

Fluoreszcens diagnosztika és in vivo konfokális mikroszkópia hámeredetű bőrtumorok fotodinámiás terápiaja során

Fluorescence diagnosis and in vivo confocal microscopy during photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer

GAÁL MAGDOLNA DR., VARGA ERIKA DR., KOVÁCS RÉKA DR., HUNYADI ZSOLT,
KEMÉNY LAJOS DR., GYULAI ROLLAND DR.

Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A nem melanoma típusú bőrtumorok kezelésében a sebészi kimetszésen kívül számos alternatíva alkalmazható. A fotodinámiás terápia nem invazív, korlátlanul ismételhető, bizonyos hámeredetű bőrdaganatok esetén hatékony, evidencián alapuló, kitűnő kozmetikai eredményt adó terápiás eszköz. Fotodinámiás kezelés során a bőrfelületre felvitt exogén fényérzékenyítőből, delta-aminolevulinsavból, vagy metil-aminolevulinsavból protoporfirin IX keletkezik. Ha a protoporfirin IX-et megfelelő hullámhosszúságú fénnel gerjesztjük, akkor annak alapállapotba való visszatérése közben reaktív oxigén szabadgyökök keletkeznek, ami sejtpusztulást eredményez a gyorsan osztódó sejtekben. A gerjesztett protoporfirin IX, és így az azt nagymennyiségben halmozó neoplasztikus sejtek is UV fényben fluoreszkálnak, amit a diagnosztikában is ki lehet használni. Ezt a módszert a tumorhatárok pontos meghatározása céljából, vagy az alkalmazott kezelés hatékonyságának megítélésére használhatjuk. Az in vivo reflektációs konfokális mikroszkópia a bőrdaganatok diagnosztizálására, bizonyos esetekben akár a tumor kiterjedés megítélésére alkalmas nem invazív, nem megterhelő, ismételhető, éppen ezért betegkövetésre is használható eljárás. A szerzők vizsgálatukba fotodinámiás terápiára alkalmas bőrdaganatban – aktinikus keratosisban, superficialis basaliomában vagy Bowen kórban – szenvedő betegeket vontak be. A fotodinámiás terápia lépései közben fluoreszcens diagnosztikát, valamint fotodinámiás terápia előtt és után konfokális mikroszkópos képrögzítést végeztek. 4 héttel a kezelés után konfokális mikroszkópos vizsgálat segítségével, egyes esetekben emellett fluoreszcens diagnosztikával ítélték meg a terápia hatékonyságát.

Kulcsszavak:

fluoreszcens diagnosztika (FD) - fotodinámiás terápia (PDT)- metil-aminolevulinsav - delta-amino levulinsav - konfokális mikroszkóp

SUMMARY

In the treatment of non-melanoma skin cancer several alternatives exist outside of surgical excision. Photodynamic therapy is a non-invasive, indefinitely repeatable, efficient, and evidence based treatment of choice in certain types of skin tumours, with excellent cosmetic outcome. During photodynamic therapy protoporphyrin IX generates from the exogenous photosensitizer – delta-aminolevulinic acid or methyl-aminolevulinate – applied to the skin surface. Protoporphyrin IX is excited by light with an appropriate wavelength then protoporphyrin IX returns to its base state while reactive oxygen species are formed leading to cell death in rapidly proliferating cells. Excited protoporphyrin IX – as well as neoplastic cells containing it large amounts – shows fluorescence in ultraviolet light which can be used in diagnostics. This process is suitable for exact determination of tumor margins or judgement of the therapeutic result. In vivo reflectance confocal microscopy is a non-invasive, non-stressful, repeatable method, suitable for patient follow-up, skin cancer diagnostic and in certain cases for tumour extension measurement. Patients with skin cancer suitable for photodynamic therapy – actinic keratosis, superficial basal cell carcinoma or morbus Bowen – were enrolled in the study. We performed fluorescence diagnosis between steps of photodynamic therapy and reflectance confocal microscopy before and after photodynamic therapy. 4 weeks after the treatment we evaluated the therapeutic result by the help of confocal microscopy and in some cases we used fluorescece diagnosis too.

Key words:

fluorescence diagnosis (FD) - photodynamic therapy (PDT) - methyl-aminolevulinate - delta-aminolevulinic acid - confocal microscopy

Rövidítések: DALA: delta-aminolevulinsav; FD: fluoreszcens diagnosztika; MAL: metil-aminolevulinsav; MMS: Mohs mikrografikus sebészet; PDT: fotodinámiás terápia; PPIX: protoporfirin IX; RCM: reflektációs konfokális mikroszkópia

Levelező szerző: Dr. Gaál Magdolna, SZTE Bőrgyógyászati Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 6.
e-mail: gaalmagdolna@yahoo.com

Fotodinámiás terápia (PDT)

