KISEP Special Article
臨床耳鼻：第15卷 第2號 2004
J Clinical Otolaryngol 2004;15:214-221

두경부암에서의 광역동 치료

원자력병원 이비인후-두경부외과
이 용 식

Photodynamic Therapy in Head and Neck Malignancy

Yongsik Lee, MD
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea Cancer Center Hospital, KIRAMS, Seoul, Korea

서 론

빛을 질병의 치료에 이용하기 시작한 것은 기원전 이집트에서 피부병의 치료에 염료를 이용했다는 기록이 있는 것으로 보아 상당히 오랜 것으로 여겨지나 1900년에 이르러서 Rabb이 아크리딘 용액속의 짚신벌레에 빛을 쪼이면 이들이 죽고, 빛이 없는 곳에서는 살아남는 현상을 발견하게 되었다.[1] Tappeiner와 Joblebauer는 이런 현상을 광역동반응(Photodynamic reaction)이라 불렀다.[2] 이 현상은 빛과 이 빛을 흡수해서 특별한 반응을 일으키는 화학물질, 그리고 산소를 필요로 하는 광화학반응이었다. 그 이후 90여년 후에 세계 각국에서 헤마토포피린 유도체(HPD)를 이용한 광역동 치료 방법이 널리 쓰이게 되었다. 저자는 1997년도부터 헤마토 포피린 정제 물질인 포토프린과 630 nm의 레이저 광을 이용하여 두경부암에서 이 치료의 유용성을 실험하여보았다. 아직은 생소한 이 치료법의 장점과 한계를 소개하고자 한다.

광역동 치료의 역사(Table 1)

광역동치료의 원리[3)4)]

광감작제는 여러 가지가 있다. 친수성 감작제의 경우 지질단백질과 결합하고 소수성 감작제의 경우에는 주로 알부민과 결합하여 체내에 분포하게 되는데 종양이 있는 부위에는 정상조직과 달리 염증반응이 있어 혈관 투과성이 증가하고 림프액이 풍부하여 종양조직주위에 이런 광감작제가 많이 분포하게 된다.[5)] 환자에 광감작제를 투여하고 어느 정도의 시간이 지나게 되면 정상조직과 종양조직의 광감작제 농도차가 최대가 되는 시기가 있는데 이 때를 노려 이 광감작제가 흡수하는 특정 파장의 레이저광을 종양조직에 쪼여줌으로써 정상조직에 미치는 영향을 최소화하면서 암조직을 죽이는 치료법이 광역동 치료법이다.

종양파괴의 기전[6)]

활성산소에 의한 세포 구성성분의 파괴

광감작제가 빛을 흡수하면 이것이 여기상태로 되면서 분자상태의 산소를 단원자 산소로 변화시킨다. 이 대 발생하는 단원자 산소는 극히 반응성이 높아 주위에 있는 분자와 결합함으로써 결과적으로 세포막이나 유전자를 파괴시킴으로써 세포를 괴사시키게 된다. 마치 영화 레이더즈(잃어버린 성궤를 찾아서)의 마지막 장면처럼 빛에 의해 광감작제가 함유된 조직이 파괴되어 버리는 것이다.

혈관내벽의 손상에 의한 종양의 영양공급차단

광역동 치료로 인하여 모세혈관 내벽이 심하게 손상됨

교신저자 : 이용식, 139 - 709 서울 노원구 공릉동 215 - 4
원자력병원 이비인후 - 두경부외과
전화 : (02) 970 - 1232 · 전송 : (02) 970 - 2401
E - mail : ysleehns@kcch.re.kr

으로써 이로부터 영양을 공급받던 말단부 조직이 괴사되는 현상이 일어난다.

그 외에 미약한 효과이기는 하나 광역동치료로 인한 염증반응에 동반한 면역학적 효과가 있다.

