

Zastosowanie terapii fotodynamicznej w paliatywnym leczeniu raka przełyku i wpustu

Photodynamic therapy in palliative treatment of esophageal cancer

Marek Pazurek, Ewa Małecka-Panas

Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (2): 105–109

Słowa kluczowe: rak przełyku, leczenie paliatywne, terapia fotodynamiczna

Key words: esophageal cancer, palliative treatment, photodynamic therapy.

Adres do korespondencji: lek. Marek Pazurek, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny, ul. Kopcińskiego 22, 90-242 Łódź, e-mail: marekpaz@wp.pl

Streszczenie

Wprowadzenie: Rak przełyku jest nowotworem o złym rokowaniu i 5-letnie przeżycie osiąga tylko ok. 10% chorych. Leczenie chirurgiczne jest leczeniem z wyboru, jednakże w większości przypadków w zaawansowanej fazie choroby z licznymi przerzutami do innych narządów może być zastosowana jedynie terapia paliatywna.

Cel: Ocena skuteczności terapii fotodynamicznej jako paliatywnej metody leczenia zaawansowanego raka przełyku.

Materiał i metody: Poddano obserwacji 4 pacjentów z dysfagią trwającą ponad 3 mies. Dysfagia dotyczyła pokarmów stałych i papkowatych. U wszystkich osób choroba była zaawansowana z przerzutami do innych narządów (węzły chłonne, płuca, wątroba). Światło przełyku było silnie zwężone. W obrazie RTG i TK nie stwierdzono przetok przełykowo-oskrzelowych i naciekania na sąsiadujące naczynia krwionośne.

Podano protoporfirynę (Photofrin) dożylnie w dawce 2 mg/kg masy ciała, a następnie po 48 godz. naświetlono powierzchnię zwężenia laserem Diomed 630 PDT (2 W) o długości fali 630 nm, dostarczając 350 J energii w ciągu 720 sekund na segment o długości 2,5 cm. W górnej i środkowej części przełyku dokonano 2 naświetleń na każdy 2,5 cm segment przełyku.

Wyniki: W 3 przypadkach uzyskano prawidłowe światło przełyku i zmniejszenie nasilenia dysfagii. W 1 przypadku nastąpiła niewielka poprawa.

Wnioski: Terapia fotodynamiczna jest obiecującą, mało inwazyjną procedurą w leczeniu paliatywnym raka przełyku i wpustu.

Abstract

Introduction: Esophageal carcinoma has poor prognosis and five years survival is reached only in 10% of patients. Surgery is the present standard of treatment, but palliative therapy can be only applied in most of patients with advanced and metastatic stage of disease.

Aim: To assess the usefulness of photodynamic therapy as a kind of palliative treatment in advanced esophageal carcinoma.

Material and methods: Four patients with dysphagia to solid and pap like food were observed. Dysphagia has been presented longer than 3 months before admission. All patients had advanced stage of the neoplastic disease with metastases in distant organs (lymph nodes, lungs or liver) and very narrow oesophagus lumen. No infiltration in local blood vessels and no broncho-esophageal fistulas have been detected on X-ray imaging and CT scans. All patients were not fit for radical surgical treatment.

Photofrin of 2 mg/kg b.m. was administered intravenously 48 hours before irradiation by Laser Diomed 630 PDT (2 W) with laser beam of 630 nm wave length and 350 J energy to the length of 2,5 cm of esophagus in time 720 sec. In upper part of esophagus and midesophagus two illuminations have been performed to each segment of 2.5 cm length. This procedure has been repeated 2 days later.

Result: In three cases normal esophageal lumen has been obtained as well as the reduction of dysphagia. In one case the slight widening of stricture has been observed.

Conclusion: Photodynamic therapy is promising minimally invasive technique in palliative treatment of esophageal cancer and cardia.

Rak przełyku jest jednym z powszechnych nowotworów na świecie, coraz częściej pojawiającym się w ostatnich latach w krajach wysoko rozwiniętych [1].