A fotodinámiás terápia a hámeredetű bőrdaganatok bizonyos típusainak kezelésére alkalmas módszer, az utóbbi évtizedekben világszerte elterjedté vált. Solaris keratosis, superficialis basalioma és Bowen kór esetén elsőként választandó kezeléssé lépett elő (7), hiszen hatékonyabbnak bizonyult, mint a cryoterápia (14), megközelíti a sebészi kezelés hatékonyságát, viszont kozmetikai eredménye sokkal jobb, mint a másik két módszeré (5, 15). Fotodinámiás terápia során a kezelendő bőrfelületet fényérzékenyítő krémmel (20% delta-aminolevulinsavval (DALA) vagy ennek metil-észterével, 16% metil-aminolevulinsavval (MAL)) kenjük be, majd okkluzív kötést helyezünk fel 3 órára. Az inkubációs idő alatt a porfirin prekursorból a hem szintézis lépéseit követve protoporfirin IX (PPIX) keletkezik és akkumulálódik szelektíven a gyorsan osztódó kóros sejtekben. Ezt követően a tumort a PPIX abszorpciójának megfelelő 630 nm hullámhosszúságú fénnel besugarazzuk, a PPIX-et gerjesztjük. A molekula alapállapotba való visszatérése során oxigén szabadgyökök keletkeznek, melyek elsősorban a kórosan felgyorsult anyagcseréjű, PPIX-et halmozó sejtekben sejtpusztulást eredményeznek.

A PDT legfőbb limitáló faktora a besugarazás közben jelentkező fájdalom, mely akár a kezelés idő előtti megszakításához vezethet, így korlátozhatja a hatékonyságot is. A PDT alkalmazhatóságát limitálhatja a fény bőrbe való penetrációjának mélysége is. A fény szöveti penetrációja egyenesen arányos a hullámhosszúsággal. A PPIX abszorpciós görbéjén a legnagyobb csúcs a rövid hullámhosszúságú, látható kék tartományba eső 405 nm-nél található, de a kék fény penetrációja csekély. Ezért a bőrgyógyászati gyakorlatban leginkább a 630 nm-es hullámhosszúságú fény használata terjedt el, melyhez a PPIX abszorpciós görbéjén ugyan nem a legmagasabb csúcs tartozik, de a vörös fény a rövidebb hullámhosszúságú kék vagy zöld fénynél mélyebbre hatol (8,19). A PDT a fenti indikációkban evidencián alapuló, nem invazív, korlátlanul ismételhető és nagy felületek kezelésére is alkalmas módszer, mely kiváló kozmetikai eredményt ad (7). A kezelés után jelentkező lokális mellékhatások – fájdalom, erythema, pörkképződés, nedvedzés, ödéma – általában egy héten belül megszűnnek.

Fluoreszcens diagnosztika

A gerjesztett PPIX ultraibolya fényben megfigyelhető fluoreszcenciáját ki lehet használni diagnosztikai célokra. A porfirin prekuzort (DALA-t, vagy MAL-t) a károsodott, premalignus vagy malignus, felgyorsult anyagcseréjű sejtek nagyobb mértékben veszik fel, mint a környező szövetek, így bennük a PPIX felhalmozódik. UV fényben korallvörös fluoreszcenciát detektálhatunk, mely a fényérzékenyítő applikációja után fokozatosan válik egyre kifejezettebbé, kontrasztosabbá, megjelenítve a tumorhatárokat. Ez irányított biopszia végzéséhez, excisio előtt a metszéspontok megtervezéséhez (21), vagy a terápia hatékonyságának megítélésében lehet segítségünkre.

A fluoreszcens- vagy más néven fotodinámiás diagnosztika rutinszerű alkalmazása céljából számos képző rendszer készült (17, 22), melyek egy része alkalmas a porfirin akkumuláció kvantitatív mérésére. Színes (morfológiai) és fluoreszcens felvétel szimultán készíthető, és a két fotó szummálható is. A porfirin kinetika időbeli mérésével kiválasztható az az optimális fényérzékenyítési idő, mely a legnagyobb különbséget eredményezi a környező szövet és a bőrtumor porfirin akkumulációjában, ugyanis bizonyos idő elteltével a normál anyagcseréjű sejtek is halmozzák a PPIX-et, így a fluoreszcencia kontraszt csökken. A maximális fluoreszcencia arány 3-14 órás inkubációs idő után detektálható (2, 10, 21). A fluoreszcens vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a kezelés hatékonysága nem a sejtekben felhalmozódott PPIX abszolút mennyiségétől függ, hanem annak besugarazás alatti csökkenése („PPIX photobleaching”) a meghatározó (23), hiszen minél több PPIX bomlik el a besugarazás hatására, annál több oxigén szabadgyök képződik, így nagyobb a sejtpusztulás mértéke.

A fluoreszcens diagnosztika pontosságát leginkább a Mohs mikrografikus sebészet közben végzett vizsgálatok mutatják. Az arcon, főleg elhelyezkedő, magas rizikójú basaliomák kezelésében a Mohs sebészet a leghatékonyabb (20), mely a látható tumorhatárok mentén való excisióval indul, majd sorozatos szövettani vizsgálat és utánműtét történik a végső defektus minimalizálása, illetve a szövethiány fedése előtti tumormentesség biztosítása céljából. Több vizsgálat is folyt annak megítélésére, hogy a fluoreszcens diagnosztika segítheti-e a tumorhatárok pontos megítélését. A fluoreszcencia alapján mért tumornagyság és a Mohs sebészeti eljárás során keletkezett defektus szoros korrelációt mutatott (21). Ezzel szemben a normál fizikális vizsgálattal látható tumorméret messze elmaradt ettől (16, 17, 21). Mindez azt bizonyítja, hogy a fluoreszcencia alapján pontosan megítélhető a tumor kiterjedése és annak határai.

