



la terapia fotodinamica

Il GIRTeF (Gruppo Italiano Radiofrequenze e Terapia Fotodinamica) è un gruppo di studio costituito da medici specialisti che uniscono le proprie conoscenze ed esperienze nell'ambito di due nuove tecnologie per la cura di malattie e inestetismi cutanei:

- le radiofrequenze
- la terapia fotodinamica.

L'intento del GIRTeF è quello di costruire un nuovo modo di fare ricerca, divulgare tali metodiche, fare chiarezza sulle loro applicazioni e limiti, affinando i protocolli terapeutici e proponendo una informazione corretta, utile sia per il paziente che per il collega che si avvicina per la prima volta a queste nuove tecniche.

Fiorella, Claudio e Pietro sono Medici-Chirurghi specialisti in Dermatologia e Venereologia di Firenze





© 2009. Tutti i diritti riservati.

Fiorella Bini, Pietro Cappugi,
Claudio Comacchi

fiorella.bini@girtef.it
pietro.cappugi@aliceposta.it
dermatology@alice.it

www.girtef.it

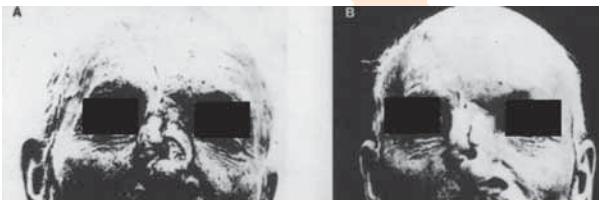
Progetto grafico e impaginazione:
Marco Giuliani

Stampa:
Tipografia IL DAVID - Firenze



L'utilizzo di una sostanza fotosensibilizzante e della luce come terapia medica era già in uso nell'antico Egitto e nella antica e misteriosa India per la cura della psoriasi e della vitiligine. Nel 1903 il prof. Von Tappeiner, Direttore del Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Monaco in Germania in collaborazione con un suo studente Oscar Rabb osservò che colture di parameci morivano quando esposte contemporaneamente ad arancio-acridina e luce; negli anni successivi dimostrò che l'acridina e l'eosina applicate su lesioni di carcinoma a cellule basali e su ulcere cutanee e quindi irradiate con luce di adeguata lunghezza d'onda inducevano una notevole regressione delle lesioni stesse (Fig. 1). Per descrivere questo effetto, Von Tappeiner coniò il termine di "azione fotodinamica". Oggi grazie allo sviluppo di sostanze fotosensibilizzanti topiche di ultima generazione e ai dati in letteratura in merito alle percentuali di risposta a lungo termine per i tumori cutanei dopo terapia fotodinamica (TFD) si è verificato un notevole interesse in campo dermatologico per tale terapia e un suo utilizzo anche in altri quadri cutanei.

Fig. 1 - Carcinoma a cellule basali trattato dal Prof. Von Tappeiner nei primi anni del 1900.



PRINCIPI DELLA TERAPIA FOTODINAMICA

La TFD è una metodica non invasiva che utilizza una sostanza fotosensibilizzante per via topica o sistemica e una sorgente luminosa allo scopo di indurre la necrosi e/o l'apoptosi selettiva delle cellule tumorali o comunque atipiche mediante eventi fotofisici, fotochimici e fotobiologici.

Fotosensibilizzanti

Una sostanza fotosensibilizzante dovrebbe avere un'alta tossicità per il tessuto bersaglio e bassa o nulla per gli altri tessuti od organi. Il fotosensibilizzante ideale dovrebbe essere caratterizzato da purezza chimica, alta resa quantica, rapido accumulo tissutale, breve emivita e rapida eliminazione da parte dei tessuti normali, spettro di assorbimento centrato su lunghezze d'onda lunghe con penetrazione tissutale ottimale e mancanza di tossicità al buio e di mutagenicità.

Si possono distinguere due categorie di sostanze fotosensibilizzanti per la TFD:

1. Fotosensibilizzanti per uso sistemico:

- Porfirine
- Ftalocianine.
- Derivati delle clorine:
 - Benzoporfirine
 - Mono-l-aspartil-clorina
 - Stagno-etil-etiopurpurina
 - Texafrine
 - Mesotetraidrossifenil clorina
- Porfirceni
- Batterioclorine
- Antrachinoni
- Porfirine cationiche
- Ipericina e i suoi analoghi
- Rodamina 123
- Coloranti xantenici

2. Fotosensibilizzanti per uso topico:

- Acido 5-aminolevulinico
- 5-ALA-metile estere (metil-aminolevulinato)

Per la prima volta nel 1990 Kennedy, Pottier e Pross introdussero in dermatologia per uso topico **l'acido 5-aminolevulinico (ALA)**.



