



lek. Igor Bednarski¹
dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak^{1,2}

¹Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. w Łodzi
²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej UM w Łodzi
Kierownik Kliniki:
prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

Leczenie raka podstawnokomórkowego – miejsce terapii fotodynamicznej

Rak podstawnokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u ludzi i zdecydowanie najczęstszym nowotworem skóry wśród populacji rasy kaukaskiej. BCC jest nowotworem miejscowo złośliwym, o niskiej śmiertelności i powolnym wzroście, rzadko dającym przerzuty. Przez wiele lat doszło do znaczących postępów w terapii BCC, umożliwiającym skuteczne usunięcie nowotworowo zmienionych tkanek, co daje również dobry efekt kosmetyczny dzięki jak chirurgii Mohsa, kriochirurgii, wprowadzeniu imikwimodu i 5-fluorouracylu czy też terapii fotodynamicznej^[1,2].

Terapia fotodynamiczna (ang. *photodynamic therapy* – PDT) jest zyskującą na popularności metodą leczniczą, której działanie opiera się na aktywacji związków światłoczułych (fotouczulaczy) pod wpływem światła i powstawaniem reaktywnych form tlenu, działających toksycznie w stosunku do komórek nowotworowych. Szczególną cechą wspomnianych fotouczulaczy jest ich tendencja do kumulowania się w tkance nowotworowej. Fotouczulacz przenika także do zdrowych tkanek, jednak jest stamtąd szybko usuwany, w przeciwieństwie do tkanek nowotworowych. Fototoksyczny efekt terapii fotodynamicznej jest niejako sekwencją zdarzeń synergistycznych:

powstający tlen singletowy, uszkadzając błonę komórkową i lizosomy, powoduje uwolnienie z nich enzymów litycznych, skutkując nekrozą; niezależnie jednak z uszkodzonej błony komórkowej wysyłany jest sygnał apoptotyczny.

Mechanizm działania terapii fotodynamicznej jest prosty i wykorzystuje dostarczenie do chorej tkanki jednego z dwóch dostępnych obecnie na rynku fotouczulaczy – kwasu 5-aminolewulinowego (ang. *aminolevulinic acid* – ALA) lub kwasu metyloaminolewulinowego (ang. *methyl aminolevulinic acid* – MAL). Obydwie substancje są prolekami, których działanie opiera się na konwersji do fotoaktywowanej porfiryny. Główną różnicą między tymi sub-

stancjami jest ich powinowactwo do lipidów – ALA cechuje się pewną lipofobowością, co znacznie ogranicza jego działanie do nowotworów położonych powierzchownie; MAL natomiast wykazuje lipofilność, co ułatwia jego penetrację do głębiej położonych tkanek^[3].

Wciąż istnieją spory na temat tego, jaka powinna być idealna grupa docelowa w przypadku tej modalności terapeutycznej. Ogólnie rzecz biorąc, część badaczy i towarzystw naukowych rekomenduje PDT w leczeniu powierzchownego BCC ze względu na fakt, że granicą absorpcji fotouczulaczy jest warstwa rogowa. Dlatego zaleca się oczyszczenie zmian ze zrogowaciałego naskórka, zaobserwowano bowiem, że pacjenci poddawani PDT bez uprzedniego oczyszczenia zmiany słabiej reagują na leczenie^[4]. W tym celu można wykorzystać substancje keratolityczne, mikrodermabrazję czy też ablację laserową^[5-7]. Amplifikację działania PDT można osiągnąć też innym sposobem. Osiecka i wsp.^[8] przeprowadzili badanie wykorzystując skojarzenie ALA-PDT z 5% imikwimodem w kremie versus PDT + placebo. Okazało się, że dodanie imikwimodu zwiększa odsetek całkowitych remisji klinicznych o 15% w porównaniu do PDT+placebo^[8], co czyni z tej metody godną rozważenia opcję terapeutyczną.

Miejsce terapii fotodynamicznej w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry

Istniejące dane podkreślają, że skuteczność ALA-PDT jest najwyższa w przypadku leczenia powierzchownego BCC i BCC o średnicy mniejszej niż 2 cm. Nie oznacza to jednak, że w przypadku guzkowego BCC terapia fotodynamiczna jest nieskuteczna. W porównaniu z wycięciem chirurgicznym wydaje się, że stosowanie PDT związane jest z wyższym odsetkiem nawrotów guzkowego BCC, chociaż z lepszym efektem kosmetycznym (odpowiednio 14% dla BCC

i 4% dla wycięcia chirurgicznego). Obserwacje te potwierdzone zostały w badaniu Wang i wsp.^[9], którzy zauważyli, że ALA-PDT cechuje się podobną skutecznością co kriochirurgia, jednak z krótszym czasem gojenia. W najdłużej trwającym do tej pory badaniu nad skutecznością ALA-PDT (60 zmian obserwowanych przez okres dziesięciu lat) wykazano, że całkowitą remisję kliniczną BCC można osiągnąć w 78% przypadków, z czego 63% po jednej, a 90% po dwóch sesjach ALA-PDT^[10].

