

Pierwotne nowotwory skóry – wyniki terapii fotodynamicznej

Primary skin cancers – results of photodynamic therapy

Jan Rykała¹, Cezary Peszyński-Drews², Henryk Witmanowski^{1,3}, Julia Kruk-Jeromin¹

¹Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Julia Kruk-Jeromin

²Centrum Diagnostyki i Terapii Laserowej Politechniki Łódzkiej, dyrektor Centrum: dr n. med. Cezary Peszyński-Drews

³Katedra i Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. med. Teresa Torlińska

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 4: 194–196

Streszczenie

Diagnostyka i terapia fotodynamiczna jest nową procedurą łączącą działanie promieniowania laserowego z substancją wrażliwą na światło. Światło laserowe umożliwia dokładniejsze obejrzenie, a także leczenie zmian nowotworowych umiejscowionych na skórze, głowie, szyi, przetyku, w drogach oddechowych, żołądku, pęcherzu moczowym, narządach płciowych żeńskich lub w innych okolicach ciała. Istota procesu zależy od wzbudzenia świecenia poprzez substancję światłowrażliwą w większej ilości niż w skórze zdrowej zgromadzonej w tkance nowotworowej. Połączenie promieniowania laserowego z substancją wrażliwą na światło rozpoczyna reakcję fotochemiczną, prowadzącą do uwalniania tlenu singletowego i niszczenia komórki nowotworowej.

Słowa kluczowe: nowotwory skóry, terapia fotodynamiczna, kwas aminolewulinowy (ALA).

Abstract

Photodynamic diagnosis and therapy of tumours is a new procedure utilizing the combined action of light and a photosensitizing drug. The laser-fibre optic delivery system allows the visualization and treatment of superficial and deeply located neoplasms including malignancies of the skin, head and neck, oesophagus, endobronchial tract, stomach, urinary bladder, female genital tract and other sites. The putative action mechanism depends on evocation of fluorescence of a photosensitizing drug within cancer tissue (important for non-invasive optical diagnosis) and involves photochemical destruction of tumour tissue membranes mediated by singlet molecular oxygen (important for destruction of tumour cells).

Key words: skin cancers, photodynamic therapy (PDT), aminolevulinic acid (ALA).

Wprowadzenie

Terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy* – PDT) nowotworów opiera się na możliwości wybiórczego niszczenia komórek (tkanek) związanych z fotouczulaniem poprzez ich utlenianie. Utlenianie to następuje w wyniku reakcji fotochemicznej fotouczulacza (trwale, kompleksowo związanego z błoną komórkową komórki nowotworowej) zapoczątkowanej przez czerwone światło lasera. W wyniku tej reakcji z fotouczulacza zostaje wydzielony tlen singletowy, który utlenia komórkę nowotworową

i przylegające do niej zdrowe komórki. Jest to najmniej z możliwych margines selektywnego niszczenia komórek nowotworowych, nieosiągalny w procedurze chirurgicznego wycięcia nowotworu skóry [1–4].

Terapia fotodynamiczna jest zwykle poprzedzona diagnostyką fotodynamiczną, która umożliwia lokalizowanie nawet niewielkich ognisk nowotworowych (o średnicy od 1,5 mm). Terapia ta jest metodą mało inwazyjną, niepowodującą istotnych działań ubocznych. W przeprowadzonych dotychczas badaniach nie wykazano oporności na

Adres do korespondencji: dr n. med. Jan Rykała, Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel. +48 42 677 67 42, faks +48 42 677 67 49, e-mail: jan.rykala@gmail.com

ten sposób leczenia, nawet przy wielokrotnym stosowaniu zabiegów. Istotny wydaje się fakt, że PDT nie wykazuje działania mutagennego, a tym samym nie przyczynia się do powstawania nowotworów wtórnych, czym zasadniczo różni się od niektórych form radioterapii [5–7].

Procedura terapii fotodynamicznej

W PDT pierwotnych nowotworów skóry stosuje się światło laserowe z trzech źródeł:

- laser helowo-neonowy (długość fali 632,7 nm) o mocy 50 mW,
- laser helowo-kryptonowy (długość fali 647 nm) o mocy 3 W,
- laser barwnikowy przestrajalny, pompowany laserem Nd:YAG, z wykorzystaniem w przypadku kwasu aminolewulinowego (*aminolevulinic acid* – ALA) długości fali 635 nm o mocy regulowanej do 8 W.

Po dodatnim wyniku uzyskanym w PDT zmiany skórne poddaje się ekspozycji na czerwone (fototerapeutyczne) światło laserowe 4-krotnie po 20 min przez 4 kolejne dni.

Po 4-dniowej serii naświetlań zazwyczaj obserwuje się powierzchowną martwicę tkanek i gojenie się pod strupem, które trwa ok. 2 tyg. Po 4 tyg. przeprowadza się powtórny PDT. W przypadku jej pozytywnego wyniku powtarza się procedurę PDT [3, 5, 8, 9].

Materiał i metody

Opisywane procedury diagnostyczne i terapeutyczne wykonano w Centrum Diagnostyki i Terapii Laserowej Politechniki Łódzkiej. Grupę badaną stanowiło 50 pacjentów leczonych powyższymi metodami w latach 2000–2006, u których histopatologicznie potwierdzono rozpoznanie pierwotnych nowotworów skóry – raka podstawnokomórkowego i kolczystokomórkowego. Wielkość badanych zmian skórnych wynosiła: średnica poniżej 1 cm u 66% badanych (33 osoby), 1–2 cm u 22% (11 osób) i powyżej 2 cm u 12% (6 osób). Zmiany patologiczne u chorych były umiejscowione na: twarzy (powieki, nos, policzki, wargi, małżowiny uszne), klatce piersiowej i kończynach górnych.

