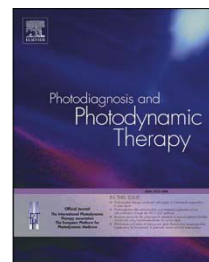


ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Оценка полевой канцеризации и актинического кератоза с применением УФ-индуцированной флуоресцентной дерматоскопии после нанесения 5-аминолевулиновой кислоты



Katarzyna Korecka^{a,*}, Adriana Polańska^a, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska^a, Cristian Navarrete-Dechent^b

^a Department of Dermatology, Poznań University of Medical Sciences, Przybyszewskiego 49, Poznań 60-356, Poland

^b Melanoma and Skin Cancer Unit, Department of Dermatology, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Актинический кератоз (АК) является одной из наиболее частых причин обращения за консультацией к дерматологу. УФ-индуцированная флуоресцентная дерматоскопия (УФФД) – новый метод, позволяющий оценивать новообразования в спектре света, который исходит от флуорохромов, люминесцирующих под воздействием ультрафиолета. Целью настоящего исследования была оценка признаков АК, выявленных при УФ-индуцированной флуоресцентной дерматоскопии, и их интенсивности в поле канцеризации и одиночных новообразованиях перед проведением фотодинамической терапии (ФДТ).

Методы. Это ретроспективное исследование мы проводили с июня по ноябрь 2023 года. Новообразования оценивали клинически с применением классификации Олсена, дерматоскопически (дерматоскоп DermLite DL5 с 10-кратным увеличением), и фотографировали. УФФД флуоресценцию классифицировали по признаку: «отсутствует», «слабая», «умеренная», «интенсивная». Слой геля, содержащего 10%-ю 5-аминолевулиновую кислоту (5-ALA), толщиной 1 мм наносили на отдельные новообразования или поле канцеризации (в зависимости от пациента) под окклюзию на 3 часа. Перед этим кожу обезжиривали спиртовым раствором. После

* Автор, ответственный за переписку. Электронный адрес: kasia.korecka@gmail.com (К. Korecka).

<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104056>

Статья получена в первоначальной редакции 2 февраля 2024 года, в измененной редакции 15 марта 2024 года, принята к публикации 18 марта 2024 года и доступна онлайн с 19 марта 2024 года

1572-1000/© 2024 Все права принадлежат авторам. Опубликовано издательством Elsevier B.V. Настоящая статья находится в свободном доступе и распространяется на основании условий лицензии CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

удаления окклюзионной повязки кожу очищали 0,9%-м физиологическим раствором. Затем каждое новообразование фотографировали в поляризованном свете и в режиме УФ-индуцированной флуоресцентной дерматоскопии.

Результаты. В общей сложности были проанализированы 194 дерматоскопических изображения, 111 из них относились к полям канцеризации, 81 – к отдельным новообразованиям АК. В целом слабая флуоресценция была отмечена в 22 (11,3 %) из них, умеренная в 107 (55,15 %), а интенсивная в 65 (33,5 %) случаях. Среди снимков полей канцеризации (111 изображений) слабая флуоресценция наблюдалась в 11 (9,9 %), умеренная в 68 (61,26 %), интенсивная в 32 (28,82 %). В отдельных новообразованиях (81 снимок) слабая флуоресценция была выявлена в 11 (13,2 %), умеренная в 39 (46,99 %), интенсивная в 33 (28,83 %). Флуоресценция была несколько интенсивнее при более высокой степени АК согласно классификации по Олсену ($p = 0,04$).

Выводы. УФФД может повышать эффективность допроцедурного обследования и может быть полезным инструментом прогнозирования терапевтического эффекта ФДТ.

Ключевые слова: дерматоскопия, УФ-индуцированная флуоресцентная дерматоскопия, актинический кератоз, фотодинамическая терапия.