- L'**ALA** è il precursore naturale, nella biosintesi dell'eme, di protoporfirina IX, un potente fotosensibilizzante endogeno. L'introduzione di questa nuova molecola e la sua somministrazione topica hanno indubbiamente rappresentato un punto di svolta nella TFD dermatologica, poiché tale "profarmaco" ha la capacità di penetrare con facilità attraverso uno strato corneo alterato concentrandosi in quantità rilevante in molti tumori di origine epiteliale ed a livello di altre lesioni dermatologiche. Tale effetto è del tutto selettivo in quanto la cute sana circostante, ricoperta da uno strato corneo normale, è impermeabile all'ALA. All'interno della cellula tale profarmaco viene rapidamente metabolizzato in protoporfirina IX che si accumula per difetto dell'enzima ferrochelatasi nei tessuti bersaglio. La successiva attivazione della molecola mediante una sorgente luminosa dotata di lunghezza d'onda appropriata, induce una fotosensibilizzazione ristretta primariamente al tessuto danneggiato, permettendo in tal modo un trattamento altamente selettivo senza causare fotosensibilità sistemica. La protoporfirina IX dopo eccitazione luminosa trasferisce energia all'ossigeno molecolare presente nella cellula, con formazione di specie reattive dell'Ossigeno (**ROS**), soprattutto **ossigeno singoletto** e in misura minore **anione superossido, radicali ossidrilici e perossido di idrogeno**, che a loro volta reagiscono con substrati proteici e lipidici, trasformandoli nei loro derivati ossidati. Il danno risulta ancora più rapido grazie alla degenerazione microvasale, all'induzione di meccanismi apoptotici, infiammatori e immunologici causati dalla TFD (Fig. 2). I danni fotoindotti sono confinati alle sedi in cui si localizzano le porfirine: prevalentemente le membrane citoplasmatiche e altri organelli subcellulari (mitocondri, apparato di Golgi, reticolo endoplasmico), in quanto le porfirine sono molecole molto idrofobe.
- **Derivati dell'ALA.** I derivati dell'ALA sono stati sintetizzati al fine di migliorare la penetrazione

Principi generali



Principi generali



Fig. 2 - Meccanismo di azione della TFD.

attraverso la membrana plasmatica delle cellule bersaglio e la diffusione attraverso gli strati epidermici. Il 5-ALA-metile estere (MAL) è attualmente utilizzato per il trattamento dei carcinomi a cellule basali e delle cheratosi attiniche.

Sorgenti luminose

La lunghezza d'onda più efficace per la TFD con ALA o con MAL sembra essere il 630 nm (luce rossa) e la sua efficacia è proporzionale alla irradianza (mW/cm^2) ed al flusso (J/cm^2) utilizzato.

MODALITÀ DI ESECUZIONE DELLA TFD IN DERMATOLOGIA CON FOTOSENSIBILIZZANTE PER USO TOPICO

Prima di iniziare il trattamento è necessario:



- Dare informazioni scritte sulla TFD al paziente (Tabella 1).
- Consenso informato del paziente (Tabella 2).
- Fotografare il caso clinico prima e dopo la terapia.
- Laddove necessario e possibile eseguire un prelievo bioptico per la conferma istologica della lesione da trattare.
- Preparazione della lesione al fine di ottenere i migliori risultati possibili con questa metodica (Figure 3a-3f):
 - ✓ Fase 1 della preparazione:
 - Accurata pulizia della lesione (area cutanea) da trattare per rimuovere croste, squame, essudati o semplici ispessimenti cutanei; questa operazione può essere eseguita mediante l'uso di curette, pinzette immediatamente prima della terapia o, a seconda della patologia in esame, con un micropeeling domiciliare nei giorni precedenti utilizzando preparati a base di acido glicolico e/o salicilico.
 - Nel caso di carcinoma cutaneo nodulare il DMSO (dimetilsolfossido) e l'EDTA (acido etilendiaminotetracetico) sono in grado di aumentare i livelli intracellulari di protoporfirina IX, rispettivamente mediante l'intensificazione dell'assorbimento di ALA e attraverso la chelazione del ferro.

Figg. 3a/3f - Materiale necessario per la preparazione delle lesioni: distribuita la pomata sulla lesione da trattare viene applicato prima un adesivo trasparente e poi una garza sterile con cerotto al fine di evitare l'esposizione a sorgenti luminose ed al sole.



