

PRINCIPII DE TERAPIE FOTODINAMICĂ ÎN AFECȚIUNI CUTANATE

M. ALECU*, GABRIELA COMAN*, OANA COMAN**, ANCA AGAVRILLOAIEI*, IONICA COSTACHE*

București

Rezumat

Terapia fotodinamică cutanată reprezintă o metodă de distrugere neinvazivă a unor leziuni cutanate prin intermediul radiației luminoase după ce leziunile țintă au fost impregnate cu un agent fotosensibilizant.

În practica din clinică s-a impus ca agent fotosensibilizant acidul delta aminolevulinic (5-ALA) care prezintă o bună penetrabilitate și concentrare la nivelul leziunilor cutanate.

Experiența clinică de peste 15 ani în folosirea terapiei fotodinamice utilizând ca agent fotosensibilizant 5-ALA a impus ca indicație majoră a acestui tip de terapie, afecțiuni ca: epiteliomul bazocelular superficial, keratozele actinice și bala Bowen. În aceste afecțiuni prin terapia fotodinamică (cu 5-ALA) se obțin remisii complete în 70-90% din leziunile tratate în funcție de afecțiune, rezultate comparabile cu alte metode nechirurgicale

Terapia fotodinamică este limitată la leziuni de 1-3mm grosime, datorită capacității de penetrare și concentrare a 5-ALA la nivelul leziunilor și capacității de penetrare a radiațiilor luminoase.

În prezent se încearcă o îmbunătățire a proprietăților 5-ALA (sau găsirea altor agenți fotosensibilizanți) ca și o lărgire a indicațiilor acestui tip de terapie.

Cuvinte cheie: terapie fotodinamică, 5-ALA, leziuni cutanate.

Summary

Cutaneous photodynamic therapy represents a noninvasive destruction method for cutaneous lesions by light irradiation after photosensitivity impregnation of the target lesions.

In clinical practice, delta aminolevulinic acid was imposed as photosensitizer agent (5-ALA) presenting a good penetrability and concentration at the cutaneous lesions level.

The clinical experience, of over 15 years of photodynamic therapy using 5-ALA has imposed as major indication of this kind of therapy in diseases as superficial basal cell carcinoma, actinic keratoses, and Bowen disease. In these lesions by 5-ALA photodynamic therapy complete remissions are obtained in 70-90% (from the treated lesions depending of the disease), results comparable with other nonsurgical methods.

Photodynamic therapy is limited of the 1-3 mm lesions due to penetrability and concentration capacity of 5-ALA at the lesional site and the light radiation penetrability.

Presently an improvement trial of 5-ALA properties is in study (or another photosensitizers finding) and also an enlargement of this kind of therapy use.

Key words: photodynamic therapy, 5-ALA, cutaneous lesions.

DermatoVenerol. (Buc.), 52: 183-190

Terapia fotodinamică (photodynamic therapy/PDT) reprezintă o metodă terapeutică de distrugere a unor zone de țesut țintă prin intermediul radiației luminoase, în cele mai multe cazuri din spectrul vizibil după tratarea /impregnarea celulelor din teritoriu țintă cu o substanță cu proprietăți fotosensibilizante

denumită agent fotosensibilizant. Sub acțiunea luminii și în prezența oxigenului intracelular, agentul fotosensibilizant produce specii reactive de oxigen cu efect citotoxic la nivelul zonei în care acesta a fost aplicat. Se are în vedere distrugerea strict limitată a zonei țintă fără efecte secundare în jurul acestei zone (1).

* Centrul Dermato-Venerologic, Spitalul Clinic de Dermatologie „Prof. Dr. Scarlat Longhin” București.

** U.M.F. „Carol Davila” București.

Istoric. Pentru prima oară, efectul fotodinamic a fost descris de von Tappeiner și Jodblauer în anul 1904 care au observat că aplicarea de anilină la nivelul unor protozoare asociată cu expunere la lumină duce la apariția unor reacții chimice (fotochimice) care distrug protozoarele tratate (2). Un an mai târziu, von Tappeiner și Jesionek au utilizat în locul anilinei soluție de eozină 5% care aplicată pe diverse leziuni cutanate (tumorale sau netumorale) și ulterior expuse la lumină naturală, au obținut distrucția totală sau parțială a acestor leziuni (3).

Eozina utilizată în soluție de 5% are proprietăți sensibilizante relativ modeste și prezintă marele dezavantaj că nu poate fi administrată pe cale internă, limitând astfel utilizarea numai la nivel cutanat. Se impunea găsirea unui nou agent fotosensibilizant care să depășească aceste restricții.