1. ВВЕДЕНИЕ

Актинический кератоз (АК) проявляется в форме розовых чешуйчатых бляшек, как правило, расположенных на лице, скальпе, кистях рук и на других подверженных воздействию солнечного излучения участках у пациентов со светлой кожей [1]. В основном АК диагностируют клинически и дерматоскопически и классифицируют исходя из оценки толщины новообразования и наличия чешуек (градация по Олсену) [2]. В последние годы для лечения АК применяют множество терапевтических методов. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является рекомендуемой амбулаторной процедурой. Эффективность двух фотосенсибилизаторов – ФДТ с 5-аминолевулиновой кислотой (ALA-ФДТ) и с метиламинолевулином (MAL-ФДТ) в отношении АК подтверждена многочисленными исследованиями [3]. После нанесения фотосенсибилизирующего средства и выдержки инкубационного периода новообразования подвергают воздействию источников красного (630 нм) или синего (417 нм) света, который в присутствии кислорода способствует образованию цитотоксических молекул, в результате чего происходит разрушение неопластических клеток [3–5]. 5-ALA, широко применяемая при ФДТ, является натуральной аминокислотой, которая участвует в биосинтезе гема и усиливает продукцию протопорфирина IX (PpIX), который является натуральным фотосенсибилизатором, дающим красное свечение при воздействии синим светом (максимально на длине волны около 635 нм) [6]. Данные о флуоресценции АК под лампой Вуда после нанесения 5-ALA в клинических условиях были опубликованы Jeffes и соавторами в 1997 году [7]. Авторы наблюдали значительную корреляцию между интенсивностью УФ-флуоресценции, оцененной невооруженным глазом, и благоприятным клиническим ответом на ФДТ. УФ-индуцированная флуоресцентная дерматоскопия (УФФД) – это новый метод светового воздействия, позволяющий наблюдать вызванное

ультрафиолетовым излучением свечение хромофоров кожи [8]. Исследование было основано на явлении сдвига Стокса, использующем видимый спектр света, исходящий от флуорохромов, дающих возбуждаемую воздействием УФ-люминесценцию. Мы намеревались описать признаки АК, визуализируемые при УФФД, проводимой до начала фотодинамической терапии, и характеристики для классификации АК.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это ретроспективное исследование проводилось в отделении дерматологии Университета медицинских наук (Department of Dermatology of Poznan University of Medical Sciences) города Познань с июня по ноябрь 2023 года. Исследование было одобрено внутренним Комитетом Университета по этике (номер протокола 523/23). В него были вовлечены пациенты, обращавшиеся в нашу клинику с диагнозом АК в отношении отдельных очагов АК или полей канцеризации на коже головы и шеи, подходящие для ФДТ. Мы исключали пациентов, ранее проходивших лечение; имевших новообразования с изъязвлениями, признаками инвазии, выявленными при дерматоскопии; новообразования, требовавшие биопсии, или пациентов, отказавшихся от процедур ФДТ. Два эксперта оценивали новообразования согласно классификации Олсена [2] на основе двух клинических изображений. Дерматоскопические снимки создавали в поляризованном и неполяризованном свете. Кроме того, мы проводили УФ-фотографирование при помощи устройства для УФФД (Дерматоскоп DermLite DL5 с 10-кратным увеличением), соединенного со смартфоном. При УФФД используют 365 нм УФ-светодиоды с интенсивностью 10 мВ/см², вызывающие УФ-флуоресценцию. Два независимых эксперта классифицировали флуоресценцию как «отсутствует», «слабая», «умеренная» и «интенсивная», как было описано в исследовании Jeffes и соавторов [7].

2.1 Протокол фотодинамической терапии

Каждое новообразование подготавливали к процедуре путем удаления корочек и чешуек, при необходимости использовали кюретажную ложку. Слой 10%-го 5-ALA геля (Ameluz®, Biofrontera, Leverkusen, Germany) толщиной 1 мм наносили на отдельные новообразования или все поле канцеризации (индивидуально, в зависимости от пациента) и закрывали окклюзионной повязкой на 3 часа. Перед этим кожу обезжиривали спиртовым раствором. После удаления повязки кожу очищали физраствором 0,9 %. Затем каждое новообразование фотографировали в поляризованном свете и в режиме УФФД.

2.2 Статистический анализ

Описательную статистику, включая такие показатели, как средние, медианные значения, диапазоны, стандартные отклонения и относительную частоту, применяли для описания участников исследования. Если не указано иное, все значения выражались как среднее \pm стандартное отклонение. Для целей исследования мы разделяли пациентов на две группы: группа

