Photodynamische Lasertherapie bei Dysplasien von Vulva und Portio uteri

M.		Korell ^a
M.		Untch ^a
M.		Kirschstein ^a
C.		Abels ^b
A.E.		Götz ^b
R.		Baumgartner ^c
H.		Hepp ^a

^aUniv.-Frauenklinik München-Großhadern (Vorst.: Prof. Dr. H. Hepp) ^bInstitut f. Chir. Forschung München-Großhadern (Vorst.: Prof. Dr. K. Meßmer) ^cLaserforschung der Urologischen Klinik München-Großhadern (Vorst.: Prof. Dr. A. Hofstetter)
Pathologisches Institut München-Großhadern (Vorst.: Prof. Dr. U. Löhrs)

Dr. M. Korell, Univ.-Frauenklinik München-Großhadern, Marchioninistraße 15, D-81377 München

Die Standardtherapie der Dysplasien als Vorstufe invasiver Karzinome stellt die chirurgische Exzision dar. Bei dysplastischen Veränderungen des Genitale sind dabei oftmals entstellende bzw. funktionell störende operative Eingriffe nötig. So können nach Konisation nicht nur Stenosen des Zervikalkanals, sondern auch eine Zervixinsuffizienz auftreten. Ebenso können mehrfache chirurgische Eingriffe im Bereich der Vulva zu organischen und psychosexuellen Problemen führen. Zudem treten die dysplastischen Veränderungen häufig multizentrisch auf und haben eine hohe Rezidivrate. Wir untersuchten den Stellenwert der photodynamischen Lasertherapie (PDT) als alternatives Therapieverfahren. Um systemische Nebenwirkungen des Photosensibilisators zu vermeiden, konzentrierten wir uns auf die topisch applizierbare delta-Aminolävulinsäure (ALA) anstelle der früher verwendeten Porphyrinderivate [1, 2]. Unser Ziel war es, vor einer möglichen klinischen Anwendung, das Penetrationsverhalten von ALA zu untersuchen. Hierbei waren besonders die Eindringtiefe und die Verteilung der resultierenden Fluoreszenz in dysplastisch versus gesundem Gewebe von großem Interesse.

Material und Methodik

Vor geplanten Eingriffen wurde ALA an der Vulva (7 ×), Vagina (2 ×) und einem Mamma-Ca-Hautrezidiv (1×) in Salbenpräparation aufgetragen. Bei der Portio uteri (15 ×) erfolgte die Applikation über eine Portiokappe. Die Zeitdauer von Applikation des Photosensitizers bis zur Probenentnahme betrug zwischen 1 und 6 Stunden. Die entnommenen Gewebe wurden sofort unter Lichtabschluß gekühlt und zu Schnitten verarbeitet. Die Auswertung erfolgte mit der Fluoreszenzmikroskopie unter digitaler Bildverarbeitung.

Ergebnisse

Es zeigte sich, daß die Basalmembran in jedem Fall eine Grenze für die von ALA stimulierte endogene Porphyrinsynthese darstellte. Bei den bislang ausgewerteten 9 Portioproben zeigte sich bei

Penetration [μm]

Abb. 1. Fluoreszenzverteilung in der Portio.

schwerer Dysplasie (CIN 3; $n = 3$) eine deutliche Fluoreszenz, die sich nicht immer einheitlich verteilte, sondern einmal an der Basalmembran (Abb. 2) bzw. relativ oberflächlich (Abb. 3) nachweisbar war. Gesundes Gewebe ($n = 6$) zeigte dagegen keine Anreicherung.

Diskussion

Die photodynamische Lasertherapie mit selektiver Aufnahme des Photosensibilisators in die pathologisch veränderte Zelle und Laserbestrahlung mit nachfolgender Zellzerstörung scheint gerade für oberflächige Dysplasien wie an der Vulva oder der Portio geeignet zu sein. Die Fluoreszenz endete nicht nur in allen Fällen an der Basalmembran, sondern zeigte auch eine selektive Anreicherung im dysplastischen Gewebe. Aufgrund dieser optimalen Sicherheitsvoraussetzungen wurde im Rahmen eines letzten Behandlungsversuches vor radikaler Exzision bei 2 Patientinnen mit mehrfach voroperiertem Morbus Bowen eine photodynamische Lasertherapie

durchgeführt. Der zytologische Abstrich und die subjektiven Beschwerden besserten sich deutlich. Bei einer weiteren Patientin mit PAP IVa der Vulva ohne kolposkopisches Korrelat wurde eine „Fluoreszenz-gesteuerte“ Biopsie durchgeführt und eine VIN 3 entdeckt. Insgesamt scheint mit der photodynamischen Lasertherapie eine erfolgversprechende, auch mehrfach wiederholbare Therapiealternative zur Verfügung zu stehen, die eventuell manche Operation vermeiden kann.

dla 210468 Mag4x Itw > atioñt 280

1a 210468 Mag4x Int12x

3b 130460 Mag4x Int12x

usts

ALA 3%-Lsg. Inkubation: 335min

Abb. 2. Portio-PE nach topischer ALA-Applikation (CIN 3). Durchlicht- (oben) und Fluoreszenzmikroskopie (unten) mit Fluoreszenz an der Basalmembran.

Abb. 3. Portio-PE nach topischer ALA-Applikation (CIN 3). Durchlicht- (oben) und Fluoreszenzmikroskopie (unten) mit oberflächlicher Fluoreszenz.

Literatur

1 Kennedy JC. Poltier H: Endogenous pro-toporphyrin IX. a clinically usefull photo-sensitizer for photodynamic therapy. J. Photochem. Photobiol. (1992): 14: 275.

Del C, Batle AM: Porphyrins. porphyrias. cancer and photodynamic therapy – a modell for carcinogenesis. J. Photochem. Photobiol. (1993): 20: 5.

150

Korell/Untch/Kirschstein/Abels/Götz/ Baumgartner/Hepp

Photodynamische Lasertherapie bei Dyspl-asien von Vulva und Portio uteri

Fluoreszenzverteilung in der Portio

5aJV60; Ink: 5h35min; 3% ALA-Lsg. pH 5,5; Penetration $91 \pm 10\%$ der Mukosa