

Terapia fotodynamiczna w leczeniu licznych ognisk *keratosis solaris* wywołanych przewlekłą ekspozycją na światło słoneczne

Photodynamic therapy in the treatment of multiple solar keratosis foci caused by chronic exposure to sunlight

Beata J. Osiecka¹, Kamil Jurczyszyn¹, Piotr Ziółkowski¹, Hanna Gerber²

¹Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. med. Jerzy Rabczyński

²Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Jan Wnukiewicz

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 4: 180–183

Streszczenie

W prezentowanej pracy przedstawiono skuteczność terapii fotodynamicznej w leczeniu ognisk rogowacenia słonecznego powstałych u osoby poddanej przewlekłej ekspozycji na światło słoneczne w warunkach pracy zawodowej. Pacjent (z zawodu archeolog) pracował przez kilka lat w południowej Europie i Afryce. Dodatkowym czynnikiem ryzyka zachorowania był jego jasny fototyp skóry – typ II (błękitne oczy, rude włosy). Liczne ogniska rogowacenia słonecznego pojawiły się w obrębie pleców oraz ramion w postaci szarozółtych, chropowatych łusek, po potarciu których uwidaczniano sączącą powierzchnię. Mężczyźnie podano 20-procentowy roztwór kwasu aminolewulinowego w postaci maści o podłożu eucerynowym. Naświetlanie rozpoczęto po upływie 6 godz. od nałożenia maści. Źródło światła stanowiła lampa halogenowa (Penta Lamps Teclas, długość fali 630 nm). Całkowita dawka energii wyniosła 120 J/cm². Ogniska rogowacenia słonecznego uległy całkowitej regresji po jednorazowym naświetleniu. Terapia fotodynamiczna jest skuteczną i polecaną przez autorów metodą leczenia rogowacenia słonecznego. Pozwala uzyskać bardzo dobre efekty kosmetyczne. Warto zaznaczyć, że efekt terapeutyczny występuje już po pierwszym zabiegu, bez konieczności jego powtarzania.

Słowa kluczowe: terapia fotodynamiczna, kwas δ -aminolewulinowy, rogowacenie słoneczne, ekspozycja na słońce.

Abstract

This case presents the effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of solar keratosis in a patient exposed to sunlight in occupational conditions. The patient spent several years in southern Europe and Africa. An additional factor was that he had skin phototype II (blue eyes, red hair). Multiple lesions of solar keratosis were found on the back and limbs as grey to yellow plaques showing some fluid on the surface. The patient was given a 20% solution of aminolevulinic acid (ALA) in the form of cream in a eucerin base. Light irradiation was performed within 6 hours after application of the cream. The light source was a halogen lamp (Penta Lamps Teclas) $\lambda = 630$ nm. The total light dose was 120 J/cm². The lesions of solar keratosis completely healed after single exposure to light. Photodynamic therapy is an effective method of treatment of solar keratosis. It allows very good cosmetic effects to be obtained after a single attempt.

Key words: photodynamic therapy, δ -aminolevulinic acid, solar keratosis, sun exposure.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Piotr Ziółkowski, Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. K. Marcinkowskiego 1, 50-368 Wrocław, tel. +48 71 784 12 25, faks +48 71 784 00 57, e-mail: ziolkows@interia.pl

Wstęp

Światło słoneczne jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu, jednak długotrwała, wieloletnia ekspozycja może prowadzić do wywołania wielu niekorzystnych efektów. Zmiany skórne zależą przede wszystkim od promieniowania ultrafioletowego (UV), będącego jedną ze składowych pełnego widma słonecznego. Promieniowanie UVB – widmo rumieniotwórcze – odpowiada za oparzenia słoneczne i opaleniznę, a w późniejszym czasie wpływa na powstanie nowotworów skóry, UVA – odpowiedzialne jest za odczyny fototoksyczne, fotoalergiczne i przyspieszone starzenie skóry (tzw. *photoaging*) [1, 2].

