

# Fotodynamisk terapi af hoved-hals-kræft

Reservelæge Christel Bræmer Lajer, overlæge Lena K. Specht, klinikchef Jørgen Kirkegaard & overlæge Preben Homøe

H:S Rigshospitalet, Øre-næse-halskirurgisk Klinik og Onkologisk Klinik

## Resume

Fotodynamisk terapi er en ny behandlingsmulighed til hoved-hals-kræft. Princippet i behandlingen er en fotokemisk reaktion initieret ved lysaktivering af et lysfølsomhedsfremkaldende stof (fotosensitizer), som forårsager celledød af det lyseksponerede væv. Virkningsmekanismen ved fotodynamisk terapi samt teknikkerne og det kliniske forløb gennemgås. Litteraturen gennemgås med henblik på behandlingsresultaterne ved de forskellige teknikker og indikationer. Fremtidsmulighederne for fotodynamisk terapi inden for hoved-hals-kræft-behandling i Danmark omtales.

Fotodynamisk terapi (PDT) er en ny behandlingsform af maligne og præmaligne hoved-hals-tumorer. Til PDT er det, ud over lyseksponering, nødvendigt med en fotosensitizer (et lysfølsomhedsfremkaldende stof) og oxygen. Terapiformen blev anvendt første gang i 1904 til behandling af basalcellekarcinom, men først i 1976 blev behandlingen reelt afprøvet ved maligne lidelser (blærekræft) [1]. Igennem de seneste 15 år er der på forskellige centre foretaget kliniske undersøgelser af fotodynamisk terapi til behandling af kræft i hoved-hals-området både som kurativ og som palliativ behandling. Efter udvikling af anden generation af fotosensitiserer er behandlingen yderligere effektiviseret.

Planocellulært karcinom i hoved-hals-området holder sig længe lokalt/regionalt og er tilgængelig for lokal behandling med kirurgi og/eller radioterapi. Godt halvdelen af patienterne helbredes. Effekten af behandlingen er korreleret til størrelsen af primærtumoren og tilstedeværelsen af regionale lymfeknudemetastaser [2]. Hoved-hals-regionen er et kirurgisk og radioterapeutisk kompliceret område. Behandlingen er intensiv og kan medføre alvorlige senbivirkninger. Ved recidiv findes der ingen kurativ behandling, såfremt yderligere kirurgi eller strålebehandling ikke er mulig. Al yderligere behandling er palliativ, og der er behov for en effektiv palliativ behandling med få bivirkninger. Cytostatika har været afprøvet [3]. Responsraterne er 15-30% ved enkeltstofbehandling og 30-40% ved kombinationskemoterapi. Komplette remissioner ses sjældent, og remissionsvarigheden er kort (3-5 måneder ved enkeltstofbehandling og 5-6 måneder ved kombinationsbehandling). Der er ikke påvist forlængelse af overlevelsen. Kemoterapi er behæftet med betydelige bivirkninger og betragtes fortsat som eksperimentel ved recidiverende hoved-hals-kræft.

Molekylærbiologisk behandling til hoved-hals-kræft er under udforskning. *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) overeksprimeres i 90% af de planocellulære hoved-hals-kræfttilfælde. Monoklonale antistoffer mod EGFR og inhibitorer af EGFR-tyrosinkinase har vist en begrænset aktivitet som enkeltstof ved recidiverende hoved-hals-kræft med responsrater på 10-20% [4].

## Metode

Der er foretaget en systematisk litteraturgennemgang på MEDLINE fra 1976 til 2004. Der er benyttet følgende søgeord: *photodynamic therapy, head and neck cancer, squamous cell carcinoma, oral cavity, larynx, pharynx og nasopharynx*. Kasuistikker, møde-*proceedings* og artikler på andre sprog end dansk, engelsk og tysk er udeladt.

## Virkningsmekanismer ved fotodynamisk terapi

Alle fotosensitiserer har et specifikt absorptionsspektrum på 630 nm eller mere. Lys af denne bølgelængde aktiverer stoffet. Lyspenetrationen i vævet og dermed behandlingsdybden øges med tiltagende aktiveringsbølgelængde [5].

## Fotosensitiserer

Første generation af fotosensitiserer er derivater af hæmatoporphyrin. Heraf er Photophrin (porfimer natrium) det mest benyttede, idet over 4.000 patienter med kræft er blevet behandlet med dette stof. Stoffet bindes forholdsvis selektivt til kræftceller.

