

The prostate cancer constitutes the third death cause among neoplastic diseases (5%) in Poland. Despite of availability of many treatment options of prostate cancer, its morbidity and mortality dramatically increases. In this situation, it is necessary to find an efficient, safe and little-invasive method of treatment of these diseases. One of these methods is photodynamic therapy (PDT) whose mechanism relies on *in situ* generation of cytotoxic agents by the activation of light sensitive drugs in the presence of oxygen. The produced reactive oxygen species induce death of tumor tissue directly or by inhibition of angiogenesis due to the damage of tumor vessels.

This paper is a review of experimental and clinical studies concerning application of PDT in the treatment of prostate cancer. The results of these studies show that PDT is a selective, well-tolerated and efficient method of primary and salvage therapy of prostate cancer, particularly in the case of cancer resistant to radiotherapy. Among studied photosensitizers, Foscan®, Lu-Tex®, and WST-09 revealed high efficiency in PDT of prostate cancer. The WST-09 action is focused on the tumor vessels which are a “focus” of disease. Such protocol, called focal therapy, is a new paradigm in treatment of prostate cancer. Comparing to cryotherapy and ultrasound therapy, PDT is more selective and similar in tolerability, while in terms of efficiency it cannot only be matched for cryotherapy in the treatment of higher stage cancer.

Due to substantial individual differences in concentrations of photosensitizers and of oxygen and in intensity of absorbed light in tissues of prostate, monitoring of these parameters as well as of adverse effects to avoid damage of adjacent tissues during PDT sessions are recommended.

**Key words:** prostate cancer, photodynamic therapy, experimental studies, clinical trials, review.

# Photodynamic therapy in the treatment of prostate cancer

## Terapia fotodynamiczna w leczeniu raka stercza

Andrzej M. Bugaj

Wyższa Szkoła Zdrowia, Urody i Edukacji w Poznaniu

### Wstęp

Rak stercza stanowi obecnie 5,4% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Ze względu na częstość występowania w naszym kraju znajduje się on na trzecim miejscu u wszystkich mężczyzn oraz na drugim u mężczyzn w podeszłym wieku [1–3]. Choć obecnie dostępnych jest wiele metod leczenia tego nowotworu, niemniej zapadalność i umieralność na tę chorobę ciągle wzrasta [4, 5], dlatego nieustannie trwają poszukiwania nowych, bezpiecznych, skutecznych i mało inwazyjnych metod leczenia raka stercza. Jedną z takich metod jest terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy* – PDT), powoli, lecz konsekwentnie zdobywająca coraz trwalszą pozycję w leczeniu [6].

Działanie PDT jest związane z uwrażliwianiem tkanki nowotworowej na działanie światła pod wpływem fotosensybilizatora kumulującego się w tej tkance. Wskutek tego procesu w tkance guza powstają reaktywne formy tlenu, indukujące jej eradykację na drodze martwicy związanej z uszkodzeniem organelli komórkowych i rozwojem odczynów zapalnych, i/lub apoptozy, tj. kontrolowanej przez geny „programowanej śmierci komórek”, której nie towarzyszą procesy zapalne [7]. Eradykacja ta może być wynikiem bezpośredniego działania fotosensybilizatora na komórki tkanki nowotworowej i/lub na komórki jej naczyń, co prowadzi do jej śmierci wskutek zahamowania angiogenezy oraz wstrzymania dowozu tlenu i substancji odżywczych. Działanie PDT związane jest również z indukowaniem komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej, poprzez mobilizację neutrofilów oraz indukowanie cytokin prozapalnych w tkance nowotworu [8]. Obecnie PDT jest coraz szerzej wykorzystywana w leczeniu chorób nowotworowych, i coraz częściej także nienowotworowych, takich jak zwyrodnienie plamki wzrokowej czy infekcje bakteryjne [6]. Pierwsze prace dotyczące wykorzystania PDT w leczeniu raka stercza pojawiły się w latach 80. XX w. [7, 9–11].

### Badania doświadczalne

W badaniach doświadczalnych nad PDT raka stercza wykorzystuje się przede wszystkim szczury i psy, u których nowotwór ten rozwija się samorzutnie, podobnie jak u człowieka, a także linie komórkowe pochodzące zazwyczaj od szczurów ze szczepu Dunning (tab. 1.). W badaniach tych preferowane są guzy ortotopowe, ze względu na większą homogeniczność tkanek i wyższą zdolność retencji większości fotosensybilizatorów w porównaniu z guzami nieortotopowymi, które z kolei są bardziej wrażliwe od guzów ortotopowych na działanie fotodynamiczne tych związków [12].

Pierwsze badania nad działaniem fotodynamicznym „pochodnej hematoporfiryny” (*hematoporphyrin derivative* – HpD) na komórki raka stercza przeprowadzili McPhee i wsp. Uzyskali oni długotrwałe remisje guzów Dunning R3327 u szczurów, co jednak w znacznej mierze przypisano termicznemu działaniu promieni lasera [13]. Podobny wynik Campsa i wsp. uzyskany za pomocą HpD i światła lasera również został przypisany hipertermii [14],

Rak stercza jest trzecim w kolejności występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce. Zapadalność i umieralność na tę chorobę nieustannie wzrasta, co skłania do poszukiwań skutecznej, bezpiecznej i mało inwazyjnej metody jej leczenia. Jedną z takich metod jest terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy* – PDT), polegająca na oddziaływaniu światła w obecności fotosensybilizatora i tlenu na naczynia i/lub komórki tkanki nowotworowej, wskutek czego następuje eradykacja tej tkanki w wyniku martwicy i/lub apoptozy.

Celem niniejszej pracy było przedstawienie aktualnego stanu badań nad wykorzystaniem PDT w leczeniu raka stercza. W pracy omówiono wyniki badań nad działaniem różnych fotosensybilizatorów na komórki raka stercza oraz próby kliniczne stosowania PDT w leczeniu tej choroby. Wyniki te sugerują, że PDT jest skuteczną metodą pierwotnego i ratującego leczenia nowotworów stercza, zwłaszcza w przypadku ich oporności na radioterapię. Wśród badanych fotosensybilizatorów wysoką skutecznością działania w PDT raka stercza odznaczały się Foscan<sup>®</sup>, Lu-TeX<sup>®</sup> oraz WST-09, którego działanie jest skierowane na naczynia guza stanowiące ognisko choroby. Ten rodzaj terapii, zwany leczeniem ogniskowym, jest nowym paradygmatem w leczeniu nowotworów stercza. W porównaniu z krioterapią i terapią ultradźwiękową PDT odznacza się wyższą selektywnością przy podobnej tolerowalności, a pod względem skuteczności ustępuje jedynie krioterapii w zaawansowanych stadiach nowotworu.

Z uwagi na znaczne różnice osobnicze stężeń fotosensybilizatora i tlenu oraz natężenia pochtanianego światła w tkankach stercza, podczas zabiegów PDT zaleca się monitorowanie tych parametrów, jak również potencjalnych objawów niepożądanych w celu uniknięcia uszkodzenia tkanek przyległych.

