

9. KLINIKINIAI FNT PASIEKIMAI

Pirmą kartą FNT klinikoje buvo aprobuota 1993 metais Kanadoje šlapimo pūslės vėžio gydymui panaudojant sensibilizatorių fotofriną. Vėliau ir kitos šalys įteisino šį gydymo metodą kai kurioms vėžio ligoms gydyti, dar vienuolikoje Europos šalių rengiama aprobacija. Šiame skyriuje apžvelgiami kai kurie pasaulio klinikose gauti įvairių vėžio ligų gydymo FNT rezultatai.

Klinikinių tyrimų rezultatai

Stemplės vėžys. 1995 metais JAV buvo paskelbti klinikinių tyrimų, pasibaigusių gydymo aprobavimu, rezultatai (Lightdale ir kt., 1995). Tyrimų metu atsitiktinai parinkti pacientai, sergantys stemplės vėžiu, buvo gydomi FNT arba Nd:YAG lazerio termine abliacija. 236 pacientų gydymo rezultatai parodė, kad po 1 mėnesio stebėjimo geresni rezultatai buvo FNT grupėje (32%, palyginti su 20% Nd:YAG grupėje). Po FNT buvo gautos 9 neigiamos endoskopinės biopsijos, po Nd:YAG lazerio poveikio – 2. Atskirose pacientų grupėse, gydant navikus viršutiniame arba apatiniame stemplės trečdalyje, taip pat gydant didesnius nei 10 cm navikus, geresni rezultatai taip pat buvo po gydymo FNT, tačiau dėl per mažo pacientų skaičiaus grupėse šie duomenys nėra statistiškai patikimi. Gydant FNT reikėjo mažiau procedūrų (vidutiniškai 1,5) negu gydant lazeriu (vidutiniškai 2,4). Bendra vidutinė išgyvenimo trukmė abiejose grupėse buvo vienoda. Grupėje, gydytoje Nd:YAG lazeriu, buvo kur kas daugiau stemplės perforacijų (7%) negu FNT grupėje (1%). FNT grupėje pastebėta daugiau pašalinių reiškinių (92%) negu Nd:YAG grupėje (82%). Abiejų gydymo metodų efektyvumas buvo lygiavertis, tačiau FNT patogesnė ligoniams, ją atlikti lengviau negu Nd:YAG lazerio terminę abliaciją ir ji ypač tinkama tais atvejais, kai lazerinė abliacija neįmanoma dėl naviko morfologijos ar lokalizacijos.

Išsami studija apie Bareto metaplazijos gydymą panaudojant fotofriną paskelbta 1999 metais (Overholt ir kt., 1999). Buvo gydyti 100 pacientų, 87 iš jų sirgo Bareto stemplės displazija. Pacientų stebėjimo laikotarpio vidurkis 19 mėnesių (nuo 4 iki 84 mėnesių). 43% pacientų išnyko visas Bareto segmentas, kitiems tą segmentą 75-80% pakeitė plokščialąstelinis epitelis. Displazija pranyko 78 pacientams, tačiau dviem pacientams atsirado ryški išklojančio jauno spinoceliulinio epitelio displazija. Stebėjimo laikotarpiu maždaug 20% atvejų displazija recidyvavo ir buvo pakartotinai gydoma FNT.

1985–1992 metais 16 ligonių, sergantys stemplės vėžiu, buvo gydomi FNT panaudojant HpD arba dihematoporfirino eterį (Spinelli ir kt., 1992). Ligonių amžiaus vidurkis buvo 66 metai, dėl įvairių priežasčių jiems nebuvo galima taikyti chirurginio gydymo. Histopatologiniais tyrimais 13 pacientų nustatytas plokščialąstelinis vėžys, 3 pacientams – adenoma ir ryški displazija kitiems 3 pacientams. Penkiolikos pacientų darinių apimtis buvo mažesnė nei 2 cm. Pacientams į veną buvo suleistas sensibilizatorius (dozė 2-3 mg/kg) ir po 48 val. navikiniai dariniai buvo švitinami He-Ne lazerio arba Ar jonų lazeriu kaupinamo dažų lazerio spinduliuote ($\lambda=630$ nm) panaudojant endoskopą. Švitinimo dozė buvo nuo 40 iki 120 J/cm². Po gydymo pacientai stebėti 35 mėnesius. Per šį laikotarpį 10 pacientų iš 13 (77%) nebuvo recidyvų. Trims pacientams, kuriems buvo diagnozuota displazija, gydymas taip pat buvo sėkmingas. Vienam iš jų įvyko recidyvas, kuris buvo išgydytas pakartotine FNT.

Endoskopinė FNT ypač tinkama esant mažiems arba išplitusiems dariniams, kurių ribos neryškios (Tajri ir kt., 1987). Po chirurginio stemplės vėžio gydymo 5 metus išgyvena vidutiniškai apie 20% pacientų (Launois ir kt., 1983). Po gydymo FNT gaunami panašūs rezultatai, tad FNT galima laikyti alternatyviu ir mažiau agresyviu gydymo metodu.

Šlapimo pūslės vėžys. Klinikiniai tyrimai atlikti Kanadoje ir 1993 metais gydymo metodas aprobuotas. Pirminiai klinikinių tyrimų rezultatai paskelbti 1991 metais (Dugan ir kt., 1991). 34 pacientai buvo stebėti metus. Rezultatai lyginti su kontroline grupe, kurioje buvo ligoniai po rezekcijos. FNT grupėje recidyvai sudarė 39%, kontrolinėje grupėje – 81%. Navikai recidyvavo vidutiniškai po 91 dienos kontrolinėje grupėje ir po 394 dienų FNT grupėje. Jautrūs šviesai buvo trečdalis FNT gydytų pacientų.