Dla pacjentów z powierzchownym BCC alternatywą może być wykorzystanie MAL-PDT, która jest równie bezpieczna i skuteczna jak ALA-PDT, co potwierdzają istniejące badania. Soler i wsp.^[11] zauważyli, że stosowanie MAL-PDT skutkuje całkowitą remisją kliniczną u 88% pacjentów, z których 89% remisję utrzymało także po 3 latach obserwacji, i wysokim zadowoleniem z efektu estetycznego zabiegu. Inne dane, choć mniej optymistyczne, są również bardzo obiecujące – Fantini i wsp.^[12] zaobserwowali ogólny odsetek remisji BCC po zastosowaniu MAL-PDT na poziomie 62% (82% dla typu powierzchownego, 33% dla typu guzkowego), a co więcej udowodnili, że skuteczność MAL-PDT nie jest związana z wielkością zmiany, a jedynie z jej lokalizacją na kończynach i obecnością owrzodzenia. Wśród innych czynników wpływających na skuteczność MAL-PDT należy wymienić naciekanie zdrowej skóry przez istniejący nowotwór. Badanie przeprowadzone na 95 pacjentach z BCC o różnej głębokości naciekania wskazuje, że granicą pełnej skuteczności terapii są 2-3 mm nacieku od powierzchni naskórka; powyżej tych wartości efektywność MAL-PDT gwałtownie maleje^[13]. W przypadku leczenia BCC umiejscowionego w skomplikowanych topograficznie rejonach (powieki, strefa H) wyniki badań są niejednoznaczne. MAL-PDT okazuje się wysoce skuteczna w terapii BCC powieki (remisję można osią-

gnąć u 92% pacjentów z typem powierzchniowym i 86% z typem guzkowym), jednak odsetek ten zdecydowanie maleje dla strefy H^[3]. O wiele bardziej obiecujące wyniki osiągnięto w leczeniu dużych BCC (o średnicy większej niż 5 cm), gdzie remisję osiągnięto dla 66% pacjentów w ciągu 3 lat obserwacji^[14].

Możliwe powikłania terapii fotodynamicznej

Wśród potencjalnych powikłań terapii fotodynamicznej należy z pewnością wymienić ból, pieczenie i mrowienie ekspozowanej powierzchni oraz alergiczne kontaktowe zapalenie skóry.

Dolegliwości bólowe są najczęstszym powikłaniem terapii fotodynamicznej zarówno z wykorzystaniem ALA, jak i kwasu MAL^[15]. Ze względu na fakt, że są też jedną z głównych przyczyn niepowodzeń terapeutycznych, konieczne jest opracowanie metody łagodzącej natężenie odczuwanego bólu. W tym celu dotychczas badano wykorzystanie m. in. morfiny 0,3% w żelu (brak różnic w stosunku do placebo) i mieszaniny tlenu z podtlenkiem azotu (redukcja odczuwanego bólu o ok. 50%), niemniej jednak do tej pory nie istnieją jednoznaczne wyniki w tej materii^[15].

Uczucie pieczenia i mrowienia są również częstymi skutkami ubocznymi PDT o dosyć łagodnym i przejściowym charakterze^[3]. Badanie kliniczne IV fazy dotyczące wykorzystania ALA-PDT w leczeniu rógowacenia słonecznego ujawniło, że typowymi objawami skórnymi bezpośrednio po zastosowaniu PDT (obserwowanymi u ok. 96% pacjentów) było pieczenie, jak również pojawienie się rumienia i obrzęku w ekspozowanej lokalizacji; wszystkie te objawy ustąpiły w ciągu miesiąca obserwacji^[16].

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest niezwykle rzadkim, ale ważnym działa-

niem niepożądanym stosowania PDT. W badaniu przeprowadzonym przez Cordeya i wsp. odkryto, że spośród 1532 pacjentów leczonych PDT 10 z nich miało dodatnie wyniki testów płatkowych na ALA/MAL^[17].

Podsumowanie i wnioski

Chirurgiczne wycięcie jest nadal złotym standardem w leczeniu BCC, jednak gdy operacja jest niemożliwa do wykonania ze względu na rozmiar guza lub też jego lokalizację, jak również efekt kosmetyczny, PDT powinno zostać wzięte pod uwagę. PDT jest na ogół dobrze tolerowana, a jej działania niepożądane są przejściowe i stosunkowo łagodne. Nie ulega jednak wątpliwości, że punktem krytycznym wyboru terapii BCC jest przede wszystkim dobro pacjenta i jego decyzja, którą możemy pomóc mu podjąć w oparciu o istniejące wyniki badań.