с отдельными очагами АК и группа с полем канцеризации. Критерий Хи-квадрат применяли в отношении для категориальных переменных. Двухстороннее значение $P < 0,05$ считалось статистически значимым. Данные анализировали в программе SPSS 23.0 (SPSS, Armonk, NY, USA).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование мы включили 40 мужчин и женщин в возрасте от 53 до 89 лет (средний возраст 73,42, 72,5 % составляли мужчины) с ранее не подвергавшимися лечению очагами АК на коже лица и волосистой части головы. Из общего количества 14 пациентов имели поля канцеризации. В общей сложности были оценены 53 новообразования, относившиеся к АК I степени (AKI), 18 к АКII и 10 к АКIII. Все очаги АК показывали красное свечение различной интенсивности при УФФД, что также можно было наблюдать и у новообразований, не имевших клинических симптомов (субклинические) у пациентов с полевой канцеризацией (Рисунки 1, 2). В общей сложности были проанализированы 194 УФФД изображения, 111 соответствовали полевой канцеризации и 81 – отдельным очагам АК. В целом слабая УФФД-флуоресценция отмечалась в 22 (11,3 %), умеренная в 107 (55,15 %) и интенсивная в 65 (33,5 %) случаях. Что касается полевой канцеризации (111 изображений), слабая УФФД флуоресценция наблюдалась в 11 (9,9 %), умеренная в 68 (61,26 %) и интенсивная в 32 (28,82 %) случаев. В отдельных очагах АК (81 изображение) слабая флуоресценция наблюдалась в 11 (13,2 %), умеренная – в 39 (46,99 %) и интенсивная в 33 (28,83 %) новообразованиях (Таблица 1). Более интенсивная флуоресценция отмечалась при более высокой степени толщины по Олсену ($p = 0,04$).

4. ОБСУЖДЕНИЕ

УФФД – это метод дерматоскопии, имеющий множество описанных в литературе применений [8–12]. УФФД расширяет возможности оценки новообразований перед началом ФДТ. Яркая красная флуоресценция наблюдалась в отдельных новообразованиях у всех пациентов, особенно в случае плоских очагов АК. Кроме того, интенсивность УФФД коррелировала со степенью АК по Олсену, несмотря на то что группы не были сбалансированы по этому признаку. Интересно, что свечение также наблюдалось на субклинических участках канцеризации и по периферии новообразований, делая их более очевидными для врачей и пациентов (Рисунки 1–4). Большинство новообразований показывали умеренное (55,15 %) или интенсивное (33,5 %)

Таблица 1. Интенсивность флуоресценции в очагах АК различной степени и в поле канцеризации при УФФД

Интенсивность флуоресценции Категория новообразования	Слабая	Умеренная	Интенсивная
AKI	9 (4,68 %)	30 (15,6 %)	14 (7,2 %)
AKII	2 (1,04 %)	7 (3,64 %)	9 (4,68 %)
AKIII	0 (0 %)	1 (0,5 %)	9 (4,69 %)
Поле канцеризации	11 (5,72 %)	68 (35,41 %)	32 (16,7 %)

