

# PDT a možnosti jejího využití v dermatologii

**MUDr. Petra Fialová, prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.**

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny a LF MU v Brně

Fotodynamická terapie (PDT) je moderní, neinvazivní léčebná a diagnostická metoda využívaná v dermatologii k terapii především nemelanomových kožních nádorů (NMSC). Princip PDT je založen na fotodynamické reakci. Fotosenzibilizátor po aktivaci červeným světlem za přítomnosti kyslíku přechází v cílových buňkách do excitovaného stavu za současného uvolňování kyslíkových radikálů, které působí cytotoxicky. Výsledky ošetření nemelanomových kožních nádorů (NMSC) pomocí PDT jsou srovnatelné s jinými neinvazivními (imiquimod, ingenol mebutát) i invazivními (kryolizace) metodami.

**Klíčová slova:** fotodynamická terapie, fotosenzibilizátor, červené světlo, nemelanomové kožní nádory.

## PDT and its possible use in dermatology

Photodynamic therapy is a modern, noninvasive treatment and diagnostic method used in dermatology for non-melanoma skin cancer care. PDT is based on photodynamic reaction. It involves the activation of a photosensitizing drug by red light to produce reactive oxygen species within target cells, resulting in their destruction. Recurrence rates are typically equivalent to other non-invasive (imiquimod, ingenol mebutate) and invasive (cryotherapy) therapies.

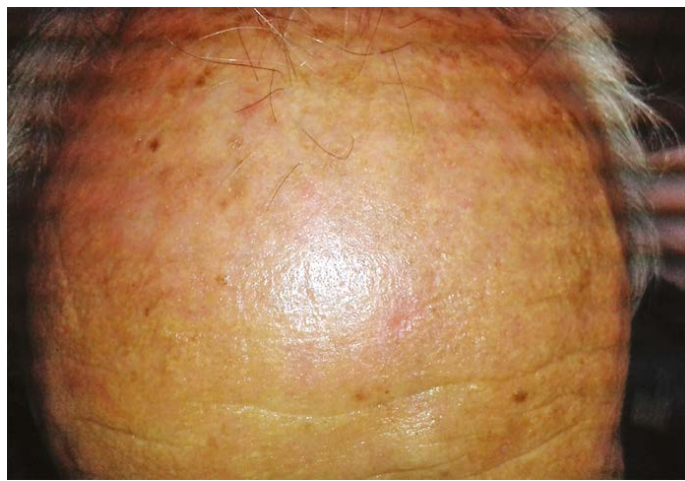
**Key words:** photodynamic therapy, photosensitizer, red light, non-melanoma skin cancer.

Fotodynamická terapie (PDT) je moderní, neinvazivní, léčebná a diagnostická metoda využívána v dermatologii k terapii především kožních nádorů. Princip PDT je založen na fotodynamické reakci. Fotodynamická reakce, resp. fotodynamický jev je známý již téměř sto padesát let. Znalosti o senzitivitě buněk, obsahujících chemikálie absorbující záření, pocházejí z druhé poloviny devatenáctého století. Na počátku 20. století publikoval Tappeiner spolu s Jesionkem zprávu o svých pokusech s léčbou spinaliomu, basaliomu a lupus vulgaris lokálně aplikovaným eozinem a následným ozářením. Tappeiner začal také jako první pro ošetření afekcí fotoaktivní látkou s následným ozářením za přítomnosti kyslíku užívat pojem „fotodynamický efekt“. Výsledky jeho práce byly zapomenuty (1). Od 80. let minulého století dochází k oživení zájmu o tuto léčebnou metodu. V roce 1978 byla PDT využita k léčbě neoplazií v Roswell Park Center Institute v USA. Jako fotosenzibilizátor byl tehdy využit

derivát hematoporphyrinu a později jeho čistá forma – Photofrin. Výsledky léčby byly velmi úspěšné a brzy byla tato léčba aplikována na řadu malignit. Využití v dermatologii však dlouhou dobu bránila absence vhodného fotosenzibilizátoru, který by bylo možné použít k lokální aplikaci. V roce 1990 byla poprvé popsána lokální PDT s použitím 5-aminolevulové kyseliny (5-ALA, Levulan), nicméně až v roce 1999 byla tato léčebná metoda schválena americkou FDA k léčbě aktinické keratózy. V roce 2001 byl ve Švédsku schválen k lokální PDT aktinické keratózy hlavy a obličeje a basocelulárního karcinomu methylesteru aminolevulové kyseliny (MAL, Metvix), jehož využití k PDT zejména v Evropě převládlo nad 5-ALA. Fotodynamická terapie se v posledních letech dostává do popředí zájmu lékařů mnoha oborů – nejen dermatologie, ale i ORL, gastroenterologie, pneumologie, gynekologie a urologie.