**Słowa kluczowe:** rak stercza, terapia fotodynamiczna, badania doświadczalne, próby kliniczne, przegląd.

dopiero Gonzalez i wsp., stosując w ciągu 17–33 min HpD i światło lasera wobec szczurów utrzymywanych w stałej temperaturze, uzyskali znaczące zmniejszenie średnicy guzów, niespowodowane działaniem termicznym tego światła. Mizonidazol w dawce 500 mg/kg m.c. potęgował fotodynamiczne działanie HpD, natomiast hipertermia nie wywierała na to działanie istotnego wpływu [15].

Od wielu lat niestabnym zainteresowaniem badaczy cieszy się PDT z użyciem kwasu 5-aminolewulinowego (ALA), naturalnego prekursora protoporfiryny IX (PpIX), indukującego powstawanie tego fotosensybilizatora w komórkach nowotworowych *in situ*. Protoporfiryna IX szybko wydalana z organizmu, co zmniejsza ryzyko wystąpienia późnych odczynów fototoksycznych i fotoalergicznym [16]. Chakrabarti i wsp. wykazali zróżnicowane działanie fotodynamiczne ALA na różne linie komórek raka stercza, prawdopodobnie spowodowane różnicami aktywności mitochondriów [17]. Zaak i wsp. po dożylnym podaniu ALA i naświetlaniu po 8 godz. światłem lasera uzyskali martwicę ortotopowych guzów u szczurów w 70–100% przypadków, podczas gdy w grupach kontrolnych martwica sięgała zaledwie 0–8% guzów [18].

W ostatnich latach prowadzone są intensywne badania nad fotosensybilizatorami o działaniu skierowanym wyłącznie na komórki nowotworowe (*cell-targeted PDT* – CTP), co pozwoliłoby oszczędzić zdrowe tkanki tego gruczołu, odmiennie do większości procedur PDT stosowanych obecnie w leczeniu raka stercza, zmierzających do całkowitej ablacji tego gruczołu [11, 19]. Dzięki tym badaniom otrzymano wiele interesujących fotosensybilizatorów, takich jak opracowane w Polsce aminokwasowe pochodne PpIX [20]. Badania Kwitniewskiego i wsp. nad działaniem tych fotosensybilizatorów na komórki DU-145 *in vitro* wykazały, że najsilniejsze działanie fotodynamiczne i najmniejszą toksyczność chemiczną wobec tych komórek przejawiają pochodne serynowe [21]. Inną ciekawą grupę fotosensybilizatorów o potencjalnym zastosowaniu w CTP raka stercza otrzymano w wyniku kondensacji chloryny e6 (Ce6) z poli-L-lizyną [22]. Częsteczki otrzymanych pochodnych różniły się masą molową i ładunkiem elektrycznym. W komórkach MatLyLu (wariant komórek szczepu Dunning 3327) *in vitro* większe stężenia osiągały cząsteczki naładowane dodatnio, natomiast w tkankach ortotopowych guzów u szczurów – cząsteczki o ładunku ujemnym, co można wyjaśnić spowolnieniem dyfuzji do tkanki guza cząsteczek naładowanych dodatnio, wskutek ich większego powinowactwa do komórek nabłonka naczyń. Niezależnie od ładunku elektrycznego, molekuly o mniejszej masie cząsteczkowej dyfundowały wolniej do tkanki nowotworowej, co z kolei można wytłumaczyć ich agregacją we krwi [23].

Trudności związane z detekcją komórek raka stercza za pomocą dostępnych metod diagnostycznych w istotny sposób ograniczają stosowanie CTP w leczeniu tej choroby [24]. W ostatnich latach dużym zainteresowaniem cieszy się natomiast leczenie ogniskowe, stanowiące nowy paradygmat w leczeniu nowotworów stercza [25–27]. Wyrazem tej koncepcji jest PDT skierowana na naczynia guza (*vessel targeted PDT* – VTP), stanowiące w tym przypadku ognisko choroby [28]. Do fotosensybilizatorów najczęściej stosowanych w VTP należą werteporfina i bakteriofeoforbid palladu.

Działanie fotodynamiczne werteporfiny (BPD-MA, Visudyne<sup>®</sup>) zbadano na ortotopowym modelu raka stercza u szczurów, uzyskując wyraźny efekt terapeutyczny, zwłaszcza w połączeniu z prostektomią. Jednocześnie jednak obserwowano dziewięciokrotny, a w skojarzeniu z prostektomią nawet 34-krotny wzrost przerzutów komórek nowotworowych do płuc, podczas gdy liczba przerzutów do węzłów chłonnych malała pod wpływem fotodynamicznego działania werteporfiny do 82%, a w przypadku tego działania skojarzonego z interwencją chirurgiczną nawet do 38% [29]. Z kolei naświetlanie nieortotopowych guzów stercza u myszy po 15 min od dożylnego podania werteporfiny powodowało znaczącą okluzję naczyń zarówno w części środkowej, jak i obwodowej, prowadząc do rozległej martwicy i zahamowania wzrostu. Dwukrotnie mniejsza dawka światła (25 J/cm<sup>2</sup>) indukowała okluzję naczyń głównie w obwodowej części guza, wywołując mniej rozległą mar-

**Table 1.** Photodynamic therapy in the treatment of prostate cancer – experimental study in cell lines and in rodents**Tabela 1.** Terapia fotodynamiczna w leczeniu raka stercza – badania doświadczalne na liniach komórkowych i gryzoniach

