



La terapia fotodinamica: indicazioni e controindicazioni. Esperienza della Clinica Dermatologica

Nicolò Rivetti¹, Andrea Carugno¹, Erica Moggio¹,
Riccardo Giovanni Borroni², Valeria Brazzelli¹

¹Clinica Dermatologica e ²Laboratorio di Diagnostica Molecolare, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

La terapia fotodinamica: indicazioni e controindicazioni. Esperienza della Clinica Dermatologica

La terapia fotodinamica (PDT) è una forma di trattamento non chirurgico applicabile a diversi tipi di tumori non cutanei (tumori gastrointestinali, cerebrali, broncopolmonari, endometriali e vescicali) e ad alcuni tumori e lesioni pretumorali della cute. Il principio su cui si basa la PDT è quello di una reazione fotodinamica in grado di distruggere selettivamente le cellule tumorali, ovvero un processo chimico mediato dalla luce (processo fotochimico) che prevede l'assorbimento della luce da parte di una sostanza fotosensibile e la successiva formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), in grado di distruggere la cellula nella quale si sono formati. Dalla fine degli anni '90 la PDT cutanea è divenuta una valida opzione terapeutica per il dermatologo, e dopo il 2000 è entrata a far parte delle linee guida internazionali per il trattamento dei tumori cutanei non melanocitari (NMSC) quali la cheratosi attinica (AK), il carcinoma basocellulare superficiale (BCC), e recentemente anche il morbo di Bowen (BD).

La tollerabilità e i vantaggi per il paziente in confronto alle altre terapie ablative chirurgiche e non chirurgiche sono notevoli. La selettività per le cellule malate con risparmio del tessuto sano permette di avere una guarigione della lesione ulcerativa post-trattamento più rapida, di mantenere la funzione della cute, e di ottenere un risultato esteticamente molto più accettabile. Questi vantaggi sono particolarmente evidenti per le lesioni di ampie dimensioni o per lesioni multiple soprattutto al volto. Inoltre è utile per il trattamento di pazienti anziani o in scadenti condizioni generali o in terapia anticoagulante.

In questo lavoro, presentiamo l'esperienza della Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia a distanza di circa un anno dall'introduzione della PDT per la terapia dei tumori cutanei non melanocitari: sono stati trattati 29 pazienti e, tenendo conto che alcuni soggetti presentavano più di una lesione e che in uno stesso paziente potevano essere contemporaneamente presenti lesioni di natura diversa (BD, BCC e/o AK), sono stati nel complesso trattati 4 BD, 21 BCC e 52 AK.

L'esperienza della Clinica Dermatologica conferma i dati riportati in letteratura sull'efficacia e i vantaggi di questo tipo di terapia: i risultati ottenuti sono più che soddisfacenti con una remissione clinica delle lesioni trattate maggiore del 90% del totale delle lesioni. Gli eventi collaterali sono stati scarsi e caratterizzati da dolore o bruciore localizzato all'area trattata e da aumento della pressione arteriosa durante la procedura.

In conclusione, la PDT si è rivelata una terapia efficace, nonché una valida alternativa nel trattamento dei NMSC.

Photodynamic therapy: indications and contraindications. Experience of Dermatologic Clinic

Photodynamic therapy (PDT) is a form of nonsurgical treatment for different types of tumors (gastrointestinal, cerebral, pulmonary, endometrial and bladder tumors) and non melanoma skin cancer (NMSC). The principle of PDT is a photodynamic reaction that can selectively destroy tumor cells, or a chemical process mediated by light (photochemical process) that provides for the absorption of light by a photosensitive substance and subsequent formation of reactive oxygen species (ROS), capable of destroying the cell in which they formed. Since the late 90's, cutaneous PDT has become a viable therapeutic option for the dermatologist, and after 2000 it became part of the international guidelines for the treatment of non-melanoma skin cancers (NMSC), such as actinic keratosis (AK), superficial basal cell carcinoma (BCC), and recently also Bowen's disease (BD).

The safety and benefit to the patient in comparison to other surgical and nonsurgical ablative therapies are substantial. The selectivity for cancer cells sparing normal tissue allows for a quicker healing of the ulcer after treatment, it permits to maintain the function of the skin, and it also allows to get a result much more aesthetically acceptable. These advantages are particularly evident for large or multiple lesions, especially in the face. It is also useful for the treatment of elderly patients or in poor general condition or in anticoagulant therapy. In this issue, we present the experience of the IRCCS Policlinico San Matteo Foundation of Pavia Dermatology Clinic at a distance of about one year after the introduction of PDT for the treatment of non-melanoma skin cancer: 29 patients were treated and, taking into account that some subjects had more than one lesion and that in the same patient could be both lesions of different nature (BD, BCC and / or AK), 4 BD, 21 BCC and 52 AK were specifically treated. The experience of the Dermatology Clinic confirms data reported in the literature on the effectiveness and benefits of this type of treatment: the results are more than satisfactory with a clinical remission of the treated lesions greater than 90% of the total injuries. We reported few side events, characterized by localized pain or burning on the treated area and increased blood pressure during the procedure.

In conclusion, PDT has proved an effective therapy, as well as a valid alternative in the treatment of NMSC.