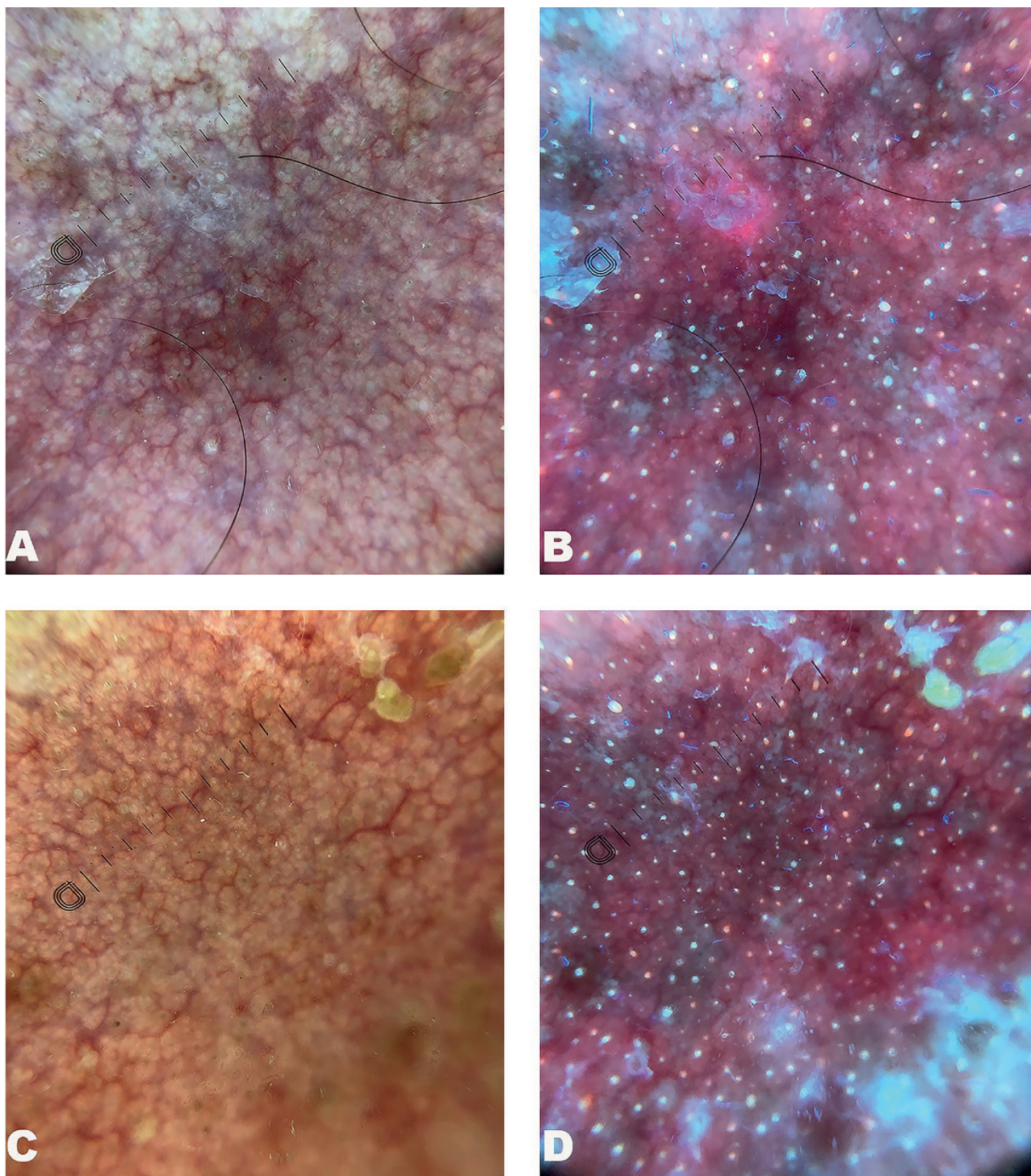


Рисунок 1. Интенсивная флуоресценция поля канцеризации. В новообразованиях, атипичность которых не очевидна дерматоскопически (А, С), при УФФД наблюдается интенсивная флуоресценция (В, D)

свечение, что было схоже с наблюдениями Jeffes и соавторов, использовавших лампу Вуда. УФФД позволяла нам оценивать, насколько хорошо проникал фотосенсибилизатор, и, как мы полагали, мог влиять на благоприятность эффекта ФДТ. Кроме того, у пациентов с полем канцеризации субклинические новообразования показывали характерную красную флуоресценцию. Потенциальным преимуществом УФФД при оценке полей канцеризации является возможность анализа пропущенных участков в случае проведения ФДТ на всем поле канцери-

