

Fotodynamische therapie voor tumoren

Maurice Aalders

AMC lasercentrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam

Inleiding

Fotodynamische therapie is als techniek voor destructie van weefsel al bekend sinds het begin van deze eeuw. Pas in 1978/1979 (Dougherty, 1984) is er een begin gemaakt met studies naar de klinisch toepasbaarheid van deze techniek. Fotodynamische therapie (PDT = Photodynamic Therapy) maakt gebruik van de verschillen in opname en/of afbraak van een lichtgevoelige stof (de fotosensitizer) in tumorweefsel vergeleken met normaal weefsel. Door deze verschillen kan de concentratie fotosensitizer in maligne (= kwaadaardig) en pre-maligne weefsels hoger worden dan in de normale weefselsoorten. Behalve voor diagnostiek, dat gebruik maakt van de fluorescerende eigenschappen van de fotosensitizer (beschreven in NTvF, 1998/1), kunnen de tot nu toe onderzochte fotosensitizers ook voor therapie gebruikt worden. Excitatie van de sensitizer met licht van de juiste golflengte leidt, bij voldoende vermogen, tot de vorming van het sterk reactieve 'singlet zuurstof' dat op zijn beurt schade aan de cellen kan veroorzaken. Voordat de fotodynamische therapie in de kliniek gebruikt kan worden moet de juiste fotosensitizer en de juiste belichtingsvorm worden gevonden bij een bepaalde toepassing.

Fotosensitizers

De eerste onderzoeken naar de medische toepasbaarheid van PDT zijn gedaan met de fotosensitizers HematoPorfyrine Derivaat (HPD) en Photofrin® (een commerciële afgeleide van HPD). Deze stoffen voldoen echter niet aan de eisen van een ideale fotosensitizer. Ze hebben een lage tumorspecificiteit die voor een slecht contrast tussen tumor en normaal weefsel

zorgt en daarmee relatief veel schade aan het gezonde weefsel aanricht. Verder zal door de lage absorptie in het klinisch relevante golflengte gebied (langere golflengten voor betere penetratie van het excitatielicht in het weefsel) het therapeutisch effect klein zijn. Een derde nadeel is de langdurige fotogevoeligheid van de patiënt. Direkte blootstelling van de huid aan fel licht moest vermeden worden gedurende 4-6 weken. Ondanks deze nadelen zijn er een groot aantal patiënten behandeld aan (vooral) lesies op de huid. Verder zijn er studies gedaan met deze fotosensitizers naar de behandeling van oogtumoren, tumoren in de luchtwegen, blaas en het maag-darmkanaal. Het onderzoek dat volgde richtte zich vooral op het ontwikkelen van fotosensitizers en heeft geresulteerd in een tweede generatie fotosensitizers die verbeterd zijn in specificiteit en excitatie waarschijnlijk bij langere (>550 nm.) golflengten. De twee belangrijkste zijn metatetrahydroxyphenylchlorine (mTHPC) en 5-Aminolevulinezuur (ALA).

mTHPC is een efficiënte fotosensitizer met een goede tumorselectiviteit [2]. Hierdoor is een kortere belichtingstijd mogelijk. mTHPC kan het beste worden geëxciteerd met 514, 532 of 652 nm. Een voorbeeld van het tumor/ normaal contrast dat met mTHPC gehaald kan worden staat beschreven in nummer 1, 1998 van dit blad.

De studies die momenteel lopen in het AMC maken vooral gebruik van ALA geïnduceerde protoporfyrine IX voor tumordetectie en fotodynamische therapie. ALA is een precursor van protoporfyrine IX (PpIX) in de heme cyclus. De hoeveelheid ALA in

de cel wordt onder normale omstandigheden bepaald met behulp van een door heam gereguleerd mechanisme binnen de heam cyclus. Door nu de ALA (exogeen) in overmaat toe te dienen, wordt deze terugkoppeling omzeild waardoor de heam productie sterk toeneemt. Omdat de omzetting van protoporphyrine naar heam relatief langzaam is, zal er een ophoping van het fluorescerende PpIX ontstaan. Iedere aërobe cel in het lichaam heeft de capaciteit om PpIX te vormen. De hoeveelheid die zich na het exogeen toedienen van ALA in de cel accumuleert verschilt voor de verschillende soorten weefsel.