Spaudoje paskelbta gana daug publikacijų apie šlapimo pūslės gydymą FNT (Nseyo ir kt., 1990; Hisazumi ir kt., 1983; Hisazumi ir kt., 1984; Jocham ir kt., 1986; Harty ir kt., 1989; Kriegmair ir kt., 1995). Įvairių autorių pateikiamus rezultatus gana sunku lyginti, nes visais atvejais naudotos skirtingos sensibilizatorių ir švitinimo dozės, nevienodai vertinami ir gydymo rezultatai. Minėtuose darbuose dažniausiai skelbiami FNT gydytų *ca in situ* rezultatai. Remisija buvo maždaug 62% atvejų. Daugumos autorių nuomone, FNT privalumai gydant šlapimo pūslės vėžį yra šie:

- selektyvus ikinavikinių ir navikinių darinių sunaikinimas visoje pūslės gleivinėje;
- galimybė sėkmingai išgydyti išsaugant pūslę.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys. Apibendrinti duomenys iš 15 Europos (141 ligonis) ir 20 JAV ir Kanados (70 ligonių) klinikų gydant plaučių vėžį FNT ir Nd:YAG lazerio abliacija. Naviko atsakas į abu gydymo būdus po 1 savaitės buvo panašus, bet po mėnesio į pakartotinį gydymą FNT reagavo 61% pacientų Europos grupėje ir 42% pacientų JAV/Kanados grupėje; į pakartotinį gydymą Nd:YAG lazerio abliacija reagavo 36% Europoje ir 19% JAV/Kanadoje. Biopsija patvirtintas teigiamas atsakas į gydymą FNT gautas 12% pacientų Europoje ir 6% pacientų JAV/Kanadoje, į gydymą Nd:YAG lazerio abliacija – atitinkamai 3 ir 5%. Tiek Europos, tiek ir JAV/Kanados grupėse gydymas FNT geriau padėjo nuo dusulio ir kosulio negu Nd:YAG lazerio abliacija (Dougherty ir kt., 1998).

Ankstyvų stadijų plaučių vėžys. FNT atrodo ypač tinkama ankstyvų stadijų plaučių vėžiui gydyti, nes nesutrikdo plaučių funkcijos, gali būti kartojama ir neužkerta kelio chirurginei intervencijai, jei tokia būtina. Paskelbti duomenys apie 13 pacientų (14 navikų) gydymą (Edell ir Cortese, 1992). Pacientams buvo suleistas HpD (2,5 mg/kg) ir po 2-4 dienų navikai švitinti 630 nm bangos ilgio šviesa, švitinimo dozė 400 J/cm². Vienuolika navikų išnyko po vieno gydymo, trys – po dviejų; 77% navikų nerecidyvavo stebint 7-49 mėnesius.

Gydant 54 pacientus, sergančius ankstyvų stadijų plaučių vėžiu (64 navikai), FNT su fotofrinu (2 mg/kg) ir 630 nm bangos ilgio šviesa (100-200 J/cm²), 50 navikų išnyko, 6 dalinai išnyko, 3 nereagavo į gydymą (Furuse ir kt., 1993). Penkiems pacientams, kuriems navikas buvo išnykęs, po 6-18 mėn. pasirodė recidyvų. Iki 3 metų išgyveno 50% pacientų. Japonų gydytojų atliktame tyrime gydant ankstyvą plaučių vėžį FNT su fotofrinu (75 pacientai, 95 navikai) gauti rezultatai priklausė nuo navikų dydžio. Visiškai išnyko 96,8% mažesnių nei 0,5 cm navikų, tačiau tik 37,6% didesnių nei 2 cm navikų. Bendras pacientų išgyvenimas vertinant Kaplan-Meierio metodu 5 metams buvo 68,4% (Kato ir kt., 1996).

Galvos-kaklo vėžys. Paskelbta nemažai darbų apie galvos-kaklo srities tiek ikinavikinių, tiek ir vėlyvų stadijų navikų gydymą (Bailey ir Biller, 1985; Wile ir kt., 1984; Biel, 1994). 1994 metais išspausdintoje studijoje (Biel, 1994) aprašytas 11 ligonių, sergančių gerklų vėžiu ar esant gerklose ikivėžiniams pokyčiams, gydymas. Pagal gydymo protokolą ligoniams į veną buvo suleidžiamas fotofrino tirpalas (dozė 2 mg/kg). Praėjus 48 valandoms navikai buvo švitinami lazerio spinduliuote ($\lambda=630$ nm, švitinimo dozė 80J/cm²). Ryški nekrozė beveik visiems pacientams buvo matoma praėjus 7

dienoms po gydymo, o iki visiško užgijimo praeidavo dar 3 savaitės. Gydomieji jautė įvairaus stiprumo skausmą, kuris po 2-3 savaičių praeidavo.

FNT buvo gydyti gerklų papilomomis sirgę 28 ligoniai, kurių amžius nuo 18 mėnesių iki 80 metų (Abramson ir kt., 1994). Suleidus fotofriną (dozė 2,5 mg/kg) po 24 val. buvo švitinama parenkant švitinimo dozę pagal paciento amžių ir kūno svorį (50 J/cm^2 arba 80 J/cm^2). 21 pacientui recidyvo nebuvo 2,5 metų – tiek laiko praėjo iki straipsnio paskelbimo.

Išsamūs duomenys apie FNT gydytus navikinius darinius burnos ertmėje paskelbti 1993 metais (Grant ir kt., 1993). Autoriai pabrėžia, kad gydymas FNT duoda ne tik greitus ir gerus gydymo rezultatus, bet ir leidžia be kenksmingų šalutinių poveikių kartoti gydymą keletą kartų.

