

Terapia fotodynamiczna w dermatologii

Photodynamic therapy in dermatology

Katarzyna Czajkowska¹, Mateusz Czajkowski², Marcin Matuszewski²,
Roman J. Nowicki¹, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło¹

¹ Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Klinika Urologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Metoda fotodynamiczna może być wykorzystywana zarówno w procesach diagnostycznych (ang. *Photodynamic Diagnosis*; PDD) jak i leczniczych (ang. *Photodynamic Therapy*; PDT). Działanie metody opiera się na wykorzystaniu trzech składowych: fotouczulacza, źródła światła oraz tlenu rozpuszczonego w tkankach. Obecnie stosuje się ją najczęściej w diagnostyce i terapii zmian przednowotworowych i nowotworów przewodu pokarmowego, górnych dróg oddechowych, płuca, pęcherza moczowego czy też narządu rodnego. Terapia fotodynamiczna znajduje również szerokie zastosowanie w dermatoonkologii, w leczeniu rogowacenia słonecznego, raka kolczystokomórkowego *in situ* oraz raka podstawnokomórkowego. Stosunkowo nieliczne przeciwwskazania oraz działania niepożądane sprawiają, że terapia fotodynamiczna wydaje się być obiecującą metodą leczenia również w innych wskazaniach. Coraz liczniejsze doniesienia wskazują na jej przydatność w schorzeniach nieonkologicznych, takich jak trądzik pospolity, brodawki wirusowe, grzybica paznokci czy dermatozy narządów płciowych. W niniejszym artykule autorzy pragną skupić się na zastosowaniu terapii fotodynamicznej w dermatologii. (*Farm Współ* 2019; 12: 15-22)

Słowa kluczowe: terapia fotodynamiczna, kwas 5-aminolewulinowy, dermatologia

Summary

The photodynamic method can be used in both diagnostic (Photodynamic Diagnosis; PDD) and therapeutic (Photodynamic Therapy; PDT) process. It is based on the use of three components: a photosensitizer, a light source and oxygen dissolved in tissues. Currently, it is most often used in the diagnosis and therapy of pre-cancerous and cancerous lesions of the gastrointestinal tract, upper respiratory tract, lung, bladder or reproductive organs. Photodynamic therapy is also widely used in dermatooncology, in the treatment of actinic keratosis, squamous cell carcinoma *in situ* and basal cell carcinoma. Relatively few contraindications and side effects make photodynamic therapy appear to be a promising treatment method in other indications as well. Numerous reports indicate the usefulness of photodynamic therapy in non-oncological diseases, such as acne vulgaris, viral warts, onychomycosis and genital dermatoses. In this article, the authors would like to focus on the use of photodynamic therapy in dermatology. (*Farm Współ* 2019; 12: 15-22)

Keywords: photodynamic therapy, 5-aminolevulinic acid, dermatology

Wstęp

Fototerapia opiera się na absorpcji światła przez elementy komórkowe. Fotochemioterapia jest natomiast metodą wykorzystującą promieniowanie w celu wzbudzenia związku chemicznego wprowadzonego do ustroju lub konkretnej tkanki. Odmianą fotochemioterapii jest metoda fotodynamiczna, która może być wykorzystywana zarówno w procesach diagno-

stycznych (ang. *Photodynamic Diagnosis*; PDD) jak i leczniczych (ang. *Photodynamic Therapy*; PDT) [1]. Obecnie stosuje się ją najczęściej w diagnostyce i terapii zmian przednowotworowych i nowotworów. Coraz więcej doniesień opisuje również skuteczność PDT także w przypadkach schorzeń nienowotworowych. Wykorzystywana jest szeroko w dermatologii m.in. w leczeniu trądziku pospolitego, brodawek

wirusowych, grzybicy paznokci, dermatoz narządów płciowych i w medycynie estetycznej, np. w zabiegach odmładzania skóry [2].

Rys historyczny

Historia fototerapii sięga czasów antycznych. Leczenie światłem słonecznym, czyli helioterapia zalecana była przez greckiego medyka Herodotusa, nazywanego ojcem tej metody. Egipcjanie, mieszkańcy Chin, Indii wierzyli we wpływ światła słonecznego na ogólny stan zdrowia, podejmowali próby leczenia światłem m.in. takich chorób jak krzywica, bielactwo czy łuszczyca [3]. W Europie metoda fototerapii zyskała popularność w XVIII i XIX wieku, stosowano ją wówczas w terapii szkorbutu, ospy, gruźlicy, reumatyzmu i osłabienia mięśni. Historia fotochemioterapii jest równie długa, już ponad 3000 lat temu Indianie wykorzystywali psoraleny zawarte w roślinach w leczeniu bielactwa [3,4].