광감작제의 종류(Table 2)[7-19]

이상적인 광감작제는 먼저 종양에만 선택적으로 흡수되어 분포되어야 할 것 둘째 장파장의 빛에 의해 활성화

Table 1. History of photodynamic therapy

1990-First observation (Raab) Paramecia+sunlight=survived Paramecia+acridine dye+dark=survived Paramecia+acridine dye+sunlight=died	1968-HpD fluorescence in humans (Gregoria et al.) A study of 226 patients injected with HpD showed 75% to 85% correlation of fluorescence with positive biopsies of squamous carcinoma and adenocarcinoma but also a 23% false-positive rate of 53 benign lesions
1904-Named (Tappeiner and Jodlebauer) Coined term "photodynamic" reaction for a biologic system that required oxygen, a light-absorbing sensitizer, and light	1972-Hp to treat tumor in animals (Diamond et al.) Destroyed experimental tumors in rats by exposure to white light after injection with hematoporphyrin
1910-Hp in animals (Hausmann) White mice injected with hematoporphyrin and exposed to light developed reactions that varied directly with the amount of sensitizer or the amount of light	1976-HpD to treat a bladder tumor (Kelly and Snell) Used HpD to treat a patient with bladder cancer, 48 h after treatment the superficial recurrent bladder carcinoma showed necrosis of several papilary tumors but the rest of the bladder appeared undamaged
1913-Hp in human (Meyer-Betz) Injected himself with hematoporphyrin and emonstrated solar photosensitivity that lasted for 2 months associated with edema and hyperpigmentation	1976-Singlet oxygen (Weishaupt et al.) Demonstrated singlet oxygen was produced by the absorption of light energy by the HpD, and this initiated the destruction of the tumors
1924-Tumor fluorescence (Policard) Obseved that some tumors produced a red-orange fluorescence when exposed to near ultraviolet light, and this was thought to be due to the presence of endogenous porphyrins	1978-HpD to treat skin tumors (Dougherty et al.) Reported complete or partial response in 111 of 113 cutaneous or subcutaneous malignant lesions treated with PDT using HpD as the sensitizer
1948-Hp fluorescence in animals (Figge et al.) Hematoporphyrin injection caused increased fluorescence in lymph nodes, tumors (sarcomas and mammary tumors), previously incised or traumatized tissue, and the placeta of pregnant mice	1980-Tunable 630-nm dye laser (Dougherty et al.) Described the use of a tunable argon dye laser system and fiberoptiic delivery systems to treat malignancy with 630-nm light and HpD
1955-Hp fluorescence in humans (Rasmussen-Taxdal et al.) Noted fluorescence of tumors in patients injected with hematoporphyrin-including cancer of the penis, breast, and mesenteric and axillary nodes	1981-HpD to treat endobronchial tumors (Hayata et al.) Fiberoptic bronchoscopic PDT of endobronchial tissues
1955-HpD and ionizing radiation (Schwartz et al.) Used combination of new hematoporphyrin derivative (HpD) and ionizing radiation to treat human tumors	1984-DHE (Dougherty et al.) Fractionated HpD and separated a submixture he designated as dihematoporphyrin ethers (DHE), which is the current sensitizer used for clinical trials
1960-HpD (Lipson and Baldes) Used HpD prepared by Schwartz and demonstrated that the reaction of white mice exposed to light varied with the amount of HpD, the amount of light exposure, and the time of exposure to the light from the time of injection	1986-Review of 3000 patients (Dougherty) A review of the world experience by Dougherty in 1986 established that more than 3000 patients had been treated with PDT worldwide
1961-Endobronchial HpD fluorescence (Lipson et al.) Reported studies of endoscopic fluorescence obseved in 15 patients with endobronchial tumors using HpD as the sensitizer	1988-Phase III : clinical trials Quadrologic Technologies and Lederle Inc. began phase III clinical trials of PDT using DHE to treat lung, esophageal, and bladder cancers
1966-HpD to treat human (Lipson et al.) Reported on using HpD for detection and management of cancer and treated first patient with breast cancer	1994-Regulatory approval in Canada, Japan, and Netherlands for the use of Photofrin (DHE)-based PDT to treat bladder, esophageal, and endobronchial tumors in humans
	1996-Regulatory approval in United States for use of Photofrin-based PDT to treat esophageal tumors in humans

될 것 셋째로 부작용이 없을 것 이상의 세가지를 모두 갖추어야 할 것이다.

여기에 덧붙여 체내에서 신속히 대사 또는 배출된다면 임상적으로 더 사용하기 편한 광감작제라 할 것이다. 파장이 긴 빛일수록 종양 침투력이 크므로 더 진행된 암도 치료할 수 있으므로 많은 연구자들이 더 장파장의 빛을 흡수하여 반응하는 광감작제를 만들려 애쓰고 있다.