În anul 1948 Figge și colaboratorii (4) descoperă că porfirina de la nivelul hematiilor are capacitatea de a se concentra în celulele neoplazice, în celulele embrionare ca și în țesuturile traumatizate. Pornind de la această observație, Lipson și colaboratorii în anii 1960 au folosit derivații de hematoporfirină care injectați intravenos se concentrau la nivel tumoral unde puteau fi identificați (și tumora vizualizată) prin iradiere cu lumină din spectrul vizibil. Vizualizarea avea la bază reacția la lumină a acestor derivați.

Pornind de la aceste observații în anul 1978 Daugherty și colaboratorii (5) au arătat că o serie de derivați de porfirine au capacitatea de a se activa (fotoactiva) sub acțiunea radiațiilor luminoase din partea roșie a spectrului, producând distrucții celulare. Utilizând acești derivați activați cu lumină roșie Daugherty a tratat anumite tumori cutanate inițial la animale și ulterior la om cu rezultate mulțumitoare.

Prin utilizarea derivaților porfirinici (substanțe biologice care se găsesc în organismul uman) o serie de tumori cum ar fi cancerul de colon, pulmon, esofag, creier, vezică urinară, pot fi studiate și tratate prin terapie fotodinamică.

În anul 1990 Kenedy și colaboratorii introduc în terapia fotodinamică, 5-ALA (acidul 5-aminolevulinic) ca agent fotosensibilizant și care este utilizat imediat în terapia fotodinamică la nivel cutanat (6). 5-ALA este derivat din

metabolismul porfirinei care are proprietatea de a se concentra la nivelul țesuturilor tumorale și de a se activa (fotoactiva) sub acțiunea radiațiilor luminoase din spectrul vizibil (roșu și albastru). S-a demonstrat că 5-ALA nu este numai un foarte bun agent fotosensibilizant dar are și capacitatea de a penetra stratul cornos, concentrându-se la nivelul tumorilor cutanate (cu proliferare keratinocitară sau la nivelul glandelor sebacee).

Pe parcursul anilor 5-ALA sau derivații acestuia (metil/ester) au fost intens utilizați în terapia fotodinamică cutanată, depășind o serie de substanțe cu potențial sensibilizant (hypericina) datorită în special proprietăților sale fotosensibilizante (7).

Parametri utilizați în terapia PDT-ALA. Utilizarea de peste 15 ani ca principala agent fotosensibilizant în terapia fotodinamică a afecțiunilor cutanate a dus la acumularea unei experiențe clinice care a permis stabilirea unor parametri privind modul de efectuare a acestui tip de terapie. Stabilirea acestor parametri a dus la conturarea protocoalelor sau ghidurilor mai mult sau mai puțin acceptate în terapia fotodinamică a afecțiunilor cutanate.

Dintre acești parametri cei mai importanți sunt: *lungimea de undă a radiației luminoase, cantitatea de energie iradiată (doza), sursa de lumină, timpul de expunere, proprietățile fizico-chimice ale 5-ALA (capacitatea de penetrare în țesuturi/concentrația în administrare a 5-ALA), timpul de aplicare (8,9).*

Radiația luminoasă. Acumularea agentului fotosensibilizant la nivelul leziunilor țintă este urmată de expunerea la lumină a acestor teritorii pentru ca agentul fotosensibilizant să poată produce efectul distructiv limitat strict la zona în care s-a acumulat.

Se pune problema alegerii unei radiații luminoase cu o anumită lungime de undă și care să producă local la nivelul suprafețelor iradiate o anumită cantitate de energie astfel încât efectul distructiv generat prin excitarea agentului fotosensibilizant să fie maxim.

Teoretic în cazul 5-ALA este necesară o lungime de undă care să corespundă unui maxim de absorbție a derivaților porfirinici, în special protoporfirina IX, derivat în care este convertit pe cale enzimatică 5-ALA la nivelul celulelor epidermului. S-a demonstrat că 5-ALA sau

derivații porfirinici ai acestuia pot fi activați atât de lumina roșie cât și de cea albastră (10).

Experimental s-a stabilit că aceste lungimi de undă sunt: lumina albastră (405-420nm), lumina roșie (630-635nm), lumina polarizată pulsatilă/laser (585nm) sau lumina intens pulsatilă (500-1200nm) (10).

Alegerea lungimii de undă ține cont în special de două criterii. Primul se referă la capacitatea de penetrare în țesutul țintă a radiației luminoase cu o anumită lungime de undă. Astfel s-a demonstrat că lumina roșie (630nm) poate pătrunde până la 6 mm în grosimea unui țesut în timp ce radiațiile cu lungime de undă din zona albastră a spectrului (400-500nm) pot pătrunde până la 1-2 mm în grosimea țesutului. Capacitatea de penetrare a radiației nu se suprapune peste efectul terapeutic. Astfel în cazul pielii (epiteliu pluristratificat keratinizat) efectul terapeutic al radiației de 630nm se manifestă până la 1-3 mm în grosimea pielii. În general lungimile de undă mai mari nu sunt utile pentru terapia fotodinamică cu 5-ALA (9,11).

