

Terapia fotodinamica Il trattamento con luce solare

Anna Carbone

Dipartimento Clinico-Sperimentale di Dermatologia Oncologica Istituto San Gallicano, IFO, Roma

RIASSUNTO

La terapia fotodinamica mediata dalla luce solare è una procedura efficace, semplificata e ben tollerata per il trattamento delle cheratosi attiniche (AK) di I e II grado del volto e del cuoio capelluto. L'esposizione alla luce solare si effettua nei primi trenta minuti dall'applicazione del fotosensibilizzante MAL (Acido Metil-Amino-Levulinico). Il tempo di esposizione alla luce diurna è di circa due ore e alla fine del trattamento il paziente rimuove la crema e deve trascorrere il resto della giornata in ambiente chiuso.

SUMMARY

The daylight photodynamic therapy is an effective, easy and well-tolerated procedure for the treatment of the I and II degree of actinic keratosis (AK), both in face and scalp. Daylight exposition is done in the first 30 minutes after application of the photosensitizing MAL (Metil-Amino-Levulinic Acid). The exposure time to the daylight is of about two hours and at the end of treatment, patients remove the MAL solution and have to stay in closed environment.

Hereon Hermann von Tappeiner, direttore dell'istituto di farmacologia all'Università di Monaco, nel 1904 coniò per primo il termine di "reazione fotodinamica" come una reazione ossigeno-dipendente conseguente a fotosensibilizzazione e irradiazione con luce ¹.

Oggi si parla di terapia fotodinamica (PDT). Essa rappresenta un'innovativa modalità di trattamento che si avvale dell'**azione sinergica** di una **sostanza fotosensibilizzante**, di **luce**, e di **ossigeno**.

■ PAROLE CHIAVE

TERAPIA FOTODINAMICA CON LUCE SOLARE
INTENSITÀ DI LUCE
CHERATOSI ATTINICHE
FOTOSENSIBILIZZANTE
PROTOPORFIRINA IX (PPIX)

■ KEY WORDS

DAYLIGHT PHOTODYNAMIC THERAPY (DAYLIGHT-PDT)
ACTINIC KERATOSIS
PHOTOSENSITIZING
PROTOPORPHYRIN IX (PPIX)

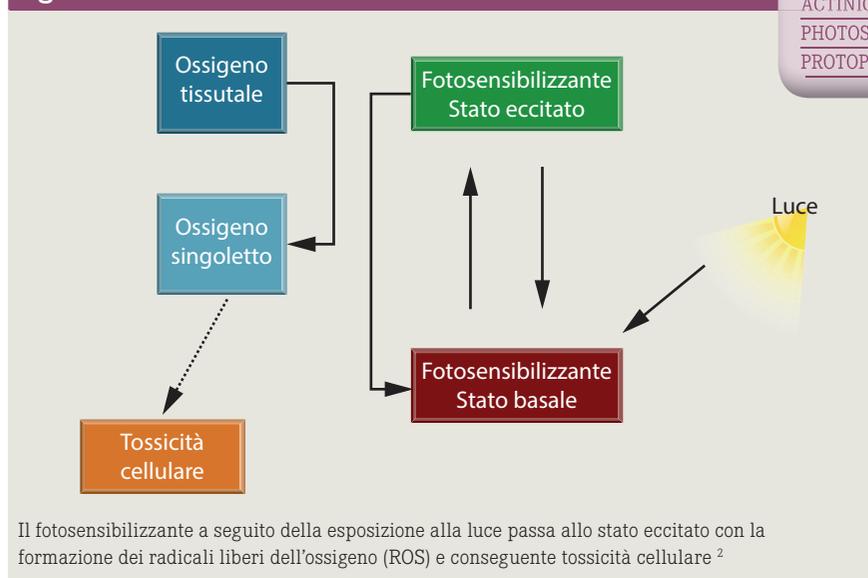
Il fotosensibilizzante si accumula nelle cellule target e assorbe la luce a una determinata lunghezza d'onda. L'energia è trasferita all'ossigeno e sono quindi generati i ROS (specie reattive dell'ossigeno) che causano necrosi e apoptosi e indirettamente stimolano i mediatori dell'infiammazione (figura 1) ².

