

HANNA GERBER-LESZCZYSZYN¹, PIOTR ZIÓŁKOWSKI²

Terapia fotodynamiczna nowotworów głowy i szyi

Photodynamic Therapy of Head and Neck Cancer

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej AM we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej AM we Wrocławiu

Streszczenie

Terapia fotodynamiczna (PDT) jest wykorzystywana w leczeniu chorób nowotworowych obszaru głowy i szyi. Jest metodą miejscowego i wybiórczego niszczenia powierzchniowych zmian nowotworowych skóry i błony śluzowej jamy ustnej. W PDT wykorzystuje się zjawisko uczulenia chorobowo zmienionych tkanek na działanie światła w wyniku zastosowania fotouczulaczy. Najczęściej wykorzystywane fotouczulacze to stosowane miejscowo kwas 5-aminolewulinowy i 0,1% żel chlorofilowy oraz parenteralnie podawane pochodne porfiryny. Fotouczulacze są absorbowane przez patologicznie zmienione tkanki i wywołują ich fluorescencję po oświetleniu światłem o określonej długości. Zjawisko to wykorzystuje się do wykrywania nowotworów i określa się nazwą detekcji fotodynamicznej. W wyniku działania światła o określonej długości fali na uczuloną tkankę powstaje jej martwica. Poznano trzy mechanizmy działania przeciwnowotworowej terapii fotodynamicznej. Pierwszym jest bezpośrednie działanie cytotoksyczne, drugim – okluzja naczyń krwionośnych, trzecim – wpływ na odpowiedź immunologiczną i zapalną organizmu (**Dent. Med. Probl. 2003, 40, 2, 217–219**).

Słowa kluczowe: terapia fotodynamiczna, nowotwory głowy i szyi.

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) has been widely employed in the treatment of head and neck cancer. PDT is a method for topical and selective destruction of superficial skin and oral mucosa malignancies. PDT therapy is based on the enhancement of the malignant tissue light sensitivity after administration of photosensitizer. The most common used photosensitizers are: 5-aminolevulinic acid, 0.1% chlorophyll gel and porphyrine analogues administered intravenously. The photosensitizers can also be absorbed by the pathologic tissues and produce fluorescence phenomenon when the specific light is provided. The effect (Photodynamic Detection) can be used for early tumor detection. Anticancer effect of PDT is connected with three mechanisms. Firstly, with direct cytotoxic effect, secondly, with occlusion of blood vessels of the tumour, and with modulation of immune and inflammatory response (**Dent. Med. Probl. 2003, 40, 2, 217–219**).

Key words: photodynamic therapy, head and neck cancer.

Terapia fotodynamiczna (PDT) jest metodą miejscowego i wybiórczego niszczenia powierzchniowych zmian nowotworowych skóry i błony śluzowej. Terapia fotodynamiczna jest oparta na retencji uczulającego na światło barwnika w zmianach nowotworach lub przednowotworowych, po której następuje fotochemiczna reakcja między barwnikiem a światłem, na które ekspozycja jest tkanka. W przypadku optymalnego połączenia dawki substancji uczulającej na światło i odpowiedniej długości światła możliwe jest zniszczenie guza przy ograniczonym i odwracalnym uszkodzeniu otaczających

zdrowych tkanek. Innym zastosowaniem tego rodzaju substancji są ich właściwości fluorescencyjne, które mogą być wykorzystane w wykrywaniu guzów – detekcja fotodynamiczna [1, 2]

Zasada świetlnej aktywacji barwników fotouczulających nie jest nowa. Ponad sto lat temu 19 września 1899 r. Oskar Raab przedstawił wyniki swoich badań w formie rozprawy doktorskiej. Stwierdził, że pewne substancje, takie jak np. akrydyna lub eozyna, mogą przy zmieniających się warunkach oświetlenia wywoływać procesy fototoksyczne w organizmach żywych. Wspólnie z von

Tappeinerem przeprowadził wiele badań doświadczalnych, m.in. nad rakiem skóry, zmianami gruczołowymi oraz włókowymi, poddawany działaniu rozciągłości eozyny oraz światła słonecznego bądź sztucznego. W 1903 r. von Tappeiner i Jesionek byli prawdopodobnie pierwszymi, którzy terapię fotodynamiczną wykorzystali w leczeniu raka skóry.

W 1912 r. Friedrich Meyer-Betz, naczelny lekarz kliniki w Królewcu, wstrzyknął sobie dożylnie 200 mg hematoporfiryny i poddał się działaniu promieni słonecznych. Niemal natychmiast pojawiły się na odkrytych częściach ciała zmiany podobne do występujących po oparzeniach [3].

Wiele uczulających na światło czynników zostało określonych już na początku stosowania terapii fotodynamicznej, ale po eksperymentach Hausmana z hematoporfiryną nastąpił wzrost zainteresowania użyciem substancji fotouczulających na bazie porfiry [3, 4]. Porfiry, związki występujące w warunkach naturalnych w komórkach ludzkich, wywołują wiele schorzeń zwanych porfirią. Związki te są znane jako substancje wrażliwe na światło, wykorzystywane przez naturę do gromadzenia energii. Dowody, że porfiry mogą być wykorzystane do lokalizowania nowotworów wśród zdrowych tkanek przedstawili Auler i Bander w 1942 r. Zaobserwowali czerwoną fluorescencję porfiry w nowotworach, przerzutach i drogach chłonnych u gryzoni po domięśniowym lub podskórnym podaniu tych związków [cyt. wg 3].