Wiadomo, że powtarzające się epizody rumienia posłonecznego (intensywne kąpiele słoneczne) w dzieciństwie zwiększają ryzyko zachorowania na nowotwory skóry w wieku dojrzałym. Przed promieniowaniem słonecznym powinny chronić się przede wszystkim osoby o tzw. jasnym fototypie skóry (jasne włosy, oczy szare, błękitne), które z uwagi na barwnik feomelaninę są wrażliwe na ekspozycję słoneczną ze wszystkimi tego konsekwencjami. W przeciwieństwie do nich osoby z ciemną karnacją mające eumelaninę uzyskują szybko opaleniznę bez reakcji typu oparzenia. Objawami fotostarzenia skóry są głębokie zmarszczki, bruzdy, nierównomierna pigmentacja skóry, brunatne plamy, pojawiające się zwłaszcza w odstępnych okolicach ciała. Zmiany te w przeciwieństwie do starzenia fizjologicznego pojawiają się znacznie wcześniej i są dużo bardziej nasilone. Długotrwałe, wieloletnie nasłonecznienie prowadzi do powstania stanu przedrakowego skóry, tzw. rogowacenia słonecznego (ang. *keratosis solaris, actinica*). Zmiany te występują w miejscach odstępnych – na szyi, karku, twarzy, grzbietach rąk. Mają charakter suchych, szorstkich, przebarwionych, hiperkeratotycznych ognisk, lekko krwawiących przy próbie odwarstwienia. Na podłożu *keratosis* po różnie długim czasie może rozwinąć się rak kolczystokomórkowy skóry (ang. *squamous cell carcinoma – SCC*) [3, 4].

Ryzyko zachorowania na raka skóry wzrasta wraz z kumulacyjną dawką napromieniania i fototypem skóry. Szczególnie podatne są osoby o jasnej karnacji, przebywające dużo na powietrzu, zwłaszcza w warunkach pracy zawodowej. Lokalizacja nowotworów skóry wiąże się ściśle z okolicami ekspozowanymi na UV (kark, uszy, skroń, czoło).

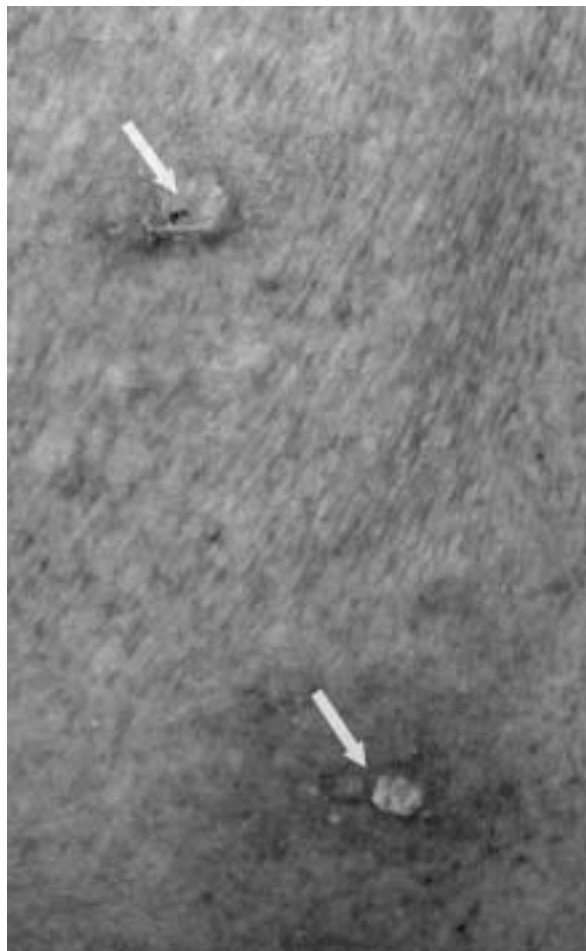
Terapia fotodynamiczna (ang. *photodynamic therapy – PDT*) polega na ogólnoustrojowym lub miejscowym podaniu specyficznych związków chemicznych, tzw. fotouczulaczy, które wykazują powinowactwo do tkanek o dużej aktywności proliferacyjnej. Związki te po dostarczeniu z zewnątrz energii świetlnej o odpowiedniej długości fali wywołują wiele reakcji fizykochemicznych prowadzących do niszczenia komórek, w których zostały skumulowane [5]. Do najczęściej stosowanych fotouczulaczy należą hematoporfiryna i jej pochodne, chloryny oraz kwas aminolewulinowy (ang. *δ-aminolevulinic acid – ALA*) [6–8].