Pierwsze doniesienie dotyczące metody fotodynamicznej sporządził w 1900 r. student medycyny Oscar Raab, który pracował w laboratorium profesora Hermana von Tappeinera w Monachium. W trakcie badań nad zastosowaniem barwników akrydynowych zauważył, iż wyniki przeprowadzanego na koloniach pantofelków eksperymentu różnią się w zależności od warunków – pory dnia, a zatem i ilości światła. Po przeprowadzeniu wielokrotnych prób opisał podstawy teorii reakcji fotodynamicznych, zależnych od światła i stężenia tlenu [5]. W kolejnych latach, wraz ze swoim nauczycielem Hermanem von Tappeinerem, prowadził badania nad zastosowaniem reakcji fotodynamicznych m.in. w terapii zmian skórnych gruźliczych i kiłowych. W 1903 r. von Tappeiner wraz z dermatologiem o nazwisku Jesionek opisali wykorzystanie metody w leczeniu raków skóry [3]. Z czasem pojawiało się coraz więcej doniesień dotyczących substancji fotouczulających. W 1911 r. Hausmann, po przeprowadzeniu eksperymentu na myszach, opisał aktywność fotouczulającą hematoporfiryny. Zwierzętom wstrzykiwał substancję, a następnie poddawał ekspozycji na światło słoneczne. Efektem były reakcje fotouczulające o różnym nasileniu. W 1913 r. Niemiec Friedrich Meyer-Betz postanowił dowieść, że podobne zjawisko zajdzie w przypadku organizmu człowieka, dlatego podał sobie dożylnie 200 mg hematoporfiryny, a następnie eksponował skórę na światło słoneczne. Efektem eksperymentu był nasilony obrzęk, ból i swędzenie obszarów poddanych naświetlaniu [3,4]. W 1942 r.

Auler i Banzer prowadzili badania nad porfirynami podawanymi do organizmu, natomiast w 1948 r. Figge i Weiland poszukiwali możliwości wykorzystywania różnych pochodnych porfiryn w diagnostyce i leczeniu metodą fotodynamiczną. Rasmussen-Taxdal i wsp. opisali w 1955 r. przydatność metody diagnostycznej – dożylnego podania fotouczulacza, który ułatwia lokalizację nowotworu w trakcie zabiegu operacyjnego [6]. W 1975 r. Thomas Dougherty opublikował doniesienie o całkowitym wyleczeniu guza nowotworowego u myszy po zastosowaniu terapii fotodynamicznej z użyciem pochodnej porfiryny. Kolejne badania przeprowadzane u ludzi przynosiły coraz bardziej obiecujące wyniki, już w 1978 r. Dougherty donosił o skutecznym zastosowaniu terapii fotodynamicznej w leczeniu 113 guzów skóry (pierwotnych i przerzutowych) u 25 pacjentów. W 98 przypadkach doszło do całkowitego wyleczenia zmian, częściowa odpowiedź miała miejsce w 13 przypadkach, tylko 2 guzy wykazały całkowitą oporność [3,7].

Mechanizm działania PDT

Terapia fotodynamiczna wykorzystuje trzy składowe: fotouczulacz (fotosensybilizator), czyli substancję uczulającą tkanki na promieniowanie, źródło światła – dobrane tak, by wzbudzało stosowany fotouczulacz (długość fali dostosowana do widma absorpcyjnego fotouczulacza) oraz tlen rozpuszczony w tkankach. Naświetlanie światłem widzialnym z odpowiedniego zakresu powoduje zainicjowanie reakcji chemicznych. W zależności od stężenia tlenu w miejscu zachodzenia reakcji możliwe są dwa mechanizmy prowadzące do powstania czynników toksycznych – wolnych rodników tlenowych (ang. *reactive oxygen species*; ROS) oraz tlenu singletowego [1]. ROS powstają w wyniku bezpośredniej reakcji wzbudzonego fotouczulacza z substratem, w warunkach niskiego stężenia tlenu w środowisku reakcji. W przypadku wysokiego stężenia tlenu w miejscu reakcji, dochodzi po przeniesieniu energii od wzbudzonego stanu trypletowego fotouczulacza do molekuł tlenu, z wytworzeniem tlenu singletowego [1,8]. Oba, powstające w tych reakcjach, produkty są utleniaczami powodującymi niszczenie komórek, jednak ROS, z uwagi na krótki okres półtrwania działają jedynie w bezpośrednim sąsiedztwie powstania, natomiast tlen singletowy, mający dłuższy okres półtrwania, może działać na większym obszarze. Przez wiele lat uważano, że działanie terapii fotodynamicznej ogranicza się do miejsca, w którym

skumulowany został fotouczulacz (tkanka docelowa). Jednak Coutier w swojej pracy z 1999 r. dowiódł, iż w wyniku zastosowania tej metody dochodzi do ogólnoustrojowej reakcji immunologicznej z aktywacją makrofagów i zwiększonym wydzielaniem cytokin, m.in. czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor* α ; TNF α) [9].

