

dr n. med. Adam Borzęcki
lek. Agnieszka Borzęcka-Sapko
dr n. med. Magdalena Raszewska-Famielec

Oddział Dermatologiczny NZOZ Med-Laser w Lublinie
Ordynator Oddziału: dr n. med. Anna Szponar-Bojda
Dyrektor Oddziału: dr n. med. Adam Borzęcki

Praktyczne aspekty zastosowania terapii fotodynamicznej w leczeniu rogowacenia słonecznego

W ostatnich latach nastąpił wyraźny wzrost zachorowań na nowotwory skóry, co spowodowane jest zwiększonym narażeniem na promieniowanie ultrafioletowe oraz postępującym starzeniem się społeczeństw. Rogowacenie słoneczne (*actinic keratosis* – AK) jest częstą chorobą skóry starczej, najczęściej dotyczącą pacjentów rasy kaukaskiej i wymagającą leczenia nie tylko widocznych wykwitów hiperkeratotycznych, ale także obszarów zagrożenia nowotworowego – OZN.

Główną zaletą terapii fotodynamicznej (PDT) jest miejscowe, wybiórcze niszczenie tkanki zmienionej nowotworowo zajmującej nawet rozległy obszar. PDT jest dobrze tolerowana przez pacjentów i może być wielokrotnie powtarzana. Pojawienie się na rynku nowych preparatów, wygodnych w stosowaniu i zawierających wystandaryzowaną dawkę fotouczulacza, stwarza możliwości szerszego zastosowania PDT w praktyce.

Obraz kliniczny

Kliniczny obraz rogowacenia słonecznego charakteryzuje występowanie hiperkeratotycznych, złuszcających się, pojedynczych lub rozsianych wykwitów, najczęściej lokalizujących się na skórze przewlekłe narażonej na promieniowanie słoneczne, działanie czynników chemicznych, a także u chorych leczonych immunosupresyjnie z powodu

chorób nowotworowych lub po przeszczepieniu narządów. Najczęstszą lokalizacją występowania zmian są okolica czołowa, małżowiny uszne, grzbietowa powierzchnia rąk, a u mężczyzn nieowłosiona skóra głowy^[1,2]. Wyróżnia się kilka odmian klinicznych AK: rumieniowatą, zanikową, hiperkeratotyczną, akantolityczną, lichenoidalną oraz barwnikową. Zmiany mają charakter czerwono-żółtych ognisk rogowaciejących nawarstwień o szorstkiej powierzchni. Zabarwienie wraz z dalszym przebiegiem choroby zmienia się na brązowo-żółte i brązowe, a na twarzy występują jasnobrązowe przebarwienia, co może stwarzać trudności w różnicowaniu z płaskimi brodawkami łojotokowymi. Badaniem palpacyjnym wczesne zmiany wyczuwalne są jako szorstkie powierzchnie. Zmiany początkowo mają średnicę kilku milimetrów, rozrastając się nawet do kilku centymetrów. Należy pamiętać, że oprócz wi-

docznych wykwitów w okolicy AK występują obszary z cechami dysplazji naskórka i fotokancerogenezy (elastoza słoneczna, pogrubienie naskórka, zmarszczki i plamy soczewicowate)^[1,3].

Wykwity w przebiegu rogowacenia słonecznego ograniczone są do naskórka, w części przypadków mogą ulegać samoistnej regresji^[4,5]. Zdarza się także, że nielezione wykazują tendencję do transformacji nowotworowej, zajmują skórę właściwą i przekształcają się w raka kolczystokomórkowego (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) lub – jak podają niektórzy autorzy – w raka podstawnokomórkowego (ang. *basal cell carcinoma* – BCC)^[6,7]. W przypadku podejrzenia przekształcania się AK w nowotwór inwazyjny powinno się wykonać badanie histopatologiczne. Rozpoznanie histopatologiczne opiera się na trójstopniowym podziale KIN (ang. *keratinocytic intraepidermal neoplasia*).