Modalità di esecuzione

- Le creme a base di perossido di idrogeno possono aumentare l'ossigenazione del tessuto bersaglio e quindi amplificare il danno indotto dalla TFD.
 - Può essere utile un lieve debulking della lesione mediante laser CO₂.
 - In caso di sanguinamento si deve attendere l'emostasi prima di applicare l'agente fotosensibilizzante. Per l'emostasi è possibile utilizzare acido acetico oppure acido tranexamico.
- ✓ Fase 2 della preparazione:
- Applicare approssimativamente 50 mg di crema contenente la sostanza fotosensibilizzante per cm² di lesione, coprire l'area da trattare con cerotto adesivo trasparente e sopra questo applicare una garza sterile al fine di evitare l'esposizione a sorgenti luminose ed al sole.
- ✓ Fase 3 della preparazione:
- La medicazione deve essere mantenuta per un tempo sufficiente a consentire l'assorbimento della sostanza fotosensibilizzante da parte della lesione da trattare. La crema fotosensibilizzante è applicata in oclusiva per 2-6 ore o per 18-24 ore (metodica overnight) in relazione al danneggiamento dell'epidermide, alla profondità, allo spessore, al tipo della patologia cutanea in oggetto.
- L'applicazione topica del fotosensibilizzante determina un accumulo di protoporfirina IX nei tessuti. Questo evento può essere evidenziato mediante una sorgente luminosa ad emissione monocromatica nella banda dei 405 nm che evidenzia una fluorescenza rosa fucsia a carico della lesione. Questa diagnosi in fluorescenza viene eseguita al fine di localizzare e definire con esattezza i limiti della lesione (in particolare nei tumori cutanei non melanoma) prima di iniziare la terapia (Fig. 4) e per monitorarla nelle varie fasi terapeutiche.
- ✓ Fase 4 della preparazione:
- Prevede l'asportazione della medicazione e la diagnosi in fluorescenza per definire le dimensioni esatte della lesione, la successiva illumina-



Fig. 4. L'applicazione topica del fotosensibilizzante determina un accumulo di protoporfirina IX nei tessuti. Questo evento può essere evidenziato con una fluorescenza fucsia mediante sorgenti luminose ad emissione monocromatica nella banda dei 405 nm (diagnosi in fluorescenza) al fine di localizzare e definire con esattezza i limiti della lesione prima di iniziare la terapia.

zione per un tempo di esposizione idoneo alla metabolizzazione del fotosensibilizzante.

- Terminata l'illuminazione con la tecnica della fotodiagnosi si verifica che tutta la sostanza fotosensibilizzante sia stata metabolizzata dall'azione della luce; se sono presenti ancora delle piccole aree cutanee fluorescenti è necessario illuminare ulteriormente la lesione.

Durante e/o dopo il trattamento alcuni pazienti possono presentare dolore, bruciore e/o prurito nelle zone irradiate particolarmente per le lesioni oncologiche localizzate al volto; abbastanza costante è la formazione di chiazze eritemato-edematose e/o croste, che tuttavia risolvono, con completa restitutio ad integrum, in pochi giorni.

I pazienti non oncologici sottoposti a TFD per acne, fororingiovanimento, epilazione progressiva, etc riferiscono talora un lieve eritema e/o una minima desquamazione della durata di alcuni giorni.

Dopo ogni trattamento sulle lesioni vengono applicate medicazioni lenitive e blandamente antisettiche fino al completamento del processo di riepitelizzazione ed una fotoprotezione 50+ per

le zone fotoesposte. Si raccomanda comunque di non esporsi al sole particolarmente nelle 48 ore successive.

Il trattamento può essere ripetuto più volte, secondo il risultato ottenuto e il giudizio del Dermatologo.

APPLICAZIONI IN DERMATOLOGIA

La TFD si sta dimostrando una terapia sempre più efficace, oltre che nell'ambito della dermatologia clinica-oncologica anche in quello della dermatologia plastica-estetica.

TFD IN DERMATOLOGIA ONCOLOGICA

Nell'ambito della dermatologia oncologica possiamo distinguere due gruppi di patologie, quelle precancerose e quelle prettamente oncologiche, che possono essere trattate con la TFD:

1. Patologie cutanee precancerose:

- Cheratosi attinica
- Malattia di Bowen
- Eritroplasia di Queyrat
- Cheilite attinica
- Leucoplachia

2. Patologie cutanee oncologiche:

- Carcinoma a cellule basali
- Carcinoma a cellule squamose
- Cheratoacantoma
- Metastasi cutanee
- M. di Paget extramammario
- Linfomi primitivi cutanei:
- Linfoma primitivo cutaneo a cellule T
- Linfoma primitivo cutaneo a cellule B

Cheratosi attinica

Il protocollo attualmente prevede una/due sedute (una ogni 15 giorni), il tempo di applicazione del fotosensibilizzante è di 2-3 ore e abbastanza spesso l'irradiazione è accompagnata da dolore e/o bruciore. Viene solitamente utilizzata ALA al 5% o al 10%. La TFD è un trattamento sicuro ed efficace, in grado di dare ottimi risultati estetici, senza essere invasiva, con possibilità di trattare simultaneamente più lesioni, anche se poste in

aree complicate ed esteticamente importanti (Fig. 5 e Fig 6).