Biel (Biel, 1996) paskelbė apie labai gerus rezultatus, gautus gydant ankstyvų stadijų galvos ir kaklo vėžinius susirgimus. Studijos metu gydyti 29 pacientai, sergantys gerklų vėžiu (22 iš jų – paviršiniu), 32 – sergantys nosies ertmės ir ryklės vėžiu, 1 – nosies ertmės vėžiu, 2 – gomurio Kaposi sarkoma, 3 – nosiaryklės vėžiu ir 5 – gerklų-trachėjos papiloma. Suleidus pacientams 2 mg/kg fotofrino po 48 val. navikai buvo švitinami 630 nm bangos ilgio šviesa $50\text{-}75 \text{ J/cm}^2$ doze. Jei navikas buvo didesnis nei 3 cm, buvo naudojami sklaidantys šviesolaidžiai ir 100 J/cm dozė. Po gydymo ligoniai stebėti net iki 67 mėnesių (vidurkis 30 mėnesių). Visiems 22 pacientams, sirgusiems paviršiniu gerklų vėžiu, stebėjimo laikotarpiu buvo remisija. Sirgusieji nosies ir nosiaryklės vėžiu buvo stebėti iki 61 mėnesio (vidurkis 30 mėnesių). Per šį laikotarpį recidyvų nebuvo. Penki pacientai, sirgę recidyvuojančia gerklų-trachėjos papilomatoze, teigiamai reagavo į FNT pirmąjį mėnesį po gydymo, tačiau po 6 mėnesių navikai recidyvavo. Visi gydomieji jautė įvairaus stiprumo skausmus, kurie buvo slopinami analgetikais.

Tas pats autorius (Biel, 1998) paskelbė studiją apie didžiausią skaičių ligonių (107), kuriems galvos ir kaklo navikai buvo gydyti FNT. 25 pacientams vien FNT sėkmingai išgydytas ankstyvas balso stygų vėžys. Stebint 79 mėn. buvo tik vienas recidyvas. Gydant ankstyvą burnos ertmės vėžį, teigiamas atsakas pradžioje gautas visiems pacientams, o po 70 mėn. stebėjimo remisija buvo 80% pacientų.

FNT kaip adjuvantinė terapija

Gydant smegenų navikus. Dvi mokslininkų grupės (Muller ir Wilson, 1995; Papovic ir kt., 1996) vykdė ilgalaikes programas, kurių metu smegenų navikų (daugiausia

glioblastomos ir astrocitomos) operacinis pašalinimas buvo derinamas su FNT. Smegenų navikų ląstelės dažnai pasklinda toliau nuo naviko guolio, tad chirurginiu būdu sunku jas visas pašalinti. Tokiu atveju gali padėti FNT.

Pirmojoje studijoje (Muller ir Wilson, 1995) 56 pacientų, anksčiau nesėkmingai gydytų radioterapija, vidutinė gyvenimo trukmė po chirurginės operacijos ir FNT panaudojant fotofriną buvo: 30 savaičių (surgusių glioblastoma), 44 savaitės (surgusių piktybine astrocitoma) ir daugiau negu 61 savaitė (surgusių astrocitoma-oligodendroglioma). Tik chirurgiškai gydytų ligonių gyvenimo trukmė buvo 20 savaičių.

Antroje studijoje (Papovic ir kt., 1996) buvo tiriami 120 pacientų, sergantys pirmine glioblastoma, recidyvavusia glioblastoma, anaplastine astrocitoma, ir recidyvavusia anaplastine astrocitoma. FNT sensibilizatoriumi naudotas HpD. Vidutinė gyvenimo trukmė buvo 24 mėnesiai po pirminės glioblastomos ir 9 mėnesiai po recidyvavusios glioblastomos gydymo. Penkiasdešimt procentų pacientų, surgusių glioblastoma, išgyveno ilgiau negu 2 metus. Gyvenimo trukmės rezultatai buvo geresni, kai FNT kombinacija su chirurgija buvo derinta su radioterapija.

Gydant krūtinės ląstos navikus. FNT buvo taikyta po pleuros navikų operacijų. Po rezekcijos ertmė buvo švitinama raudona šviesa (fotofriną buvo suleistas prieš dvi dienas, dozė 2 mg/kg) (Tochner ir kt., 1994). Kita studija skirta pirminiams gydymo rezultatams taikant FNT kaip adjuvantinę terapiją po piktybinės pleuros mezoteliomos rezekcijos (Takita ir Dougherty, 1995). Visų ligonių išgyvenimo trukmės vidurkis buvo 12 mėn., o tų, kurių navikai buvo I arba II stadijos – 37 mėnesiai.

9.1 lentelėje apibendrinti duomenys apie FNT taikymą įvairioms indikacijoms, sensibilizatorių dozes ir laiką iki švitinimo.

9.1 lentelė. FNT taikymas klinikoje

Ligos	Sensibilizatorius (dozė)	Švitinimo dozė, J/cm ² (laikas iki švitinimo)	Literatūros šaltinis
Stemplės vėžys vėlyvų stadijų vėžys	Fotofrinas [®] (2,0 mg/kg)	50-200 (48 val.)	Colussi ir kt., 1996 Overholt ir kt., 1999 Overholt ir kt., 1999 Colussi ir kt., 1996
Bareto metaplazija	DHE (1,4 mg/kg)	300 (2-3 dienos)	
	Fotofrinas [®] (2,0 mg/kg)	200 (40-50 val.)	
	DHE (1,4 mg/kg)	400 (24-72 val.)	
Plaučių vėžys ankstyvos stadijos plaučių vėžys (<2 cm)	Fotofrinas [®] (2,5 mg/kg)	200-400 (2-4 dienos)	Edell ir Cortese, 1992 Kato ir kt., 1996 Kato ir kt., 1996
	Fotofrinas [®] (2,0 mg/kg)	100-200	
	Fotofrinas [®] (1,0-2,0 mg/kg)	200-300 (48 val.)	