KIN I – obserwuje się zaburzenia w postaci hiperkeratocytynych keratynocytów o nieregularnych jądrach, cytoplazmę ze wzmożoną zasado- i kwasochłonnością, bez hiper- i parakeratozy.

KIN II – obserwuje się ogniskową proliferację atypowych keratynocytów obejmującą 2/3 naskórka.

KIN III – obecne są atypowe keratynocyty we wszystkich warstwach naskórka oraz przydatkach skóry^[1].

Pomimo dużej częstości występowania AK na świecie (ok. 20% pacjentów powyżej 40 r.ż. w Anglii, ok. 60% w Australii i ok. 16-25% w Stanach Zjednoczonych)^[1] znajomość tej jednostki chorobowej wśród lekarzy rodzinnych jest niewystarczająca, co powoduje zgłaszanie się chorych do dermatologa w zaawansowanej postaci choroby. To z kolei uniemożliwia wprowadzenie terapii odpowiednio wcześniej. Objawami przekształcania się AK w formy złośliwe są wyczuwalny naciek,

stan zapalny, szybkie powiększanie się zmiany (średnica powyżej 1 cm), krwawienie w miejscu wykwitu oraz występowanie płytkiego i trudno gojącego się owrzodzenia.

Metody terapeutyczne AK

Międzynarodowe wytyczne z 2006 roku^[8] dotyczące leczenia AK oraz stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego podkreślają konieczność leczenia wszystkich zmian AK, bez względu na możliwość spontanicznej regresji. W leczeniu AK stosuje się metody nieinwazyjne, takie jak leki immunomodulacyjne (immikwimod), leki cytotatyczne (5-fluorouracyl), pochodne witaminy A (retinoidy), niesterydowe leki przeciwzapalne (diclofenac) czy mebutynian ingenolu. Do metod inwazyjnych należy zaliczyć leczenie chirurgiczne, dermabrazję, łyżeczkowanie, elektrokoagulację oraz stosowanie laserów ablacyjnych (CO₂ i erbowo-jagowy – Er:YAG)^[8,9]. Wybór metody leczenia powinien uwzględnić następujące czynniki: czas trwania AK, liczbę i wielkość ognisk, lokalizację, ewolucję zmian, wiek chorego, choroby towarzyszące (leczenie immunosupresyjne). W zakwalifikowaniu do odpowiedniej terapii należy brać pod uwagę cechy charakterologiczne pacjenta oraz zdolność do współpracy. Należy uwzględniać nie tylko liczbę zmian AK, ale także współistnienie cech fotouszkodzenia skóry. Osoby z immunosupresją oraz z przebytymi rakami skóry w wywiadzie, a także narażone na przewlekłą ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe, powinny być kwalifikowane do bardziej inwazyjnych metod terapeutycznych. W Polsce najczęściej stosowaną metodą w terapii AK niskiego ryzyka jest kriodestrukcja, uważana za metodę z wyboru ze względu na dostępność, efektywność, nieskomplikowaną procedurę wykonania zabiegu, a także wy-

sokość refundacji przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Niewątpliwie wadą tej metody są często niezadowalające efekty kosmetyczne w postaci odbarwień, przebarwień pozapalnych, blizn zanikowych.

Terapia fotodynamiczna w leczeniu AK

AK może być także leczona terapią fotodynamiczną (ang. *photodynamic therapy* – PDT), szczególnie w przypadkach, gdzie poza widocznymi i wyczuwalnymi zmianami istnieją ogniska subkliniczne uszkodzenia skóry – OZN. Do tej terapii kwalifikowani są pacjenci z nowo rozpoznanymi zmianami i z nawrotami choroby po innych metodach leczenia, a także z dużym obszarem zagrożenia nowotworowego. Metoda PDT jest szeroko stosowaną małoinwazyjną metodą terapii, umożliwiającą leczenie dużych i licznych zmian rogowacenia słonecznego, która pozwala na uzyskanie dobrego efektu kosmetycznego. Terapia fotodynamiczna jest rekomendowana zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych w leczeniu rogowacenia słonecznego, choroby Bowena i powierzchniowej postaci raka podstawonokomórkowego. Jest stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi metodami inwazyjnymi i niezabiegowymi^[1,10].

