

PRINCIPII FUNDAMENTALE DE TERAPIE FOTODINAMICĂ ÎN DERMATOLOGIA ONCOLOGICĂ

M. TAMPA¹, CLARA MATEI², RODICA-MARIANA ION³, SIMONA-ROXANA GEORGESCU⁴

^{1,4}Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București, ²ICECHIM, București, ³Universitatea "Valahia", Târgoviște

Cuvinte cheie: terapie fotodinamică, epiteliom spinocelular, keratoze actinice, dermato-oncologie

Rezumat: Terapia fotodinamică (PDT) este o procedură modernă utilizată în dermatologie în principal în tratamentul unor tumori cutanate maligne (epiteliom bazocelular, epiteliom spinocelular, sarcom Kaposi, micosis fungoides) și al unor leziuni precanceroase (keratoze actinice, boala Bowen, displazie și leucoplazie orală, eritroplazie Queyrat). Metoda necesită utilizarea unui fotosensibilizator (PS) care să aibă proprietatea de a se acumula selectiv la nivelul țesutului tumoral și a unei surse de lumină capabile să emită radiații cu o lungime de undă adecvată activării fotosensibilizatorului. Articolul de față își propune să treacă în revistă principiile generale ale PDT și criteriile care stau la baza alegerii fotosensibilizatorului, a sursei de lumină și a valorilor optime ale parametrilor de utilizat în vederea obținerii unor rezultate terapeutice cât mai bune, însoțite de reacții adverse minime, în terapia fotodinamică dermato-oncologică.

Keywords: photodynamic therapy, squamous cell carcinoma, actinic keratoses, dermato-oncology

Abstract: Photodynamic therapy (PDT) is a modern procedure used in dermatology mainly in the treatment of cutaneous malignant tumours (e.g. basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, mycosis fungoides) and premalignant lesions (e.g. actinic keratoses, Bowen's disease, dysplasia and erythroplasia of oral mucosa, erythroplasia of Queyrat). The procedure requires a photosensitiser (PS) able to be selectively accumulated in the tumoral tissue and a light source capable of emitting radiation of an appropriate wavelength in order to activate the photosensitiser. This paper aims at reviewing the basic principles of PDT and the criteria for choosing the photosensitiser, the light source and the adequate values of the physical parameters used in order to obtain optimal therapeutic results with minimal adverse reactions in dermato-oncologic PDT

Terapia fotodinamică (PDT) este o metodă modernă de tratament dermato-oncologic ce presupune utilizarea unui compus chimic fotosensibilizator care are capacitatea de a se acumula la nivelul țesutului tumoral și a unei surse ce emite radiație luminoasă cu o lungime de undă adecvată care declanșează, în urma activării fotosensibilizatorului, un șir de reacții fotochimice ce culminează cu distrugerea tumorii prin inducerea apoptozei și alterarea vascularizației locale.(1)

Metoda este utilizată în dermatologie în principal în tratamentul unor tumori cutanate (epiteliom bazocelular, epiteliom spinocelular, sarcom Kaposi, micosis fungoides) și al unor leziuni precanceroase (keratoze actinice, boala Bowen, displazie și leucoplazie orală, eritroplazie Queyrat). PDT poate fi aplicată cu rezultate terapeutice și cosmetice foarte bune și reacții adverse minime în cazul pacienților la care intervenția chirurgicală este contraindicată, la cei care prezintă leziuni cutanate extrem de numeroase sau la care metodele convenționale de tratament nu au dat rezultate.(2)

Mecanismul de acțiune al terapiei fotodinamice

În urma absorbției unei cuante de energie luminoasă de către o moleculă de fotosensibilizator aflată în stare fundamentală, unul dintre cei doi electroni ai orbitalului periferic molecular suferă o tranziție energetică urcând pe un orbital de energie superioară, dând naștere unei stări excitate. Starea excitată în care momentele cinetice proprii (spinii) celor doi electroni au sens opus poartă denumirea de stare excitată *singlet*, iar cea în care cei doi electroni au spinul paralel poartă denumirea de stare excitată *triplet*. Starea fundamentală a

majorității moleculelor este de *singlet*; stările *triplet* sunt stări cu probabilitate cuantică de apariție extrem de redusă, dar cu o durată de viață mare (10^{-3} s-1s), necesară pentru a permite desfășurarea reacțiilor fotochimice. Fotosensibilizatorii sunt compuși chimici ce au un randament crescut de generare de stări excitate de tip *triplet* (3)

Un electron aflat pe un nivel superior se poate dezexcita prin relaxare vibrațională, fluorescență sau tranziție inter-sistem (inter-system crossing), proces prin care o moleculă trece dintr-o stare excitată de tip *singlet* într-o stare excitată de tip *triplet*, după care fie va ceda energia printr-un proces de fosforescență, fie va declanșa reacții fotodinamice – procesele de bază ale terapiei fotodinamice. Acestea din urmă pot fi reacții fotodinamice de tipul I – reacții succesive de oxidare-reducere, cu transfer de electroni sau protoni între moleculele participante și reacții fotodinamice de tipul II - mai importante în PDT - reacții de transfer de energie între moleculele de fotosensibilizator în stare excitată de *triplet* și oxigenul molecular, a cărui stare fundamentală are particularitatea de a avea o configurație de tip *triplet* și care va fi transformat în oxigen *singlet*. Reacțiile fotochimice dau naștere speciilor reactive de oxigen: anion superoxid O₂⁻, radical hidroxil OH• și oxigen *singlet* ¹O₂, acesta din urmă fiind extrem de agresiv și considerat ca promotor principal al efectelor celulare distructive exercitate de PDT. Speciile reactive de oxigen vor determina peroxidarea lipidelor, modificarea proteinelor și acizilor nucleici și apariția de alterări structurale importante, ce declanșează apoptoza în celulele tumorale.(1,3)

