

# Intravenöse und interstitielle Lasertherapie: Eine neue Option in der Onkologie

Von M. WEBER

## Zusammenfassung

**Ziel:** Untersuchung der Möglichkeiten der PDT in der Onkologie an einem Fallbeispiel aus der Praxis.

**Methode:** Kombination eines Photosensitizers ( Chlorin E6 ) mit intravenöser Lasertherapie ( systemische PDT ) und interstitieller PDT mittels Laserkathetertechnik.

**Ergebnisse:** Die Lebermetastasen zeigten 2 Wochen nach der Behandlung sowohl im Ultraschall, als auch im MRT Zeichen der Nekrose. Infolgedessen konnte die Patientin durch Leberteilresektion und vollständiger Metastasenentfernung erfolgreich behandelt werden.

**Schlussfolgerung:** Die Kombination eines modernen hoch spezifischen Photosensitizers ( Chlorin E6 ) in Kombination mit intravenöser Laserblutbestrahlung ( systemische PDT ) und interstitieller PDT mittels faseroptischer Kathetertechnik scheint eine vielversprechende neue Behandlungsmethode in der photodynamischen Therapie in der Zukunft zu sein und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

**Schlüsselwörter:** PDT, Photodynamische Therapie, Intravasale Lasertherapie, Interstitielle Lasertherapie, Lebermetastasen

## Summary

**Objective:** Study about the possibilities of PDT in oncology with a clinical case report.

**Method:** A combination of a photosensitizer (chlorin E6) with intravenous laser therapy (systemic PDT) and interstitial PDT using laser catheter technique.

**Results:** Liver metastases showed signs of necrosis 2 weeks after treatment in both ultrasound and MRI. As a result, the patient was successfully treated by liver resection and complete removal of the metastases.

**Conclusion:** The combination of a modern highly specific photosensitizer (chlorin E6) in combination with intravenous laser blood irradiation (systemic PDT) and interstitial PDT using fiber-optic catheter technique seems to be a promising new treatment in future oncology and should be investigated in further studies.

**Keywords:** PDT, photodynamic therapy, laser therapy, intravascular laser therapy, interstitial laser therapy, liver metastases

Die photodynamische Therapie ist eine der interessantesten und vielversprechendsten Behandlungsansätze in der Therapie verschiedener Krebserkrankungen [1-4]. Die Therapie ist einfach durchzuführen und im Gegensatz zur Chemotherapie normalerweise nicht mit gravierenden Nebenwirkungen belastet. Das Prinzip ist die Stimulation einer lichtsensiblen Substanz die in den Blutkreislauf injiziert wird. Nach einigen Stunden bindet sich diese Substanz mit einer hohen Spezifität dann an Tumorzellen im Organismus. Nach Anregung mit (Laser)-licht werden diese dann durch die Bildung aktiver Sauerstoffradikale zerstört. Photosensitizer bestehen in der Regel aus Porphyrinmolekülen oder ähnlichen Strukturen und sind meist Derivate des Häm (ohne ein Eisenatom im Zentrum) oder des Chlorophylls (ohne ein Magnesiumatom im Zentrum). Entsprechend nennt man sie Hämatoporphyrine oder Chlorine. Einige von ihnen sind bereits zur Therapie am Menschen zugelassen

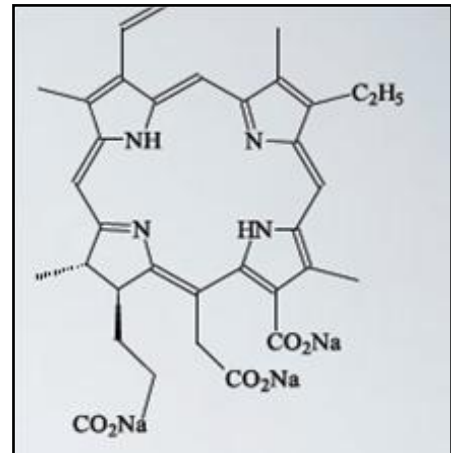
und werden seit Jahren therapeutisch verwendet wie z.B. das Photofrin zur Behandlung von Frühcarcinomen im Bronchialbereich oder Magen. Viele Forscher arbeiten seit Jahren auf diesem vielversprechenden Gebiet aber es haben sich bisher trotz allem nur geringe Fortschritte erzielen lassen. Für die Aktivierung der Photosensitizer wird in der Regel Rotlicht verwendet, das entweder von außen über die Haut oder endoskopisch appliziert wird. Unglücklicherweise kann eine ausreichende Lichtkonzentration bedingt durch begrenzte Eindringtiefe nur in oberflächlichen Strukturen bis zu einigen cm erreicht werden. So ist eine effektive Destruktion tiefer Tumoren oder z.B. von Lebermetastasen in der Regel nicht möglich.

