

# TERAPIA FOTODYNAMICZNA W PRZELĘYKU BARRETTA I GRUCZOLAKORAKU PRZELĘYKU

## PHOTODYNAMIC THERAPY IN BARRET'S ESOPHAGUS AND ESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA

Natalia Strzelczyk<sup>1</sup>, Agata Stanek<sup>1\*</sup>, Sebastian Kwiatek<sup>1</sup>, Andrzej Berszakiewicz<sup>1</sup>,  
Kamila Gębala-Prajsnar<sup>1</sup>, Aleksander Sieroń<sup>1</sup>, Armand Cholewka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Lekarski z Oddziałem  
Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,  
Angiologii i Medycyny Fizykalnej, 41-902 Bytom, ul. Batorego15

<sup>2</sup> Uniwersytet Śląski w Katowicach, Instytut Fizyki im. A. Chełkowskiego,  
Zakład Fizyki Medycznej, 40-007 Katowice, ul. Uniwersytecka 7

\*e-mail: astanek@tlen.pl

### STRESZCZENIE

Przełyk Barretta charakteryzuje się występowaniem nieprawidłowego nabłonka walcowatego w dolnej części przełyku. Wiąże się on ze znacznym wzrostem ryzyka zachorowania na gruczolakoraka przełyku. Do niedawna jedyną metodą leczenia pacjentów z przełykiem Barretta i dysplazją dużego stopnia było postępowanie chirurgiczne. Obecnie coraz szerzej stosowane są endoskopowe metody leczenia, a wśród nich terapia fotodynamiczna. Celem pracy jest omówienie obecnego stanu wiedzy na temat wykorzystania terapii fotodynamicznej w leczeniu przełyku Barretta oraz gruczolaka przełyku.

**Słowa kluczowe:** przełyk Barretta, gruczolakorak, terapia fotodynamiczna, fotouczulacz

### ABSTRACT

Barrett's esophagus is characterized by abnormal columnar epithelium in the lower esophagus. It binds with a significantly increased risk of developing esophagus adenocarcinoma. Until recently, the only treatment of patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia was surgical operation. Currently, they are more widely used endoscopic treatment, including photodynamic therapy. The purpose of this article is to review the present state of knowledge on the use of photodynamic therapy in the treatment of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma.

**Keywords:** Barret's esophagus, adenocarcinoma, photodynamic therapy, photosensitizer

### 1. Wprowadzenie

Przełyk Barretta (PB) oznacza przesunięcie linii Z (linia Z to linia łącząca nabłonek żołądka z nabłonkiem przełyku) i pojawienie się nabłonka jednowarstwowego walcowatego w dolnym odcinku przełyku, gdzie powinien występować nabłonek wielowarstwowy płaski. Zgodnie z amerykańskimi wytycznymi

American Gastroenterological Association (AGA) i American College of Gastroenterology (ACG) do rozpoznania PB konieczne jest stwierdzenie występowania metaplazji jelitowej, natomiast według British Society of Gastroenterology (BSG) wystarczające jest potwierdzenie obecności nabłonka walcowatego [1]. PB najczęściej występuje u mężczyzn chorujących od wielu lat na chorobę refluksową przełyku. Do innych czynników ryzyka rozwoju przełyku Barretta zalicza się wiek powyżej 50 roku życia, rasę białą, przepuklinę rozwoju przełykowego, zwiększony wskaźnik masy ciała oraz otyłość typu brzuszego [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Nabłonek Barretta ewoluuje od metaplazji jelitowej (ang. *intestinal metaplasia*, IM) przez dysplazje małego stopnia (ang. *low-grade dysplasia*, LGD) do dysplazji dużego stopnia (ang. *high-grade dysplasia*, HGD) i w końcu do gruczolakoraka [3, 4]. PB jest stanem silnie predysponującym do rozwoju gruczolakoraka przełyku. Pacjent z PB ma około 40-krotnie większe ryzyko rozwoju gruczolakoraka przełyku niż pacjent bez metaplazji [6]. Wzrasta ono wraz ze wzrostem stopnia dysplazji. Ryzyko to u chorych z PB bez dysplazji jest bardzo niskie i wynosi około 0,18% na rok, podczas gdy u chorych z HGD wzrasta ono do 10% na rok. W związku z tym istotnego znaczenia nabiera precyzyjne określenie stopnia dysplazji. Obowiązujący jest protokół z Seattle, który zaleca pobranie wycinków do badania histopatologicznego z 4 kwadrantów co 2 cm u osób bez dysplazji i co 1 cm u osób z rozpoznaną wcześniej lub podejrzaną dysplazją oraz dodatkowe pobranie wycinków ze wszystkich nieregularności błony śluzowej [5, 6, 8, 9, 10]. Jeżeli w pobranych wycinkach nie stwierdza się dysplazji, wystarczająca jest ocena jednego patologa. Natomiast przy ocenie stopnia nasilenia dysplazji konieczna jest ocena preparatu przez 2 niezależnych ekspertów [6, 8]. Wykonywanie badań przesiewowych zaleca się według ACG u mężczyzn z przewlekłym/częstym (> 5 lat) występowaniem objawów takich jak zgaga czy regurgitacja i współistnieniem przynajmniej 2 czynników ryzyka spośród: wiek > 50 lat, rasa kaukaska, otyłość brzuszna, palenie tytoniu, występowanie przełyku Barretta lub gruczolakoraka przełyku u krewnych pierwszego stopnia [11].