Mechanismus účinku PDT je založen na selektivní fotosenzibilizaci tkáně pomocí lokál-

ně aplikovaného fotosenzibilizátoru, který po ozáření viditelným světlem vyvolá na kyslíku závislou cytotoxickou reakci. Samotný princip PDT je založen na fotodynamickém efektu – molekuly fotosenzibilizátoru aktivované viditelným světlem excitují kyslík do reaktivního stavu, za vzniku volných kyslíkových radikálů „ROS“ (reactive oxygen species), které způsobí destrukci tkáně jak na úrovni různých buněčných struktur (zejména mitochondrií), tak na úrovni cévních endotelií, což vede ve svém důsledku k apoptóze buněk, k trombotizaci cév a ischemii cílové tkáně. Fotodynamickou léčbou bývá v tkáni postiženo i nevaskulární stroma a tvorba kolagenu. Velmi citlivé na fotodynamické působení jsou i žírné buňky, uvolňující po ozáření histamin. Účinek PDT je tedy komplexní. Poškození jedné části buňky nebo tkáně vyvolá řetězovou reakci, která končí nekrotizací celého nádoru nebo té jeho části, k níž dosáhlo záření použitého zdroje světla (2). Nejvíce jsou zasaženy tkáně s vyšší metabolickou

**Obr. 1.** Bazaliom před PDT**Obr. 2.** Bazaliom po PDT**Obr. 3.** Field cancerisation před PDT**Obr. 4.** Field cancerisation po PDT

aktivitou (nádorové, ložiska zánětu), protože právě v nich je fotosenzibilizátor přednostně vychytáván. Fotosenzibilizátor je v podstatě chromofor schopný absorbovat energii o odpovídající vlnové délce a následně tuto energii využít k různým pochodům odehrávajícím se v místě jeho působení. V současné době jsou pro fotodynamickou terapii užívanou v dermatologii (k lokální aplikaci) registrovány dvě fotoaktivní látky – obě jsou prekurzory syntézy porfyrinů (hemu), jejichž výhodou je, že jsou biologického původu, tedy tělu vlastní. První z nich je kyselina delta-aminolevulová (ALA) a druhým je její ester – methylester delta-aminolevulové kyseliny (MAL). Obě tyto látky se po akumulaci v cílových buňkách zapojí do metabolické cesty syntézy hemu a způsobí v těchto buňkách nahromadění značného množství protoporphyrinu IX (PpIX), který působí jako fotosenzibilizující substance, která po aktivaci světlem za přítomnosti kyslíku uvolňuje kyslíkové radikály, které působí cytotoxicky (3). Zatímco ALA je hydrofilní a polární sloučenina, MAL je

lipofilní a nepolární, což mu umožňuje pronikat hlouběji do tkání, a může být tedy použit k ošetření silnějších nebo více do hloubky zasahujících lézí. Z tohoto důvodu je ALA využívána k terapii povrchových lézí (aktinických keratóz). V zemích Evropské unie (ale ne v České republice) je k dispozici ve formě gelu s nanoemulzí (Ameluz) nebo v náplastech (Alacare). V České republice je jediným registrovaným preparátem pro provádění lokální fotodynamické terapie methylester delta-aminolevulové kyseliny (Metvix creme). Hematoporphyriny mají velmi typické absorpční spektrum s maximem ve 405 nm a poté ještě s řadou vrcholů – až poslední v 635 nm. Modré světlo o vlnové délce 405 nm proniká do kůže pouze povrchově do 1 mm. Modré fluorescenční lampy (s vrcholovou emisí 417) se běžně používají v USA v kombinaci ALA jako ALA-PDT k terapii aktinických keratóz nebo k tzv. fotorejuvenaci (omlazení). Při léčbě hlubších lézí (více než 1 mm) je nutno použít k ozáření při PDT vlnových délek větších než 600 nm, jejichž průnik do tkáně do-