W opisanym przypadku zastosowano miejscowo ALA, który jest naturalnym prekursorem porfiry występującym w organizmie człowieka, a ulegając metabolizmowi do protoporfiryny IX, staje się właściwym fotouczulaczem [9]. W połączeniu ze światłem czerwonym wywołuje w tkankach patologicznych efekty cytotoksyczne.

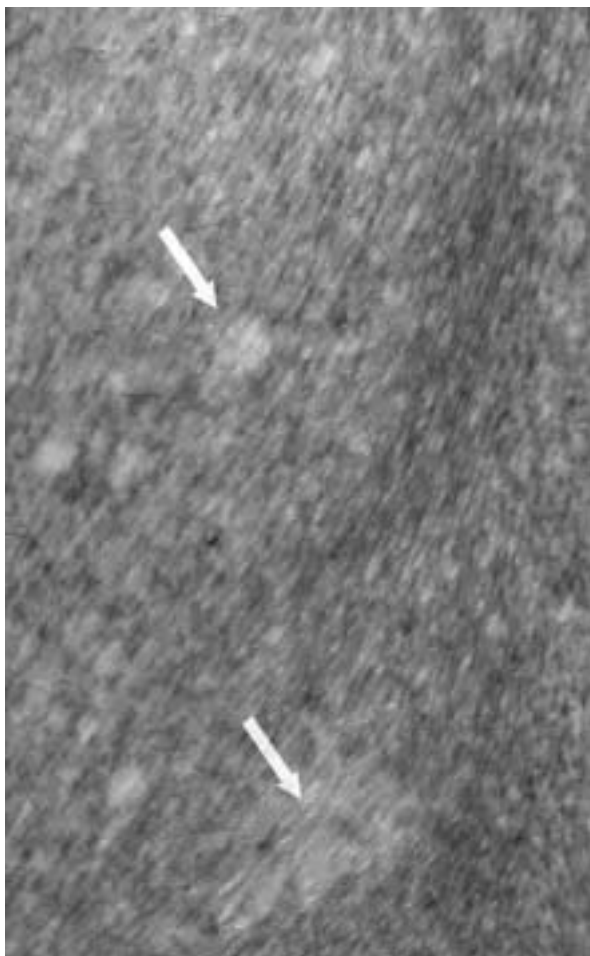
W prezentowanej pracy przedstawiono chorego z licznymi ogniskami rogowacenia słonecznego, leczonego miejscowo terapią fotodynamiczną.

Opis przypadku

Do Pracowni Terapii Fotodynamicznej przyjęto 65-letniego pacjenta z powodu licznych, rozsianych ognisk rogowacenia słonecznego zlokalizowanych w miejscach odstępnych – na karku, plecach, ramionach. Zmiany miały charakter szorstkich, szarozółtych nawarstwień, przy pocieraniu których uwidaczniano lekko wilgotną powierzchnię i niewielkie krwawienie (ryc. 1.). Chory, z zawodu archeolog, wiele lat spędził na powietrzu przy pracach



Ryc. 1. Rogowacenie słoneczne – zmiany skórne przed leczeniem



Ryc. 2. Stan po leczeniu terapią fotodynamiczną

wykopaliskowych w południowej Europie i Afryce. Był narażony na dużą ekspozycję na światło słoneczne. Dodatkowym czynnikiem ryzyka jest fakt, że jest osobą o jasnym fototypie skóry (błękitne oczy, rude włosy). Ogólnie, skóra wykazywała objawy typowego fotostarzenia – była pstra, z przebarwieniami i odbarwieniami, brunatnymi nieregularnymi plamami, widocznymi rozszerzonymi naczyniami krwionośnymi (teleangiektazjami) i obszarami ścięczenia skóry.