Al doilea criteriu de alegere a radiației utilizate a rezultat din practica clinică și evident înglobează și primul criteriu. Inițial Kenedy în 1990 a folosit lumina albastră în tratamentul keratozelor actinice, ulterior s-a dovedit că radiațiile luminoase din această parte a spectrului au un efect mai bun în terapia acestor afecțiuni decât radiația de 630nm din zona roșie a spectrului. De asemenea se cunoaște că radiațiile din zona albastră a spectrului au un efect terapeutic mai bun de tip cosmetic. Radiațiile roșii datorită capacității de penetrare mai mare au un efect mai bun în epitelioame și boala Bowen (12).

Doza. Un alt parametru important legat de administrarea topică a agenților fotosensibilizatori, inclusiv 5-ALA este reprezentat de cantitatea de energie iradiată pe unitatea de suprafață (mW/cm^2 , sau J/cm^2) sau în termen mai larg "doza".

Experimental s-a constatat că o „cantitate” de energie de $50\text{mW}/\text{cm}^2$ poate produce modificări tisulare prin activarea radicalilor de oxigen. O cantitate de energie de $150\text{mW}/\text{cm}^2$ poate produce o reacție hipertermică masivă. În general, în prezent se utilizează doze cuprinse între $54\text{mW}/\text{cm}^2$ și $540\text{mW}/\text{cm}^2$ (13). S-a demonstrat pe modele matematice că efectul

biologic obținut nu crește liniar cu cantitatea de energie primită pe unitatea de suprafață a țesutului iradiat. Astfel, efectul obținut în unele cazuri cu doze mai mici este comparabil cu efectul produs cu doze mai mari, cu condiția ca timpul de aplicare să fie același (13,14).

Alegerea unei doze optime de iradiere depinde foarte mult de tipul de leziune în care aceste doze sunt utilizate. În general în cazul leziunilor tumorale cutanate se aleg dozele în care efectele biologice sunt maxime. În prezent, pentru fiecare leziune cutanată există doze recomandate, stabilite pe baza experienței clinice.

Sursa de lumină. Sursele de lumină care pot emite radiații luminoase cu lungime de 630 nm: laser (argon cupru care pot dezvolta o energie de $10\text{-}500\text{mW}/\text{cm}^2$, LED (light-emitting diode) care dezvoltă o energie de până la $150\text{mW}/\text{cm}^2$, lampa cu xenon care dezvoltă o energie de până la $130\text{mW}/\text{cm}^2$. Lămpile cu halogen-tungsten pot emite cu lungimi de undă de 570-1100 nm cu o energie iradiantă de $< 200\text{mW}/\text{cm}^2$, iar lămpile fluorescente pot emite cu lungime de undă de 417 ± 5 cu energie de $10\text{mW}/\text{cm}^2$. Diametrul suprafeței iradiate este în jur de 10cm pentru sursele laser și între 4 și 15 cm pentru celelalte surse. Majoritatea acestor surse sunt portabile și pot fi utilizabile pentru mai multe tipuri de agenți fotosensibilizatori (10).

Timpul de expunere. Un alt parametru este dat de timpul de expunere la radiația luminoasă produsă de una dintre sursele utilizate. Acest timp este direct legat de doză (cantitatea de energie primită pe unitatea de suprafață iradiată). Există tabele standard pentru utilizarea unui interval de timp optim pentru realizarea unei doze cu efecte terapeutice maxime. În general în funcție de doza dorită pentru o anumită afecțiune cutanată durata de expunere este între câteva minute și 20 minute, limita superioară fiind rar depășită.

Proprietățile fizicochimice ale ALA. Un parametru important în terapia fotodinamică care utilizează 5-ALA îl reprezintă proprietățile fizicochimice ale acestei substanțe. Se admite în prezent că modul de acțiune al 5-ALA la nivelul țesuturilor care au încorporat 5-ALA și au fost iradiate cu o sursă de lumină cu lungime de undă care să corespundă cu punctul maxim de absorbție, constă în formarea fotoprodusilor

chimici (foarte posibil, specii reactive de oxigen) care interacționând cu mai multe tipuri de molecule celulare perturbă ireversibil metabolismul celular producând distrucții celulare și ulterior tisulare ireversibile. Este deci foarte important ca 5-ALA să poată penetra țesuturile (pielea în cazul terapiei cutanate) și să se acumuleze într-o cantitate suficientă în țesutul țintă.