Introduzione

La terapia fotodinamica (PDT) è una nuova tecnica terapeutica bimodale per il trattamento di diversi tipi di tumori non cutanei (tumori gastrointestinali, cerebrali, broncopolmonari, endometriali e vescicali) e di neoplasie cutanee non melanocitarie quali la cheratosi attinica (AK), il carcinoma basocellulare superficiale (BCC), e recentemente anche il morbo di Bowen (BD), in cui l'effetto citotossico è ottenuto tramite l'applicazione locale o la somministrazione per via sistemica di sostanze fotosensibilizzanti seguita dall'irradiazione di luce visibile con spettro di emissione adeguato allo spettro di assorbimento del fotosensibilizzante utilizzato, in presenza di ossigeno. Per la terapia di neoplasie gastrointestinali, cerebrali e broncopolmonari, il farmaco fotosensibilizzante dev'essere somministrato per via orale o endovenosa, mentre per i tumori cutanei, endometriali e vescicali si predilige l'applicazione topica [1].

La reazione fotodinamica è un processo chimico mediato dalla luce (processo fotochimico) che prevede l'assorbimento della luce da parte di una sostanza fotosensibile e la successiva formazione di specie reattive dell'ossigeno o ROS, in grado di distruggere la cellula nella quale si sono formati. In altre parole l'ossigeno è presente in tutte le cellule in forma non tossica, ma quando la molecola di ossigeno viene eccitata dall'energia liberata dalla reazione fotochimica tra luce e fotosensibilizzante si formano i ROS: l'ossigeno singoletto, l'anione superossido e il perossido d'ossigeno. Queste forme di ossigeno sono tossiche per la cellula in cui si sono sviluppate e ne provocano la morte [2]. Sono quindi tre gli elementi fondamentali perché la reazione fotodinamica possa avvenire: il primo è l'agente fotosensibilizzante, molecola fotosensibile che si localizza in una cellula o tessuto target; il secondo è una sorgente luminosa con specifica lunghezza d'onda, necessaria per attivare il fotosensibilizzante; il terzo è l'ossigeno molecolare, fondamentale affinché si formino i ROS [2].

Tre sono anche i meccanismi principali attraverso cui la PDT media la distruzione del tumore: 1) i ROS generati dalla PDT possono determinare la morte delle cellule tumorali sia per necrosi che per apoptosi, 2) possono danneggiare il microcircolo del tumore stesso portandolo ad infarto, oppure 3) possono attivare una risposta immunitaria contro le cellule tumorali. Questi meccanismi possono influenzarsi comunque a vicenda, e l'importanza relativa di ciascuno nella risposta complessiva contro il tumore è ancora da definire. È tuttavia chiaro che la combinazione di tutti questi componenti è necessaria per il controllo a lungo termine della neoplasia (Figura 1) [3].

Il fotosensibilizzante ideale per la PDT cutanea deve essere una molecola non tossica per l'uomo, di piccole dimensioni per poter penetrare attraverso la cute, e in grado di selezionare tra cellule sane e cellule malate o tumorali. In particolare, si sfruttano le proprietà della protoporfirina IX (PpIX), molecola fotosensibilizzante endogena facente parte della via biosintetica dell'emoglobina [2]. In condizioni normali, la PpIX è sintetizzata da tutte le cellule nucleate del nostro organismo a livelli troppo bassi per causare fotosensibilità. Pertanto, al fine di incrementare la sintesi endogena di PpIX a livelli tali da indurre fotosensibilizzazione, è necessario somministrare topicamente un pro-farmaco (in grado di essere convertito dalle cellule captanti in PpIX). I due principali pro-farmaci in uso attualmente in Italia sono l'acido 5-aminolevulinico (5-ALA) ma soprattutto il suo derivato lipofilico esterificato, il metil-aminolevulinato (MAL). Sia nel caso di utilizzo di 5-ALA che di MAL, il passaggio finale delle reazioni che avvengono nelle cellule che hanno captato il pro-farmaco, consiste sempre nella formazione di protoporfirina IX a livello mitocondriale [4].

La condensazione enzimatica di glicina e succinil-CoA per la formazione di 5-ALA, è la tappa iniziale e limitante la velocità della sintesi dell'EME, controllata attraverso un meccanismo di *feedback* negativo. La formazione di porfobilinogeno (PBG), l'intermedio successivo della via biosintetica, è seguita dalla conversione di quattro molecole di PBG ad uroporfirinogeno I, catalizzata dall'enzima PBG-deaminasi. I passaggi successivi portano all'accumulo di PpIX, e il passaggio finale della biosintesi dell'EME consiste nell'incorporazione di ferro nella PpIX mediata dalla ferrochelatasi (Figura 2) [5].

Se si somministra 5-ALA attraverso la cute si può superare il normale assorbimento cellulare e si può far aumentare la sintesi di PpIX all'interno della cellula, in quanto l'assorbimento percutaneo *bypassa* lo *step* iniziale della via biosintetica (ALA sintetasi). La stessa cosa accade dopo somministrazione di MAL, in quanto esso viene rapidamente demetilato a 5-ALA dalla cellula che lo ha captato, e successivamente convertito in PpIX [5]. Le proprietà lipofile del MAL, lo rendono tuttavia più penetrabile attraverso la membrana cellulare, determinando di conseguenza una concentrazione più elevata e anche più omogenea di PpIX nelle cellule captanti [2].