Fig. 5. Paziente di sesso maschile, 87 anni. Cheratosi attiniche e carcinoma a cellule squamose; 2 sedute (una ogni 15 gg), 1° trattamento: courettage, Ala 5% e 10%, metodica overnight, crema al perossido di idrogeno.



Fig. 6. Risultato a distanza di un mese dall'ultimo trattamento.

Morbo di Bowen e Eritroplasia di Queyrat

Vari studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della TFD con ALA al 10-20% o MAL al 16% nel trattamento di queste due patologie, con guarigione stabile anche a lungo termine.

Cheilite attinica e Leucoplachia

L'utilizzo della TFD (con ALA 5-10%) sembra particolarmente indicato per la non invasività e per l'efficacia in queste due patologie. Il protocollo prevede due trattamenti alla distanza di 15 gg l'uno dall'altro.

Indicazioni

Carcinoma a cellule basali

Il carcinoma a cellule basali (CCB) è il tumore cutaneo maligno più frequente nella razza bianca; raramente dà luogo a metastasi, ma è in grado di distruggere in profondità i tessuti. Si distinguono sei tipologie di CCB:

1. piano-cicatriziale;
2. superficiale;
3. ulceroso (ulcus rodens);
4. rilevato: a. nodulare, b. vegetante;
5. sclerodermiforme;
6. pigmentato.

Il CCB rappresenta la neoplasia più frequentemente trattata con terapia fotodinamica.

Le forme superficiali rispondono meglio alla terapia con percentuali di guarigione comprese tra l'87 ed il 100% rispetto alle forme rilevate (nodulari e vegetanti) che presentano percentuali di guarigione inferiori al 34-80% (Fig. 7 e Fig. 8).

Trattamenti multipli a distanza di 15 giorni tra loro sembrano aumentare l'efficacia della terapia. Si utilizza MAL 16% o ALA al 10%.

La TFD appare inefficace nei confronti dei CCB sclerodermiformi, per una ridotta penetrazione del far-



Fig. 7. Paziente di sesso maschile, 71 anni. Carcinoma a cellule basali nodulare, recidivante; 2 sedute (una ogni 15 gg), 1° trattamento: debulking, Ala 10%, metodica overnight, crema al perossido di idrogeno.



Fig. 8. Risultato a ventiquattro mesi dall'ultimo trattamento.

maco, così come nei CCB pigmentati per una riduzione della penetrazione della luce alla lunghezza d'onda impiegata per un fenomeno di assorbimento competitiva della melanina.

Carcinoma a cellule squamose

Il carcinoma a cellule squamose (CCS) è un tumore maligno della cute e delle mucose di origine epiteliale, dotato di capacità infiltrante e distruttiva in grado di dar luogo a metastasi per via linfatica ed ematica. I CCS appaiono meno sensibili alla TFD rispetto ai CCB. Dati della letteratura riportano una risposta completa per le lesioni superficiali (meno di 1 mm dal punto di vista istologico) variabile tra il 67 ed il 92% (Fig. 5 e Fig. 6) dei casi, mentre per le forme nodulari è dello 0-67%. Possibili le recidive.

Anche per i CCS trattamenti multipli (con MAL 16% o ALA 10%) a distanza di 15 giorni tra loro sembrano aumentare l'efficacia della terapia.

Cheratoacantoma

Questa patologia risponde solitamente bene anche dopo una sola seduta di TFD (con MAL 16% o ALA al 10%) e con ottimi risultati estetici.

Metastasi cutanee

Le metastasi cutanee del carcinoma della mammella rispondono molto bene.

Indicazioni



Malattia di Paget Extramammario

La TFD è risultata efficace.

Linfomi primitivi cutanei

Nonostante negli ultimi anni siano stati riportati casi di pazienti con linfomi primitivi cutanei a cellule T e a cellule B trattati con TFD sia in fasi iniziali che avanzate con remissioni cliniche ed istologiche dopo un numero variabile di applicazioni, sono necessari ulteriori studi clinici per poter confermare la reale efficacia terapeutica di tale trattamento e stabilire un corretto protocollo di applicazione.

TFD IN DERMATOLOGIA CLINICA

Psoriasi

Gli studi evidenziano, dopo numerosi trattamenti, un miglioramento del quadro clinico in questi pazienti. I protocolli sono ancora da definire.

Sclerodermia localizzata

Alcuni studi dimostrano che la TFD porta ad una regressione marcata della sclerosi e ad una riduzione dell'indurimento cutaneo.

Lichen scleroatrofico

Vari autori riportano un miglioramento della sclerosi ed una riduzione significativa del prurito dopo un ciclo di TFD. Il protocollo prevede una seduta ogni due settimane circa per un totale di tre applicazioni.

Eczema

Alcuni studi riportano un miglioramento del quadro clinico e del prurito in alcuni pazienti affetti da eczema.

