

# Fotodinamička terapija karcinoma

---

**Zorc, Branka; Rajić, Zrinka**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 2011, 67, 671 - 676**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:088503>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Fotodinamička terapija karcinoma

**BRANKA ZORC, ZRINKA RAJIĆ**

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## UVOD

Terapija svjetlošću, fototerapija ili helioterapija je terapija u kojoj se pacijent izlaže dnevnoj svjetlosti ili svjetlosti određenih valnih duljina uporabom lasera, dioda ili specijalnih lampi (1). Ta se metoda liječenja upotrebljavala u starom Egiptu i Indiji već 1400 godina prije Krista, a danas se rabi za liječenje ili ublažavanje simptoma različitih bolesti. Najčešće su primjene terapija kožnih oboljenja, terapija tumora, poremećaji spavanja i pojedini oblici depresije. Također se može primjeniti za terapiju boli, ubrzano zacjeljivanje rana, rast kose, liječenje alergija, Parkinsonove bolesti, demencije i opsesivno-kompulzivnih poremećaja (1, 2). Jedna od poznatih primjena lasera je i liječenje miopije, odnosno uklanjanje dioptrije, dok se u terapiji koroidne neovaskularizacije (CNV) rabi fotodinamička terapija. Kombinacija ultraljubičastog zračenja i vidljive svjetlosti upotrebljava se u otorinolaringologiji u liječenju alergija i kroničnih upala nosa i sinusa (3). Terapija svjetlošću jedna je od prvih terapija s kojom se možemo susresti tijekom života, jer se rabi i za liječenje novorođenačke žutice (4). U ovom će radu detaljnije biti opisana samo primjena fotodinamičke terapije u liječenju karcinoma.

## Načela fotodinamičke terapije

Fotodinamička terapija (*photodynamic therapy*, PDT) je vrsta fototerapije u kojoj se rabe fotosenzibilizatori (fotoosjetljive tvari, fotosenzitivne tvari) koji se pomoću svjetlosti odgovarajuće valne duljine aktiviraju i izazivaju terapijski učinak (uništenje stanice). Ta terapija pokazuje ohrabrujuće i obećavajuće rezultate u terapiji tumora, kožnih oboljenja i infekcija (5). Oštećenje i uništenje stanica i tkiva postiže se kombinacijom svjetlosti, kisika i fotosenzibilizatora (6). Nakon apsorpcije svjetlosti, fotosenzibilizator prelazi u singletno pobuđeno stanje, iz kojeg se može vratiti u osnovno stanje emitiranjem fluorescentnog zračenja ili oslobađanjem toplinske energije. Alternativno, molekula može prijeći u tripletno pobuđeno stanje i na taj način sudjelovati u dvije vrste reakcija. Prve su redoks reakcije s okolnim molekulama, pri čemu dolazi do prijenosa elektrona i nastanka radikala - kationa i aniona. Ti radikali mogu dalje reagirati s kisikom i uzrokovati nastanak cijeloga niza kisikovih reaktivnih specija (ROS). U drugom slučaju, fotosenzibilizator u tripletnom pobuđenom stanju prenosi energiju izravno na molekularni kisik te nastaje singlet kisika. On reagira s raznim biološkim molekulama: DNA, RNA, proteinima i lipidima (6).

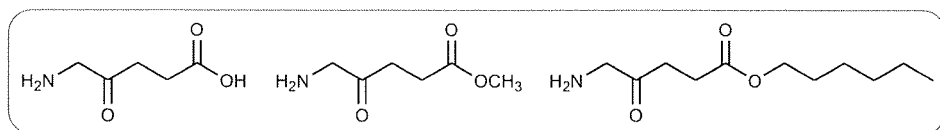
Zbog visoke reaktivnosti i kratkog vremena poluživota novonastalih specija oštećuju se samo molekule u neposrednoj blizini fotosenzibilizatora, pa je učinak u fotodinamičkoj terapiji ograničen njegovom lokalizacijom (6). Zbog toga je fotodinamička terapija manje toksična u usporedbi s klasičnom kemoterapijom. Osim toga, sam fotosenzitivni spoj nije toksičan bez primjene svjetlosti određene valne duljine.