Palenie tytoniu, picie alkoholu, kawy oraz przełyk Barretta są ważnymi czynnikami ryzyka jego rozwoju [2]. Uważa się, że alkohol połączony z paleniem tytoniu może powodować progresję dysplazji z małego do dużego stopnia [3].

Rak przełyku ma złe rokowanie. Pięcioletnie przeżycie wynosi ok. 10%. Leczenie chirurgiczne jest podstawowym rodzajem terapii, jednakże nie jest ono w pełni skuteczne [1].

Rozpoznanie raka przełyku jest najczęściej stawiane w momencie znacznego zaawansowania choroby, z licznymi przerzutami do pozostałych narządów. W związku z tym więcej niż połowa chorych nie kwalifikuje się do leczenia radykalnego i może być poddana tylko terapii paliatywnej [4–6].

Leczenie paliatywne jest stosowane w celu poprawy stanu klinicznego chorego, zwłaszcza zmniejszenia uciążliwości występujących objawów, takich jak dysfagia, krwawienia, aspiracje treści pokarmowej do dróg oddechowych przez utrzymującą się przetokę tchawiczo-przełykową, niedożywienie czy nawracające wymioty [6].

Terapia fotodynamiczna jest nietermiczną techniką laserową, opartą na fotowrażliwości tkankowej pojawiającej się po naświetleniu laserem o określonej długości. Wcześniejsze podanie fotouczulacza, czyli środka selektywnie gromadzącego się w tkance nowotworowej powoduje powstanie wolnych rodników tlenowych oraz generację wzbudzonego tlenu singletowego, co prowadzi do niszczenia błon komórkowych, śmierci komórek i martwicy guza [7].

W Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego zastosowano 4-krotnie terapię fotodynamiczną w przypadkach zaawansowanego raka przełyku i wpustu.

Przypadek I

45-letnia kobieta z dysfagią 4. stopnia (możliwość połykania tylko płynów) trwającą od ok. 10 mies. W wywiadzie ponadto palenie tytoniu w liczbie ok. 20 papierosów dziennie przez 25 lat oraz utrata masy ciała 15 kg w ciągu 6 mies. W badaniu endoskopowym GOPP stwierdzono zwężenie szyjnego odcinka przełyku o długości 6,5 cm rozpoczynające się 2 cm poniżej górnego zwieracza przełyku. Badanie histopatologiczne potwierdziło raka płaskonabłonkowego przełyku. Tomografia komputerowa klatki piersiowej uwiaryściła powiększone węzły chłonne śródpiersia, jednocześnie wykluczając nacieki na sąsiadujące naczynia. Badanie radiologiczne GOPP wykluczyło przetokę oskrzelowo-przełykową. Chora nie została zakwalifikowana do leczenia chirurgicznego.

Podano protoporfirynę (Photofrin) dożylnie w dawce 2 mg/kg masy ciała, a następnie po 48 godz. naświetlono powierzchnię zwężenia laserem o długości fali 630 nm, dostarczając 350 J energii w ciągu 720 sekund na każdy segment o długości 2,5 cm. Po podaniu fotouczulacza pacjentkę umieszczono w zacienionym pokoju.

Do naświetlenia użyto laseru DIOMED 630 PDT (2 W). Nie stosowano stabilizatorów włókna laserowego.

Po 2 dobach powtórzono całą procedurę oraz usunięto tkanki martwicze. W badaniu endoskopowym stwierdzono prawidłową szerokość światła przełyku, natomiast klinicznie zaobserwowano zmniejszenie stopnia dysfagii z czwartego do drugiego stopnia. Ponowne usunięcie tkanek martwiczych powtórzono po 7 dniach. Korzystny efekt terapii utrzymywał się 3 mies. Wówczas powtórzono całą procedurę zabiegową, uzyskując podobną poprawę kliniczną jak poprzednio. Po kolejnych 3 mies. zaobserwowano nawrót zwężenia uniemożliwiający wprowadzenie lasera i powtórzenie zabiegu. Wykonano wówczas chirurgiczną gastrostomię. Po podaniu fotouczulacza obserwowano wzrost temperatury, bóle mięśniowo-kostne oraz obrzęk gruczołu tarczowego. Nie stwierdzono odczynów skórnych. Czas przeżycia wyniósł 7 mies.