Fotouczulacze

Idealny fotouczulacz powinien wykazywać się selektywnością w stosunku do tkanek nowotworowych, cechować się wysoką reaktywnością umożliwiającą właściwie działanie, łatwą kumulacją w miejscu docelowym, ale też łatwą eliminacją z organizmu. Powinien wykazywać jak najmniejsze skutki uboczne, nie powodować efektów fototoksycznych w zdrowych tkankach, jak również być substancją o znanym, trwałym składzie, przewidywalnym działaniu, łatwą w syntezie, tanią i szeroko dostępną. Dotychczas nie udało się stworzyć fotosensybilizatora łączącego wszystkie pożądane cechy [1,5]. Fotouczulacze stosowane w terapii można podzielić ze względu na rozpuszczalność (hydrofobowe, hydrofilowe, amfifilowe), generacje (pierwsza, druga, trzecia) oraz budowę chemiczną (pochodne porfiryn, pochodne chlorofilu, barwniki). Mechanizm gromadzenia fotosensybilizatora w większym stężeniu w komórkach nowotworowych i komórkach zmienionych zapalnie w porównaniu do komórek zdrowych nie został do końca wyjaśniony. Zjawisko to wynika najprawdopodobniej z różnic w metabolizmie tych komórek, lepszego ukrwienia i upośledzonego wydalania z tkanek zmienionych nowotworowo (słabiej wykształcony system naczyń limfatycznych) [8].

Możliwe jest zastosowanie ogólne (podanie parenteralne) lub miejscowe (bezpośrednio do guza nowotworowego lub w postaci maści) fotouczulacza. W przypadku schorzeń dermatologicznych wykorzystuje się miejscowe podanie fotosensybilizatora (głównie pochodnych porfiryn), co nie powoduje uogólnionego uwrażliwienia skóry jak w przypadku substancji podawanych ogólnie, a zatem pozwala zmniejszyć działania niepożądane. W praktyce klinicznej, w dermatologii najczęściej stosowane są: 20% roztwór kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA) oraz ester metylowy kwasu 5-aminolewulinowego (MAL) [10]. Miejscowy fotouczulacz nakłada się cienką warstwą na obszar poddawany leczeniu, następnie preparat pod okluzją pozostaje na skórze przez określony czas. Czas inkubacji zależy od rodzaju preparatu, wskazań,

z powodu których zabieg jest przeprowadzany, lokalizacji zmian. W przypadku 5-ALA wynosi 4 godziny. Przed naświetleniem należy usunąć nadmiar preparatu suchym gazikiem.

Do nowszych fotouczulaczy, które są podawane dożylnie należy m.in. eter metylowy hematoporfiryny (ang. *hematoporphyrin monomethyl ether*; HMME).

Kwas 5-aminolewulinowy i ester metylowy kwasu 5-aminolewulinowego

Kwas 5-aminolewulinowy jest aminokwasem endogennym, pierwszym związkem syntetyzowanym w szlaku biosyntezy porfiryn prowadzącym do powstania hemu. Endogennie przekształca się w protoporfirynę IX (PpIX), jest więc naturalnym prekursorem substancji fotouczulającej. Szlak syntezy hemu może być regulowany na dwa sposoby. Pierwszy to synteza 5-ALA z glicyny i bursztynylo-koenzymu A, proces ten katalizowany jest przez enzym syntazę, regulowany przez ujemne sprzężenie zwrotne. Drugi to reakcja włączenia jonu żelaza do PpIX katalizowana przez enzym ferrocchelatazę, prowadząca do powstania hemu. Podanie egzogenego 5-ALA powoduje omińnięcie etapu kontrolowanego przez syntazę, a tym samym wpływa na zwiększenie możliwości gromadzenia PpIX w komórce. Wykazano, że większe powinowactwo 5-ALA do komórek guzów pochodzenia nabłonkowego wynika z ich uszkodzonej bariery komórkowej i wolniejszego przekształcania PpIX do hemu [2,11].