PDT utáni kontroll vizsgálat alkalmával a kezelés hatékonyságának és recidiva előfordulásának megítélésére mindeztől függetlenül a legelfogadottabb módszer a fizikális vizsgálat (vizuális, egyben dermatoscopos és tapintási lelet) volt. A fotodinámiás fluoreszcencia a tumor tényleges méretének megállapíthatóságával hozzájárul a terápiás válasz és recidiva pontosabb megítéléséhez.

In vivo reflektív konfokális mikroszkópia hámeredetű bőrtumorsejt diagnosztikájában

Az in vivo reflektív konfokális mikroszkóp (RCM) technika lehetővé teszi a bőr felszínes területeinek, a hámnak és az irha felső részének nagyfelbontású képekkel való vizsgálatát és képek rögzítését. A bőr struktúrája illetve különböző bőrelváltozások vizsgálhatók a konfokális lézer szkennelő mikroszkóppal in vivo, „real-time” módban, vagy követhetők különböző időben készített standard felvételek segítségével. Így akár a histomorphológiával is összevethető képet tudunk alkotni a bőrrel invazivitás nélkül. Ezen technikával bizonyos esetekben elkerülhető a szövettani mintavétel, mely különösen abban az esetben

fontos, ha egy – a standard terápiáénál – kedvezőbb kozmetikai eredményt ígérő, nem invazív kezelést tervezünk, így például solaris keratosis, superficialis basalioma és Bowen kór fotodinámiás terápiája esetén. A konfokális mikroszkópiával lehetővé vált a PDT-re kiválasztott bőrléziók kezelés előtti vizsgálata, diagnosztikája, valamint ezekben az elváltozásokban a kezelés hatására kialakult változások követése. Mindezen túl kontroll vizsgálat alkalmával a terápia hatékonysága megítélhető, felderíthető az esetleges szubklinikus maradvány léziók jelenléte. Mivel a PDT kezelésre alkalmas bőrelváltozások vastagsága általában egybeesik azzal a tartománnyal, amit a RCM készülék segítségével vizsgálni tudunk (0-200 µm), az eljárás alkalmas ezen premalignus bőrelváltozások illetve tumorok kezelés előtti és utáni vizsgálatára.

Célkitűzés

Célkitűzésünk a hámeredetű bőrtumorok PDT kezelés előtti hagyományos fizikális (vizuális, dermatoscopes és tapintási) vizsgálatának kiegészítése egyéb noninvazív diagnosztikai módszerekkel (in vivo reflektációs konfokális mikroszkópia, fluoreszcens diagnosztika), a fotodinámiás terápia után közvetlenül tapasztalható szöveti változások és a terápia hatékonyságának monitorozása in vivo konfokális mikroszkópia segítségével.

Anyag és módszer

Klinikánkon 2003. decembere óta superficialis basalioma, aktinikus keratosis és morbus Bowen fotodinámiás kezelését végezzük rutinszerűen, ez idő alatt közel 500 beteget kezeltünk ily módon. Jelen vizsgálatunkba 12 beteget (6 férfi, 6 nő) vontunk be, akiknél a fenti indikációban PDT kezelést terveztünk. A kezelendő bőrelváltozások diagnózis szerinti megoszlása a következő volt: 4 solaris keratosis, 7 basalsejtes carcinoma, 1 morbus Bowen. Egyes esetekben a diagnózist PDT előtt szövettani vizsgálattal is megerősítettük (összesen 7 esetben történt szövettani vizsgálat: 2 solaris keratosis, 4 basalioma, 1 morbus Bowen). A betegek átlag életkora 68,9 év volt (45-83 év). Részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően a kezelendő elváltozásról Olympus E-330 tükröreflexes digitális fényképezőgép és Clearstone ultraibolya digitális analízis képkalkáló rendszer segítségével először normál, majd UV fotót készítettünk, valamint konfokális mikroszkópos vizsgálatot végeztünk. A konfokális mikroszkópos képek készítéséhez a VivaScope® 1500 Multilaser (MAVIG GmbH, Munich, Germany) készüléket használtuk. A készülék három hullámhosszon működik: 785 nm (infravörös közeli), 658 nm (vörös) és 488 nm (kék). Először a kiválasztott elváltozásról a készülék kamerájának segítségével dermatoscopes képet készítettünk. Mindegyik esetben beállítottuk a kiindulási „zéró” magasságot a gép rögzítőgyűrűjének képe alapján. Ezt követően a felszíni hám stratum granulosum-spinosum határát állítottuk be. Ez a szint általában 20-25 µm-rel mélyebben helyezkedik el a kiindulási szinthez képest. Ettől kezdve a gép által maximálisan rögzíthető látóteret, 8x8 mm-es területet fényképeztünk le 25 µm-enként 3 rétegben. Ezt követően klinikai gyakorlatunknak megfelelően felhelyeztük a 20% DALA fényérzékenyítő kenőcsös okkluzív kötést a kezelni kívánt bőrfelületre 3 órára. A fényérzékenyítő inkubációs idő leteltével ismét UV fotót készítettünk, ekkor jól megfigyelhető a PPIX-t halmozó szövetek erős fluoreszcenciája. A fényképezés után 12 percig 37 J/cm² dózisban 630 nm hullámhosszúságú látható vörös tartományba eső fénnel (Aktilite® LED fényforrás) besugaraztuk a tumort, ekkor UV fényben már jóval kisebb mértékű fluoreszcencia detektálható, hiszen a PPIX lebomlik. A besugarazást követően ismételt konfokális mikroszkópos képrögzítés történt a kezelés okozta azonnali változások vizsgálat céljából. 4 hét múlva kontrollvizsgálatra hívtuk vissza betegeket, ekkor fizikális vizsgálaton kívül ismételt normál és UV fotó készült, valamint in vivo konfokális mikroszkópos vizsgálat.