포토프린은 현재까지 가장 널리 연구되고 사용된 광감작제다. 기존의 헤마토포피린을 정제한 것으로 혈관주사 후 48시간 뒤에 종양부위에 630 nm의 파장의 빛을 이용하여 치료하는 약물이다. 가장 큰 부작용으로는 장시간 광감작제가 피부에 잔존하는 까닭에 투약 6주 이내에 햇빛에 노출될 경우 피부가 검게 변하거나 화상을 입을 수 있다는 점이다(광과민반응). 따라서 6주 이내에는 햇빛으로부터 차단된 곳에서 생활하여야 한다. 또 하나의 중요한 단점은 630 nm의 파장의 빛만을 이용할 수밖에 없어서 광선이 대략 5 mm내외의 두께까지밖에 침투할 수 없어 좀더 진행된 암의 경우 치료할 수 없다는 것이다.

이런 단점을 극복하기 위해 개발된 2세대 광감작제로는 벤조포피린 유도체(BPD), meta tetrahydroxyl phenylchlorine(mTHPC), aminolevulinic acd(ALA), tin ethyl etiopurpurin(SnET2), mono - L - aspartyl chlorine 6(NPe6) 등이 있다(Table 2).

이중 아미노 레뷸린산은 먹거나 피부에 바를 수 있어서 피부암이나 구강 내 병변 등에 이용할 수 있다. 그러나 구강점막에만 흡수되는데 그쳐 조금 더 진행된 암에서는 효과가 없다는 단점이 있다. 또한 이 물질을 복용 후 1주정도는 간기능에 이상을 초래한다는 부작용이 있다. ALA는 투여후 3~5시간에 635 nm의 빛을 쪼여 치료하는데 두께 2 mm 이상의 종양에는 효과가 없다고 알려져 있다.

광전달장치

광원으로는 이란 전구에서 레이저까지 다양한 것을 사용할 수 있으나 파장을 조절할 수 있는 염료레이저(Tunable dye laser), 금증기 레이저(Gold vapor laser), 다이오드 레이저 등이 쓰인다. 초기에는 파장조절이 가능한 염료레이저가 사용되었으나 유지관리가 어렵고 장치크기가 커서 지금은 관리가 쉽고 간편한 다이오드 레이저가 많이 사용되고 있다.

광전달장치는 주로 석영재질의 광섬유가 사용된다. 그 끝부분이 구형이나 실린더형으로 되어 있어 빛이 앞으로 퍼져나가게 하거나 옆으로 넓게 퍼져나가게 하는 등 필요에 따라 여러 가지 형태의 것을 사용한다.

광량측정

최적의 광량을 종양에 전달하기 위하여 계산하는 식을 dosimetry라 하는 데 이를 식으로 나타내면 다음과 같다.

Table 2. Characteristics of photosensitizers

Sensitizer	Dose	Light conditions	Tumor treated	Optimal time of Irradiation
Hematoporphyrin derivative	1.5 - 5 mg IV	630 nm 50 - 500 J/cm^2	Clinical : various tumors	24 - 72h
Benzoporphyrin	4 mg IV	692 nm 180 J/cm^2 200 mW/cm^2	M. rhabdomyosarcoma tumor model DBA/2 mice skin malignancies	3 h
Meta-tetra hydroxyphenyl chlorin	0.15 - 0.3 mg/kg IV	650 - 664 nm 10 - 20 J/cm^2 100 mW/cm^2	Esophageal tumors Human mesothelioma Head and neck tumors	36 - 168 h
Aminolevulinic acid	20% topical cream	630 nm 40 - 100 J/cm^2 100 mW/cm^2	Multiple basal cell carcinoma : human skin malignancies	3 - 6 h
	60 mg/kg oral	630 nm 50 - 100 J/cm^2	Early squamous cell carcinoma of the human mouth	4 - 6 h
Tin ethyl etiopurpurin	1 - 1.2 mg/kg IV	660 nm 200J/cm^2	Skin basal and squamous cell carcinoma	24 h

$$\text{광량(Joules)} = \text{watts} \times \text{seconds}$$

$$\text{노출 시간 (초)} = \frac{\text{광량(J/cm}^2\text{)}}{\text{빛의 강도(mw/cm}^2\text{)}}$$

