

308 nm-es XENON-KLORID LÉZER A BŐRGYÓGYÁSZATBAN

Ph.D. Tézis összefoglalása

Dr. Baltás Eszter

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
Általános Orvostudományi Kar
Szegedi Tudományegyetem

2006

1. Bevezetés

Az elektromágneses sugárzások közé tartozó ultraibolya (UV) fény biológiailag legaktívabb tartománya az UVB (280-320 nm). Jótékony hatása és terápiás alkalmazása már az ókorban ismert volt. Az elmúlt évtizedekben történt eszközfejlesztés eredményeként napjainkban egyre nagyobb teret hódít a fénykezelés a bőrgyógyászatban.

A pikkelysömör a népesség 2-3%-át érintő krónikus megbetegedés. A betegek életminőségét jelentősen befolyásolja. Klinikailag a bőrön élesen körülhatárolt, vörös, hámló plakkok jelennek meg, melyeket ízületi érintettség kísérhet. A bőrtünetek fénykezelésre jól reagálnak, melyek közül a keskeny spektrumú UVB (311 nm, Philips TL01) sugárzást és a fotokemoterápiát (PUVA) alkalmazzuk leggyakrabban.

Az atópiás ekcéma csecsemő, gyermek vagy felnőttkorban jelentkező, gyakran recidiváló, gyulladásos kórforma, incidenciája 10%. A tünetek súlyosságától és a beteg általános állapotától, életkorától függően kezelésében helyi és szisztémás gyógyszerek valamint fényterápia alkalmazható. A szűk spektrumú UVB kezelés a betegség közepesen súlyos és súlyos formájában hatékony, a betegek által jól tolerált terápiás alternatíva.

A vitiligo a populáció 1-2%-át érintő, a bőrön porcelánfehér foltok formájában megjelenő, nehezen kezelhető kórkép. Terápiás próbálkozások széles skálája ismert. Az irodalomban helyi és szisztémás kortikoszteroidok, fotokemoterápia, szűk spektrumú UVB változó klinikai hatékonysággal járó alkalmazásáról olvashatunk. Az utóbbi évek tapasztalatai alapján a szűk spektrumú UVB bizonyult leghatékonyabbnak gyermekek és felnőttek kezelésében egyaránt.

A mycosis fungoides (MF) a cutan T-sejtes lymphomák leggyakoribb klinikai variánsa. A korai (premycotikus) stádiumban különböző nagyságú, enyhén hámló foltok jellemzik. A folyamat progressziójával beszűrt plakkok (infiltratív stádium), végül előemelkedő paradicsomtumorok (tumoros stádium) alakulnak ki. A betegség korai stádiumában bőrre irányuló kezelés (lokális kortikoszteroid, lokális retinoid, fénykezelés, nitrogénmustár, sugárterápia) javasolt. A fénykezelések közül leggyakrabban a fotokemoterápiát és a keskeny spektrumú UVB sugárzást alkalmazzuk.

A xenon-klorid (XeCl) lézer koherens, monokromatikus UVB sugarakat emittáló fényterápiás eszköz. Munkacsoportunk korábban pikkelysömörös plakkok kezelésében hatékonyabbnak találta a hagyományos keskeny sávú UVB kezelésnél. Jelen vizsgálatainkban célul tűztük ki a lézer hatékonyságának további tanulmányozását pikkelysömörben, valamint fényterápiára jól reagáló egyéb bőrbetegségek - vitiligo, atópiás ekcéma, MF - kezelésében.

2. Célkitűzések

Vizsgálataink során célkitűzéseink a következők voltak:

1. A XeCl lézer hatékonyságára vonatkozó korábbi eredményeink bővítése pikkelysömörben.
2. A XeCl lézer hatékonyságának tanulmányozása atópiás ekcéma kezelésében.
3. A XeCl lézer hatékonyságának tanulmányozása vitiligo kezelésében.
4. A XeCl lézer hatékonyságának tanulmányozása mycosis fungoides kezelésében.