Eine neue Behandlungsmethode wird als „systemische photodynamische Therapie“ bezeichnet und wurde erstmals von Kaplan et. al. auf dem internationalen Laserkongress 2008 in Helsinki vorgestellt [5]. 76 Patienten mit metastasiertem malignem Melanom wurden mit intravenös applizierten Chlorin E6 und intravenöser Laserblutbestrahlung behandelt. Die Autoren berichteten dass bei 34 Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion von Schmerzen, weniger Schwäche und ein gesteigerter Appetit zu beobachten war. Bei 16 Patienten verkleinerten sich befallene Lymphknoten oder verschwanden gänzlich und bei 25 Patienten wurde die weitere Ausbreitung von Metastasen für 6 – 12 Monate gestoppt. Die Ursache für die Behandlungserfolge sehen die Autoren in einer gesteigerten Immunabwehr durch die intravenöse Laserblutbestrahlung mit einer vermuteten Aktivierung des Photosensitizers direkt in der Blutbahn. Außerdem wird vermutet, dass zirkulierende Tumorzellen und Tumorstammzellen ebenso zerstört werden was zu einer zusätzlichen Immunisierung durch Tumorzerfallsprodukte führt. Eine zusätzliche „Blutreinigung“ durch Elimination von Mikroorganismen der häufig vorkommenden Begleitinfektionen bei Tumorpatienten soll einen zusätzlichen Nutzen bringen. In eigenen Untersuchungen an Tumorpatienten mit dieser Therapieform konnte der Autor dieses Artikel die Verbesserung der Lebensqualität und Performance bestätigen, jedoch in der Regel nicht eine signifikante Reduktion der Größe von Tumoren oder Metastasen. In 2004 veröffentlichten Vogl. et al. von der Abteilung für interventionelle Radiologie der Universität in Frankfurt einen Artikel über die „Interstitielle photodynamische Lasertherapie in der interventionellen Onkologie [6,7]. Sie benutzten in dieser Studie faseroptische Laserkatheter die direkt in das Tumorgewebe oder Metastasen eingeführt wurden um das Problem der limitierten Eindringtiefe bei rein äußerlicher Bestrahlung zu überwinden. Sie konnten mit dieser Behandlungsmethode eine effektive und kontrollierte Nekrose dokumentieren und waren überzeugt mit dieser Therapie auch multiple Lebermetastasen abladieren zu können. Die Vorteile dieser Methode sehen sie in der geringen Nebenwirkungsrate und weitgehenden Schmerzfreiheit der und damit verbundener großer Patientenakzeptanz. Außerdem können diese Therapie ambulant durchgeführt werden.

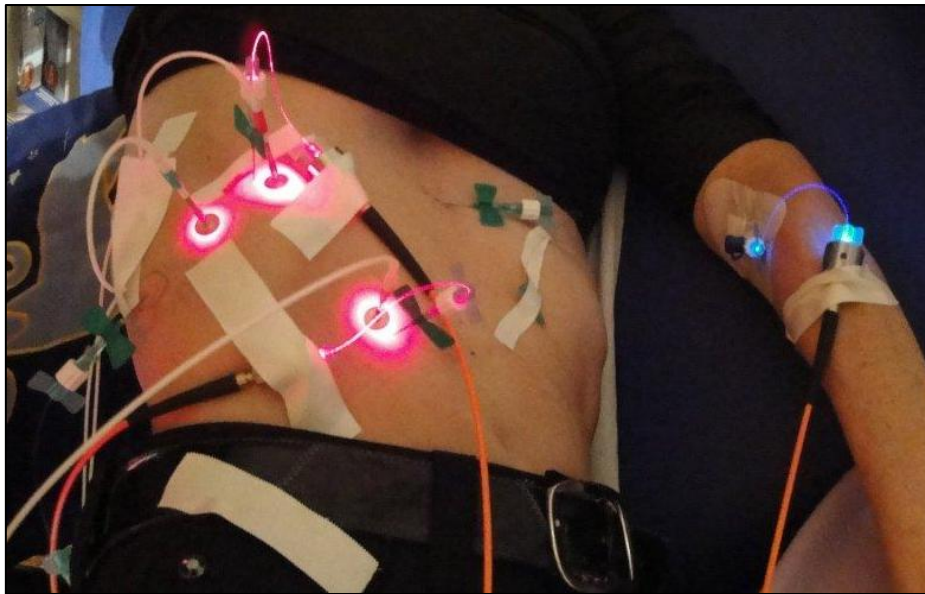
Fügt man nun die Ergebnisse von Kaplan und Vogl zusammen so könnte eine Kombination von „systemischer photodynamischer Therapie“ mittels iv-Photosensitizer mit nachfolgender intravenöser Lasertherapie und anschließender interstitieller photodynamischer Therapie mittels faseroptischer Tumorpunktion und direkter Laseraktivierung der Schlüssel für ein optimales Behandlungsregime darstellen.