Autor	Rok	Fotosensybilizator	Światło	Model doświadczalny
McPhee i wsp. [13]	1983	HpD (20 mg/kg m.c.)	633 nm, 500 J	szczury (komórki R3327-H i R3327-AT)
Camps i wsp. [14]	1985	HpD (1–150 mg/l)	630 nm, 5–25 J/cm <sup>2</sup> (25–500 mW/cm <sup>2</sup> )	komórki R3327-H <i>in vitro</i>
Gonzalez i wsp. [15]	1986	Photofrin I i II (20 i 15 mg/kg m.c.)	630 nm, 1200–2400 J	szczury (komórki R3327-AT)
Momma i wsp. [29]	1998	Visudyne® (1 mg/kg m.c.)	690 nm, 25–150 J/cm <sup>2</sup>	szczury (komórki MatLyLu)
Chakrabarti i wsp. [17]	1998	ALA (50 mg/l)	631 nm, 3 J/cm <sup>2</sup>	komórki LNaCaP i PC-3 <i>in vitro</i>
Hamblin i wsp. [23]	1999	pochodne Ce6 (0,4 μmol/l <i>in vitro</i> 1 mg/kg m.c. <i>in vivo</i> )	$\lambda_{wzb} = 454\text{--}528$ nm $\lambda_{em} = 570$ nm*	komórki MatLyLu <i>in vitro</i> ; szczury (komórki MatLyLu)
Colasanti i wsp. [36]	2000	hiperycyna (0,001–0,3 mg/l)	599 nm, 11 J/cm <sup>2</sup>	komórki LNaCaP i PC-3 <i>in vitro</i>
Xie i wsp. [37]	2001	hiperycyna ( <i>in vitro</i> 0–5 μmol/l, <i>in vivo</i> 5 mg/kg)	590 nm, 0,1 W/cm <sup>2</sup> ( <i>in vitro</i> ) światło białe, 150 W ( <i>in vivo</i> )	komórki LNaCaP, PC-3 i DU-145 <i>in vitro</i> szczury (komórki LNaCaP)
Usuda i wsp. [35]	2002	Pc4 (200 nmol/l)	670–675 nm, 150 mJ/cm <sup>2</sup>	komórki MCF-7 i DU-145 <i>in vitro</i>
Zaak i wsp. [18]	2002	ALA (150 mg/kg m.c.)	633 nm, 100 mW/cm <sup>2</sup>	szczury (komórki MatLyLu)
Koudinova i wsp. [31]	2003	WST-09 (4 mg/kg m.c.)	650–800 nm, 360 J/cm <sup>2</sup> 770 nm, 54 J/6 mm (LED)	myszy (komórki WISH-PC2)
Colasanti i wsp. [38]	2004	zieleń indocyjaninowa (1,7–3 mg/l)	805 nm, 108 J/cm <sup>2</sup>	komórki PC-3 <i>in vitro</i>
Tian i wsp. [32]	2006	MPPa (15 mg/kg m.c.)	675 nm, 120 J/cm <sup>2</sup>	komórki PC-3M <i>in vitro</i> ; myszy (komórki PC-3M)
Chen i wsp. [30]	2008	Visudyne® (0,25 mg/kg m.c.)	690 nm, 50 J/cm <sup>2</sup>	myszy (komórki MatLyLu)
Kwitniewski i wsp. [21]	2009	aminokwasowe pochodne PpIX (10 μmol/l)	400–460 nm, 10 mW/cm <sup>2</sup>	komórki DU-145 <i>in vitro</i>
Liu i wsp. [34]	2010	pochodne pirofeoforbida (1 μmol/l)	światło białe, 7,5 J/cm <sup>2</sup>	komórki LNaCaP i PC-3 <i>in vitro</i>

\*Praca dotyczyła powinowactwa fotosensybilizatorów do komórek nowotworowych. Nie badano ich działania fotodynamicznego.

twię, a ponadto nie hamowała wzrostu nowotworu, lecz po 20 dniach od naświetlenia nawet go stymulowała. A zatem okluzja naczyń w środkowej części guza może mieć kluczowe znaczenie dla skuteczności werteporfiny w PDT raka stercza [30].

Bakteriofeoforbida palladu (WST-09, Tookad®) wykazuje maksimum absorpcji w zakresie promieni podczerwonych ( $\lambda = 763$  nm) głęboko penetrujących tkanki, co zwiększa skuteczność jego działania. Jednocześnie jest on szybko wydany z ustroju, co zmniejsza ryzyko późnych odczynów fototoksycznych [6]. Koudinova i wsp. badali działanie WST-09 na ortotopowe i nieortotopowe guzy stercza u myszy po dożylnym podaniu fotosensybilizatora i naświetleniu za pomocą lampy ksenonowej lub diody elektroluminescencyjnej (LED). Nieortotopowe guzy przeszczepione podskórnie, po upływie 20–48 dni wykazywały w 69% całkowitą remisję, utrzymującą się do 90 dni od zakończenia naświetlenia. W przypadku guzów ortotopowych po 24 godz. od

naświetlenia metodą śródtkankową obserwowano rozległą martwicę obejmującą ponad 95% ich powierzchni [31]. Obiecujące wyniki uzyskano także dla estru metylowego pirofeoforbida (MPPa), który w komórkach PC-3M indukował apoptozę w stopniu zależnym od dawki fotosensybilizatora i światła. W badaniach na guzach u myszy po 15 dniach od dożylnego lub miejscowego podania MPPa obserwowano znaczące zmniejszenie średnicy guzów oraz powstawanie ciałek apoptotycznych. Sugeruje to możliwość wykorzystania MPPa jako fotosensybilizatora w PDT raka stercza [32].

Liu i wsp. w wyniku kondensacji pirofeoforbida a z peptydami hamującymi antygen błony komórkowej komórek stercza (PSMA), którego ekspresja w tkankach nowotworowych jest znacznie większa niż w tkankach zdrowych, otrzymali interesującą grupę fotosensybilizatorów, indukujących pod działaniem światła apoptozę tylko w PSMA-dodatnich komórkach raka stercza (LNaCaP), podczas gdy komórki PSMA-ujemne (PC-3) pozostawały niezmienione.

Cząsteczki macierzystego pirofeoforbidu a indukowały natomiast apoptozę zarówno w PSMA-dodatnich, jak i w PSMA-ujemnych liniach komórkowych [33, 34].

Usuda i wsp. stwierdzili interesujące różnice fotodynamicznego działania ftalocyjaniny 4 (Pc4) wobec różnych linii komórek raka stercza. W komórkach MCF-7 fotosensybilizator ten indukował apoptozę zależną od białka Bax, podczas gdy w niewykazujących ekspresji tego białka komórek DU-145 powodował on martwicę [35].

Wśród fotosensybilizatorów nieporfirynowych znaczące działanie fotodynamiczne wobec komórek raka stercza wykazuje hipercyna [36]. Xie i wsp. wyznaczyli wartości  $CL_{50}$  tego fotosensybilizatora dla poddawanych działaniu światła linii komórkowych LNCaP, PC-3 i DU-145, uzyskując odpowiednio wartości 2,07; 2,15 i 2,23  $\mu\text{mol/l}$ . Badania na modelu mysim wykazały, że podana dojelitowo hipercyna przejawia wysokie powinowactwo do guzów stercza, spowalniając ich wzrost oraz zmniejszając stężenie swoistego antygenu sterczowego (*prostate specific antigen* – PSA) we krwi w ciągu 28 dni po naświetleniu [37].

Zbadano również działanie fotodynamiczne zieleni indocyjaninowej na komórki raka stercza PC-3 naświetlane za pomocą diody LED przed lub po działaniu promieni jonizujących. Między działaniem fotodynamicznym i radiologicznym, niezależnie od ich kolejności, występował synergizm addycyjny, choć użyty fotosensybilizator nie wykazywał działania radiosensybilizującego [38].

Gruczoł sterczowy psów stanowi niezwykle użyteczny model badań PDT raka stercza z uwagi na podobieństwo anatomiczne do stercza człowieka [12, 39, 40]. W ciągu ostatnich 20 lat przeprowadzono liczne badania nad działaniem różnych sensybilizatorów na zdrowe i nowotworowe tkanki stercza psów rasy beagle (tab. 2.).

Shetty i wsp. badali działanie Photofrinu® i światła lasera na gruczoły sterczowe zdrowych psów, uzyskując zmiany martwicze o średnicy proporcjonalnej do dawki fotosensybilizatora [41]. Podobnie Lee i wsp., naświetlając tkanki stercza zdrowych psów za pomocą aplikatorów śródtkankowych, z użyciem Photofrinu® jako fotosensybilizatora uzyskiwali obszary martwicze o średnicy ok. 5,3 mm. Średnia minimalna dawka światła niezbędna do wywołania martwicy wynosiła 84 J/cm<sup>2</sup>, dla poszczególnych zwierząt wykazywała ona jednak znaczny rozrzut, od 3 do 186 J/cm<sup>2</sup> [40].