Ad oggi, i meccanismi per cui la molecola fotosensibilizzante si localizza selettivamente a livello tumorale non sono del tutto noti. Il fattore più importante consiste probabilmente nell'alterazione della barriera epidermica presente a livello della neoplasia, che permetterebbe una più facile captazione della molecola fotosensibilizzante. Inoltre, possono essere coinvolte l'alterata permeabilità della membrana cellulare, l'aumento della quantità e della permeabilità dei vasi sanguigni e il ridotto drenaggio linfatico presenti nelle neoplasie. Infine, anche il basso pH del liquido interstiziale dei tumori, sembrerebbe facilitare la biodistribuzione selettiva del fotosensibilizzante. L'accumulo di PpIX nelle cellule cancerose sembra invece essere legato all'aumento di attività dell'enzima PBG-deaminasi e alla limitata attività dell'enzima ferrochelatasi, condizioni entrambe caratteristiche delle cellule tumorali in rapida proliferazione [2-6].

Nella PDT, si utilizza luce visibile con spettro di emissione adeguato allo spettro di assorbimento del fotosensibilizzante utilizzato. La luce somministrata dev'essere in grado di innescare una reazione fotochimica e di attivare la PpIX. I punti fondamentali da rispettare sono che l'emissione luminosa sia stabile e che il campo d'irradiazione sia omogeneo. Varie fonti di luce possono essere utilizzate nella PDT, ma le tre principali includono le lampade ad ampio spettro, le lampade a diodi (LED) ed i laser.

Il massimo assorbimento della luce da parte della PpIX è vicino a 410 nm (luce blu). Altri picchi più bassi di assorbimento si trovano a 510, 545 nm (luce verde) e a 580 e 635 nm (luce rossa). Luci con lunghezze d'onda di 635 nm, sono in grado di penetrare la pelle ad una profondità di circa 6 mm, circa il triplo rispetto ai 2 mm raggiunti con una lunghezza d'onda di 400-500 nm. Per questo motivo nella PDT si privilegia la luce rossa, che ha un'ottima penetranza attraverso la cute [4, 7-8].

Sulla scorta di queste premesse, dalla fine degli anni '90 la PDT cutanea è divenuta una valida opzione terapeutica per il dermatologo, e dopo il 2000 è entrata a far parte delle linee guida internazionali per il trattamento dei tumori cutanei non melanocitari (NMSC, *Non Melanoma Skin Cancer*) di spessore non superiore ai 2 mm. La cheratosi attinica (AK), il carcinoma basocellulare superficiale (BCC), e recentemente anche il morbo di Bowen (BD), rappresentano le indicazioni terapeutiche per la PDT con livello di evidenza A1, in accordo con le più recenti linee guida [8-11].

Con la diffusione della PDT cutanea, è stato introdotto anche il concetto di campo di cancerizzazione, con il quale si indica la presenza di tessuto clinicamente normale ma istologicamente anormale (processo pre-neoplastico con cellule geneticamente alterate), che circonda ogni lesione. I campi di cancerizzazione spesso permangono dopo l'asportazione chirurgica del tumore primario, e possono portare a nuovi nuclei cancerosi, definiti attualmente come recidiva locale [10, 12]. La PDT cutanea, permette di trattare contemporaneamente la lesione primaria con relativo campo di cancerizzazione, riducendo al minimo le recidive che possono invece presentarsi con altri tipi di terapia [10, 13].

In luce di quanto detto, poiché le AK tendono spesso a confluire tra loro (es. ampie lesioni al cuoio capelluto) è preferibile sostituire al termine lesione il termine area, indicando con quest'ultimo le lesioni primitive macroscopicamente visibili e confluenti e i relativi campi di cancerizzazione [10].

Scopo del lavoro

Sulla scorta di queste premesse, lo studio si propone di illustrare i risultati ottenuti utilizzando la PDT nel trattamento di cheratosi attiniche (AK), carcinomi basocellulari superficiali (BCC) e morbo di Bowen (BD), a distanza di circa un anno dalla sua introduzione nella Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, e di confrontarli con i dati più recenti attualmente disponibili in letteratura.

Materiali e metodi

Pazienti

Sono stati trattati 29 pazienti, 22 di sesso maschile e 7 di sesso femminile, con età media di 76.72 anni (75.14 anni per i maschi; 81.71 per le femmine). Di questi 29 pazienti, 3 erano stati precedentemente trapiantati (2 pazienti (pz) trapianto polmonare e 1 paziente trapianto cardiaco).

Tutti i pazienti trattati con PDT cutanea erano stati precedentemente trattati con altre terapie (asportazione chirurgica, crioterapia, terapia topica con Diclofenac gel al 3%, Imiquimod crema al 5%, Fluorouracile unguento al 5%) con scarsi risultati oppure presentavano lesioni cutanee multiple, estese, o con numerose recidive post-trattamento. Inoltre, sono state trattate con PDT cutanea aree non aggredibili dalla chirurgia per la loro posizione strategica o per le caratteristiche del paziente (es. pazienti anziani, o immunocompromessi, o in terapia anticoagulante, o con numerose comorbidità e controindicazioni all'intervento chirurgico) (Tabella 1).

Tenendo conto che alcuni soggetti presentavano più di una lesione e che in uno stesso paziente potevano essere contemporaneamente presenti lesioni di natura diversa (BD, BCC e/o AK), sono state nel complesso trattate 77 lesioni: 4 BD, 21 BCC e 52 AK (Tabella 2).

Per quanto riguarda le 52 AK, trattandosi spesso di lesioni confluenti, si preferisce sostituire il termine lesione con il termine area, indicando con quest'ultimo le lesioni primitive ed i relativi campi di cancerizzazione.

Dei 4 BD, 2 erano localizzati in sede tibiale, 1 a livello frontale ed il rimanente a livello dell'avambraccio.