U fotodinamičkoj terapiji primjenjuje se fotosenzibilizator koji ima sposobnost duljeg zadržavanja u stanicama tumora nego u normalnim stanicama, te se nakon 24–72 sata, kada se veći dio fotosenzibilizatora izlučio iz normalnih stanica, tumor izloži svjetlosti točno određene valne duljine. Nakon apsorpcije, fotosenzibilizator stupa u gore navedene reakcije, dolazi do nastanka slobodnih radikala i singleta kisika, oštećenja i smrti stanica. Osim što izravno uništava stanice tumora, fotosenzibilizator oštećuje i krvne žile tumora te na taj način onemogućuje opskrbu kisikom i hranjivim tvarima. Osim toga, fotosenzibilizator može aktivirati i imunološki sustav te usmjeriti njegovo djelovanje prema tumoru (7).

Tkivo snažno apsorbira i raspršuje svjetlost kraćih valnih duljina – plavi dio spektra, dok znatno bolje propušta svjetlost duljih valnih duljina – crveni dio spektra (ta svjetlost prodire do 3 cm u tkivo). Time je i izbor fotosenzibilizatora ograničen na tvari koje imaju maksimum apsorpcije u dugovalnom dijelu spektra (8).

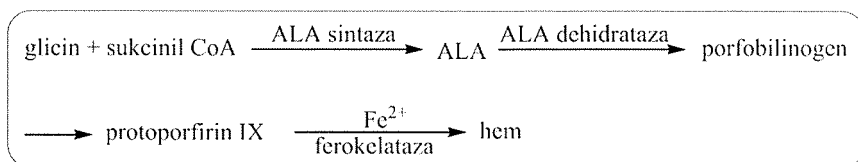
### Lijekovi u fotodinamičkoj terapiji

Suvremena fotodinamička terapija počela je 1990. kada je opisana upotreba 5-aminolevulinske kiseline ( $\delta$ -aminolevulinske kiseline, ALA) u terapiji različitih kožnih bolesti (9). ALA je uz metilaminolevulinat (MAL) i heksaminolevulinat najvažniji fotosenzibilizator (slika 1.).



Slika 1. Aminolevulinska kiselina (ALA), metilaminolevulinat (MAL) i heksaminolevulinat.

ALA je prekursor u biosintezi porfirina (hema) (slika 2.), a metilaminolevulinat i heksaminolevulinat su metilni, odnosno heksilni esteri ALA-e, prolijekovi iz kojih hidrolizom nastaje aminolevulinska kiselina (5). Prednosti ALA-e su, između ostalog, mogućnost

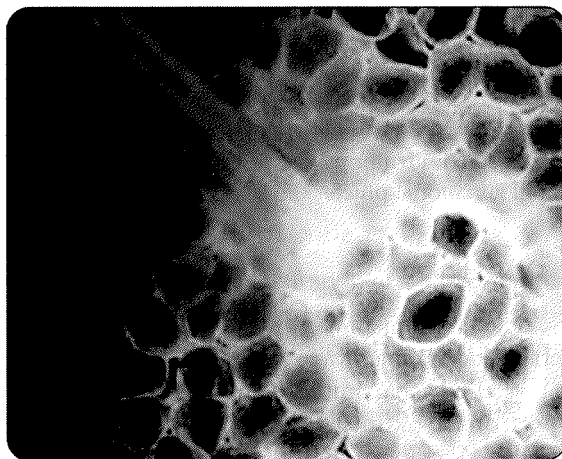


Slika 2. Biosinteza porfirina

različitih načina primjene (lokalno, intravenski, oralno) i nestanak fotoosjetljivosti u pacijenta dan ili dva nakon primjene (kod fotosenzibilizatora prve generacije pacijent se trebao čuvati svjetla čak nekoliko tjedana nakon sistemske primjene) (8).

