

FOTODYNAMICKÁ LIEČBA – NAŠE PRVÉ SKÚSENOSTI

MUDr. Zuzana Schwarczová, prof. MUDr. Mária Šimaljaková, PhD.

Dermatovenerologická klinika LFUK a FNŠP, Bratislava

Nemelanómové nádory kože (NMSC) patria medzi najčastejšie malignity. Je dokázaný vzťah medzi ich výskytom, expozíciou slnečnému žiareniu a kožným fototypom. Bazocelulárny karcinóm (BCC), m. Bowen a aktinické keratózy (AK) sa bežne odstraňujú pomocou kryoterapie, elektroauterom, laserom, lokálnymi cytostatikami a pod. Medzi nové metódy liečenia NMSC patrí fotodynamická terapia (PDT) využívajúca fotosenzibilizáciu kože delta aminolevulovou kyselinou, resp. jej stabilnejším metylesterom. Selektívne vychytanie fotosenzibilizátora v malígnych bunkách a následne aplikácia žiarenia o vlnovej dĺžke 600–800 nm vedie k ich deštrukcii. Na našej klinike sme pomocou PDT ošetrili počas 8 mesiacov 43 pacientom so superficiálnym BCC a AK, jeden pacient mal nodulárny typ BCC. Pacienti boli pred liečbou vyšetrení klinicky a cytodiagnosticky, rozsah patologického procesu bol určený fluorescenčnou diagnostikou (PDD). Vyhodnocovali sme tolerovateľnosť a bezprostredný efekt PDT po každej aplikácii a pri kontrolách 1, 3 a 6 mesiacov po liečbe. Na základe našich sledovaní je PDT bezpečná, dobre tolerovaná a ľahko ambulantne realizovateľná metóda na neinvazívnu liečbu BCC a AK, indikovaná najmä pre patologické prejavy lokalizované v oblastiach, kde nie je vhodná iná terapia. Má výborný kozmetický efekt a umožňuje ošetrovanie viacerých ložísk súčasne.

Dermatol. praxi 2008; 2(5–6): 245–247

Fotodynamická liečba (PDT)

Fotodynamická liečba (PDT) je jednou z najmodernejších a najperspektívnejších terapeutických metód používaných pri liečení nádorových ochorení v dermatológii. Spočíva v liečebnom použití **viditeľného svetla vlnovej dĺžky 600–800 nm a fotosenzibilizátora**, ktorý za prítomnosti kyslíka vedie k deštrukcii tkanív, najčastejšie nádorov (3).

Cieľom liečby je zasiahnuť poškodené tkanivo a pritom ušetriť zdravé bunky. PDT využíva zapojenie singletového kyslíka v procese deštrukcie a vyznačuje sa cieľovým úplným zničením chorého tkaniva s maximálnou selektivitou. Okrem kože možno veľmi presne ožiarit aj telesné dutiny (GIT, endobronchiálne, peritoneálne, intravezikálne a aj intratekálne).

Historicky sa realizovali prvé pokusy s PDT už začiatkom 20. storočia, avšak pre malú úspešnosť a najmä ťažké vedľajšie účinky bola liečba zastavená. Rozhodujúcim prelomom bolo zavedenie **hematoporfyrínov (HP)** a najmä ich prekursoru – **kyseliny delta-aminolevulovej (a jej metylaminolevulinát hydrochloridu)** ako fotosenzibilizátora do PDT.

Princíp PDT

Princípom PDT je **akumulácia fotosenzibilizátora v bunkách s vyššou metabolickou aktivitou** (napr. v nádoroch, alebo v ložiskách zápalu), s následnou vyššou koncentráciou hematoporfyrínu. Účinkom absorbovaného svetla dochádza k aktivácii molekúl fotosenzibilizátora, excitovaný kyslík sa stáva vysoko reaktívnym a vytvára radikály. Tieto poškadzujú tkanivá na úrovni bunkových štruktúr, následkom čoho nastáva ich **apoptóza** (1, 4). Z hľadiska bezpečnosti a ľahkého prístupu kožného povrchu je pre der-

matológa najvhodnejšia lokálna aplikácia fotosenzibilizátora.