Le sedi di localizzazione per i BCC sono state gli arti inferiori (10 casi), gli arti superiori (4 casi) la regione scapolare (3 casi), la regione dorsale (3 casi) e a seguire la regione sovraclaveare (1 caso).

Le aree di localizzazione per le AK sono state la regione frontale (12 aree, con area media di 9.46 cm²), le guance (9 aree, con area media di 6.67cm²), il cuoio capelluto (8 aree, con area media di 56.79 cm²) e il dorso della mano (8 aree, con area media di 7.22 cm²), seguite dalla piramide nasale (4 aree, con area media di 7.50 cm²), dalla regione temporale (4 aree, con area media di 2.38 cm²), dagli arti inferiori (3 aree con area media di 2.5 cm²), dall'avambraccio (2 aree, con area media di 16.39 cm²), dalla regione scapolare (1 area di 4.00 cm²) ed infine dal padiglione auricolare (1 area di circa 1.00 cm²).

Ogni trattamento è stato eseguito previa acquisizione del consenso informato da parte di ciascun paziente, dopo aver spiegato la procedura e consegnato il materiale informativo.

Modalità terapeutica

Tutti i pazienti con sospetto clinico di AK, BD o BCC superficiale sono stati sottoposti a visita dermatologica e, dopo acquisizione del consenso informato da parte del paziente, le lesioni sospette sono state sottoposte a biopsia incisionale cutanea (tipo *punch* 4 mm), in anestesia locale, per l'esame istologico. Nei pazienti con lesioni multiple non confluenti, ma clinicamente simili, nella stessa regione anatomica e nei pazienti con lesioni confluenti o estese, è stata eseguita una biopsia cutanea incisionale (tipo *punch* 4 mm), in anestesia locale, sulla lesione o sull'area lesionale che si sospettava più invasiva, per l'esame istologico. Dopo la conferma istologica e la valutazione clinico-anamnestica di eleggibilità, i pazienti sono stati trattati con PDT. Le lesioni e/o le aree lesionali sono state documentate fotograficamente prima del trattamento e durante il *follow-up* [8-9, 13].

La modalità di somministrazione della PDT è stata uguale per le AK, il BD e i BCC superficiali, ed è stato seguito il protocollo già impiegato nella comune pratica clinica. Le lesioni da trattare sono state sottoposte a *curettage* per rimuovere squame e/o croste che impedivano la penetrazione della luce. L'acido metilaminolevulinico al 16% in crema (Metvix®, Galderma Italia) è stato quindi applicato in strato di 1 mm sulle lesioni o sulle aree lesionali che si intendevano trattare, estendendo l'applicazione del farmaco alla cute apparentemente sana circostante in un raggio di 5 mm. La zona trattata è stata occlusa mediante film di polietilene o con pellicole autoadesive ricoperte successivamente da garze di cotone e da materiale foto-opaco per bloccare la penetrazione di luce visibile che avrebbe potuto inattivare il farmaco. Il paziente ha mantenuto la medicazione per 3 ore e in tale fase è rimasto presso la Clinica Dermatologica perché a) date le dimensioni e la molteplicità delle lesioni trattate il paziente spesso si trova con tutto il capo o il torace bendato, b) non può esporsi alla luce ultravioletta o alla luce visibile o a basse temperature, c) deve rimanere in osservazione per la comparsa di sanguinamento o l'eventuale comparsa di reazioni allergiche ad uno dei componenti della crema, d) deve evitare il movimento, specialmente se la medicazione è in aree particolarmente sensibili (regione perioculare) e ad aree che presentano curvature (regione perinasale) al fine di garantire una migliore aderenza della medicazione stessa alla cute ed evitare perdite di acido metilaminolevulinico 16% in crema. Dopo 3 ore è stato rimosso il bendaggio occlusivo applicato e la crema in eccesso è stata asportata con soluzione fisiologica. Le aree da trattare sono state irradiate con una sorgente di luce rossa non coerente di lunghezza d'onda di 630 nm e alla dose di 37 J/cm² (lampada Aktelite® CL128). La sorgente irradiante è stata posizionata a 5-8 cm dall'area da trattare e il trattamento di ogni area è durato 10 minuti. I pa-

zienti hanno indossato occhiali protettivi durante l'esposizione alla luce. Se durante il trattamento il paziente provava dolore o bruciore, questo è stato controllato nei casi più lievi frazionando l'esposizione o nei casi più importanti sospendendo la terapia. Immediatamente dopo il trattamento la cute è stata medicata con antibiotici topici e coperta con garza [8-9, 13].

In accordo con le linee guida per la PDT topica, nella pratica clinica il trattamento è stato ripetuto 2-3 volte a distanza di una settimana nel caso di BCC e BD, o nel caso di AK solo se la risoluzione era parziale con un solo trattamento. I pazienti sono stati quindi ricontrollati a un mese di distanza e se la guarigione non era soddisfacente sono stati ritrattati o è stata valutata una modalità alternativa di trattamento. I pazienti inoltre sono stati rivalutati trimestralmente [8-9, 13].

Risultati

Morbo di Bowen

Sono stati trattati 4 BD: le 2 lesioni a livello tibiale sono andate in completa remissione dopo 2 sedute di PDT, la lesione a livello frontale è andata in remissione completa dopo 2 sedute di PDT, mentre la lesione localizzata a livello dell'avambraccio è andata incontro a remissione completa dopo 3 sedute di PDT.