Piśmiennictwo:

1. I. Hoorens, K. Vossaert, K. Ongena, L. Brochez, Is early detection of basal cell carcinoma worthwhile? Systematic review based on the WHO criteria for screening, *Br. J. Dermatol.* 174 (2016) 1258–1265. doi:10.1111/bjd.14477.
2. A. Lomas, J. Leonardi-Bee, F. Bath-Hextall, A systematic review of worldwide incidence of non-melanoma skin cancer, *Br. J. Dermatol.* 166 (2012) 1069–1080. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x.
3. P.K. Lee, A. Kloser, Current methods for photodynamic therapy in the US: comparison of MAL/PDT and ALA/PDT., *J. Drugs Dermatol.* 12 (2013) 925–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986167> (accessed October 22, 2018).
4. M.R. Thissen, C.A. Schroeter, H.A. Neumann, Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique., *Br. J. Dermatol.* 142 (2000) 338–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10730770> (accessed October 25, 2018).
5. M.T. Clementoni, M. B-Roscher, G.S. Munavalli, Photodynamic photorejuvenation of the face with a combination of microneedling, red light, and broadband pulsed light, *Lasers Surg. Med.* 42 (2010) 150–159. doi:10.1002/lsm.20905.
6. I.S. Whitaker, K. Shokrollahi, W. James, A. Mishra, P. Lohana, M.C. Murison, Combined CO2 La-

- ser With Photodynamic Therapy for the Treatment of Nodular Basal Cell Carcinomas, *Ann. Plast. Surg.* 59 (2007) 484–488. doi:10.1097/SAP.0b013e3180338536.
7. L.R. Braathen, B.E. Paredes, O. Saksela, C. Fritsch, K. Gardlo, T. Morken, K.W. Frolich, T. Warloe, A.M. Solér, A.-M. Ros, Short incubation with methyl aminolevulinate for photodynamic therapy of actinic keratoses., *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 23 (2009) 550–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19415804> (accessed October 25, 2018).
 8. B. Osiecka, K. Jurczynski, P. Ziółkowski, The application of Levulan-based photodynamic therapy with imiquimod in the treatment of recurrent basal cell carcinoma., *Med. Sci. Monit.* 18 (2012) P15-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22293891> (accessed October 25, 2018).
 9. I. Wang, N. Bendsoe, C.A. Klinteberg, A.M. Enejder, S. Andersson-Engels, S. Svanberg, K. Svanberg, Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial., *Br. J. Dermatol.* 144 (2001) 832–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11298545> (accessed October 25, 2018).
 10. E. Christensen, E. Skogvoll, T. Viset, T. Warloe, S. Sundstrom, Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid, dimethylsulfoxide and curettage in basal cell carcinoma: a 6-year clinical and histological follow-up., *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 23 (2009) 58–66. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.02946.x.
 11. A.M. Soler, T. Warloe, A. Berner, K.E. Giercksky, A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage., *Br. J. Dermatol.* 145 (2001) 467–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11531838> (accessed October 25, 2018).
 12. F. Fantini, A. Greco, C. Del Giovane, A.M. Cesinaro, M. Venturini, C. Zane, T. Surrenti, K. Peris, P.G. Calzavara-Pinton, Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: clinical and pathological determinants of response, *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 25 (2011) 896–901. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03877.x.
 13. Q. Li, T. Gao, H.A. Long, H. Ujjie, Clearance of a Thick Invasive Squamous Cell Carcinoma After Multiple Treatments with Topical Photodynamic Therapy, *Photomed. Laser Surg.* 28 (2010) 703–706. doi: 10.1089/pho.2009.2610.
 14. L. Eibenschutz, S. Marenda, P. Buccini, P. De Simone, A. Ferrari, G. Mariani, V. Silipo, C. Caticala, Giant and large basal cell carcinoma treated with topical photodynamic therapy., *Eur. J. Dermatol.* 18 (n.d.) 663–6. doi: 10.1684/ejd.2008.0516.
 15. J. Skiveren, M. Hadersdal, P. Philipsen, S. Wiegell, H. Wulf, Morphine Gel 0.3% Does Not Relieve Pain During Topical Photodynamic Therapy: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study, *Acta Derm. Venereol.* 86 (2006) 409–411. doi:10.2340/00015555-0128.
 16. E.H. Tschen, D.S. Wong, D.M. Pariser, F.E. Dunlap, A. Houlihan, M.B. Ferdon, Phase IV ALA-PDT Actinic Keratosis Study Group, Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up, *Br. J. Dermatol.* 155 (2006) 1262–1269. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07520.x.
 17. H. Cordey, S. Ibbotson, Allergic contact dermatitis to topical prodrugs used in photodynamic therapy, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 32 (2016) 320–322. doi:10.1111/phpp.12252.



**ZDROWIE I PIĘKNO SKÓRY
W RĘKACH PROFESJONALISTÓW**



- DIAGNOSTYKA, PROFILAKTYKA I LECZENIE CHOROBY SKÓRY
- DERMATOCHIRURGIA
- DERMATOLOGIA ESTETYCZNA

www.dermoklinika.pl / Łódź, ul. Kościuszki 93 / tel.: 42 230 96 57; 692 065 698 / fax: 42 636 06 61