszámú fényvédő krém javasolt. A kezelés során a 10%-os DALA-tartalmú magisztrális krémet 120 percig inkubáljuk a bőrön okklúzió nélkül. A kezelési dózis felső küszöbértéke 100 J/cm², míg az irodalmi adatokat figyelembe véve alsó küszöbértéke 8 J/cm². Dozimetria segítségével határozzuk meg a szabadban eltöltendő kezelési időt. A d-PDT-t május és október között végezzük. Esős idő, 10 °C alatti vagy 35 °C feletti időjárás esetén a kezelést nem végezzük.

A PDT-t cutan és subcutan tumorok kezelésére 1978-ban alkalmazták először. A módszer azóta jelentős fejlődésen ment keresztül, az innováció napjainkban is folyamatosan tart. A d-PDT kivitelezését bizonyos időjárási körülmények akadályozzák, ami egyes országokban jelentősen limitálja a módszer alkalmazhatóságát [28, 29]. Ezen probléma kiküszöbölésére d-PDT-kezeléssel próbálkoztak üvegházban, illetve beltéren olyan fényforrásokat alkalmaztak, amelyekkel szimulálni lehet a napfényt [30]. A kezelési dózis meghatározásához szükséges fényerősség mérésére csuklóra rakható személyes dozimétereket (personal electronic dosimeter wristwatch, SunSaver UV dosimeter) fejlesztettek ki. A d-PDT otthoni alkalmazásának jelentősége már korábban is körvonalazódott, melyet a pandémia megerősített. A beteg által otthon elvégezhető kezelést segíti az okostelefonra letölthető applikáció (SmartPDT) [31]. Az alkalmazás műholdas alapú, közel valós idejű dozimetrián alapuló méréssel meghatározza a kezelés ideális napját és a szabadban eltöltendő időt. A kezelés körülményeit és pa-

ramétereit a beteg és a kezelőorvos is tudja követni az applikáció segítségével. Lehetőség van a kezelt bőrelváltozástól fotó feltöltésére, mely alapján teledermatológia keretén belül a bőrgyógyász meg tudja ítélni, hogy szükséges-e további kezelés.

Következtetés

A bőrlaphámrákok tekintetében kiemelkedő fontosságú az aktinikus keratosisek kezelése. A PDT olyan módszer, amely sorozatos innováción ment keresztül. Az eljárás fejlesztése napjainkban is folytatódik. Vizsgálataink során a d-PDT nemzetközi protokollját adaptáltuk. Eredményeink alapján a kezelés hatékony az aktinikus keratosis indikációjában, és betegeink számára jól tolerálható a helyi éghajlati viszonyok között.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A klinikai vizsgálat elvégzése, „daylight” fotodinamias terápia gyakorlati alkalmazása: Á. D., B. E. Kontroll bőrgyógyászati vizsgálat: Á. D. Kontroll onkológiai szakvizsgálat: Ó. H., B. E., O. J. Dozimetria alkalmazása: I. F. Szakmai irányelvek: K. L., B. E. Statisztikai elemzés: V. D.-R. É., R. F. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratosis. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 455–464.
- [2] Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 85: e209–e233.
- [3] Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence- and consensus-based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum. Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 2069–2079.
- [4] Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 23–24.
- [5] Reinehr CP, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *Ann Bras Dermatol.* 2019; 94: 637–657.
- [6] Jansen MH, Kessels JP, Nelemans PJ, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2019; 380: 935–946.
- [7] Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, et al. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD004415.
- [8] Lee CN, Hsu R, Chen H, et al. Daylight photodynamic therapy: an update. *Molecules* 2020; 25: 5195.
- [9] Gaál M, Gyulai R, Baltás E, et al. Photodynamic therapy in dermatocarcinoma. [Fotodinamias terápia a dermatocarcinómában.] *Orv Hetil.* 2007; 148: 2227–2233. [Hungarian]

- [10] Gaál M, Kui R, Hunyadi Z, et al. Fluorescence diagnosis of non-melanoma skin cancer. [Hámeredetű bőrdaganatok fluoreszcens diagnosztikája.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 1334–1340. [Hungarian]
- [11] Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 740–746.
- [12] Mei X, Wang L, Zhang R, et al. Daylight versus conventional photodynamic therapy for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Photodiagnosis and Photodyn Ther.* 2019; 25: 23–28.
- [13] Szeimies RF. Pain perception during photodynamic therapy: why is daylight PDT with methyl aminolevulinate almost pain-free? A review on the underlying mechanisms, clinical reflections and resulting opportunities. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018; 153: 793–799.
- [14] Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 2342–2348.
- [15] Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26: 673–679.
- [16] Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM, et al. Practical approach to the use of daylight photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: a European consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 1718–1723.
- [17] Spelman L, Rubel D, Murrell DF, et al. Treatment of face and scalp solar (actinic) keratosis with daylight-mediated photodynamic therapy is possible throughout the year in Australia: evidence from a clinical and meteorological study. *Australas J Dermatol.* 2016; 57: 24–28.
- [18] Braathen LR. Daylight photodynamic therapy in private practice in Switzerland: gain without pain. *Letters to the Editor. Acta Derm Venereol.* 2012; 92: 652–653.
- [19] Ibbotson S, Stones R, Bowling J, et al. A consensus on the use of daylight photodynamic therapy in the UK. *J Dermatolog Treat.* 2017; 28: 360–367.
- [20] Fargnoli MC, Piccioni A, Neri L, et al. Conventional *vs.* daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: an intra-patient, prospective, comparison study in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 1926–1932.
- [21] Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, et al. European guidelines for topical photodynamic therapy, part 1: treatment delivery and current indications – actinic keratoses, Bowen’s disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 536–544.
- [22] Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, et al. European guidelines for topical photodynamic therapy, part 2: emerging indications – field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 672–679.
- [23] Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, et al. A randomized, multi-centre study of directed daylight exposure times of 1½ *vs.* 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol.* 2011; 164: 1083–1090.
- [24] Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2012; 87: 425–434.
- [25] Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 138–150.
- [26] Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 951–956.
- [27] Gaál M, Otrósinka S, Baltás E, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer with methyl aminolevulinate is associated with less pain than with aminolevulinic acid. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92: 173–175.
- [28] Cantisani C, Paolino G, Bottoni U, et al. Daylight-photodynamic therapy for the treatment of actinic keratosis in different seasons. *J Drugs Dermatol.* 2015; 14: 1349–1353.
- [29] Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J, et al. Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 186–191.
- [30] Lerche CM, Heerfordt IM, Heydenreich J, et al. Alternatives to outdoor daylight illumination for photodynamic therapy. Use of greenhouses and artificial light sources. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 309.
- [31] McLellan LJ, Morelli M, Simeone E, et al. SmartPDT®: Smartphone enabled real-time dosimetry *via* satellite observation for daylight photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020; 31: 101914.

(Ágoston Dóra dr.,
Szeged, Korányi fasor 6., 6720
e-mail: agoston.dora@med.u-szeged.hu)