Wyniki

U wszystkich pacjentów we wczesnym okresie obserwacji do 6 mies. obserwowano całkowitą regresję naświetlanych zmian. W 23% przypadków konieczne było 2-krotne zastosowanie opisywanych procedur, natomiast w 7% – 3-krotne. Najczęściej spotykanymi następstwami były: ból w naświetlanym miejscu (60%), obrzęk (20%) i pieczenie (95% przypadków). Obserwacja pacjentów po leczeniu fotodynamicznym wynosiła 2–9 lat. Badania kontrolne przeprowadzono po 3 i 6 mies., roku, 2, a w przypadku niektórych pacjentów 3, 4 i 5 latach. W trakcie półrocznej obserwacji nie stwierdzono nawrotów choroby. Uzyskane przez autorów niniejszego opracowania efekty kosmetyczne PDT pierwotnych nowotworów skóry są bardzo dobre. Po 6 mies., ale przed upływem roku od prze-

prowadzenia PDT u 4 pacjentów, co stanowiło 8% grupy badanej, zaobserwowano wznowę procesu nowotworowego. Po 2 latach stwierdzono nawrót choroby u kolejnych 5 chorych (18% wszystkich leczonych). Obecnie kilkunastu pacjentów nie zgłasza się do poradni, co utrudnia ocenę wyników leczenia wszystkich z grupy badanej.

Omówienie wyników

Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły skuteczność metody fotodynamicznej w leczeniu pierwotnych powierzchniowych nowotworów skóry. Osiągnięte efekty nie różnią się zasadniczo od przedstawianych w piśmiennictwie światowym [10–12]. Już w 2000 r. Morton i wsp. opisywali dobre efekty zastosowania ALA i światła czerwonego u pacjentów z chorobą Bowena. Całkowitą regresję zmian uzyskano u 94% chorych (30 z 32 przypadków) [13]. Podobną skuteczność powyższych metod opisywali Harth i Hirshovitz, którzy pełną regresję zmian zaobserwowali u 26 pacjentów z 31 leczonych w przypadku raka kolczystokomórkowego. Potwierdzili oni ponadto bardzo dobre efekty kosmetyczne tej metody [14]. Thissen i wsp. donosili o 92-procentowej (22 z 24 wyleczonych zmian) skuteczności PDT w powierzchniowym raku podstawnokomórkowym [15].

Prezentowana metoda – PDT – jest wysoce skuteczna w leczeniu niewielkich postaci raka podstawnokomórkowego i kolczystokomórkowego. Powinna ona być szczególnie zalecana w przypadkach zmian znajdujących się na obszarach skóry trudnych do leczenia ze względu na lokalizację i możliwe powikłania (np. zaciągające blizny, konieczność stosowania przeszczepów skóry), pojawiających się niekiedy po zastosowaniu innych metod leczniczych, takich jak elektrokoagulacja, krioterapia bądź chirurgiczne wycięcie zmiany.

Wnioski

Na podstawie analizy dotychczas uzyskanych przez autorów niniejszego opracowania wyników można stwierdzić, że PDT pierwotnych nowotworów skóry jest w wybranych przypadkach wysoce efektywną metodą terapii, z powodzeniem zastępującą procedurę leczenia chirurgicznego.

Istnieje uzasadniona potrzeba rozszerzenia badań klinicznych nad ALA w celu zakwalifikowania tego związku do grupy podstawowych, stosowanych w Polsce, środków terapeutycznych do PDT pierwotnych nowotworów skóry.

Piśmiennictwo

1. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R, et al. Methylaminolevulinic acid-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008; 159: 137-44.
2. MacCormack MA. Photodynamic therapy in dermatology: an update on applications and outcomes. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 52-62.

3. Salvini C, Massi D, Cappugi P. Recurrent basal cell carcinoma of the nose successfully treated by photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 73-5.
4. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al. Topical methyl aminolaevulinic acid photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 547-53.
5. Mosterd K, Thissen MR, Nelemans P, et al. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 159: 864-70.
6. Ishida N, Watanabe D, Akita Y, et al. Etretinate enhances the susceptibility of human skin squamous cell carcinoma cells to 5-aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 385-9.
7. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2008; 25: 32.
8. de Haas ER, de Bruijn HS, Sterenborg HJ, et al. Microscopic distribution of protoporphyrin (PpIX) fluorescence in superficial basal cell carcinoma during light-fractionated aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 547-54.
9. de Haas ER, de Bruijn HS, Sterenborg HJ, et al. Microscopic distribution of protoporphyrin (PpIX) fluorescence in superficial basal cell carcinoma during light-fractionated aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 547-54.
10. Eibenschutz L, Marena S, Buccini P, et al. Giant and large basal cell carcinoma treated with topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 663-6.
11. Puizina-Ivić N, Zorc H, Vanjaka-Rogosić L, et al. Fractionated illumination improves the outcome in the treatment of precancerous lesions with photodynamic therapy. *Coll Antropol* 2008; 32: 67-73.
12. Gerritsen MJ, De Rie MA, Beljaards RC, et al. Survey among patients with basal cell carcinoma in The Netherlands. *J Dermatolog Treat* 2009; 1: 1-6.
13. Morton CA, Whitehurst C, Moore JV, MacKie RM. Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2000; 143: 767-72.
14. Harth Y, Hirshovitz B. Topical photodynamic therapy in basal and squamous cell carcinoma and penile Bowen's disease with 20% aminolevulinic acid and exposure to red light and infrared light. *Harefuah* 1998; 134: 602-5, 672, 671.
15. Thissen MR, Schroeter HA, Neumann HA. Photodynamic therapy with delta-aminolevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol* 2000; 142: 338-49.