

Diagnostyka i terapia fotodynamiczna w nabłonkowych chorobach sromu

Photodynamic diagnosis and therapy of epithelial vulvar diseases

Anita Olejek, Beata Rembielak-Stawecka, Iwona Kozak-Darmas

Nabłonkowe nienowotworowe choroby sromu występują stosunkowo rzadko, ale ich objawy, takie jak świąd, ból, pieczenie i podrażnienie skóry okolicy sromu, a także dostrzegalne zmiany rozrostowe na sromie budzą poważny niepokój pacjentek. Śródnabłonkowa neoplazja sromu (VIN) jest znacznie poważniejszym zagrożeniem dla pacjentek, gdyż stanowi faktyczne ryzyko rozwoju inwazyjnego raka sromu. Jedną z nowych metod stosowanych w diagnostyce i terapii nabłonkowych schorzeń sromu jest metoda fotodynamiczna. W pracy przedstawiono zastosowanie tej metody u 42 pacjentek z liszajem twardzinowym sromu, u 14 pacjentek z VIN i u 2 pacjentek z kłykciami kończystymi sromu. Jako fotouczulacza użyto miejscowo 5-ALA. Oceniano zmiany sromu w świetle białym oraz w świetle o długości fali 630 nm i 442 nm. W terapii stosowano światło lasera półprzewodnikowego w dawce 120 J/cm², o mocy 400 mW/cm². W znakomitej większości przypadków uzyskano znaczne zmniejszenie uporczywego świądu sromu u pacjentek z liszajem twardzinowym sromu, a diagnostyka fotodynamiczna w przypadku VIN 3 ułatwiła podjęcie decyzji o rozległości zabiegu operacyjnego.

Słowa kluczowe: diagnostyka fotodynamiczna, terapia fotodynamiczna, nabłonkowe choroby sromu

(Przegląd Menopauzalny 2005; 1: 20–22)

Nienowotworowe nabłonkowe choroby sromu mogą pojawić się w każdym wieku, ale najczęściej występują po menopauzie. Liszaj twardzinowy sromu jest chorobą o nieznanym etiologii, której charakterystyczną cechą jest oporność na leczenie świądu sromu. Klinicznie skóra jest pomarszczona, przypomina pergamin, widoczne są obszary zaniku skóry o zmniejszonej ilości pigmentu lub różowe cechy plamicy, łamliwość i kruchość skóry i śluzówki, zanik warg sromowych mniejszych i napletka lechtaczki. W badaniu histopatologicznym wycinka zmienionej skóry obserwuje się cechy nadmiernego rogowacenia, ścięczenie naskórka ze spłaszczeniem brodawek skórnych, wakuolizację cytoplazmy komórek warstwy podstawowej, zaczopowanie

mieszków włosowych, ujednoczenie wyglądu warstwy podnaskórkowej oraz napływ komórek zapalnych [1]. Śródnabłonkowa neoplazja sromu (VIN) stanowi faktyczne ryzyko rozwoju raka inwazyjnego sromu. U kobiet starszych, tj. w okresie około- i pomenopauzalnym ryzyko rozwoju VIN jest wyższe. Zmiany są tu głównie zlokalizowane jednoogniskowo, a infekcja HPV występuje tu w kilku, kilkunastu procentach przypadków [2]. Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami subiektywnymi są świąd, pieczenie, często nasilające się po oddaniu moczu oraz bóle podczas stosunków płciowych. Około 40% przypadków VIN przebiega bez żadnych objawów subiektywnych. Makroskopowo mogą być widoczne zmiany charakterystyczne dla typowych brodawczaków

Katedra i Oddział Klinicznego Położnictwa i Ginekologii w Bytomiu, Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach; kierownik Katedry: dr hab. med. prof. ŚAM Anita Olejek



i kłykcin kończystych albo pojedyncze ogniska lub rozległe obszary pogrubiątego leukoplakicznie nabłonka. W części przypadków nie ma widocznych zmian makroskopowych w obrębie sromu. Jedną z nowych metod stosowanych w diagnostyce i terapii nabłonkowych chorób sromu jest metoda fotodynamiczna, na którą składa się diagnostyka fotodynamiczna (PDD) polegająca na analizie fluorescencji tkanki wzbudzonej światłem lasera w określonym czasie po podaniu fotouczulacza oraz terapia fotodynamiczna (PDT), która opiera się na selektywnym niszczeniu tkanek patologicznych podczas oddziaływania światłem lasera z fotouczulaczem, w czasie którego wytwarzane są wolne rodniki i tlen singletowy. Poza efektem cytoletalnym PDT wywołuje również szereg reakcji immunologicznych oraz niedotlenienie guza poprzez fotokluzję jego naczyń i modyfikację angiogenezy.