Derivații porfirinici, inclusiv 5-ALA au capacitatea de a se concentra în celulele tumorale, embrionare, și în țesuturile traumatizate. O concentrație de 20% într-o emulsie de ulei/apă asigură o bună penetrare transcutanată. În prezent se utilizează frecvent 5-ALA în concentrație de 5-20%, în vehicule lipofile. Ca și în cazul altor parametri, concentrația de 5-ALA utilizată este în funcție de tipul de leziune cutanată supusă terapiei fotodinamice. O serie de adjuvanți cu ar fi DMSO (dimetilsulfoxid) sau chelatori ca EDTA par să îmbunătățească penetrarea și concentrarea la nivel lezional a 5-ALA (15,16).

Țiimpul de aplicare. Acumularea de 5-ALA la nivelul leziunii ce urmează să fie tratată nu este imediată și necesită un interval de timp, acest interval variază de la câteva ore la 6 ore, timp în care 5-ALA aplicat pe leziune se acumulează la acest nivel. Din aceste motive expunerea la radiația luminoasă se efectuează după un interval de timp de la aplicarea pe leziune..

Pe baza experienței clinice acumulate, de utilizare a 5-ALA în terapia fotodinamică s-au putut contura o serie de protocoale de utilizare a 5-ALA pentru mai multe tipuri de afecțiuni cutanate. Aceste protocoale nu au caracterul unor protocoale standardizate, ci caracterul unora recomandate (ghiduri) în care rata de răspuns la tratament este în general cunoscută. Aceste protocoale sunt diferențiate în funcție de afecțiunea cutanată tratată. Aprecierea eficienței unui protocol terapeutic se face la un interval de timp de minim 6-8 săptămâni de la aplicarea terapiei PDT. În general intervalul de timp la care se face evaluarea terapiei este în funcție de afecțiunea tratată.

Indicații de utilizare a terapiei fotodinamice

Experiența clinică de peste 10 ani a utilizării terapiei fotodinamice cu principalul agent fotosensibilizant 5-ALA a dus la conturarea unor

indicații certe pentru utilizarea acestui tip de terapie. Se consideră în prezent că indicația majoră pentru terapia fotodinamică o reprezintă keratozele actinice, epitelioamele bazocelulare superficiale și boala Bowen (9).

Keratozele actinice. S-au utilizat numeroase tipuri de protocoale în tratamentul keratozelor actinice cu localizare facială sau la nivelul feței dorsale a mâinilor. Concentrația de 5-ALA a fost în cele mai multe cazuri de 10% -20% cu un timp de aplicare de 3-6 ore, doza utilizată fiind de 10mW/cm² realizată de surse diferite (lămpi, laser) Răspunsul la tratament apreciat după o singură expunere a cuprins vindecări între 71-100% (17). De menționat că leziunile de tipul keratozelor actinice de la nivelul feței au un răspuns mai bun decât aceleași leziuni de la nivelul feței dorsale a mâinilor. Alte studii evidențiază că aprecierea răspunsului terapeutic este dependentă de perioada de observație. Astfel într-un studiu multicentric efectuat pe un număr de 243 de pacienți (pacienți cu 4-7 leziuni), Piacquadio și colaboratorii (18) au evidențiat că răspunsul la 8 săptămâni a fost de 75% din leziunile tratate iar la 12 săptămâni răspunsul a fost de 77%. Aplicarea celui de al doilea tratament la leziunile considerate nevindelcate a îmbunătățit procentul de răspuns la terapia fotodinamică. Evaluarea rezultatelor favorabile trebuie să țină seama de faptul că această apreciere este în cele mai multe cazuri numai clinică. Un studiu efectuat de Calzavan-Pinton (19) a evidențiat faptul că sub aparența unor leziuni clinic vindecate pot să existe recidive. Astfel într-un studiu pe 50 de leziuni tratate s-au obținut vindecări complete în 17 cazuri. Dintre acestea în trei cazuri au existat confirmări histologice.

Același grup de autori au urmărit comparativ rezultatele în tratamentul a 699 de keratoze actinice tratate prin PDT și prin crioterapie. Rata de răspuns la 3 luni a fost de 69% în cazul PDT și de 75% în cazul crioterapiei. Din punct de vedere cosmetic rezultatul a fost net superior în cazul terapiei fotodinamice. Rezultate similare au fost obținute comparând rezultatele obținute la terapia fotodinamică cu aplicarea de 5-fluorouracil.

Epiteliomul bazocelular. Poate mai mult decât în cazul keratozelor actinice rezultatele terapiei fotodinamice sunt dependente de

protocoalele de utilizare a acestui tip de terapie ca și de tipul de epitelioam (grosimea leziunii).