Carcinomi basocellulari superficiali

Dei 21 BCC superficiali trattati, 19 lesioni sono andate in remissione completa dopo un trattamento medio di 2 sedute di PDT cutanea (1.89 sedute), mentre due lesioni non hanno risposto in maniera soddisfacente dopo 2 sedute di PDT con persistenza della neoplasia stessa che quindi è stata asportata chirurgicamente.

In particolare delle 10 lesioni di BCC localizzate agli arti inferiori, 6 sono andate incontro a remissione completa dopo 2 sedute di PDT, mentre le altre 4 hanno raggiunto la remissione completa dopo 3 sedute di PDT.

Tutte le 4 lesioni di BCC localizzate agli arti superiori sono andate incontro a remissione completa dopo 2 sedute di PDT, così come le 3 lesioni localizzate a livello della regione dorsale.

Delle 3 lesioni di BCC localizzate in regione scapolare, 1 è andata incontro a remissione completa dopo 2 sedute di PDT, mentre le 2 rimanenti non hanno risposto in maniera soddisfacente alla PDT cutanea (2 sedute), e la loro persistenza ne ha reso necessaria l'asportazione chirurgica.

Infine, la lesione di BCC in sede sovraclaveare ha raggiunto la remissione completa dopo 2 sedute di PDT.

Cheratosi attiniche

Per quanto riguarda le 52 aree di AK trattate, 43 aree sono andate in remissione completa dopo un trattamento medio di 2 sedute di PDT cutanea, mentre 9 aree non hanno risposto in maniera soddisfacente alla PDT ed è stato necessario ricorrere ad altre strategie terapeutiche per ottenerne la remissione completa. Nello specifico 5 aree non hanno risposto in maniera soddisfacente utilizzando la PDT cutanea e sono pertanto state asportate chirurgicamente; per le restanti 4 si è aggiunta crioterapia sulle sedi di recidiva.

Delle 12 aree di AK localizzate in regione frontale (area media 9.46 cm²), 10 sono hanno raggiunto la completa remissione (nello specifico, 1 area di AK è andata in remissione dopo 4 sedute di PDT, 3 aree di AK sono andate in remissione dopo 3 sedute di PDT, 3 aree di AK sono andate in remissione dopo 2 sedute di PDT ed infine 3 aree di AK sono andate in remissione dopo 1 sola seduta di PDT), mentre 2 aree non hanno risposto in maniera soddisfacente a 2 sedute di PDT, e hanno reso necessaria la radicalizzazione chirurgica delle stesse.

Delle 9 aree di AK localizzate alla guancia (area media 6.67 cm²), 7 sono andate in completa remissione (nello specifico, 1 area è andata in remissione dopo 4 sedute di PDT, 2 aree sono andate in remissione dopo 3 sedute, 2 aree sono andate in remissione dopo 2 sedute, e 2 aree dopo 1 sola seduta di PDT), mentre 2 aree non hanno risposto in maniera soddisfacente alla PDT (rispettivamente dopo 3 sedute ed 1 seduta), ed è stato pertanto necessario procedere all'asportazione chirurgica delle stesse.

Delle 8 aree di AK localizzate al cuoio capelluto (area media di 56.79 cm²), 5 sono andate incontro a remissione completa (nello specifico, 2 aree sono andate in remissione dopo 3 sedute di PDT, 2 aree sono andate in remissione dopo 2 sedute di PDT e la rimanente area dopo 1 seduta di PDT), mentre altre 3 aree di AK sono andate incontro a recidiva (ciascuna rispettivamente dopo 4 sedute, 2 sedute e 1 seduta di PDT) e si è reso necessario aggiungere crioterapia.

Delle 8 aree di AK localizzate al dorso della mano (area media 7.22 cm²), 7 sono andate incontro a remissione completa (nello specifico, 1 area dopo 3 sedute di PDT, 3 aree dopo 2 sedute di PDT e 3 aree dopo 1 seduta di PDT), mentre la rimanente area è andata incontro a recidiva (dopo 2 sedute di PDT), rendendo necessaria una seduta di crioterapia per ottenerne la remissione completa.

Le 4 aree di AK localizzate alla piramide nasale (area media 7.50 cm²) hanno raggiunto la completa remissione (1 lesione dopo 5 sedute di PDT, 1 lesione dopo 3 sedute di PDT e 2 lesioni dopo 1 sola seduta di PDT).

Tutte e 4 le aree di AK localizzate a livello temporale (area media 2.38 cm²) sono andate in completa remissione (1 lesione dopo 5 sedute di PDT e le altre 3 lesioni dopo 1 seduta di PDT).

Tutte e 3 le aree di AK localizzate agli arti inferiori (area media 2.50 cm²) sono andate incontro a completa remissione dopo 2 sedute di PDT, ed entrambe le 2 aree di AK localizzate all'avambraccio (area media 16.39 cm²) sono andate in remissione completa rispettivamente dopo 3 sedute e 1 seduta di PDT.

L'area di AK localizzata a livello scapolare (area di 4.00 cm²) è andata incontro a completa remissione dopo 1 seduta di PDT e quella localizzata a livello del padiglione auricolare (area di 1.00 cm²) ha risposto in maniera insoddisfacente a 2 sedute di PDT ed è stata trattata chirurgicamente.