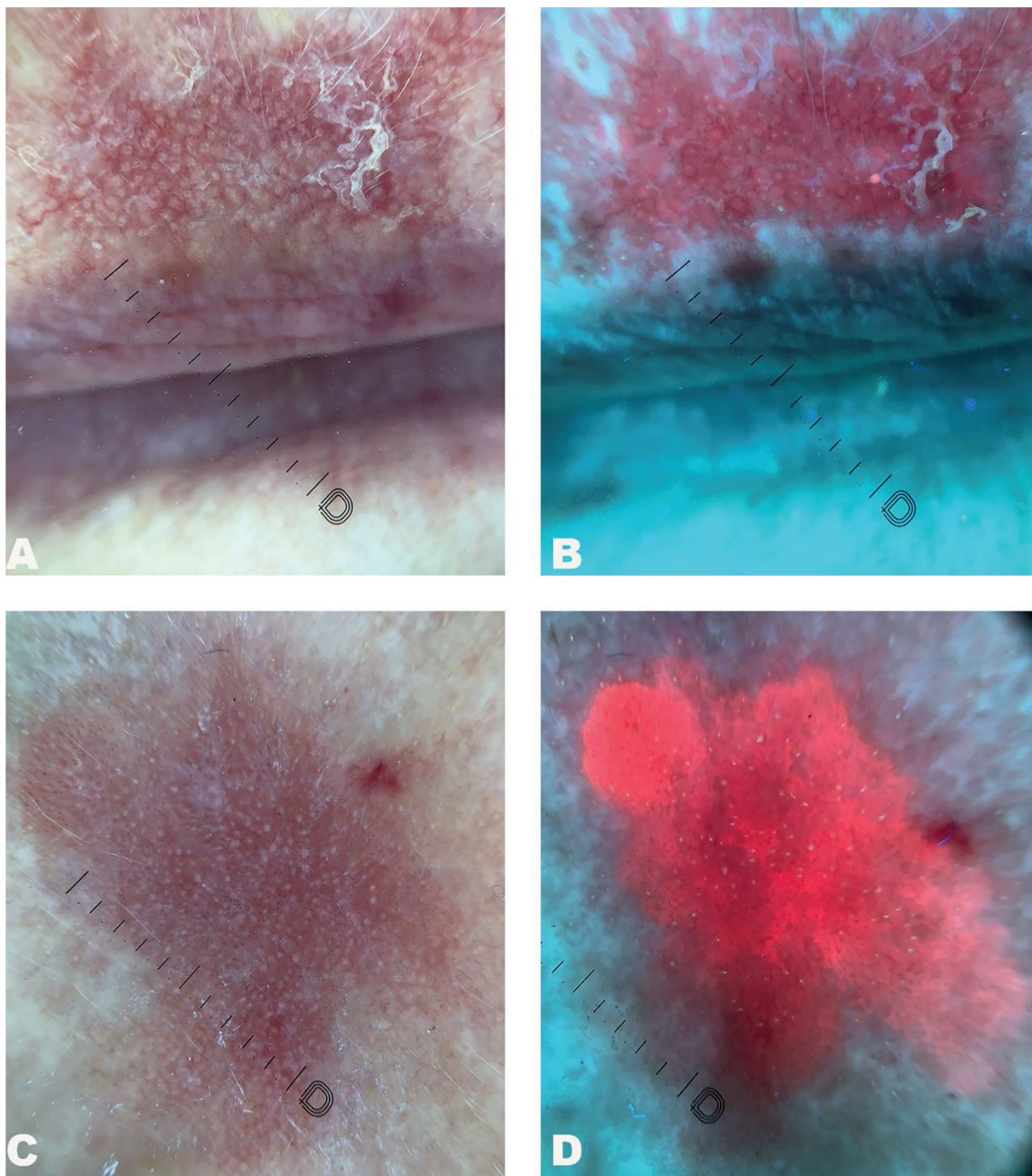


Рисунок 2. Интенсивное красное свечение в отдельных очагах при поляризованном свете (А, С) и УФФД (В, D). Красную флуоресценцию можно также наблюдать на окружающей новообразование коже – как признак фотоповреждения кожи/полевой канцеризации

зации. Кроме того, интенсивность флуоресценции может быть связана с вероятностью более высокой степени АК или даже ранней инвазивной плоскоклеточной карциномы (SCC). В таком случае можно рекомендовать наблюдение, сфокусированное на участках с большей интенсивностью флуоресценции, однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [13, 14]. Несмотря на то, что эту тему еще следует изучать, мы полагаем, что УФФД может повышать эффективность допроцедурного обследования и быть полезна в прогнозировании

