



dr n. med. Zbigniew Swacha

lek. Aldona Maciąg

płk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM

Klinika Dermatologiczna WIM, CSK MON w Warszawie

Kierownik Kliniki: płk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM

Terapia fotodynamiczna w świetle dostępnej wiedzy i rekomendacji, jako jedna z metod w leczeniu rogowacenia słonecznego

Pierwsze próby zastosowania terapii fotodynamicznej (PDT – ang. *photodynamic therapy*) jako połączenia substancji fotouczulających oraz stymulujących ich aktywność źródeł światła, miały miejsce prawie 120 lat temu. Przez kolejne dekady następował postęp w tej dziedzinie. PDT zaczęła być stosowana w leczeniu chorób dermatologicznych i nie-dermatologicznych, zarówno o charakterze nowotworowym, jak i innych.

Jako fotouczulacze w PDT wykorzystywane są związki hydrofobowe, hydrofilowe i amfifilowe. Duże znaczenie miało wprowadzenie do terapii na początku lat 90-tych XX wieku kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA), który posiada właściwości wysoce selektywnej penetracji do tkanek zmienionych chorobowo. Pobudzone odpowiednią długością fali świetlnej fotouczulacze prowadzą

do reakcji fototoksycznej o różnych mechanizmach, w wyniku której dochodzi do destrukcji patologicznie zmienionych komórek. Aktualnie w leczeniu rogowacenia słonecznego (AK – ang. *actinic keratosis*) można wybierać pomiędzy różnymi dostępnymi metodami; PDT jest jedną z nich. Terapia AK opiera się na dwóch strategiach. Pierwsza polega na podejściu punktowym, kiedy

podjęmowane jest leczenie wybranych, pojedynczych chorobowo zmienionych ognisk. Stosując drugą strategię leczy się tzw. obszar zagrożenia nowotworowego (OZN – ang. *field cancerogenesis*). PDT z wykorzystaniem 5-ALA ocenia się jako wysoce skuteczną i względnie wygodną metodę terapii, która dodatkowo oferuje dobre efekty estetyczne.

Początki zastosowania PDT sięgają pierwszej dekady XX w. W roku 1900, Raba student medycyny pracujący w laboratorium Tappainera w Niemczech jako pierwszy podjął próby wykorzystania tej metody w terapii zmian skórnych. Trzy lata później dwaj uczeni, von Tappainer i Jasionek, podjęli w Monachium pierwsze próby leczenia nowotworów skóry. Pokrywali je różnymi światłoczułymi barwnikami, a następnie ekspozycjonowali pacjentów na światło dzienne lub sztuczne. Dzięki takiemu postępowaniu uzyskali względnie dobre efekty terapeutyczne w postaci regresji nowotworu^[1]. Von Tappainer używał przy tym 5% barwnika eozynowego, który miał właściwość ulegania fotosensybilizacji pod wpływem światła słonecznego lub po naświetleniu lampami^[2].

Niemal 60 lat później w Klinice Mayo, Lipson i wsp. zastosowali pochodne hematoporfiryn w celu identyfikacji guzów nowotworowych. Następnie w roku 1978, Dougherty wraz ze swoim zespołem zastosowali w sposób systemowy pochodne hematoporfiryn oraz odpowiednie źródła światła w celu leczenia nowotworów skóry i przerzutów. Ponad dwadzieścia lat później, w roku 1990 Kennedy opisał po raz pierwszy zastosowanie miejscowe kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA) w leczeniu nowotworów skóry. Od tego czasu ALA stanowi podstawowy fotouczulacz w terapii fotodynamicznej^[1].

W ostatnich latach na rynku pojawiły się różne preparaty z ALA, różniące się podłożem i stężeniem substancji czynnej (od 10% do 20%). Poza standardowym 5-ALA, w niektórych krajach dostępna jest także pochodna metylowa kwasu – 5-aminolewulinowego. Rok temu w Niemczech zarejestrowany został nowy preparat w formie gotowych do zastosowania plastrów okluzyjnych, zawierających standaryzowaną dawkę substancji wynoszącą 8 mg.