Przypadek II

67-letnia kobieta z dysfagią 4. stopnia trwającą od 6 mies. i utratą masy ciała ok. 10 kg w tym czasie. W badaniu endoskopowym GOPP stwierdzono zwężenie przełyku na odcinku 11,5 cm, rozpoczynające się 2 cm za górnym zwieraczem przełyku. Średnica światła przełyku wynosiła 1–2 mm. W badaniu histopatologicznym stwierdzono raka płaskokomórkowego. Tomografia komputerowa ujawniła powiększone węzły chłonne śródpiersia oraz wykluczyła nacieki nowotworowe w sąsiadujących naczyniach. W badaniu radiologicznym przełyku wykluczono przetokę przełykowo-oskrzelową. Pacjentki nie zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego.

Podano protoporfirynę (Photofrin) w dawce 2 mg/kg masy ciała dożylnie oraz zastosowano taką samą procedurę naświetlania, jak poprzednio. Użyto – podobnie jak w pierwszym przypadku – lasera DIOMED 630 PDT (2 W). W tej chorej uzyskano jedynie niewielkie poszerzenie światła przełyku, które umożliwiło wprowadzenie balonu ciśnieniowego i ponowne poszerzenie.

Zaobserwowano wzrost temperatury, bóle mięśniowo-kostne oraz zaostrzenie jaskry prawdopodobnie spowodowane przebywaniem w zacienionym pomieszczeniu. Nie zaobserwowano zmniejszenia dysfagii istotnego stopnia. Czas przeżycia wyniósł 2 tyg. i był spowodowany chorobą zasadniczą.

Uznaliśmy, że dysproporcja pomiędzy długością aktywnej części włókna lasera (2,5 cm) a długością nacieku (11,5 cm) była przyczyną niepowodzenia terapii fotodynamicznej u tej chorej.

Przypadek III

74-letni mężczyzna z zaburzeniami połykania (dysfagia 4. stopnia) od ponad 6 mies. W badaniu endoskopowym GOPP stwierdzono krytyczne zwężenie przełyku w odległości 28 cm od linii siekaczy. Histopatologicznie stwierdzono raka płaskonabłonkowego. W badaniu TK ujawniono nacieki o średnicy 6 cm w lewym płucu zajmujący opłuczną oraz powiększone węzły chłonne z naciekiem, obejmujące podział tchawicy oraz oskrzele główne i przełyk. Sąsiadujące naczynia były wolne od nacieku; nie stwierdzono przetoki przełykowo-oskrzelowej. Chory nie został zakwalifikowany do leczenia operacyjnego.

Podano protoporfirynę (Photofrin) w dawce 2 mg/kg masy ciała dożylnie oraz zastosowano taką samą procedurę naświetlania, jak w poprzednich przypadkach. W kontrolnym badaniu endoskopowym stwierdzono poszerzenie światła przełyku do 8–9 mm, które rozszerzono rozszerzadłami sztywnymi do średnicy 11 mm, pozwalając na swobodne wprowadzenie gastrokopu. Początkowy odcinek zwężenia dodatkowo skoagulowano bimerem argonowym. Pomimo uzyskania zamierzonego efektu terapeutycznego i zmniejszenia stopnia dysfagii nie uzyskano poprawy stanu ogólnego podczas hospitalizacji.