L'azione sinergica di questi tre elementi è in grado di **modificare il comporta-**

mento biologico delle cellule con metabolismo più rapido di quelle normali (processi infiammatori e tumorali). Le origini di questo interessante concetto terapeutico risalgono ai tempi antichi.

Egiziani, Greci e Romani utilizzavano già estratti vegetali contenenti sostanze fotosensibilizzanti (psoraleni) per trattare pazienti affetti da psoriasi e vitiligine esponendoli alla luce del sole. La capacità delle sostanze fotosensibilizzanti di concentrarsi selettivamente a livello delle cellule tumorali è stata individuata nel 1924. Dougherty riportò i primi successi di questa metodica nella cura di alcune neoplasie della pelle nel 1978.

Figura 1 Meccanismo di azione della PDT.



Nel 1999 e nel 2001 la FDA statunitense ha approvato questa modalità di trattamento per le

PDT E NON-MELANOMA SKIN CANCER

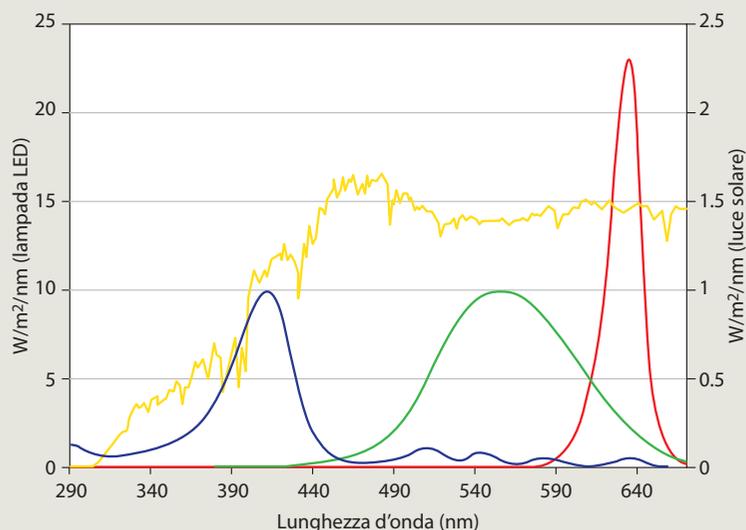
Il Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) rappresenta la neoplasia più comune nella popolazione caucasica e soprattutto è bene considerare come l'incidenza di questa neoplasia, specialmente della cheratosi attinica (AK), sia in continuo aumento ⁵.

Le cheratosi attiniche sono le più comuni neoplasie presenti sulle zone di cute fotoesposta, che possono progredire in carcinoma squamocellulare (SCC). Il potenziale maligno e il fatto che sia impossibile predire quale AK evolverà in SCC, determina la necessità di trattare le AK. A causa della loro alta prevalenza, il trattamento riveste un ruolo decisamente importante e deve quindi risultare efficace, facile da realizzare, ben tollerato e dare buoni risultati estetici ^{6,7,8,9}.

La terapia fotodinamica PDT è un ottimo metodo terapeutico per il NMSC perché permette di trattare ampie zone di cute foto-danneggiate con un ottimo risultato non solo da un punto di vista terapeutico ma anche cosmetico. È ideale per il trattamento delle AK di I e II grado e per il campo di cancerizzazione del volto e del cuoio capelluto in pazienti immuno-competenti. La PDT non è approvata per le AK di III grado. Sebbene, se queste ultime sono presenti nel campo di cancerizzazione, è possibile trattarle con cheratolitici pochi giorni prima del trattamento ¹⁰.