Muschter i wsp. badali działanie fotodynamiczne ALA na gruczoły krokowe zdrowych psów, naświetlane po upływie 3–4 godz. od dożylnego podania tej substancji. Czas ten odpowiadał najwyższemu stężeniu PpIX powstającej w tkance tego gruczołu pod działaniem ALA. Stężenie to wyznaczano metodą fluorymetrii *in vivo*. Po 4 dniach od naświetlania w tkance tej pojawiły się zmiany krwotoczne o średnicy 15 mm [42]. Odmienne wyniki uzyskali natomiast Chang i wsp., porównując działanie fotodynamiczne ALA i disulfonowej ftalocyjaniny glinu (ALPcS<sub>2</sub>) na gruczoły sterczowe zdrowych psów. Naświetlanie prowadzono po 3 godz.

**Table 2.** Photodynamic therapy in the treatment of prostate cancer – experimental study in canine prostate

**Tabela 2.** Terapia fotodynamiczna w leczeniu raka stercza – badania doświadczalne na gruczołach sterczowych psów

Autor	Rok	Fotosensybilizator	Światło	Typ aplikatora	Rozmiar martwicy
Shetty i wsp. [41]	1996	Photofrin II (1–5 mg/kg m.c.)	630 nm, 400 J	śródtkankowy, nierozgałęziony	4,1–6,3 mm
Muschter i wsp. [42]	1996	ALA (100 mg/kg m.c.)	635 nm, 50 i 100 J/cm <sup>2</sup>	śródtkankowy, nierozgałęziony	15 mm
Lee i wsp. [40]	1997	Photofrin® (2 mg/kg m.c.)	630 nm, 84 J/cm <sup>2</sup>	śródtkankowy, rozgałęziony	5,3 mm
Chang i wsp. [43]	1997	ALA (200 mg/kg m.c.) ALPcS <sub>2</sub> (1 mg/kg m.c.)	630 nm, 100–1080 J (ALA) 675 nm, 100 J (ALPcS <sub>2</sub> )	śródtkankowy, rozgałęziony	2 mm (ALA) 12 mm (ALPcS <sub>2</sub> )
Chang i wsp. [44]	1999	ALPcS <sub>2</sub> (1 mg/kg m.c.) Foscan® (0,3 mg/kg m.c.)	650 nm, 100–1080 J	śródtkankowy, rozgałęziony	12 mm (ALPcS <sub>2</sub> ) 30 mm (Foscan®)
Selman i wsp. [39]	2001	SnEt <sub>2</sub> (0,5 i 1 mg/kg m.c.)	664 nm, 100 i 200 J/cm	przeciewkowy, nierozgałęziony i śródtkankowy, rozgałęziony	26 mm
Hsi i wsp. [46]	2001	Lu-Tex® (2–6 mg/kg m.c.)	732 nm, 75–150 J/cm <sup>2</sup>	śródtkankowy, rozgałęziony	12–15 mm
Chen i wsp. [47]	2002	WST-09 (2 mg/kg m.c.)	763 nm, 20–200 J/cm <sup>2</sup>	śródtkankowy, rozgałęziony	16–30 mm
Huang i wsp. [48]	2004	WST-09 (2 mg/kg m.c.)	763 nm, 50–200 J/cm	śródtkankowy, rozgałęziony	15 mm
Huang i wsp. [49]	2005	WST-09 (0,25–2 mg/kg m.c.)	763 nm, 50–200 J/cm	śródtkankowy, rozgałęziony	15 mm
Huang i wsp. [50]	2009	Visudyne® (0,5–2 mg/kg m.c.)	689 nm, 100 J/cm	śródtkankowy, rozgałęziony	12–20 mm



od podania ALA oraz po 24 godz. od podania ALPcS<sub>2</sub>, kiedy stężenia sensybilizatorów (w pierwszym przypadku PpIX) osiągały w tkance gruczołu maksymalną wartość. Kwas 5-aminolewulinowy nie indukował znaczących zmian martwiczych (1–2 mm), podczas gdy w przypadku ALPcS<sub>2</sub> zmiany te były znacznie większe (do 12 mm) i po 28 dniach prowadziły do rozkładu tkanki nabłonkowej, nie naruszając tkanki łącznej [43]. W dalszych badaniach porównywano działanie fotodynamiczne ALPcS<sub>2</sub> i mezo-tetra-(m-hydroksyfenilo-)chloryny (m-THPC, Foscan®) na gruczoły sterczowe zdrowych psów. Foscan® indukował ponad dwukrotnie większą martwicę niż ALPcS<sub>2</sub>, a przy naświetlaniu za pomocą aplikatora śródtkankowego o 4 odgałęzieniach powodował ablację tkanki stercza w 85%. Tkanki przyległe pozostawały nienaruszone lub goiły się w ciągu 28 dni bez widocznych powikłań [44].

Selman i wsp. zbadali działanie fotodynamiczne etiopuralityny cyny (SnEt<sub>2</sub>) na tkanki stercza zdrowych psów po jej dożylnym podaniu. Stężenie SnEt<sub>2</sub> w tkance tego gruczołu było niemal pięciokrotnie większe niż w tkankach przyległych, co wskazywałoby na znaczne powinowactwo SnEt<sub>2</sub> do tej tkanki. Po 48 godz. od naświetlenia drogą śródtkankową, 47,3% powierzchni stercza ulegało martwicy krwotocznej [45], a po 3 tygodniach od jednoczesnego naświetlenia drogą przezcewkową i śródtkankową obserwowano zwłóknienia tkanki oraz zmniejszenie objętości tego gruczołu o 66%, nieulegające istotnym zmianom w ciągu 3 miesięcy od tego zabiegu [39]. Podobne działanie fotodynamiczne przejawiała moteksafina lutetu (Lu-Tex®), która u zdrowych psów indukowała martwicę, zwłóknienia i atrofię tkanki stercza po 48 godz. od naświetlania śródtkankowego, jak również przezcewkowego, któremu jednak towarzyszyły dysfunkcje układu moczowego oraz zapalenie otrzewnej [46]. W przypadku obu fotosensybilizatorów na obszarach objętych martwicą zawsze pozostawały „wyspy” tkanki żywej [24, 39], co wskazywałoby na niejednorodność stężeń SnEt<sub>2</sub> i Lu-Tex® w tkankach gruczołu krokowego, a tym samym na konieczność monitorowania stężeń tych fotosensybilizatorów podczas ich używania w PDT raka stercza [24].