Oceny przesunięcia linii Z dokonuje się wg klasyfikacji praskiej C&M (C – zasięg okrężny, M – zasięg maksymalny). Precyzyjne określenie długości PB ma istotne znaczenie w określeniu rokowania oraz może wpłynąć na wybór metody leczenia [3].

Jeszcze do niedawna złotym standardem w leczeniu pacjentów z HGD lub rakiem śródśluzówkowym (IMC) było leczenie operacyjne. Wiąże się ono jednak z dużą śmiertelnością (2–5 %) oraz istotnym pogorszeniem jakości życia pacjentów. Obecnie rezerwuje się je dla pacjentów z naciekaniem przez nowotwór błony podśluzówkowej lub występowaniem metastatycznych węzłów chłonnych [12, 13, 14, 15]. Alternatywą dla leczenia operacyjnego jest terapia endoskopowa. W badaniu porównującym efekty leczenia zabiegowego oraz endoskopowego u pacjentów z HGD obserwowano śmiertelność odpowiednio 1,2% oraz 0,04% [13]. Do technik endoskopowych zalicza się: mucosectomię (ang. *endoscopic mucosal resection*, EMR), endoskopową dyssekcję podśluzówkową (ang. *endoscopic submucosal dissection*, ESD) oraz techniki ablacyjne. Do technik ablacyjnych należą: terapia fotodynamiczna (ang. *photodynamic therapy*, PDT), ablacja falami radiowymi (ang. *radiofrequency ablation*, RFA), system HALO (ablację falami radiowymi sięgającą w ścianę przełyku na głębokość 1 mm) oraz koagulacja plazmowa i krioablacja [10, 12, 14].

Według wytycznych ACG w przypadku PB z obecnością dysplazji dużego stopnia, jak również w przypadku gruczolakoraka w stopniu zaawansowania T1a, zalecane jest stosowanie endoskopowych technik ablacyjnych poprzedzonych, w razie potrzeby, EMR lub ESD [11].

## 2. Terapia fotodynamiczna

Terapia fotodynamiczna polega na wykorzystaniu światła o określonej długości fali do wzbudzenia zakumulowanego w komórkach światłoczułego związku chemicznego tzw. fotouczulacza lub fotosensybilizatora. Wzbudzony fotouczulacz, w obecności tlenu, wytwarza reaktywne formy tlenu (ROS) w wyniku czego dochodzi do uszkodzenia ważnych makromolekuł komórkowych takich jak białka strukturalne, enzymy, DNA i fosfolipidy co ostatecznie prowadzi do śmierci chorobowo zmienionych komórek i tkanek [16, 17].

Fotouczulacz po pochłonięciu energii światła o charakterystycznej, odpowiadającej jego pasmu pochłaniania, długości fali, przechodzi do wzbudzonego stanu elektronowego, charakteryzującego się znacznie wyższą reaktywnością. Powstaje singletowy stan wzbudzenia (o wszystkich spinach elektronowych sparowanych), który następnie ulega przekształceniu w stan trypletowy (forma o 2 spinach

niesparowanych) o znacznie dłuższym okresie trwania. Energia wzbudzenia zostaje przekazana na tlen lub cząstki biologiczne [18, 19].