보통 빛의 총량은 임상경험상 특정 조직에 따라 어느 정도 정해져 있어 후두나 하인두등을 길죽한 형태의 전달장치를 사용하는 경우 200~300 Joule/cm을 사용한다. 구강이나 피부등을 원추형으로 방사되는 전달장치를 사용하여 치료하는 경우는 50~500 Joule/cm^{2}를 사용한다. 또한 주위 조직을 최소화 하면서 종양치료를 극대화 하기 위하여는 어떠한 광감작제의 경우 어떤 광량을 사용할지에 대해 세심한 신경을 써야한다.

임상경험

이미 전세계적으로 이 치료에 대한 연구결과가 많이 있으므로 이를 잠시 살펴보기로 한다.

초기암의 치료

초기 두경부 암 치료 성적은 Table 3에 나타나 있는 대로 85%에서 완치를 보이고 있다.[20-33]

초치료로 수술직후에 보조적 치료를 한 경우

Biel 등[34]은 이런 목적으로 두경부암을 수술한 후 수술부위에 광역동 치료를 시행하였다. 5명의 재발한 두경부 암환자를 이렇게 치료하였는데 수술후 별 문제없이 상처가 치유되었고 18개월에서 30개월을 지켜보았는데 치료부위 바깥에서 재발한 1명을 제외하고는 모두 재발없이 완치되었다고 보고하였다.

진행된 암에서[27)28)31)35-42]

원래 광역동치료는 처음에는 진행된 암에서 시술되었기 때문에 이에 대한 경험이 가장 많다. 대개의 경우 일시적이고 제한된 효과만 있었을뿐 대부분 국소재발하였다. Biel 등은 5예의 진행된 초발성 또는 재발성 두경부암에서 마이크로렌즈와 길죽한 광섬유단을 이용하여 치료목적으로 광역동치료를 하여 모든 경우에 종양을 제거하는데 성공하였으나 1예에서만 31개월까지 재발 소견이 없었을뿐 나머지 4예 모두에서 3개월이내에 수술부위

Table 3. Summary of published results with photofrin photodynamic therapy of early head and neck squamous cell cancer

Reference	Patients (n)	Sites	Drug Dose (mg/kg)	Response		
				CR	PR	NR
Keller et al.[21]	3	T1+T2 oral cavity	Photofrin (1.5 - 2)	3	0	0
Feyh et al.[22]	8	T1 oral cavity	Photosan III	7	1	0
Wenig et al.[23]	26	T1 recument various sites	Photofrin (2)	20	6	0
Grossweiner et al.[24]	9	Early oral cavity and pharynx	HPD (3) or Photofrin (2)	8	1	0
Freche and DeCorbiere[25]	32	T1 larynx	Photofrin (2)	25	7	0
Schweitzer[26,27]	6	T1 oral cavity and larynx	Photofrin (2)	5	1	0
Luckman[28]	13	T1 oral cavity	Photofrin (2)	11	2	0
	2	T1 larynx	Photofrin (2)	2	0	0
	8	CIS "condemned mucosa"	Photofrin (2)	7	1	0
Grant et al.[29]	12	T1 oral cavity	Photofrin (2)	11	1	0
Biel[30,31]	25	T1 larynx	Photofrin (2)	25	0	0
	23	T1 oral cavity	Photofrin (2)	20	3	0
Zhao et al.[32,33]	50	Lip cancer	HPD	50	0	0

점막하에서 재발하였다. 이는 630 nm의 광으로는 투과력의 한계가 있기 때문이라 추정되며 좀더 깊은 곳까지 치료할 수 있는 방법이 개발되면 좀더 나은 치료성적이 있을 것이다.

편평상피암 이외에서의 이용

Photofrin이나 헤마토포피린 유도체를 이용하여 편평상피암 이외의 병변을 치료한 경우도 있다. Buchanan 등[42]은 4명의 선양낭포암에서 3예를 치료하였고 5예의 피부·점막 악성흑색종을 치료하였다. Biel[31]도 3예의 점막 흑색종과 1예의 피부흑색종을 치료하여 모두에서 완전 관해를 보고하였다. Keller 등[21]도 피부악성흑색종 1예에서 완전관해를 보고하였다.