Het PpIX molecuul zal na excitatie overgaan van een singlet grondtoestand naar een aangeslagen singlet toestand. Naast de mogelijkheid dat het molecuul onder emissie van fluorescentie terugvalt naar de grondtoestand, is het ook mogelijk dat het molecuul van deze aangeslagen singlet toestand overgaat naar een triplet toestand (inter-system crossing).

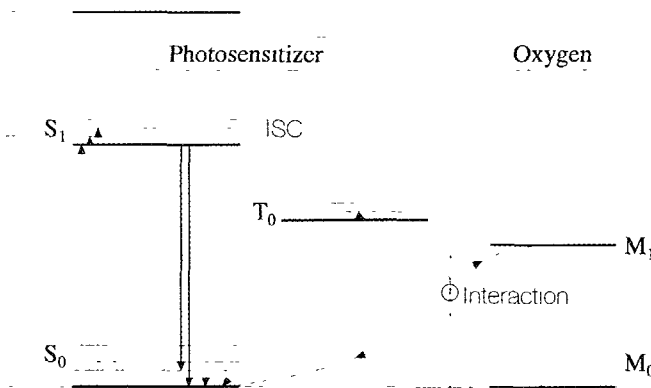
Het PpIX molecuul kan nu zijn energie uitwisselen met een in het weefsel aanwezig zuurstofmolecuul dat dan in een zeer reactieve singlet toestand terecht komt en

schade aan cellen kan toebrengen. De energieniveaus zijn schematisch weergegeven in figuur 1.

Lichtbronnen, dosimetrie

Het effect van de fotodynamische therapie op het weefsel is zeer afhankelijk van de hoeveelheid licht en de golflengte. Omdat weefsel een complex verstrooiend en absorberend medium is, is de lichtverdeling en daarmee de hoeveelheid licht dat aan het te behandelen weefsel wordt toegediend, slechts bij benadering te schatten (dosimetrie). Dit probleem doet zich vooral voor bij globale belichting, waarbij niet alleen de tumor wordt belicht, maar ook het normale omliggende weefsel. Enerzijds moet het tumorweefsel voldoende licht krijgen om zo volledige necrose te veroorzaken (PDT), anderzijds moet het normale weefsel gespaard blijven.

Een effect dat optreedt in holle ruimtes in het lichaam is het 'integrerende bol effect'. Door terugverstrooiing van het licht uit het weefsel en meervoudige reflecties van het licht binnen de bol ontstaat er een 'ophoping' van licht, die aan de wand van de holte zorgt voor een 'fluence rate' (lichtstroom



Figuur 1
Energieniveau-diagram van een porfyriene molecuul en de mogelijke interactie met zuurstof (Figuur gebruikt met toestemming van A J L Jogen)

in W/cm^2) die hoger is dan de van de bron te verwachten fluence rate

$$\left(\Phi_{\text{bron}} = \frac{\text{door de bron uitgezonden vermogen}}{\text{oppervlak van de holte}} \right)$$

De vermenigvuldigingsfactor β $\left(\beta = \frac{\Phi_{\text{weefsel}}}{\Phi_{\text{bron}}} \right)$

geeft de grootte van de fout aan wanneer er geen rekening wordt gehouden met dit effect. (β is bijvoorbeeld 2-5 voor de blaas [4]). Door de complexe geometrie van veel holtes is β slechts te schatten na numerieke simulaties. Een ander gevolg van het integrerende bol effect is het verloren gaan van informatie over de positie van de bron. Een voordeel is het minder kritisch worden van de plaatsing van de (excitatie)bron in de (buis)holte

Tijdens de behandeling wordt de fotosensitizer en de aanwezige zuurstof in het weefsel verbruikt. Hieruit kwam het idee voort om, naast het aanpassen van de sterkte van de bron, de belichting te fractioneren [5]. De zuurstof krijgt hierdoor de kans om naar het belichte gebied te diffunderen voordat er verder wordt behandeld

