

# Porównanie krioterapii i metody fotodynamicznej w leczeniu rogowacenia słonecznego

Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of actinic keratosis

Anna Lis-Święty, Ligia Brzezińska-Wcisło, Beata Bergler-Czop, Mariola Wyględowska-Kania, Ewa Syguła

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Post Dermatol Alergol 2009, XXVI, 3: 120–125

## Streszczenie

**Wprowadzenie:** Terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy* – PDT) przy użyciu estru metylowego kwasu  $\Delta$ -aminolewulinowego (*methyl aminolevulinate* – MAL) jest skuteczną opcją terapeutyczną w rogowaceniu słonecznym (*actinic keratosis* – AK), jednak dotychczasowe obserwacje kliniczne nie są jeszcze na tyle wystarczające, aby stwierdzić jednoznacznie wyższość tej metody nad leczeniem konwencjonalnym.

**Cel pracy:** Celem pracy było porównanie wyników leczenia AK za pomocą krioterapii ciekłym azotem z efektami MAL-PDT.

**Materiał i metody:** U 18 chorych z licznymi miernie lub średnio nasilonymi AK zlokalizowanymi symetrycznie w obrębie szczytu głowy, czoła i skroni zastosowano kriochirurgię (43 AK) i MAL-PDT (83 AK). Ocenie poddano objawy uboczne, odpowiedź na leczenie, efekt kosmetyczny i satysfakcję pacjenta.

**Wyniki:** Po 3 mies. od zabiegu całkowite wyleczenie stwierdzono u 87% chorych poddanych leczeniu MAL-PDT i u 93% pacjentów, u których zastosowano kriochirurgię. Na korzyść MAL-PDT w stosunku do kriochirurgii przemawiały jednak efekty estetyczne i komfort pacjenta w trakcie zabiegu oraz w okresie gojenia się zmian. Liczba ocen – zadowolony lub bardzo zadowolony – z efektów kosmetycznych zabiegu wystawiona przez lekarza i pacjentów wynosiła odpowiednio 78 i 89% dla MAL-PDT oraz 56 i 67% dla krioterapii. MAL-PDT preferowało 89% chorych, podczas gdy krioterapię tylko 11%.

**Wnioski:** MAL-PDT jest skuteczną metodą w terapii AK, stwarzającą możliwość uzyskania lepszych wyników kosmetycznych, ponieważ jest mniej destrukcyjna i bardziej selektywna.

**Słowa kluczowe:** terapia fotodynamiczna, krioterapia, rogowacenie słoneczne.

## Abstract

**Introduction:** Photodynamic therapy (PDT) of actinic keratosis (AK) using methyl aminolevulinate (MAL) is an effective treatment option, but currently clinical observations are not yet sufficient to state superiority of this method to conventional treatment.

**Aims:** The aim of this study was to compare treatment results of AK using cryotherapy with liquid nitrogen and MAL-PDT.

**Material and methods:** Cryosurgery and MAL-PDT were applied in 18 patients with mild to moderate AK (cryosurgery – 43 AK and MAL-PDT – 83 AK) localized symmetrically on the scalp, forehead and temple. Side effects, response to treatment, cosmetic results and patient satisfaction were analysed.

**Results:** After 3 months total healing was observed in 87% of patients treated with MAL-PDT and in 93% of patients in whom cryosurgery was applied. Aesthetic effects, patients' comfort during the treatment and the cure period speak in favour of MAL-PDT versus cryosurgery. The rate of assessment of satisfied and very satisfied with cosmetic effects of treatment given by doctors and patients was, respectively: 78 and 89% for MAL-PDT and 56 and 67% for cryotherapy. 89% of patients preferred MAL-PDT, while only 11% of them preferred cryotherapy.

**Conclusions:** MAL-PDT is an effective method in AK therapy, which makes it possible to achieve better cosmetic results, because it is less destructive and more selective.

