Těm, které by to mohlo zajímat – fotodiagnostika a fotodynamická léčba

To Whom it May Concern – Photodiagnosis and Photodynamic Therapy

Horváth T.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno
CBC Vznik s.r.o., Brno

Souhrn

Současná fotodiagnostika a fotodynamika.

Klíčová slova

fotodiagnostika (PD) – fotodynamická léčba (PDT) – přehled

Summary

Current photodiagnosis (PD) and photodynamics (PDT).

Key words

photodiagnosis (PD) – photodynamic therapy (PDT) – overview

Práce byla podpořena CBC Vznik s.r.o.

This study was supported by CBC Vznik s.r.o.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declare he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

doc. MUDr. Teodor Horváth, CSc.

Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: thorvath@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 6. 2014

Přijato/Accepted: 15. 6. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2014369>

I. Obecně

Fotodynamická terapie (photodynamic therapy – PDT) doplňuje léčebné postupy specifickým příspěvkem fotoreakce, tj. expozice netoxických světlocitlivých látek světlu určité vlnové délky, čímž se tyto látky mění na toxické pro pokročile dysplastické a maligní buňky, a též zánětem změněné tkáně, které je selektivně vychytávají. PDT je schopna také likvidovat bakterie, plísň i viry. Tímto širokým polem působnosti proniká stále více napříč interními i chirurgickými obory jako vítaná komplementární metoda využitelná v časných i pokročilých stádiích nemoci, a to jak na upřesnění rozsahu lokálního postižení, tak v jeho léčbě. PDT má tři klíčové složky: světlocitlivý lék, zdroj světla (vlnění) a tkáňový kyslík. Jejich použití v kombinaci vede k chemické destrukci jakékoliv tkáně selektivně vychytávající světlocitlivý medikament (fotosenzitizér), které jsou pak exponované světlu příslušné vlnové délky. Jsou

popsány dva hlavní mechanismy účinku PDT: u I. typu se tak děje skrze chemicky reaktivní molekuly obsahující kyslík (ROS – reactive oxygen species) představující volné radikály – kyslíkové ionty a peroxidy. U II. typu PDT je účinnou složkou reakcí dioxygen – vzorcem O_2^* – čili anorganický kyslík ve vzbuzeném stavu, jenž se v kosmopolitním odborném písemnictví nazývá excited singlet oxygen.

Některé fotosenzitizéry se přirozeně hromadí přednostně v endotelových buňkách cév, čímž umožňují tzv. vasikulárně cílenou PDT. V preklinickém výzkumu je selektivní nanotechnologická systémová PDT nádorových mikrometastáz využitím imunokonjugátů chromoforů (atomové skupiny v molekulách organických látek, jež způsobují barevnost sloučeniny) napojených na protilátky cílené na nádorovou buňku, jejichž fototoxická a fluorescence jsou aktivovány lyzozomální proteolýzou a červeným světlem s vlnovou délkou

blízkou infračervené oblasti spektra, jejichž průnik do tkání je nejhlubší – až několikacentimetrový.

Exponováním polem experimentální PDT a laserové medicíny vůbec je studium protinádorové vakcinace. Lze diferencovat dva principy:

1. *In vitro*, a to tak, že nádorová tkáň odebraná pacientovi se vystaví fotodynamickému působení mimo tělo nemocného v arteficiálních kontrolovaných podmínkách (tkáň, fotosenzitizér, světlo příslušné vlnové délky) a vznikající imunogenní biologické fragmenty jsou témuž pacientovi zpětně aplikovány.
2. Protinádorová vakcinace *in vivo* prostým vystavením nádorů působení červeného světla (zde bez světlocitlivého medikamentu), čímž je vyvolána imunogenní odezva.

Jistou brzdou klinického využití PDT bylo donedávna relativně dlouhé přetr-

vávání světlo senzitivity zdravých tkání. Nesporné výhody PDT však stimulují vývoj medikamentů, po jejichž aplikaci se světlo senzitivita ve zdravých tkáních již nepočítá na týdny, ale na dny. Příkladem budiž mono-L-aspartyl chlorin e6 (MACE), jenž je nyní k dispozici již v několika firemních provedeních.

Dalším pozoruhodným jevem uplatňujícím se ve fotomedicině jsou autofluorescence a fluorescence. *Fotodiagnostika* (photodiagnosis – PD) využívá buď přirozené okamžité bioluminescence (světélkování) živých tkání či autofluorescence, anebo fluorescence, tj. bioluminescence vyvolané aplikací fotosenzitivního medikamentu vychytávaného nemocnou tkání, což po osvětlení laserovým světlem určité vlnové délky odhalí rozsah postižení tkání nemocí v bílém světle často nediferencovatelný a tím umožní radikální chirurgického zákroku, samozřejmě za předpokladu, že je v daném terénu realizovatelný. Jednotlivým druhům medikamentů náleží v této záležitosti odlišná vlnová délka elektromagnetického vlnění, takže jsou rozeznatelné pouze po osvětlení světlem příslušné barvy světelného spektra.