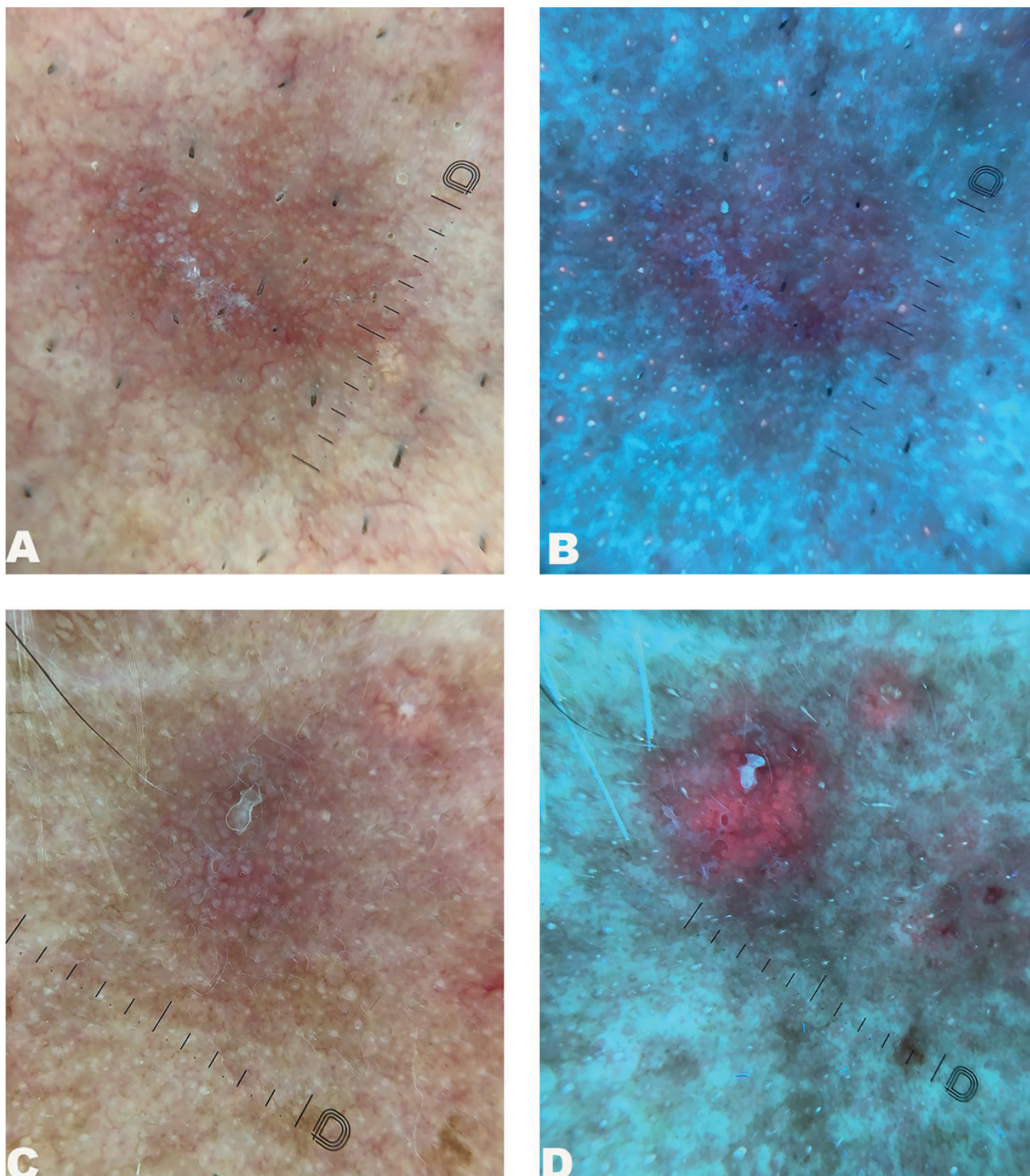


Рисунок 3. А–В – слабая флуоресценция при УФФД отдельных очагов АК, С–D – средняя флуоресценция при УФФД отдельных очагов АК

терапевтического эффекта процедур, поскольку АК, который дает интенсивное свечение, может иметь лучший эффект от лечения.

Более того, у пациентов с интенсивной флуоресценцией боль во время процедуры была, как правило, более ощутимой, хотя этот показатель не измеряли и не фиксировали. Это было особенно очевидно при воздействии на поле канцеризации, что может коррелировать с более высоким поглощением 5-ALA во всех субклинических новообразованиях и при большой площади воздействия. Эти наблюдения соответствуют результатам предыдущих исследований.