Bindingsmekanismen er ukendt. Photophrin aktiveres af en absorptionsbølgelængde på 630 nm, hvor den maksimale penetrationsdybde er 0,5-1 cm, hvilket begrænser værdien af porfimer natrium i behandlingen af større solide tumorer. Derudover persisterer fotosensitiviteten op til seks uger efter infusionen, hvor patienterne ikke må opholde sig i dagslys [6].

Der er udviklet en række andengenerationsfotosensitiserer med længere absorptionsbølgelængde, dybere vævspenetrations af lys og korterevarende fotosensitivitet. Disse stoffer afprøves for tiden i forskellige kliniske forsøg. De inkluderer benzoporphyrinderivater, metatetrahydroxylphenylchlorin (mTHPC), aminolevulinsyre (ALA), tin-ethyletiopurpurin (SnET2) og Mono-1-aspartyl chlorin e6 (NPe6) [7].

ALA er den eneste fotosensitizer, der kan appliceres lokalt. Penetrationen er beskeden (maks. 1-2 mm), og stoffet benyttes primært til kutane basocellulære karcinomer og aktiniske keratoser. Intravenøs behandling med ALA til orale tumorer har haft begrænset succes [8].

mTHPC er den mest benyttede fotosensitizer til hoved-hals-kræft.

### Lyskilder

Sideløbende med udviklingen af fotosensitiserere er lyskilderne blevet forbedret. Der benyttes lavenergilyskilder uden varmeudvikling, og vævet påvirkes derfor ikke termisk. Wolframkilder og projektorlamper er tilstrækkelige til overfladisk behandling af f.eks. basocellulære carcinomer. Til dybere behandling benyttes på nuværende tidspunkt primært diodelasere med silikonekvarts-fiberoptikkabler. Til hoved-halskræft bruges mikrolinse og cylindriske fiberender. Mikrolinsespidsen distribuerer lyset i en ensartet cirkel og belyser vævs-overflader. Cylindriske tipper distribuerer lyset 360 grader langs akse af fiberen. Disse benyttes til interstitiel behandling.

### Biologisk effekt

Den farmakologiske aktivitet af fotosensitiseren initieres ved lysaktivering af en specifik bølglængde. Den terapeutiske effekt medieres ved udvikling af højreaktive oxygenarter. Disse frie iltradikaler beskadiger cellemembraner, mitokondrier, mikrotubuli og DNA. Beskadigelsen medfører indstrømning af calcium og andre elektrolytter. Denne skade resulterer i direkte celledød eller apoptose. I nogle studier er det endvidere vist, at kargebetet in vivo er et centralt mål for PDT-induceret skade, hvilket betyder, at vævsnekrose også kan være udløst af anoksi [9]. Den kapillære skade ses op til 72 timer efter lysaktiveringen og er således sen i forhold til den direkte effekt på tumorcellen, idet den sker i løbet af sekunder. Den udløsende faktor er afhængig af tiden for lysaktivering efter indgiften af fotosensitiseren (*drug light*-intervallet) [10]. De fleste arbejder vedrørende virkningsmekanismen er foretaget på cellelinjer eller på mus. Virkningsmekanismen ved PDT kan være forskellig for de forskellige fotosensitiserere og er endnu ikke kendt i detaljer hverken in vitro eller in vivo [11].

### Klinisk forløb

Selve behandlingen og det kliniske forløb kan variere afhængigt af den anvendte fotosensitiserer. Forskellene består i forskelligt *druglight*-interval, lysoverfølsomhedsperiode, bølglængde af lyset og af lysdosen herunder bestrålingstiden. I et typisk forløb foregår behandlingen med PDT ved i.v. indgift af fotosensitiseren i en stor vene. Patienterne er lysfølsomme straks efter injektionen. Det første døgn tåles kun svag indendørs belysning (maks. 60 W pærer), og patienterne skal derfor opholde sig inden døre for nedrullede gardiner, men fjernsyn er tilladt. Hvis patienten er indlagt, er det nødvendigt med en specielt indrettet sengestue, og i ambulante tilfælde bør hjemmet ses af en konsulent fra afdelingen, således at forholdsregler vedr. lysafskærmning kan foretages. Fire døgn efter indgivelsen skal behandlingsstedet belyses med lys fra en laserkilde med en specifik bølglængde afhængig af den anvendte fotosensitiserer. Belysningen foretages på operationsstue i fuld bedøvelse, og alt omgivende væv samt resten af kroppen skal tildækkes helt før belysning. Hele tumor-