Materiał i metody

Diagnostyce fotodynamicznej poddano 42 pacjentki z histopatologicznie potwierdzonym liszajem twardzinowym sromu, które skarżyły się na uporczywy świąd sromu. We wszystkich przypadkach wykluczono infekcję HPV oraz infekcje bakteryjne i grzybicze. Po miejscowym zastosowaniu 20% maści 5-ALA oceniano zmiany na sromie w świetle białym po 2,5 godz. od aplikacji fotouczulacza oraz fluorescencję w świetle o długości fali 630 nm. Tkanka patologiczna wykazywała nieprawidłową czerwoną fluorescencję. Pacjentki poddano terapii fotodynamicznej z użyciem światła lasera półprzewodnikowego w dawce 120 J/cm², o mocy 400 mW/cm². Pacjentki przechodziły 3–6 cykli PDT z 14-dniowymi przerwami. Po 2–4 tyg. od ostatniej terapii zmiany na sromie poddawano ocenie klinicznej, fotodynamicznej oraz histopatologicznej. Przeprowadzono również diagnostykę fotodynamiczną u 14 pacjentek z VIN (u 13 pacjentek histopatologicznie potwierdzono VIN3, u 1 pacjentki VIN2) oraz u 2 pacjentek z kłykciami kończystymi sromu. Oceniano zmiany sromu w świetle białym oraz w świetle lasera helowo-kadmowego (442 nm) systemu Lung LIFE Xilix w 1 godz. po miejscowej aplikacji 10% pasty ALA. Pacjentki z VIN3 były poddawane leczeniu operacyjnemu zmian sromu, a pacjentki z kłykciami sromu – ich usunięciu. Materiał pobierany w czasie zabiegów był poddawany ocenie histopatologicznej. Pacjentka z VIN 2 jest w trakcie PDT z użyciem światła lasera półprzewodnikowego w dawce 180 J/cm², o mocy 700 mW/cm².

Wyniki

U 41 pacjentek z liszajem twardzinowym sromu zaobserwowano zmniejszenie nasilenia świądu, u 31 pacjentek świąd ustąpił całkowicie, u 1 pacjentki nie by-

ło poprawy klinicznej. Kontrolne badanie histopatologiczne wycinków ze sromu przeprowadzone u 35 pacjentek wykazało całkowite ustąpienie liszaja twardzinowego u 12 pacjentek, zmiany w trakcie leczenia u 7 pacjentek oraz liszaj twardzinowy utrzymujący się nadal u 16 pacjentek. Pacjentki z częściową regresją zmian w badaniu histopatologicznym były kwalifikowane do kolejnych cykli PDT.

U 13 pacjentek z VIN 3 wynik badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego był porównywalny z oceną fluorescencji uzyskanej podczas diagnostyki fotodynamicznej. We wszystkich przypadkach występowała patologiczna czerwona fluorescencja zmian chorobowych sromu. Nie było istotnej różnicy fluorescencji pomiędzy przypadkami VIN a kłykciami kończystymi sromu. Precyzyjnie można było w świetle fluorescencyjnym określić granice chorobowo zmienionego obszaru, a w 3 przypadkach wykazano w ten sposób przedoperacyjnie większe rozprzestrzenienie procesu chorobowego niż sugerowałoby to klasyczne badanie w świetle białym – co potwierdziło pooperacyjne badanie histopatologiczne.

Dyskusja

Zastosowanie metody fotodynamicznej w diagnostyce i terapii nabłonkowych schorzeń sromu znajdujemy w piśmiennictwie zarówno światowym, jak i polskim.

Fehr [3, 4] ocenił skuteczność PDT w przypadku kłykcin kończystych sromu na 66%, a w przypadku VIN na 57%. Zwrócił uwagę na lepsze efekty kosmetyczne tej metody w porównaniu z tradycyjnym leczeniem chirurgicznym.