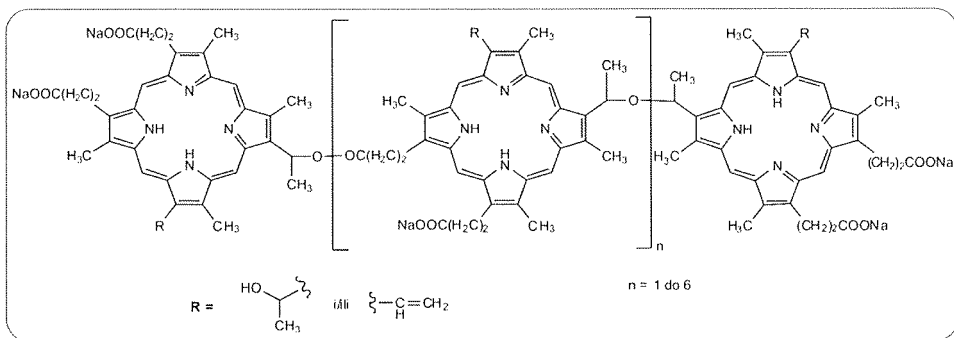
Koncentracija hema u stanici održava se na slijedeći način: povišena razina hema inhibira ALA sintetazu pa se sinteza ALA i hema zaustavlja, dok smanjena koncentracija hema djeluje suprotno. Ako se ALA unosi u organizam egzogeno, zaobilazi se kontrola sinteze hema pa se u stanici nakupljaju porfirini, prije svega protoporfirin IX (PpIX). PpIX je osjetljiv na crvenu svjetlost valne duljine oko 635 nm koja prodire duboko kroz kožu. Porfirini se u stanici lociraju uglavnom u blizini mitohondrija pa nakon izlaganja svjetlosti uzrokuju apoptozu ili nekrozu stanice.

Biosinteza porfirina iz ALA-e moguća je u gotovo svim stanicama. No, različita tkiva različito akumuliraju porfirine, a neoplastične stanice nakupljaju više porfirina nego zdrave stanice (5). Zbog toga su tumorske stanice više izložene djelovanju lijeka pa je uništavanje stanica djelomično selektivno (ciljana terapija). Ostali fotosenzibilizatori također ulaze u zdrave i u tumorske stanice. Iz zdravih stanica se prirodnim procesima uklanjaju, a u bolesnima se nakupljaju pa se nakon osvjetljavanja sa svjetlošću određene valne duljine aktiviraju i djeluju razorno.

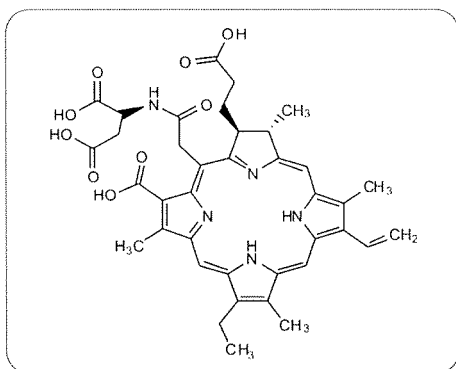


**Slika 3.** Cistoskopska detekcija invazivnog papilarnog karcinoma mjehura: fotosenzibilizator heksaminolevulinat se apsorbira u epitelne stanice, izaziva u njima akumulaciju fotosenzitivnih porfirina koji nakon obasjavanja plavom svjetlošću uzrokuju ružičastu fluorescenciju i tako markiraju neoplastično tkivo (10).

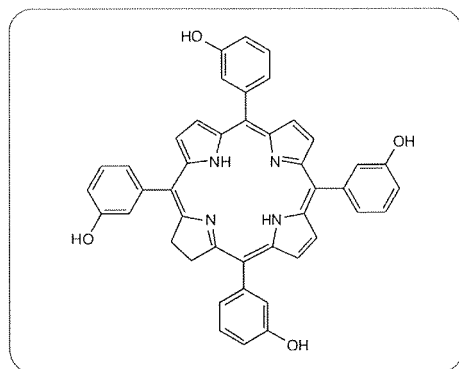
Kao fotosenzibilizatori rabe se i porfirini, koji imaju svojstvo fluorescencije ako se pobude svjetlošću valne duljine 410 nm (plavo, Soretova vrpca), 635 ili 664 nm (crveno). Iz skupine porfirina u fotodinamičkoj terapiji upotrebljava se porfimer-natrij (slika 4.), talaporfin (slika 5.), temoporfin (slika 6.) i verteporfin (slika 7.).