이외에도 카포시육종의 일부에서도 완전관해가 보고되었고 재발성 후두기관 유두종증에서도 일시적인 효과가 입증되었다.[43][44]

저자의 경험

저자는 1997년 10월부터 광역동치료를 시작하여 총 29예에서 32회의 치료를 경험하였다.

처음에는 비교적 초기병변의 환자를 치료하였고 나중에는 진행된 경우도 치료하였고 점막 흑색종 등 비 편평

Table 4. 부위 및 병기·치료결과

증 례	부 위	병 기	추가치료	결 과
1	구인두암	T3N0M0	국소절제	이상 무
2	하인두암	T3N0M0	국소절제	이상 무
3	협부암	T2N1M0	국소절제	이상 무
4	후두암	T1N0M0		이상 무
5	후두암	T1N0M0		이상 무
6	협부암	T1N0M0	레이저 절제	이상 무
7	후두암경부전이	rT0N3M0	경동맥파열	99/10/08 사망
8	편도암	rT4N0M0	수술	재발
9	연구개암	T3N0M0	군데군데재발	폐암으로 사망
10	비인두암	rT1N0M0		재발,원발부 괴사 출혈로 사망
11	치은암	rT4N2bM0	수술	원발부 잔존, 사망
12	하인두암	T1N3M0	경동맥파열	경부재발
13	후두암	rT3N0M0	수술	원발부 잔존
14	설암	T2N0M0	수술	원발부 잔존
15	하인두암	rT3N2aM0	수술	재발(치료실패)
16	구개악성흑색종	T2N2bM0	항암제	원발부 완치
17	구개악성흑색종	T2N2bM0		원발부 완치
18	후두암, 성문하부	T2N0M0	레이저 절제	재발, 후두보존
19	후두암, 기관침범	rT1N0M0		재발
20	연구개암	rT4N0M0		4개월 후재발
21	성문상부암	T1N0M0		2년이상 이상없음
22	후두암	T1N0M0	레이저 절제	재발
23	후두암	T2N0M0	자입치료	재발
24	이하선암	T4	국소절제후PDT	재발
25	하인두 및 식도암	T4N1M0	반복치료	재발
26	후두암	T1N0M0		완치
27	후두암	T1N0M0		완치
28	연구개암		반복치료	재발후 레이저 절제

상피암 환자도 치료하였다. 알려진 바대로 종양이 진행되어 두께운 경우에는 재발하였으나 표면적인 암에서는 효과가 있었다. 그러나 저자가 사용한 Photofrin II, 나 Photogeme으로는 종양 투과 효과의 한계가 크고 6주간 암실에서 지내야하는 어려움이 있어 실제 환자가 겪는 어려움이 크다고 생각되었다. 구체적인 방법은 다음과 같았다.

대상환자와 시술방법

대상환자는 총 28예의 두경두암 환자였고 치료전 환자의 동의를 받았다. Photofrin II(QLT Phototherapeutic Inc., Vancouver, Canada) 2.0 mg/kg을 5분 이상에 걸쳐 서서히 정주한 후 환자를 암실에서 48시간 지내게 한 후 수술실로 옮겨 암실에서 알곤펌프 염료레이저(PDL I lambda plus, Coherent Inc. Palo Alto, Ca, USA)를 이용하여 630 nm의 빛으로 cm당 1W, 250초 총 250 Joule/cm의 광량을 사용하였다. 치료부위가 넓으면 좀더 많은 시간이 소요되었다. 사용한 광전달장치(QLT, WA, USA)는 후두나 하인두처럼 관모양부위에는 radial diffuser를 사용하였고 구강병변에는 frontal diffuser를 사용하였고 200 J/cm^2의 광량을 조사하였다.

대상환자는 Table 4와 같다.

이를 분류해보면 초기암환자에서 완치목적으로 치료했던 경우가 총 16예로서 이중 12예는, 구강암 3예, 하인두암 3예, 후두암 6예였으며 연구개암 2예, 경구개 악성흑색종 2예의 경우는 넓은 범위의 표재성 종양이었다.

또한 증상완화 목적으로 행한 치료 중에는 재발하여 다른 치료방법이 없었던 12예의 진행된 두경부암을 치료하였고 이중 2예에서는 수술 후 수술부위에 광역동치료를 시도하였다.