**Key words:** photodynamic therapy, cryotherapy, actinic keratosis.

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Anna Lis-Święty, Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice, tel./faks +48 32 256 11 82, e-mail: kikderm@sum.edu.pl

## Wprowadzenie

Rogowacenie słoneczne (*actinic keratosis* – AK) jest stanem przedrakowym skóry, który może występować jako pojedyncze ognisko lub – częściej – zmiany mnogie charakteryzujące się szorstką powierzchnią koloru żółto-brunatnego lub czerwono-brunatnego i powolnym wzrostem. Zmiany stwierdza się powszechnie. W Australii szacuje się, że pojedyncze ogniska AK obecne są u 60% populacji powyżej 40. roku życia [1]. Rogowacenie słoneczne dotyczy głównie okolic ekspozycji słonecznej: twarzy, szczytu głowy, rąk i przedramion. Obraz histopatologiczny sugeruje, że AK można uważać za bardzo wczesnego raka kolczystokomórkowego (*squamous cell carcinoma* – SCC) [2, 3]. Koncepcję tę potwierdzają badania molekularne, z których wynika, że w AK i SSC występują takie same markery genetyczne i mutacje genów p53 odpowiedzialnych za supresję wzrostu nowotworów [4]. Z badań epidemiologicznych wynika, że z 0,25–20% ognisk AK rozwija się SCC i w 97% podłożem SCC jest AK [5, 6]. Ponieważ w 3–4% przypadków SCC dochodzi do przerzutów, wczesne zmiany, takie jak AK, powinny być leczone, aby uniknąć w przyszłości konieczności poważnej terapii [7].

Stosuje się różne metody terapeutyczne: krioterapię, maść 5-fluorouracylową, 5-procentowy imikwimod, łyżeczowanie, elektrokoagulację, laseroterapię i chirurgiczne wycięcie. W wielu przypadkach leczenie wiąże się ze znacznym dyskomfortem i często prowadzi do pozostawienia blizny lub innych defektów kosmetycznych. Znakomitą opcję leczniczą może stanowić terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy* – PDT) z zastosowaniem miejscowych fotouczulaczy. Metoda ta stwarza możliwość uzyskania lepszych wyników kosmetycznych, ponieważ jest mniej destrukcyjna i bardziej selektywna. Po miejscowej aplikacji na zmiany chorobowe substancja fotouczulająca gromadzi się w komórkach docelowych. Następnie selektywne naświetlenie zmian światłem widzialnym powoduje wzbudzenie fotouczulacza przez światło o odpowiedniej długości fali i prowadzi do generacji reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* – ROS), szczególnie tlenu singletowego. Reaktywne formy tlenu są przyczyną zmian komórkowych, takich jak peroksydacja lipidów, uszkodzenie naczyń, co skutkuje bezpośrednim lub pośrednim wpływem cytotoksycznym na komórki [8].

Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem estru metyloвого kwasu  $\Delta$ -aminolewulinowego (*methyl aminolevulinate* – MAL) – MAL-PDT – została wprowadzona i zarejestrowana w Europie do leczenia AK, powierzchownych i guzkowych postaci raków podstawnocomórkowych w 2004 r. oraz choroby Bowena w 2006 r. [9–11]. Dotychczasowe obserwacje kliniczne nie są jednak jeszcze na tyle wystarczające, aby stwierdzić jednoznacznie wyższość tej metody nad leczeniem konwencjonalnym.

## Cel pracy

Celem pracy było porównanie wyników leczenia AK za pomocą krioterapii ciekłym azotem z efektami MAL-PTD.

## Materiał i metody

Badaniem objęto 18 chorych (5 kobiet i 13 mężczyzn) w wieku 39–87 lat, średnio  $69,2 \pm 12,6$  roku, z miernie lub średnio nasilonymi AK (łącznie liczba 126 AK). Rozpoznanie ustalano na podstawie badania klinicznego i – w razie potrzeby – histologicznego. W miarę możliwości kwalifikowano chorych z licznymi ogniskami o symetrycznym rozmieszczeniu w obrębie szczytu głowy, czoła i skroni, tak aby można było dokonać analizy porównawczej obu stosowanych metod leczenia – kriochirurgii i MAL-PDT. Charakterystykę ognisk AK zakwalifikowanych do leczenia kriochirurgicznego i MAL-PDT przedstawiono w tab. 1.