Astfel, protocoalele de PDT utilizează lungimea de undă de 630nm, un timp de aplicare a 5-ALA de 6 ore, o doză de 126mW/cm² (sursă lampă) și un timp de iradiere de 20 minute (9,20).

Rezultatele cele mai bune se obțin în cazul epitelioamelor bazocelulare superficiale și în mai mică măsură cele nodulare, pigmentare sau sclerodermiforme. În multe cazuri este nevoie ca terapia să se repete. Astfel Peng și colaboratorii a obținut pentru un număr de 826 cazuri de epitelioam bazocelular tratate cu PDT (5-ALA) un răspuns complet în 87% din cazuri și un răspuns de 53% în cazul tratamentului cu PDT a 208 epitelioame bazocelulare nodulare (13).

Alte studii realizează un răspuns total de 81% , 95% și 100% după unul sau două tratamente cu 5-ALA, cu apariția unor recidive la 12-24 luni de 16%, 18% și 6%, epitelioamele bazocelulare tratate având o grosime de 1mm (13).

Diferența de răspuns între epitelioamul bazocelular superficial și cel nodular pare să fie dată de capacitatea 5-ALA de a penetra în masa tumorală. Îmbunătățirea penetrației 5-ALA prin asociere cu DMSO-EDTA duce la o îmbunătățire a raportului de vindecare de la 67% la 90% pentru epitelioamul bazocelular nodular cu o grosime sub 2 mm/sau de la 34% la 50% pentru leziuni mai groase de 2mm (21).

Interpretarea rezultatelor tinde să țină seama de faptul că se face o apreciere clinică și nu una histologică ca și de intervalul de timp scurs de la aplicarea terapiei. Astfel, Fink-Puches și colaboratorii (22) urmărind rezultatele terapiei fotodinamice în epitelioamele bazocelulare superficiale la 12 luni a evidențiat recidive în 5% din cazuri (interpretare clinică) și 25% când s-a făcut verificare histopatologică.

Epitelioamul bazocelular superficial și în special formele multiple reprezintă în prezent o indicație majoră pentru PDT, mai ales datorită ușurinței aplicării terapiei , faptului că poate fi repetată dar și datorită unei vindecări cu foarte puțin risc cosmetic.

Boala Bowen. Ca și în cazul epitelioamelor bazocelulare, se utilizează frecvent 5-ALA în concentrație de 20% cu un timp de expunere de 6 ore . Doza este de 126mW/cm² utilizându-se o sursă (lampă) cu emisie cu lungime de undă de

630nm. Rezultatele evidențiază un răspuns complet la tratament în jur de 80-90% cu o recidivă apreciată în medie de 12%. În general datorită incidenței reduse a acestei afecțiuni studiile efectuate utilizând terapia fotodinamică au un număr redus de cazuri (9).

Ca și în cazul epitelioamelor bazocelulare terapia PDT este utilă în cazuri cu leziuni multiple, fiind o alternativă la terapia chirurgicală. Ținând cont că boala Bowen reprezintă un carcinom spinocelular in situ aprecierea eficacității terapeutice trebuie făcută cu multă atenție, după experiența personală pacientul trebuie urmărit minimum trei ani. În cazul eritroplaziei Queyrat cu localizare peniană, Stables și colaboratorii (23) utilizează PDT-ALA în patru cazuri . ALA a fost aplicat timp de trei ore, lungimea de undă 630nm (sursă laser) doza fiind de 100J/cm². S-a folosit anestezia locală. Doi pacienți cu leziuni limitate, au prezentat răspuns complet, dintre care unul s-a menținut timp de 36 de luni și unul 18 luni. Ceilalți pacienți (care prezentau leziuni extinse) nu au răspuns la tratament și s-a utilizat terapia distructivă cu laser. Au existat efecte secundare ca dureri discrete, secreție uretrală crescută. Autorii consideră că formele extensive de eritroplazie Queyrat răspund mai puțin la terapia PDT.

În afară de aceste afecțiuni pentru care PDT are o indicație majoră acest tip de terapie a fost utilizat („încercat”) într-o serie de afecțiuni care necesită o distrucție strict limitată și controlată cu un risc cosmetic redus.

Astfel, terapia PDT s-a utilizat în cheilite actinice, lichen scleros, sclerodermie, epidermodisplazie veruciformă, lichen plan, nev sebaceu neoplazii intraepiteliale vulvare, boala Paget extramamară. Studiile efectuate pe acest tip de afecțiuni deși arată că rezultatele depășesc efectul placebo au dezavantajul că sunt efectuate pe un număr mic de cazuri și nu au rezultate cert predictibile (20).