Chen i wsp. zbadali działanie różnych dawek promieniowania o  $\lambda = 760$  nm na tkanki stercza zdrowych psów naświetlane po 5–15 min od podania WST-09. Po tygodniu od naświetlenia obserwowali oni rozległą martwicę krwotoczną o średnicy wzrastającej wykładniczo ze wzrostem dawki promieniowania. Najmniejsza dawka powodująca martwicę tkanek stercza wynosiła 20 J/cm<sup>2</sup>. Bezpośrednie naświetlanie tkanek przyległych dawką 40 J/cm<sup>2</sup> powodowało ich uszkodzenie, a dawką 80 J/cm<sup>2</sup> – martwicę, jednakże podczas naświetlania stercza nie obserwowano uszkodzenia tych tkanek, nawet przy stosowaniu dawek wielokrotnie większych (100–200 J/cm<sup>2</sup>) [47]. Podobnie Huang i wsp., stosując WST-09 wobec zdrowych psów, nie stwierdzili po naświetlaniu uszkodzenia przyległych tkanek. Rozmiar martwicy był proporcjonalny do dawki światła, a ponadto nie zależał od tego, czy badane zwierzęta były wcześniej poddawane działaniu promieni jonizujących, czy też nie. Sugeruje to, że PDT może stanowić skuteczną metodę leczenia nowotworów stercza opornych na radioterapię [48]. U zwierzęcia z rozwiniętym rakiem stercza po 7 dniach

od naświetlenia uzyskano martwicę krwotoczną guza połączoną z destrukcją naczyń. Podczas zabiegu monitorowano w tkance guza stężenia fotosensybilizatora i tlenu oraz natężenie światła [49].

W ostatnich latach Huang i wsp. zbadali fotodynamiczne działanie werteporfiny na tkanki stercza zdrowych psów. Po naświetleniu werteporfina indukowała w tych tkankach rozległą martwicę, o rozmiarach odwrotnie proporcjonalnych do przedziału czasowego pomiędzy podaniem fotosensybilizatora a naświetleniem (2 i 1,2 cm średnicy odpowiednio dla 15 min i 3 godz.), co jest charakterystyczne dla fotosensybilizatorów o działaniu naczyniowym. Uszkodzenia przyległych tkanek były nieznaczne i powierzchowne [50].

### Próby kliniczne

Począwszy od lat 90. XX w., przeprowadzono wiele prób klinicznych nad wykorzystaniem PDT do leczenia nowotworów stercza (tab. 3.). Pierwsze badania w tym zakresie przeprowadzili Windahl i wsp. dla dwóch pacjentów z nawrotowym rakiem stercza, poddanych 6 tygodni wcześniej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego. Jeden pacjent przyjmował HpD, drugi zaś Photofrin®. Tkanek pozostałą po resekcji naświetlano za pomocą przezcewkowego aplikatora, odpowiednio po 48 i 72 godz. od podania fotosensybilizatora. Pierwszy pacjent 6 miesięcy później zmarł z powodu nierozpoznanego raka płuc, niezwiązanego z główną chorobą, w obrębie naświetlanej tkanki stercza nie stwierdzono jednak komórek nowotworowych. U drugiego z pacjentów, po 5 miesiącach od naświetlania, stężenie PSA, jednego z głównych markerów raka stercza, uległo zmniejszeniu w surowicy z 6 do 0,2  $\mu$ g/l. Mimo obiecujących wyników badań tych nie kontynuowano [51].

Systematyczne badania kliniczne I/II fazy nad stosowaniem PDT w leczeniu raka stercza przeprowadzili dopiero Nathan i wsp. Czternastu pacjentów z nawrotowym rakiem stercza (wskaźnik Gleasona 3–6) poddawanych wcześniej radioterapii, poddano działaniu PDT z użyciem Foscanu®, który w badaniach przedklinicznych wykazywał wysoką skuteczność i małą liczbę objawów niepożądanych. Po 2–5 dniach od dożylnego podania fotosensybilizatora gruczoł krokowy naświetlano przy użyciu śródtkankowego aplikatora z 1–4 końcówkami, umieszczanymi w miejscach, w których wcześniejsza biopsja wykazała rozwój nowotworu. Leczenie obejmowało 14 cykli w ciągu 2 miesięcy. Postęp terapii monitorowano metodami obrazowania rezonansu magnetycznego (MRI), tomografii komputerowej, biopsji i pomiarów stężenia PSA w surowicy. Po upływie miesiąca od zakończenia leczenia pojawiła się martwica guza, rozszerzająca się stopniowo na 91% naświetlanej tkanki, a po upływie kolejnych 2 miesięcy obserwowano zwłóknienia. Po 8–10 cyklach leczenia stężenie PSA zmniejszyło się u 9 pacjentów, u 2 spośród nich osiągając wartość bliską zeru, jednak po kolejnych naświetlaniach u wszystkich pacjentów występowało zwiększenie stężenia tego antygenu, co wskazywało na spowodowane zwiększonym wydzieleniem androgenów, regulujących stężenie PSA w ustroju. W związku z tym wszyscy pacjenci poddawani PDT otrzymali blokadę androgenową. Wśród objawów niepożądanych u 1 pacjenta wystąpiła przetoka odbytu, u 4 nietrzy-

**Table 3.** Photodynamic therapy in the treatment of prostate cancer – clinical trials**Tabela 3.** Terapia fotodynamiczna w leczeniu raka stercza – próby kliniczne

Autor	Rok	Fotosensybilizator	Światło	Typ aplikatora	Liczba pacjentów	Faza badań klinicznych
Windahl i wsp. [51]	1990	HpD (1,5 mg/kg m.c.) Photofrin® (2,5 mg/kg m.c.)	628 nm, 15 J/cm <sup>2</sup>	przezcewkowy, nierozgałęziony	2	pilotażowa
Nathan i wsp. [52]	2002	Foscan® (0,15 mg/kg m.c.)	652 nm, 100–150 mW	śródtkankowy, rozgałęziony	14	I/II
Zaak i wsp. [53]	2003	ALA (20 mg/kg m.c.)	633 nm, 250 J/cm	przezcewkowy, nierozgałęziony i śródtkankowy, rozgałęziony	20 (6 leczonych PDT, 1 śródoperacyjnie)	wstępna
Stripp i wsp. [54]	2004	Lu-Tex® (0,5–2 mg/kg m.c.)	732 nm 25–100 J/cm <sup>2</sup>	śródtkankowy, rozgałęziony	12	I
Gertner i wsp. [55]	2004	WST-09 (0,1–2,0 mg/kg m.c.)	763 nm 100–360 J/cm	śródtkankowy, rozgałęziony	24	I/II
Weersink i wsp. [57]	2005	WST-09 (0,1–2,0 mg/kg m.c.)	763 nm 100–360 J/cm	śródtkankowy, rozgałęziony	24	I/II
Trachtenberg i wsp. [56]	2007	WST-09 (0,1–2,0 mg/kg m.c.)	763 nm 100–360 J/cm	śródtkankowy, rozgałęziony	24	I/II
Arumainayagam [58]	2009	WST-11 (2–6 mg/kg m.c.)	753 nm 100–360 J/cm	śródtkankowy, rozgałęziony	40	I/II (początek)

manie moczu, utrzymujące się do 30 dni od zakończenia leczenia, u 4 zaburzenia wzroku i u 2 przejściowe odczyny fototoksyczne. Terapia fotodynamiczna za pomocą Foscanu® została uznana za wartościową metodę uzupełniającą w stosunku do radioterapii raka stercza [52].