Przypadek IV

58-letnia kobieta z dysfagią od ok. 3 mies. z trudem połykająca półpłynne pokarmy. W badaniu endoskopowym GOPP zwężenie na poziomie wpustu, z dużym oporem przepuszczające aparat. W badaniu TT i USG jamy brzusznej stwierdzono ogniska meta w wątrobie, bez zmian w obrębie płuc i sąsiadujących naczyń. Wykluczono przetokę oskrzelowo-przełykową. W badaniu histopatologicznym stwierdzono *Adenocarcinoma tubulare* G3. Pacjentka nie została zakwalifikowana do leczenia chirurgicznego.

Podano protoporfirynę (Photofrin) w dawce 1,6 mg/kg masy ciała dożylnie oraz zastosowano 2-krotne naświetlanie – jak w poprzednich przypadkach – tylko jednego segmentu o długości 2,5 cm. W kontrolnym badaniu endoskopowym po zastosowanej procedurze stwierdzono poszerzenie odcinka zwężenia pozwalające na swobodne wprowadzenie aparatu do żołądka.

Uzyskane poszerzenie wpustu spowodowało zmniejszenie dysfagii do 2. stopnia. Nie obserwowano wcześniejszych powikłań po PDT.

Obecnie jest dostępnych kilka paliatywnych metod leczenia raka przełyku: radioterapia, brachyterapia, samorozpuszczalne protezy przełykowe, laseroterapia z za-

stosowaniem lasera neodymowo-jagowego oraz terapia fotodynamiczna [8–14].

Brachyterapia w pojedynczej dawce daje lepsze odległe efekty niż założenie protez przełykowych, jednak dysfagia po zastosowaniu tej metody ustępuje powoli [15]. Podobne rezultaty można zaobserwować po zastosowaniu radioterapii [16, 17]. Jednoczesne stosowanie radio- i chemioterapii dawalo dłuższy okres przeżycia, lecz występowało więcej powikłań [17]. Frakcjonowana radioterapia wydaje się skuteczniejsza niż stosowana klasycznie [18]. Ablacja laserem neodymowo-jagowym (Nd-YAG) w porównaniu z protezowaniem przełyku okazała się lepszą metodą w wypadku guzów krótszych niż 5 cm [19].

Terapia fotodynamiczna jest metodą o małej inwazyjności w leczeniu chorób nowotworowych [20]. Cytotoksyczne środki fotouczulające zaczęto stosować we wczesnych latach 90. ubiegłego wieku, jednakże pierwsze doniesienie o zastosowaniu terapii fotodynamicznej w leczeniu raka przełyku pochodzi z początku lat 80. XX w. [21]. Zasadą działania terapii fotodynamicznej jest aktywacja fotouczulacza przez światło o określonej długości fali, prowadząca do syntezy wolnych rodników tlenowych i tlenu singletowego, co w konsekwencji powoduje niszczenie tkanek na poziomie organelli komórkowych, zwłaszcza mitochondrii, gdzie pierwotnie gromadzi się fotouczulacz.

Uwolnienie mediatorów prozapalnych oraz czynników naczyniowych przyczynia się do wystąpienia mikrozatorów i mikrokrwawień, powodując anoksję i śmierć komórek guza.

Wymagane stężenie tlenu singletowego niezbędne do śmierci komórek w tkance nowotworowej jest niższe w tkankach zdrowych. Nienowotworowe tkanki po zastosowaniu terapii fotodynamicznej regenerują się, odtwarzając prawidłową architekturę i elastyczność [22, 23].

Oprócz protoporfiryny istnieją także inne fotouczulacze, które można stosować w tego rodzaju terapii.

Jednym z nich jest chlorek meta-tetrahydrofenylu (mTHPC). Wywołuje on ten sam efekt jak protoporfiryna i wymaga dostarczenia mniejszej ilości energii. Czas nadwrażliwości skóry na światło po podaniu mTHPC jest krótszy i wynosi tylko 2–3 tyg., jednak zastosowanie tego fotouczulacza wiąże się z większą liczbą powikłań, takich jak zwężenie i martwica tkankowa [24].