Sunt câteva afecțiuni care necesită o mențiune specială în utilizarea terapiei fotodinamice: verucile virale, epitelioamele spinocelulare, și acnea vulgară.

Verucile vulgare, de etiologie virală au fost tratate prin terapie fotodinamică având un procent de vindecare cuprins între 56 și 100% după o primă aplicare (24). Rezultatele sunt

superioare crioterapiei sau altor metode chimice. Terapia fotodinamică a fost utilizată mai ales în cazul verucilor vulgare refractare la tratamentele clasice, cu efecte secundare minime (20).

În epiteliomul spinocelular forma superficială, mai multe studii au evidențiat o rată de vindecare de 60%-100% (apreciată într-un interval larg de timp respectiv între 3 și 24 de luni. În schimb procentul de recidivă a fost în medie de 24% (19). Alte studii prezintă procente de vindecare de 54% și cu recidive de 69% la 8 luni (22). Pare evident că celulele tumorale din epiteliomul spinocelular reacționează bine la terapia fotodinamică dar datorită penetrării deficitare a 5-ALA în acest tip de tumoare, nu toate celulele sunt distruse ceea ce conduce la un număr de recidive relativ mare. Oricum indicația PDT în epiteliomul spinocelular este relativă, nu suficient fundamentată prin rezultatele clinice obținute până în prezent.

În acnea vulgară, forme blânde și moderate, s-a utilizat terapia PDT-ALA obținându-se o reducere a cantității de sebum ca și o reducere a mărimii glandelor sebacee după mai multe aplicări. Utilizarea PDT în acnee se bazează pe faptul că *Propionbacterium acnes* conține porfirine endogene (coproporfirina III) ca și foliculul pilosebaceu. Se obține o distrucție a *P.acnes* și o reducere a numărului de celule secretoare glandulare ca și o inflamație a foliculului pilosebaceu (25). Dar fenomenele secundare care apar imediat după tratament și la intervale diferite de timp de la aplicare cum ar fi: eritem, cruste, edem, și pigmentație, limitează drastic acest tip de tratament. Încercările de a folosi numai iradierea fără agentul fotosensibilizant au avut rezultate mai bune dar care sunt în curs de evaluare (26).

O mențiune specială se poate face pentru utilizarea terapiei fotodinamice în psoriazis. Rezultate relativ bune s-au obținut în leziuni nu foarte întinse, după trei aplicații consecutive PDT. Alte studii au evidențiat faptul că efectul PDT în psoriazis este limitat datorită unor variații mari de fluorescență a plăcii de psoriazis dată de difuzibilitatea diferită a 5-ALA la nivelul plăcii ca și a persistenței scuamei. Limitarea utilizării este dată și de apariția durerii în timpul terapiei (9).

Efecte secundare. Efectele adverse apărute în cursul terapiei fotodinamice pot fi grupate în

efecte care apar în cursul expunerii la lumină sau la câteva ore sau zile de la expunere și efecte care apar după câteva săptămâni sau luni de la momentul expunerii.

În prima categorie cel mai frecvent se întâlnește eritemul. Eritemul se întâlnește atât imediat după aplicare 5-ALA cât și după expunerea la lumină. Eritemul poate dura câteva ore sau câteva zile sau săptămâni.

Mai multe studii apreciază că eritemul apare la peste 70% din pacienții la care s-a aplicat 5-ALA în vaselină și crește până la 90% după iradiere. După patru săptămâni eritemul (diminuat în intensitate) s-a întâlnit în peste jumătate din cazuri (18).

Edemul asociat s-a avut cu eritemul s-a întâlnit în jur de 13% din pacienții la care s-a aplicat 5-ALA și la aproximativ o treime din pacienții care au fost supuși expunerii luminoase. După o săptămână edemul s-a întâlnit la aproximativ 5% din cazuri.

S-a mai semnalat apariția de cruste (în jur de 1/3 din cazuri) prurit, mai rar vezicule sau bule (1% din leziunile tratate) (18).

Cel mai important efect advers îl reprezintă durerea. Durerea poate să apară ca urmare a distrucțiilor tisulare sau ca urmare a excitării traiectelor nervoase senzitive regionale. Durerea apare cu o intensitate variabilă fără să existe o corelație liniară între severitatea durerii și diverși parametri utilizați în terapia fotodinamică. O posibilă ipoteză ar fi că derivații ALA de tipul metil/ ester sunt transportați prin intermediul acidului gamma aminobutiric care poate provoca stimularea nervilor senzitivi (27).