Rozwój metody fotodynamicznej rozpoczął się w roku 1900, kiedy student medycyny Oskar Raab opublikował pierwszy artykuł o reakcji fotodynamicznej i równoległe z Hermanem von Tappeinerem badał in vitro wpływ akrydyny na pantofelki. W 1903 roku Tappeiner i Jesionek zastosowali PDT do leczenia nowotworów skóry^[11]. W latach czterdziestych ubiegłego wieku Auler i Figge stwierdzili większe nagromadzenie się fotouczulacza porfiryny w tkankach nowotworowych niż w zdrowych. Z biegiem lat PDT ulegała dalszemu udoskonaleniu, powstawały inne preparaty światłouczulające oraz różne źródła światła widzialnego do wywołania

selektywnego uszkodzenia i martwicy chorobowo zmienionych komórek. W Polsce pierwsze prace związane z metodą PDT rozpoczęły się w latach dziewięćdziesiątych XX w. w Centralnym Szpitalu Klinicznym WAM we współpracy z Instytutem Elektroniki Kwantowej Wojskowej Akademii Technicznej (WAT). Wykorzystywano w nich polski preparat – kompleksy aminokwasowe protoporfiryny IX – opracowany przez prof. A. Graczyka. Gwałtowny rozwój tej metody nastąpił po 1990 r., kiedy Kennedy i wsp. zastosowali kwas 5-aminolewulinowy (ALA) jako prekursor uczulacza protoporfiryny IX. Kwas ten po wnikięciu do komórki staje się naturalnym prekursorem endogennej fotoaktywnej protoporfiryny IX. Aktualnie w Europie, według Europejskich wytycznych, oficjalne zezwolenie posiadają trzy substancje fotosensytyzujące. Jest to aminolewulinian metylu – MAL stosowany w świetle czerwonym w rogowaceniu słonecznym bez hiperkeratozy, chorobie Bowena, raku podstawonokomórkowym powierzchniowym, gotowy do użycia plaster okluzyjny z kwasem 5-ALA (Alacare) w terapii umiarkowanie nasilonego AK i BF-200 ALA. Do tej pory rozwój tej metody leczenia w Polsce ograniczały ceny preparatów fotouczulających oraz ich słaba dostępność, a w wielu pracach badawczych wykorzystywane były niestandardyzowane preparaty kwasu aminolewulinowego wykonywane w aptekach, które wymagają założenia opatrunku okluzyjnego. W przypadku licznych i/lub rozległych zmian AK zlokalizowanych często w trudno dostępnych obszarach stanowi to sporą trudność, ponieważ na przygotowanie pacjenta do zabiegu potrzebne jest zaangażowanie dodatkowego personelu, co wymaga czasu i generuje dodatkowe koszty. Rozwiązaniem powyższych niedogodności może być zastosowanie nowego fotouczulacza ALA w formie gotowych plastrów okluzyjnych, zawierających wystandaryzowaną dawkę 8 mg kwasu

5-aminolewulinowego w stężeniu 2 mg/cm² (wymiary plastra 2x2 cm). Nowy preparat ALA, który dostępny będzie na rynku pod nazwą Alacare, umożliwi precyzyjną aplikację fotouczulacza na wybrane zmiany typu AK oraz pozwoli na w pełni wystandaryzowaną pod względem dawki terapię^[10,11,12].