stačuje k ošetření lézí do 3 mm tloušťky. V dermatologii se používají zdroje nekoherentního záření. Mohou to být rtuťové nebo xenonové lampy s představeným filtrem propustným pro červené světlo nebo zdroje vybavené LED (světelné diody), které lze využít k plošnému ošetření (4). V České republice se nejčastěji využívá LED lampa Aktilit 128 (Galderma, Paris, France) nebo Omnilux PDT (Phototherapeutics, London, UK), emitující červené světlo o vlnové délce 630 nm. Dávka záření se udává v J/cm<sup>2</sup>. Fotodynamického jevu lze využít i k určení rozsahu (definovat hranice) nádorového ložiska – fotodynamická diagnostika (PDD). Nádorové buňky zvýšeně akumulují molekuly hematoporphyrinu oproti zdravé tkáni. Při ozáření ložiska nádoru světlem o vlnové délce 400 nm (pomocí Woodovy lampy) je patrná červená fluorescence porfyrinů nahromaděných v nádorových buňkách.

Možnosti využití PDT v dermatologii jsou široké. PDT se využívá k léčbě aktinických keratóz I. a II. stupně (tenkých a středně silných) v oblas-



Obr. 5. Fotodynamická diagnostika PDD



ti obličeje a hlavy. Lze využít k ošetření jednotlivých projevů, ale je vhodná zejména k ošetření vícečetných ložisek, tzv. field cancerisation. Tento termín se používá k označení přítomnosti mnohočetných (6 a více) nemelanomových kožních nádorů (NMSC) nebo jejich prekursorů (AK) na slunci exponovaných částech lidského těla. Postiženi jsou především lidé s nízkým fototypem, dlouhodobě imunosuprimovaní, pacienti po orgánových transplantacích, pacienti s Gorlinovým syndromem. V oblastech, kde nacházíme známky slunečního poškození, jsou jednotlivé viditelné aktinické keratózy vždy obklopeny subklinickými lézemi. Protože nelze určit, kdy a které AK se změní ve spinocelulární karcinom (SCC) – musí být vždy léčeny všechny AK, včetně subklinických (5). PDT je tedy s výhodou využívána k plošnému ošetření, tzv. „field directed therapy“. PDT má kromě kurativního působení i preventivní účinnost. Dle studie s 22 pacienty, kteří byli léčeni pomocí MAL-PDT a byla u nich provedena biopsie před a 6 týdnů od provedení PDT, byla zjištěna redukce histologických známek aktinického poškození a exprese onkogenů (redukce dysplasie buněk a elastózy, redukce exprese onkogenů Ki-67 a p53) (6). Další častou indikací je morbus Bowen (intraepiteliální karcinom, carcinoma in situ, včetně slizniční formy – erytroplasia Queyrat) a bazaliom superficiální a nodulární typ (do 3 mm tloušťky). Mezi další kožní indi-

kace dle aktuálních doporučení patří primární kožní T lymfomy (CTCL, zejména mycosis fungoides), zde se používá v monoterapii i v kombinované léčbě. Vzhledem k tomu, že ke zvýšené akumulaci fotosenzibilizátoru dochází i v ložiscích některých chronických zánětlivých dermatóz, dá se předpokládat úspěch terapie také u akné (středně těžké s převahou zánětlivých lézí), psoriázy, lichen sclerosus, granuloma anulare, kožní leishmaniózy, necrobiosis lipoidica, porokeratózy. PDT lze použít také u virových kožních onemocnění s proliferací epidermis, jako jsou akuminální kondylomata či vulgární veruky. Účinky fotodynamické terapie lze využít i k omlazení čili rejuvenaci. V České republice je jedinou zdravotními pojišťovnami hrazenou indikací léčba vícečetných ložisek superficiálního bazaliomu jako poslední možnost po vyčerpání léčebných možností jinými dostupnými zdravotními prostředky, léčebnými přípravky nebo léčebnými postupy. Další schválené indikace SÚKL pro preparát Metvix (jediný fotosenzibilizátor dostupný v ČR) jsou nodulární bazaliom, aktinická keratóza a morbus Bowen. Léčba pomocí PDT ostatních výše uvedených dermatóz v ČR spadá do tzv. „off label“ terapie. Mezi kontraindikace PDT patří přecitlivělost na účinnou látku, porfyrie a jiné stavy spojené se zvýšenou fotosenzitivitou, morfeiformní bazaliom, pigmentové léze a tloušťka lézí větší než 0,2 cm.