Eventi collaterali e/o avversi

La terapia con PDT è stata nel complesso ben tollerata. L'evento collaterale maggiore è stato il dolore, che in 3 pazienti ha richiesto la sospensione momentanea della terapia, l'utilizzo di ghiaccio per raffreddare la parte e la ventilazione con ventilatore dedicato durante l'irradiazione. Inoltre in 5 pazienti è stato necessario somministrare paracetamolo cpr 1gr alla fine della terapia e in 4 pazienti somministrare paracetamolo 1 gr in 100 cc di soluzione fisiologica di NaCl allo 0.9% e.v. durante la terapia e nella mezz'ora successiva per diminuire il dolore stesso.

In 10 pazienti si è manifestato rialzo pressorio con valori di pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg, mentre 4 pazienti sono andati incontro a picco ipertensivo, con valori di pressione arteriosa $\geq 180/110$ mmHg.

Discussione

Negli anni '90 numerosi lavori hanno proposto la PDT cutanea come una valida opzione terapeutica per il dermatologo, e dopo il 2000 è entrata a far parte delle linee guida internazionali per il trattamento di NMSC di spessore non superiore ai 2 mm. La AK, il BCC superficiale e, recentemente, anche il BD rappresentano le indicazioni terapeutiche per la PDT con livello di evidenza A1, in accordo con le più recenti linee guida [8-11]. Nella comune pratica clinica viene impiegata in pazienti che presentano BD o BCC superficiali di dimensioni superiori a 2 cm² al viso o 6 cm² al tronco e agli arti, oppure AK che raggiungono un'area complessiva di 6 cm² al viso o 18 cm² al tronco e agli arti o in pazienti che non abbiano risposto a precedenti terapie sia topiche che chirurgiche o presentino controindicazioni alle stesse o

comorbidità o che abbiano sviluppato recidive nelle sedi di precedenti trattamenti. Le tre patologie presentano simile profilo clinico per quanto riguarda l'elevata capacità invasiva locale con conseguente danno estetico e funzionale e basso potenziale di metastatizzazione. Quest'ultimo tuttavia diviene rilevante nel caso in cui AK e BD non vengano trattati ed evolvano nel più aggressivo carcinoma squamocellulare. La sicurezza e l'efficacia di questa terapia per le precancerosi e i carcinomi cutanei sono dimostrate da tempo e pertanto il suo utilizzo per queste indicazioni non è di tipo sperimentale [8-11].

È ormai chiaramente stabilito che il risultato estetico e funzionale ottenuto con MAL-PDT è eccellente e non complicato da esiti cicatriziali, infatti la relativa selettività del MAL per le cellule neoplastiche, con risparmio del tessuto sano, permette una più rapida guarigione della lesione ulcerativa post-trattamento, con conservazione della funzione di barriera cutanea. Questi vantaggi sono particolarmente evidenti per le lesioni di ampie dimensioni o per lesioni multiple localizzate in regione perioculare, periorale, perinasale e perianale. Inoltre non esistono controindicazioni al trattamento di pazienti anziani o in scadenti condizioni generali o in terapia anticoagulante. Possono inoltre essere trattate in un'unica sessione lesioni di ampio diametro o lesioni multiple (in alcuni pazienti decine di lesioni sono contemporaneamente presenti). Oltre all'evidente vantaggio per il paziente questo comporta un vantaggio economico, perché evita ulteriori trattamenti medici o chirurgici finalizzati alla correzione dell'ineestetismo o del deficit funzionale causati dall'esito cicatriziale. Questi sono gli indubbi vantaggi rispetto alle altre modalità ablativo, quali crioterapia, diatermocoagulazione (DTC), laser CO₂ e in molti casi anche rispetto al trattamento chirurgico [13-15].

Per quanto riguarda un commento ai nostri risultati, siamo in grado confermare la sicurezza e l'efficacia di questa terapia, a distanza di circa un anno dalla sua introduzione, per la terapia dei NMSC. I risultati ottenuti sono stati più che soddisfacenti con una remissione clinica delle lesioni trattate maggiore del 90% del totale delle stesse, in accordo con quanto osservato nei più recenti studi presenti in letteratura. In particolare, analizzando singolarmente i 3 tipi di lesioni trattate (BD, BCC superficiale e AK), dopo un periodo medio di due sedute abbiamo osservato una remissione clinica dei BD pari al 100%, una remissione clinica dei BCC superficiali pari al 91% (delle 21 lesioni trattate con PDT, solo 2 hanno reso necessaria l'asportazione chirurgica) ed una remissione clinica delle aree di AK pari a circa l'85% (delle 52 aree di AK trattate, 9 aree non hanno risposto in maniera soddisfacente alla PDT oppure sono recidivate, rendendo necessaria l'asportazione chirurgica o la crioterapia per ottenere la remissione completa).

Una possibile spiegazione della percentuale inferiore di remissioni cliniche delle aree di AK risiede nel concetto di campo di cancerizzazione, nozione introdotta da Slaughter nel 1953 per indicare la presenza di anomalie istologiche (processo pre-neoplastico con cellule geneticamente alterate) anche nel tessuto circostante la lesione, che appare normale dal punto di vista clinico [12].

Sulla base di questo concetto risulta estremamente difficile l'identificazione dei reali margini lesionali e di conseguenza dell'area da sottoporre a trattamento.

Abbiamo riscontrato alcuni eventi avversi, in generale di scarso rilievo. Il più frequente è stato il dolore, che in alcuni pazienti ha reso necessaria la somministrazione di antidolorifici (paracetamolo) dopo la seduta. Altro evento avverso frequente è stato il riscontro di rialzo pressorio $\geq 140/90$ mmHg in alcuni pazienti, in particolare in quelli che presentavano aree di trattamento estese o in sedi di maggiore sensibilità (testa/collo). In 4 casi si è trattato di veri e propri picchi ipertensivi con valori pressori $\geq 180/110$ mmHg.