Fotouczulacze: mechanizm działania i podział

Fotouczulacze są substancjami, których struktura chemiczna opiera się w zdecydowanej większości o porfiryny. Najczęściej stosowane są dwie drogi podania fotouczulaczy. Pierwsza polegająca na aplikacji preparatu bezpośrednio na skórę a druga to aplikacja dożylna. W dermatologii fotosensybilizatory są stosowane miejscowo, na skórę. Najczęściej wykorzystywaną substancją jest kwas-5-aminolewulinowy (5-ALA). Charakteryzuje się on przenikaniem przez warstwę rogową naskórka. Wpływa na zmienione chorobowo komórki, które w sposób enzymatyczny przekształcają 5-ALA w protoporfirynę IX. Ta ostatnia jest substancją światłoczułą i ulega wewnątrzkomórkowej resorpcji. Kolejnym etapem jest zastosowanie źródła światła emitującego promieniowanie w zakresie odpowiadającym spektrum absorpcji substancji czynnej. Zmienione chorobowo komórki w wyniku wzmożonej aktywności wybierają i pochłaniają substancję światłoczułą. Pobudzona energetycznie protoporfiryna przekazuje swój ładunek energetyczny cząsteczkom tlenu. W wyniku tego procesu

tworzy się tlen singletowy. Związek ten jest wysoce reaktywny i może wchodzić w interakcję z sąsiadującymi cząsteczkami takimi jak: lipidy błon komórkowych lub reszty aminokwasów, prowadząc do destrukcji komórek zmienionych patologicznie^[1].

Fotouczulacze można klasyfikować według kilku kryteriów^[5]. Jednym z najczęściej stosowanych podziałów jest lipofilowość. Biorąc pod uwagę to kryterium, fotouczulacze można podzielić na hydrofobowe i hydrofilowe. Inne kryterium klasyfikacji fotouczulaczy bierze pod uwagę ich ładunek. W tym wypadku fotouczulacze dzielimy na:

- kationowe – tworzące w wodzie jony dodatnie,
- anionowe – w roztworze wodnym będące jonami ujemnymi.

Istnieje jeszcze trzecia grupa fotouczulaczy, związki amfilowe, które charakteryzują się tym, że zbudowane są zarówno ze struktur hydrofilowych, jak i hydrofobowych^[6].

Uważa się, że fotouczulacze amfilowe mają największe znaczenie w praktyce klinicznej z powodu ich powinowactwa zarówno z lipidowymi, jak i hydrofilowymi częściami komórki^[7].

W działaniu destrukcyjnym PDT na komórki nowotworowe, wykorzystuje się różne mechanizmy. Substancje fotouczulające o cechach lipofilowych, uszkodzają błony komórkowe. Fotouczulacze hydrofilowe ulegają absorpcji śródkomórkowej, powodując destrukcję komórek od wewnątrz. Oba te mechanizmy prowadzą do tzw. pierwotnych uszkodzeń komórek zmienionych chorobowo. Oddziaływanie wtórne polega natomiast na wywołaniu zmian w komórkach śród-błonka naczyń doprowadzających krew do guza nowotworowego, w wyniku czego tworzą się zakrzepy zamykające dopływ krwi

do zmienionych nowotworowo obszarów. Następnym pierwotnych i wtórnych efektów reakcji fototoksycznej jest degradacja komórek zmienionych patologicznie^[1].

5-ALA jego rola i zakres zastosowań w PDT

Wykazano, że 5-ALA, będący prekurso-rem w szlaku biosyntezy hemu, powoduje zwiększoną syntezę i gromadzenie porfiryn (szczególnie protoporfiryny IX) w komórkach normalnych (nie zmienionych chorobowo) natomiast wybiórczo gromadzi się w komórkach nowotworowych. W konsekwencji po zadziałaniu światła o odpowiednich parametrach zapoczątkowana zostaje reakcja fotosensybilizacji^[12-14].

Standardowo 5-ALA stosuje się w leczeniu: rógowacenia słonecznego, powierzchownych raków podstawnkomórkowych i kolczystokomórkowych oraz choroby Bowena. Ponadto istnieją doniesienia o skuteczności terapii fotodynamicznej w leczeniu chłoniaków T-komórkowych, liszaja płaskiego, bielactwa, brodawek wirusowych, choroby Dariera, trądziku pospolitego, leukoplakii, łuszczycy, twardziny ograniczonej, a nawet łysienia plackowatego czy hirsutyizmu^[3].