Zabiegi krioterapii wykonywano metodą kontaktową przy użyciu płynnego azotu, z wykorzystaniem aparatu Kriopol – K26 M1. Po przygotowaniu (usunięcie łusek i strupów) ognisko chorobowe zamrażano, przykładając z miernym uciskiem krioaplikator oziębiony do  $-196^{\circ}\text{C}$  (temperatura była mierzona przez czujniki zainstalowane w końcówce mrożącej), tak dobierając jego średnicę, aby jej powierzchnia mrożąca była równa lub większa od średnicy zmiany na skórze. Używano krioaplikatorów o średnicy 1 i 1,5 cm. Stosowano pojedynczy lub podwójny cykl zamrażanie – rozmrażanie, ustalając czas krioaplikacji na podstawie pojawiania się i przesuwania frontu lodowego, 20–40 s. W przypadku podwójnego cyklu powtórne zamrażanie wykonywano bezpośrednio po całkowitym rozmrożeniu zmiany chorobowej. Kwalifikacja do metody kriochirurgii opierała się na ocenie klinicznej grubości AK, tj. zmiany słabo wyczuwalne przy palpacji – pojedynczy cykl zamrażanie – rozmrażanie, zmiany łatwo wyczuwalne przy palpacji – podwójny cykl zamrażanie – rozmrażanie.

Przed aplikacją MAL (Metvix, Galderma) z powierzchni zmiany chorobowej usuwano łuski i strupy. Na tak przygotowane ognisko AK i otaczający obszar 5 mm zdrowej

**Tab. 1.** Charakterystyka ognisk AK zakwalifikowanych do leczenia kriochirurgicznego i MAL-PDT

Charakterystyka	Kriochirurgia	MAL-PDT
liczba ognisk AK ogółem	43	83
AK o miernym nasileniu	34	74
AK o średnim nasileniu	9	9
liczba ognisk u pacjenta	1–6, 2,2 $\pm$ 1,4	1–12, 3,9 $\pm$ 2,8
lokalizacja:		
• szczyt głowy	26	45
• czoło	13	32
• skroń	4	6

**Tab. 2.** Objawy uboczne zgłaszane przez chorych leczonych kriochirurgicznie i metodą MAL-PDT

Objaw	Kriochirurgia			MAL-PDT		
	bezpośrednio po	po 3 dniach	po 2 tyg.	bezpośrednio po	po 3 dniach	po 2 tyg.
ból/pieczenie	4,7 ±1,4	0,8 ±0,9	0,2 ±0,5	3,7 ±2,0	0	0
świąd	0	0,5 ±0,7	0,2 ±0,5	0,4 ±0,7	0	0
rumień	1,4 ±0,5	2,4 ±0,5	0,5 ±0,5	1,5 ±0,5	0,8 ±0,9	0
obrzęk	0,5 ±0,5	0,5 ±0,5	0	0,5 ±0,5	0,2 ±0,5	0
nadżerki/owrzodzenie	0	1,7 ±0,7	0	0	0,2 ±0,5	0
strupy	0	1,7 ±0,7	0,4 ±0,7	0	1,1 ±3,7	0,4 ±0,6

**Tab. 3.** Wyniki leczenia kriochirurgicznego i metodą MAL-PDT po 3 mies.

Wynik	Kriochirurgia	MAL-PDT
całkowite wyleczenie	40/43 (93%)	72/83 (87%)
efekt kosmetyczny/satysfakcja z zabiegu wg*:		
• lekarza	10/18 (56%)	14/18 (78%)
• pacjenta	12/18 (67%)	16/18 (89%)
preferencja metody wg pacjenta	2/18 (11%)	16/18 (89%)

\*liczba ocen – zadowolony lub bardzo zadowolony

skóry nakładano szpatułką warstwę kremu Metvix® o grubości ok. 1 mm. Następnie cały obszar pokrywano opatrunkiem okluzyjnym na 3 godz. Po usunięciu opatrunku i oczyszczeniu obszaru zabiegu roztworem soli fizjologicznej zmiany skórne poddawano naświetlaniu promieniowaniem czerwonym o widmie ciągłym i długości fali 580–880 nm, przy całkowitej dawce promieniowania 75 J/cm<sup>2</sup> naświetlanej powierzchni zmiany. Źródłem światła była lampa halogenowa z wysoką dawką mocy 650 wat, powierzchnia naświetlanego pola wynosiła ok. 200 cm<sup>2</sup> ( $d = 16$  cm), czas naświetlania 20 min (Dynalux 700, Schulze&Bohm, Hurth, Niemcy). Pacjentów poinformowano o konieczności unikania ekspozycji słonecznej i stosowania ochrony przeciwsłonecznej przez 6 tyg. po zabiegu. Przeprowadzano jedną lub dwie sesje PDT, zależnie od grubości ogniska AK, tj. zmiany słabo wyczuwalne przy palpacji – pojedyncza sesja PDT, a zmiany łatwo wyczuwalne przy palpacji – 2 sesje PDT. Zachowywano 7 ±1-dniowy odstęp między sesjami.