Malattie granulomatose (sarcoïdosi e granuloma anulare)

Poche le descrizioni in letteratura di TFD e sarcoïdosi o granuloma anulare. I risultati ottenuti sono comunque buoni. L'efficacia della TFD potrebbe essere dovuta alla sua azione immunomodulante.

Patologie HPV correlate

La TFD nel trattamento delle patologie HPV correlate (verruche volgari, piane e genitali) dimostra risultati molto promettenti. Solitamente sono necessarie 2-3 sedute con ALA al 10% o con MAL al 16%,



una ogni quindici giorni. Nel trattamento delle verruche volgari è necessario pretrattare le lesioni con cheratolitici, utilizzare la curette o eseguire un lieve debulking mediante laser CO₂ (Fig. 9 e Fig. 10).

La TFD agisce con varie modalità: determina perdita della capacità infettante dei virus e inibisce la loro replicazione. Sulle cellule infettate provoca inibizione dell'assemblamento dei ribosomi e degradazione dei nucleotidi, che si traduce in una ulteriore inibizione della replicazione virale.



Fig. 9. Paziente di sesso maschile, 31 anni. Verruca volgare; 2 sedute (una ogni 15 gg), 1° trattamento: lieve debulking, Ala 10%, tre ore di applicazione del fotosensibilizzante, crema al perossido di idrogeno.



Fig. 10. Risultato a sei mesi dall'ultimo trattamento.

Indicazioni



Indicazioni

Inoltre la TFD distrugge le cellule infettate attivandone i meccanismi di apoptosi.

Infine ha azione antivirale mediata dal sistema immunitario: infatti la flogosi indotta dal trattamento favorirebbe l'azione delle citochine capaci di immunomodulare l'attacco alle particelle virali.

La TFD nelle infezioni da HPV dimostra numerosi vantaggi rispetto alle terapie convenzionali, in quanto costituisce un trattamento non invasivo con ottimo risultato estetico e rapidi tempi di guarigione post-trattamento, inoltre consente la distruzione contemporanea di lesioni multiple, molto estese o recidivanti.

È particolarmente utile per le lesioni periungueali o in altre sedi problematiche, nei bambini o in soggetti psichicamente instabili e nei pazienti immunocompromessi (trapiantati, HIV/ AIDS...).

Infine la TFD rappresenta un approccio terapeutico vantaggioso in quanto distrugge tutte le cellule infette, anche quelle perilesionali apparentemente indenni, ove albergano i cosiddetti "virus latenti", realizzando così una bonifica di tutta la zona trattata.

Ulcere degli arti inferiori

Studi iniziali riportano risultati molto promettenti nel trattamento delle ulcere vascolari degli arti inferiori mediante TFD; tuttavia non è chiaro il meccanismo d'azione dell'ALA-TFD sulle ulcere, è certa un'azione di controllo della flora batterica, l'eliminazione dei cheratinociti "intossicati" del bordo dell'ulcera e uno stimolo verso la completa e rapida guarigione.

Balanopostite plasmocitaria di Zoon.

La TFD con ALA al 10% rappresenta un trattamento di soddisfacente efficacia per questa patologia.

TFD IN DERMATOLOGIA PLASTICA ED ESTETICA

Acne e rosacea

Nell'acne volgare (Fig. 11 e Fig. 12) e nella rosacea la TFD (con ALA al 5% o con MAL 16%) si dimostra un trattamento alternativo molto efficace; solitamente si effettuano 4 sedute ad intervalli di 15 giorni per ottenere un miglioramento del quadro clinico per acne di lieve-media entità.



Fig. 11. Paziente di sesso femminile, 16 anni. Acne microcistica; curettage, 1 seduta, Ala 5%, due ore di applicazione del fotosensibilizzante.



Fig. 12. Risultato a distanza di sei settimane.

Nella cute le porfirine si accumulano selettivamente nelle ghiandole sebacee grazie alla loro lipofilia: l'effetto fotodinamico determina riduzione della secrezione ghiandolare e della ipercheratosi follicolare. Se eseguiamo una biopsia si evidenziano marcata atrofia e parziale distruzione dei lobuli ghiandolari, che spiegherebbero il miglioramento a lungo termine dei casi di acne trattati con questa metodica.

Inoltre la TFD ha effetti diretti sul P.Acnes che produce naturalmente ed accumula protoporfirina, in particolare la PpIX: quindi la sola luce è capace di distruggere questo microrganismo.

La TFD è in grado di modulare l'attività degli infiltrati infiammatori e quindi determina un miglioramento del quadro clinico, particolarmente nelle forme ad elevata componente flogistica.

Inoltre stimola il metabolismo dei fibroblasti con incremento della produzione di collagene I ottimizzando i processi di cicatrizzazione delle lesioni acneiche.