Kwas 5-aminolewulinowy (5-ALA) jest prolekiem, który *in vivo* w przewodzie pokarmowym ulega przekształceniu w aktywną postać protoporfiryny IX, wywołując fotowrażliwość błony śluzowej. Ten mechanizm działania umożliwia niszczenie tylko nieprawidłowych obszarów błony śluzowej. 5-ALA nie oddziałuje na leżącą głębiej warstwę mięśniową, co zapobiega wystąpieniu zwężeń. Ze względu na jego powierzchowne działanie

nie stosuje się go u osób z bardziej zaawansowanym procesem nowotworowym, penetrującym poza błonę śluzową [24–27]. 5-ALA podaje się doustnie, nie przekraczając dawki 60 mg/kg/masy ciała. Wyższe dawki mogą powodować wystąpienie nudności, wymiotów oraz przejściowy wzrost wartości enzymów wątrobowych [25]. Wrażliwość skóry na światło słoneczne po podaniu 5-ALA nie przekracza 24 godz.

Poszczególne fotouczulacze wykazują maksimum swojej aktywności przy naświetlaniu falami różnej długości. Zazwyczaj większa długość fali powoduje zwiększenie penetracji tkankowej [28, 29]. Czerwone światło o długości 630 nm jest najczęściej stosowane z powodu wrażliwości większości fotouczulaczy oraz odpowiednio głębokiej penetracji. Niestety, zwiększa to ryzyko uszkodzenia tkanek prawidłowych. W związku z tym czasami do naświetlań powierzchniowych stosuje się światło zielone o długości 514 nm. Moc wyjściowa laserów stosowanych w terapii fotodynamicznej nie jest na tyle duża, aby spowodować termiczne uszkodzenie zdrowych tkanek [29, 30].

PDT jest metodą mogącą mieć zastosowanie w różnych trudnych sytuacjach klinicznych, kiedy nie można zastosować innego rodzaju terapii. Jest łatwiejsza technicznie w porównaniu z ablacją za pomocą lasera Nd:YAG. Wprowadzenie włókna przez kanał endoskopu w miejsce zwężenia nowotworowego i naświetlenie zmiany nie wymaga trudnych manipulacji aparatem [31].

PDT jest względnie komfortową procedurą dla chorych w porównaniu z terapią laserem Nd-YAG, zwłaszcza przy zastosowaniu płytkiej sedacji. PDT jest skuteczniejsza w leczeniu nacieków nowotworowych dłuższych niż 10 cm w górnej i dolnej 1/3 przełyku, gdy światło zwężenia nie przebiega w linii prostej oraz u chorych niereagujących lub z nawrotem choroby po zastosowaniu innego rodzaju terapii [31].

Luketich i wsp. obserwowali 77 chorych, których podano terapię fotodynamiczną z powodu zaawansowanego raka przełyku. Wskaźnik dysfagii w 4. tyg. po zastosowaniu procedury zmniejszył się z 3,2 do 1,9 pkt. Średni czas bez dysfagii wynosił 80,3 dnia. Uzyskano zahamowanie krwawienia ze zmiany u 6 osób. Śmiertelność w ciągu 30 dni po zbiegu wynosiła 3,9% (n=3); w jednym przypadku spowodowana była perforacją [32].

W badaniu Moghissi u 102 osób po terapii fotodynamicznej raka przełyku zaobserwowano poparzenie skóry w 5, natomiast zwężenie przełyku w 8 przypadkach. Średni okres przeżycia wyniósł 9,5 mies. Zaobserwowano zmniejszenie stopnia dysfagii u badanych osób [33].