Este evident că durerea apare în cazul utilizării unor timpi de expunere mai lungi. Cel mai frecvent durerea este percepută ca o arsură prezentă la nivelul zonei de expunere, sau iradiată regional. În unele cazuri durerea este deosebit de intensă în timpul expunerii ceea ce necesită utilizarea anesteziei locale. Cu toate acestea durerea în cele mai multe cazuri nu depășește durerea ce apare prin utilizarea crioterapiei. În general durerea dispare spontan în câteva ore mai rar câteva zile.

Dintre efectele adverse care apar după mai mult timp de la momentul expunerii cele mai importante sunt modificările de culoare ale zonei iradiate: hiperpigmentație sau hipopigmentație.

În general se remit spontan în 6-8 luni de la expunere. În mai multe cazuri o hiperpigmentație poate masca un răspuns incomplet la PDT. Apariția pigmenției sau a hipopigmenției este estimată la în jur de 5% la 12 săptămâni din totalul pacienților tratați (18).

Un efect advers care apare de asemenea foarte rar este căderea părului când PDT este utilizată pentru leziuni relativ extinse în pielea capului. La aproximativ o treime din pacienții s-au semnalat cruste, scuame sau prurit. Vezicule sau bule au fost semnalate extrem de rar (sub 1% din leziunile tratate). În general toate aceste leziuni se remit fără leziuni reziduale (18).

Alte aspect al efectelor adverse ale PDT îl reprezintă genotoxicitatea. Teoretic, terapia PDT poate produce la nivel molecular ruperea lanțurilor ADN, alchilarea ADN, apariția aberațiilor cromozomiale. S-a observat însă că porfirinele au proprietăți antimutagene și chiar în exces nu produc astfel de modificări.

De altfel după Morton și colaboratori (9) pe un studiu efectuat în 2002 numai două cazuri de tumori ar fi putut fi induse de PDT. Astfel s-a citat apariția unui epiteliom spinocelular la un pacient de 80 de ani care a fost tratat pentru keratoză actinică. Al doilea caz ar fi apariția unui epiteliom spinocelular după terapia PDT pentru o eritroplazie Queyrat.

Concluzii

Terapia fotodinamică reprezintă o terapie distructivă dar neinvazivă care este însă limitată de capacitatea de penetrare atât a agentului fotosensibilizant cât și a radiației luminoase în teritoriul țintă.

Aplicată la nivelul leziunilor cutanate terapia fotodinamică are indicații unanim recunoscute pentru epitelioamele bazocelulare superficiale, keratoze actinice, boala Bowen, mai ales când aceste afecțiuni prezintă leziuni multiple. Rezultatele obținute în tratarea acestor afecțiuni sunt mai bune sau comparabile cu alte tipuri de terapii cutanate nechirurgicale aplicate leziunilor cutanate.

Indiferent de afecțiunea tratată, aprecierea rezultatului terapiei fotodinamice trebuie să țină seama de faptul că aprecierea se face prin mijloace clinice (se poate adăuga dermatoscopia sau ecografia cutanată) și nu histologice.

Terapia fotodinamică cutanată are avantajul că se poate repeta în cazul unui răspuns incomplet, nu prezintă riscuri cosmetice majore, are efecte secundare limitate și reversibile. Raportul cost/beneficiu în cazul terapiei fotodinamice este acceptabil.

În prezent, în cazul terapiei fotodinamice cutanate există tendința de a îmbunătăți proprietățile fizico-chimice ale agentului fotosensibilizant (penetranța în țesuturi, concentrația în țesutul țintă, efectul fototoxic crescut) și de a scăde prețul de cost al acestuia.

De asemenea există tendința de a lărgi aria de aplicabilitate a terapiei fotodinamice cutanate la alte leziuni cutanate tumorale sau netumorale, fără a se include nevi, tumorile melanice sau metastazele cutanate ale tumorilor maligne interne.

În prezent terapia fotodinamică cutanată care folosește 5-ALA ca agent fotosensibilizant nu beneficiază de proceduri standard obligatorii ci de protocoale sau ghiduri de utilizare a parametrilor acestei terapii pentru diferite afecțiuni.

În prezent se poate considera că terapia fotodinamică cutanată reprezintă o alternativă terapeutică cu rezultate predictibile certe pentru cel puțin trei afecțiuni cutanate: keratoze actinice, epitelioame bazocelulare superficiale și boala Bowen.