Znane są dwa główne mechanizmy reakcji fotodynamicznej, które są ściśle zależne od stężenia tlenu w środowisku. W reakcji typu I (niskie stężenie tlenu w środowisku) dochodzi do przeniesienia atomu wodoru lub elektronu między wzbudzonym stanem trypletowym fotouczulacza a substratem czyli tkanką nowotworową. Powstają rodniki i anionorodniki uczulacza i substratu, które w wyniku reakcji z tlenem w stanie trypletowym prowadzą do powstania reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygene species*, ROS), powodujących zniszczenie komórek nowotworowych [18, 20, 21, 22]. W mechanizmie typu II (wysokie stężenie tlenu w środowisku) dochodzi do transferu energii między fotouczulaczem we wzbudzonym stanie trypletowym i tlenem trypletowym, powstania wzbudzonego tlenu singletowego, będącego aktywnym utleniaczem, i zapoczątkowania reakcji prowadzących do zniszczenia tkanek. W wyniku wiązania z błonami komórkowymi dochodzi do utleniania m.in. cholesterolu i nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz siarczków i aminokwasów aromatycznych [18, 19, 20].

Reakcja fotodynamiczna prowadzi do śmierci nieprawidłowych komórek w sposób bezpośredni, będący efektem uszkodzenia struktur komórkowych przez wolne rodniki oraz w sposób pośredni, poprzez efekty naczyniowe lub odpowiedź immunologiczną. Do bezpośrednich mechanizmów śmierci komórek zalicza się: nekrozę, apoptozę i autofagię. Jednocześnie PDT poprzez niszczenie struktury nowotworu umożliwia zaistnienie bezpośredniej reakcji pomiędzy komórkami układu immunologicznego i nowotworowymi, co prowadzi do ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej organizmu [16, 17, 18, 21, 22].

Terapia fotodynamiczna cieszy się dużym uznaniem ponieważ pozwala na selektywne niszczenie zmienionych tkanek bez zbędnych uszkodzeń tkanek zdrowych [16, 17, 18]. Do przeprowadzenia terapii fotodynamicznej potrzebne są 3 składowe: fotouczulacz, który uwrażliwia zmienioną tkankę na działanie światła, źródło światła, które musi być odpowiednie do stosowanego fotouczulacza oraz tlen rozpuszczony w tkankach. Do wzbudzania światła w metodzie PDT wykorzystuje się lasery, diody elektroluminescencyjne oraz lampy wyposażone w odpowiednie filtry.

PDT znajduje szerokie zastosowanie w leczeniu stanów przedrakowych i nowotworowych w obrębie jamy ustnej, przewodu pokarmowego, górnych dróg oddechowych, pęcherza moczowego i szyjki macicy, a także raków skóry. PDT stosuje się także jako terapię uzupełniającą w leczeniu guzów mózgu, międzybłoniaka opłucnej oraz guzów wewnątrztrzewnowych [21, 22, 23].

### 3. Charakterystyka wybranych fotouczulaczy

Idealny fotouczulacz powinien spełniać wiele wymagań: powinien być związkiem chemicznie czystym, mieć małą toksyczność w ciemności, a dużą fototoksyczność, powinien selektywnie gromadzić się w zmienionych komórkach, nie powinien dawać efektów ubocznych w zdrowych tkankach, powinien charakteryzować się wysoką reaktywnością fotochemiczną co gwarantuje dużą cytotoksyczność dla komórek nowotworowych, powinien być łatwy w podawaniu, a pasma absorpcji fotouczulacza powinny różnić się od pasm absorpcji endogennych barwników. Do tej pory nie wynaleziono jednak substancji spełniającej te wszystkie kryteria [18, 21].

Obecnie stosowane fotouczulacze to barwniki, które należą do pochodnych: hematoporfiryny, rodamin, ftalocjanin oraz chlorofilu. Najbardziej rozpowszechnioną grupą fotouczulaczy są pochodne hematoporfiryny [19, 20].

#### 3.1. Kwas 5-aminolewulinowy (ALA)

Kwas 5-aminolewulinowy (ALA) to najszerszej stosowany i dobrze przebadany fotouczulacz. Jest prolekiem, który w organizmie ulega przemianom poprzez porphobilinogen, uroporphyrinogen III i protoporphyrinogen do protoporfiryny IX (PPIX). Jest naturalnym biochemicznym prekursorem hemu, a jego synteza w organizmie jest regulowana przez wewnątrzkomórkową kumulację hemu na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego. Podanie układowe ALA powoduje przeładowanie metabolizmu komórkowego porfiryn i kumulację PPIX w nabłonkach i tkankach nowotworowych. ALA zostaje aktywowany przez światło czerwone o długości 630 nm a jego istotne zalety to krótki okres fotowrażliwości trwający 1–2 dni oraz gromadzenie się w komórkach błony śluzowej, co zapobiega

uszkodzeniu warstwy podśluzówkowej. ALA podawany jako roztwór do picia jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego uzyskując maksymalne stężenie w osoczu po 0,5–2 godz. Jest również szybko eliminowany z końcowym okresem półtrwania 1–3 godzin. Około 30% dawki doustnej jest wydalane w niezmienionej postaci z moczem w ciągu 12 godzin. Istotną zaletą ALA jest również niska cena [17, 18, 20, 21].