Zdrojom žiarenia pre dermatológiu sú **lampy vybavené svetelnými diódami** emitujúcimi 600–800 nm, ktoré môžu ožiarit plochu o veľkosti 10×25 cm (*Aktilite, Omnilux PDT*).

Fotodynamická diagnostika (PDD)

Akumulácia hematoporfyrínu sa využíva aj na detekciu rozsahu nádorového procesu. Pri ožiarení porfyrínov akumulovaných v nádore svetlom vlnovej dĺžky 365 nm dochádza k ich červenej fluorescencii. Fluorescencia umožňuje presne určiť rozsah nádorovo zmeneného tkaniva. V praxi sa na tento účel používa Woodova lampy.

Indikácie PDT

Indikačný zoznam diagnóz pre PDT je nielen v dermatológii, ale aj v iných medicínskych odboroch široký. V dermatológii zahŕňa najmä terapiu **NMSC a prekaneróz, tiež mycosis fungoides, Kaposiho sarkómu**. Povzbudzujúce výsledky sú aj v liečbe **kožných T-lymfómov** a vyššia citlivosť bola dokázaná aj pri leukemických bunkách. Liečba metastáz malígneho melanómu sa neosvedčila. Možno predpokladať, že k akumulácii fotosenzibilizátora bude dochádzať aj v ložiskách niektorých chronických zápalových dermatóz ako **psoriázy, akné** (5) a pod. Podľa niektorých štúdií sú ďalšími indikáciami **condylomata accuminata** a **veruky**. PDT možno úspešne použiť aj v estetickej dermatológii na vyhladzovanie vrások a jaziev (6, 7). Uplatňuje sa aj v prevencii NMSC liečbou prekanceróz u vysokorizikových imunosuprimovaných pacientov po orgánových transplantáciách, u ktorých je 10-násobne vyššie riziko vytvorenia

bazaliómu a 40 až 150-násobne vyššie riziko vytvorenia spinaliómu (8).

Kožné útvary s hrúbkou väčšou ako 3 mm nie sú vhodné pre PDT, pretože u nich nedochádza k hlbšiemu prieniku svetla.

Použitá metodika PDT

Skupina pacientov a indikačné podmienky

Na Dermatovenerologickej klinike FNŠP a LF UK v Bratislave sme fotodynamickou liečbou ošetrili počas 8 mesiacov (od apríla 2007 do marca 2008 s výnimkou obdobia od júna do septembra) **43 pacientov**, z toho 24 mužov a 19 žien. Priemerný vek mužov bol 75 rokov, priemerný vek žien bol 72 rokov. U 33 pacientov bol dermatoskopicky a cytologicky diagnostikovaný BCC, 10 pacientov malo verifikované početné AK. Celkovo sme ošetrili **64 lézií**.

U všetkých pacientov boli **splnené indikačné podmienky** pre liečbu fotodynamickou liečbou – lokalizácia v strednej časti tváre spolu s parietálnou oblasťou a ušnicami, početné a rozsiahle ložiská na tele, ložiská lokalizované v oblastiach, kde bol iný spôsob liečby nerealizovateľný, recidivujúce ložiská a pacienti, u ktorých nebolo možné z iných celkových príčin realizovať konvenčnú liečbu. Najčastejšou lokalitou BCC (88 %) a AK (80 %) bola tvár, z toho 76 % BCC bolo lokalizovaných na nose. Ďalšími oblasťami, ktoré boli ošetrované, boli ušnice, parietálna oblasť, hrudník a chrbát. U všetkých pacientov s BCC išlo o superficiálny typ, jeden pacient mal nodulárny typ BCC.