W kolejnym badaniu Moghissi nie zaobserwowano śmiertelności związanej z procedurą PDT. Okazała się ona skuteczna i bezpieczna jako paliatywna metoda leczenia raka przełyku. Autor podkreśla jej użyteczność

w raku szyjnego odcinka przełyku u osób wcześniej leczonych innymi metodami oraz u osób z nawracającym zwężeniem po wcześniejszym założeniu stentu lub przebytej intubacji [34].

Lightdale i wsp. w obserwacji opartej na ocenie średnicy światła przełyku uzyskali więcej pełnych i częściowych reakcji na leczenie po miesiącu od zastosowania PDT (32%) niż po ablacji laserem Nd-YAG (20%). Całkowita odpowiedź na terapię wystąpiła w 9 przypadkach (8,2%) po PDT, natomiast tylko w 2 po Nd-YAG (1,9%). Lepszą reakcję na PDT zauważono w 1/3 górnej i dolnej części przełyku. Więcej łagodnych powikłań obserwowano po PDT, reakcje skórne wystąpiły w 19% przypadków. Powikłania stanowiące podstawę do przerwania terapii stwierdzono u 3% osób leczonych terapią fotodynamiczną i 19% osób leczonych laserem Nd-YAG. Perforacja wystąpiła w 1% przypadków po PDT i 7% po zastosowaniu lasera Nd-YAG. Lepszą jakość życia oraz dłuższy czas remisji po PDT potwierdził Heier i wsp. [35].

Małe ryzyko perforacji po zastosowaniu terapii fotodynamicznej zależy od głębokości wytworzenia się martwicy w guzie i nie przekracza 5 mm [36].

Były to nasze pierwsze doświadczenia z zastosowaniem terapii fotodynamicznej w leczeniu paliatywnym chorych z nowotworami przewodu pokarmowego. Uważamy, że powyższa metoda o małej inwazyjności jest bezpieczna i łatwa do zastosowania w raku przełyku i wpustu.

Piśmiennictwo

1. Leonard GD, McCaffrey JA, Maher M. Optimal therapy for esophageal cancer. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 275-82.
2. Kida M. Endoscopic tumor diagnosis and treatment. *Endoscopy* 2002; 34: 860-70.
3. Kaneko K, Konishi K, Kurahashi T i wsp. Is daily consumption of alcohol and cigarettes related to development of esophageal squamous cell carcinoma? *Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 55: AB223.
4. Slezak P, Majek J, Kollar T i wsp. Palliative endoscopic therapy of esophageal cancer: self-expanding stents. *Bratisl Lek Listy* 2003; 104: 93-4.
5. Mlkvy P, Makovnik P, Majek J i wsp. Laser and photodynamic therapy for esophageal cancer. *Bratisl Lek Listy* 2003; 104: 90.
6. Nash CL, Gerdes H. Methods of palliation of esophageal and gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 459-83.
7. Weigel TL, Frumiento C, Gaumintz E. Endoluminal palliation for dysphagia secondary to esophageal carcinoma. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 747-61.
8. Homs MY, Eijkenboom WM, Coen VL i wsp. High dose rate brachytherapy for the palliation of malignant dysphagia. *Radiother Oncol* 2003; 66: 327-32.
9. Monga A, Kumar D, Jain SK. Laser palliation of esophageal carcinoma. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 1017-21.