Zarówno przed zabiegami krioterapii, jak i MAL-PDT nie podawano środków znieczulających miejscowo czy leków przeciwbólowych. Bezpośrednio po zabiegach, po 3 dniach i po 2 tyg. oceniano nasilenie bólu, pieczenia i świądu oraz dokumentowano inne objawy uboczne, takie jak: rumień, obrzęk, obecność nadżerek, owrzodzeń i strupów. Do oceny bólu, pieczenia i świądu wykorzystywano skalę VAS (*Visual Analogue Scale*) – pozioma linia,

gdzie 0 oznacza brak dolegliwości, a 10 odpowiada wyobrażeniu możliwie najbardziej nasilonych dolegliwości. Inne objawy uboczne oceniano, używając skali 1–3 (1 – mało, 2 – średnie, 3 – znaczne nasilenie zmian). Po 3 mies. terapii oceniano odpowiedź na leczenie, efekt kosmetyczny i satysfakcję pacjenta. Całkowite wyleczenie stwierdzano, jeżeli nie obserwowano żadnego ogniska AK w obszarze poddanym terapii. Efekt kosmetyczny i satysfakcję z zabiegu oceniano, postępując się skalą 1–4 (1 – niezadowolony, 2 – miernie zadowolony, 3 – zadowolony, 4 – bardzo zadowolony) – oceniali chory i lekarz.

## Wyniki

Wyniki leczenia AK za pomocą krioterapii i MAL-PDT przedstawiono w tab. 1–3. Całkowite wyleczenie po 3 mies. od zabiegu stwierdzono u 87% chorych poddanych leczeniu MAL-PDT i u 93% pacjentów, u których zastosowano kriochirurgię. Głównymi objawami ubocznymi zgłaszanymi przez chorych leczonych kriochirurgicznie i MAL-PDT były: ból i pieczenie, rumień, obrzęk, nadżerki lub owrzodzenie oraz strupy. Nasilenie bólu i pieczenia w trakcie zabiegu i bezpośrednio po nim było większe u pacjentów leczonych krioterapią w porównaniu z grupą, w której stosowano MAL-PDT ( $p < 0,05$ ). Tylko w jednym przypadku, w którym leczenie MAL-PDT zastosowano na duży obszar zmian (12 ognisk AK na szczycie głowy), konieczne było przerwanie zabiegu z powodu bardzo dużych dolegliwości bólowych. W obu badanych grupach ból i pieczenie ustępowały zwykle w ciągu kilku godzin od zakończenia zabiegu. Po 3 dniach oraz po 2 tyg. żaden z chorych leczonych MAL-PDT nie zgłaszał bólu czy pieczenia w obszarze poddanym terapii. Świąd nie był istotnym objawem ubocznym w żadnej z badanych grup. Bezpośrednio po zabiegach krioterapii i MAL-PDT w obrębie leczonych ognisk AK obserwowano występowanie rumienia i niewielkiego obrzęku, a następnie tworzenie nadżerek lub powierzchownych owrzodzeń pokrywających się strupami. Po 3 dniach od zabiegu objawy te były znacząco bardziej nasilone u chorych poddanych krioterapii ( $p < 0,05$ ). Po 2 tyg. stwierdzono prawie całkowite zagojenie większości ognisk

leczonych krioterapią lub MAL-PDT. Efekty kosmetyczne i satysfakcja z zabiegu oceniane po 3 mies. były korzystniejsze w przypadku zastosowania MAL-PDT. Liczba ocen – zadowolony lub bardzo zadowolony – wystawiona przez lekarza i pacjentów wynosiła odpowiednio 78 i 89% dla MAL-PDT oraz 56 i 67% dla krioterapii. MAL-PDT preferowało 89% chorych, podczas gdy krioterapię tylko 11%.