Ester metylowy kwasu 5-aminolewulinowego jest cząsteczką bardziej lipofilną niż 5-ALA, co zwiększa możliwość jej penetracji do komórek. Wewnątrz komórki zostaje przekształcony przez enzymy do 5-ALA. Analizy potwierdzają, że MAL wykazuje większą selektywność w stosunku do komórek nowotworowych, a także szybciej osiąga maksymalne stężenia, co pozwala skracać wymagany czas inkubacji [2].

Eter monometylowy hematoporfiryny (HMME)

HMME należy do fotouczulaczy trzeciej generacji. Badania nad jego zastosowaniem trwają od wczesnych lat 90' XX wieku. Charakteryzuje się powinowactwem do lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*; LDL), może łączyć się z receptorami dla LDL, które wykazują silną ekspresję na komórkach śródbłonna naczyniowego. Po podaniu dożylnym szybko osiąga stężenie maksymalne we krwi, a następnie jest absorbowany przez komórki śródbłonna (w znacznie

większym stopniu niż przez komórki naskórka). Ze względu na opisywane właściwości trwają badania nad jego zastosowaniem w leczeniu malformacji naczyniowych o typie plamy czerwonego wina (ang. *port-wine stain*; PWS) [12,13].

Wzbudzenie fotosensybilizatora oraz źródła światła

Protoporfiryna IX jest wzbudzana skutecznie przez światło niebieskie o długości fali 405 nm. Zgodnie z zasadą fotobiologii, im mniejsza długość fali światła, tym mniejsza głębokość penetracji, dlatego światło niebieskie może być stosowane tylko w przypadku zmian powierzchniowych (do 2 mm grubości). W przypadku zmian o większej grubości wykorzystywane jest światło czerwone o długości fali 635 nm. Światło czerwone wzbudza PpIX mniej skutecznie niż światło niebieskie, dlatego w tym przypadku konieczne jest zastosowanie większej dawki, a zatem dłuższy czas naświetlania [14]. W Stanach Zjednoczonych w terapii fotodynamicznej wykorzystuje się głównie światło niebieskie, natomiast w krajach europejskich częściej światło czerwone. Jako źródło światła mogą być stosowane lasery barwnikowe argonowe, neodymowo-yagowe, lasery na parach złota i miedzi, jednak obecnie wykorzystywane są głównie lasery diodowe i systemy diodowe (ang. *lighting emitting diode*; LED). Ich przewagą jest niższy koszt, łatwiejsza obsługa oraz mniejsze rozmiary. Wykazano, że zastosowanie różnych źródeł nie wpływa na końcowy efekt leczenia [15,16].

Terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem światła słonecznego (ang. *daylight*; PDT) została opisana po raz pierwszy przez Duńczyków [17]. Idea wzbudziła zainteresowanie oraz pytania co do skuteczności tej metody PDT w stosunku do metody konwencjonalnej (z użyciem jednego z ww. źródeł światła). W 2014 r. w swojej pracy Rubel i wsp. opisali badanie przeprowadzone u 100 pacjentów z rogowaceniem słonecznym na skórze twarzy i skórze owłosionej głowy, u których przez 12 tygodni na połowę zmian stosowano PDT z wykorzystaniem światła słonecznego, na drugą połowę konwencjonalne PDT. Dowiedli, że efekty leczenia w przypadku obu metod nie różniły się znacząco, natomiast tolerancja leczenia była lepsza w przypadku PDT z wykorzystaniem światła słonecznego (związana m.in. z mniejszymi dolegliwościami bólowymi w trakcie terapii) [18].

Zastosowanie w dermatologii

Rogowacenie słoneczne

Rogowacenie słoneczne (ang. *actinic keratosis*; AK) jest chorobą skóry, która powstaje na podłożu skóry starczej lub uszkodzonej przez promieniowanie ultrafioletowe. W literaturze określana jest jako stan przednowotworowy lub rak kolczystokomórkowy *in situ* (ang. *squamous cell carcinoma in situ*; SCC *in situ*) [19]. Jest schorzeniem częstym, szacuje się, że dotyka nawet 50% populacji światowej, ze statystycznie częstszym występowaniem u mieszkańców regionów okołorównikowych [20]. Metody leczenia AK można podzielić na zabiegowe oraz zachowawcze. Do metod zabiegowych należą kriodestrukcja, laseroterapia, łyżczkowanie, elektrokoagulacja, chirurgiczne usunięcie. W leczeniu zachowawczym stosowane są 5-fluorouracyl, imikwimod, mebutynian ingenolu, pilingi chemiczne, diklofenak, tretynoina [19,20]. Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem 5-ALA jest możliwa w przypadku ognisk powierzchniowych, głębszą penetrację zapewniają preparaty MAL, jednak Polsce nie są one obecnie dostępne. Skuteczność PDT w leczeniu AK jest duża, szacowana na 75-92% (przy 1 - 2 zabiegach) [12,19]. Zaletą jest bardzo dobry efekt kosmetyczny. Ograniczenia wynikają głównie z wysokich kosztów terapii, słabszej dostępności niż w przypadku innych metod leczenia AK oraz nierzadko dużych dolegliwości bólowych w trakcie naświetlań.