Po vyhodnotení dermatologických anamnestických údajov pacientov (so zameraním sa na dĺžku trvania ochorenia, predchádzajúcich spôsobov liečby a jej efektu, iných ochorení vylučujúcich chirurgické

odstránenie lézií) a klinickom vyšetrení, boli všetky **ložiská verifikované dermatoskopicky a cyto-diagnosticky**. Následne boli pacienti informovaní o metodike a možných nežiadúcich účinkoch fotodynamickej liečby. Počas liečby bola dynamika ochorenia zaznamenávaná fotograficky (pred liečbou, po každej aplikácii a pri kontrolnom vyšetrení po 1, 3 a 6 mesiacoch).

Prostriedky a postupy terapie

Na fotodynamickú liečbu realizovanú na našom pracovisku sme ako **fotosenzibilizátor** použili Metvix krém 2,0 g s hlavnou účinnou látkou **methylinolae-vulinas hydrochloridum** v koncentrácii 160 mg/g, ktorý sme rovnomerne naniesli na ošetrované lézie v hrúbke 1 mm s presahovaním viditeľných okrajov o 0,5–1 cm. Kvôli optimálnemu preniknutiu krému sme pred jeho aplikáciou povrch lézie ošetrili odmasťovaním a šetrným odstránením prípadných šupín a krúst kyretou. Ak pri tomto procese dôjde k drobnému krvácaniu, je potrebné ho zastaviť a ložisko dôkladne vysušiť. Po nanosení krému sme ošetrovanú plochu dôkladne okluzívne obviazali (vrstvou adhezívnej nepriepustnej fólie, vrstvou nepriestupnej fólie zabráňujúcej prenikaniu svetla a vrstvou adhezívneho krycieho materiálu) na 3 hodiny. Po uplynutí tejto inkubácie a odstránení obväzu sme zvyšný krém opatrne odstránili fyziologickým roztokom.

Pred vlastným terapeutickým ožiarovaním sme realizovali **fluorescenčnú diagnostiku**, čím sme bezpečne určili rozsah patologického procesu s jeho hranicami neviditeľnými voľným okom a prípadnými satelitmi.

Na fotodynamickú liečbu sme ako **zdroj žiarenia** použili lampu Aktelite CL128 ožarujúcu plochu o rozmeroch 80 × 180 mm a emitujúcu žiarenie o vlnovej dĺžke približne 630 nm a dávke 37 J/cm². Žiarenie sme aplikovali kolmo zo vzdialenosti 5–8 cm od postihnutej kože, oči pacientov a zdravotníckeho personálu sme chránili ochrannými okuliarmi určenými pre dané spektrum žiarenia.

Výsledky liečby

Vedľajšie účinky ožarovania

Ožarovanie trvalo 8 minút. Počas ožarovania pocívalo 82 % pacientov lokálnu **bolestivosť**, ktorú charakterizovali ako pichanie, pálenie a pruritus so znesiteľnou intenzitou, stabilizovanou po určitej dobe ožarovania. Pri 2 pacientoch sme museli krátkodobu prerušiť ožarovanie, 1 pacientka odmietla ďalšiu terapiu. Intenzívnejšiu bolesť pocívali pacienti pri ožarovaní ložísk lokalizovaných v oblasti nosa. Na zmiernenie intenzívnej bolesti sme počas ožarovania používali **chladenie studeným vzduchom, alebo vodným sprejom**, resp. sme odporučili pa-

Obrázok 1. Pacientka so superficiálnym BCC pred liečbou



Obrázok 2. Pacientka so superficiálnym BCC po dvoch cykloch PDT



Obrázok 3. Pacient s BCC pred liečbou



Obrázok 4. Pacient s BCC po troch cykloch PDT (liečba neukončená)



Obrázok 5. Pacient s nodulárnym BCC pred liečbou



Obrázok 6. Pacient po kombinovanej liečbe (kryoterapia + 1 cyklus PDT)



cientom pred aplikáciou žiarenia perorálne užitie **analgetika**. Tento postup 67 % pacientov hodnotilo ako nedostatočný. Bolesť pretrvávala niekoľko hodín po ožiarení. U 63 % pacientov bol bezprostredne po ožiarení prítomný **erytém**, u 48 % pacientov spolu s **edémom**, tieto prejavy trvali 1–2 dni. U 42 % pacientov sa následne v mieste ložiska vytvorila **krusta**, ktorá sa odlúčila v priebehu 7–10 dní. Ani jeden z pacientov neudával mokvanie ošetrenej lézie. Na ošetrovanie kože po ožiarení sme pacientom odporučili používanie bežného **emolencia** a ochranu pred priamym pôsobením slnečného žiarenia.