## Omówienie wyników

Koncepcja leczenia nowotworów skóry i zmian przedrakowych za pomocą zewnętrznej aplikacji kwasu 5- $\Delta$ -aminolewulinowego (ALA) jako prekursora właściwej substancji fotoczułej – protoporfiryny IX, która powstaje wewnątrzkomórkowo, wprowadzili Kennedy i wsp. [12]. Dzięki hydrofilności cząstki ALA nie penetruje łatwo do warstwy rogowej nieuszkodzonej skóry i błon komórkowych, natomiast zwiększone wnikanie uzyskuje się tam, gdzie skóra jest chorobowo zmieniona i bariera skórna uszkodzona – naskórek pokrywający zmiany nowotworowe skóry [13]. Obecnie dostępny jest także MAL, który wykazuje większą lipofilność w porównaniu z ALA i wyższą selektywność w stosunku do komórek nowotworowych [14]. W badaniach Penga i wsp. [15] względna głębokość penetracji fluorescencji porfiryń (stosunek głębokości fluorescencji porfiryń do głębokości guza) po aplikacji MAL 160 mg/g na 3 godz. w zmianach BCC penetrujących do 2 mm wynosiła 98%. Po aplikacji MAL lub ALA na ogniska AK lub zdrową skórę stwierdzono większy współczynnik gromadzenia porfiryń w zmianach chorobowych (AK/prawidłowa skóra) w przypadku aplikacji MAL [7, 8] w porównaniu z ALA [1, 5], co potwierdza wyższą selektywność w stosunku do komórek atypowych [16]. Według Moloneya i Collinsa [17] wyniki leczenia za pomocą ALA-PDT i MAL-PDT są porównywalne. W przypadku zastosowania MAL-PDT procedura terapeutyczna była jednak szybsza (krótszy czas aplikacji przed naświetlaniem) i mniejsze były efekty uboczne (mniejszy ból i szybsze gojenie) [17, 18]. MAL-PDT w stanach przedrakowych skóry jest metodą skuteczną i bardzo dobrze ocenianą pod względem efektów estetycznych oraz tolerancji leczenia. W badaniach wieloośrodkowych [19] częstość wyleczenia AK po 3 mies. była znacząco większa w porównaniu z placebo (89 vs 38%,  $p < 0,001$ ). W badaniach uczestniczyło 119 chorych, spośród których 62 leczono MAL-PDT. Kosmetyczne efekty były bardzo dobre lub dobre w 97% przypadków wg badacza i 91% wg pacjentów. Satysfakcja chorych była również wysoka; MAL-PDT preferowało 73% z 32 chorych, którzy byli wcześniej leczeni innymi metodami. Całkowite wyleczenie zależy od grubości zmiany chorobowej [20]. W terapii grubszych ognisk AK lepsze wyniki uzyskuje się, stosując 2 zabiegi MAL-PDT w odstępie tygodnia (84 vs 70% w porównaniu z pojedynczą sesją). Częstość wyleczenia w przypadku powierzchownych zmian AK jest podobna (93% – pojedynczy zabieg, 89% – 2 zabiegi) [20].

Zmiany chorobowe u chorych leczonych przez autorów niniejszej pracy oceniano klinicznie pod względem grubości i na tej podstawie stosowano odpowiednio jeden lub dwa zabiegi MAL-PDT w odstępie tygodnia. Jest to procedura najczęściej zalecana. W niektórych ośrodkach podjęto jednak próby stosowania frakcjonowanych naświetlań z przerwą 2-godzinną (naświetlanie po 4 i 6 godz. od aplikacji ALA), uzyskując bardzo dobre efekty terapeutyczne [21]. Jednocześnie część ognisk AK kwalifikowano do leczenia kriochirurgicznego, wykonując pojedynczy lub podwójny cykl zamrażanie – rozmrażanie. Krioterapia jest najczęściej stosowaną metodą leczenia AK, charakteryzującą się wysoką skutecznością w badaniach retrospektywnych [22].