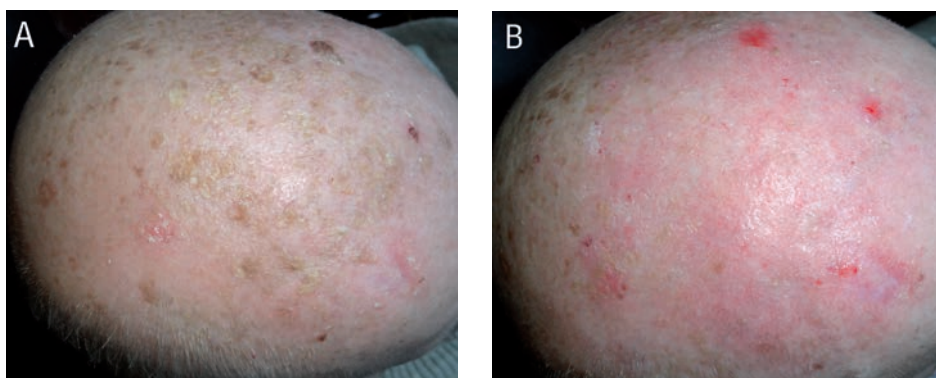
Do wywołania reakcji fotodynamicznej wykorzystywane jest promieniowanie elektromagnetyczne w zakresie światła widzialnego (400-700 nm), przy czym światło czerwone powyżej 600 nm wykazuje głębszą penetrację w głąb tkanek w przeciwieństwie do światła zielonego i niebieskiego (do 2 mm). W przypadku większości źródeł światła stosowanych w terapii fotodynamicznej wykorzystuje się światło czerwone o długości 630 nm. W ostatnich latach opracowano źródła światła zbudowane z matryc diod super luminescencyjnych przeznaczone do zastosowań dermatologicznych, umożliwiające dopasowanie powierzchni emitującej światło do kształtu naświetlanych części ciała oraz pulsacyjny tryb pracy i tzw. miękki start. Taki tryb pracy pozwala na uniknięcie nadmiernego rozkładu fotouczulacza w początkowym stadium terapii, a tryb pulsacyjny zapewnia wyrównanie poziomu oksyhemoglobiny zużywanej podczas naświetlania do fotoutleniania tkanek.

Mechanizm działania nie jest do końca poznany. Obecnie wiadomo, że wiąże się z toksycznym uszkodzeniem chorobowo

zmienionych komórek. W mechanizmie początkowym powstaje wzbudzona forma cząstek światłouczulacza, która przekazuje energię na atom tlenu cząsteczkowego z wytworzeniem tlenu singletowego. W konsekwencji dochodzi do reakcji oksydacji błon lipidowych komórek nowotworowych i wybiórczego ich niszczenia bez uszkodzenia komórek zdrowych. Wiąże się to z selektywnym wychwytem proleku poprzez komórki nowotworowe. Tym reakcjom towarzyszy zjawisko apoptozy i niszczenia naczyń w tkance zmienionej chorobowo^[1,2,10,12].

Przygotowanie do zabiegu

Aby zwiększyć dostępność preparatów światłouczulających, należy delikatnie usunąć z powierzchni zmian strupy i masy hiperkeratyczne lub też zastosować środki keratolityczne pod okluzję w dzień poprzedzający zabieg PDT (ryc. 1). Celem zmniejszenia hiperkeratozy niektórzy autorzy wykonują mikrodermabrazję, lyżeczkowanie albo ablację laserową, nie doprowadzając do krwawienia. Można zastosować przyklejanie samoprzylepnymi plastrami, wykorzystać do naświetlania światło dzienne^[13]. Z naszego doświadczenia wynika, że wykonanie zabiegu laserem frakcyjnym CO₂ jest korzystne, ponieważ zwiększa to w sposób znaczący penetrację ALA. Następnie stosuje się opatrunki okluzyjne na miej-



Ryc. 1. Oczyszczanie obszaru zagrożenia nowotworowego, przed zabiegiem (A), po zabiegu (B).