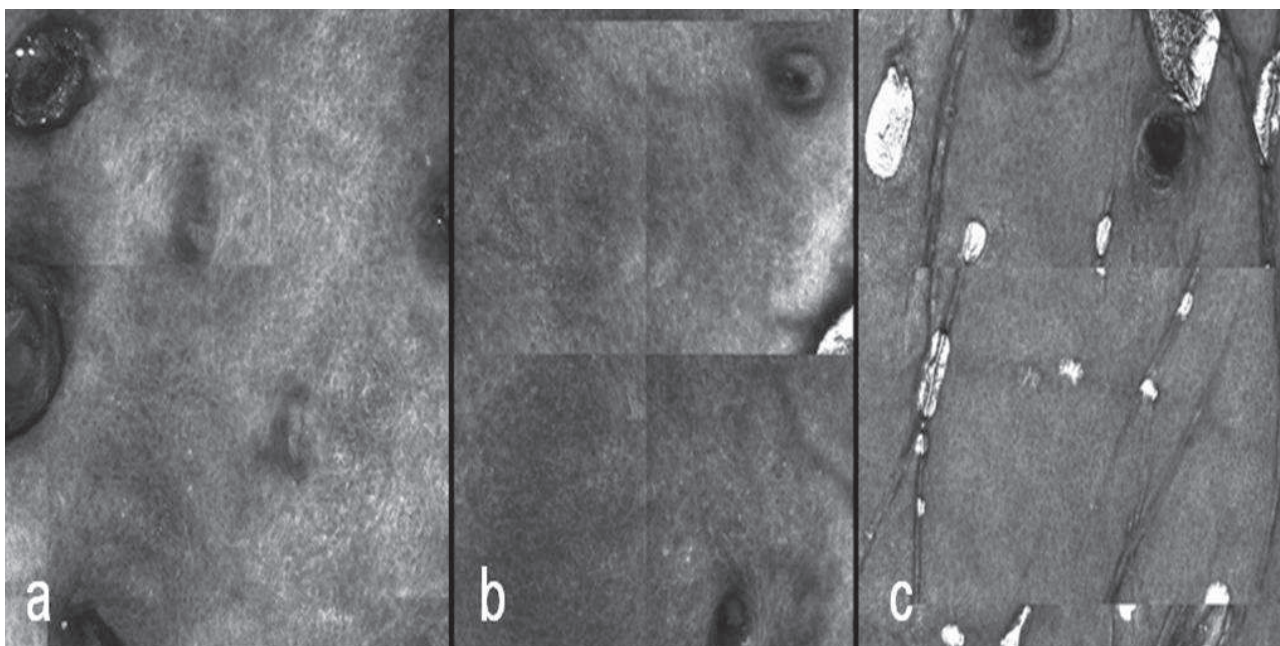
Eredmények

A rutin RCM vizsgálatokhoz a 785 nm-es lézer használatos legelterjedtebben. Mivel azonban rendelkezésünkre állt két másik hullámhosszú lézer is (658 nm, 488 nm), ezért először azt vizsgáltuk, van-e különbség a három hullámhossz által alkotott kép között, valamint hogy a fényérzékenyítő DALA tartalmú krém okoz-e valamilyen változást a RCM képeken. Egy kiválasztott solaris keratosisról felvételeket készítettünk mindhárom lézerrel DALA tartalmú krém felhelyezése előtt, a krém eltávolítása után közvetlenül, majd közvetlenül besugarazás után. A három különböző lézerrel készített képek számottevő különbséget nem mutattak, és a dermist legmélyebben a 785 nm-es lézerrel lehetett vizsgálni. Ezek alapján a továbbiakban ezzel a lézerrel dolgoztunk. Egyik lézer esetében sem láttunk az alkalmazott DALA-val összefüggésbe hozható reflektivitást.