bronchų endobronchialis ir pagrindinių bronchų, segmentinių bronchų arba ca in situ	Fotofrinas® (2,0 mg/kg) DHE (1,4 mg/kg) Fotofrinas® (2,0 mg/kg) DHE (1,4 mg/kg) DHE (1,4 mg/kg)	200-300 (48 val.) 400 (2-7 dienos) 100-200 300 (2-7 dienos) 200 (2-7 dienos)	Cortese ir kt., 1997 Colussi ir kt., 1996 Colussi ir kt., 1996 Colussi ir kt., 1996 Colussi ir kt., 1996
Odos melanoma krūties vėžio metastazės į poodį, recidyvuojanti krūties adenokarcinoma bazoląstelinis vėžys ir krūties vėžio metastazės Kapoši sarkoma odos vėžys Boweno liga	Luteksas (10-20 µmol/kg) SnET2 (1,2 mg/kg) NPe6 (2,5-3,5 mg/kg) Fotofrinas® (1,0 mg/kg) SnET2 (1,2 mg/kg) NPe6 (0,5-3,5 mg/kg) Fotofrinas® (1,0 mg/kg)	150-600 (3,5,24 val.) 200 100 (4 val.) 100 200 150 (3 val.) 25-100	Woodburn ir kt., 1998 Razum ir kt., 1996 Taber ir kt., 1998 Taber ir kt., 1998 Taber ir kt., 1998 Taber ir kt., 1998 Jones ir kt., 1992
Galvos - kaklo ankstyvos stadijos vėžys galvos - kaklo vėžys ankstyvos stadijos smulkialąstelinis vėžys burnos ertmės gerklų	Fotofrinas® (2,0 mg/kg) Foskanas® (0,1 mg/kg) Foskanas® (0,3 mg/kg) Fotofrinas® (2,0 mg/kg) Fotofrinas® (2,0 mg/kg)	50-75 (48val.) 100 (48 val., navikas>3cm) 10 8-12 (4 dienos) 50-75 80	Biel, 1998 Biel, 1998 Berenbaum ir kt., 1993 Grosjean ir Wagnieres, 1996 Grosjean ir Wagnieres, 1996 Grosjean ir Wagnieres, 1996
Šlapimo pūslės paviršinis vėžys	Fotofrinas® (1,5 mg/kg)	15	Nseyo ir kt., 1998
Pleuros mezotelioma	Fotofrinas® (2,0 mg/kg)	15-35 (48 val.)	Takita ir Dougherty, 1995
Smegenų vėžys glioblastoma ar astrocitoma	Fotofrinas® (2,0 mg/kg)	1800 J	Popovic ir kt., 1996

DHE - dihematoporfirino eteris
SnET2 - alavo etiopurpurinas
NPe6 - N-aspartilchlorinas e₆

Klinikiniai tyrimai naudojant antrosios kartos sensibilizatorius

Nors fotofrinas kol kas yra plačiausiai taikomas klinikoje sensibilizatorius, jis turi nemažai trūkumų (4 sk.). Todėl sintetinami ir tiriami nauji, turintys tinkamesnes spektrines savybes, selektyviau besikaupiantys navikiniuose audiniuose ir sukeltantys mažiau pašalinių reiškinių, sensibilizatoriai. 9.2 lentelėje pateiktos kai kurios šiuo metu

ikiklinikiniuose ir klinikiniuose bandymuose tiriamų sensibilizatorių charakteristikos (Sharman ir kt., 1999), o 9.3 lentelėje – jų klinikinis taikymas ir statusas.

9.2 lentelė. Klinikiniuose ir ikiklinikiniuose bandymuose tiriami fotosensibilizatoriai

Sensibilizatorius	Sugerties raudonoje spektro srityje maksimumas, nm	Ekstinkcijos koeficientas, $M^{-1} cm^{-1}$	Sensibilizatoriaus dozė, $mg kg^{-1}$	Švitinimo dozė, $J cm^{-2}$	Kaupimosi organizme trukmė	Odos jautrumo šviesai trukmė
Hematoporfirino darinys	630	$3,0 \times 10^3$	2,0 - 5,0	100 - 200	24 - 48 val.	2 - 3 mėn.
5 - ALA (protoporfirinas IX)	635	$<5,0 \times 10^3$	<60 (p/o) <30 (i/v)	100 - 200	-	1 - 2 dienos
Verteporfinas	690	$3,5 \times 10^4$	0,1 - 2,0	100 - 200	30 – 150 min.	3 - 5 dienos
Alavo etio-purpurinas	660	$2,8 \times 10^4$	1,0 - 2,0	100 - 200	24 val.	Iki 1 mėn.
Temoporfinas	652	$3,0 \times 10^4$	0,1 - 0,3	8 -12	24 - 48 val.	Iki 6 savaitių
Teksafirinai	732	$4,2 \times 10^4$	0,6 - 7,2	150	3 - 5 val.	Minimalus
Ftalocianinai	670-680	$2,5 \times 10^5$	0,5 - 2,0	100	24 - 72 val.	8 - 10 dienų
Naftalocianinai	750-780	$> 10^5$	-	-	-	-
N-aspartil chlorinas e_6	664	$4,0 \times 10^4$	0,5 - 3,5	25 - 100	4 val.	3 - 7 dienos
Porficenai	630	$5,2 \times 10^4$	1,0 - 3,0	-	-	-
Hipericinas	590	$4,4 \times 10^4$	-	-	-	-

ALA - aminolevulino rūgštis; p/o - peroraliai; i/v - intraveniškai.