3.1. Pikkelysömör

Huszonegy plakktípusú pikkelysömörben szenvedő beteg összesen 48 plakkját kezeltük a 308 nm-es XeCl excimer lézerrel (Lambda Physik LPX 105 E, Göttingen, Németország). A fototerápia megkezdése előtt ép bőrön meghatároztuk a lézerfény minimális bőrpírt okozó dózist (minimal erythema dose; MED). A lézerkezeléseket heti háromszor tünetmentesség eléréséig végeztük. Vizsgálataink során megnéztük, hogy a plakkok gyógyulásához szükséges kumulatív UVB dózist és a kezelések számát befolyásolja-e a lézerfény intenzitásának, frekvenciájának változtatása. A bőrtünetek súlyosságát számszerűen jellemeztük (local psoriasis severity index; LPSI). Az LPSI a bőrpír, hámlás és infiltráció öt fokozatú (0-4) skálán jellemzett értékének összege. A két karon felvett adatokat Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával vetettük össze. A $p < 0.05$ valószínűségi értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.2. Atópiás ekcéma

Tizenöt atópiás ekcémában szenvedő beteg végtagjainak hajlító felszínén (maximális testfelület érintettség 20%) elhelyezkedő tüneteit kezeltük. MED meghatározáshoz és a kezelésekhez az XTRAC lézert (PhotoMedex Incorporation, PA, USA) alkalmaztuk. A kezeléseket a bőrtünetek szanálódásáig hetente kétszer végeztük maximum négy héten keresztül. A bőrtünetek súlyosságát számszerűen jellemeztük (eczema area severity index; EASI). A lokális EASI az egyes tünetek (bőrpír, infiltráció, excoriáció, lichenifikáció) négy fokozatú skálán jellemzett (0-3) értékének összege. A viszketés intenzitását a betegek egy 10 cm-es vizuális analóg skálán jelölték meg, az életminőségre vonatkozóan kérdőívet töltöttek ki. Az adatok statisztikai analízisét Friedman-féle nem-paraméteres ANOVA teszttel végeztük, melyet Student-Newman-Keuls post-hoc teszt követett. A $p < 0.05$ valószínűségi értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.3. Vitiligo

Hat vitiligóban szenvedő beteget vontunk be vizsgálatunkba. MED értéket nem határoztunk meg, a vitiligos bőrterületet minden betegnél Fitzpatrick I-es bőrtípusba soroltunk. A fototerápia során a 308 nm-es XeCl excimer lézert (Lambda Physik LPX 105 E, Göttingen, Németország) alkalmaztuk. A vitiligit hetente kétszer kezeltük hat hónapon keresztül. A lézerkezelés hatására megjelenő barna pigmentációt az eredeti vitiligos folt kiterjedéséhez viszonyítottuk, értékét százalékos formában adtuk meg.

3.4. Mycosis fungoides

Négy premycotikus stádiumú (stádium IA, T1N0M0) MF-ben szenvedő beteget vontunk be vizsgálatunkba. A betegség klinikai diagnózisát a bőrtünetek alapján állítottuk fel, melyet minden esetben szövettani és immunhisztokémiai vizsgálattal erősítettünk meg. A T-sejt receptor génátrendeződést polimeráz-láncreakcióval (PCR) vizsgáltuk. MED meghatározást és a kezeléseket az XTRAC lézerkészülékkel (PhotoMedex Incorporation, PA, USA) végeztük. A kezelés kezdő dózist a MED kétszeresében határoztuk meg. A betegeket hetente kétszer vagy háromszor kezeltük tünetmentesség vagy minimális reziduális aktivitási tünetek (több mint 90%-os javulás) eléréséig. A lézerkezelésre adott terápiás választ a következőképpen értékeltük: teljes remisszió (aktivitási tünet nincs), részleges remisszió (aktivitási tünet több mint 50%-os csökkenése), progresszív betegség (aktivitási tünet több mint 25%-os növekedése).