Vlastní provedení MAL-PDT má několik kroků. Nejprve je nutné samotné ložisko připravit, což znamená snesení na povrchu lpících šupin či krust exkochleální lžičkou bez vyvolání krvácení (případně krvácení stavíme hemostyptikem – Gelaspon). U nodulárních bazaliomů lze snést část tumoru nad kožním povrchem skalpelem či ablačním laserem. Poté nanášíme fotosenzibilizátor ve vrstvě silné 1 mm s přesahem 5–10 mm od viditelných okrajů ložiska. Ošetřené místo zakryjeme okluzivním obvazem a následuje tříhodinová inkubace, což je doba nutná k dokonalé penetraci fotosenzibilizátoru do cílové tkáně. Vrstvy okluzivního obvazu se skládají z adhezivní nepropustné folie (např. potravinová folie) a dále z neprůsvitné (např. aluminiové – alobal) folie, zabraňující průniku normálního světla (což je nutné k tomu, aby nedošlo k předčasnému „vybití či vyslepení“ fotosenzibilizátoru), a z adhezivního krytí (lepicí páska), které efektivně zajistí nepohyblivost obvazu. Po třech hodinách se obvaz odstraní, přebytečný krém se očistí gázovým čtvercem navlhčeným ve fyziologickém roztoku. Poté je možno si pomocí fluorescenční diagnostiky (s využitím Woodovy lampy) ověřit, že došlo v ošetřovaném ložisku k tvorbě protoporphyrinu IX (PpIX) a tím si doložit, že u daného pacienta můžeme PDT použít. Přítomnost PPIX potvrdí červená fluorescence, pomocí níž si zároveň vizualizujeme rozsah nádorového ložiska. Následuje ozáření ložiska červeným světlem. Lze použít zdroj světla se spojitým spektrem 570 až 670 nm, dávku záření volíme 75 J/cm<sup>2</sup> nebo lze využít lampu s užším spektrem přibližně 630 nm a celkovou světelnou dávku 37 J/cm<sup>2</sup>. Vzdálenost mezi lampou a povrchem kůže nemá překročit 10 cm. Pacienti s AK podstoupí kúru PDT 1x s kontrolou po 3 měsících, při neúplné odpovědi je kúra opakována. Pacienti s BCC a morbus Bowen podstoupí kúru PDT 2x v intervalu 7 dnů (7).

Po PDT se mohou v místě léčebného výkonu objevit nežádoucí účinky ve formě perzistující kožní fotosenzitivity, může vzniknout edém, erytém, madidace, mohou se objevit krusty. Proto na ošetřené místo po ukončení PDT aplikujeme fotoprotektivní krém a doporučujeme jeho aplikaci i v dalších dnech, v případě impetiginizace se na léčené plochy používají lokální antiseptika či antibiotika. Fotodynamická terapie je metoda účinná, ale ne bezbolestná a právě silná bolestivost je nejčastější limitací této léčebné

metody. Bolest v průběhu ozařování červeným světlem může vést ke zvýšení krevního tlaku. Před a v průběhu PDT se proto zejména u starších pacientů doporučuje kontrolovat krevní tlak. Ke snížení bolesti doporučujeme jednu hodinu před samotným ozářením užít analgetika, např. paracetamol, dále lze během zákroku ošetřované ložisko chladit sprejem se studenou vodou či ventilátorem, lze i zkrátit dobu inkubace fotosenzibilizátoru (vytvoří se méně PpIX). Při léčbě aktinických keratóz pak můžeme využít nový terapeutický postup – fotodynamickou terapii s využitím denního světla, tzv. daylight PDT (DL-PDT).