TFD E PATOLOGIE DEL FOLLICOLO PILIFERO

Alopecia areata

Dal momento che la TFD ha un effetto immunosoppressivo, può rappresentare un valido trattamento per i casi di alopecia areata resistenti ad altre terapie.

Ipertricosi ed irsutismo idiopatico

Studi preliminari dimostrano una buona efficacia nel trattamento di queste due patologie mediante TFD con ALA al 10% o MAL 16%. I risultati ottenuti dopo 2-5 sedute (in base alla regione cutanea interessata) a distanza di due mesi circa l'una dall'al-



Fig. 13. Paziente di sesso femminile, 22 anni. Irsutismo idiopatico lieve; Ala 10%, tre ore di applicazione del fotosensibilizzante, due sedute, una ogni 60 giorni.



Fig. 14. Risultato a distanza di sei mesi dall'ultimo trattamento.

tra dimostrano risultati significativi con notevole riduzione dei peli superflui dopo 6-12 mesi dall'ultimo trattamento (Fig. 13 e Fig. 14). I risultati sono buoni anche in caso di peli chiari e fini.

Fotodanneggiamento cronico o fotoinvecchiamento

Il fotodanneggiamento cronico è un complesso di modificazioni biochimiche e istologiche della cute causate dalla continua esposizione alla luce solare.

Il fotodanneggiamento cronico si manifesta (ovviamente sulla cute fotoesposta) come secchezza, desquamazione, indurimento, ingiallimento e approfondimento della trama, comparsa di rughe. Il quadro clinico è proporzionale al tempo di esposizione e soprattutto al fototipo.

La maggior parte degli autori concorda che per un trattamento di TFD sia sufficiente utilizzare ALA al 5% con un tempo di applicazione del fotosensibilizzante di 1-1,5 ore. I risultati sono molto incoraggianti: si assiste alla scomparsa dei segni di fotodanneggiamento con un netto miglioramento della texture cutanea. Le applicazioni possono essere ripetute a seconda della necessità clinica. Per mantenere un buon risultato sono sufficienti mediamente 1 o 2 sedute all'anno.

Indicazioni



CONCLUSIONI

I dati riportati in letteratura e nella nostra esperienza quotidiana evidenziano come la TFD rappresenta una valida terapia alternativa ai trattamenti dermatologici convenzionali in virtù anche di alcuni importanti vantaggi rispetto a questi ultimi, in quanto:

- non necessita dell'uso di anestetici;
- è solitamente ben tollerata dai pazienti;
- il danno tissutale è selettivo;
- non ha tossicità sistemica;
- può essere ripetuta senza che si verifichi alcuna perdita di efficacia;
- può essere associata ad altre procedure terapeutiche;
- i risultati estetici sono molto buoni.

Inoltre la TFD è indicata per pazienti:

- che rifiutano l'intervento chirurgico nel caso di lesioni tumorali;
- portatori di pace-maker;
- in terapia anticoagulante;
- che presentano reazioni avverse agli anestetici;
- con lesioni localizzate al volto o al collo ed in sedi esteticamente importanti;
- con lesioni multiple.

La speranza è che questa terapia sia utilizzata da medici specialisti esperti tutte le volte che si presenti la necessità, nei casi in cui altre terapie non siano utilizzabili o questa risulti dare migliori risultati, anche estetici, considerando la sua non invasività e tollerabilità.