La PDT è basata sull'**attivazione di un fotosensibilizzante** localizzato nel tessuto malato e sulla conseguente formazione dei ROS che causano danneggiamento e morte cellulare. L'acido 5-Aminolevulinico (ALA) e il suo estere metil-aminolevulinico (MAL) sono le sostanze fotosensibilizzanti più usate. Queste applicate sulla cute vengono convertite in protoporfirina IX (PpIX, intermedio nella via metabolica della biosintesi delle porfirine e diretto precursore dell'eme) il cui picco di assorbimento è all'interno dello spettro della luce visibile (415-760 nm), con un picco di assorbimento maggiore nella regione del blu a 410nm ^{11,12,13}. Trascurando la penetrazione a livello tissutale, l'87% dell'attivazione della PpIX è causata dalla luce blu-violetto (380-495 nm), mentre solo il 10% e il 3% è attivata dalla luce verde-gialla (495-590 nm) e dalla luce arancio-rossa (590-750 nm) rispettivamente. Conseguentemente o la luce diurna o una luce artificiale a una specifica

Figura 2



Spettro della lampada LED (linea rossa), spettro della luce solare a mezzogiorno in una giornata serena (linea gialla), spettro di assorbimento di PpIX (linea blu) e la funzione di luminosità (linea verde). La massima intensità della luce rossa è 15 volte la massima intensità della luce diurna ¹⁴.

lunghezza d'onda può essere usata per attivare la PpIX all'interno delle cellule.

La maggior parte della sorgente luminosa della PDT convenzionale richiede l'utilizzo del **picco di assorbimento a 635 nm nella regione del rosso** per migliorare la penetrazione tissutale. Le lampade LED a luce rossa comunemente usate per la c-PDT hanno un picco di irradianza a 634 nm. La lampada è impostata per dare una dose totale di luce corrispondente a 37 J/cm² in approssimativamente 9 minuti a una distanza di 8 cm ²². Inoltre, la PDT convenzionale (c-PDT) richiede l'occlusione dell'ALA o del MAL per tre ore, causando un notevole accumulo di PpIX all'interno delle cellule target.

Mentre l'intensità della luce solare necessaria per attivare la PpIX è notevolmente inferiore rispetto alla luce rossa della lampada LED e l'attivazione della PpIX si ha gradualmente nelle due ore di esposizione alla luce solare (figura 2) evitando così l'accumulo di grandi quantità di PpIX all'interno delle cellule target ^{14,15,16,17}.

PDT CON LUCE SOLARE

Gli ultimi anni hanno visto l'avvento di una nuova tecnica di PDT, la DayLight-PDT (DL-PDT), che si è mostrata un'ottima strategia di trattamento per le AK di I e II grado, rivelandosi, inoltre, più semplice e più tollerata

???????????????? DI FILLER E TOSSINA BOTULINICA NELLA REGIONE GLABELLARE PUÒ AVVENIRE NELLA STESSA SEDUTA: SI PREFERISCE EFFETTUARE PRIMA IL RIEMPIMENTO, PER PROVARE A DISTACCARE I TRALCI FIBROSI DELLA RUGA DAI TESSUTI PIÙ PROFONDI



Figura 3
Paziente sottoposto alla DL-PDT nel cortile del nostro ospedale.

da parte del paziente rispetto alla PDT convenzionale (c-PDT) in tre studi condotti in Scandinavia e due studi più recenti condotti in Australia e in Europa^{18, 19, 20, 21}. Con la DL-PDT l'esposizione alla luce solare si effettua **nei primi trenta minuti dall'applicazione del MAL**. Il tempo di esposizione alla luce diurna è di circa due ore e alla fine del trattamento il paziente rimuove la crema e deve trascorrere il resto della giornata in ambiente chiuso²².