overfladen med 0,5 cm's margin belyses ved brug af mikrolinseoptik. Bestrålingstiden er ca. 200 s. Inden for et døgn bliver det belyste område hvidt og nekrotisk. Der sker en langsom afstødning af det nekrotiske væv samtidig med en begyndende opheling. Patienterne har i dette forløb behov for analgetika i form af morfika og/eller ikkesteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID). Der kan være behov for oprensning og antibiotika grundet infektion og/eller lugtgener. Opheling sker i løbet af 1-2 måneder. Udendørs belysning uden sol i kortere tid tåles efter en uge, og forsigtig eksponering for sollys kan ske efter 14 dage.

### Resultater

I øjeblikket er mere end 1.000 patienter med kræft i hoved-hals-området blevet behandlet med PDT. Det er overvejende patienter med planocellulært karcinom, men også patienter med kaposisarkom, adenoid cystisk karcinom, melanom og bløddelssarkom. PDT benyttes både som primær behandling af patienter med små tumorer uden lymfeknudemetastaser og til større avancerede hoved-hals-kræftformer som adjuverende og/eller pallierende behandling.

### Kurativt intenderet behandling

I **Tabel 1** sammenfattes resultaterne fra publikationer om PDT som kurativt intenderet behandling af hoved-halskræft i tidligt stadie (carcinoma in situ, T1 ( $\leq 2$  cm) og T2 (2-4 cm) tumorer) [7, 12-26]. Det drejer sig udelukkende om ikke- randomiserede fase II-undersøgelser. I alt 539 patienter er blevet behandlet, og der er opnået komplet respons hos 85% efter en behandling. Den største undersøgelse publiceredes i 2004 som en åben ikke- randomiseret fase II-undersøgelse [19]. I alt 114 patienter gennemførte protokollen, og 97 (85%) opnåede komplet respons, mens 77% fortsat var i remission efter henholdsvis et og to år. Et- og toårsoverlevelsen var på henholdsvis 89% og 75%. Varigheden af komplet respons var gennemsnitlig  $>619$  dage (medianen endnu ikke nået). De funktionelle og kosmetiske resultater beskrives som meget tilfredsstillende. Bivirkninger i form af smerter (milde til moderate) rapporteredes hos 82% af patienterne, men kunne behandles med analgetika. Endvidere var der hudforbrændinger (første-grads) hos 13% af patienterne.

### Intraoperativ fotodynamisk terapi

PDT kan også benyttes intraoperativt. Patienterne behandles før det operative indgreb med fotosensitiseren. Tumoren excideres efter vanlige principper efterfulgt af lysaktivering langs resektionskanterne. Behandlingen er en adjuverende behandling og velegnet ved anatomisk komplekse og funktionelt vigtige områder. For at undgå forbrændingsskader af det omgivende væv under proceduren må operationslyset filtreres for aktiverende bølglængder. *Biel* behandlede otte patienter med avanceret recidiverende hoved-halskræft med intraoperativ PDT [27]. Tre år efter var tre patienter fortsat

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** Sammenfatning af publicerede resultater med fotodynamisk terapi af tidlige planocellulære kræftformer i hoved-hals-regionen rangeret efter antal patienter.