Dotychczas jedynie pojedyncze doniesienia wskazują na wyniki porównywalne lub lepsze w stosunku do krioterapii. W badaniach Szeimies i wsp. [23] po 3 mies. od zastosowania MAL-PDT (pojedyncza sesja, 102 chorych, 384 ogniska AK) i krioterapii (podwójny cykl mrożenia, 100 pacjentów, 348 zmian AK) wyniki leczenia obu metod były podobne (69 vs 75%, odpowiednio MAL-PDT i krioterapia). Kosmetyczne efekty były jednak lepsze w przypadku MAL-PDT w porównaniu z krioterapią (96 vs 81%) i większość chorych preferowała MAL-PDT. Lepsze wyniki leczenia AK MAL-PDT w porównaniu z krioterapią uzyskali Freeman i wsp. [24] oraz Morton i wsp. [25]. W pierwszym z wymienionych badań [24], porównującym MAL-PDT (2 zabiegi w odstępie tygodnia, 88 pacjentów, 360 ognisk), krioterapię (pojedynczy cykl mrożenia, 89 chorych, 421 zmian) i placebo (23 chorych, 74 ogniska), po 3 mies. częstość wyleczeń była znacząco większa u pacjentów leczonych MAL-PDT (91%) w stosunku do krioterapii (68%) i placebo (30%),  $p < 0,001$ . Najlepsze wyniki uzyskano w przypadku leczenia powierzchownych zmian (96 vs 63% – krioterapia), umiejscowionych na twarzy (95 vs 70% – krioterapia). Wyniki kosmetyczne ocenione przez badacza były bardzo dobre w 83% przypadków zastosowania MAL-PDT, a w 51% u chorych leczonych krioterapią ( $p < 0,001$ ). Ocena pacjentów wynosiła odpowiednio 76 vs 56% ( $p = 0,013$ ). Drugie badanie [25] obejmowało 112 chorych, u których 1501 ognisk AK leczono MAL-PDT przy zastosowaniu pojedynczego zabiegu i krioterapię – podwójny cykl mrożenia (prawa lub lewa strona głowy i twarzy). Po 3 mies. odsetek wyleczenia wynosił odpowiednio 83 i 72. Po MAL-PDT bardzo dobry efekt kosmetyczny stwierdzono u 77% pacjentów, natomiast po krioterapii u 50% chorych. Nieco gorsze wyniki po MAL-PDT – pojedyncza sesja (78% wyleczeń) – w stosunku do krioterapii przy zastosowaniu podwójnego cyklu mrożenia (88% wyleczeń) uzyskali Kaufmann i wsp. [26], którzy przeprowadzili badanie u 121 chorych z 1343 zmianami AK na kończynach. Autorzy podkreślają jednakże wyższość MAL-PDT, którą preferowało 50% chorych, podczas gdy krioterapię tylko 22%.

Obserwacje własne dotyczą małej grupy chorych, ale również przemawiają na korzyść MAL-PDT w stosunku

do kriochirurgii, głównie pod względem efektów estetycznych i komfortu pacjenta w trakcie zabiegu oraz w okresie gojenia się zmian; 89% pacjentów preferowało MAL-PDT. Leczenie było dobrze tolerowane, bez znaczących objawów ubocznych. Towarzyszący ból najczęściej miał niewielkie lub średnie nasilenie. Tylko w jednym przypadku konieczne było przerwanie zabiegu z powodu bardzo dużych dolegliwości bólowych. Intensywność bólu u tego pacjenta można było uzasadnić dużą powierzchnią zmian zakwalifikowanych do leczenia. Wiele obserwacji świadczy o tym, że przy leczeniu zmian mnogich ból jest głównym objawem ubocznym. Odczucie bólu zależy od wielkości leczonej powierzchni, typu zmiany chorobowej, jej lokalizacji i źródła zastosowanego światła [27–29]. W badaniach Fritscha i wsp. [29] pacjenci leczeni światłem zielonym nie podawali bólu w odróżnieniu od grupy chorych, u których stosowano światło czerwone; zgłaszane dolegliwości bólowe były znaczne w trakcie i kilka godzin po naświetlaniu. Maksimum absorpcji promieniowania przez protoporfirynę IX przypada w paśmie Soreta przy długości fali 410 nm, co sprawia, że efekt PDT jest najkorzystniejszy. Użycie światła widzialnego przy krótkiej długości fali bywa wystarczające do leczenia powierzchownych zmian skórnych. Dijkstra i wsp. [30] uzyskali dobre wyniki leczenia AK, choroby Bowena i powierzchownej postaci BCC, stosując światło fioletowe (400–450 nm). W badaniach Fink-Puches i wsp. [31] wykazali również, że światło widzialne o pełnym spektrum (obejmujące światło krótkofalowe niebieskofioletowe) oraz długofalowy ultrafiolet A były bardziej skuteczne w leczeniu AK niż światło czerwone. W badaniu własnym do aktywacji fotouczulacza zastosowano jednak światło o długości fali 580–880 nm, którego zdolność wnikania w głąb skóry jest głębsza. Ze względu na to, że jest to pasmo absorpcji o najmniejszej intensywności, aby osiągnąć całkowitą dawkę promieniowania 75 J/cm<sup>2</sup> w obrębie naświetlanej powierzchni zmiany, czas naświetlań był odpowiednio długi – 20 min. Pozwoliło to uzyskać autorom odsetek wyleczenia naświetlanych ognisk AK na poziomie porównywalnym z wcześniej przeprowadzonymi badaniami [32].