A vizsgálat további szakaszába 12 beteget vontunk be, betegenként egy kiválasztott hámeredetű tumort vizsgáltunk és kezeltünk. A PDT-vel kezelt léziók megoszlása a következő volt: 4 solaris keratosis, 7 superficialis basalioma, 1 morbus Bowen. A klinikai diagnózist a kezelés előtt elvégzett konfokális mikroszkópos vizsgálat megerősítette (7 esetben invazív szövettani vizsgálat is történt a kezelés előtt), a léziók a fenti három diagnózisnak megfelelő RCM képre jellegzetes eltéréseket mutattak (1. és 2. ábra). A dermatoscopes felvételek a 3. és 4. ábrán láthatóak. A 3 órás fényérzékenyítést követően ultraibolya fényben minden esetben jól látszott a tumor területén a PPIX felhalmozódás miatti fluoreszcencia (5. ábra). Közvetlenül besugarazás után a dermatoscopes felvételen kifejezett erythema, RCM vizsgálattal a stratum granulosum és spinosum területén oedema és vasodilatatio látszott, a hámsejtek kontúrja kifejezettebbé vált, néhány gyulladásos sejt jelent meg (1. ábra b). A 12 bevont betegből egy beteg (kezelt lézió: solaris keratosis) nem jött vissza kontrollra, ezért egy esetben nem tudtuk értékelni a terápiás hatékonyságot. Jelen vizsgálat során az egy alkalommal elvégzett PDT hatékonyságát értékeltük 4 héttel a kezelés után. A 11 – kontroll vizsgálaton is megjelent – betegnél komplett remissziót (CR) 8 esetben (72,7%), inkomplett remissziót 2 esetben (18,2%) figyeltünk meg, míg 1 lézió (1 basalioma) nem reagált a PDT kezelésre. Diagnózis szerinti bontásban a hatékonyság a következő volt: 3 kezelt solaris keratosisnál komplett remisszió 100%, 1 morbus Bowennél részleges remisszió, 7 superficialis basalioma esetén 5 komplett remisszió (71,4%), 1 inkomplett remisszió és 1 nem reagált a kezelésre.

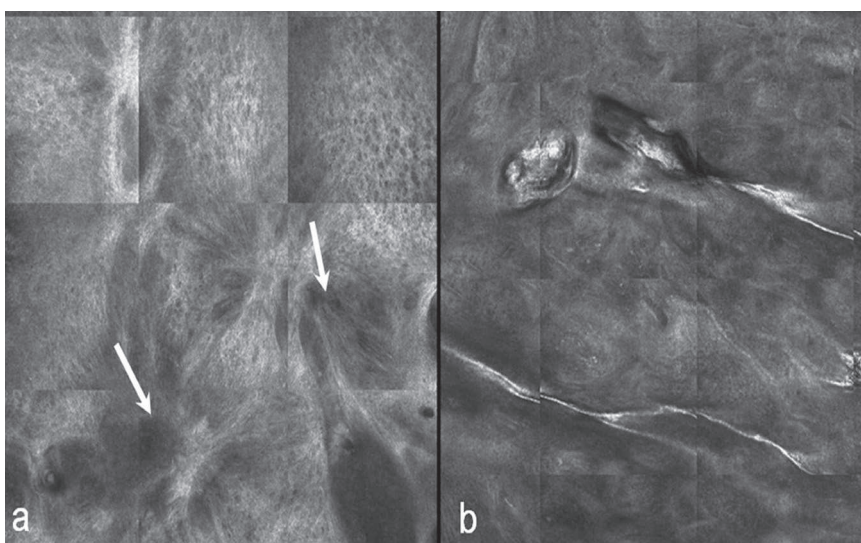
Megbeszélés

Az irodalom alapján az actinicus/solaris keratosis és morbus Bowent konfokális mikroszkóppal a következő kritériumok alapján lehet diagnosztizálni: a stratum corneum területén szakadozottság, parakeratosis, hyperkeratosis jellemző. A hámban a stratum granulosum-spinosum szakaszán architekturális rendezetlenség (szabályta-



1. ábra

a) Solaris keratosis RCM képe kezelés előtt, szabálytalan lépesmész mintázat (architektúrális rendezetlenség, cellularis nukleáris pleomorphismus), b) Solaris keratosis RCM képe besugárzás után közvetlenül, spongiosis, exocytosis (gyulladásos sejtek jelenléte), c) Solaris keratosis RCM képe 4 héttel PDT kezelés után, komplett remisszió, szabályos lépesmész mintázat