9.3 lentelė. Fotosensibilizatorių klinikinis taikymas ir statusas (1999 metų duomenys)

Gaminanti bendrovė	Sensibilizatorius	Prekinis pavadinimas	Klinikinis taikymas	Klinikinis statusas
QLT Phototherapeutics	Hematoporfirino darinys	Fotofrinas [®]	Stemplės, plaučių, šlapimo pūslės, skrandžio ir gimdos kaklelio vėžys, gimdos kaklelio displazija	Leistas naudoti
QLT Phototherapeutics	Hematoporfirino darinys	Fotofrinas [®]	Galvos ir kaklo, žarnyno, plaučių, odos, šlapimo pūslės ir metastazuojantis krūties vėžys, Kapoši sarkoma, stemplės vėžys	I/II klinikinių tyrimų fazė III klinikinių tyrimų fazė
Valstybinis Lazerinės medicinos tyrimų centras (Rusija)	Hematoporfirino darinys	Fotohemas	Odos, krūties, burnos ertmės ir ryklės, plaučių, gerklų, skrandžio ir žarnyno vėžys, psoriazė	Leistas naudoti
DUSA Pharmaceuticals	5-aminolevulino rūgštis (ALA)	Levulan [®]	Nemelanominis odos vėžys, stemplės, skrandžio ir žarnyno	I/II klinikinių tyrimų fazė Ikiklinikiniai tyrimai

			vėžys, psoriazė, stemplės vėžys	
PhotoCure AS	5-aminolevulino rūgštis (ALA)	P1202	Bazoląstelis vėžys ir kiti odos navikai	Ikiklinikiniai tyrimai
QLT PhotoTherapeutics	Verteporfinas	Verteporfinas	Nemelanominis odos vėžys, psoriazė, stemplės vėžys,	I/II klinikinių tyrimų fazė Ikiklinikiniai tyrimai
Miravant Medical Technologies	Alavo etiopurpurinas	Purlitinas™	Metastazuojantis krūties vėžys, Kapoši sarkoma, prostatos vėžys smegenų, plaučių, odos, galvos ir kaklo vėžys	II klinikinių tyrimų fazė I klinikinių tyrimų fazė Ikiklinikiniai tyrimai
Scotia Pharmaceuticals	Temoporfinas	Foskanas®	Galvos ir kaklo vėžys, stemplės vėžys, skrandžio, prostatos vėžys	III klinikinių tyrimų fazė I/II klinikinių tyrimų fazė Ikiklinikiniai tyrimai
Pharmacyclic	Teksafiriniai	Lutrinas™	Krūties vėžys	II klinikinių tyrimų fazė
Ciba-Geigy	Ftalocianinas	CGP55847	Viršutinių kvėpavimo takų plokščialąstelinė karcinoma	I/II klinikinių tyrimų fazė
Valstybinis tyrimų centras NIOPIK (Rusija)	Ftalocianinas	Fotosensas	Odos, krūties, plaučių, gerklų, virškinimo trakto vėžys	III klinikinių tyrimų fazė
Nippon Petrochemical	N-aspartyl chlorin e ₆	Npe ₆	Endobronchinis plaučių, odos vėžys	I klinikinių tyrimų fazė

FNT Lietuvoje

Lietuvos onkologijos centro (LOC) klinikoje FNT pradėta taikyti 1989 metais. Iki 1998 metų šiuo metodu buvo gydyti 173 ligoniai (366 navikai). Daugiausia tai buvo navikai, lokalizuoti kūno paviršiuje – odos, burnos gleivinės ir pan. Gydyti 87 plokščialąstelinio, 71 bazoląstelinio, 15 liaukinio vėžio, 74 melanomos ir 3 sarkomos židiniai (Bloznelytė, 1996). Iki 1996 m. naudotas sensibilizatorius hematoporfirinas. Vėliau – ALA. Naudotos trys lazerių sistemos:

- He-Ne dujų lazeris LGN-104;
- sistema, sudaryta iš vario garų ir dažų lazerių;
- aukso garų lazeris.

Navikas būdavo apšvitinamas per pirmas tris paras po sensibilizatoriaus suleidimo į veną – vieną kartą arba pakartotinai priklausomai nuo naviko dydžio, didinant švitinimo galią. Švitinimo trukmė buvo apskaičiuojama pagal Bernso formulę. 4 ir 10 parą po gydymo atliekama biopsija, įvertinama pokyčių navike ir ląstelėse dinamika (Bloznelytė, 2000).

Tiek tiesioginiai, tiek vėlyvesni skirtingos histogenezės navikų gydymo rezultatai buvo skirtingi. Apibendrinama rezultatus autorė daro išvadas, kad FNT metu vykstantys fotobiologiniai pokyčiai priklauso nuo naviko histologinio tipo: greičiausiai žūva bazoląstelinio vėžio ląstelės (0,5-24 val. po FNT), vėliau plokščialąstelinio bei liaukinio vėžio ląstelės (2-4 paros po FNT), vėliausiai – melanomos audiniai (7-10 parų po FNT). Geriausi tiesioginiai rezultatai gauti gydant bazoląstelinį vėžį. Melanomos plokščialąstelinio vėžio tiesioginiai FNT rezultatai panašūs (Bloznelytė, 1996; 2000).

1990 metais buvo pasiūlyta ir pirmą kartą pritaikyta klinikoje burnos ertmės navikams gydyti intraarterinė FNT. Intraarterinės FNT metu į naviką maitinančią gyslą buvo suleidžiamas fotosensibilizatorius Hp ir navikas buvo švitinamas 630 nm bangos ilgio aukso garų lazerio spinduliuote. Po vienkartinės intraarterinės FNT, taikytos 11 ligonių 17 burnos-ryklės navikų gydymui, 6 ligoniams konstatuota visiškai 9 navikų nekrozė (Bloznelytė ir Čepulis, 1995).

Nuo 1998 metų LOC pradėta taikyti ALA-FNT. 1998-2000 metų laikotarpiu šiuo metodu gydyti 28 ligoniai (76 piktybiniai ir 6 ikivėžiniai dariniai) (Bloznelytė ir kt., 2000). Iš 52 bazoląstelinio vėžio židinių po gydymo 46 visiškai nekrotizavo. Likę 6 židiniai sumažėjo apie 75%. Visi 3 adenocistinės karcinomos židiniai po ALA-FNT visiškai nekrotizavo. Iš 2 chondrosarkomos navikų vienas po ALA-FNT visiškai nekrotizavo, antrasis apie 75% sumažėjo.

Apklausus 15 ligonių, kuriems taikyta tiek įprastinė, tiek ALA-FNT, paaiškėjo, kad, taikant ALA-FNT, procedūros yra ne tokios skausmingos ir lengviau ligonių toleruojamos. Taikant ALA-FNT nei gydymo metu, nei po jo komplikacijų nebuvo (Bloznelytė ir kt., 2000).