결 과

초기후두암 6예에서는 2예를 제외하고 모두 완치되었다. 그러나 1기 병변이라도 병변이 깊었던 경우에는 재발하였다. 또한 구강암에서는 3예 중 2예에서 완전관해를 보였으나 하인두암 3예는 모두 재발하였다.

또한 광범위 표재성암 4예 중 연구개편평상피암 2예는 모두 병변이 재발한데 반해 2예의 점막 흑색종은 완전관해를 보였다.

진행된 재발암에서 치료했던 경우는 13예 모두 재발하여 추가로 레이저를 이용하여 절제하였다. 이중 2예에서는 수술후 수술부위에 광역동치료로 보조적 치료를 하였는데 이 경우도 결국 국소재발하였다.

고 찰

저자의 경험에 의하면 Photofrin 또는 Photogeme (HPD)을 감작제로 사용하고 630 nm의 빛을 이용하는 경우 표재성 암의 경우 빛 전달만 잘 되면 종양을 제거할 수 있었으나 후두처럼 굴곡진 병변인 경우에는 골고루 빛을 전달하는 데 어려움이 있어 재발할 위험이 높으며 내시경으로 보아 표면적인 병변도 부분적으로는 4 mm이상의 두께를 가질 수도 있어 두꺼운 곳에서는 암이 재발한 것으로 보인다. 구인두암의 경우에도 겉으로는 표재성으로 보여 치료했던 2예 모두에서 군데군데 재발한 것으로보아 군데군데 두꺼운 종양이 있던 곳에서 재발한 것으로 생각된다. 그리고 진행된 경우에는 모두 재발한 것으로 보아 이 치료법의 성패는 사용된 빛의 종양침투력에 있을 것같다.

또한 광감작제를 투여한 때부터 6주간을 어두운 곳에서 보내야 하는 환자의 고통과 불편도 심각하였으며, 치료부위에 심한 통증을 2~3주간 호소하여 마약성 진통제를 투여해야했고 후두암환자나 하인두암 환자에서는 모두 심한 후두부종으로 호흡곤란이 발생하여 기관절개를 해야했었다. 또한 치료비용도 만만치 않아 기존의 치료법인 수술이나 방사선치료보다 훨씬 비싼 치료법이라고 생각되었다.

다만 향후 이 치료법이 보험적용이 되고 광감작제가 지금보다 훨씬 싸지고, 조직투과력이 높은 감작제가 지금보다 훨씬 저렴한 가격으로 공급이 되고 암실 체류기간이 수일내로 짧아질 수 있다면 기능보존적 측면에서 기존치료와 다툴수 있을 것이라 생각된다.

그러나 현재로서는 광역동치료는 아주 표면적인 초기암에서 기존의 치료가 어려운 경우거나 병변의 면적이 넓어 환자의 기능에 심각한 지장을 초래할 것으로 예상되는

환자에서나 신중히 적용되어야 할 치료법이라 생각된다.

결 론

광역동치료는 역사가 오래기는 하나 아직 널리 쓰이고 있지 않는 치료법이다. 이는 거꾸로 아직 극복해야할 결함이 많은 치료법임을 반증하는 현상이기도 하다. 또한 기존의 수술이나 방사선 치료도 급속한 발전을 이루어 기능보존적 치료가 가능하게 되었으므로 광역동치료의 미래는 보다 치료효과가 높고 부작용이 적은 광감작제와 장파장 레이저의 개발에 달려있다고 하겠다. 그러나 아직은 기존의 치료법과 견주어 효과, 부작용, 기능면에서 많이 모자라므로 표재성암 이외의 적용에 신중을 기해야할 것이다.

중심 단어 : 광역동 치료 · 두경부암.