La Daylight-PDT (DL-PDT), inoltre, migliora la tollerabilità da parte del paziente, grazie alla modifica di due aspetti chiave della PDT convenzionale. Il primo è che la DL-PDT non richiede l'occlusione del fotosensibilizzante (MAL), mentre il secondo è che l'utilizzo della luce diurna semplifica la procedura riducendo molto il tempo da trascorrere in ospedale²².

Inoltre, **l'intensità della sensazione dolorosa** riferita dal paziente è notevolmente inferiore con la DL-PDT rispetto alla PDT convenzionale (c-PDT). Durante la c-PDT, si ha un grande accumulo di PpIX, a seguito delle tre ore di occlusione, determinando un'alta concentrazione di ROS, immediatamente dopo l'illuminazione, con conseguente dolore. Invece, con la DL-PDT, l'esposizione alla luce solare inizia entro 30 minuti dall'applicazione del MAL, quindi, appena dopo l'inizio della produzione di PpIX, con una costante produzione e fotoattivazione di piccole quantità di PpIX, causando, quindi, meno dolore^{23, 24}.

Inoltre, **il dolore durante la daylight PDT è correlato al tempo di esposizione alla luce diurna e alle condizioni metereologiche**. Le prime due ore di esposizione sono meno dolorose rispetto a tempi di esposizione più lunghi, probabilmente perché l'infiammazione, durante esposizioni più lunghe, può avere più tempo per svilupparsi e quindi creare maggiore dolore e disagio al paziente. Inoltre, durante le giornate soleggiate la sensazione di dolore è molto accentuata ed è bene sottolineare che non c'è associazione tra intensità di dolore ed efficacia del trattamento^(23,24).

La maggior parte degli studi sulla Daylight PDT sono stati condotti in Danimarca, Norvegia e Svezia, ma per applicare gli stessi risultati nelle altre parti del mondo è stata misurata la **dose di luce giornaliera PpIX** in altri continenti con latitudini differenti ed è stato fatto un confronto con i dati dei continenti nord-europei.

Le misurazioni sono state fatte da luglio (più alta intensità di luce) fino alla fine di dicembre (più bassa intensità di luce) in sei continenti diversi (Islanda, Norvegia, Danimarca, Germania, Italia e Israele)²⁵.

È emerso che la riuscita della daylight PDT dipende dalla:

- dose di luce PpIX (>8 J/cm²) che dipende a sua volta dalla latitudine, dalle condizioni di tempo e dalla stagione dell'anno;
- temperatura esterna (>10°C)²⁵.

La dose di luce necessaria per ottenere un trattamento efficace con la Daylight è ancora non chiara tra i diversi studi, ma si è scelto come limite di dose all'interno di un range di sicurezza un valore di 8 J/cm². Dato che nella daylight PDT la PpIX è attivata continuamente durante il suo sviluppo, l'efficacia del trattamento non dipende solo dalla dose di luce PpIX (PpIX light dose) ma anche dal tempo di esposizione alla luce. Da un grande studio multicentrico¹⁹ è emerso che non ci sono differenze di efficacia tra un tempo di esposizione di due ore rispetto a tre ore, per cui si è scelto come tempo di esposizione per la daylight PDT 2 ore. Oltre alla dose di luce effettiva è importante la **temperatura esterna**, per la quale è stato scelto un limite di 10°C. Una temperatura troppo bassa può ridurre la produzione di PpIX e quindi ridurre l'efficacia del trattamento. Inoltre, è bene specificare come in paesi a minore latitudine, come l'Italia, le temperature esterne e l'intensità di luce raggiungono valori ben più elevati rispetto ai paesi nordici in cui sono stati condotti

la maggior parte degli studi. Pertanto in questi paesi, soprattutto durante la stagione estiva, è sufficiente la dose di luce all'ombra e non è necessario applicare un filtro solare (figura 3) ^{26,27}.

Inoltre la dose di luce PpIX è molto influenzata dalle condizioni di tempo. La dose di luce è del 50% durante giornate nuvolose e piovose, rispetto a giornate soleggiate.