BIBLIOGRAFIA

1. Calzavara-Pinton PG. I principi della terapia fotodinamica. In: Manuale di terapia fotodinamica in dermatologia. Monti M e Motta S eds. Lampi di stampa, Milano 2005: 17-27.
2. Iori G. Introduzione. In: Terapia fotodinamica nella pratica clinica. Cappugi P, Rossi R, Mavilia L, Campolmi P. See-Firenze 2005: 17-19.
3. Calzavara-Pinton PG, Capezzeri R, Zane C. Fotosensibilizzanti per terapia fotodinamica (TFD). In: Terapia fotodinamica nella pratica clinica. Cappugi P, Rossi R, Mavilia L, Campolmi P. See-Firenze 2005: 21-32.
4. Rossi R, Mavilia L, Campolmi P, Cappugi P. Terapia fotodinamica con acido 5-aminolevulinico in dermatologia oncologica. *Dermatologia ambulatoriale* 2001, 4:12-24.
5. Canti GF, Calastretti L. Terapia fotodinamica e nuovi fotosensibilizzanti. In: Manuale di terapia fotodinamica in dermatologia. Monti M e Motta S eds. Lampi di stampa, Milano 2005: 29-40.
6. Villa G. Sorgenti luminose per terapia e diagnostica fotodinamica. In: Manuale di terapia fotodinamica in dermatologia. Monti M e Motta S eds. Lampi di stampa, Milano 2005: 41-64.
7. Petrini N, Massi D, Rossi R, Cappugi P. Patologia precancerosa e terapia fotodinamica. In: Terapia fotodinamica nella pratica clinica. Cappugi P, Rossi R, Mavilia L, Campolmi P. See-Firenze 2005: 55-64.
8. Rossi R, Mavilia L, Reali EF, Massi D, Mori M, Pinpinelli P, Cappugi P. Terapia fotodinamica in oncologia dermatologica. In: Terapia fotodinamica nella pratica clinica. Cappugi P, Rossi R, Mavilia L, Campolmi P. See-Firenze 2005: 65-85.
9. Procaccini EM, Lo Presti M, Monfrecola G. Terapia fotodinamica in dermatologia non oncologica. In: Terapia fotodinamica nella pratica clinica. Cappugi P, Rossi R, Mavilia L, Campolmi P. See-Firenze 2005: 87-95.
10. Zelickson BD. Mechanism of action of topical aminolevulinic acid. In: *Photodynamic Therapy*. Goldman MP ed. Elsevier Saunders, 2005:1-11.
11. Farah JB, Ralston J, Zeitouni NC, Oseroff AR. ALA-PDT Treatment of pre-skin cancer. In: *Photodynamic Therapy*. Goldman MP ed. Elsevier Saunders, 2005:33-51.
12. Karrer S, Szeimies RM. Treatment of skin cancer. In: *Photodynamic Therapy*. Goldman MP ed. Elsevier Saunders, 2005:65-76.
13. Itoh Y. Treatment of acne. In: *Photodynamic Therapy*. Goldman MP ed. Elsevier Saunders, 2005:13-31.
14. Monti M. La terapia fotodinamica combinata nel trattamento dell'acne. In: Manuale di terapia fotodinamica in dermatologia. Monti M e Motta S eds. Lampi di stampa, Milano 2005:155-164.
15. Bini F, Cappugi P, Comacchi C. Terapia fotodinamica e acne. XVII Congresso Nazionale AIDA. Riccione 1-4 ottobre 2008.
16. Stender IM. Treatment of Human Papilloma Virus. In: *Photodynamic Therapy*. Goldman MP ed. Elsevier Saunders, 2005:77-88.
17. Welch EM, Kelly KM. Other dermatologic indications for ALA-PDT. In: *Photodynamic Therapy*. Goldman MP ed. Elsevier Saunders, 2005:89-99.
18. Rao J, Goldman P, Gold MH. Skin Rejuvenation. In: *Photodynamic Therapy*. Goldman MP ed. Elsevier Saunders, 2005:101-114.
19. Motta S. La terapia fotodinamica combinata nel trattamento del fotodanneggiamento cronico. In: Manuale di terapia fotodinamica in dermatologia. Monti M e Motta S eds. Lampi di stampa, Milano 2005:165-173.
20. Cappugi P, Rossi R, Mavilia L, Campolmi P. Modalità ed esecuzione della TFD. In: Terapia fotodinamica nella pratica clinica. Cappugi P, Rossi R, Mavilia L, Campolmi P. See-Firenze 2005: 43-53.
21. Panconesi E. Manuale di Dermatologia. USES Edizioni Scientifiche - Firenze.

22. Mori M, Mavilia L, Rossi R, Campolmi P, Cappugi P, Pimpinelli N. La terapia fotodinamica nel trattamento dei linfomi primitivi cutanei. *G Ital Dermatol Venereol* 2004.
23. Comacchi C, Bini F. Terapia fotodinamica cutanea in "Dermatologia Estetica". 8° Congresso Nazionale ADMG. 25-28 settembre 2008.
24. Comacchi C. PDT e modulabilità. 4° Incontro Nazionale di terapia Fotodinamica, Milano, 24 Novembre 2007.
25. Grossman M, Wimberly J, Dwyer P, Flotte T, Anderson RR. PDT for hirsutism. *Supp (7) in Lasers in Surgery Medicine* 1995; abstract 205.
26. Comacchi C. La terapia fotodinamica cutanea nel trattamento dell'irsutismo. *Hi.techdermo*, anno III n 2, 2008: 27-31.
27. Comacchi C. Rimozione dei peli chiari e/o sottili mediante terapia fotodinamica cutanea. *Hi.techdermo*, anno III n 3, 2008: 23-27.
28. Comacchi C, Bini F. Terapia fotodinamica cutanea una metodica molto versatile: trattamento dei peli indesiderati. ISPLAD 2° Congresso Internazionale di Dermatologia Plastica. Milano 6-8 marzo 2008.
29. Cappugi P, Corsi A, Bini F. Terapia fotodinamica cutanea e ulcere degli arti inferiori. ISPLAD - 2° Congresso Internazionale di Dermatologia Plastica - Milano, 6-8 marzo 2008.
30. Comacchi C, Cappugi P. Terapia Fotodinamica in Dermatologia. Un trattamento non invasivo di patologie cutanee tumorali e non. *Hi.techdermo*, anno III n 4, 2008: 11-24.