### 3.2. Porfimer sodowy Photofrin (Ps)

Jest bardzo szeroko przebadanym preparatem stosowanym w PDT. Po dożylnym wstrzyknięciu preparatu Photofrin lek zostaje usunięty z większości tkanek w ciągu 40–72 godzin. Istotnie dłużej utrzymuje się w obrębie guzów, skóry i narządów układu siateczkowo-śródbłonkowego. Ulega wzbudzeniu pod wpływem światła o długości 630 nm, co zapoczątkowuje reakcję fotodynamiczną prowadzącą do zniszczenia nieprawidłowych komórek [16, 17, 24, 25]. Do jego wad należy brak selektywności w stosunku do błony śluzowej, co zwiększa częstość występowania zwężeń przełyku, oraz długi okres fotowrażliwości, trwający do 6 tygodni [16, 18]. Overholt i wsp. w badaniu [26] zastosowali Photofrin u 101 pacjentów z HGD. W ciągu czteroletniej obserwacji u 54% pacjentów obserwowano całkowitą remisję metaplazji jelitowej. U pacjentów z LGD odsetek powodzeń wyniósł 93%, a u pacjentów z HGD i rakiem – odpowiednio 78% i 48%. Z kolei zwężenie przełyku wystąpiło u 30% pacjentów.

### 3.3. Chloriny

Są zredukowanymi formami porfiryń. Redukcja wiązania podwójnego w jednym z pierścieni pirolowych powoduje przesunięcie ostatniego pasma absorpcji do ok. 650–690 nm. Chloriny pochodzą z naturalnie występującego chlorofilu i mogą być stosowane samodzielnie lub w połączeniu z poliwinylpyrrolidonem [22]. Najczęściej znajdują zastosowanie w leczeniu nowotworów głowy i szyi (Foscan) oraz w oftalmologii (Visudyne) [18]. Cały czas trwają badania nad nowymi fotouczulaczami zarówno syntetycznymi jak i pochodzenia naturalnego, które wykazują szczególne powinowactwo do komórek neoplastycznych lub receptorów znajdujących się na powierzchni określonych guzów. Ma to na celu lepszą kontrolę miejsca gromadzenia fotouczulacza oraz precyzyjne niszczenie komórek nowotworowych [27].

## 4. Stosowane źródła światła

PDT wykorzystuje wrażliwość śluzówki przełyku na światło. Poważne trudności sprawia jednak dobór odpowiedniej dawki światła. Zbyt duża dawka może spowodować martwicę tkanek i wystąpienie zwężenia przełyku, zbyt mała – nie doprowadzi do całkowitej eradykacji komórek dysplastycznych. Dodatkowo ruchy perystaltyczne i oddechowe są przyczyną przemieszczania się źródła światła. Aby tego uniknąć stosuje się elastyczne balony, które umożliwiają równomierne dostarczanie światła do leczonej powierzchni [3, 11, 14].

## 5. PDT w leczeniu przełyku Barretta i wczesnych gruczolakoraków przełyku

Terapia fotodynamiczna jest jedną z najdłużej stosowanych technik ablacyjnych w leczeniu PB. Pierwsze prace dotyczyły zastosowania soli sodowej porfimeru w rakach przełyku [28, 29]. Doprowadziły one do dopuszczenia stosowania PDT w Stanach Zjednoczonych, Europie i Japonii, co pozwoliło na rozszerzenie badań. Pojawiło się wiele kolejnych doniesień świadczących o wysokiej skuteczności terapii fotodynamicznej [29, 30, 31, 32, 33, 34].

W pracy pacjenci z przełykiem Barretta i HGD byli randomizowani do zastosowania PDT przy użyciu Photofrin (PHO – sól sodowa porfimeru) z jednoczesną terapią omeprazolem lub do terapii samym omeprazolem. W pięcioletniej obserwacji udowodniono znamienne wyższą skuteczność PHOPDT nad omeprazolem uzyskując eliminację HGD odpowiednio w 77% i 39% ( $p < 0,0001$ ). Drugim ocenianym punktem końcowym była progresja do gruczolakoraka, która wynosiła odpowiednio 15% dla PHOPDT i 29% dla omeprazolu ( $p = 0,027$ ) z istotnie dłuższym czasem progresji dla PHOPDT ( $p = 0,004$ ) [29].