Zaak i wsp. podjęli próbę diagnostycznego i terapeutycznego wykorzystania PDT za pomocą ALA (ALA-PDT) w leczeniu raka stercza w warunkach klinicznych. U 14 pacjentów z miejscowym rakiem stercza (wskaźnik Gleasona 4–8) po 4 godz. od doustnego podania ALA komórki nowotworowe wykazywały fluorescencję pochodzącą od PpIX, w zdrowych komórkach nie obserwowano natomiast wytwarzania tego związku. Zdiagnozowanych w ten sposób pacjentów poddano radykalnej przezcewkowej prostektomii. Po tym doświadczeniu kolejnych 5 pacjentów z rakiem stercza (wskaźnik Gleasona 6–8) poddano PDT, naświetlając tkankę guza przezcewkowo lub śródtkankowo po upływie 4 godz. od doustnego podania ALA. Po 6 tygodniach od naświetlenia stwierdzono zmniejszenie stężenia PSA o 20–70%. U innego pacjenta (wskaźnik Gleasona 5) śródoperacyjnie zastosowanie ALA-PDT indukowało martwicę tkanki nowotworowej. Żaden z pacjentów poddawanych temu zabiegowi nie wykazywał zaburzeń funkcji układu moczowego ani skórnych odczynów fototoksycznych, choć wszyscy zostali wcześniej poinformowani o możliwości wystąpienia tych powikłań. A zatem ALA-PDT okazała się prostą i bezpieczną metodą leczenia raka stercza, do jej optymalizacji konieczne są jednak badania dotyczące dozymetrii światła [53].

Stripp i wsp. przeprowadzili I fazę badań klinicznych meteksafiny lutetu (Lu-Tex®) u 12 pacjentów z nawrotowym rakiem stercza bez odległych przerzutów. Tkanki naświetlano w sposób analogiczny do śródtkankowej brachyterapii po upływie 3, 6 lub 24 godz. od dożylnego podania fotosensybilizatora, w zależności od rozmiarów guza. Postęp terapii

monitorowano metodami doodbytniczej ultrasonografii i MRI z kontrastem gadolinowym. Wszyscy pacjenci ukończyli pełny cykl leczenia, tylko u jednego wystąpiły zaburzenia funkcji układu moczowego II stopnia, poza tym użyta metoda PDT była dobrze tolerowana i odznaczała się dużą skutecznością [54]. Obecnie trwają badania kliniczne nad wykorzystaniem w PDT raka stercza wolnej meteksafiny [24].

Obiecujące wyniki badań przedklinicznych nad działaniem WST-09 na naczynia tkanki stercza skłoniły do podjęcia badań klinicznych nad zastosowaniem tego fotosensybilizatora w PDT raka stercza, jako jednej z form ogniskowego leczenia tego nowotworu [55–57]. W badaniach I/II fazy 24 pacjentów z nawrotowym miejscowym rakiem stercza opornym na radioterapię poddawano działaniu wzrastających dawek fotosensybilizatora przy niezmięnionej dawce światła lub wzrastających dawek światła przy niezmięnionej dawce fotosensybilizatora. Naświetlanie prowadzono za pomocą 2–4 końcówek aplikatora, doprowadzanych do tkanki guza w analogiczny sposób jak w brachyterapii. Działanie PDT monitorowano za pomocą biopsji, pomiarów stężeń PSA oraz MRI z kontrastem gadolinowym, w ciągu 6 miesięcy od wykonania zabiegu. Dla dawek sensybilizatora poniżej 1 mg/kg m.c. nie obserwowano martwicy guzów, narastała ona natomiast w miarę zwiększania dawki światła od 230 do 360 J/cm przy stałej dawce WST-09 wynoszącej 2 mg/kg m.c. Najlepszy wynik w postaci obustronnej martwicy obejmującej 20% objętości guzów uzyskano dla dawki WST-09 2 mg/kg m.c. i dawki światła 360 J/cm. Pacjenci byli chronieni przed działaniem światła w ciągu tygodnia od zakończenia zabiegu, czas ten jednak można znacznie skrócić, gdyż WST-09 był wydalany z ustroju w ciągu 2 godz. od chwili podania, a już godzinę później nie obserwowano odczynów fototoksycznych. Nie stwierdzono również istotnych dysfunkcji narzą-

dów przyległych, tylko u jednego pacjenta wystąpiła przewlekła retencja moczu, wymagająca interwencji chirurgicznej [55, 56]. Wrażliwość guzów na działanie PDT wykazywała jednak znaczne różnice międzypersoniczne, nawet wówczas, gdy poszczególni pacjenci otrzymywali te same dawki leku i światła, najprawdopodobniej wskutek międzypersonicznych różnic w pochłanianiu światła przez tkanki stercza. A zatem celem trwającej obecnie II fazy badań klinicznych stała się optymalizacja technik naświetlania tego gruczolaka [57].

W ostatnich latach rozpoczęto także badania kliniczne I/II fazy dla WST-11, rozpuszczalnej w wodzie pochodnej WST-09, zwanej również „Tookadem rozpuszczalnym” (*Tookad soluble*). Badania te prowadzono dla 40 pacjentów, indywidualizując wielkość dawek WST-11 (2–6 mg/kg) i światła (100–360 J/cm) oraz liczbę końcówek aplikatora w zależności od położenia guza i rozmiarów gruczolaka krokowego. Efekt terapeutyczny monitorowano po 7 dniach od naświetlenia, wykonując biopsję i MRI z kontrastem gadolinowym. Po tym okresie obserwowano martwicę guza o rozmiarach proporcjonalnych do całkowitej dawki energii. Terapia była dobrze tolerowana przez większość pacjentów, nie obserwowano dysfunkcji narządów przyległych [58].

Istotną konkurencją dla PDT w leczeniu ogniskowym raka stercza stanowią krioterapia i terapia za pomocą skupionej wiązki fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (*high intensity focused ultrasound* – HIFU) [59]. W porównaniu z tymi metodami PDT odznacza się większą selektywnością i jest równie dobrze tolerowana. Pod względem skuteczności ustępuje ona jedynie krioterapii w przypadku bardziej zaawansowanych stadiów raka stercza (wskaźnik Gleasona 8 i więcej, stadium guza T3), natomiast we wczesnych stadiach tej choroby PDT jest równie skuteczna, zarówno w leczeniu pierwotnym, jak i ratującym [10].

## Podsumowanie

Terapia fotodynamiczna jest skuteczną, mało inwazyjną i dobrze tolerowaną przez pacjentów metodą leczenia raka stercza. Może stanowić metodę uzupełniającą w stosunku do radioterapii, a także metodę ratującą w przypadku nowotworów stercza opornych na działanie radioterapii, dla których jeszcze do niedawna takiej metody nie było [10, 56].

Do sensybilizatorów przejawiających wysoką skuteczność w PDT raka stercza należą Foscan®, Lu-Tex® oraz WST-09, działający na naczynia guza stanowiące ognisko choroby. Postępowanie takie stanowi przykład leczenia ogniskowego [27], jednego z nowych paradygmatów w terapii raka stercza, cieszącego się obecnie dużym zainteresowaniem [24–26].