Korell [5] wskazał na PDT jako na alternatywę w leczeniu VIN, podobnie jak Hillemans [6], który jednocześnie podkreślił jej niewielkie skutki uboczne i dobre rezultaty kosmetyczne. Hillemans [7] zastosował metodę fotodynamiczną u 12 pacjentek z liszajem twardzinowym sromu i u 10 z nich PDT spowodowała znaczne zmniejszenie się świądu sromu. Również w materiale polskim [8, 9] podkreśla się dużą skuteczność metody fotodynamicznej w leczeniu uporczywego świądu sromu i niewielkie skutki uboczne tej metody.

Powyższe obserwacje są zgodne z obserwacjami w naszym ośrodku. Należy zwrócić uwagę na małą inwazyjność metody fotodynamicznej dzięki właściwościom stosowanych fotouczulaczy oraz na jej dobrą tolerancję przez pacjentki.

Warte podkreślenia jest, że w przypadku VIN, gdy nie występują makroskopowe zmiany na sromie, diagnostyka fotodynamiczna pozwala wyznaczyć ich granice, może służyć także jako nieinwazyjna metoda ułatwiająca przedoperacyjne podjęcie decyzji o rozległości zabiegu.



Summary

Photodynamic method is a new technique with unique properties that make it attractive for treatment of vulvar epithelial disorders. Authors describe photodynamic method in their own studies: diagnosis and treatment of lichen sclerosus and diagnosis of vulvar intraepithelial neoplasia and condylomata accuminata vulvae. 42 patients were treated with histopathological diagnosis of lichen sclerosus. 2., 5 hours after topical application of 20% 5-ALA, photodynamic diagnosis was conducted. Afterwards all the areas were irradiated with semiconductor laser, energy dose 120 J/cm², fluence rate 400 mW/cm². Patients underwent 3-6 cycles PDT in 2 weeks intervals. 2-4 weeks after last therapy patients underwent clinical, photodynamic and histopathological verification. 14 patients with VIN had 10% ALA applied to the entire vulva. 1 hour after drug application the vulva was examined in white light and in fluorescence light at a wavelength of 442 nm. Next, 13 patients were treated by surgical excision and the histopathological character of the resected tissues was established.

Photodynamic method using 5-ALA represents an alternative treatment method for lichen sclerosus and has the advantage of minimal tissue destruction, low side effects and excellent cosmetic results.

Key words: photodynamic diagnosis, photodynamic therapy, epithelial vulvar diseases

Piśmiennictwo

1. Larrabee R, Kylander DJ. *Łagodne choroby sromu*. Med po Dypl 2002; 11 (2): 207-10.
2. Markowska J. *Onkologia ginekologiczna*. Wyd Med Urban & Partner, Wrocław 2002: 279-83.
3. Fehr MK, Hornung R, Degen A, et al. *Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condylomata and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid*. Lasers Surg Med 2002; 30 (4): 273-9.
4. Fehr MK, Hornung R, Schwarz VA, et al. *Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid*. Gynec Oncol 2002; 80 (1): 62-6.
5. Korrel M, Untch M, Abels C, et al. *Use of photodynamic laser therapy in gynecology*. Gynecol. Geburtshilfliche Rundsch 1995; 35 (2): 90-7.
6. Hillemans P, Untch M, Dannecker C, et al. *Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid*. Int-J-Cancer 2000 Mar 1; 85 (5): 649-53.
7. Hillemans P, Untch M, Prove F, et al. *Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid*. Obst. Gynecol 1999; 93 (1): 71-4.
8. Pałczyński B, Bwire-Ekonjo G, Gryboś M. *Photodynamic therapy in the 1 Department of Gynaecology and Obstetrics, Medical University of Wrocław*. 9th World Congress of The International Photodynamic Association, 20-23.05.2003, Miyazaki, Japan, Program and Abstract: 17.
9. Podbielska H, Sieroń A, Strąk W. *Diagnostyka i terapia fotodynamiczna*. Wyd Med Urban & Partner, Wrocław 2004: 271-274.

Adres do korespondencji

dr hab. med. prof. ŚAM **Anita Olejek**
Katedra i Oddział Kliniczny
Pokoźnictwa i Ginekologii
ŚAM w Bytomiu
Szpital Specjalistyczny nr 2
ul. Batorego 15
41-902 Bytom
tel. +48 32 786 1540
e-mail: klingin1@interia.pl