Studie	Antal patienter	Stadie	Lokalisering	Fotosensitiser	Respons	
					komplet, n (%)	partielt eller intet, n (%)
Hopper <i>et al</i> [18]	114	Tis, T1, T2	Cavum oris	mTHPC	97 (85)	17 (15)
Biel <i>et al</i> [7]	71	T1, T2	Larynx, cavum oris	Photophrin	64 (90)	7 (10)
	49				38 (77)	5 (23)
Zhao <i>et al</i> [14]	50	–	Læbe	Hæmatoporfyrinderivat	50 (100)	0
Kulapaditharom [17]	41	–	Oro- og nasopharynx	Photophrin	30 (73)	11 (27)
Freche <i>et al</i> [21]	32	T1	Larynx	Hæmatoporfyrinderivat, Photophrin	25 (78)	7 (22)
Feyh <i>et al</i> [22]	14	T1, T2	Ansigt og oropharynx, larynx	Photosan	12 (86)	2 (14)
	12	T1, T2			11 (92)	1 (8)
Wenig <i>et al</i> [16]	26	T1 recidiv	Hoved-hals	Photophrin	20 (77)	6 (23)
Savary <i>et al</i> [20]	25 (33 tumorer)	–	Cavum oris og øsofagus	mTHPC	28 (85)	5 (15)
Kubler <i>et al</i> [13]	25	T1, T2	Læbe	mTHPC	24 (96)	1 (4)
					21 (84) <sup>a</sup>	3 (16)
Copper [26]	25 (29 tumorer)	T1, T2	Cavum oris, oropharynx	mTHPC	25 (86)	4 (14)
Gluckman [19]	13	T1-T2	Cavum oris, oropharynx	Photophrin	11 (85)	2 (15)
	2	T1	Larynx		2 (100)	0
	8	Cis	Mucosa		7 (88)	1 (12)
Schweizer [23]	10	Tis-T2	Cavum oris	Photophrin	8 (80)	2 (20)
	10	T1	Larynx		8 (80)	2 (20)
Dilkes <i>et al</i> [12]	14	T1, T2	Cavum oris, pharynx og larynx	mTHPC	11 (78)	3 (22)
Grant <i>et al</i> [25]	11	T1	Cavum oris	Photophrin	7 (58)	4 (42)
Grossweiner <i>et al</i> [24]	9	–	Cavum oris og pharynx	Photophrin	8 (89)	1 (11)
Keller <i>et al</i> [15]	3	T1, T2	Cavum oris	Photophrin	3 (100)	0
I alt	539				461	

mTHPC = metatetrahydroxylphenylchlorin. a) efter 424 dage.

tumorfri, to havde lokalt recidiv, og tre havde fjermetastaser. Efter endnu to år var fire patienter fortsat i live. Der foreligger ingen kontrollerede undersøgelser.

### Palliativ behandling

For avancerede hoved-hals-tumorer er der udført adskillige undersøgelser. I de første undersøgelser blev der benyttet Photophrin som fotosensitiser, hvor lyspenetrationen i vævet er begrænset. Behandlingen medførte kun kortvarigt partielt respons efterfulgt af tumorprogression. De nye andengenerationsfotosensitisere giver bedre resultater. I **Tabel 2** vises udvalgte kliniske forsøg med første- og andengenerationsfotosensitisers [19, 25, 28-32]. Alle er ikke randomiserede fase II-undersøgelser. Den største af disse undersøgelser omfattede 128 patienter, der havde avanceret inkurabel hoved-halskræft og var blevet behandlet med mTHPC-PDT [31]. En måned efter behandlingen var der komplet respons hos 16% og partielt respons hos 38%. Den mediane overlevelse for patienter med komplet respons var >337 dage sammenlignet med

216 dage for patienter uden komplet respons. Etårsoverlevelsen var 73% for patienter med komplet respons og 32% for patienter uden komplet respons. For komplet tumorrespons var den mediane varighed 84 dage, gennemsnitligt 145 dage. Der blev foretaget livskvalitetsundersøgelse med *University of Washington Quality of Life Questionnaire* [33], hvorved der blev påvist en forbedring hos 53%.

### Interstitiel fotodynamisk terapi

Større tumorer i kirurgisk vanskeligt tilgængelige områder kan behandles med interstitiel PDT. Der foreligger kun ganske få publikationer om interstitiel behandling af hoved-halskræft, og de fleste af disse forsøg er pilotforsøg. Ved denne behandling indsættes der flere fibre direkte ned i tumor via kanyler, der er blevet placeret enten computertomografvejledt eller ultralydsvejledt [34].

Biel rapporterede om en undersøgelse med 13 patienter med T2- og T3- tumorer (>4 cm) [35], hvor otte patienter opnåede komplet respons, og tre patienter fortsat var syg-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 2.** Sammenfatning af publicerede resultater med fotodynamisk terapi af avancerede og/eller recidiverende hoved-hals-kræftformer rangeret efter antal patienter.