## Wnioski

Obserwacje własne potwierdzają skuteczność MAL-PDT w leczeniu AK. Przy prawidłowej kwalifikacji i właściwym przeprowadzeniu zabiegu można uzyskać duży odsetek wyleczeń. Efekty kosmetyczne i satysfakcja chorego przemawiają na korzyść MAL-PDT w stosunku do krioterapii. Dużym ograniczeniem w szerokim upowszechnieniu MAL-PDT są jednak nadal wysokie koszty zabiegu.

## Piśmiennictwo

- Schwartz RA. The actinic keratosis. A perspective and update. *Dermatol Surg* 1997; 23: 1009-19.
- Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F, Culjak G. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 207-9.
- Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007; 156 Suppl 3: 8-12.
- Ortonne JP. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2002; 146: 20-3.
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146 Suppl 61: 1-6.
- Osborne JE. Skin cancer screening and surveillance. *Br J Dermatol* 2002; 146: 745-54.
- Lober BA, Lober CW, Accola J. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 881-2.
- Klein A, Babilas P, Karrer S, et al. Photodynamic therapy in dermatology – an update 2008. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 839-45.
- Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R, et al. Methylaminolaevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008; 159: 137-44.
- Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, et al.; Excilight Study Group. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1302-11.
- Lehmann P. Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2007; 156: 793-801.
- Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990; 6: 143-8.
- Peng Q, Warloe T, Berg K, et al. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. *Cancer* 1997; 79: 2282-308.
- Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001; 145: 467-71.
- Peng Q, Soler AM, Warloe T, et al. Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Photochem Photobiol B* 2001; 62: 140-5.
- Fritsch C, Homey B, Stahl W, et al. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol* 1998; 68: 218-21.
- Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007; 157: 87-91.
- Kasche A, Luderschmidt S, Ring J, Hein R. Photodynamic therapy induces less pain in patients treated with methyl aminolevulinate compared to aminolevulinic acid. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 353-6.
- Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227-32.
- Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, et al. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical me-

- thyl aminolevulinat (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 424-8.
21. de Haas ER, de Vijlder HC, Sterenberg HJ, et al. Fractionated aminolevulinic acid-photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 426-30.
  22. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 25-8.
  23. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinat compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 258-62.
  24. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinat (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 99-106.
  25. Morton C, Campbell S, Gupta G, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinat-photodynamic therapy (MAL-PDT) and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1029-36.
  26. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinat-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol* 2008; 158: 994-9.
  27. Babilas P, Knobler R, Hummel S, et al. Variable pulsed light is less painful than light-emitting diodes for topical photodynamic therapy of actinic keratosis: a prospective randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007; 157: 111-7.
  28. Sandberg C, Stenquist B, Rosdahl I, et al. Important factors for pain during photodynamic therapy for actinic keratosis. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 404-8.
  29. Fritsch C, Stege H, Saalman G, et al. Green light is effective and less painful than red light in photodynamic therapy of facial solar keratoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13: 181-5.
  30. Dijkstra AT, Majoie IM, van Dongen JW, et al. Photodynamic therapy with violet light and topical 6-aminolaevulinic acid in the treatment of actinic keratosis, Bowen's disease and basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 550-4.
  31. Fink-Puches R, Hofer A, Smolle J, et al. Primary clinical response and long-term follow-up of solar keratoses treated with topically applied 5-aminolevulinic acid and irradiation by different wave bands of light. *J Photochem Photobiol B* 1997; 41: 145-51.
  32. Stritt A, Merk HF, Braathen LR, von Felbert V. Photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 388-98.