La DL-PDT può essere eseguita con qualunque condizione meteorologica, esclusa la pioggia, e con temperature che siano confortevoli per il paziente dato che deve rimanere all'esterno per due ore. L'intensità di luce ottimale varia a seconda della latitudine, nel sud Europa (latitudine di 37-43°) si può effettuare la DL-PDT durante tutto l'anno, mentre a latitudini di 45-48° da febbraio a ottobre e a latitudini di 51-55° da marzo a ottobre. A latitudini maggiori (60°), l'intensità di luce è ottimale da marzo a settembre, ma la DL-PDT non può essere eseguita prima di maggio a causa delle basse temperature (figura 4). Durante le giornate estive alle basse latitudini il paziente può stare all'ombra piuttosto

che alla luce diretta del sole, per evitare disagio ed eventuali scottature ²².

Quando il paziente è esposto direttamente alla luce solare è bene **applicare un solare con SPF >20** prima della esposizione alla luce per evitare eventuali scottature. Lo schermo solare deve bloccare solo i raggi UV e non la luce visibile necessaria per attivare la PpIX. Per cui non bisogna utilizzare un filtro fisico, come quelli a base di ossido di zinco, in quanto questi filtri riflettono parte della luce visibile e riducono l'attivazione della PpIX, ma nemmeno un filtro che interferisca con il picco di assorbimento del fotosensibilizzante, impedendo così l'attivazione della PpIX, con conseguentemente riduzione dell'efficacia della DL-PDT ^{28,29}.

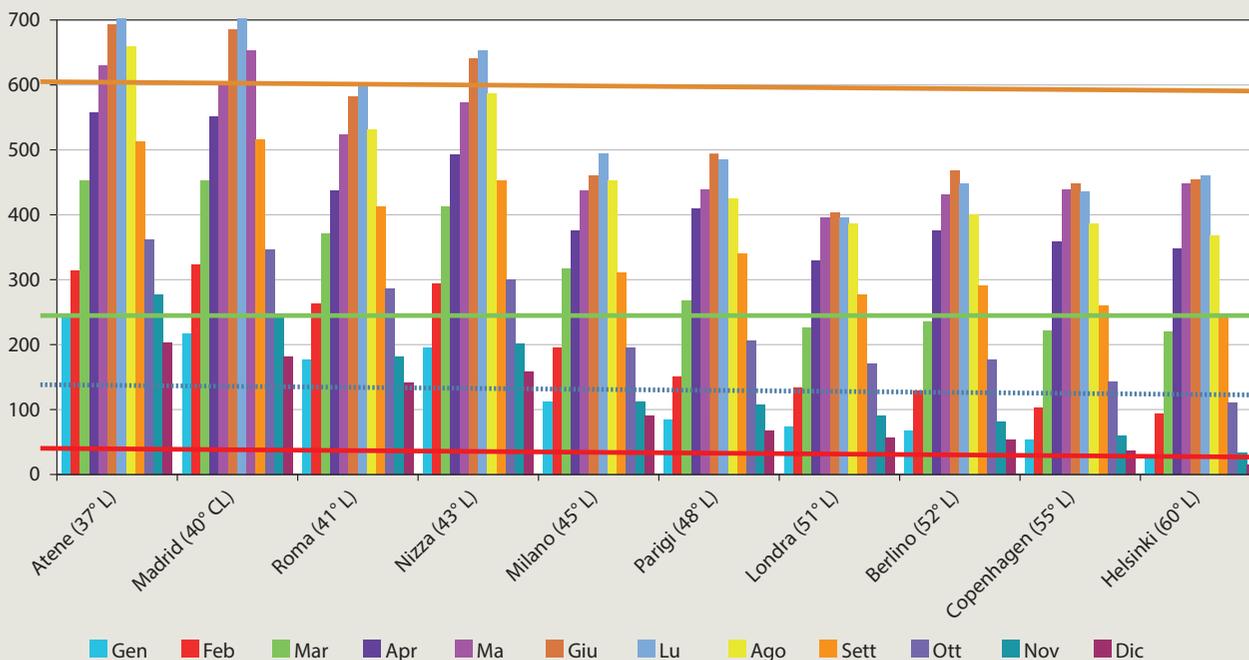
Secondo la maggior parte degli studi il solare deve essere applicato 15 minuti prima della preparazione della cute su tutta l'area esposta al sole. L'obiettivo della **preparazione della cute** è rimuovere eventuali croste o squame per permettere un miglior assorbimento della crema con MAL. La quantità di crema da applicare deve essere 2 grammi di 16% di MAL fino a ottenere