Studie	Antal patienter	Stadie	Lokalisering	Fotosensitiser	Respons	
					komplet, %	partielt, %
<i>D'Cruz</i> [31]	128	Avancerede	–	–	16	38
<i>Fan et al</i> [32]	20	T1-T4- <i>field change</i>	Cavum oris	mTHPC	65	20
<i>Gluckman</i> [19]	6	T1-T3-recidiv	Larynx	DHE	33	17
	8	T4	Hoved/hals	HPD, DHE	0	50
<i>Tong et al</i> [28]	12	Recidiv, avancerede	Nasopharynx	Hæmatoporfyrin	(25)	(75)
<i>Grant et al</i> [25]	11	<i>Field cancerisation</i> T1	Cavum oris	Photophrin	(92)	8
<i>Dilkes et al</i> [30]	10	T2N0-T4N3	Hoved/hals	mTHPC og Photophrin	(30)	70
<i>Schweizer</i> [29]	5	T2, T4	Nasopharynx, cavum oris	Photophrin	40	60

mTHPC = metatetrahydroxyphenylchlorin; DHE = dihæmatoporfyrin-ether/ester (Photophrin II); HPD = hæmatoporfyrinderivat.

domsfri 61 måneder efter PDT. Photophrin benyttedes som fotosensitiser.

I 2001 publicerede *Tanaka et al* et pilotforsøg med tre patienter med T1- eller T2-tungekræft; de to havde recidiver. To af patienterne opnåede komplet respons uden tab af funktionalitet, og en opnåede partielt respons og måtte opereres [36]. *Subr et al* inkluderede i et pilotstudie 12 patienter med avancerede hoved-hals-tumorer med forskellig histologi [37]. Elleve patienter opnåede forbedret livskvalitet, og det størst opnåede nekrosevolumen var 52 cm<sup>3</sup>. Langtidsopfølgning er ikke beskrevet.

I 2004 publiceredes et fase I-II-studie med 45 patienter [34]. Alle havde persisterende eller recidiverende hoved-halskræft og var vurderet inoperable eller uegnede til yderligere kirurgi og radioterapi. Der blev foretaget i alt 67 behandlinger med interstitiel mTHPC-PDT på de 45 patienter. Man fandt komplet responsrate hos 20% og partielt respons hos 53%. Fem patienter var fortsat sygdomsfri 10-60 måneder efter behandling. Symptomatisk bedring (smerter, blødning og tumor-svind) fandtes hos 23 (53%). Den mediane overlevelse for patienter med respons var 16 måneder og to måneder for patienter uden respons.

### Diskussion

PDT er et nyere behandlingstilbud til patienter med hoved-halskræft. De publicerede undersøgelser tyder på, at PDT er et virksomt supplement til de gængse behandlinger af hoved-halskræft. Behandlingen synes at være specielt egnet til patienter med overfladiske tumorer eller *field cancerisation*. Som primær behandling af T1 og T2 orale tumorer er responsrater og overlevelse måske på højde med kirurgi og radioterapi, og langtidsbivirkningerne er få [2]. Der mangler imidlertid randomiserede undersøgelser med sammenligning af PDT med konventionel behandling. Det drejer sig om en patientgruppe med god prognose med konventionel behandling, og værdien af PDT i denne situation er uafklaret.

En af fordelene ved PDT er, at behandlingen kan gentages. Nogle patienter har fået op til fem behandlinger med samme fotosensitiser. Dette er især en fordel hos patienter, der får nye primære tumorer. Behandlingen kan benyttes både før og efter kirurgi, radioterapi og kemoterapi.

På nuværende tidspunkt anvendes PDT til lokal behandling og er ikke egnet til behandling af lymfeknudemetastaser eller metastaser til indre organer. PDT har dog i et enkelt studie vist sig at være virksom ved behandling af levermetastaser [38]. Lokal PDT-behandling af primærtumor kan kombineres med lymfeknudedissektion og/eller strålebehandling.

Som palliativ behandling er PDT velegnet til overfladiske tumorer, men med interstitielle teknikker er behandlingen også mulig ved dybereliggende tumorer. Ved fjermetastaser er kemoterapi fortsat den eneste mulige behandling, men den kan kombineres med PDT, hvis der eksempelvis er samtidige gener af lokalrecidiv.