DL-PDT je léčebná metoda určená k terapii aktinických keratóz (I. a II. stupně, včetně tzv. field cancerisation) v oblasti hlavy. Patří do schválených indikací Metvix krému, ale zdravotními pojišťovnami není v ČR hrazena. Srovnatelná účinnost této léčby s konvenční (c-PDT) byla potvrzena studiemi Comet I a II, které probíhaly ve státech západní a jižní Evropy a v Austrálii. Výsledky proběhlých studií dokladovaly také výrazně nižší bolestivost a z toho vyplývající výbornou toleranci této léčby pacienty. Při DL-PDT probíhá fotodynamická reakce kontinuálně během dvouhodinové expozice dennímu světlu,

a to zajistí postupné uvolňování kyslíkových radikálů z PpIX a i menší bolestivost probíhající cytotoxické reakce. DL-PDT opět probíhá v několika krocích. Nejprve na ošetřovanou plochu a všechny další, které budou vystaveny slunečnímu záření, aplikujeme sunscreen s SPF 50+ (používáme pouze chemické filtry, ne fyzikální) a necháme vstřebat 15 minut. Poté zbavíme léze šupinek či krust exkochleační lžičkou, aplikujeme MAL a necháme maximálně 30 minut inkubovat. Následuje dvouhodinová expozice dennímu světlu (pacient sedí nebo se prochází nejlépe v parku, v zahradě). Aby bylo zajištěno dostatečné záření, nemusí být slunečno, mohou se vyskytovat mraky, ale nemělo by pršet. Zákrok se provádí v našem evropském pásmu v období od března do října, při venkovní teplotě mezi 10 a 35 °C. Po návratu pacienta do ambulance odstraníme MAL, pleť ošetříme hydratačním krémem a poučíme pacienta, aby se ten den již vyhnul slunečnímu záření. Nežádoucí účinky DL-PDT jsou opět erytém, edém, madidace, tvorba krust (8).

Mezi nesporné výhody PDT patří to, že se jedná o cílenou terapii. Dochází při ní k selektivnímu poškození nádorové tkáně, normální zdravé buňky jsou zasaženy minimálně. Současně je

to metoda neinvazivní (může se využít v případech, kdy je chirurgický zákrok těžce proveditelný – rozsah léze, obtížně přístupná lokalizace, polymorbidní pacient). Další výhodou je výborný kosmetický efekt (prakticky nezanechává jizvy, proto je PDT vhodné k řešení nádorových ložisek v obličejí). Při PDT lze ošetřit více projevů současně. PDT lze kombinovat s dalšími terapeutickými postupy (kryolizace, imiquimod). PDT lze také opakovat. Výsledky ošetření nemelanomových kožních nádorů (NMSC) pomocí PDT jsou srovnatelné s jinými neinvazivními (imiquimod, ingenol mebutát) i invazivními (kryolizace) metodami. PDT působí nejenom kurativně, ale i preventivně, což prokázala studie prováděná s pacienty po transplantaci ledvin, kdy při opakovaně prováděné PDT (á 6měsíců) došlo k signifikantnímu poklesu vzniku nových NMSC oproti pacientům po transplantaci ledviny, kteří pomocí PDT ošetřováni nebyli (6). Mezi nevýhody této metody patří časová náročnost, nutnost přístrojového vybavení (neplatí pro DL-PDT) a poměrně vysoká cena fotosenzibilizátoru. Nicméně dnes již PDT zaujímá pevné a zejména v některých indikacích (field cancerisation) přední místo na žebříčku neinvazivních terapeutických možností léčby NMSC.

## LITERATURA

1. Ettler K. Fotodynamická terapie. Ref výb dermatovenerologie, Speciál I – 2007; 49: 49–54.
2. Goldman MP. Photodynamic therapy. London: Mosby Elsevier, 2005; 101–114.
3. Jirásková M, Jirásek L. Fotodynamická terapie a diagnostika v dermatologii. Ref výb dermatovenerologie, Speciál II – 2009; 51: 48–56.
4. Ettler K. Praktické provedení MAL-PDT. Ref výb dermatovenerologie, Speciál I – 2007; 49: 63–64.
5. Fialová P, Vašků V. Léčba aktinických keratóz. Remedia 2016; 26(3): 228–230.
6. Morton CA, et al. Guidelines on topical photodynamic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 25(4): 296–311.
7. Metvix Příbalová informace. Dostupný na WWW:https://

pribalovy-letak.info/metvix

8. Morton CA, et al. Practical approach to the use of daylight photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: a European consensus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29(9): 1718–1723.
9. Fialová P, Vašků V. Moderní fototerapie v dermatologii – minimalizace rizik. Postgraduální medicína 2010; 12(4): 449–454.