Bibliografia

Tabella. 1.

Studio Medico

.....

La Terapia Fotodinamica in Dermatologia
Informazioni per il paziente

La terapia fotodinamica cutanea (TFD) si sta dimostrando una terapia molto efficace nel trattamento di cheratosi attiniche e tumori cutanei primitivi e secondari non-melanoma. Studi recenti ne valorizzano l'utilizzo nel fotoinvecchiamento cutaneo, nell'acne, nelle verruche volgari e piane, nei condilomi, nei peli superflui, e in altre condizioni di interesse dermatologico.

La terapia fotodinamica utilizza una sostanza fotosensibilizzante e una sorgente luminosa allo scopo di indurre l'apoptosi selettiva delle cellule tumorali.

Le sostanze utilizzate in ambito dermatologico sono molecole di tipo porfirinico e loro derivati (ad esempio l'acido 5-aminolevulinico e il suo estere il metilaminolevulinato).

La sostanza fotosensibilizzante viene applicata in occlusiva per circa 2-6 ore o 18-24 ore (metodica overnight) sulla area cutanea da trattare; il tempo di applicazione è in relazione al quadro clinico, al danneggiamento dell'epidermide, alla profondità, allo spessore della lesione stessa.

La sostanza ha la capacità di penetrare con facilità attraverso uno strato corneo alterato concentrandosi in quantità rilevante in molti tumori di origine epiteliale e a livello di altre lesioni dermatologiche. Tale effetto è del tutto selettivo in quanto la cute sana circostante, ricoperta da uno strato corneo normale, è impermeabile alla sostanza fotosensibilizzante applicata. All'interno delle cellule alterate la molecola viene rapidamente metabolizzata in protoporfirina IX e la successiva attivazione della stessa mediante una sorgente luminosa dotata di lunghezza d'onda idonea (630 nm), induce una fotosensibilizzazione ristretta primariamente al tessuto danneggiato, permettendo in tal modo un trattamento altamente selettivo senza causare fotosensibilità sistemica. La lesione cutanea viene irradiata per alcuni minuti.

Prima che il paziente sia dimesso, vengono impartite le istruzioni per la medicazione da eseguirsi a domicilio. Durante e/o dopo il trattamento alcuni pazienti presentano dolore, bruciore o prurito nelle aree irradiate particolarmente nelle lesioni tumorali del volto, mentre è reperto comune la presenza di croste nelle aree trattate che tuttavia scompaiono in pochi giorni. I risultati estetici ottenuti sono considerati da buoni ad eccellenti.

Il trattamento può essere ripetuto più volte, secondo il risultato ottenuto e il giudizio del Dermatologo.

Sulla base della patologia da trattare, le alternative al trattamento con TFD sono la chirurgia, l'uso dei chemioterapici, la radioterapia o la distruzione della lesione con la crioterapia, LASER-terapia, diatermocoagulazione, l'uso di retinoidi, etc.

Queste metodiche sono considerate più invasive rispetto alla TFD.

La terapia fotodinamica rispetto ad altre scelte terapeutiche presenta una serie di benefici:

1. non è invasiva;
2. è ben tollerata dai pazienti;
3. non necessita dell'impiego di anestetici;
4. il danno tissutale è selettivo;
5. non presenta complicanze nel post-trattamento;
6. non ha tossicità sistemica;
7. può essere ripetuta senza che si verifichi alcuna perdita di efficacia;
8. può essere associata ad altre procedure terapeutiche;
9. i risultati estetici sono da buoni ad eccellenti;

La terapia fotodinamica è inoltre indicata per pazienti:

1. portatori di pacemaker;
2. che rifiutano l'intervento chirurgico nel caso di lesioni tumorali;
3. in terapia anticoagulante;
4. che presentano reazioni avverse agli anestetici;
5. con lesioni localizzate al volto o al collo ed in sedi esteticamente importanti;
6. con lesioni multiple.



Tabella. 2

Studio Medico

.....
.....
.....

La Terapia Fotodinamica in Dermatologia

Consenso Informato

Il sottoscritto
nato a il
residente in via.....
telefono.....cellulare.....

Informato sulla terapia fotodinamica in dermatologia per mezzo di apposito scritto e, avendo compreso le modalità di trattamento, i possibili effetti collaterali e le alternative, **accetta** di essere sottoposto a trattamento con terapia fotodinamica cutanea.

Rifiuta di sottoporsi ad intervento chirurgico per

Acconsente ad essere fotografato prima, durante e dopo il trattamento e che le fotografie vengano conservate ed impiegate con finalità scientifica ed educativa e con garanzia di anonimato in deroga alla L.675 del 31/12/1996; D.Lgs. 196/2003 e succ. mod.

Data.....

Firma.....

Da conservare da parte del medico