4. Eredmények

4.1. Pikkelysömör

Vizsgálatunk során a XeCl lézertény minden kezelt plakk tekintetében hatékonynak bizonyult. A betegek a kezelést jól tolerálták, mellékhatás nem jelentkezett. A plakkok gyógyulásához szükséges átlagos kumulatív dózis $4,06 \text{ J/cm}^2$ illetve $4,05 \text{ J/cm}^2$ volt 20 mJ/cm^2 illetve $0,06 \text{ mJ/cm}^2$ fényintenzitás esetén. A kezelések átlagos száma (9,2) megegyezett a két különböző fényintenzitás esetén. A plakkok gyógyulásához szükséges átlagos kumulatív dózis $4,6 \text{ J/cm}^2$ illetve $4,3 \text{ J/cm}^2$ volt 1 Hz illetve 20 Hz frekvencia esetén. A kezelések átlagos száma (8) megegyezett a két különböző frekvencia alkalmazása esetében. A pikkelysömörös plakkok súlyosságát jelző LPSI értékben nem volt szignifikáns különbség különböző fényintenzitás illetve frekvencia alkalmazása esetén.

4.2. Atópiás ekcéma

Vizsgálatunk során 14 beteg kezelését végeztük, nem kellő együttműködés miatt egy beteg kezelését abbahagytuk. A kezdő dózis 150 mJ/cm^2 és 450 mJ/cm^2 között volt, az átlagos kumulatív dózis $1,66 \text{ J/cm}^2$ volt. A lézerkezelés eredményeként az egyes tünetek (bőrpír, infiltráció, excoriáció, lichenifikáció) intenzitása átlagosan 58%-al csökkent a kiindulási állapothoz képest. A lézerterápia befejezésekor tapasztalt érték minden vizsgált tünet esetében szignifikánsan alacsonyabb volt a kiindulási értéknél. A bőrtünetek súlyosságát jelző EASI értéke a fototerápia előtt 3-14 (átlag 8,5) volt, mely a kezelési periódus végére szignifikánsan 0-15 (átlag 3,57) értékre csökkent. Az életminőséget jellemző érték kiinduláskor 4-11 (átlag 6,57) között volt, a kezelési periódus végére szignifikánsan 0-6 (átlag 1,71) értékre csökkent. A viszketés intenzitása a lézerkezelés hatására 81%-al mérséklődött. A bőrpír, infiltráció, excoriáció és viszketés csökkenését a lézerkezelés megkezdését követő egy hét, míg a lichenifikáció mérséklődését két hét elteltével észleltük. Vizsgálatunk során mellékhatást nem észleltünk, az egy hónapos utánkövetés során recidíva nem jelentkezett.

4.3. Vitiligo

Vizsgálatunk során négy beteget kezeltünk hat hónapon keresztül a XeCl lézerrel. Két beteg kezelését nem kellő együttműködés miatt 5 hét után abbahagytuk. A kezdő dózis $49,5 \text{ mJ/cm}^2$, az átlagos kumulatív dózis $50,7 \text{ J/cm}^2$ volt ($31,5\text{-}70,8 \text{ J/cm}^2$). A vitiligos területeken nyolc héttel a kezelés megkezdése után jelentek meg az első 1-3 mm átmérőjű barna pigmentfoltok follikuláris elhelyezkedésben. A kezelések során a szőrtüszőkre lokalizálódó, pontszerű pigmentáció összefüggő barna területet eredményezett. Hat hónap elteltével egy betegnél 95%-os, két betegnél 75%-os, egy betegnél kevesebb, mint 50%-os barna pigmentáció megjelenését észleltük a korábbi vitiligos területben. A lézerkezelés befejezése utáni három hónap során az elért pigmentációban változás nem jelentkezett. Fotoallergiás, fototoxikus reakciót nem észleltünk. Mellékhatásként enyhe bőrpírt, viszketést tapasztaltunk, mely tünetek spontán szanálódtak.

4.4. Mycosis fungoides

Vizsgálatunk során négy premycotikus stádiumú MF-ben szenvedő beteget kezeltünk a XeCl lézerrel. Betegeinknél komplett klinikai remissziót értünk el. A tünetek szanálódásához 6-14 (átlag 9) kezelésre volt szükség, a kumulatív dózis $2,8\text{-}7,4 \text{ J/cm}^2$ (átlag $4,4 \text{ J/cm}^2$) volt. A kezelt területeken a kezelést követően halvány bőrpír és átmeneti hiperpigmentáció jelent meg, mely két héttel a lézerkezelés befejezése után spontán megszűnt. Hat hónapi utánkövetés során recidíva nem jelentkezett.