5-ALA może być również z powodzeniem stosowany w diagnostyce nowotworów skóry, pęcherza moczowego, przewodu pokarmowego i płuc^[15].

Chociaż głównym nurtem badań nad zastosowaniem 5-ALA w PDT jest leczenie nowotworów, okazuje się, że może być on również pomyślnie stosowany w leczeniu nieonkologicznym. Przewiduje się, że niedługo terapia fotodynamiczna ma szansę na zastosowanie w leczeniu niektórych chorób naczyń krwionośnych, schorzeń oczu jak również innych chorób niebędących nowotworami^[7].

Do tej pory w Polsce leczenie metodą fotodynamiczną nie było zbyt szeroko rozpowszechnione z powodu utrudnionego dostępu do 5-ALA (brak gotowych preparatów na rynku). Sytuacja ta może jednak ulec zmianie, gdyż planowane jest wprowadzenie na rynek gotowego preparatu zawierającego w swoim składzie 5-ALA, który zgodnie z CHPL będzie mógł być stosowany w leczeniu AK.

W roku 2014 grupa ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego opublikowała zalecenia dotyczące postępowania w leczeniu AK. Jedną z rekomendowanych metod jest terapia fotodynamiczna^[4].

AK: patogeneza i rekomendowane metody leczenia

Ze względu na starzenie się społeczeństwa, AK jest ważnym problemem klinicznym. Można zaobserwować wzrost świadomości na temat nowotworów skóry i na temat możliwości zminimalizowania ryzyka ich wystąpienia (stosowanie fotoprotekcji). To ostatnie jest szczególnie istotne – promieniowanie ultrafioletowe odgrywa dużą rolę w etiopatogenezie rógowacenia słonecznego.

Promieniowanie bezpośrednio szkodzi/przerywa łańcuchy DNA, wywołując mutacje w genie p53, który odpowiada za apoptozę uszkodzonych komórek i działanie immunosupresyjne^[4].

Przy omawianiu pojęcia AK eksperci z Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego zwracają szczególną uwagę na grupę pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka skóry oraz na obszary zagrożenia nowotworowego (OZN). Obszary skóry z cechami przewlekłego fotouszkodzenia mogą stanowić początek zmian nowotworowych^[4]. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne podkreśla, że pacjenci, u których rozpoznano rógowacenie słoneczne, są zagrożeni wystąpieniem zarówno raka kolczystokomórkowego, do którego rozwoju prowadzić może brak skutecznego leczenia AK, jak i raka podstawnokomórkowego i czerniaka (z uwagi na wysoką dawkę kumulacyjną promieniowania UV). Terapia OZN wydaje się być szczególnie istotna, gdyż obejmuje leczeniem zarówno zmiany widoczne i wyczuwalne, jak i fragmenty skóry makroskopowo niezmienione, które potencjalnie mogą stać się ogniskami chorobowymi.

Tab. 1. Porównanie skuteczności poszczególnych metod leczenia AK^[4].

Metoda	Czas leczenia	Skuteczność	Uwagi
1. Krioterapia	Zależnie od sytuacji	65-75%	AK niskiego ryzyka
2. Lasery ablacyjne	Zależnie od sytuacji	Bd**	AK niskiego ryzyka
3. Łyzeczowanie i ECG	Zależnie od sytuacji	Bd	AK niskiego ryzyka
4. Terapia fotodynamiczna	1-2 zabiegi	75-92%	OZN*
5. Peelingi i dermabrazja	Zależnie od sytuacji	Bd	OZN
6. 5-FU	2 x dz. przez 6 tyg.	60-70%	OZN
7. Imikwimod	2-3 x tyg. przez 16 tyg.	45-84%	OZN
8. Mebutynian ingenolu	3 lub 2 dni	50-80%	OZN
9. Diklofenac	2 x dz. przez 90 dni	70%	OZN
10. Tretynoina	Tygodnie	35-55%	OZN
11. Resikwimod	3 x tyg. przez 4 tyg.	Bd	OZN