Większość procedur PDT wykorzystywanych obecnie w leczeniu raka stercza zmierza jednak do ablacji całego gruczolaka krokowego, dlatego podczas ich stosowania wskazane jest monitorowanie działań niepożądanych, aby osłonić unerwienie tego gruczolaka i zmniejszyć ryzyko uszkodzenia tkanek odbytu, pęcherza i cewki moczowej [60], z uwagi zaś na występowanie znacznych wewnątrz- i międzypersonicznych różnic absorpcji światła oraz stężeń fotosensybilizatora i tlenu w tkankach stercza [6, 61], zaleca się monitorowanie tych parametrów w trakcie zabiegu PDT [49, 62, 63].

## Piśmiennictwo

- Dadej R, Cieśliński P, Kwias Z. Rak stercza. *Współcz Onkol* 2002; 6: 108-116.
- Pawllick M, Siedlecki P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: *Onkologia kliniczna*. Tom 2. Krzakowski M (red.). Borgis, Warszawa 2006; 912-43.
- Krzemieński K. Rak gruczolaka krokowego. W: *Choroby wewnętrzne*. Stan wiedzy na rok 2010. Szczekliak A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2010; 2048-51.
- Patel HRH, Mirsadraee S, Emberton M. The patient's dilemma: prostate cancer treatment choices. *J Urol* 2003; 169: 828-33.
- Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol* 2008; 26: 437-42.
- Huang Z. A review of progress in clinical photodynamic therapy. *Tech Cancer Res Treat* 2005; 4: 283-94.
- Pinthus JH, Bogaards A, Weersink R, Wilson BC, Trachtenberg J. Photodynamic therapy for urological malignancies: past to current approaches. *J Urol* 2006; 175: 1201-7.
- Chen B, Pogue BW, Hoopes PJ, Hasan T. Vascular and cellular targeting for photodynamic therapy (review). *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2006; 16: 279-306.
- Muschter R. Photodynamic therapy: a new approach for prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2003; 4: 221-8.
- Moore CM, Hoh IM, Bown SG, Emberton M. Does photodynamic therapy have the necessary attributes to become a future treatment for organ-confined prostate cancer? *BJU International* 2005; 96: 754-58.
- Moore CM, Pendse D, Emberton M. Photodynamic therapy for prostate cancer – a review of current status and future promise. *Nature Clin. Practice Urology* 2009; 6: 18-30.
- D'Hallewin M-A, Berrahmoune S, Bezdetnaya L, Lassalle H-P, Guillemain F. Orthotopic animal models for oncologic photodynamic therapy and photodiagnosis. *Photodiagn Photodyn Ther* 2007; 4: 230-6.
- McPhee MS, Thorndyke CW, Thomas G, Tulip J, Chapman JD, Lahey WH. Interstitial applications of laser irradiation in hematoporphyrin derivative-photosensitized Dunning R3327 prostate cancers. *Lasers Surg Med* 1984; 4: 93-5.
- Camps JL Jr, Powers SK, Beckman WC Jr, Brown JT, Weissman RM. Photodynamic therapy of prostate cancer: an in vitro study. *J Urol* 1985; 134: 1222-6.
- Gonzalez S, Arnfield MR, Meeker BE, et al. Treatment of Dunning R3327-AT rat prostate tumors with photodynamic therapy in combination with misonidazole. *Cancer Res* 1986; 46: 2858-62.
- Fukuda H, Casas A, Battle A. Aminolevulinic acid: from its unique biological function to its star role in photodynamic therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 272-6.
- Chakrabarti P, Orihuela E, Egger N, et al. Delta-levulinic acid-mediated photosensitization of prostate cell lines: implication for photodynamic therapy of prostate cancer. *Prostate* 1998; 36: 211-8.
- Zaak D, Sroka R, Stocker S, Höppner M, W, Knüchel R, Lein M, Hofstetter A. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Photodynamischen Therapie des Prostatakarzinoms mit 5-Aminolävulinsäure-induziertem Protoporphyrin IX. *Urologe A* 2002; 41: 8.
- Solban N, Rizvi I, Hasan T. Targeted photodynamic therapy. *Lasers Surg Med* 2006; 38: 522-31.
- Graczyk A, Konarski J. Hematoporphyrin derivatives complex salts and their use in the detection and treatment of neoplasms. *European patent nr EP 053 99 60 B1*; 1997.
- Kwitniewski M, Juzeniene A, Ma LW, Glosnicka R, Graczyk A, Moan J. Diamino acid derivatives of PpIX as potential photosensitizers for photodynamic therapy of squamous cell carcinoma and prostate cancer: In vitro studies. *J Photochem Photobiol B* 2009; 94: 214-22.
- Soukos NS, Hamblin MR, Hasan T. The effect of charge on cellular uptake and phototoxicity of polylysine-chlorin(e6) conjugates. *Photochem Photobiol* 1997; 65: 723-9.
- Hamblin MR, Rajadhyaksha M, Momma T, Soukos NS, Hasan T. In vivo fluorescence imaging of the transport of charged chlorin e6 conjugates in a rat orthotopic prostate tumour. *Br J Cancer* 1999; 81: 261-8.