REFERENCES

1) Raab O, Biol Z. *1900;39:524-7.*
2) Tappeiner H, Joblebauer A. *Die Sensibilizierende Wirkung Fluorescierender Substanzen. Leipzig: FCW Vogel;1907.*
3) Henderson BW, Dougherty TJ, eds. *Photodynamic Therapy: Basic Principles and Clinical Applications New York: Marcel Dekker;1992.*
4) Pass H. *Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. J Natl Cancer Inst 1993 Mar 17;85(6):443-56. Review.*
5) Brown SB, Vernon DI, Holroyd JA, *et al. Pharmacokinetics of Photofrin in man. In: Spinelli P, Dal Fante M, Marchesi R.eds. Photodynamic Therapy and Biomedical Lasers. London: Excerpta Medica;1992. p.475-9.*
6) Henderson BW, Dougherty TJ. *How does photodynamic therapy work? Photochem Photobiol 1992;55:145-57 Inst 1993;85:443-56.*
7) Lui H, Kollias N, Wimberly J, Rox Anderson R. *A preliminary report of cutaneous photosensitivity in patients undergoing photodynamic therapy with Benzoporphyrin derivative-monoacid ring A. In: Spinelli P, Dal Fante M, Marchesi R, eds. Photodynamic Therapy and Biomedical Lasers. London: Excerpta Medica;1992. p.459-60.*
8) Kelly EW, Wang KK, Swanson NN, Hitzemann KA, Pittelkow MR. *Assessment of cutaneous phototoxicity induced by benzoporphyrin derivative and hematoporphyrin derivative. In: Spinelli P, Dal Fante M, Marchesi R, eds. Photodynamic Therapy and Biomedical Lasers. London: Excerpta Medica;1992. p.459-60.*
9) Jaieson C, Richter A, Levy JG. *Efficacy of benzoporphyrin derivative, a photosensitizer, in selective destruction of leukemia cells using murine tumor mode. Exp Hematol 1993;21(5):629-34.*
10) Wilson BC. *Photodynamic therapy: light delivery and dosage for second-generation photosensitizers. Ciba Found Symp. 1989;146:60-73;discussion 73-7. Review.*
11) Bonnet R, White Rd, Winfield UJ, Berenbaum MC. *Hydroporphyrins of the meso-tetra (hyroxyphenyl) porphyrin series as tumour photosensitizers. Biochem J 1989;261(1):277-80.*
12) Ris HB, Altermatt HJ, Interbitzi R, Hess R, Nachbur B, Stewart JC, *et al. Photodynamic therapy with chlorins for diffuse malignant mesothelioma: initial clinical results. Br J Cancer 1991;64:1116-20.*
13) Ris HB, Altermatt HJ, Steward CM, Schaffner T, Wang Q, Lim CK, *et al. Photodynamic therapy with m-tetrabydroxyphenylchlorin in vivo: optimization of the therapeutic index. Int J Cancer 1993;55:245-9.*
14) Dilkes MG, DeJode ML. *Meta-tetrahydroxyphenylchlorin (m THPC) mediated photodynamic therapy: proceedings of the 5th International Photodynamic Associated Biennial Meeting. SPIE Proc 1994;2371:256-61.*
15) Savary JF, Monnier PH. *Preliminary clinical studies of photodynamic therapy with mTHPC as a photosensitizing agent for the treatment of early pharyngeal, esophageal and bronchial carcinomas. SPIE Proc 1994;2078:330-40.*
16) Bonnett R, Djelal B. *New drugs reach the clinic In: Brown SB, ed. Photodynamics Newsletter. Chichester: Media Medica;1993, issue 6.*
17) Grant WE, Hopper C, MacRobert AJ, Speight PM, Bown SG. *Photodynamic therapy of oral cancer: photosensitisation with systemic amino levulinic acid. Lancet 1993;342:147-9.*
18) Warloe T, Peng Q, Moan J, Qvist HL, Giercksky KE. *Photochemotherapy of multiple basal cell carcinoma with endogenous porphyrins induced by topical applications of 5 aminolevulinic acid. In: Spinelli P, Dal Fante M, Marchesi London: Excerpta Medica;1992. p.436-40.*
19) Morgan AR, Garbo GM, Keck RW, Eriksen, LD, Selman SH. *Metallopurpurins and light: effect on transplantable rat bladder tumors and murine skin Photochem Photobiol 1990;51:589-92.*
20) Biel MA, Janssen Wm Trump M. *Photodynamic therapy of the oral cavity, tongue and larynx: a canine normal tissue tolerance study. Lasers Med Sci 1995;10:13-8.*
21) Keller GS, Doiron Dr, Fisher GU. *Photodynamic therapy in otolaryngology-head and neck surgery. Arch Otolaryngol 1985;111:758-61.*
22) Feyh J, Goetz AM, Muller WM, Konigsberger R, Kastenbauer E. *Photodynamic therapy in head and neck surgery. J Photochem Photobiol 1990;7:353-8.*
23) Wenig BL, Kurtzman DM, Grossweiner LI, Mafee MF, Harris DM, Lobraico RV, *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.*
24) 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.*
25) Freche C, DeCorbiere S. *Use of photodynamic therapy in the treatment of vocal cord carcinoma. J Photochem Photobiol 1990;6:291-6.*