Responsraterne ved PDT er fuldt på højde med responsraterne ved kemoterapi, og i visse undersøgelser påvises der endog væsentlig bedre responsrater [32]. De fleste undersøgelser af PDT som palliativ behandling er udført på selekterede patientgrupper uden fjermetastaser, og studierne er ukontrollerede. I den største fase II-undersøgelse af PDT som palliativ behandling sammenlignes overlevelsen hos respondende patienter med overlevelsen hos ikke-responderende patienter [31]. Dette er imidlertid problematisk, og der kan ikke konkluderes noget om behandlingens værdi ud fra dette [39]. Sygdomsfri overlevelse er ofte ikke opgjort i publikationerne, men i flere studier findes der langtidsoverlevelse efter palliativ PDT. Der mangler randomiserede, kontrollerede undersøgelser, hvori man sammenligner effekten af PDT og kemoterapi. Et sådant studie er ved at blive igangsat på europæisk plan.

Bivirkningerne ved PDT-behandlingen synes at være acceptable. Det drejer sig om smerter og fotosensitivitet af huden. Smerterne kan normalt behandles med morfika og/eller

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

NSAID. Forbrænding af huden er oftest mild og kortvarig (få dage), hvis de rette forholdsregler overholdes, men behandlingen bør ikke benyttes til patienter, der ikke kan kooperere. PDT er lige så omkostningstung som kemoterapi [40]. Behandlingen bør udføres på kirurgiske afdelinger af hovedhalskirurger med erfaring i laserbehandling i hovedhalsområdet.

### Fremtidige perspektiver

PDT har ikke tidligere været benyttet til behandling af hovedhalskræft i Danmark, men har hidtil kun været benyttet til overfladiske hudtumorer (aktiniske keratoser og basocellulære karcinomer) samt til aldersrelateret maculadegeneration.

Foscan (mTHPC) er i Danmark godkendt til palliativ behandling af hovedhalskræft, og behandlingen er i november 2004 som det første sted i Danmark indført på Øre-næse-halskirurgisk Klinik, Rigshospitalet. Foreløbig er to patienter behandlet, og begge patienter er indtil nu i komplet remission. Behandlingen rummer gode muligheder både som primær og som palliativ behandling til udvalgte patienter.

Der er behov for yderligere forskning både eksperimentelt og klinisk med henblik på at fastlægge PDT's plads i behandlingen af hovedhalskræft.

Korrespondance: *Christel Bræmer Lajer*, Kollelevbakken 16, DK-2830 Virum.  
E-mail: Lajer@dadlnet.dk