W 1966 r. Lipson przeprowadził pierwszą w świecie skuteczną terapię fotodynamiczną wznowu wrzodziejącego raka sutka [cyt. wg 5].

W 1978 r. Thomas Dougherty et al. z Uniwersytetu Stanowego Nowego Jorku w Buffalo przeprowadzili pierwszą kompleksową terapię fotodynamiczną u ludzi, ze stwierdzoną chorobą nowotworową [6]. Również Dougherty jest autorem powszechnie stosowanej nazwy terapii fotodynamicznej, tzn. PDT (Photodynamic Therapy). Często też jest spotykana w fachowym piśmiennictwie nazwa Photodynamic Detection (PDD), określająca wykorzystanie fotouczulaczy do diagnostyki nowotworów.

Terapia fotodynamiczna jest złożoną metodą leczenia nowotworów. Wykorzystuje się tzw. fotouczulacze, którymi mogą być hematoporfiryna i jej pochodne oraz odmiany komercyjne, jak również chlorki oraz kwas delta-aminolewulinowy [7, 8] w połączeniu ze światłem o długości fali dostosowanej do widma absorpcyjnego danego fotouczulacza. Fotouczulacz lub światło zastosowane oddzielnie nie wykazują cytotoksyczności, dopiero ich łączne użycie powoduje martwicę nowotworu [1, 9]. Podanie fotouczulacza powoduje, że po pewnym czasie kumuluje się on głównie w tkance nowotworowej. Naświetlenie światłem o długości fali powyżej 600 nm niszczy nowotwór,

a wykorzystanie ultrafioletu (UV) prowadzi do fluorescencji tkanki nowotworowej i tym samym ułatwia wykrycie guza.

Fotouczulacz podany parenteralnie potrzebuje odpowiednio długiego czasu do osiągnięcia odpowiedniego stężenia w nowotworze. Chlorki osiągają maksimum stężenia po około 3 godzinach i poziom ten utrzymuje się 48–72 godzin. Inne, jak kwas 5-aminolewulinowy (ALA), podawane miejscowo, bezpośrednio do guza lub w postaci maści wchłaniają się do guza przez 4–6 godzin. Brak długotrwałego uczulenia jest dużą zaletą kwasu 5-aminolewulinowego nad innymi fotouczulaczami [3, 9]. W związku z tym pacjenci nie muszą zachowywać żadnych środków ostrożności dotyczących ekspozycji na światło lub słońce po upływie pierwszych 48 godzin. Fan et al. donieśli o leczeniu 12 pacjentów z dysplazją błony śluzowej jamy ustnej przy układowym stosowaniu kwasu 5-aminolewulinowego, które zakończyło się sukcesem. Po układowym i miejscowym wykorzystaniu ALA Grant et al. [10] uzyskali martwicę guza u trzech z czterech pacjentów z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym błony śluzowej jamy ustnej. Efekt leczenia po zastosowaniu miejscowym ALA jest ograniczony przez głębokość penetracji światła 630 nm, a także przez głębokość infiltracji ALA w tkanki. Znane są trzy procesy, które decydują o skuteczności fotouczulacza w terapii fotodynamicznej: rozpuszczalność bądź jej brak, możliwość wiązania z nośnikami, np. z lipoproteinami β (LDL) i albuminami, wychwyt w komórkach nowotworowych i peroksydacja lipidów błon komórkowych [10, 11].

Zadowalające efekty leczenia fotodynamicznego nowotworów skóry i błony śluzowej wynikają z dwóch procesów wyzwalanych na skutek interakcji światła o określonej długości fali z fotouczulaczem. Pierwszym jest działanie cytotoksyczne, związane z przejściem cząsteczki porfiry w metastabilny stan wzbudzenia. Powoduje to przemieszczenie energii do tlenu molekularnego i powstania tlenu singletowego, co prowadzi do generacji wolnych rodników tlenowych oraz fragmentacji DNA komórek nowotworowych. Drugi mechanizm, doprowadzający do martwicy nowotworu, jest związany z okluzją naczyń guza indukowaną terapią fotodynamiczną [4, 12]. Od kilku lat coraz większe znaczenie jest przypisywane wpływom terapii fotodynamicznej na układ immunologiczny, a zwłaszcza uwalnianie cytokin przez makrofagi. Coutier [12] wykazał, że terapia fotodynamiczna powoduje aktywację komórek immunokompetentnych: makrofagów, neutrofilów oraz limfocytów, objawiającą się zwiększonym wydzielaniem interleukiny 6, interleukiny 10 oraz czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) [13, 14].