Slika 4. Porfimer-natrij



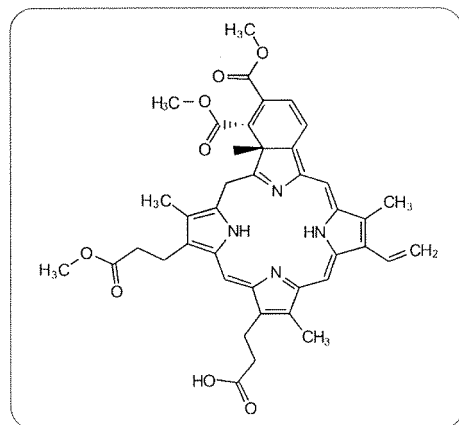
Slika 5. Talaporfin: fotosenzibilizator u fotodinamičkoj terapiji karcinoma pluća.



Slika 6. Temoporfin.

### Indikacije

Fotodinamička se terapija primjenjuje u dermatologiji u terapiji karcinoma skvamoznih (Bowenova bolest) (11) i bazalnih stanica (12), nehipertrofične aktiničke keratoze lica i glave (13) i u terapiji akni (14). Naime, plava i crvena svjetlost može i izravno (bez ALA) djelovati na *Propionibacterium acnes*, jer te bakterije prirodno akumuliraju porfirine. Rašireno je i fotodinamičko pobuđivanje biosinteze kolagena (protiv starenja), iako tu upotrebu službeno nisu odobrile mjerodavne institucije (npr. FDA) (5). Uspješnost terapije



Slika 7. Verteporfin.

ovisi o perkutanoj apsorpciji (ovisi o debljini rožnatog sloja kože i području kože na koju se nanosi). Za poticanje apsorpcije, koža se može obraditi acetonom (otapanje lipida) ili

podvrći mikroabraziji i kemijskom pilingu (uklanjanje mrtvih slojeva kože, stanjivanje keratinskog sloja). Apsorpciju povećava i upalni proces na koži te ozljede tkiva. Fototoksična reakcija nakon fotodinamičke terapije (eritem, ljuštenje, erozija) normalna je i poželjna pojava kojom se oboljelo mjesto čisti. Važno je napomenuti da za vrijeme terapije i minimalno 48 sati nakon terapije treba izbjegavati sunce, jako umjetno svjetlo i hladnoću.

Talaporfin je odobren u Japanu 2004. za fotodinamičku terapiju karcinoma pluća (15), dok je verteporfin našao primjenu u oftalmologiji – rabi se uz lasersku svjetlost za tretiranje abnormalnih krvnih žilica u oku uzrokovanih makularnom degeneracijom (16).

Fotosenzibilizatori se mogu primijeniti lokalno ili sustavno (intravenski ili oralno), a fotodinamička se terapija može provoditi ambulantno i bolnički.

### Kontraindikacije

Fotodinamička je terapija kontraindicirana u osoba osjetljivih na svjetlost valne duljine 400–650 nm, u bolesnika s porfirijom ili alergijom na porfirine.

### Registrirani lijekovi

Registrirani lijekovi za upotrebu u fotodinamičkoj terapiji su: porfimer-natrij (Photofrin<sup>®</sup>), talaporfin (Laserphyrin<sup>®</sup>), temoporfin (Foscan<sup>®</sup>), verteporfin (Visudyne<sup>®</sup>), δ-aminolevulinska kiselina (Levulan<sup>®</sup>), metilaminolevulinat (Metvix<sup>®</sup>), heksaminolevulinat (Cysview<sup>®</sup> i Hexvix<sup>®</sup>). U Hrvatskoj je registriran samo verteporfin (Visudyne<sup>®</sup>) (17).