Pacjentowi podano 20-procentowy roztwór ALA w postaci maści o podłożu eucerynowym. Zmiany pokryto preparatem sporządzonym w dniu zabiegu, następnie zabezpieczono jałowym, okluzyjnym opatrunkiem, który usunięto bezpośrednio przed naświetlaniem. Oddziaływanie światłem rozpoczęto po upływie 6 godz. od nałożenia maści. Do naświetlania posłużono się źródłem światła czerwonego (długość fali 630 nm) z lampy halogenowej (Penta Lamps Teclas) o całkowitej dawce energii równej 120 J/cm². W czasie terapii nie obserwowano efektów termicznych. Po wykonanym naświetlaniu zmiany zabezpieczono suchym opatrunkiem okluzyjnym, z zaleceniem po-

zostawienia go przez 24 godz. i unikania ekspozycji na światło słoneczne. Badanie kontrolne skuteczności przeprowadzonego zabiegu wykonano po 1, 3, 6. i 12. miesiącu.

W wyniku zastosowanego zabiegu ogniska rogowacenia słonecznego uległy całkowitej regresji po jednorazowym zabiegu. W pierwszym miesiącu po naświetlaniu widoczny był rumień i niewielkie złuszczenie na powierzchni, natomiast później skóra w miejscu wcześniejszych zmian nie wykazywała żadnych odchyłeń od normy (ryc. 2). Leczone zmiany wygoiły się bez bliznowacenia, uzyskano bardzo dobre efekty kosmetyczne.

Omówienie

W prezentowanej pracy przedstawiono efektywność terapii fotodynamicznej w leczeniu ognisk rogowacenia słonecznego. Osiągnięte wyniki są podobne do uzyskanych w innych ośrodkach stosujących metodę [10]. Potwierdzają one duże znaczenie leczenia fotodynamicznego w likwidowaniu stanów przednowotworowych skóry. Morton i wsp. uzyskali skuteczne wyleczenie choroby Bowena w 94% przypadków (z dwoma nawrotami po upływie roku) [11]. Thissen i wsp. opisali skuteczność metody w 92% przypadków powierzchniowego raka podstawnokomórkowego [12].

Od wielu lat stosuje się terapię fotodynamiczną w leczeniu choroby Bowena, rogowacenia słonecznego i powierzchniowych raków skóry [13–16]. Zmiany patologiczne skóry często występują u ludzi, którzy z powodu charakteru pracy przebywają dużo na wolnym powietrzu, co naraża ich na stałe zagrożenie niekorzystnym wpływem promieniowania. Doskonałe efekty kosmetyczne po wdrożonej terapii, gojenie się bez bliznowacenia, możliwość powrotu do codziennych zajęć zaraz po zabiegu daje duży komfort pacjentom. Ponadto umożliwia stosowanie terapii wielokrotnie, a także pozwala na zlikwidowanie kilku ognisk w czasie jednej kuracji.

Terapia fotodynamiczna jest prężnie rozwijającą się metodą leczniczą zmian przednowotworowych oraz nowotworowych skóry i błon śluzowych. Może być stosowana samodzielnie, a także w powiązaniu z metodą chirurgiczną czy radioterapią. Terapię fotodynamiczną wykorzystuje się u pacjentów do leczenia stanów przedrakowych o typie leukoplakii, rogowacenia słonecznego, *carcinoma in situ* oraz niewielkich ognisk raka podstawnokomórkowego i kolczystokomórkowego skóry. Zmiany o charakterze przednowotworowym wykazują pełną odpowiedź na leczenie fotodynamiczne [17, 18].