**?????????????? DI
FILLER E TOSSINA
BOTULINICA NELLA
REGIONE GLABELLARE
PUÒ AVVENIRE NELLA
STESSA SEDUTA:
SI PREFERISCE
EFFETTUARE PRIMA
IL RIEMPIMENTO,
PER PROVARE A
DISTACCARE I TRALCI
FIBROSI DELLA RUGA
DAI TESSUTI PIÙ
PROFONDI**

1mm di spessore sull'intero campo di cancerizzazione e l'occlusione non è necessaria²². L'esposizione alla luce può iniziare o immediatamente o entro 30 minuti dall'applicazione della crema. Se il

paziente non viene esposto entro 30 minuti alla luce, il rischio è di incrementare notevolmente il dolore. Inoltre, la luce di un ambiente interno non è sufficiente a attivare la PpIX. Con l'attivazione alla luce diurna, la

Figura 4 Intensità di luce in paesi a differente latitudine a seconda del mese dell'anno²².



BIBLIOGRAFIA

1. Szeimies RM, Dra" ger J, Abels C, Landthaler M. History of photodynamic therapy in dermatology. In: Calzavara-Pinton PG, Szeimies RM, Ortel B, eds. *Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis in dermatology*. Amsterdam: Elsevier, 2001; 3-16.
2. Wan MT, Lin JY. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014 May 21; 7: 145-63.
3. Taub AF. Photodynamic therapy in dermatology: history and horizons. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3(1 Suppl):S8-25.
4. Babilas P, Schreml S, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010 Jun; 26(3): 118.
5. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166: 1069-80.
6. Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2003 Sep; 139(9): 1216-7.
7. Cockrell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (actinic keratosis). *J Am Acad Dermatol* 2000; 115: 649-655.
8. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The Natural History of Actinic Keratosis: A Systematic Review. *Br J Dermatol* 2013; 169(3): 502-18.
9. Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68 (1).
10. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, et al. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol*. 2012 Jun; 166(6): 1327-32.
11. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. Response to Letter to the editor: 'European guidelines for topical PDT part 1 J EADV 2013; 27: 536-544. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Mar 26.
12. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with Endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B*. 1990; 6: 143-8.
13. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 1: Photochemistry and photobiology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21: 293-302.
14. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jun; 26(6): 673-9.
15. Wiegell SR. Update on photodynamic treatment for actinic keratosis. *Curr Probl Dermatol*. 2015; 46: 122-128.
16. Wiegell SR, Heydenreich J, Fabricius S, Wulf HC. Continuous ultra-low-intensity artificial daylight is not as effective as red LED light in photodynamic therapy of multiple actinic keratoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011 Dec; 27(6): 280-285.

PpIX è continuamente prodotta e attivata all'interno delle cellule target, creando un costante effetto micro-tossico. Due ore di esposizione alla luce diurna sono raccomandate per la produzione e attivazione della PpIX. Se l'esposizione alla luce diurna è ridotta a un'ora, la produzione di PpIX potrebbe essere insufficiente e quindi si riduce l'efficacia del trattamento. Se, invece, il paziente è esposto per più di due ore potrebbe sviluppare un eritema più importante, con maggior sensazione di dolore, senza però aumentare l'efficacia del trattamento.