26) Schweitzer VG. *Photodynamic therapy for treatment of head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 102:225-32.*
27) Schweitzer VG. *Photodynamic therapy: 1994. Treatment of benign and malignant upper aerodigestive tract disease. Proceedings of the 5th International Photodynamic Association Biennial Meeting. SPIE Proc 1994;2371:403-17.*
28) Gluckman JL. *Hematoporphyrin photodynamic therapy: is there truly a future in head and neck oncology? Reflections on a 5-year experience. Laryngoscope 1991;101:36-42.*
29) Grant W, Hopper CM, Speight PM, Macrobert AJ, Bown SG. *Photodynamic therapy of malignant and premlignant lesions in patients with field cancerization of the oral cavity. J Laryngol Otol 1994;93 (107):1140-5.*
30) Biel MA. *Photodynamic therapy and the treatment of neoplastic diseases of the larynx. Laryngoscope 1994;104 (4): 399-403.*
31) Biel MA. *Photodynamic therapy of head and neck cancers. Semin surg Oncol 1995;11:355-9.*
32) Zhao Fy, Zhang KH,Ma DQ, Ile ZQ, Chen S, Ni XM, *et al. Treatment of 510 cases of oral squamous cell carcinoma. Ann Acad Med Singapore 1989;18:533-6.*
33) Zhao FY. *Use of a hematoporphyrin derivative as a sensitizer to radiotherapy in the treatment of oral and maxillofacial malignant tumors. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 1988 Jan;23 (1):52-3.*
34) Biel MA. *Photodynamic therapy as an adjuvant intraoperative treatment of recurrent head and neck carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122:1261-5.*
35) Cai WM, Yang Y, Zhang NW, Xie JG, Zhang X, Fan XJ, *et al. Photodynamic therapy in the management of cancer: an analysis of 114 cases. In: Lessel D, ed. Methods in Porphyrin Photosensitization. New York: Plenum;1985. p.13-9.*
36) Carruth JAS, McKenzie AL. *Preliminary report of a pilot study of photoradiation therapy for the treatment of superficial malignancies of the skin, head and neck. Eur Surg Oncol 1985;11:47-50.*
37) Schuller DE, McCaughan JS Jr, Rock RP. *Photodynamic therapy in head and neck cancer. Arch Otolaryngol 1985; 111:351-5.*
38) Taketa Cm Imakiire M. *Cancer of the ear, nose and throat. In: Hayato Y, Dougherty TJ, eds. Lasers and Hematoporphyrin Derivative in Cancer. Tokyo: Igaku-Shoin;1983. p.70-8.*
39) Wile AG, Novotny J, Mason GR, Passy V, Berns MW. *Photoradiation therapy of head and neck cancer. In: Doiron DR, Gomer CJ, eds. Porphyrin Localization and Treatment of Tumors. New York: Alan R. Liss;1984. p.681-91.*
40) McCaughan JS. *Photodynamic therapy of malignant tumors. Prog Clin Biol REs 1988;278:163-9.*
41) Cai WM, Yang Y, Zhang NW, Xie JG, Zhang X, Fan XJ, *et al. Photoradiation of animal tumors and nasopharyngeal carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990;99:454-60.*
42) Buchanan RB, Carruth JA, McKenzie AL, Willians SR. *Photodynamic therapy in the treatment of malignant tumours of the skin and head and neck. Eur J Surg Oncol 1989; 15 (5):400-6.*
43) Schweitzer VG, Visscher D. *Photodynamic therapy for treatment of AIDS-related oral Kaposi's sarcoma. Otolaryngol HEad Neck Surg 1980;102:639-48.*
44) Abramson AL, Shikowitz MJ, Mullooly VM, Steinberg BM, Amella CA, Rothstein HR. *Clinical effects of photodynamic therapy on recurrent laryngeal papilloma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118:25-9.*