Równie korzystne efekty osiągnięto w badaniu, w którym oceniano efekty PDT z użyciem kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) w przełyku Barretta z HDG (grupa A) oraz w powierzchniowym raku przełyku (grupa B). U 97% pacjentów z grupy A i u 100% pacjentów z grupy B uzyskano całkowitą remisję podczas średniego czasu obserwacji wynoszącego 37 miesięcy (23–55). U jednego pacjenta z grupy A i u 10 pacjentów z grupy B obserwowano miejscową wznowę. Natomiast 7 pacjentów zmarło, ale przyczyny zgonów nie były związane z guzem. Szacowane pięcioletnie przeżycie wyniosło 97% w grupie A i 80% w grupie [31].

W badaniu porównującym efekty PDT z zastosowaniem ALA i Photofrin u pacjentów z przełykiem Barretta i HGD uzyskano całkowitą regresję dysplazji (CR-HGD) odpowiednio w 47% i 40% przypadków. Znamiennej statystycznie różnicę w uzyskaniu CR-HGD obserwowano u pacjentów z długością PB  $\leq 6$  cm ( $p = 0,02$ ) z przewagą dla ALA-PDT. Zwężenie przełyku oraz fotowrażliwość obserwowano statystycznie częściej u pacjentów leczonych Photofrin-PDT niż ALA-PDT (33% vs 9% i 43% vs 6%,  $p = 0,05$ ). Badanie wykazało lepszy profil ryzyka i lepsze rezultaty przy długości PB  $\leq 6$  cm przy zastosowaniu ALA-PDT. Przy dłuższym segmencie PB nie obserwowano znamiennej statystycznie różnicy przy zastosowaniu obydwu metod [35].

W kolejnej pracy porównywano skuteczność PDT i RFA. Wykazano odsetek całkowitych remisji histopatologicznych PB na poziomie odpowiednio 54,5% dla PDT i 88,7% dla RFA. W grupie pacjentów leczonych PDT odnotowano jeden przypadek perforacji, przy braku podobnych powikłań w grupie leczonej RFA. Jednak ograniczeniem tego badania był brak randomizacji i wyższy stopień zaawansowania choroby u pacjentów leczonych PDT [36].

## 6. Skojarzone leczenie z terapią fotodynamiczną

Coraz powszechniejsze staje się łączenie 2 lub więcej metod endoskopowych w leczeniu PB i wczesnych gruczolakoraków przełyku. Zastosowanie jako leczenia pierwszego rzutu mukozektomii umożliwia dokładną ocenę histopatologiczną stopnia zaawansowania nowotworu, a przeprowadzenie 4–6 tygodni później PDT pozwala na zniszczenie pozostałych ognisk dysplazji [2, 11, 37].

W pracy wykazano korzystny efekt terapii fotodynamicznej skojarzonej z hiperbarią tlenową stosowanej w przypadkach raków przełyku i raków połączenia przełykowo-żołądkowego. Uzyskane wyniki pokazały statystycznie znamiennej przewagę prowadzenia terapii skojarzonej w oparciu o pomiar indeksu dysfagii (ang. *dysphagia-score*) oraz redukcję masy poddanych terapii guzów [38].

## 7. Paliatywne leczenie gruczolakoraków przełyku przy użyciu terapii fotodynamicznej

U ponad 50% pacjentów stopień zaawansowania raka przełyku w chwili rozpoznania uniemożliwia zastosowanie terapii radykalnej. Celem leczenia staje się paliatywne zwalczanie objawów dysfagii. Dotychczas szeroko stosowano w tym celu chemioterapię, brachyterapię bądź implantowano stenty. Ostatnio coraz szerzej stosuje się techniki ablacji endoskopowej do przywrócenia drożności przełyku. PDT może dawać szczególnie korzystne efekty w leczeniu raków szyjnego odcinka przełyku. Jest to metoda małoinwazyjna i łatwa technicznie [39, 40, 41, 42]. W swoich badaniach Moghissi ocenił częstość powikłań u 102 pacjentów leczonych PDT z powodu zaawansowanego raka przełyku. U 5 pacjentów stwierdzono reakcję skórną spowodowaną nadwrażliwością na światło, a u 8 chorych zwężenie przełyku. Średnie przeżycie w zaawansowanych rakach wynosiło 9,5 miesięcy. Obserwowano istotne zmniejszenie stopnia dysfagii [43].