Dopo due ore di esposizione, la crema MAL va rimossa e inoltre, nelle ore successive al trattamento, è consigliabile coprire l'area trattata dal sole per il resto della giornata per ridurre l'infiammazione. Il paziente poi dovrà essere seguito in ambulatorio con follow-up periodico per valutare le AK rimaste (tabella I).

È importante, inoltre, comunicare al paziente che la DL-PDT usa luce visibile e non radiazioni UV e che eventuali reazioni locali avverse, come **eritema e desquamazione raggiungono il picco nei 2-3 giorni successivi al trattamento** per poi risolversi in una settimana. È fondamentale anche il comportamento del paziente che deve essere correttamente istruito per non inficiare l'efficacia del trattamento ²².

Quindi la DL-PDT risulta un trattamento ugualmente

Tabella I - DL-PDT: protocollo di trattamento

Chi trattare

Trattamento di cheratosi attiniche multiple di I e II grado del viso e del cuoio capelluto

Quando

Tutte le condizioni metereologiche, eccetto la pioggia e temperature non inferiori a 10°C.

Il periodo dell'anno in cui l'intensità della luce diurna è ottimale varia a seconda della latitudine

Come

1. Applicare un filtro chimico con SPF >20 (non usare filtri fisici o filtri che interferiscano con il picco di assorbimento del fotosensibilizzante)
2. Preparare la cute rimuovendo le croste e le squame per facilitare la penetrazione della crema
3. Applicare uno spesso strato di crema al 16% di MAL senza occlusione

Esporre alla luce diurna o immediatamente dopo l'applicazione della crema o entro 30 minuti

Per minimizzare il dolore e garantire la massima efficacia, il paziente deve stare per due ore consecutive esposto alla luce diurna

Dopo le due ore rimuovere la crema al 16% di MAL

Il paziente deve proteggere l'area trattata per il resto del giorno

Valutare la risposta delle lesioni trattate

Follow-up

efficace rispetto alla c-PDT, ma più semplificato, grazie all'utilizzo della luce diurna e alla riduzione del tempo da trascorrere in ospedale e soprattutto risulta più tollerato dal paziente in quanto meno doloroso, per cui si presta in maniera ottimale per il trattamento di quei pazienti o molto sensibili al dolore o con multiple lesioni da trattare. ●

© RIPRODUZIONE RISERVATA

17. Skaria AM. European guidelines for topical PDT part 1 J EADV 2013; 27: 536-544. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 May; 28(5): 673.
18. Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1308-1314.
19. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1(1/2) vs. 2(1/2) h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1083-1090.
20. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF et al. Daylight PDT with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional PDT in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1164-1171.
21. Lacour J. Results of 2 randomised, controlled, phase III studies with Daylight-PDT in Australia and Europe. Euro-PDT 14th Annual Congress; April 4th-5th, 2014; Nice, France.
22. Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM, et al. Practical approach to the use of day-light PDT with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: a European consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Jan 28.
23. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 740-746.
24. Wiegell SR, Skiveren J, Philipsen PA, Wulf HC. Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. *Br J Dermatol* 2008; 158: 727-33.
25. Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J, et al. Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations. *Br J Dermatol*. 2013 Jan; 168(1): 186-91.
26. Fagnoli MC, Piccioni A, Neri L, et al. Conventional vs. daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: an intra-patient, prospective, comparison study in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Mar 23.
27. Fai D, Romano I, Fai C, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in patients with actinic keratoses: a preliminary experience in southern Italy. *G Ital Dermatol Venereol* 2014.
28. Osman-Ponchet H. Effect of sunscreen on Metvix absorption in ex-vivo human skin. Euro-PDT 14th Annual Congress; April 4th-5th, 2014; Nice, France.
29. Sevin K. Effect of sunscreen on protoporphyrin IX photobleaching in ex vivo human, skin. Euro-PDT 14th Annual Congress; April 4th-5th, 2014; Nice, France.