*Obszar zagrożenia nowotworowego

**Brak danych

mi. Dostępne metody terapii AK można podzielić na metody leczenia pojedynczych ognisk chorobowych i metody leczenia OZN. Z pierwszej grupy najczęściej wybierana jest krioterapia, której zaletami są niski koszt i prosta technika zastosowania, a najczęściej spotykanymi działaniami niepożądanymi są dolegliwości bólowe odczuwane w trakcie i po zabiegu. W krioterapii występuje także ryzyko wystąpienia zaburzeń pigmentacji skóry. Inne metody leczenia pojedynczych ognisk choroby (elektrokoagulacja, laseroterapia, łyżeczowanie) są rzadziej stosowane ze względu na wyższy koszt terapii i konieczność zastosowania znieczulenia miejscowego. Wśród metod zalecanych w leczeniu OZN eksperci wymieniają: leki o miejscowym działaniu immunomodulującym, 5-fluorouracyl, terapię fotodynamiczną, mebutynian ingenolu, peelingi chemiczne i retinoidy (tretynoinę)^[4]. Efektywność poszczególnych metod jest przedstawiona w tabeli 1. W leczeniu metodą fotodynamiczną duże znaczenie ma już sam proces aplikacji substancji fotouczulającej. Pokrywany jest nią nie tylko obszar ognisk chorobowych, ale także margines skóry otaczającej ognisko o szerokości ok. 5 mm. Dzięki temu sposobowi aplikacji leczeniu poddawane są także pozornie niezmienione obszary skóry, które stanowią potencjalne ryzyko rozwoju nowotworu. W europejskich wytycznych z 2013 r. rekomendowane jest stosowanie terapii fotodynamicznej szczególnie w przypadkach mnogich i rozlanych ognisk rógowacenia słonecznego, jak również ognisk zlokalizowanych w trudno gojących się miejscach oraz leczenia w przypadku niepowodzeń terapeutycznych innych metod (poziom rekomendacji IA)^[17]. PDT jest także zalecane w terapii OZN (poziom rekomendacji IB). Autorzy wytycznych podkreślają jej rolę

w pierwotnej i wtórnej prewencji nieczerniakowych nowotworów skóry m.in. poprzez hamowanie ekspresji białka p53 w wyniku reakcji fotochemicznych zachodzących w trakcie terapii fotodynamicznej^[18]. Najwyższą skuteczność, potwierdzoną licznymi badaniami, ma terapia fotodynamiczna – 75-92% po wykonaniu 1-2 zabiegów^[4].

Z punktu widzenia pacjenta PDT oprócz wysokiej skuteczności, ma także inne atuty. Zaletą tej formy terapii są doskonałe efekty kosmetyczne, lepsze niż w przypadku krioterapii^[9]. Terapia fotodynamiczna może być stosowana u pacjentów w podeszłym wieku z licznymi obciążeniami, a także u osób, które mogą nie stosować się do zaleceń, szczególnie w terapii preparatami miejscowymi. Warto zwrócić uwagę, że zazwyczaj czas leczenia PDT jest krótki – jedna sesja naświetlania może trwać od kilku do kilkunastu minut. Działaniami niepożądanymi terapii fotodynamicznej jest ból odczuwany w czasie trwania zabiegu, który zazwyczaj ustępuje w ciągu kilku godzin po naświetlaniu.

Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów o największej prevalencji AK, problemem w terapii PDT może być stosowanie leków fotouczulających, głównie diuretyków oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych^[18,19]. Uwzględnienie OZN w leczeniu rógowacenia słonecznego obliuguje do zastanowienia się nad skutecznością poszczególnych metod terapeutycznych. Zróżnicowanie dostępnych terapii pozwala lekarzowi na dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb pacjenta, a także umożliwia łączenie metod w celu zwiększenia efektów leczenia^[4,16].

Problem rógowacenia słonecznego może dotyczyć nawet ok. 50% populacji świata. Prawdopodobieństwo przejścia AK w raka kolczystokomórkowego skóry (SCC - *squamous cell carcinoma*) wynosi ok. 10%

w ciągu 10 lat. Ryzyko wystąpienia transformacji AK w SCC u pacjentów po przeszczepach jest nawet 250 razy wyższe^[20]. W Europie zmiany typu AK powstają u 25% osób powyżej 40 r.ż. oraz u 10% osób powyżej 20 r.ż.^[21]. Niektóre źródła podają, że występowanie AK w populacji >70 r.ż. wynosi 100%^[20]. W Polsce wg NFZ liczebność populacji pacjentów z rozpoznaniem L57.0 w roku 2016 wyniosła 13 746 osób^[22].