Ryc. 2. Przygotowanie do PDT laserem CO₂ frakcyjnym.



Ryc. 3. Założenie maści z 20% kwasem 5-aminolewulinowym.

sca poddane terapii (po uprzednim posmarowaniu zmian 20% maścią z kwasem 5-aminolewulinowym). Po 2-3-godzinnej aplikacji ogniska AK poddaje naświetlaniu lampą emitującą promieniowanie 635 nm^[12,14].

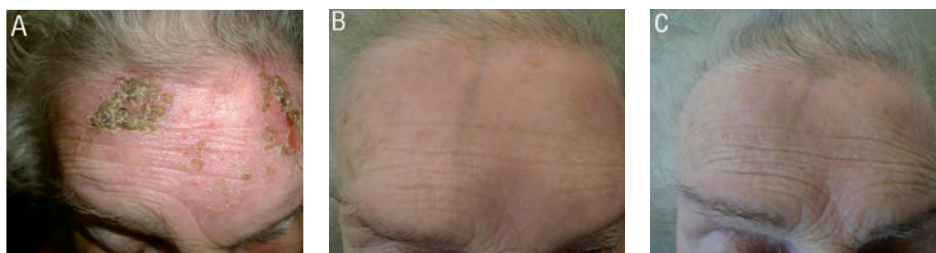
Działania niepożądane PDT

W trakcie wykonywania zabiegu często odczuwane są bolesność i pieczenie, zwłaszcza w ciągu pierwszych kilku minut od rozpoczęcia ekspozycji, co prawdopodobnie spowodowane jest przegrzaniem i uszkodzeniem tkanek przez reaktywne formy tlenu. Większość pacjentów dobrze toleruje PDT i nie wymaga znieczulenia przed zabiegiem. Często po terapii obserwuje się rumień i obrzęk, niekiedy z nadżerkami pokrytymi strupami. Gojenie zmian następuje w ciągu 2 tygodni. Rzadko obserwowane jest występowanie pozapalnych przebarwień i odbarwień^[9].

Dane z piśmiennictwa potwierdzają, że zastosowanie terapii fotodynamicznej wykazuje przewagę w porównaniu do innych metod stosowanych w leczeniu AK^[9,13,15,16]. Opracowane wytyczne stosowania miejscowej terapii fotodynamicznej^[9] oceniają skuteczność na poziomie 89-92% w leczeniu płaskich i o umiarkowanej grubości zmian AK (zastosowano jeden cykl naświetlań) po 3 miesiącach od zabiegu i utrzymywanie się tego wskaźnika po jednym roku na poziomie około 80%, natomiast po dwukrotnej terapii odnotowuje się 90% skuteczność. Porównując krioterapię do PDT, autorzy publikacji zwracają uwagę na znacznie lepszy efekt kosmetyczny przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej.

Podsumowanie

Metoda PDT pozwala na wybiórcze miejscowe leczenie rogowacenia słonecznego-



Ryc. 4. Zmiany o charakterze rogowacenia słonecznego, przed zabiegiem (A), po 3 miesiącach (B), po 6 miesiącach (C).

go na obszarach o bardzo różnych kształtach. Wykorzystując PDT, uzyskuje się dobre efekty kosmetyczne i terapeutyczne bez zbędnych uszkodzeń tkanki zdrowej. Jest to metoda nieinwazyjna, dobrze tolerowana i może być, w razie niepowodzenia, powtarzana. W praktyce klinicznej stosowana jest zazwyczaj w monoterapii, ale z naszego doświadczenia wynika, że większą skuteczność uzyskuje się, kojarząc ją z innymi metodami, jak np. laser frakcyjny CO₂. Pojawienie się na rynku gotowych do użycia plastrów, zawierających wystandaryzowaną dawkę 8 mg kwasu 5-aminolewulinowego, stanowić będzie nową ciekawą opcję terapeutyczną. Między innymi dlatego, że zastosowanie plastrów zgodnie z rejestracją nie będzie wymagało wcześniejszego łyżeczowania zmian AK ani zakładania dodatkowego opatrunku okluzyjnego, co może stanowić dodatkowe udogodnienie i zaletę.