Autorzy zachęteni pozytywnymi efektami wcześniejszych oraz obecnych badań wskazują terapię fotodynamiczną jako metodę z wyboru w leczeniu powyższych zmian [19, 20]. W przypadku ognisk umiejscowionych na obszarach skóry trudnych do leczenia powszechnie stosowanymi metodami (lokalizacja np. na twarzy lub małżowinie usznej) istotne dla pacjenta jest uzyskanie odpowiedniego efektu kosmetycznego (brak bliznowacenia),

który metoda ta pozwala uzyskać. Dotyczy to zwłaszcza osób szczególnie narażonych na przewlekłą ekspozycję na światło słoneczne w warunkach pracy zawodowej. Osoby te wykazują większą zachorowalność na stany przednowotworowe skóry. W większości przypadków jednorazowo przeprowadzony zabieg PDT pozwala na zlikwidowanie występujących często mnogich zmian o typie rogowacenia.

Piśmiennictwo

1. Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, et al. Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 606-15.
2. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis-an update. *Br J Dermatol* 2007; 157 (Suppl 2): 18-20.
3. Ferrándiz C. Update on actinic keratosis in clinical trial experience with imiquimod. *Br J Dermatol* 2007; 157 (Suppl 2): 32-3.
4. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1099-101.
5. Jerjes W, Upile T, Betz CS, et al. The application of photodynamic therapy in the head and neck. *Dent Update* 2007; 34: 478-80, 483-4, 486.
6. Yoshida T, Tokashiki R, Ito H, et al. Therapeutic effects of a new photosensitizer for photodynamic therapy of early head and neck cancer in relation to tissue concentration. *Auris Nasus Larynx* 2008 Jan 31 [Epub ahead of print].
7. Wan Q, Liu L, Xing DI, Chen Q. Bid is required in NPe6-PDT-induced apoptosis. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 250-7.
8. Biel M. Advances in photodynamic therapy for the treatment of head and neck cancers. *Lasers Surg Med* 2006; 38: 349-55.
9. Boere IA, Robinson DJ, de Bruijn HS, et al. Protoporphyrin IX fluorescence photobleaching and the response of rat Barrett's esophagus following 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 2006; 82: 1638-44.
10. Harth Y, Hirshovitz B. Topical photodynamic therapy in basal and squamous cell carcinoma and penile Bowen's disease with 20% aminolevulinic acid, and exposure to red light and infrared light. *Harefuah* 2008; 134: 602-5, 671, 672.
11. Morton CA, Whitehurst C, Moore JV, MacKie RM. Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2000; 143: 767-72.
12. Thissen MR, Schroeter CA, Neumann HA. Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol* 2000; 142: 338-9.
13. Fantini F, Greco A, Cesinaro AM, et al. Pathologic changes after photodynamic therapy for basal cell carcinoma and Bowen disease: a histologic and immunohistochemical investigation. *Arch Dermatol* 2008; 144: 186-94.
14. Gaál M, Gyulai R, Baltás E, et al. Photodynamic therapy in dermatooncology. *Orv Hetil* 2007; 148: 2227-33.
15. Sidoroff A. Photodynamic therapy of cutaneous epithelial malignancies. An evidence-based review. *Hautarzt* 2007; 58: 577-84.
16. Lui H, Hobbs L, Tope WD, et al. Photodynamic therapy of multiple nonmelanoma skin cancers with verteporfin and red light-emitting diodes: two-year results evaluating tumor response and cosmetic outcomes. *Arch Dermatol* 2004; 140: 26-32.
17. Biel MA. Photodynamic therapy and treatment of head and neck cancers. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14: 239-44.
18. Feyh J. Photodynamic treatment for cancers of the head and neck. *J Photochem Photobiol B* 1996; 36: 175-77.
19. Osiecka BJ, Ziółkowski P, Jurczyszyn K. Local photodynamic therapy of actinic keratosis with 5-aminolevulinic acid. *Acta Bio-Optica Inform Med* 2002; 8: 215-7.
20. Jurczyszyn K, Ziółkowski P, Osiecka B, et al. Evaluation of 5-ALA-photodynamic therapy efficacy in the treatment of solar keratosis using various concentrations of photosensitizer precursor. *Progress in Medical Research*, 2004; 2: 6-6, Internet publication.