Piśmiennictwo:

- Burgdorf W.H.C, Plewig G, Wolff H.H, Landthaler M. Braun-Falco Dermatologia. III. 112; 1635-1637. Wydawnictwo Czelej. Wydanie II polskie. Lublin 2011.
- Krajewska E, Bryszewska M. Terapia fotodynamiczna. Acta Universitatis Lodzianis. Folia Biochemica et Biophysica 14, 1999. 199-2011.
- Kawczyk-Krupka A, Ledwon A, Karpe J, Simon-Sieron M, Sieron A. Terapia fotodynamiczna (PDT) w chorobach skóry – co nowego?. J Ecol Health, vol. 15, nr 1, styczeń-luty 2011. 28-34.
- Włodarkiewicz A, Narbutt J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Reich A, Szepietowski J. Rogowacenie słoneczne – aktualny stan wiedzy. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegl Dermatol 2014, 101, 156–167.
- Ericson M.B, Grapengiesser S, Wenberg A.M, Larko O, Moan J, Rosen A. A spectroscopic study of the photobleaching of the protoporphyrin IX in solution. Lasers Med. Sci. 2003; (18)1, 56-62.
- Tudaj A, Podbielska H, Zychowicz J, Stręk W, Świątło leczy – wprowadzenie do terapii i diagnostyki fotodynamicznej. Diagnostyka i terapia fotodynamiczna. Wydawnictwo medyczne Urban&Partner. Wrocław 2004; 1-32.
- Rojkiewicz M, Koziać W, Czapka M, Jarzembek K, Zięba G, Kuś P, Kozik V. Fotodynamiczna terapia nowotworów. Problemy Ekologii, vol. 14, nr 4, lipiec-sierpień 2010.
- Graczyk A (1999) Photodynamic diagnosis and treatment of cancer, Bellona, Warszawa, ch.1-2, pp. 21-159 (in Polish).
- Nowak-Stępniewska A, Pergoń P, Padzik-Graczyk A. Metoda fotodynamiczna diagnostyki i leczenia nowotworów — mechanizmy i zastosowania. Postępy Biochemii 59 (1) 2013.
- Sibata CH, Colussi VC, Oleinick NL, Kinsells TJ (2001) Photodynamic therapy in oncology. Expert Opin Pharmacother 2: 917-92762 www.postepybiochemii.pl
- Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juziene A, Kessel D, Korblick M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson B, Golab J (2011) Photodynamic Therapy of Cancer: an update. Cancer J Clin 61: 250-281.
- Dietel W, Bolsen K., Dickson E, Fritsch C, Pottier R., Wendenburg R. (1996), J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 33, 225-231.
- Sroka R, Beyer W, Grossner L., Sassy T, Stocker S., Baumgartner R. (1996), J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 34, 13-19.
- Peng Q, Nesland J. M, Moan J, Evens J, F, Kongshaug M, Rimington C. (1990), Int. J. Cancer, 45, 972-979.
- Kriegmair M, Baumgartner R, Kneuchel R, Stepp H, Hofstadter F, Hofstetter A. (1996), J. Urol., 155, 105-110.
- Placek W, Markiewicz A, Zając N, Bzdawski M. Rogowacenie słoneczne – definicja, etiopatogeneza i możliwości terapeutyczne. Przegl Dermatol 2013, 100, 171–177.
- Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 May;27(5):536-44.
- Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications--field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Jun;27(6):672-9.
- Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, Walton S, Kerrouche N, Thomas G, Soto P; AKtion Investigators. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. Br J Dermatol. 2006 Nov;155(5):1029-36.
- Burgdorf W.H.C, Plewig G, Wolff H.H, Landthaler M. Braun-Falco Dermatologia. III. 96; 1381-1384. Wydawnictwo Czelej. Wydanie II polskie. Lublin 2011.
- Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2010. 21; 386-390.
- Dane NFZ 2016. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Solacutan. OT.4350. 1.2017.