W innej pracy ten sam badacz ocenił skuteczność PDT w leczeniu zaawansowanych nowotworów przełyku. Wykazał, że jest to bezpieczna i skuteczna metoda paliatywnego leczenia dysfagii, przynosząca szczególnie korzystne efekty w przypadku zmian zlokalizowanych za chrząstką pierścieniową i w szyjnym odcinku przełyku, leczonych wcześniej innymi metodami a także w przypadku chorych, u których wcześniej implantowano stent [44].

## 8. Powikłania terapii fotodynamicznej

Najczęściej występującymi powikłaniami przy zastosowaniu PDT są zwężenia przełyku wymagające mechanicznego rozszerzania, fotowrażliwość i łagodne poparzenia słoneczne, ból w klatce piersiowej,

gorączka i dysfagia. Odpowiednio dobierając dawki i rodzaj fotouczulacza oraz energię światła można istotnie zmniejszyć występowanie zjawisk niepożądanych [3, 18, 21, 22].

Ponadto niekorzystną cechą PDT jest przetrwała, uporczywa obecność komórek jelitowej walcowatej śluzówki, pokrytych odbudowującym się nabłonkiem wielowarstwowym płaskim [45, 46]. Jest to niezmiernie istotne ze względu na fakt, że aż w 36,4% wśród tych komórek stwierdzono komórki z cechami dysplazji i komórki raka [46]. Dlatego u chorych po przeprowadzonej terapii fotodynamicznej należy wzmocnić szczególnie uważny nadzór endoskopowy z wielokrotnym pobraniem wycinków z przełyku [19, 20].

## 9. Przeciwwskazania to terapii fotodynamicznej

W przypadku systemowego podawania fotouczulacza jakim jest kwas aminolewulinowy (ALA), przeciwwskazaniem mogą być choroby nerek i wątroby, ciąża, nadwrażliwość na porfiryny, czy porfirią [24].

Zastosowanie PDT z preparatem Photofrin jest przeciwwskazane u pacjentów z porfirią, z nadwrażliwością na porfiryny, ciężką chorobą wątroby, przetoką tchawiczo-przełykową lub oskrzelowo-przełykową, a także u pacjentów z podejrzeniem naciekania dużych naczyń krwionośnych z powodu zwiększonego ryzyka zagrażającego życiu krwotoku, u chorych z żylakami przełyku i żołądka oraz owrzodzeniami przełyku o średnicy powyżej 1 cm [25].

## 10. Podsumowanie

Terapia fotodynamiczna od lat odgrywa istotną rolę w leczeniu pacjentów z przełykiem Barretta i dysplazją dużego stopnia lub wczesnym rakiem przełyku. Badania wykazują, że jest ona bezpieczną metodą, która prowadzi do skutecznej i trwałej regresji HGD i zapobiega rozwojowi gruczolakoraka. Może być także stosowana w połączeniu z EMR lub ESD. PDT może również odegrać istotną rolę w paliatywnym leczeniu dysfagii w przebiegu zaawansowanego raka przełyku. Konieczne wydaje się prowadzenie badań nad nowszymi fotouczulaczami i bardziej precyzyjnymi i efektywnymi metodami dostarczania światła.

## REFERENCES

- [1] R. Talar-Wojnarowska, A. Gąsiorowska, E. Małecka-Panas: *Choroba refluksowa przełyku*, [w:] *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2016, s. 944–945.
- [2] M. Tantau, O. Mostenau, T. Pop, A. Tantau, G. Mester: *Endoscopic therapy of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma*, *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, vol. 19(2), 2010, s. 213–217.
- [3] R. Shekhar, S. Biyyani, A. Chak: *Barrett's esophagus: review of diagnosis and treatment*, *Gastroenterology Report (Oxf.)*, vol. 1(1), 2013, s. 9–18.
- [4] A. Sieroń, K. Niepsuj, G. Niepsuj: *Fluorescence diagnostics of premalignant and malignant changes in patients with Barrett's esophagus: doubts and hopes*, *Polski Merkuriusz Lekarski*, vol. 11, 2001, s. 467–471.
- [5] J. Jankowski, C. Bennett, J.A. Jankowski: *Management of Barrett's esophagus- a practical guide for clinicians based on the BAD CAT and BoB CAT recommendations*, *Medycyna Praktyczna*, vol. 10, 2015, s. 69–76.
- [6] G.D. De Palma: *Management strategies of Barrett's esophagus*, *World Journal of Gastroenterology*, vol. 18(43), 2012, s. 6216–6225.
- [7] S.J. Spechler, P. Sharma, R.F. Souza, J.M. Inadomi, N.J. Shaheen: *American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus*, *Gastroenterology*, vol. 140, 2011, s. 1084–1091.
- [8] P. Hoara, C. Gindea, R. Birla, A. Mocanu, E. Tavlasi, S. Constantinoiu: *The treatment of Barrett's esophagus*, *Journal Medicine and Life*, vol. 2(3), 2009, s. 241–248.
- [9] G. Longcroft-Wheaton, P. Bhandari: *Advanced endoscopic therapeutics in Barrett's neoplasia: where are we now and where are we heading*, *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 9(5), 2015, s. 543–545.
- [10] C.L. Leggett, E.C. Gorospe, K.K. Wang: *Endoscopic therapy of Barrett's Esophagus and early esophageal adenocarcinoma*, *Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 42(1), 2013, s. 175–185.
- [11] N.J. Shaheen, G.W. Falk, P.G. Iyer, L.B. Gerson: *ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus*, *American Journal of Gastroenterology*, vol. 111, 2016, s. 30–50.
- [12] C.L. Leggett, G.A. Prasad: *Dysplasia and intramucosal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: the role of endoscopic eradication therapy*, *Current Opinion in Gastroenterology*, vol. 28(4), 2012, s. 354–361.