Intrat în redacție: 15.10.2007

Bibliografie

1. Dorland's. Illustrated Medical Dictionary 30th Edition. Philadelphia Saunders 2003.
2. Von Tappeiner H. – Über die wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) stoffe auf protozoen und enzyme. *Dtsch Arch. Klin. Med* 1904, 80, 427-487, citat de Gold MH. Goldman M.P. in 5/Aminolevulinic acid therapy: where we have been and where we are going. *Dermatol Surg*. 2004, 30, 1077-1084.
3. Jesionek A., Von Tappeiner H. – Behandlung der hautcarcinome mit fluoreszierenden stoffen. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1905, 85, 223-227 citat de Gold MH. Goldman MP. in 5/Aminolevulinic acid therapy: where we have been and where we are going. *Dermatol Surg*. 2004, 30, 1077-1084.
4. Figge FHJ., Weiland GS, Manganiello LDJ. – Cancer detection and therapy: affinity of neoplastic,

- embryonic and traumatized tissue for porphyrins and metalloporphyrins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1948, 68, 640-646.
5. Daugherty TJ., Kaufman JE, Goldfer BA. – Photoirradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res.*, 1978, 38, 2628-2635.
 6. Kennedy JC., Pottier RH., Pross DC. – Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 1990, 6, 143-148.
 7. Alecum., Ursaciuc C., Coman Gabriela – Photodynamic treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma with hypericin. *Anticancer research*, 1998, 18, 4651-4654.
 8. Moseley H. – Total effective fluence: a useful concept in photodynamic therapy. *Lasers Med. Sci.* 1996, 11, 139-143.
 9. Norton CA., Brown SB., Collins S. – Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *British J. of Dermatol.* 2002, 146, 552-567.
 10. Gold MH., Goldman MP. – 5/Aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where are we going *Dermatol. Surg.* 2004, 30, 1077-1084.
 11. Henderson BV., Daugherty TH. – How does photodynamic therapy work *Photochem. Photobiol.* 2000, 1, 133-139.
 12. Norton CA., Whitehurst C., More JV. – Comparison of red and green light in the treatment of Bowen disease by photodynamic therapy. *Br. J. Dermatol.*, 2000, 143, 767-772.
 13. Peng Q., Warloe T., Berg K. – 5-ALA based photodynamic therapy *Cancer* 1997, 79, 2282-2308.
 14. Langmack K., Menta R., Twyman P. – Topical photodynamic therapy at low fluence rates theory and practice. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 2001, 60, 37-43.
 15. Fukuda H., Casa A., Batlle A. – Aminolevulinic acid: from its unique biological function to its star role in photodynamic therapy. *International J. of Biochem. And Cell Biol.* 2005, 37(2) 272-276.
 16. Casas A., Fukuda H., Divenosa G. – The influence of the vehicle on the synthesis of porphyrins after topical application of 5-ALA. Implications in cutaneous photodynamic sensitization. *British J. of Dermatol.* 2000, 143, 564-572.
 17. Szeimies R-M, Karrer S., Sauerwald A. – Photodynamic therapy with topical application of 5-ALA in the treatment of actinic keratoses: an initial clinical study. *Dermatol.* 1996, 192, 246-251.
 18. Piquadio DJ., Chen D., Farber NF. – Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. *Arch. Dermatol.*, 2004, 140, 41-46.
 19. Cazzavara-Pinton PG. – Repetitive photodynamic therapy with topical 5-ALA as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non melanoma skin tumors. *J. Photochem. Photobiol.* 1995, 29, 53-57.
 20. Ibboston SH. – Topical 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than melanoma skin cancer. *British Journal of Dermatol.* 2002, 146, 178-188.
 21. Thissen MR., Schroeter CA., Neumann HA., - Photodynamic therapy with delta aminolevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *British. J. of Dermatol.* 2000, 142, 338-339.
 22. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A. – Long term follow up and histological changes of superficial non melanoma skin cancers treated with topical delta aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch. Dermatol.* 1998, 134, 821-826.
 23. Stables GI., Stringer MR., Robinson DJ. – Erythroplasia Queyrat treated by topical aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br. J. Dermatol.*, 1999, 140, 514-517.
 24. Stender IM., Wulf HC. – Photodynamic therapy of recalcitrant warts with 5-aminolevulinic acid: a retrospective analysis. *Acta Dermato-Venerol.* (Stockh) 1999, 79, 400-401.
 25. Divaris DX., Kennedy JC., Potter RH. – Phototoxic damage to the sebaceous glands and hair follicles of mice after systemic administration of 5-aminolevulinic acid correlates with localized photoporphyrin IX fluorescence. *Am. J. Pathol.* 1990, 136, 891-897.
 26. Hongharu W., Taylor CR., Chang Y. – Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 2000, 115, 183-192.
 27. Rud E., Gederaas O., Hogset A. – 5-aminolevulinic acid but not 5-aminolevulinic esters is transported intra adenocarcinoma cells by system beta transporters. *Photochem. Photobiol.* 2000, 71, 640-647.