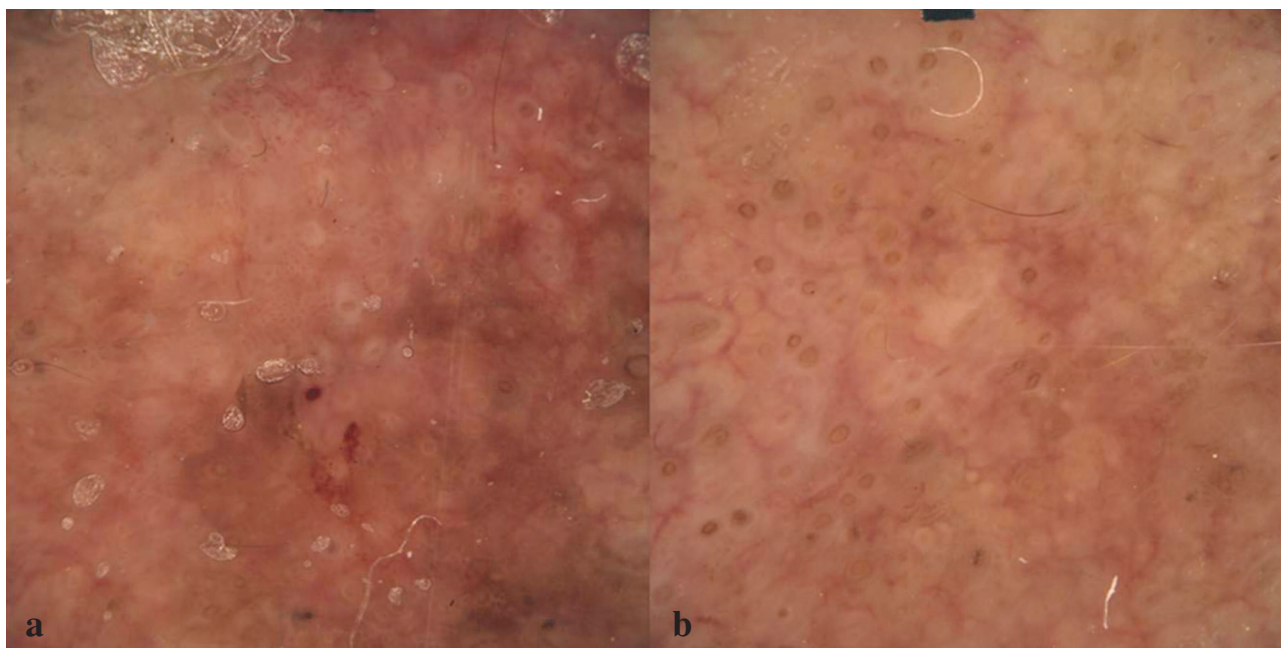
2. ábra

a) Superficialis basalioma RCM képe a kezelés előtt (lobulált stuktúrájú tumoros sejtízfészkek, hosszanti kötegek)
b) Superficialis basalioma 4 héttel PDT kezelés után (szabályos lépesmész mintázat)

lan alakú és méretű, irregularis határu keratinocyták, melyek ún. szabálytalan lépesmész mintázatot okoznak) (1a. ábra), valamint cellularis nukleáris pleomorphismus, exocytosis, spongiosis látható. A felső dermalis szakaszra jellemző a solaris elastosis, a fokozott vascularitás és a tág erek jelenléte, az ún. lymphocita rolling és a gyulladásos beszűrődés (4, 13, 24, 25). A carcinoma basocellulare is jellegzetes RCM képpel rendelkezik. A sejtmagok, sejtek megnyúlnak, monomorfak lesznek polarizálódnak.

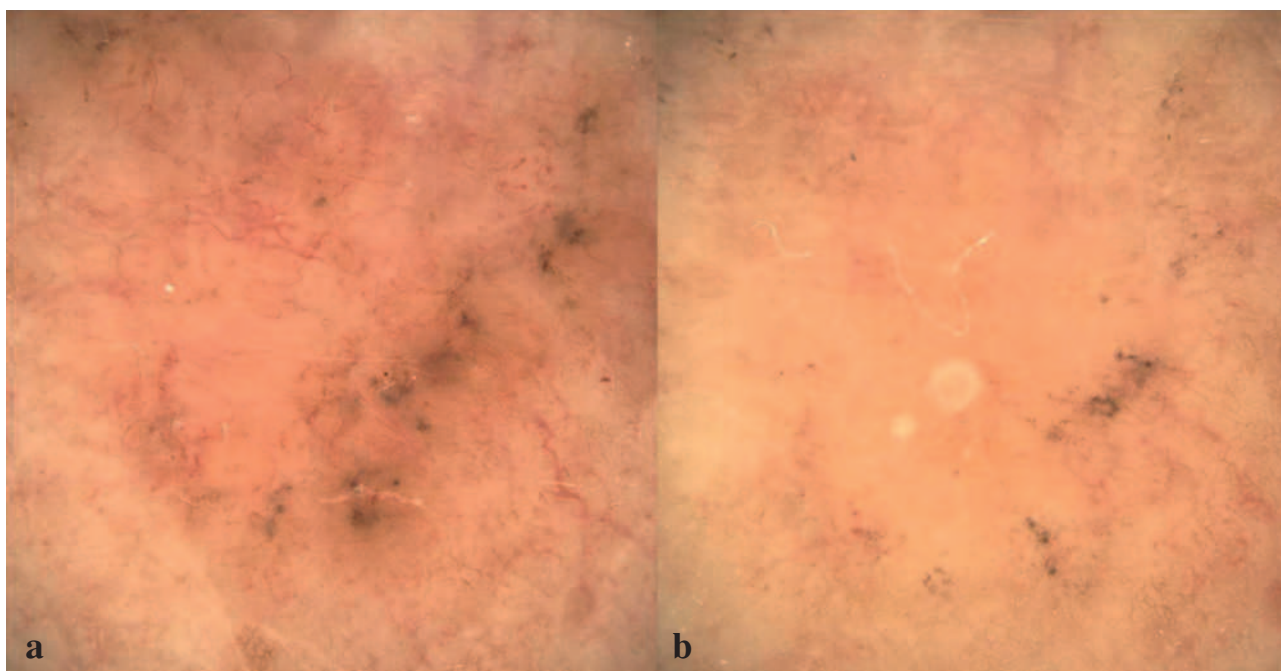
Ez részben hosszanti, kötegszerű elrendeződésként, részben a tumor-sejtfészkek szélén palisád állásként jelenik meg. a hámsejtek szabálytalanlanná válhatnak. Kifejezett lehet a gyulladásos beszűrődés, az erezettség. Lobulált stuktúrájú tumoros sejtízfészkek, kötegek észlelhetők, melyek a pigmenttartalomtól függően lehetnek kifejezett reflektivitásúak (világos tumorsejt szigetek) vagy sötétek (sötét sziluettek). Körülöttük résszerű, sötét zóna húzódik (2a. ábra) (1, 11, 12).