- [13] D. Menon, T. Stafinski, H. Wu, D. Lau, C. Wong: *Endoscopic treatments for Barrett's esophagus: a systematic review of safety and effectiveness compared to esophagectomy*, BMC Gastroenterology, vol. 10(111), 2010, doi: 10.1186/1471-230X-10-111.
- [14] R.B. Vance, K.B. Dunbar: *Endoscopic options for treatment of dysplasia in Barrett's esophagus*, World Journal of Gastrointestinal Endoscopy, vol. 7(19), 2015, s. 1311–1317.
- [15] M. Almond, H. Barr: *Management controversies in Barrett's oesophagus*, Journal of Gastroenterology, vol. 49(2), 2014, s. 195–205.
- [16] B.J. Qumseya, D. Waseem, H.C. Wolfsen: *Photodynamic therapy for Barrett's esophagus and esophageal carcinoma*, Clinical Endoscopy, vol. 46(1), 2013, s. 30–37.
- [17] A. Sieroń, S. Kwiatek: *Twenty years of experience with PDD and PDT in Poland - review*, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, vol. 6(2), 2009, s. 73–78.
- [18] A. Nowak, A. Stępniewska, P. Pergoń, A. Padzik-Graczyk: *Metoda fotodynamiczna diagnostyki i leczenia nowotworów - mechanizmy i zastosowania*, Postępy Biochemii, vol. 59(1), 2003, s. 53–65.
- [19] A. Sieroń, G. Cieślak, A. Stanek (red): *Pola magnetyczne i światło w medycynie i fizjoterapii*, Alfa medica press, Bielsko-Biała 2013, s. 353–360, 363–368.
- [20] A. Sieroń, G. Cieślak, M. Adamek, A. Laitl-Kobierska, M. Szyguła, A. Kawczyk-Krupka: *Zarys fotodynamicznej diagnostyki i terapii nowotworów*, Alfa medica press, Bielsko-Biała 1997.
- [21] Z. Huang: *A review of progress in clinical photodynamic therapy*, Technology in Cancer Research and Treatment, vol. 4(3), 2005, s. 283–293.
- [22] D. Nowis, M. Makowski, P. Mróz, et al.: *Photodynamic therapy of cancer*, ORL Magazine, vol. 4(8), 2003, s. 93–101.
- [23] A. Sieroń, S. Kwiatek, A. Stanek, et al.: *Diagnostyka fotodynamiczna i autofluorescencyjna nowotworów, Kliniczne zastosowanie terapii fotodynamicznej (PDT)*, Chirurgia po Dyplomie, vol. 9(5), 2014, s. 15–19.
- [24] Photophrin FDA, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020451s020lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020451s020lbl.pdf)
- [25] E.D. Sternberg, D. Dolphin: *Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy*, Tetrahedron, vol. 54, 1988, s. 4151–4202.
- [26] B. Overholt, M. Panjehpour, E. Teffellar, M. Rose: *Photodynamic therapy for treatment of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus*, Gastrointestinal Endoscopy, vol. 39, 1993, s. 73–76.
- [27] H. Abrahamse, M.R. Hamblin: *New photosensitizers for photodynamic therapy*, Biochemical Journal, vol. 473(4), 2016, s. 347–364.
- [28] Ch.N. Foroulis, J.A.C. Thorpe: *Photodynamic therapy (PDT) in Barrett's esophagus with dysplasia or early cancer*, European Journal of Cardiothoracic Surgery, vol. 29(1), 2006, s. 30–34.
- [29] B.F. Overholt, K.K. Wang, J.S. Burdick, et al.: *Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia*, Gastrointestinal Endoscopy, vol. 66(3), 2007, s. 460–468.
- [30] W.J. Davi, B.J. Qumsey, Y. Qumisiyeh, et al.: *Comparison of endoscopic treatment modalities for Barrett's neoplasia*, Gastrointestinal Endoscopy, vol. 85(5), 2015, s. 793–803.
- [31] O. Pech, L. Gossner, A. May, et al.: *Long term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia*, Gastrointestinal Endoscopy, vol. 62(1), 2005, s. 24–30.