Piśmiennictwo:

1. Włodarkiewicz A., Narbutt J., Adamski A. i wsp.: Rogowacenie słoneczne - aktualny stan wiedzy. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przeegl Dermatol*, 2014, 2, 1-12.
2. M. Lassota-Falczevska, I. Polak-Pacholczyk, M. Kozłowska i wsp.: Aktywność proteaz lizosomalnych wielojądrazstych granulocytów obojętnochłonnych w chorych z rogowaceniem słonecznym poddanych terapii fotodynamicznej (ALA-PDT). *Post Dermatol i Allergol* 2007,6, 247-255.
3. Zagula-Mally Z.W, Rosenberg E.W., Kashgarian M.: Frequency of skin cancer and solar keratoses in a rural southern county as determined by population sampling. *Cancer* 1974, 34, 345-349.
4. Frost C., Williams G., Green A.: High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. *J Invest Dermatol*, 2000, 115, 273-277.
5. Marks R., Rennie G., Selwood T.S: Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*, 1988, 1, 795-797.
6. Chen D.S., Feldman S.R., Williford P.M. I wsp.: Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. *Dermatol Surg*, 2005, 31, 43-45.
7. Rigel DS., Gold L.F.S.: The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68 (Suppl 1), S1.
8. Michajłowski I. Włodarkiewicz A., Sobjanek M., Placek W.: Imikwimod w leczeniu rogowacenia słonecznego. *Przeegl. Dermatol*, 2009, 2, 153-157.
9. Morton C.A, Szeimies R.M., Sidoroff A., Braathen L.R.: Europejskie wytyczne dotyczące miejscowej terapii fotodynamicznej, część I: formy leczenia i aktualne wskazania - rogowacenie słoneczne, choroba Bowena, rak podstawnomórkowy. *Derm. i Kosmetol*, 2013, Vol.8, 2, 48-58.
10. Bieniek A., Matusiak M., Okulewicz-Goilik D. i wsp.: Terapia fotodynamiczna w dermatologii - przegląd metod. *Dermatol Kliniczna*, 2007, 9, 257-261.
11. Kwaśny M., Mierczyk Z., Łapiński M. i wsp.: Metody terapii fotodynamicznej w dermatologii. Stan aktualny w Polsce i perspektywy rozwoju. *Dermatol Estetyczna*, 2015, 3(98).
12. Piłat P., Raszewska-Famielec M., Borzęcki A. i wsp.: Zastosowanie terapii fotodynamicznej (PDT) w leczeniu nieczerniakowych nowotworów skóry. *Dermatol Estetyczna*, 2013, 5-6, 310-314.
13. Hauschild A., Popp G., Stockfleth E. I wsp.: Effective photodynamic therapy of actinic keratoses on the head and face with a novel, selfadhesive 5-aminolaevulinic acid path. *Journal compilation Experimental Dermatology*, 2008, 1-6.
14. Borzęcki A., Raszewska-Famielec M., Borzęcka-Sapko A. i wsp.: Rozległy rak podstawnomórkowy twarzy leczony laserem CO₂, imkwimodem i terapią fotodynamiczną. *Te. Fotodynam*, 2015 vol.1, 1, 54-58.
15. Szaimies R.M., Hauschild A, Ortland C. i wsp.: Photodynamic therapy simplified: nonprepared, moderate grade actinic keratosis lesions respond equally well to 5 aminolaevulinic acid patch photodynamic therapy as a mild lesions. *British Journal of Dermatology*, 2015, 173, 1277-1279.
16. Begter S. Tolley K.: A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *Plos one* | www.plosone.org, June 2014, vol9, Issue6, e96829.