Praėjo šimtas metų nuo Rabo atradimo, FNT pagaliau tapo įvertinta ir vis plačiau taikoma gydant odos, burnos ertmės, bronchų, stemplės, šlapimo pūslės, galvos – kaklo vėžį ir ikivėžinius susirgimus. Įvairiose šalyse vyksta FNT klinikiniai tyrimai ir iš rezultatų matyti, kad šis gydymo metodas ypač veiksmingas gydant ankstyvų stadijų navikus ir yra tinkamas kaip paliatyvi priemonė gydant ligonius, sergančius vėlyvų stadijų vėžiu.

FNT taikyti pradėta neseniai, tad lyginti atokius jos rezultatus su gydant tradiciniais metodais pasiektais rezultatais – netikslinga dėl neilgo laikotarpio po gydymo ir dėl nedidelio gydytų asmenų skaičiaus. Svarbiausia yra tai, kad metodas neabejotinai veiksmingas, jo rezultatai akivaizdūs. FNT metodo privalumai yra šie:

- gydant neišplitusį vėžį mažiau traumuojamas ir visiškai gali išlikti naviko pažeistas organas, pvz., šlapimo pūslė, bronchas ir pan.;
- galima pasiekti sunkiai pasiekiamas vietas – akies kampa, ausų grybelio vidinę dalį, ausies landą, tarpupirščius ir pan.;
- galima paliatyvi pagalba, pvz., rekanalizacija navikinio proceso stenoziūto broncho ar stemplės;
- pašaliniai reiškiniai minimalūs;
- navikas ne tik naikinamas, bet ir stimuliuojama imuninė sistema;
- FNT gali būti derinama su chirurginiu ir kitais navikų gydymo metodais.

Nors dirbant FNT srityje sukauptas patyrimas, kartu iškilo daug problemų, kurias būtina spręsti norint plėsti šio metodo taikymą. Tai:

- fotosensibilizatoriaus parinkimas gydant įvairių histologinių tipų navikus;
- optimalių lazerių sistemų parinkimas ir šviesos galios nustatymas kiekvieno naviko tipo atvejais ir pan.;
- specialių šviesolaidžių sukonstravimas, kad būtų galima pasiekti navikus, esančius vidaus organuose.

Kad būtų išspręstos šios problemos, būtina tęsti nekenksmingus eksperimentus klinikoje. Tik taip bus galima tiksliai įvertinti FNT metodo galimybes ir jo vietą priešnavikinių ginklų arsenale.

Literatūra

Abramson A.L., M.J. Shikowitz, V.M. Mullooly et al (1994) Variable light-dose effect on photodynamic therapy for laryngeal papillomas. *Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 120, 852-855.

Bailey B.J., H.F. Biller (1985) Glottic carcinomas. *Surgery of Larynx*. B.J.Bailey (ed) Saunders WB, Co, Philadelphia, 257-277.

Berenbaum M., R. Bonnet, E. Cheoretan (1993) Selectivity of meso-tetra-(hydroxyphenyl)porphyrins and chlorins and photofrin in causing photodamage in tumour, skin, muscle and bladder. *Lasers in Medical Science*, 8, 235-243.

Biel M.A. (1994) Photodynamic therapy and the treatment of neoplastic diseases of the larynx. *Laryngoscope*, 104, 399-403.

Biel M.A. (1996) Photodynamic therapy and the treating of head and neck cancers. *J.Clin.Laser radiat.Surg.*, 14, 239-244.

Biel M.A. (1998) Photodynamic therapy and the treatment of head and neck neoplasia. *Laryngoscope*, 108, 1259-1268.

Bloznelytė L. (1996) Fotodinaminis skirtingos histogenezės navikų gydymas. *Medicina*, 32, 738-743.

Bloznelytė L., O. Čeburkovas, E. Dambrauskaitė, J. Navickienė, L. Pakalniškienė (2000) Odos ir gleivinių navikų aplikacinis fotodinaminis gydymas. *Medicina*, 36, 800-804.

Bloznelytė L., V. Čepulis (1995) Intraarterinis fotodinaminis burnos gleivinės ir ryklės navikų gydymas. *Medicina*, 31, 227-230.

Colussi V.C., E.M.D. Nicola, J.H. Nicola (1996) Phototherapy, photochemotherapy and some photosensitizers. *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 42, 229-236.

Cortese D.A., E.S. Edell, J.H. Kinsey (1997) Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Mayo Clinic Proceedings*, 72, 595-602.

Dougherty T.J., C.J. Gomer, B.W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, Q. Peng (1998) Photodynamic therapy. *J.National Cancer Institute*, 90, 889-905.

Dugan M., E. Crawford, U. Nseyo (1991) Photodynamic therapy (PDT) after transurethral resection (tur) for superficial papillary bladder carcinoma (SBC): a randomized trial. *Proc.ASCO*, 10, 173.

Edell E.S., D.A. Cortese (1992) Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. *Chest*, 102, 1319-1322.

Furuse K., M. Fukuoka, H. Kato, T. Horai, K. Kubota, N. Kodama et al. (1993) Prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. *The Japan Lung Center. J.Clin.Oncol.*, 11, 1852-1857.

Grant W.E., C. Hopper, P.M. Speight (1993) Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients in "field concentration" of the oral cavity. *J.Laryngol.Otol.*, 107, 1140-1145.

Grosjean P.S.J., G. Wagnieres (1996) Tetra(m-hydroxyphenyl)chlorin clinical photodynamic therapy of early bronchial and oesophageal cancer. *Lasers in Medical Science*, 11, 227-235.

Harty J.I., M. Amin, T.J. Wieman et al (1989) Complications of whole bladder dihematoporphyrin ether photodynamic therapy. *J.urol.*, 141, 1341.