Choroba Bowena i erytroplazja Queyrata

Choroba Bowena to postać raka kolczystokomórkowego *in situ* zlokalizowana na skórze. Ryzyko progresji w inwazyjną postać raka kolczystokomórkowego wynosi 3-5%. Do metod leczenia zalicza się m.in. miejscowe stosowanie 5-fluorouracylu lub imikwimodu, kriodestrukcję oraz chirurgiczne wycięcie. W terapii fotodynamicznej stosuje się 5-ALA lub MAL oraz światło czerwone (635 nm), zalecane są dwa zabiegi w odstępie 1-3 tygodni. W badaniu Zaar i wsp. przeprowadzonym na dużej grupie pacjentów z chorobą Bowena (łącznie leczono 423 zmiany), całkowitą remisję osiągnięto w ponad 60% przypadków. Nieskuteczność leczenia dotyczyła głównie zmian dużych (>2 cm) oraz pojedynczej sesji PDT [21]. Pacjenci poddawani tej metodzie terapii wymagają wzmożonej obserwacji pod kątem nawrotu, jednak dotychczasowe badania wskazują na jej dużą przydatność, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe, którzy nie

tolerowali terapii z użyciem preparatów miejscowych oraz gdy zmiany są liczne lub zajmują rozległy obszar skóry [22].

Erytroplazja Queyrata jest postacią raka kolczystokomórkowego *in situ* zlokalizowaną na słuzówkach. W leczeniu zwykle stosuje się wycięcie chirurgiczne zmiany. W pracy Fai i wsp. opisano zastosowanie MAL-PDT jako metody leczenia erytroplazji Queyrata żołądki oraz wewnętrznej blaszki napletka w grupie 23 pacjentów. U 19 chorych stwierdzono całkowitą remisję, która utrzymywała się w ciągu 18 miesięcy obserwacji po leczeniu. Autorzy zaznaczają jednak, że u wszystkich pacjentów wystąpiły miejscowe działania niepożądane, u 22 silne lub bardzo silne dolegliwości w trakcie naświetlania [23]. Z uwagi na to, że dostępne dane opierają się na opisach przypadków, zastosowanie PDT w tym wskazaniu wymaga dalszych badań.

Rak podstawnokomórkowy

Rak podstawnokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma*; BCC) jest najczęstszym nowotworem skóry. Zachorowalność wzrasta z wiekiem, jej szczyt przypada na 6.-8. dekadę życia. Najczęstszą postacią jest typ guzkowy oraz powierzchniowy, rzadziej spotykane są typ wrzodziejący, barwnikowy, twardzinopodobny, torbielowaty czy też bliznowaciejący. Doniesienia literaturowe wskazują, że PDT jest skuteczniejsza w przypadku postaci powierzchniowej oraz w przypadku zmian małych (do 2 cm). Zwykle wskazane są dwie sesje PDT w odstępie tygodnia. Christiansen i wsp. w pracy z 2012 r. opisali badanie podsumowujące leczenie 60 BCC w grupie 44 pacjentów, w którym *follow-up* wyniósł 10 lat. Całkowita remisja zmian wyniosła 75% (60% po jednej sesji PDT, 87% po dwóch sesjach). Efekt kosmetyczny opisano jako dobry lub bardzo dobry w ponad 90% przypadków. Niepowodzenie leczenia odnotowano w przypadku 25% zmian [24]. W porównaniu do chirurgicznego wycięcia PDT wykazuje wyższy odsetek wznów BCC. PDT jest opcją terapeutyczną, którą można rozważyć zwłaszcza w przypadku postaci powierzchniowej i ognisk o wielkości do 2 cm, jednak zawsze należy wziąć pod uwagę, czy chirurgiczne wycięcie nie przyniesie pacjentowi większych korzyści [25].