Aktuální klinický dopad těchto faktů byl prezentován na Mezinárodní konferenci fotodynamické společnosti ve skotském Dundee koncem května tohoto roku. Několik podstatných informací a záplava vzrušujících detailů s nimi souvisejících vtahuje do myšlenkového souznění virtuózní specialisty nejrozumnějších lékařských i nelékařských oborů stimulující intelektuální výboje v duchu prastarého ideálu *salus aegroti suprema lex* ruku v ruce s novodobou myšlenkou trvale udržitelného růstu. Výsledkem je plnost hlubokého profesního osvětlení i naděje. *Relata referro:*

II. Speciálně Chirurgie

Oprávněný zájem vyvolávají výsledky PDT u rozsáhle infikovaných ran, jako jsou třeba postoperační nekrotizující fasciitidy u vzdorných nozokomiálních infekcí s methicilin rezistentními kmeny zlatého stafylokoků (methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* – MRSA) nebo celou škálou bakterií produkujících širokou paletu β -laktamáz (ex-

tended spectrum beta lactamases – ESBL), ale též nehojící se infikované rány v terénu handicapovaném polohou (pata, břec, kožní záhyby), změnami prokrvení anebo metabolickými poruchami.

PDT je v současnosti studována i ze zorného úhlu alternativy peritonektomie u incipientních rozsevů nádorového procesu do peritoneálního prostoru anebo obliteračních pleurálních postupů vpravením talku či kultury *corynebacteria* do pleurální dutiny.

Současná rutinní peroperační neurochirurgická fotodiagnostika spočívá ve fluorescenčním navedení, resp. upřesnění resekční linie mozkových gliomů (fluorescence image guidance – FGR) za pomoci kyseliny delta-aminolevulinové (dALA), která je první komponentou porfyrinové syntézy vedoucí k produkci hemu u savců a chlorofylu u rostlin. Jde o non-fluorescentní metabolický prekursor, jehož perorální podání v podobě čerstvě připraveného roztoku v pitné vodě tři hodiny před operací vede v nádorové tkáni k intracelulárnímu nahromadění fluorescentních porfyrinů detekovatelných modrým světlem. Představuje tak dnes již široce aplikovaný příklad teranostického postupu, v němž se diagnostika plodně snoubí s léčbou v jediné komplexní akci.

V ORL a stomatochirurgii dominuje PDT použití v léčbě HPV infekcí – prekanceróz a nádorů orofaryngu, jmenovitě dlaždicobuněčného papilomu a dlaždicobuněčného papilokarcinomu orofaryngeální krajiny, zejm. pokročilých s vyčerpanými možnostmi jak chirurgie, tak chemoradioterapie.

Dermatologie

PDT soutěží s chirurgií v péči o nemocné s bazocelulárním karcinomem a Bowenovou nemocí kůže neboli zvláště v esteticky exponovaných oblastech. Známé a též hojně využívané je uplatnění PDT v léčbě těžkých forem akné.

Gastrointestinální onkologie a infektologie

Využití autofluorescence a fotodynamické terapie u prekanceróz jícnu, jakou je Barrettův jícen, ale i u časných i pokročilých nádorových postižení jícnu, a to

jak dlaždicobuněčnou rakovinou, tak adenokarcinomem.

PD a PDT jsou použitelné u nádorů kardie a žaludku zejm. u pacientů znevýhodněných interním nálezem.

PD a PDT je možné využít v zachytu i v léčbě polypů kolorekta s pokročilou dysplazií anebo mikroinvazí ve stopce.

V délce přežití pacientů postižených cholangiocelulárním karcinomem se PDT nesporně ukazuje jako přínosná metoda. U karcinomu pankreatu je PDT využívána zatím pouze v klinických studiích v podobě intersticiální paliace.

Na PDT příznivě reagují též vzdorné soory dutiny ústní v imunologicky handicapovaném terénu, jako např. po intenzivní protinádorové chemoterapii. Dalším polem působnosti PDT je možnost eradikace infekce HPV a její příznivý účinek doprovázející chronickou gingivitidu.

Gynekologie, proktologie a urologie

Fotodiagnostu, fluorescenční i autofluorescenční, lze využít též v časně detekci karcinomu močového měchýře a děložního čípku. Fotodynamická léčba má místo v péči o nemocné s recidivujícím uroepiteliálním karcinomem, karcinomem penisu a infekcí lidským papilomavirem či u prekanceróz a nádorů z oblasti cervixu, vulvy, vaginy, penisu a anu.