Przewaga terapii fotodynamicznej nad konwencjonalnymi metodami chirurgicznymi i radio-terapeutycznymi polega na dwoistej selektywności. Po pierwsze, selektywność może być osiągnięta przez preferencyjne gromadzenie substancji uczulającej na światło w wybranej tkance i po drugie – aktywność fotodynamiczna jest ograniczona do miejsca naświetlania i nie oddziałuje na graniczące tkanki przy braku substancji uczulającej lub światła. Inną ważną cechą jest to, że tkanka goi się przez regenerację z nieznacznym powstawaniem blizny [1, 15]. Chociaż jama ustna jest łatwo dostępna systemami świetlnymi stosowanymi w terapii fotodynamicznej, nie istnieje wiele doniesień rozpatrujących PDT jako metodę leczenia raka lub zmian przednowotworowych błony śluzowej jamy ustnej [1, 2, 10, 13]. Przegląd literatury dotyczącej

wykorzystania PDT jako metody leczenia raka obszaru głowy i szyi wykazuje, że PDT była głównie wykorzystana do celów paliatywnych u pacjentów z zaawansowanym rakiem lub w takich zmianach, które wykazywały nawroty po terapii konwencjonalnej [16].

Ustalone standardy terapii fotodynamicznej nie istnieją w odniesieniu do dawki leków, odpowiedniego systemu naświetlania, przerw w terapii lub pomiarów rozmiarów, głębokości guza oraz dozymetrii optycznej, co utrudnia ocenę efektywności metody. Dlatego badania kliniczne są trudne do porównania z powodu braku jednolitego opisu materiału pacjentów, różnorodnych technik używanych w PDT. Brak jest randomizowanych badań klinicznych, w których PDT jest porównywana do konwencjonalnej terapii chirurgicznej lub radioterapii.

Piśmiennictwo

- [1] NAUTA J. M., LEENGOED H. L. L. M VAN, STAR W. M.: Photodynamic therapy of oral cancer. *Eur. J. Oral Sci.* 1996, 69–81.
- [2] A. KUBLER, T. HAASE, RHEINWALD M.: Treatment of oral leukoplakia by topical application of 5-aminolevulinic acid. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1998, 27, 466–469.
- [3] ZIÓŁKOWSKI P.: Badania nad zastosowaniem nowych fotouczulaczy w terapii fotodynamicznej nowotworów oraz próba wyjaśnienia mechanizmów jej działania. Praca habilitacyjna, Wrocław 1999.
- [4] KRAWCZYK-KRUPKA A., WICZKOWSKI A., ADAMEK M.: Terapia fotodynamiczna i jej znaczenie immunomodelujące w leczeniu chorób skóry i leukoplakii jamy ustnej. *Acta Bio-Optica et Informatica* 2001, 7.
- [5] KICK G., MESSER G., PLEWIG G.: Historische Entwicklung der photodynamischen Therapie. *Hautarzt* 1996, 47, 644–649.
- [6] DOUGHERTY T. J.: Photodynamic Therapy. *Clin. Chest Med.* 1985, 6, 219–236.
- [7] KENNEDY J. C., POTTIER R. H., PROSS D. C.: Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX. *Photobiol. B. Biol.* 1990, 6, 143–148.
- [8] JORI G.: Far-red absorbing photosensitizers: their use in the photodynamic therapy of tumors. *J. Photochem. Photobiol. A. Chem.* 1992, 62, 371–378.
- [9] PENG O., WARLOE T., BERG K., MOAN J., KONGSHAUG M., GIERCKSKY K.: 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. *Cancer* 1997, 79, 2282–2308.
- [10] GRANT W. E., HOPPER C., MACROBERT A. J., MOWN S. G.: Photodynamic therapy of oral cancer, photosensitization with systematic aminolevulinic acid. *Lancet* 1993, 342, 147–148.
- [11] GOMER C. J.: Photodynamic therapy in the treatment of malignancies. *Sem. Hematol.* 1989, 26, 27–34.
- [12] COUTIER S., BEZDETNYA L., MARCHAL S., MELNIKOVA V., MERLIN-FOSCAN J. L.: (mTHPC) photosensitized macrophage activation: enhancement of phagocytosis, nitric oxide release and tumor necrosis factor- α -mediated cytotoxic activity. *Br. J. Cancer* 1999, 81, 37–42.
- [13] WAAL VAN DE I., SCHEPMAN K. P., MEU E. H.: Oral leukoplakia: a clinico-pathological review. *Oral Oncol.* 1997, 33, 291–301.
- [14] RICCHELI F.: Photophysical properties of porphyrins in biological membranes. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 1995, 29, 109–118.
- [15] RICCHELI F., JORI G., VINZENS F. C.: Factors influencing the distribution pattern of porphyrins in cell membranes. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 1990, 6, 69–77.
- [16] GLUCKMAN J. L., PORTUGAL L. G.: Photodynamic therapy for cutaneous malignancies of the head and neck. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1993, 26, 311–318.

Adres do korespondencji:

Hanna Gerber-Leszczyszyn
Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej
ul T. Chałubińskiego 5
50-368 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.06.2003 r.
Po recenzji: 15.07.2003 r.
Zaakceptowano do druku: 15.07.2003 r.

Received: 18.06.2003
Revised: 15.07.2003
Accepted: 15.07.2003