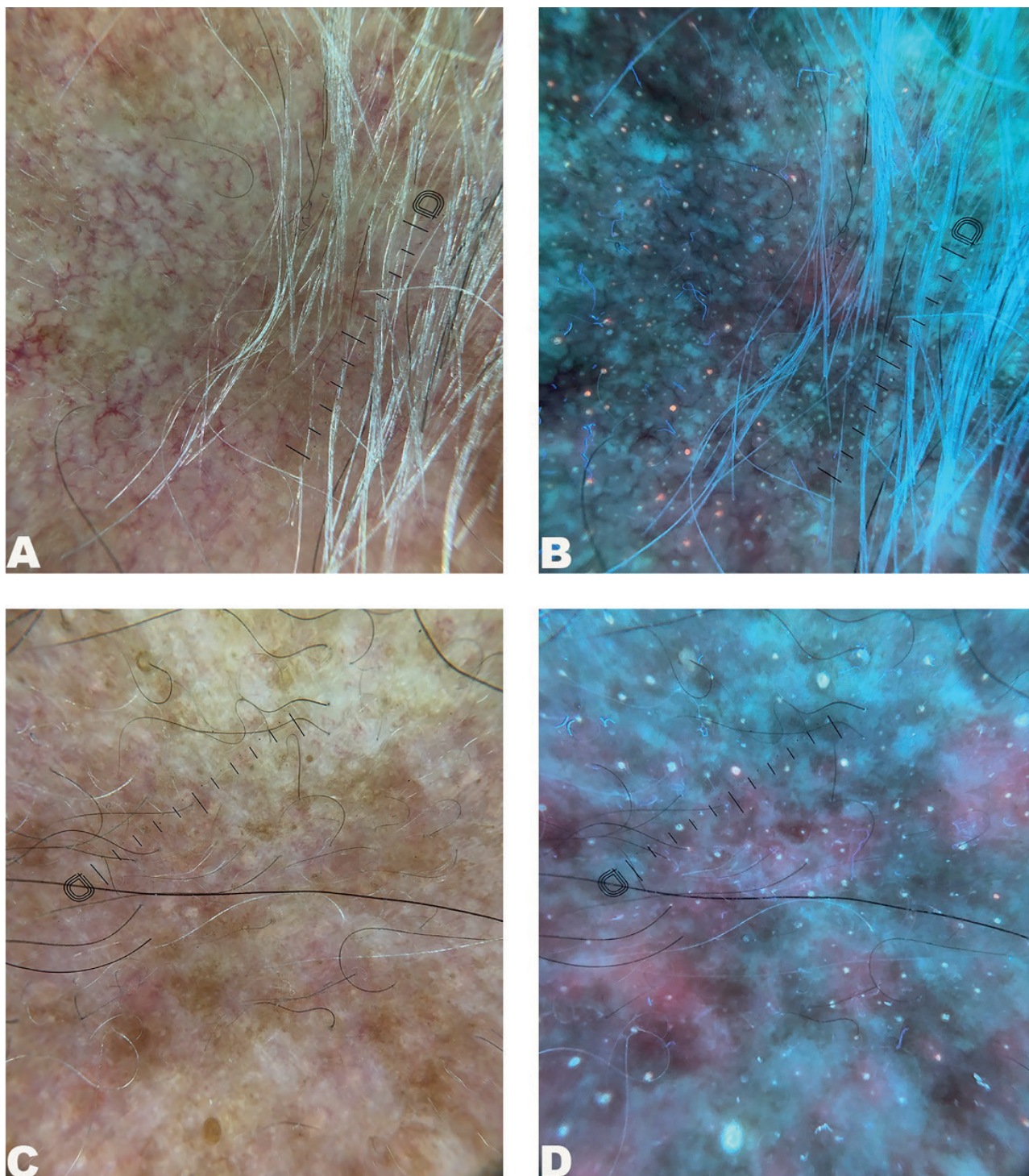


Рисунок 4. А-В – слабая флуоресценция при УФФД поля канцеризации, С-Д – средняя флуоресценция при УФФД

Так, Skiveren и соавторы анализировали корреляцию между уровнем боли и флуоресценцией, и обнаружили, что она зависит от количества РrIX в области лечения и связана с количеством РrIX, накопленных до светового воздействия [5, 15]. Поэтому УФФД может быть полезна при клинической оценке АК и поля канцеризации, а также при консультировании пациентов по поводу эффективности лечения и болевых ощущений от него для совместного принятия решения о его проведении.

К ограничениям нашего исследования относятся его ретроспективный характер, одноцентровой дизайн, относительно небольшой объем выборки: об оценке интенсивности флуоресценции сообщали только Jeffes и соавторы в своем исследовании, поэтому этот показатель для УФФД не валидирован. И наконец, не исследовался такой субъективный параметр, как боль.

Заявления о раскрытии информации

Авторы не сообщали о потенциальном конфликте интересов.

Финансирование

Исследование было проведено при поддержке Национального научного центра (National Science Centre), Польша, исследовательский проект No. 2023/07/X/NZ5/00867: Значение высокочастотной ультразвуковой диагностики в оценке актинического кератоза и поля канцеризации.

Заявление о соответствии этическим нормам

Исследование было одобрено внутренним комитетом Университета по этике (Университет медицинских наук г. Познань (Poznan University of Medical Sciences), протокол 523/23).