Korábbi vizsgálatainkban a 308 nm-es XeCl lézer hatékonyabbnak bizonyult pikkelysömörös plakkok kezelésében a hagyományos szűk spektrumú UVB kezelésnél. A bőrtünetek gyógyulásához szükséges kumulatív dózis a lézerkezelés során hatszor kevesebb volt (Bónis, 1997). Jelen vizsgálatainkban megerősítettük a lézer hatékonyságát psoriasis vulgaris kezelésében. A betegek a kezelést jól tolerálták, mellékhatás nem jelentkezett. Különböző intenzitású illetve frekvenciájú lézerfény alkalmazása során a tünetmentesség eléréséhez szükséges kumulatív dózis és kezelési szám között nem volt szignifikáns különbség. Megállapítottuk, hogy a lézerfény intenzitásának illetve frekvenciájának változtatása a kezelés hatékonyságát nem befolyásolta.

A XeCl lézer és a szűk spektrumú UVB klinikai hatékonysága közötti különbségre pikkelysömörben korábbi *in vitro* kísérleteinkben kerestünk magyarázatot. Azt találtuk, hogy a lézerfény hatékonyabban okoz T-sejt apoptózist a keskeny spektrumú UVB-nél. Az apoptózis indukcióban lévő különbség adódhat abból, hogy a szűk spektrumú UVB elsősorban 311-313 nm között emittál, de tartalmaz hosszabb hullámhosszúságú sugarakat, melyek T-sejtekre kifejtett sejtölő hatása csekélyebb. Lehetséges magyarázat lehet az is, hogy a lézerfény intenzitása jóval nagyobb, mint a szűk spektrumú UVB fényé: a XeCl lézer ugyanazt az energiát nanosecundum alatt adja le, míg a keskeny spektrumú UVB percek alatt. Végül a koherens lézerfény és a nem koherens UVB fény különbözhet biológiai hatásaiban is.

A bőrt érő UV sugárzás az élet folyamán összeadódik, mely kumulatív UV dózis a karcinogenezis szempontjából jelentős. Pikkelysömörös plakkok gyógyulásához szükséges kumulatív UVB dózis korábbi vizsgálatainkban alacsonyabbnak bizonyult a XeCl lézerrel (Bónis, 1997) a szűk spektrumú UVB-vel összehasonlítva. Az alacsonyabb kumulatív dózis alacsonyabb rizikót jelent karcinogenezis szempontjából. Megállapítottuk továbbá, hogy a XeCl lézer csak a léziós bőrt kezeli, a környező ép bőrt megkíméli az UVB sugárzástól, csökkenti annak UV terhelését.

Az atópiás ekcéma kezelésére számos lehetőség adódik napjainkban. A bőr rendszeres gondozása, emollientek használata, életmódbeli tanácsok mellett aktív tünetek esetén lokális és szisztémás kortikoszteroidok, lokális és szisztémás immunmoduláns szerek, fénykezelés állnak lehetőségre. Az irodalomban a fénykezelések alkalmazásának széles skáláját találjuk: magas dózisú UVA1, UVAB, szűk spektrumú UVB, fotokemoterápia, balneofototerápia, klimatoterápia, extrakorporális fotoferezis. Közepesen súlyos és súlyos atópiás ekcémában a fototerápiák közül szűk spektrumú UVB és PUVA használatos leggyakrabban. Jelen vizsgálatainkban a XeCl lézer hatékonyságát igazoltuk 20% alatti testfelület érintettséggel járó atópiás ekcémában szenvedő betegek esetében. A célzott lézerkezelés terápiás alternatívát nyújthat kis kiterjedésű, de egyéb helyi kezelésre nem reagáló ekcémás bőrtünetek esetén.