In conclusione, l'utilizzo della PDT cutanea si è rivelato particolarmente indicato per il trattamento di lesioni cutanee multiple, estese, o che tendevano facilmente a recidivare. Inoltre è stata impiegata con successo per trattare aree non aggredibili dalla chirurgia per la loro posizione strategica o per le caratteristiche del paziente (es. pazienti anziani, o immunocompromessi, o in terapia anticoagulante, o con numerose comorbidità). Infine il buon risultato estetico ha permesso di utilizzare con successo questa terapia in aree esteticamente importanti quali il volto, il collo o le mani, con particolare soddisfazione dei pazienti.

Tabelle e figure

Tabella 1. Nella tabella sono elencate le caratteristiche generali (sesso ed età) dei 29 pazienti. Sono inoltre riportate le terapie che i pazienti hanno eseguito precedentemente alla PDT. Nella parte più bassa della tabella è riportato il numero di pazienti in relazione al tipo di lesione (AK, BCC o BD), alla sede della lesione stessa (testa/collo, arti superiori, arti inferiori e tronco) e all'area di applicazione del MAL (espressa in cm²) (Nota bene: considerando che diversi pazienti sono stati sottoposti a più di una procedura terapeutica (prima di eseguire PDT cutanea con completa remissione della lesione), e che molti presentavano più lesioni e spesso in sedi diverse, sommando il numero totale di pazienti (riferito alle precedenti terapie, al tipo di lesione e alla sede delle lesioni) il numero assoluto e la percentuale sono superiori rispettivamente a 29 e 100%).

	n	%
Pazienti	29	100.0 %
Età media	76.72 anni	
Sesso		
<i>Uomini</i>	22	75.9 %
Età media uomini	75.14 anni	
<i>Donne</i>	7	24.1 %
Età media donne	81.71 anni	
Precedenti terapie (n° pazienti)		
<i>Crioterapia</i>	16	55.2 %
<i>Asportazione chirurgica</i>	5	17.2 %
<i>Terapie topiche (Imiquimod, Fluorouracile, Diclofenac)</i>	5	17.2 %
<i>PDT con MAL</i>	3	10.3 %
<i>Elettroporazione</i>	1	3.4 %
Tipo di lesione (n° pazienti)		
<i>AK</i>	23	79.3 %
<i>BCC</i>	5	17.2 %
<i>BD</i>	4	13.8 %
Sede delle lesioni (n° pazienti)		
<i>Testa/collo</i>	21	72.4 %
<i>Arti superiori</i>	6	20.7 %
<i>Arti inferiori</i>	5	17.2 %
<i>Tronco</i>	4	13.8 %
Area (cm²) applicazione MAL (n° di pazienti)		
<i><10</i>	16	55.2 %
<i>10-20</i>	7	24.1 %
<i>>20</i>	6	20.7 %

Tabella 2. Nella tabella sono elencate tutte le lesioni che sono state trattate con PDT cutanea. Per ogni tipo di lesione (BD, BCC e AK) sono anche indicate le sedi e il numero di lesioni presente in ogni sede specifica. Poiché le AK sono spesso molto numerose e confluenti, al termine lesione è stato sostituito il termine area, indicando con quest'ultimo la lesione primitiva con il campo di cancerizzazione ad essa associato. Per ogni specifica sede di AK, è stata anche indicata l'area media.

		n	%
Lesioni		77	100.0
BD		4	5.2
BCC superficiali		21	27.3
AK (aree)		52	67.5
BD		4	100.0
<i>Regione tibiale</i>		2	50.0
<i>Regione frontale</i>		1	25.0
<i>Avambraccio</i>		1	25.0
BCC superficiali		21	100.0
<i>Arti inferiori</i>		10	47.6
<i>Arti superiori</i>		4	19.0
<i>Regione scapolare</i>		3	14.3
<i>Regione dorsale</i>		3	14.3
<i>Regione sovraclaveare</i>		1	4.8
Aree di AK	Area media (cm²)	52	100
<i>Regione frontale</i>	9.46	12	23.1
<i>Guance</i>	6.67	9	17.3
<i>Cuoio capelluto</i>	56.79	8	15.4
<i>Dorso mano</i>	7.22	8	15.4
<i>Piramide nasale</i>	7.50	4	7.7
<i>Regione temporale</i>	2.38	4	7.7
<i>Arti inferiori</i>	2.50	3	5.8
<i>Avambraccio</i>	16.39	2	3.8
<i>Regione scapolare</i>	4.00	1	1.9
<i>Padiglione auricolare</i>	1.00	1	1.9