A rutin RCM vizsgálatokhoz a 785 nm-es lézer használatos legelterjedtebben az irodalomban. Egy solaris keratosisról mindhárom hullámhosszúságú lézerrel készítettünk felvételeket DALA krém felhelyezése előtt, a krém eltávolítása után közvetlenül, majd közvetlenül besugárzás után. A három különböző lézerrel készített képek számottevő különbséget nem mutattak, és a dermist legmélyebben a 785 nm-es lézerrel lehetett vizsgálni. Ezek alapján a továbbiakban ezzel a lézerrel dolgoztunk. Így vizsgálataink az irodalmi adatokkal is jobban összevethetők. A három különböző hullámhosszúságú lézerrel való RCM közben egyik esetben sem láttunk az alkalmazott DALA-val összefüggésbe hozható reflektivitást, tehát fluoreszcens diagnosztikához hasonló PPIX halmozás megjelenítésre ezt a három hullám-



3. ábra

Solaris keratosis dermoscopes képe kezelés előtt (a) és 4 héttel a kezelés után (b)



4. ábra

Superficialis basalioma dermoscopes képe kezelés előtt (a) és 4 héttel PDT kezelés után (b)

hosszúságú lézert használó konfokális mikroszkópia nem alkalmas.

Külön figyelmet érdemel az, hogy a 658 nm (vörös) és 488 nm (kék) lézer használatakor a krém alkalmazása után készült képek készítése közben nem észleltünk erythemat és a betegnek sem volt panasza, bár ezek a lézerek a PDT-hez is alkalmazott kék és vörös tartományba eső fényt bocsátanak ki. Ez arra utalt, hogy ezek a lézerek nem gerjesztették jelentős mennyiségben a PPIX-et. Ezt annak tulajdonítottuk, hogy a PPIX aktiválásához szükséges kék és vörös fény hullámhossz tartománya szűk (405 és 630 nm) és

ez a gép által használt lézertől eltérő. Ezen kívül igen rövid volt a fényképezéshez szükséges idő valamint kicsiny területet (8x8 mm) vizsgáltunk.

Komplett remisszióként csak azokat az eseteket értékeltük, amikor a fent leírt, hámeredetű tumorokra jellegzetes eltérések eltűntek, esetleg maradványtünetként solaris elastosist észleltünk (1-4. ábra).

Vizsgálatunkban az egyszeri PDT kezelés – klinikailag, fluoreszcens diagnosztikai módszerrel és konfokális mikroszkópos vizsgálattal mért – hatékonysági adatai meggyeztek az irodalmi adatokkal. Aktinikus keratosis ese-



5. ábra

- a) A szemöldök felett aktinikus keratosis klinikai képe. b) 3 órás DALA inkubációt követően a felhalmozódott PPIX UV fényben detektálható korallvörös fluoreszcenciája, mely a szemöldök feletti 1,5 cm-es sávban a legkifejezettebb. c) PDT kezelés után 4 héttel: klinikailag teljes remisszió. d) PDT kezelés után 4 héttel: 3 órás DALA inkubációt követően minimális fluoreszcencia detektálható csak

tén az egy alkalommal végzett PDT-nél komplett remisszió 69-100%, superficialis basalioma esetén 86-100% az irodalomban közölt adatok szerint (7).

Kontroll vizsgálat alkalmával a kezelés hatékonyságának és recidíva előfordulásának megítélésére mindeztáig a legelfogadottabb módszer a fizikális vizsgálat (vizuális, egyben dermatoscopos és tapintási lelet) volt. A fotodinámias diagnosztika a tumor tényleges méretének megállapíthatóságával hozzájárul a terápiás válasz és recidiva pontosabb megítéléséhez (5. ábra). Kontroll vizsgálat alkalmával,

amennyiben a teljes tumormentesség nem megítélhető, 3 órás MAL vagy DALA fényérzékenyítő kezelés után UV fényben fluoreszcenciás vizsgálatot végezhetünk. Amennyiben körülírt, környezeténél erősebb fluoreszcenciát mutató területet észlelünk, a PDT kezelést ismételt elvégezhetjük. MAL fényérzékenyítést követően magasabb fluoreszcencia kontrasztot detektálhatunk a tumor és a környező normál szövet között, mint DALA alkalmazásakor (17), ezért fluoreszcens diagnosztika céljából a MAL előnyösebb. A MAL nagyobb tumorszelektivitása jó ideje ismert (6, 9).