A vitiligo kezelésre nehezen reagáló kórkép. Az irodalomban olvasható próbálkozások változó eredménnyel járnak. A fényterápia önállóan vagy kombinációban lokális készítményekkel széles körben elfogadott, hatékony kezelési forma. Leggyakrabban fotokemoterápia és szűk spektrumú UVB alkalmazásáról olvashatunk, melyet a terápiás ajánlások felnőttek és gyermekek esetében hónapokon keresztül javasolnak heti két vagy három alkalommal. A 308 nm-es XeCl lézer vizsgálatainkban hatékonyan bizonyult vitiligo kezelésében, a betegek a kezelést jól tolerálták. Feltevésünk szerint a szűk spektrumú UVB-nél a bőrben mélyebben penetráló lézerfény a szőrtüszők melanocitáiban pigmenttermelést indukált.

A MF a T-sejtes non-Hodgkin lymphomák klinikailag és biológiailag heterogén csoportja. A betegség korai stádiumában bőrre irányuló kezelés (lokális szteroid, lokális retinoid, fénykezelés, irradiáció, lokális kemoterápia) javasolt szükség esetén biológiai válaszmódosító szerekkel (interferon, szisztémás retinoid) kiegészítve. Polikemoterápia beállítása nyirokcsomó vagy belszervi érintettség esetén, illetve a betegség előrehaladott stádiumában javasolt. A korai agresszív kezelés a betegség gyors progresszióját válthatja ki. Jelen vizsgálatainkban négy korai

stádiumú MF-ben szenvedő betegnél teljes klinikai remissziót értünk el a XeCl lézerrel. Ezen terápiás hatást annak tulajdonítjuk, hogy az UV fény a léziók malignus T-sejtjeiben apoptózist okozott. Eredményeink alapján a lézer hatékony MF korai stádiumában, azonban az alacsony betegszám miatt további tanulmányokra van szükség és hosszabb utánkövetési periódusra.

Vizsgálataink során a 308 nm-es XeCl lézer hatékonynak bizonyult pikkelysömör, atópiás ekcéma, vitiligo, korai stádiumú mycosis fungoides kezelésében. Megállapításainkat más munkacsoportok is megerősítették ezen betegségekben, illetve a lézer alkalmazását kiterjesztették további bőrgyógyászati kórképekre (granuloma annulare, lichen ruber planus, egyéb hipopigmentációval járó állapotok). Részben saját eredményeinkre támaszkodva megállapíthatjuk, hogy a célzott fototerápiára alkalmas eszközök - így a XeCl lézer - forradalmasították a fénykezelést a bőrgyógyászatban. Összefoglalva a 308 nm-es lézer egy új, ígéretes lehetőség UV fényre jól reagáló betegségek kezelésében.

6. Összefoglalás

1. Korábbi eredményeinkkel megegyezően a XeCl lézer hatékony pikkelysömör kezelésében. A klinikai hatékonyságot a lézerfény intenzitása és frekvenciája nem befolyásolja.
2. A XeCl lézer hatékonyságát *elsőként igazoltuk* atópiás ekcéma kezelésében.
3. A XeCl lézer hatékonyságát *elsőként igazoltuk* vitiligo kezelésében.
4. A XeCl lézer hatékony mycosis fungoides kezelésében.

7. Köszönetnyilvánítás

Tisztelettel köszönöm **Kemény Lajos Professzornak** és **Dobozy Attila Professzornak** a lehetőséget, hogy a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán irányításuk alatt végezhettem tudományos és klinikai munkámat.

Köszönöm **Dr. Bónis Béla**, **Dr. Novák Zoltán**, **Dr. Csoma Zsanett**, **Dr. Eiler Nóra**, **Dr. Czakó Szilvia** és **Dr. Kinyó Ágnes** kollégáim segítségét munkám során.

Köszönöm **Bor Zsolt Professzor**, **Szabó Gábor Professzor** és **Ignácz Ferenc** közreműködését tudományos munkám során az Optikai és Kvantumelektronikai Tanszékről, valamint **Dr. Zana Marianna** közreműködését a Pszichiátriai Klinikáról.

Köszönettel tartozom a közleményeimben szereplő statisztikai analízis elkészítéséért **Bodai Lászlónak**.

Köszönöm **Gyimesi Andreának** és **Klapcsik Péternek** tézisem elkészítése során nyújtott segítségét.

Köszönöm **szüleim** feltétlen segítségét és állandó támogatását tudományos és klinikai munkám során. Köszönöm **családom** és **barátaim** munkám során tanúsított folyamatos biztatását.