Trądzik pospolity

Trądzik pospolity jest przewlekłą zapalną chorobą skóry, która dotyka dużej grupy pacjentów, zwłaszcza w wieku nastoletnim. W obrębie gruczołów łojowych

stwierdza się obecność bakterii *Propionibacterium acnes*, która wytwarza naturalną porfirynę – kopro-porfiryne III. Możliwe jest zatem stosowanie PDT bez dodatkowego fotouczulacza. Okazuje się również, że jednostki włosowo-łojowe łatwo absorbują 5-ALA oraz MAL, terapia z ich zastosowaniem zwiększa skuteczność leczenia.

PDT z użyciem światła niebieskiego jest dobrą opcją terapeutyczną w przypadku pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim trądzikiem z obecnością aktywnych zmian zapalnych. Wykazano, że skuteczność przewyższa miejscowo stosowane antybiotyki, jednak daje słabsze efekty niż izotretynoina. Zaletą tej metody leczenia jest m.in. zmniejszenie nadprodukcji łożu, ograniczenie ilości *Propionibacterium acnes*, możliwość uzyskania długiego okresu remisji, brak tendencji do tworzenia oporności bakterii na antybiotyki. Możliwe działania niepożądane obejmują ból, pieczenie, swędzenie skóry, obrzęk, rumień - objawy te zwykle ustępują w ciągu kilku godzin. Mogą wystąpić również przebarwienia pozapalne, które ustępują w ciągu kilku miesięcy. Ograniczeniem jest koszt terapii oraz brak ustalonych wytycznych co do prowadzenia leczenia [12,26].

Brodawki wirusowe

Liczne doniesienia wskazują na dużą skuteczność PDT w leczeniu brodawek wirusowych, odsetek wyleczeń waha się w granicach 56-100% [12]. Stender i wsp. przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaslepienie badanie ALA-PDT *vs. placebo* – PDT w leczeniu opornych brodawek dłoni i stóp. Badanie dotyczyło 232 zmian w grupie 45 chorych. Po 18 tygodniach zmniejszenie obszaru zajmowanego przez zmiany skórne osiągnięto u 100% pacjentów z grupy ALA-PDT (*vs.* 71% w grupie *placebo*-PDT) [27]. Zaletą terapii jest możliwość leczenia dużych powierzchni, stosunkowo niewielkie działania niepożądane oraz dobry efekt kosmetyczny. Metoda jest bolesna, co może ograniczać jej zastosowanie w niektórych grupach pacjentów.

Kłykciny kończyste

Kłykciny kończyste to zmiany o etiologii wirusowej wywoływane przez wirusa brodawczka ludzkiego (ang. *human papilloma virus*; HPV), najczęściej typ 6 i 11. Szacuje się, że schorzenie dotyczy 1% populacji. W leczeniu stosuje się metody nieinwazyjne (preparaty miejscowe z imikwimodem, sinekatechiną) lub zabiegowe (krioterapia, elektrokoagulacja, laseroterapia,

wycięcie chirurgiczne). Dane literaturowe wskazują na skuteczność PDT w tym wskazaniu, remisję osiąga nawet 95% pacjentów [26], jednak ze względu na brak usystematyzowanych wytycznych co do sposobu prowadzenia leczenia, nie jest to metoda pierwszego rzutu.

Grzybica paznokci

Onychomykoza może być wywołana przez dermatofity, grzyby drożdżopodobne oraz grzyby pleśniowe. Szacuje się, że schorzenie dotyka około 14% populacji. W terapii stosuje się preparaty miejscowe oraz leki doustne. Wybór metody leczenia zależy od stopnia nasilenia zmian oraz chorób towarzyszących, ponieważ niektórzy chorzy, z uwagi na obciążenia internistyczne, nie mogą stosować doustnych leków przeciwgrzybiczych (liczne interakcje z innymi lekami). Terapia fotodynamiczna może być alternatywą w przypadku nieskuteczności leczenia miejscowego i braku możliwości leczenia ogólnego. Zaletą są minimalne ogólnoustrojowe działania niepożądane, brak oporności grzybów na lek oraz krótki czas terapii. Ograniczenia wynikają z utrudnionej penetracji fotouczulacza przez płytkę paznokciową (aby ułatwić proces można zastosować preparaty z mocznikiem o stężeniu 20-40% lub usunąć płytkę przed leczeniem), kosztów terapii, brak wytycznych leczenia [11].