Der Autor dieses Artikels hat selbst eine Patientin mit einem Zustand nach Dünndarmcarcinom mit 4 Lebermetastasen im Zeitraum von Mai 2010 bis Mai 2011 nach diesem Schema behandelt. Das Duodenalcarcinom wurde im Jahr 2009 zunächst mittels Whippelscher Operation entfernt aber in der Folge kam es rasch zur Entwicklung von 2 Lebermetastasen. Mehrere Chemotherapien mit verschiedenen Wirkstoffen in der Folge waren entweder wirkungslos oder hatten zu starke Nebenwirkungen und wurden von der Patientin nicht toleriert. Eine erste systemische photodynamische Therapie mit intravenösem Chlorin E6 und äußerlicher Laserbestrahlung wurde im Mai 2010 in der Praxis des Autors durchgeführt und führte zu einer erstaunlichen Verbesserung der Lebensqualität und nach einem 2. Therapiezyklus im Juni 2010 zu einer völligen Verschwinden der Metastasen im MRT. Jedoch traten diese im Dezember 2010 erneut auf und im Januar 2011 wurde die Patientin erneut mit 3 Sitzungen systemischer photodynamischer Therapie behandelt. Leider kam es jedoch zu einem weiteren langsamen Wachstum der Lebermetastasen.

Im Februar 2011 erhielt die Patientin erstmals eine Kombination von systemischer photodynamischer Therapie mit Chlorin E6 und intravenöser Lasertherapie in Verbindung mit interstitieller Behandlung der Metastasen mittels faseroptischer Kathetertechnik. Es wurde die Haut an 4 Stellen in Projektion auf die Metastasen punktiert und die faseroptischen Katheter in einer Tiefe von ca. 2 cm appliziert um die reduzierte Eindringtiefe bei rein äußerlicher Bestrahlung zu überwinden. Bekannter weise reduziert bereits die Haut die aufgestrahlte Laserenergie um ca. 80 % verbunden mit einer erheblichen Streuung und somit Qualitätsverlust des Lichtes. Die faseroptischen Katheter wurden aus Sicherheitsgründen (ambulante Therapie) nicht direkt in die Lebermetastasen eingebracht. Rotes Laserlicht der Wellenlänge 685 nm mit einer Leistung von 50 mW und einer Leistungsdichte von 10 W/qcm wurde 20 min eingestrahlt. 2 Wochen nach der Therapie veränderten sich 2 Metastasen und zeigten sowohl im Ultraschall und im MRT Zeichen einer Nekrotisierung. Das verwendete Behandlungsprotokoll führte am Ende zu einer eindrucksvollen Erholung der Patientin mit erheblicher Leistungssteigerung und 5 kg Gewichtszunahme so dass sie in der chirurgischen Universitätsklinik in Göttingen erfolgreich operiert werden konnte. Es wurde dort eine Leberteileresektion durchgeführt mit kompletter Entfernung der verbliebenen Metastasen. Bereits 6 Wochen später waren die zuvor stark erhöhten Tumormarker in den Normbereich abgefallen und somit besteht eine große Hoffnung auf endgültige Heilung der Patientin.



**Abb. 1: Molekularstruktur des Chlorin E6**



**Abb. 2: Kombination von systemischer und interstitieller PDT an der Leber**

## Literatur

1. R.R. Allison, C. H. Sibata: Photodynamic Therapy; Chapter 24, Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5<sup>th</sup> Edition, 2008
2. R. R. Allison, C. H. Sibata: Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review; Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 7, 61-75, 2010
3. M. A. Calin, S. V. Parasca: Photodynamic therapy in oncology; Journal of Optoelectronics and advanced materials Vol. 8, No. 3, June 2006, p. 1173-1179
4. L. R. Braathen, R. E. Hunger, K. Kernland Lang: Photodynamische Therapie (PDT); Kap. 4.5, Tumoren der Haut, 2010, Georg Thieme Verlag KG
5. Kaplan et al: Systemic Photodynamic Therapy in the Combined Therapy of Patients with Malignant Neoplasms with Metastases; Book of Abstracts, int. Laser conference Helsinki 2008
6. K. Eichler, K. Engelmann, M. G. Mack, R. Straub, S. Zangos, T. J. Vogl: Interstitielle Photodynamische Lasertherapie zur Behandlung von Lebermetastasen: Erste Ergebnisse einer in vivo Phase I-Studie; Fortschr Röntgenstr 2003; 175:682-687, Georg Thieme Verlag Stuttgart
7. K. Eichler, K. Engelmann, C. Herzog, M. G. Mack, A. Thalhammer, T. J. Vogl, S. Zangos: Interstitial photodynamic laser therapy in interventional oncology; Eur Radiol (2004) 14:1063–1073

### Korrespondenzanschrift des Autors:

*Dr. med. Dipl. chem. Michael Weber  
Lönsstraße 10  
D-37697 Lauenförde Germany*

*E-mail: dr\_m.weber@gmx.de*