Bőrdaganatok fotodinámiás terápiáját követően a terápiás válasz megítélése céljából eddig csak egyetlen közlemény számolt be reflektív konfokális mikroszkópiás vizsgálat végzéséről (18), Gorlin Goltz szindrómás és xeroderma pigmentosumban szenvedő betegeken vizsgálták basalsejtes carcinomák PDT kezelésre adott válaszát (18). A bőrtumorokra hajlamosító genodermatosisokban a non-invazív diagnosztikai és kezelési módszerek sokat javíthatnak a beteg életminőségén, hiszen általában sorozatos biopszián és számos műtéten esnek át (18). Jelen vizsgálatban két noninvazív diagnosztikai módszer alkalmazhatóságát vizsgáltuk fotodinámiás terápia előtt és után. Az in vivo konfokális mikroszkópia a dermatoscopus vizsgálattal kiegészítve még pontosabb diagnózist tesz lehetővé, jól használható betegkövetésre (3), a tumorhatárok rendkívül pontos meghatározásában pedig a fluoreszcens diagnosztika lehet segítségünkre.

IRODALOM

1. Agero, A. és mtsai.: Basal cell carcinoma. In: Reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors. An atlas with clinical, dermoscopic and histological correlations. London: Informa Healthcare (2008) 60 p.
2. Angell-Petersen E. és mtsai.: Porphyrin formation in actinic keratosis and basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Invest Dermatol* (2006) 126, 265-271.
3. Astner, S. González, S.: RCM-assisted assessment of treatment response. In: Reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors. An atlas with clinical, dermoscopic and histological correlations. London: Informa Healthcare (2008) 219 p.
4. Astner, S. és mtsai.: Squamous neoplasia. In: Reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors. An atlas with clinical, dermoscopic and histological correlations. London: Informa Healthcare (2008) 49 p.
5. Bath-Hextall F. J. és mtsai.: Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* (2007) CD003412
6. Bender J. és mtsai.: Lipid cubic phases for improved topical drug delivery in photodynamic therapy. *J Control Release* (2005) 106, 350-360.
7. Braathen L. R. és mtsai.: Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology*, 2005. *J Am Acad Dermatol* (2007) 56, 125-143.
8. Brown S. B.: The role of light in the treatment of non-melanoma skin cancer using methyl aminolevulinate. *J Dermatolog Treat* (2003) 14 Suppl 3, 11-14.
9. Brown S. B., Brown E. A., Walker I.: The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol* (2004) 5, 497-508.
10. Ericson M. B. és mtsai.: Fluorescence contrast and threshold limit: implications for photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma. *J Photochem Photobiol B* (2003) 69, 121-127.
11. Gonzalez S., Tannous Z.: Real-time, in vivo confocal reflectance microscopy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* (2002) 47, 869-874.
12. Hashemi, P. és mtsai.: Basal cell carcinoma. In: Reflectance confocal microscopy for skin diseases. Heidelberg: Springer (2012) 271 p.
13. Horn M. és mtsai.: Discrimination of actinic keratoses from normal skin with reflectance mode confocal microscopy. *Dermatol Surg* (2008) 34, 620-625.
14. Kormeili T., Yamauchi P. S., Lowe N. J.: Topical photodynamic therapy in clinical dermatology. *Br J Dermatol* (2004) 150, 1061-1069.
15. Morton C. és mtsai.: Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol* (2006) 142, 729-735.
16. Redondo P. és mtsai.: Methyl-ALA-induced fluorescence in photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma prior to Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* (2008) 144, 115-117.
17. Sandberg C. és mtsai.: Fluorescence diagnostics of basal cell carcinomas comparing methyl-aminolaevulinate and aminolaevulinic acid and correlation with visual clinical tumour size. *Acta Derm Venereol* (2011) 91, 398-403.
18. Segura S. és mtsai.: Non-invasive management of non-melanoma skin cancer in patients with cancer predisposition genodermatosis: a role for confocal microscopy and photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2011) 25, 819-827.
19. Taub A. F.: Photodynamic therapy in dermatology: history and horizons. *J Drugs Dermatol* (2004) 3, S8-25.
20. Telfer N. R., Colver G. B., Morton C. A.: Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* (2008) 159, 35-48.
21. Tierney E., Petersen J., Hanke C. W.: Photodynamic diagnosis of tumor margins using methyl aminolevulinate before Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* (2011) 64, 911-918.
22. Tyrrell J., Campbell S., Curnow A.: Validation of a non-invasive fluorescence imaging system to monitor dermatological PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther* (2010) 7, 86-97.
23. Tyrrell J. S., Campbell S. M., Curnow A.: The relationship between protoporphyrin IX photobleaching during real-time dermatological methyl-aminolevulinate photodynamic therapy (MAL-PDT) and subsequent clinical outcome. *Lasers Surg Med* (2010) 42, 613-619.
24. Ulrich, M., Astner, S.: Actinic keratosis. In: Reflectance confocal microscopy for skin diseases. Heidelberg: Springer (2012) 285 p.
25. Ulrich M. és mtsai.: Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. *Dermatol Surg* (2008) 34, 610-619.

Érkezett: 2012. 06. 25.

Közlésre elfogadva: 2012. 07. 12.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések elfogadására, de a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.