Liszaj twardzinowy narządów płciowych

Liszaj twardzinowy narządów płciowych występuje u obu płci, jest przewlekłym, włókniejąco-zanikowym stanem zapalnym uznawanym za stan przednowotworowy predysponujący do rozwoju raka kolczystokomórkowego. Dolegliwości subiektywne zgłaszane przez pacjentów z tym schorzeniem to głównie nasilony świąd w okolicy zmian. W leczeniu stosuje się miejscowe glikokortykosteroidy o dużej mocy (klobetazol), jednak wyniki terapii nie zawsze są satysfakcjonujące, a objawy nawracają po odstawieniu leczenia. Doniesienia na temat zastosowania PDT dotyczą głównie liszaja twardzinowego sromu. Okazuje się, że terapia ta ma korzystny wpływ na zmniejszenie dolegliwości (świądu), w mniejszym stopniu lub w ogóle wpływa na poprawę kliniczną zmian [28]. Dotychczasowe dane nie pozwalają na jednoznaczne określenie skuteczności i ustalenie wytycznych, jednak jest to opcja terapeutyczna, którą należy rozważyć u pacjentek z nieskutecznością dotychczasowego leczenia.

Zapalenie plazmatycznokomórkowe żołądki Zoon'a

Zapalenie żołądki Zoon'a jest przewlekłą dermatozą o nieznanym etiologii, która dotyka mężczyzn w średnim i starszym wieku. Metodą leczenia pierwszego rzutu, o największej skuteczności jest obrzezanie, zabieg powoduje zwykle całkowitą remisję, bez nawrotów [29]. Możliwe jest również zastosowanie leczenia miejscowego (glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, kwas fusydowy, mupirocyna), jednak wówczas częste są nawroty zmian. Doniesienia na temat zastosowania PDT w zapaleniu Zoon'a opierają się na opisach przypadków, jednak wskazują na jej zadowalającą skuteczność, co stwarza nowe możliwości leczenia, zwłaszcza w przypadku pacjentów, którzy nie chcą poddać się zabiegowi obrzezania, a same preparaty miejscowe okazują się u nich niewystarczające [30].

Przeciwwskazania i działania niepożądane

Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem miejscowych preparatów z 5-ALA lub MAL ma stosunkowo niewiele przeciwwskazań. Należą do nich nadwrażliwość na składniki stosowanych preparatów miejscowych oraz choroby przebiegające z nadwrażliwością na światło (np. porfirie, toczeń). Działania niepożądane to ból, pieczenie, obrzęk i zaczerwienienie w miejscu naświetlania, objawy te zwykle ustępują w ciągu kilku godzin po zabiegu, choć obrzęk i rumień mogą utrzymywać się kilka dni. Dolegliwości bólowe mogą być zredukowane poprzez stosowanie chłodnego nawiewu w trakcie zabiegu lub krótkie przerwy w trakcie naświetlania. Badania nie wykazały skuteczności miejscowych anestetyków, znieczulenie nasiękowe lub blokady poszczególnych nerwów zmniejszają odczuwane dolegliwości, jednak wydłużają czas zabiegów i podnoszą ich koszty [14]. W przypadku rogowacenia słonecznego zastosowanie PDT z użyciem światła słonecznego daje znacznie mniejsze dolegliwości bólowe w porównaniu do konwencjonalnego PDT [18].

Późnym objawem ubocznym jest hiper- lub hipopigmentacja w miejscu leczenia, występuje zwłaszcza u chorych z ciemnym fototypem, ustępuje zwykle w ciągu kilku tygodni.

Podsumowanie

Terapia fotodynamiczna z użyciem miejscowego fotouczulacza jest metodą leczenia, która posiada relatywnie niewiele przeciwwskazań oraz wydaje się być metodą bezpieczną, ponieważ daje niewiele

ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Aktualne ograniczenia stosowania wynikają głównie z niewystarczającej ilości badań i wytycznych leczenia w poszczególnych wskazaniach (zwłaszcza w schorzeniach nieonkologicznych) oraz dość wysokich kosztów. W Polsce ograniczenia wynikają również z niewielkiej dostępności fotouczulaczy, jedynym zarejestrowanym fotosensybilizatorem jest kwas 5-aminolewulinowy. Z pewnością jednak PDT stwarza nowe możliwości terapii wielu schorzeń dermatologicznych. Liczne doniesienia wskazują na szerokie możliwości wykorzystania i skuteczność terapii fotodynamicznej w leczeniu stanów przednowotworowych oraz raków skóry. Opisywana metoda leczenia coraz częściej staje się też alternatywą w przypadku leczenia chorób nieonkologicznych, takich jak trądzik pospolity, brodawki wirusowe czy dermatozy narządów płciowych. Terapia

fotodynamiczna może być również wykorzystywana w medycynie estetycznej, w fotoodmładzaniu skóry.