- [32] J. Gray, G.M. Fullarton: *Long term efficiency of photodynamic therapy (PDT) as an ablative therapy of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus*, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, vol. 10(4), 2013, s. 561–565.
- [33] H.C. Wolfsen: *Endoprevention of esophageal cancer: endoscopic ablation of Barrett's metaplasia and dysplasia*, Expert Review of Medical Devices, vol. 2(6), 2005, s. 713–723.
- [34] J.S. McCaughan, E.C. Ellison, J.T. Guy, et al.: *Photodynamic therapy for esophageal malignancy: a prospective twelve-year study*, The Annals of Thoracic Surgery, vol. 62, 1996, s. 1005–1009.
- [35] J. M. Dunn, G. D. Mackenzie, M.R. Banks: *A randomized controlled trial of ALA vs. Photofrin photodynamic therapy for high-grade dysplasia arising in Barrett's oesophagus*, Lasers in Medical Science, vol. 28(3), 2013, s. 707–715.
- [36] A. Ertan, I. Zaheer, A.M. Correa, N. Thosani, S.H. Blackmon: *Photodynamic therapy vs radiofrequency ablation for Barrett's dysplasia: efficiency, safety and cost-comparison*, World Journal of Gastroenterology, vol. 19(41), 2013, s. 7106–7113.
- [37] K.B. Bani-Hani, B.K. Bani-Hani: *Columnar lined (Barrett's) esophagus: future perspectives*, Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol. 23, 2008, s. 178–191.
- [38] A. Maier, F. Tomaselli, U. Anegg, et al.: *Combined photodynamic therapy and hyperbaric oxygenation in carcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction*, European Journal of Cardiothoracic Surgery, vol. 18(6), 2000, s. 649–654.
- [39] M. Pazurek, E. Małecka-Panas: *Photodynamic therapy in the palliative treatment of esophageal cancer*, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, vol. 2, 2005, s. 73–77.
- [40] A. Sieroń, M. Adamek, T. Biniszkiwicz, et al.: *Proponowane standardy diagnostyki autofluorescencyjnej i fotodynamicznej oraz terapii fotodynamicznej*, Acta Bio-Optica et Informatica Medica, vol. 8, 2002, s. 135–137.
- [41] M. Javle, S. Ailawadhi, G.Y. Yang, C.E. Nwogu, M.D. Schiff, H.R. Nava: *Palliation of malignant dysphagia in esophageal cancer: a literature-based review*, Journal of Supportive Oncology, vol. 4, 2006, s. 365–373, s. 379.
- [42] V.R. Litle, J.D. Luketich, N.A. Christine, et al.: *Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients*, The Annals of Thoracic Surgery, vol. 76, 2003, s. 1687–1692.
- [43] K. Moghissi, J.A. Dixon: *Photodynamic therapy (PDT) in esophageal cancer: a surgical view of its indication based on 14 years experience*, Technology in Cancer Research and Treatment, vol. 2(4), 2003, s. 319–326.
- [44] K. Moghissi, J.A. Dixon, M. Thorpe, P. Stringer, J. Moore: *The role of photodynamic therapy (PDT) in inoperable-*

- esophageal cancer*, European Journal of Cardiothoracic Surgery, vol. 17(2), 2000, s. 95–100.
- [45] R.J. Pacifico, K.K. Wang, L.M. Wongkeesong, N.S. Buttar, L.S. Lutzke: *Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy versus esophagectomy for management of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus*, Clinical Gastroenterology and Hepatology, vol. 1, 2003, s. 252–257.
- [46] S. Ban, M. Mino, N.S. Nishioka, et al.: *Histopathologic aspects of photodynamic therapy for dysplasia and early adenocarcinoma arising Barrett's esophagus*, American Journal of Surgical Pathology, vol. 28, 2004, s. 1466–1473.

otrzymano / submitted: 09.09.2016  
poprawiono / revised: 09.02.2016  
zaakceptowano / accepted: 13.02.2017