10. Harbord M, Dawes RF, Barr H i wsp. Palliation of patients with dysphagia due to advanced esophageal cancer by endoscopic injection of cisplatin/epinephrine injectable gel. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 644-51.
11. Rozanes I, Poyanli A, Acunas B. Palliative treatment of inoperable malignant esophageal strictures with metal stents: one center's experience with four different stents. *Eur J Radiol* 2002; 43: 196-203.
12. Riccioni ME, Shah SK, Tringali A i wsp. Endoscopic palliation of unresectable malignant oesophageal strictures with self-expanding metal stents: comparing Ultraflex and Esophacoil stents. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 356-63.
13. Conroy T, Etienne PL, Adenis A i wsp. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival. *Ann Oncol* 2002; 13: 721-9.
14. Sur RK, Levin CV, Donde B i wsp. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma – an International Atomic Energy Agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 127-33.
15. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from esophageal cancer: multicenter randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1497-504.
16. Earlam R, Cunha-Melo JR Oesophageal squamous cell carcinoma: A critical review of surgery [review 163 refs]. *Br j Surg* 1980; 67: 381-90.
17. Herskovic A, Martz K, al Sarraf M i wsp. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radio therapy alone in patients with cancer of esophageus [see comments]. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-8.
18. Sule-Suso J, Brunt AM, Lindup R i wsp. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Clin Oncol* 1991; 3: 209-13.
19. Carter R, Smith JS, Anderson JR. Laser recanalization versus endoscopic intubation in the palliation of malignant dysphagia: a randomize prospective study. *Br J Surg* 1992; 79: 1167-70.
20. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2000; 1: 212-9.
21. Forbes IJ, Cowled PA, Leong AS i wsp. Phototherapy of human tumors using haematoporphirin derivative. *Med J Aust* 1980; 2: 489-93.
22. Barr H, Bown SG. Normal tissue damage following photodynamic therapy: are there biological advantages? Henderson B, Dougherty TJ (eds). *Photodynamic therapy – basis principles and clinical application*. New York: Dekker; 1992 p. 201.
23. Barr H, Chatlani P, Tralau CJ i wsp. Local eradication of rat colon cancer with photodynamic therapy: correlation of distribution of photosensitizer with biological effect in normal and tumor tissue. *Gut* 1991; 32: 517-23.
24. Prosst RL, Wolfsen HC, Gahlen J. Photodynamic therapy for esophageal diseases: a clinical update; *Endoscopy* 2003; 12: 1059-68.
25. Regula J, MacRobert AJ, Gorchein A i wsp. Photosensitisation and photodynamic therapy of esophageal, duodenal and colorectal tumors using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX. *Gut* 1995; 36: 67-75.
26. Tan Wc, Fulljames C, Stone N i wsp. Photodynamic therapy using 5-ALA for esophageal adenocarcinoma associated with Barrett's metaplasia. *J Photochem Photobiol B* 1999; 53: 75-80.
27. Maier A, Anegg U, Fell B i wsp. Hyperbaric oxygen and photodynamic therapy in the treatment of advanced carcinoma of the cardia and the esophagus. *Lasers Surg Med* 2000; 26: 308-15.
28. Van Hillegersberg R, Kort WJ, Wilson JH. Current status of photodynamic therapy in oncology. *Drugs* 1994; 48: 510-27.
29. Barber P, Barr H, George J i wsp. Photodynamic therapy in the treatment of lung and oesophageal cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14: 110-6.
30. Spinelli P, Dal Fante M., Mancini A. Current role of laser and photodynamic therapy in gastrointestinal tumors and analysis of 10-years experience. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 204-13.
31. Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE i wsp. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 507-12.
32. Luketich LD, Christie NA, Buenaventura PO i wsp. Endoscopic photodynamic therapy for obstruction esophageal cancer; 77 cases over a 2- years period; *Surg Endoscopy* 2000; 14: 653-7.
33. Moghissi K, Dixon K. Photodynamic therapy (PDT) in esophageal cancer: a surgical view of its indications based on 14 years experience. *Technol Cancer Res Treat* 2003; 2: 319-26.
34. Moghissi K, Dixon K, Thorpe JA i wsp. The role of photodynamic therapy (PDT) in inoperable esophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 95-100.
35. Heier SK, Rothman KA, Heier LM i wsp. Photodynamic therapy for obstructive esophageal cancer: light dosimetry and randomised comparison with Nd:YAG laser therapy. *Gastroenterology* 1995; 109: 63-72.
36. Litle V, Luketich JD, Neil AC. Photodynamic therapy as Palliation for Esophageal Cancer: Experience in 215 Patients. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1687-93.