Заявление о вкладах авторов

Katarzyna Korecka участвовала в подготовке, проверке и редактировании статьи, написании оригинального текста, визуализации, разработке методологии, проведении исследования, формальном анализе, курировании данных, концептуализации.

Adriana Polańska: участвовала в подготовке, проверке и редактировании статьи, написании оригинального текста, контроле, разработке методологии, проведении исследования, получении финансирования, концептуализации.

Aleksandra Dańczak-Pazdrowska: участвовала в написании оригинального текста, в подготовке, проверке и редактировании статьи, разработке методологии, получении финансирования.

Cristian Navarrete-Dechent: участвовала в подготовке, проверке и редактировании статьи, написании оригинального текста, валидации, контроле, разработке методологии, формальном анализе, курировании данных, концептуализации.

Заявления о конфликте интересов: отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. B. Berman, C. J. Cockerell, Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation, *J. Am. Acad. Dermatol.* 68 (1) (2013) S10–S19.
2. E. A. Olsen, M. Lisa Abernethy, C. Kulp-Shorten, J. P. Callen, S. D. Glazer, A. Huntley, et al., A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck, *J. Am. Acad. Dermatol.* 24 (5) (1991) 738–743.
3. S. R. Wiegell, Update on photodynamic treatment for actinic keratosis, *Curr. Probl. Dermatol.* 46 (2015) 122–128 (Switzerland).
4. C. A. Robertson, D. H. Evans, H. Abrahamse, Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT, *J. Photochem. Photobiol. B* 96 (1) (2009) 1–8.
5. C. A. Morton, R. M. Szeimies, N. Basset-Seguin, P. Calzavara-Pinton, Y. Gilaberte, M. Hædersdal, et al., European dermatology forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications - actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 33 (12) (2019) 2225–2238.
6. K. McNicholas, M. N. MacGregor, J. M. Gleadle, In order for the light to shine so brightly, the darkness must be present—Why do cancers fluoresce with 5-aminolaevulinic acid? *Br. J. Cancer* 121 (2019) 631–639. Nature Publishing Group.
7. Jeffes E. W., McCullough J. L., Weinstein G. D., Fergin P. E., Nelson, J., Stuart Shull T. F., et al. Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid a pilot dose-ranging study [internet]. Vol. 133, *Arch Dermatol.* 1997. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/>.
8. P. Pietkiewicz, C. Navarrete-Dechent, M. Goldust, K. Korecka, V. Todorovska, E. Errichetti, Differentiating fordyce spots from their common simulators using ultraviolet-induced fluorescence dermatoscopy—retrospective study, *Diagnostics* 13 (5) (2023) 985.
9. C. Navarrete-Dechent, P. Pietkiewicz, S. W. Dusza, S. Andreani, K. S. Nehal, A. M. Rossi, et al., Ultraviolet-induced fluorescent dermoscopy for biopsy site identification prior to dermatologic surgery: a retrospective study, *J. Am. Acad. Dermatol.* 89 (4) (2023) 841–843.
10. P. Pietkiewicz, C. Navarrete-Dechent, Scabies mite is bright green under UV dermatoscopy, *Dermatol. Pract. Concept.* (2023) e2023135.
11. M. Al-Nasiri, C. Navarrete-Dechent, K. Korecka, N. Salwowska, M. Goldust, P. Pietkiewicz, Ultraviolet reflectance dermatoscopy of trichobacteriosis axillaris reveals peripilar yellow-green luminescent concretions, *Dermatol. Pract. Concept.* (2023) e2023169.
12. K. Korecka, A. Słomiak-Wąsik, A. Danczak-Pazdrowska, ´ R. Zaba, ´ A Polanska, ´ Terra firma-forme dermatosis displays bright blue plaques in ultraviolet-induced fluorescence dermatoscopy, *Australas J. Dermatol.* 00 (2024) 1–3.
13. I. Martincorena, A. Roshan, M. Gerstung, P. Ellis, P. Van Loo, S. McLaren, et al., High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin, *Science* 348 (6237) (1979) 880–886.
14. C. Navarrete-Dechent, A. A. Marghoob, M. A. Marchetti, Contemporary management of actinic keratosis, *J. Dermatol. Treat.* 32 (5) (2021) 572–574.
15. S. R. Wiegell, J. Skiveren, P. A. Philipsen, H. C. Wulf, Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate, *Br. J. Dermatol.* 158 (4) (2008) 727–733.