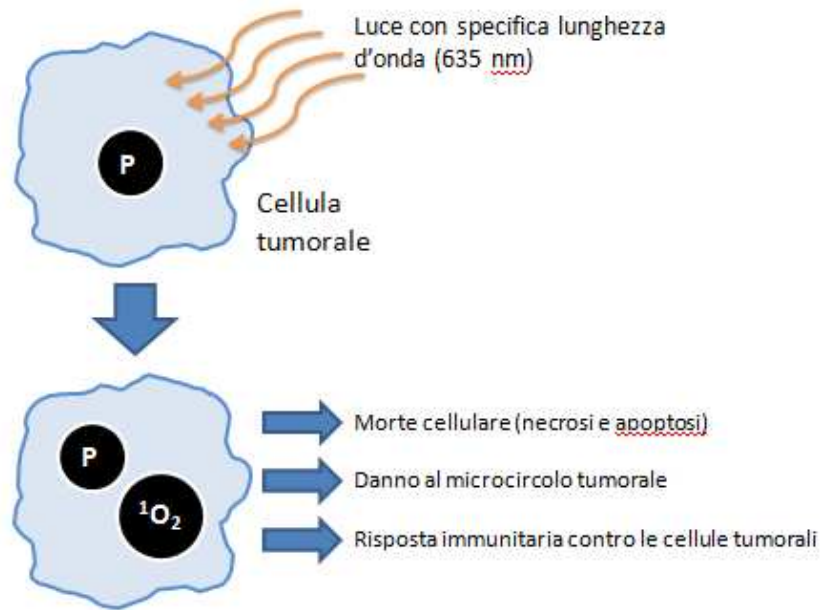


Figura 1. La figura illustra il meccanismo d'azione della PDT a livello cellulare. Dopo che le cellule tumorali hanno captato il pro-farmaco (P), l'irradiazione con luce a specifica lunghezza d'onda (635 nm, luce rossa) determina l'innescio di una reazione fotodinamica con formazione di ROS (1O_2) che portano a morte le cellule cancerose attraverso i 3 meccanismi elencati nella figura. Questi ultimi possono influenzarsi a vicenda, ma l'importanza relativa di ciascuno nella risposta complessiva contro il tumore è ancora da definire.

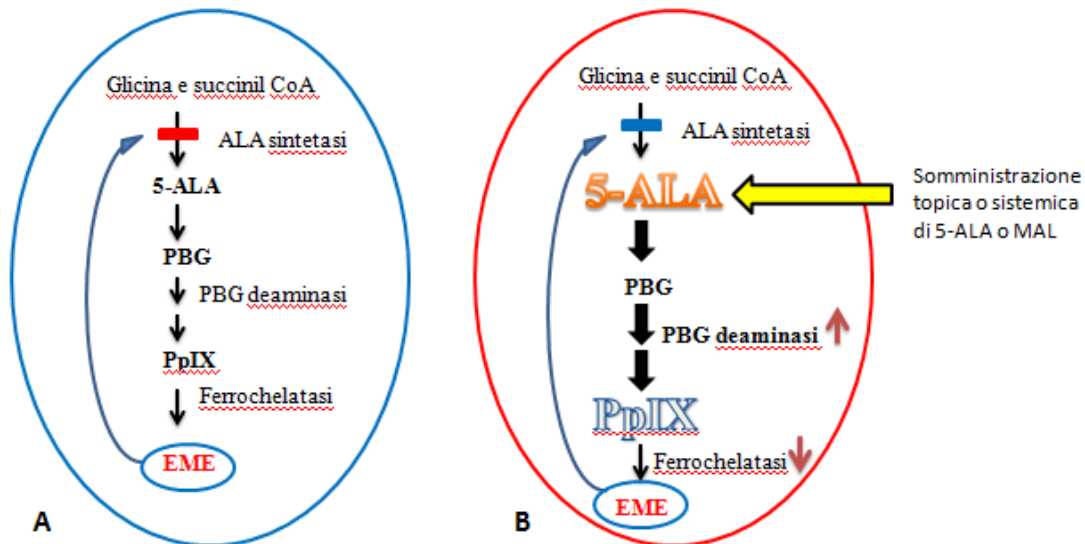


Figura 2. Via biosintetica delle porfirine in condizioni fisiologiche (A) e nelle cellule tumorali dopo PDT cutanea con 5-ALA o MAL (B). La somministrazione topica o sistemica del pro-farmaco (5-ALA o MAL) permette di bypassare lo step iniziale della via biosintetica (ALA sintetasi). L'incremento dell'attività dell'enzima PBG-deaminasi e il decremento dell'attività della ferrochelatasi tipico delle cellule in rapida proliferazione, determina il caratteristico accumulo di protoporfirina IX (PpIX) a livello dei tessuti tumorali. PBG: porfobilinogeno.

Bibliografia

1. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic Therapy in Dermatology. *Arch Dermatol* 1998;134:207-214.
2. Issa MCA, Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *An Bras Dermatol* 2010;85(4):501-511.
3. Dolmans DE, Fukumura D, Jane RK. Photodynamic Therapy for Cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3(5):380-387.
4. Ibbotson SH. An overview of topical photodynamic therapy in dermatology. *Photodiagn and Photodyn Ther* 2010;7:16-23.
5. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(3):389-413.
6. Dougherty T. Photodynamic therapy. *JNCI Cancer Spectrum* 1998;90:889-905.
7. Babilas P, Schreml S, Landthaler M et al. Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26(3):118-132.
8. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008;159(6):1245-1266.
9. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. 2005. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):125-143.
10. Sidoroff A, Thaler P. Taking treatment decisions in non-melanoma skin cancer. The place for topical photodynamic therapy (PDT). *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2010;7(1):24-32.
11. Breuninger H, Sebastian G, Kortmann RD et al. Brief guidelines: Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(5):441-443.
12. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63(8):1727-1730.
13. Christensen E, Warloe T, Kroon S et al. Guidelines for practical use of MAL-PDT in non-melanoma skin cancer. *JEADV* 2010;24:505-512.
14. Ortel B, Calzavara-Pinton P. Advances in Photodynamic Therapy. A review. *G Ital Dermatol Venereol* 2010;145:461-475.
15. Horn M, Wolf P, Wulf HC et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003;149:1242-1249.