Hisazumi H., T. Misaki, N. Miyoshi (1983) Photoradiation therapy of bladder tumors. *J.Urol.*, 130, 685.

Hisazumi H., N. Mioshi, K. Naito, T. Misaki (1984) Whole bladder wall photoradiation therapy for carcinoma in situ of the bladder: a preliminary report. *J.Urol.*, 131, 884.

Jones C.M., T. Mang, M. Cooper, B.D. Wilson, H.L. Stoll, Jr (1992) Photodynamic therapy in the treatment of Bowen's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 27, 979-982.

Jocham D., E. Schmiedt, R. Baumgartner, E. Unsold (1986) Integral laser-photodynamic treatment (PDT) of multifocal bladder carcinoma photosensitized by HpD. *Eur.Urol.*, 12, 43.

Kato H., T. Okunaka, H. Shimatani (1996) Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery*, 14, 235-238.

Kriegmair M., H.G. Stepp, P. Steinbach, W. Lumper et al. (1995) Fluorescence cystoscopy following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. A new procedure with high sensitivity for detection of hardly visible urothelial neoplasias. *Urol.Int.*, 55, 190.

Launois B., I.L. Paul, N.I. Lygidakis et al. (1983) results of surgical treatment of carcinoma of oesophagus. *Surg.Gynecol.Obstet*, 156, 753-760.

Lightdale C.J., S.K. Heier, N.E. Marcon, J.S. McCoughan Jr., H. Gerdes, B.F. Overholt et al. (1995) Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal

ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest.Endoscop.*, 42, 507-512.

Muller P.J., B.C. Wilson (1995) Photodynamic therapy for recurrent supratentorial gliomas. *Semin.Surg.Oncol.*, 11, 346-354.

Nseyo U.O., J. DeHaven, T.J. Dougherty, W.R. Potter, D.L. Merrill, S.L. Lundahl, D.L. Lamm (1998) Photodynamic therapy (PDT) in the treatment of patients with resistant superficial bladder cancer: a long-term experience. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery*, 16, 61-68.

Nseyo U.O., R.K. Whalen, M.R. Duncan et al. (1990) Urinary cytokines following photodynamic therapy for bladder cancer. A preliminary report. *Urology*, 36, 167.

Overholt B.F., M. Panjehpour, J.M. Haydek (1999) Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointestinal Endoscopy*, 49, 1-7.

Papovic E., A. Kaye, J. Hill (1996) Photodynamic therapy of brain tumors. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery*, 14, 251-262.

Razum N., A. Snyder, D. Doiron (1996) SnEt₂: Clinical update. *Proceedings of SPIE*, 2675, 43-46.

Sharman W.M., C.M. Allen, J.E.van Lier (1999) Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. *DDT*, 4, 507-517.

Spinelli P., M. Del Fante, A. Marcini, M. Massetti (1992) Endoscopic photodynamic therapy of early cancer and severe dysplasia of oesophagus. *Photodynamic therapy and biomedical lasers*. P. Spinelli, M. Del Fante, R.Marchesini (eds.), 262-265.

Taber S.W., V.H. Fingar, C.T. Coots, T.J. Wieman (1998) Photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e₆ (Npe₆) for the treatment of cutaneous disease: a Phase I clinical study. *Clin.Cancer Research*, 4, 2741-2746.

Tajri H., N. Daikuzano, S.N. Joffe, Y. Oguro (1987) Photoradiation therapy in early gastrointestinal cancer. *Gastrointest.Endoscopy*, 33, 88-90.

Takita H., T.J. Dougherty (1995) Intracavitary photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma. *Seminars in Surgical Oncology*, 11, 368-371.

Tochner A.Z., H.I. Pass, P.D. Smith, T.F. DeLaney, M. Sprague, A.M. DeLuca et al. (1994) Intrathoracic photodynamic therapy: a canine normal tissue tolerance study and early clinical experience. *Lasers Surg.Med.*, 14, 118-123.

Wile A.G., J. Novotny, G.R. Mason (1984) Photoradiation therapy of head and neck cancer. In: *Porphyrin, Localization and Treatment of Tumors*. Liss, NY, 681-693.

Woodburn K.W., Q. Fan, D. Kessel, Y. Luo, S.W. Young (1998) Photodynamic therapy of B16F10 murine melanoma with lutetium texaphyrin. *Journal of Investigative Dermatology*, 110, 746-751.

SUMMARY

9. ADVANCES IN CLINICAL PTT

The first health agency approval for PTT was obtained in 1993 in Canada for the treatment of bladder cancer. Subsequently approvals were obtained in The Netherlands, France, Germany, Japan, Italy and USA. Approvals are currently being sought in different countries in Europe (Dougherty et al., 1998). In this chapter recent advances in clinical PTT will be briefly surveyed.

Esophageal tumours. The results of the phase III clinical trials completed in the US have been published (Lightdale et al., 1995). This was a multicenter, randomized, comparative trial against thermal ablation using a Nd:YAG laser for treatment of partially obstructing esophageal cancer. The results of this trial with 236 patients indicated similar relief of dysphagia in both arms, a longer lasting tumour response for PTT (32% at 1 month versus 20% for Nd:YAG), and more complete responses (negative endoscopic biopsies) for PTT than for Nd:YAG (9 versus 2). Median survival was the same for both groups. Efficacy of the two therapies was equivalent. PTT was considered more comfortable for the patient, was easier to perform than Nd:YAG ablation.

Large study of the use of Photofrin for Barrett's esophagus reports treatment of 100 patients, 87 of whom had dysplastic Barrett's esophagus (Overholt et al., 1999). The results were encouraging with 43% having complete eradication of the entire Barrett's segment and the remainder demonstrating a 75-80% replacement with squamous epithelium. Over the period of follow up there was recurrence of dysplasia in almost 20% of cases that required further treatment with PTT.