PDT je účinná v řešení časných i pokročilých/relabujících karcinomů děložního hrdla a nádorů vulvy, v obou případech zvláště u těch s vyčerpanými možnostmi chemoradioterapie.

V mammologii stojí za zamyšlení efekt PDT u Pagetova karcinomu mamilly.

Hematoonkologie

Již známým, ale stále podnětnějším zjištěním je skutečnost, že leukemické buňky multirezistentní na protinádorovou chemoterapii nejeví zkříženou rezistenci na PDT. A navíc hypotéza o možné PDT likvidaci přeživších kmenových nádorových buněk se nejeví neoprávněnou.

Oftalmologie

PDT vlhké makulární degenerace sítnice jsou příkladem vaskulárně cílené léčby. Podaný fotosenzitizér je akumulovaný v endotelu. Laserová aktivace fotosenzitizéru poškodí endotelovou buňku,

což má za následek vytvoření intravaskulárního koagula, které zablokuje abnormální cévy. Toto uzavření odstraňuje tvorbu edému pod retinou, komplexní příčinu poruchy centrálního vizu.

Pneumoonkologie

Časná diagnostika plicní rakoviny se léta potýká s paradigmatem klinického přecenění anebo podcenění nálezu dysplazie, resp. premalignity, tj. *overdiagnosis* vs *underdiagnosis*. Autofluorescenční bronchoskopická diagnostika (PD) může dešifrovat irelevantní, časnou a pozdní diagnózu, což jsou pojmy biologicky odlišné. Činí tak jejich morfologickým rozlišením v pomyslné oblasti jejich vzájemného průniku. V této oblasti může být při rutinním posuzování jedna z nich pokládána právě za tu druhou, a to se všemi důsledky.

PDT se v pneumoonkologii uplatňuje jako alternativa chirurgie v časných stádiích nemalobuněčného karcinomu plic, dále jako léčebný nástroj synchronních a metachronních duplicít plicní rakoviny, a to jak bronchoskopicky dostupných (klasická intraluminální), tak v periferních lokalizacích (intersticiální), zejm. u osob bez funkčních rezerv a také

u nezanedbatelného počtu případů s vyčerpanými možnostmi chirurgie, chemo- a radioterapie.

III. Závěrem

Fotodiagnostika a fotodynamická léčba vstupují do závažných medicínských problematik z nových zorných úhlů. A nejenom to. Část z nich úspěšně řeší.

Detaily na www.icpa2014.org. Sborník z konference je k dispozici ve vědeckých knihovnách FN Brno-Bohunice a Masarykova onkologického ústavu.

Poznámky k oddílu I. Obecně

Pozn. 1. Mezi jednotlivými druhy elektromagnetického záření není ostrá hranice, přechody jsou plynulé, v nich se jednotlivé druhy záření překrývají. Vlnové délky (m) elektromagnetického spektra reprezentují tyto druhy záření: gama 10^{-12} ; RTG 10^{-10} ; ultrafialové 10^{-8} ; **viditelné světlo** 10^{-6} ; infračervené 10^{-5} ; mikrovlny 10^{-2} ; radiové vlny 10^3 .

Pozn. 2. Vlnové délky jednotlivých barev světelného spektra: fialová 360–430 nm, modrá 430–455 nm, jasně modrá 455–490 nm, zelená 490–550 nm, žlutá

550–590 nm, oranžová 590–650 nm, červená 650–760 nm.

Pozn. 3. Autofluorescence patří do oblasti jevů bioluminiscence – emise světla molekulou organické luminiscenční látky ve větší míře, než odpovídá záření absolutně černého tělesa stejné teploty. Je způsobena přechodem elektronu ze vzbuzeného stavu do stavu základního. U autofluorescence je vzbuzení vyvoláno pohlcením světelného kvanta dostatečné energie a k emisi dochází bezprostředně.

Pozn. 4. Fluorescence je emise světla substancí, která absorbovala světlo anebo jiné elektromagnetické vlnění. Vzniká též excitací molekul do vyššího energetického stadia jejich ostřelováním elektrony. Je formou luminiscence. Ve většině případů má emitované světlo delší vlnovou délku než absorbované záření. Je-li absorbované elektromagnetické záření intenzivní, může jeden elektron absorbovat dva fotony, což může vést k emisi záření o kratší vlnové délce než absorbovaná radiace. Možná je též emise záření stejné vlnové délky, jejímž terminus technicus je rezonanční fluorescence.