24. Selman SH. Photodynamic therapy for prostate cancer: One urologist's perspective. *Photodiagn Photodyn Ther* 2007; 4: 26-30.
25. Tareen B, Godoy G, Taneja SS. Focal therapy: a new paradigm for the treatment of prostate cancer. *Rev Urol* 2009; 11: 203-12.
26. Turpen R, Rosser ChJ. Focal therapy for prostate cancer: revolution or evolution? *BMC Urology* 2009; 9: 2-7.
27. Borkowski A. Terapia ogniskowa raka stercza. *Przeł Urol* 2010; 11: 59.
28. Eggener SE, Coleman JA. Focal treatment of prostate cancer with vascular-targeted photodynamic therapy. *Sci World J* 2008; 3: 963-73.
29. Momma T, Hamblin MR, Wu HC, Hasan T. Photodynamic therapy of orthotopic prostate cancer with benzoporphin derivative: local control and distant metastasis. *Cancer Res* 1998; 58: 5425-31.
30. Chen B, Crane C, He Ch, Gondek D, Agharkar P, Savellano MD, Hoopes PJ, Pogue BW. Disparity between prostate tumor interior versus peripheral vasculature in response to verteporfin-mediated vascular-targeting therapy. *Int J Cancer* 2008; 123: 695-701.
31. Koudinova NV, Pinthus JH, Brandis A. Photodynamic therapy with Pd-bacteriopheophorbide (TOOKAD) successful in vivo treatment of human prostatic small cell carcinoma xenografts. *Int J Cancer* 2003; 104: 782-9.
32. Tian Y, Leung W, Yue K, Mak N. Cell death induced by MPPa-PDT in prostate carcinoma in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 348: 413-20.
33. Liu T, Wu LY, Choi JK, Berkman CE. In vitro targeted photodynamic therapy with a pyropheophorbide-a conjugated inhibitor of prostate-specific membrane antigen. *Prostate* 2009; 69: 585-94.
34. Liu T, Wu LY, Choi JK, Berkman CE. Targeted photodynamic therapy for prostate cancer: Inducing apoptosis via activation of the caspase-8/-3 cascade pathway. *Int J Oncol* 2010; 36: 777-84.
35. Usuda J, Chiu S-m, Azizuddin K, Xue L-y, Lam M, Nieminen A-L, Oleinick NL. Promotion of photodynamic therapy-induced apoptosis by the mitochondrial protein Smac/DIABLO: dependence on Bax. *Photochem Photobiol* 2002; 76: 217-23.
36. Colasanti A, Kisslinger A, Liuzzi R i in. Hypericin photosensitization of tumor and metastatic cell lines of human prostate. *J Photochem Photobiol B* 2000; 54: 103-7.
37. Xie X, Hudson JB, Guns ES. Tumor-specific and photodependent cytotoxicity of hypericin in the human LNCaP prostate tumor model. *Photochem. Photobiol.* 2001; 74: 221-5.
38. Colasanti A, Kisslinger A, Quarto M, Riccio P. Combined effects of radiotherapy and photodynamic therapy on an in vitro human prostate model. *Acta Biochim Pol* 2004; 51: 1039-46.
39. Selman SH, Albrecht D, Keck RW, Brennan P, Kondo S. Studies of tin ethyl etiopurpurin photodynamic therapy of the canine prostate. *J Urol* 2001; 165: 1795-801.
40. Lee LK, Whitehurst C, Chen Q, Pantelides ML, Hetzel FW, Moore JV. Interstitial photodynamic therapy in the canine prostate. *Br J Urol* 1997; 80: 898-902.
41. Shetty SD, Sirls LT, Chen Q, et al. Interstitial photodynamic therapy for the prostate: a canine feasibility study. *Proc SPIE* 1996; 2671: 321-332.
42. Muschter R, Sroka R, Kriegmair M, Martin T, Perlmutter AP. Interstitial dye laser irradiation in the canine prostate: a new approach for prostate tissue destruction. *J Urol* 1996; 155: 704A.
43. Chang S-C, Buonaccorsi GA, MacRobert AJ, Bown SG. Interstitial photodynamic therapy in the canine prostate with disulfonated aluminum phthalocyanine and 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX. *Prostate* 1997; 32: 89-98.
44. Chang SC, Chern FY, Hsu YH. Biological responses of dog prostate and adjacent structures after meso-tetra-(m-hydroxyphenyl)chlorin and aluminum disulfonated phthalocyanine based photodynamic therapy. *Proc Natl Sci Counc ROC(B)* 1999; 23: 158-66.
45. Selman SH, Keck RW, Hampton JA. Transperineal photodynamic ablation of the canine prostate. *J Urol* 1996; 156: 258-60.
46. Hsi RA, Kapatkin A, Strandberg J, et al. Photodynamic therapy in the canine prostate using motexafin lutetium. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 651-60.
47. Chen Q, Huang Z, Luck D, Beckers J, Brun PH, Wilson BC, Scherz A, Salomon Y, Hetzel FW. Preclinical studies in normal canine prostate of a novel palladium-bacteriopheophorbide (WST09) photosensitizer for photodynamic therapy of prostate cancers. *Photochem Photobiol* 2002; 76: 438-45.
48. Huang Zh, Chen Q, Trncic N, LaRueb SM, Brunc P-H, Wilson BC, Shapiro H, Hetzel FW. Photodynamic therapy on canine prostate pretreated with ionizing radiation. *Radiat Res* 2004; 161: 723-1.
49. Huang Zh, Chen Q, Luck D, Beckers J, Wilson BC, Trncic N, LaRueb SM, Blanc D, Hetzel FW. Studies of a vascular-acting photosensitizer, Pd-bacteriopheophorbide (Tookad), in normal canine prostate and spontaneous canine prostate cancer. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 390-7.
50. Huang Zh, Hetzel F, Dole K, Luck D, Beckers J. Preliminary study of verteporfin photodynamic therapy in a canine prostate model. *Proc SPIE* 2009; 7380: 73801Y.
51. Windahl T, Andersson SO, Lofgren L. Photodynamic therapy of localised prostatic cancer. *Lancet* 1990; 336: 1139.
52. Nathan TR, Whitelaw DE, Chang SC, et al. Photodynamic therapy for prostate cancer recurrence after radiotherapy: a phase I study. *J Urol* 2002; 168: 1427-32.
53. Zaak D, Sroka R, Hoepfner M, et al. Photodynamic therapy by means of 5-ALA induced PPIX in human prostate cancer: preliminary results. *Med Laser Appl* 2003; 41: 58.
54. Stripp DCH, Mick R, Zhu TC, et al. Phase I trial of motexafin lutetium-mediated interstitial photodynamic therapy in patients with locally recurrent prostate cancer. *Proc of SPIE* 2004; 5315: 88-99.
55. Gertner MR, Bogaards A, Weersink RA, et al. Initial results of a phase III trial of WST09-mediated photodynamic therapy (WST09-PDT) for recurrent prostate cancer following failed external beam radiation therapy (EBRT). *Eur Urol Suppl* 2004; 3: 212.
56. Trachtenberg J, Bogaards A, Weersink SA, et al. Vascular targeted photodynamic therapy with palladium-bacteriopheophorbide photosensitizer for recurrent prostate cancer following definitive radiation therapy: assessment of safety and treatment response. *J Urol* 2007; 178: 1974-9.
57. Weersink RA, Bogaards A, Gertner M, Davidson SRH, Zhang K, Netchev G, Trachtenberg J, Wilson BC. Techniques for delivery and monitoring of TOOKAD (WST-09)-mediated photodynamic therapy of the prostate: Clinical experience and practicalities. *J Photochem Photobiol B* 2005; 79: 211-22.
58. Arumainayagam N. Tookad soluble (WST-11) second generation vascular targeted photodynamic therapy (VTP) for prostate cancer. 13th Congress of European Society for Photobiology and The 2nd Conference of The European Platform for Photodynamic Medicine. Wroclaw, Poland, September 5-10, 2009 OC609, 124.
59. Moore CM, Ahmed HU, Emberton M. Novel methods of treating early prostate cancer: cryotherapy and high-intensity focused ultrasound. *Trends in Urology, Gynecology & Sexual Health* 2010; 3/4: 27-32.
60. Dole KC, Chen Q, Hetzel FW, Whalen LR, Blanc D, Huang Z. Effects of photodynamic therapy on peripheral nerve: in situ compound-action potential study in a canine model. *Photomed Laser Surg* 2005; 23: 172-6.
61. Zhu TC, Finlay JC, Hahn SM. Determination of the distribution of light, optical properties, drug concentration, and tissue oxygenation in-vivo in human prostate during motexafin lutetium-mediated photodynamic therapy *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2005; 79: 231-41.
62. Jankun J, Lilje L, Douplik A, Keck RW, Pestka M, Szkudlarek M, Stevens PJ, Lee RJ, Selman SH. Optical characteristics of the canine prostate at 665 nm sensitized with tin ethiopurpurin dichloride: need for real-time monitoring of photodynamic therapy. *J Urol* 2004; 172: 739-43.
63. Martin NE, Hahn SM. Interstitial photodynamic therapy of prostate cancer: a developing modality. *Photodiagn Photodyn Ther* 2004; 1: 123-36.

#### Adres do korespondencji

**Andrzej M. Bugaj**

Os. Jagiellońskie 3 m. 9

61-224 Poznań

tel. +48 61 877 07 27

e-mail: andrzej.marcin.bugaj@gmail.com