Bladder cancer. The trial resulting in approval for Photofrin-PTT in Canada in 1993 involved a prophylactic PTT treatment following transurethral resection of papillary bladder tumours. A preliminary report of this trial was given in 1991 (Dugan et al., 1991). A 1-year follow-up of 34 patients indicated recurrence in 81% of patients in control group (no PTT following resection) and 39% in the PTT arm.

Non-small-cell lung cancer. A randomized trial of PTT versus Nd:YAG laser ablation for partially obstructive lung cancer included data from 15 centers in Europe (141 patients) and 20 centers in the United States and Canada (70 patients). Tumour response was similar for both therapies at 1 week, but at 1 month, 61% and 42% of PTT patients were still responding in the European and U.S./Canada trial, respectively, whereas for the Nd:YAG, 36% and 19% were responding in the two trials. There were 12% and 6% of PTT patients versus 3% and 5% of Nd:YAG patients who achieved a complete biopsy-proven response in the European and U.S./Canada trials, respectively (Dougherty et al., 1998).

Early stage lung cancer. 13 patients with 14 early stage lung cancers received 200-400 J/cm² of 630 nm irradiation 2-4 days following injection of 2.5 mg/kg HpD (Edell and Cortese, 1992). Eleven tumours showed a complete response after a

single treatment and the remaining three a second treatment; 77% of the tumours showed no recurrence after 7-49 months.

Treatment of 54 patients with 64 early stage lung cancers using Photofrin and illumination of 100-200 J/cm² were reported (Furuse et al., 1993). Of 59 tumours assessable, 50 were considered a complete response, six were partial responders, and three had no response. The overall survival of patients was 50% after approximately 3 years.

Head and neck cancer. Large study on the treatment of head and neck cancer reported the results of one hundred and seven patients (Biel, 1998). There was only one recurrence in 79 months follow up.

For superficial tumours of the larynx and oropharynx of 19 patients treated 17 had a histological complete response over follow up period of 13-71 months (Feyh, 1996).

PTT as adjuvant therapy. Two groups reported results of long-standing programs on combination of PTT with resection of brain tumours (mainly glioblastoma and astrocytoma) (Muller and Wilson, 1995; Popovic et al., 1996). These tumours are difficult to control by surgery alone, since some tumour cells exist beyond the operative bed. PTT after resection may destroy these cells. In one study (Muller and Wilson, 1995) of 56 patients with recurrent tumours, all of whom had failed radiation therapy, the mean survival time for patients receiving PTT for glioblastoma, malignant astrocytoma, and mixed astrocytoma-oligodendroglioma was 30, 44, and greater than 61 weeks, respectively. For patients undergoing surgery alone, survival was only 20 weeks.

In the other study (Popovic et al., 1996), there were 120 patients in total, 38 with primary glioblastoma, 40 with recurrent glioblastoma, 24 with anaplastic astrocytoma, and 11 with recurrent anaplastic astrocytoma. The median survival was 24 and 9 months after treatment for primary glioblastoma and recurrent glioblastoma, respectively. Fifty percent of the patients with glioblastoma survived beyond 2 years.

Presently numerous clinical trials of PTT with second generation photosensitizers are carried out (Sharman et al., 1999). The second generation photosensitizers are pure compounds, can be activated by light in the range of 630-680 nm, and share in common a lower incidence of prolonged cutaneous photosensitivity than first generation photosensitizers.

PTT in Lithuania. PTT in Lithuanian Oncology Center was introduced in 1989. During the period of 1989-1995, 119 patients with 250 malignancies have been

treated. There were 87 squamous cell, 71 basal cell carcinomas, 15 adenocarcinomas, 74 melanomas and 3 sarcomas (Bloznelytė, 1996).

In 1990 the intraarterial PTT in oral cancer was applied (Bloznelytė and Ćepulis, 1995). The photosensitizer (hematoporphyrin) was injected into the artery branch supplying the tumour. The results of intraarterial PTT were similar to those of conventional PTT. The intraarterial PTT enables usage of lower sensitizer doses therefore the patients do not need to be protected from the sunlight.

In 1998-2000 twenty eight patients with 82 skin and mucousal lesions (76 malignant and 6 premalignant tumours) were treated with topical ALA-PTT (Bloznelytė et al., 2000). The immediate results of topical ALA-PTT proved a complete disappearance of all premalignant and 65 malignant tumours.

References

- Biel M.A. (1998) *Laryngoscope*, 108, 1259-1268.
- Bloznelytė L. (1996) *Medicina*, 32, 738-743.
- Bloznelytė L., O. Ćeburkovas, E. Dambrauskaitė, J. Navickienė, L. Pakalniškienė (2000) *Medicina*, 36, 800-804.
- Bloznelytė L., V. Ćepulis (1995) *Medicina*, 31, 227-230.
- Dougherty T.J., C.J. Gomer, B.W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, Q. Peng (1998) *J.National Cancer Institute*, 90, 889-905.
- Dugan M., E. Crawford, U. Nseyo (1991) *Proc.ASCO*, 10, 173.
- Edell E.S., D.A. Cortese (1992) *Chest*, 102, 1319-1322.
- Feyh J. (1996) *J.Photochem.Photobiol.B:Biol.*, 36, 175-177.
- Furuse K., M. Fukuoka, H. Kato, T. Horai, K. Kubota, N. Kodama et al. (1993) *J.Clin.Oncol.*, 11, 1852-1857.
- Lightdale C.J., S.K. Heier, N.E. Marcon, J.S. McCoughan Jr., H. Gerdes, B.F. Overholt et al (1995) *Gastrointest.Endoscopy*, 42, 507-512.
- Muller P.J., B.C. Wilson (1995) *Semin.Surg.Oncol.*, 11, 346-354.
- Overholt B.F., M. Panjehpour, J.M. Haydek (1999) *Gastrointest. Endoscopy*, 49, 1-7.
- Popovic E., A. Kaye, J. Hill (1996) *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery*, 14, 251-262.
- Sharman W.M., C.M. Allen, J.E.van Lier (1999) *DDT*, 4, 507-517.