## Photodynamic therapy for cancer

by B. Zorc, Z. Rajić

### A b s t r a c t

Photodynamic therapy (PDT) involves activation of a photosensitizer by light of a specific wavelength (visible or near-infrared light) in order to induce a therapeutic effect. Its mechanism of action involves three key components: a photosensitizer, light and tissue oxygen. Combination of these three components leads to destruction of tumor cells. In photodynamic therapy, either a photosensitizer or the metabolic precursor of one is administered to the patient. The tissue to be treated is exposed to light suitable for exciting the photosensitizer. The photosensitizer is usually excited from a ground singlet state to an excited singlet state. It then undergoes intersystem crossing to a longer-lived excited triplet state. When the photosensitizer and an oxygen molecule are in proximity, an energy transfer can take place, which allows the photosensitizer to relax to its ground singlet state, and create an excited singlet state oxygen molecule. Singlet oxygen is a very aggressive chemical species and will very rapidly react with any nearby biomolecules. Ultimately, these destructive reactions kill cells through apoptosis or necrosis. A number of porphyrins (porphimer sodium, talaporphin, temoporphin, verteporphin) or porphyrin precursors (aminolevulinic acid or its esters methylaminolevulinat and hexaminolevulinat) are in use as photosensitizers. Photodynamic therapy is used in the

treatment of premalignant and early-stage cancer (e.g. squamous cell carcinoma, actinic keratosis, basal cell carcinoma, bladder and lung cancers), wet macular degeneration, severe acne, photo aging. A great deal of research and many clinical studies are now underway to determine the optimal combinations of photosensitizers, light sources, and treatment parameters for a wide variety of different cancers.

### Literatura – References

1. [http://en.wikipedia.org/wiki/Light\\_therapy](http://en.wikipedia.org/wiki/Light_therapy), datum pristupa: 28.05.2011.
2. <http://www.mayoclinic.com/health/light-therapy/MY00195>, datum pristupa: 28.05.2011.
3. <http://www.poliklinika-klapan.com/index.php?menuID=128>, datum pristupa: 28.05.2011.
4. Antončić Furlan I, Barle M, Družić M, Novorodenačka žutica, Croat. Pediatr. Acta. 2004; 48: 67–72.
5. Wolverton SE. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, 2nd ed. Saunders, Elsevier, 2007.
6. Benov L, Craik J, Batinic-Haberle I, Protein damage by photo-activated Zn(II) N-alkylpyridylporphyrins, Amino Acids 2011, doi 10.1007/s00726-010-0640-1.
7. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/photodynamic>, datum pristupa: 01.06.2011.
8. <http://www.irb.hr/hr/str/lair/medicina/pdt/>, datum pristupa: 01.06.2011.
9. Keneddy JC, Pottier RH, Pross DC, Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience, J. Photochem. Photobiol. 1990; 16:143–148.
10. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM193930.pdf>, datum pristupa: 01.06.2011.
11. Oseroff AR, Shieh S, Frawley NP, Treatment of diffuse basal cell carcinomas and basaloid follicular hamartomas in nevoid basal cell carcinoma syndrome by wide-area 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy, Arch. Dermatol. 2005; 141: 60–67.
12. Thissen MR, Schroeter CA, Neumann HA, Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for modular basal cell carcinomas using a prior debulking technique, Br. J. Dermatol. 2000; 142: 338–339.
13. Piacquadro DJ, Chen DM, Farber HF, Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp, Arch. Dermatol. 2004; 140: 41–46.
14. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris, J. Invest. Dermatol. 2000; 115: 183–192.
15. [http://en.wikipedia.org/wiki/Talaporphin#cite\\_ref0](http://en.wikipedia.org/wiki/Talaporphin#cite_ref0), datum pristupa: 01.06.2011.
16. <http://www.revolutionhealth.com/drugs-treatments/visudyne>, datum pristupa: 01.06.2011.
17. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj, 54. izdanje. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2011.

Primljeno 3. lipnja 2011.