Antaget: 20. september 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Kelly JF, Snell ME. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder. *J Urol* 1976;115:150-1.
- Specht LK, Kirkegaard J. Hovedhalskræft. *Ugeskr Læger* 2002;164:3020-3.
- Vermorken EE. Chemotherapy in head and neck cancer: state of the art. *Cancer Futures* 2004;12-8.
- Cohen EE, Rosen F, Stadler WM et al. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2003;21:1980-7.
- Bonnett R. Photodynamic therapy in Historical Perspective. *Contemporary Pharmacotherapy* 2005;10:1-17.
- Moriwaki SI, Misawa J, Yoshinari Y et al. Analysis of photosensitivity in Japanese cancer-bearing patients receiving photodynamic therapy with porfimer sodium (Photofrin). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:241-3.
- Biel MA. Photodynamic therapy in head and neck cancer. *Curr Oncol Rep* 2002;4:87-96.
- Grant WE, Hopper C, Speight PM et al. Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with "field cancerization" of the oral cavity. *J Laryngol Otol* 1993;107:1140-5.
- Chan WS, Brasseur N, La Madeleine C et al. Efficacy and mechanism of aluminium phthalocyanine and its sulfonated derivatives mediated photodynamic therapy on murine tumours. *Eur J Cancer* 1997;33:1855-9.
- Jones HJ, Vernon DI, Brown SB. Photodynamic therapy effect of m-THPC (Foscan) in vivo: correlation with pharmacokinetics. *Br J Cancer* 2003;89:398-404.
- Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:380-7.
- Dilkes MG, Benjamin E, Ovaisi S et al. Treatment of primary mucosal head and neck squamous cell carcinoma using photodynamic therapy: results after 25 treated cases. *J Laryngol Otol* 2003;117:713-7.
- Kubler AC, Scheer M, Zoller JE. Photodynamic therapy of head and neck cancer. *Onkologie* 2001;24:230-7.
- Zhao FY. The results of treatment in 570 cases of oral cancer. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1990;25:92-6.
- Keller GS, Doiron DR, Fisher GU. Photodynamic therapy in otolaryngology – head and neck surgery. *Arch Otolaryngol* 1985;111:758-61.
- Wenig BL, Kurtzman DM, Grossweiner LI et al. Photodynamic therapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:1267-70.
- Kulapaditharom B, Boonkitticharoen V. Photodynamic therapy in management of head and neck cancers and precancerous lesions. *J Med Assoc Thai* 2000;83:249-58.
- Hopper C, Kubler A, Lewis H et al. mTHPC-mediated photodynamic therapy for early oral squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2004;111:138-46.
- Gluckman JL. Hematoporphyrin photodynamic therapy: is there truly a future in head and neck oncology? *Laryngoscope* 1991;101(1 Pt 1):36-42.
- Savary JF, Monnier P, Fontolliet C et al. Photodynamic therapy for early squamous cell carcinomas of the esophagus, bronchi, and mouth with m-tetra (hydroxyphenyl) chlorin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:162-8.
- Freche C, De Corbiere S. Use of photodynamic therapy in the treatment of vocal cord carcinoma. *J Photochem Photobiol B* 1990;6:291-6.
- Feyh J, Goetz A, Muller W et al. Photodynamic therapy in head and neck surgery. *J Photochem Photobiol B* 1990;7(2-4):353-8.
- Schweitzer VG. Photofrin-mediated photodynamic therapy for treatment of early stage oral cavity and laryngeal malignancies. *Lasers Surg Med* 2001;29:305-13.
- Grossweiner LI, Hill JH, Lobraico RV. Photodynamic therapy of head and neck squamous cell carcinoma: optical dosimetry and clinical trial. *Photochem Photobiol* 1987;46:911-7.
- Grant WE, Speight PM, Hopper C et al. Photodynamic therapy: an effective, but non-selective treatment for superficial cancers of the oral cavity. *Int J Cancer* 1997;71:937-42.
- Copper MP, Tan IB, Oppelaar H et al. Meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin photodynamic therapy in early-stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:709-11.
- Biel MA. Photodynamic therapy as an adjuvant intraoperative treatment of recurrent head and neck carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:1261-5.
- Tong MC, van Hasselt CA, Woo JK. Preliminary results of photodynamic therapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253:189-92.
- Schweitzer VG. Photodynamic therapy for treatment of head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;102:225-32.
- Dilkes MG, DeJode ML, Gardiner O et al. Treatment of head and neck cancer with photodynamic therapy: results after one year. *J Laryngol Otol* 1995;109:1072-6.
- D'Cruz AK, Robinson MH, Biel MA. mTHPC-mediated photodynamic therapy in patients with advanced, incurable head and neck cancer: a multicenter study of 128 patients. *Head Neck* 2004;26:232-40.
- Fan KF, Hopper C, Speight PM et al. Photodynamic therapy using mTHPC for malignant disease in the oral cavity. *Int J Cancer* 1997;73:25-32.
- Rogers SN, Lowe D, Brown JS et al. A comparison between the University of Washington Head and Neck Disease-Specific measure and the Medical Short Form 36, EORTC QOO-C33 and EORTC Head and Neck 35. *Oral Oncol* 1998;34:361-72.
- Lou PJ, Jager HR, Jones L et al. Interstitial photodynamic therapy as salvage treatment for recurrent head and neck cancer. *Br J Cancer* 2004;91:441-6.
- Biel MA. Photodynamic therapy as an adjuvant intraoperative treatment of recurrent head and neck carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:1261-5.
- Tanaka H, Hashimoto K, Yamada I et al. Interstitial photodynamic therapy with rotating and reciprocating optical fibers. *Cancer* 2001;91:1791-6.
- Suhr MA, Hopper C, MacRobert AJ et al. Clinical pilot study of interstitial photodynamic therapy for treatment of advanced head and neck tumors. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2001;5:277-282.
- Vogl TJ, Eichler K, Mack MG et al. Interstitial photodynamic laser therapy in interventional oncology. *Eur Radiol* 2004;14:1063-73.
- Anderson JR, Crowley JJ, Propert KJ. Interpretation of survival data in clinical trials. *Oncology (Huntingt)* 1991;5:104-10.
- Hopper C, Niziol C, Sidhu M. The cost-effectiveness of Foscan mediated photodynamic therapy (Foscan-PDT) compared with extensive palliative surgery and palliative chemotherapy for patients with advanced head and neck cancer in the UK. *Oral Oncol* 2004;40:372-82.