Randomizowane badania kliniczne, stworzenie szczegółowych wytycznych leczenia poszczególnych schorzeń oraz synteza nowych fotouczulaczy, o korzystniejszych parametrach oraz niższej cenie, mogłyby przyczynić się do bardziej powszechnego wykorzystania tej metody terapii w przyszłości.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Katarzyna Czajkowska
Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
ul. M. Smoluchowskiego 17; 80-214 Gdańsk
☎ (+48 58) 584 40 15
✉ k.zalewska@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Nowak-Stępniewska A, Pergo P, Padzik-Graczyk A. Photodynamic method of cancer diagnosis and therapy- mechanisms and applications. *Postepy Biochem.* 2013;59(1):53-63.
2. Rkein AM, Ozog DM. Photodynamic therapy. *Dermatol Clin.* 2014;32(3):415-25.
3. Acroyd R, Kelty C, Brown N, et al. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* 2001;74(5):656-69.
4. Allison RR, Mota HC, Sibata CH. Clinical PD/PDT in North America: an historical review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2004;1(4):263-77.
5. Allison RR, Downie GH, Cuenca R, et al. Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2004;1(1):27-42.
6. Rasmussen-Taxdal DS, Ward GE, Figge FH. Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin. *Surg Forum.* 1955;5:619-24.
7. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res.* 1978;38(8):2628-35.
8. Osmałek T. Modyfikowane ftalocyjaniny, porfirazyny i subftalocyjaniny jako potencjalne fotosensybilizatory w terapii fotodynamicznej. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 2010.
9. Coutier S, Bezdetnaya L, Marchal S, et al. Foscan® (mTHPC) photosensitized macrophage activation: enhancement of phagocytosis, nitric oxide release and tumour necrosis factor- α -mediated cytolytic activity. *Br J Cancer.* 1999;81(1):37-42.
10. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2006;16(4):340-8.
11. Kalinowska K, Hrynciewicz-Gwóźdź A. Photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis - a review. *Dermatol Rev.* 2017;104(3):290-9.
12. Tang Y, Xie H, Li J, et al. The association between treatment reactions and treatment efficiency of Hemoporfin-photodynamic therapy on port wine stains: A prospective double blind randomized controlled trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;18:171-8.
13. Li-Qiang G, Hua W, Si-Li N, et al. A clinical study of HMME-PDT therapy in Chinese pediatric patients with port-wine stain. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;23:102-5.
14. Ozog M, Rkein AM, Fabi SG, et al. Photodynamic therapy: a clinical consensus guide. *Dermatol Surg.* 2016;42(7):804-27.
15. Kübler AC. Photodynamic therapy. *Med Laser Appl.* 2005;20:37-45.
16. Kostovic K, Pastar Z, Ceovic R, et al. Photodynamic therapy in dermatology: current treatments and implications. *Coll Antropol.* 2012;36(4):1477-81.
17. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, et al. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1327-32.
18. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1164-71.
19. Włodarkiewicz A, Narbutt J, Adamski Z, et al. Actinic keratosis- state of art. Statement of experts of Polish Dermatological Society. *Przegl Dermatol.* 2014;101(2):156-67.

20. Placek W, Markiewicz A, Zając N, et al. Actinic keratosis- definition, aetiopathogenesis and therapeutical approach. *Przegl Dermatol.* 2013;100(3):171-7.
21. Zaar O, Foulgerberg J, Hermansson A, et al. Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: a retrospective observational study in 423 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(8):1289-94.
22. O'Connell KA, Okhovat JP, Zeitouni NC. Photodynamic therapy for Bowen's Disease (squamous cell carcinoma in situ) current review and update. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;24:109-14.
23. Fai D, Romano I, Cassano N, et al. Methyl-aminolevulinate photodynamic therapy for the treatment of erythroplasia of Queyrat in 23 patients. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(5):330-2.
24. Christensen E, Mørk C, Skogvoll E. High and sustained efficacy after two sessions of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for basal cell carcinoma: a prospective, clinical and histological 10-year follow-up study. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1342-8.
25. Fargnoli MC, Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2015;11(22):2991-6.
26. Kim M, Jung HY, Park HJ. Topical PDT in the treatment of benign skin diseases: principles and new applications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):23259-78.
27. Stender IM, Na R, Fogh H, et al. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet.* 2000;355(9208):963-6.
28. Prodromidou A, Chatziioannou E, Daskalakis G, et al. Photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus-a systematic review. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22(1):58-65.
29. Edwards SK, Bunker CB, Ziller F, et al. 2013 European guideline for the management of balanoposthitis. *INT J STD AIDS.* 2014;25(9):615-26.
30. Borgia F, Vaccaro M, Foti A, et al. Zoon's balanitis successfully treated with photodynamic therapy: Case report and literature review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016;13:347-9.