Režimy terapie

V súlade s publikovanými odporúčaniami sme zvolili **nasledujúci režim terapie**:

- pre BCC cyklus tvorený dvomi aplikáciami PDT s odstupom jedného týždňa a následné kontroly po 1 týždni, 1, 3 a 6 mesiacoch,
- pre AK cyklus tvorený jednou aplikáciou a kontrolami v rovnakých intervaloch.

Odpoveď na ožarovanie

Pri kontrolnom vyšetrení (3 a 6 mesiacov po ošetrení) sme ožarovanú oblasť hodnotili klinicky

a pomocou fluorescenčnej diagnostiky. **U všetkých pacientov** sme fluorescenčným vyšetrením **nezistili prítomnosť patologických prejavov** v mieste pôvodnej lézie, zatiaľ čo klinickým vyšetrením sme sledovali **významné kozmetické zlepšenie u 39 pacientov**.

U 4 pacientov sme paradoxne pozorovali **zvýraznenie pôvodného perličkového lemu BCC**, títo pacienti boli odoslaní na kontrolné cytodiagnostické, resp. histologické vyšetrenie. V prípade pozitívneho výsledku potvrdzujúceho perzistujúci BCC predpokladáme, že negatívna fluorescencia a žiadna odpoveď na PDT v tomto mieste by mohla súvisieť s nedostatočným alebo žiadnym vstrebávaním fotosenzibilizátora v tomto histologickom type tkaniva. V týchto prípadoch bude zrejme nevyhnutné zvoliť kombinovanú liečbu (kryoterapia s PDT, chirurgický „debulking“ s PDT).

U pacienta s nodulárnym BCC bola odozva na liečbu taktiež **nedostatočná** pre vysokú hrúbku lézie (viac ako 3mm), u tohto pacienta sme použi-

li v lokálnej liečbe najskôr kryoterapiu so znížením povrchu lézie takmer na úroveň okolitej kože, potom bolo ložisko ošetrené jedným cyklom PDT.

Vzhľadom na krátke obdobie sledovania pacientov, nie je možné zatiaľ vyhodnotiť efektivitu PDT z hľadiska recidív BCC a AK.

Záver

Na základe našich krátkych sledovaní je PDT bezpečná, dobre tolerovaná a ľahko ambulantne realizovateľná metóda na neinvazívnu liečbu BCC

a AK, indikovaná najmä pre patologické prejavy lokalizované v oblastiach, kde nie je vhodná iná terapia. Má výborný kozmetický efekt a umožňuje ošetrenie viacerých ložísk súčasne. Finančná nákladnosť tejto liečby by mohla byť považovaná za jej relatívne negatívum.

MUDr. Zuzana Schwarczová

Dermatovenerologická klinika LF UK a FNsP, Bratislava
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: zschwarczova@gmail.com

Literatúra

1. Etler K, Nožičková M. Fotodynamická liečba v dermatológii. Lék Zpr LF UK Hradec Králové 1999; 44 (č. 1–2): 25–30.
2. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol 2002; 146 (Suppl 61): 1–6.
3. Jirásková M, Jirásek L, Štork J, Vošmík F, Jirsa M.: Fotodynamická diagnostika a terapie v dermatológii. Čas Lék Čes 2003; 142(8): 493–499.
4. Morton CA. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer – and more? Arch Derm 2004; 140: 116–120.
5. Babilas P, Karrer S, Sodoroff A, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology: an update. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005; 21: 142–149.
6. Szeimies RM, Landthaler M, Karrer S. Non-oncologic indications for ALA-PDT. J dermatolog Terat 2002; 13 (Suppl 1): S13–18.
7. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. Br J Dermatol 2000; 143: 513–519.