Behalve de verdeling van het licht, is ook de gebruikte excitatie golflengte belangrijk. De effectiviteit van de excitatie is afhankelijk van de spectrale absorptiecoëfficiënt. Wanneer er een bron gebruikt wordt met een spectraallijn op een absorptiemaximum (vaak in het blauwe deel van het spectrum) zal er een grote hoeveelheid energie beschikbaar zijn voor excitatie. Dit moet worden afgewogen tegen de geringe penetratie van blauw licht in weefsel. Om dikkere tumoren te kunnen behandelen, wordt vaak gebruik gemaakt van rood licht. Het is hiermee mogelijk tumoren te behandelen met een dikte van enkele millimeters. Naast deze fysische criteria wordt de keuze voor een bepaalde lichtbron nog steeds voor een groot deel bepaald door het assortiment excitatielampen of lasers dat de onderzoekers tot zijn of haar beschikking heeft. De laatste jaren is er echter een steeds groter en goedkoper

wordend assortiment lichtbronnen beschikbaar zoals de hoog vermogen diode laser en hoog vermogen LED's.

Toepassingen

Op dit moment lopen er een groot aantal studies naar nieuwe toepassingen van PDT. De toepasbaarheid wordt eerst geëvalueerd in een pre-klinische fase. In proefdieren en/of celculturen worden toxiciteitsproeven gedaan en wordt de farmacokinetiek bepaald. Deze experimenten leveren beginwaarden voor de drugdosis en de belichting op die kunnen worden gebruikt in de kliniek. Er zijn een aantal toepassingen die nu met succes in de kliniek worden gebruikt. Afwijkingen op de huid zijn door de vaak snelle ontdekking zeer oppervlakkig en dus zeer geschikt om met PDT te behandelen. Verder wordt PDT bijvoorbeeld gebruikt in de blaas, de slokdarm, luchtpijp en voor nabehandeling van het wondbed na chirurgische verwijdering van tumoren.

Voortgang

Er zal behoefte blijven bestaan naar betere fotosensitizers. Daarbij is een hoge specificiteit en effectiviteit, een goede penetratie het weefsel in en een snelle klaring uit het lichaam belangrijk. Verder moet de dosimetrie beter ontwikkeld en gestandaardiseerd worden, zodat onderzoeks- en behandelprotocollen met elkaar vergeleken kunnen worden. Verbetering van de behandeling en de ontwikkeling van goedkopere lichtbronnen kan ervoor zorgen dat PDT vaker als alternatief voor reguliere therapieën gebruikt gaat worden.

Literatuur

- 1 Schuitmaker JJ, Baas P van Leengoed HL, van der Meulen FW, Star WM van Zandwijk A. Photodynamic therapy: a promising new modality for the treatment of cancer [Review] *Journal of Photochemistry & Photobiology B - Biology*. 34(1).3-12, 1996
 - 2 Braichotte D, Savary J-F, Glanzmann T, Westermann P, Folli S, Wagnières G, Monnier Ph, van den Bergh H, Clinical Pharmacokinetic studies of tetra(meta-hydroxyphenyl)chlorin in squamous cell carcinoma by fluorescence spectroscopy at 2 wavelengths, *Int J Cancer*, 63 198-204, 1995
 3. Dougherty, TJ, Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors *CRC Critical reviews in Oncology/Hematology* 2, 83-116 1984
 - 4 Van Staveren HJ, A pilot study of PDT in normal pig bladder using δ -aminolevulinic acid, *Proefschrift 'The physics of photodynamic therapy for bladder carcinoma' aan de UVA*, § 3.3, 65-67, 1995
 - 5 Van der Veen N. van Leengoed, HLLM. Star WM *Photobleaching during and re-appearance after photodynamic therapy of topical ALA-induced fluorescence in UVB-treated mouse skin* *International Journal of Cancer*. 72(1) 110-8, 1997
-
-