¹Autor corespondent: Mircea Tampa, Sos. Mihai Bravu, Nr. 281, Sector 3, București, E-mail: tampa_mircea@yahoo.com, Tel: +40758 040752
Articol intrat în redacție în 28.05.2011 și acceptat spre publicare în 31.07.2012
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2012;2(3):120-122

Terapia fotodinamică presupune o serie de etape succesive: **administrarea compușilor farmacologici**, un **interval de timp pre-iradiere** în care are loc acumularea sau sinteza de compuși fotosensibilizatori la nivelul celulelor tumorale și **iradierea propriu-zisă a tumorii**.(4)

Alegerea fotosensibilizatorului

Fotosensibilizatorii sunt compuși chimici care pot forma, în urma absorbției unei cuante energetice, stări excitate de tip triplet cu o mai mare probabilitate decât alte substanțe. Fotosensibilizatorul ideal ar trebui să posede următoarele proprietăți: să fie non-toxic/inocuu în absența iradierii, non-alergic, non-mutagen și non-teratogen, să fie cât mai bine tolerat, să se concentreze foarte eficient și cât mai rapid în țesutul tumoral și să absoarbă cu un randament maxim la lungimi de undă la care lumina nu este absorbită de alți cromofori din piele - hemoglobina, oxihemoglobina, apa sau melanina.(4) Fotosensibilizatorii existenți prezintă fiecare avantaje și dezavantaje specifice. Medicul trebuie să aleagă dintre alternativele disponibile pe cele mai potrivite pentru fiecare situație clinică în parte.

Terapia fotodinamică utilizează în principal două mari clase de compuși:

- **porfirinele și compușii înrudiți:** derivați de hematoporfirina, porfimer sodic, ftalocianine, clorine și diverse porfirine sulfonate-toate împărțând o structură mai mult sau mai puțin asemănătoare, de macrociclu heterociclic tetrapirolic. Fotosensibilizatorii porfirinici sunt administrați intravenos și se vor concentra îndeosebi la nivelul tumorilor, acumularea preferențială realizându-se prin mai multe mecanisme: permeabilitatea crescută a vaselor sangvine tumorale, numărul crescut de macrofage asociate tumorii-acestea captând până la de 9 ori mai mult fotosensibilizator decât celulele tumorale și densitatea crescută a receptorilor pentru LDL de la nivelul celulelor tumorale, LDL sanguin jucând rol de carrier pentru majoritatea fotosensibilizatorilor porfirinici.(1,5)
- **precursorii porfirinici**, în special acidul 5-amino-levulinic (ALA) și esterii acestuia, dintre care cel mai utilizat este esterul metilic, metil-amino-levulinatul (MAL). Sunt compușii cei mai utilizați în PDT dermato-oncologică. Precursorii porfirinici se administrează topic și au o capacitate considerabilă de penetrantă cutanată. În citoplasmă celulelor tumorale, esterii ALA sunt hidrolizați eliberând acidul aminolevulinic. ALA va fi preluat de către aparatul enzimatic al sintezei hemului, disponibil în celulele tegumentare și transformat în protoporfirina IX, substanță cu activitate de fotosensibilizator, ce se va acumula intracelular-aceasta urmând să joace rolul de moleculă-țintă a terapiei fotodinamice, precursorii porfirinici nefiind, *per se*, substanțe fotosensibilizatoare.(4)

Alegerea lungimii de undă utilizate

Lungimea de undă trebuie aleasă astfel încât să coincidă cu un vârf al spectrului de absorbție al fotosensibilizatorului utilizat. De asemenea, trebuie ținut cont de fereastra optică, intervalul de lungimi de undă în care lumina nu este absorbită de alți cromofori din piele. Mai mult, lungimea de undă trebuie să fie mai mică decât 850 nm, pentru a furniza suficientă energie încât să poată genera oxigen singlet 1O_2 . În practica dermato-oncologică se preferă lumină albastră (415 nm) pentru maximul de absorbție și lumina roșie (630 nm) pentru maximul de penetrantă.(6)

Alegerea sursei de lumină

Terapia fotodinamică dermatologică utilizează surse ce emit lumina în spectrul vizibil și în infraroșul sau ultravioletul apropiate. Alegerea sursei de lumină trebuie să țină seama de parametrii tehnici ai acesteia (în special spectrul de

lungimi de undă emise), fiabilitatea, portabilitatea și costurile de achiziție și mentenanță. Actualmente există mai multe tipuri de surse de lumină:

- **Lămpile non-coerente:** pot fi surse cu arc de xenon (400-1400 nm), filament de tungsten, combinații halogen-metal sau lămpi fluorescente. Permit aplicații PDT dermatologice și sunt ieftine și fiabile, dar au ca dezavantaj principal un efect termic important. Ca exemple, în dermatologie sunt utilizate surse precum Versa-Light™ sau Curelight™, cu spectru de emisie larg, situat între 580 și 1400 nm.(7)
- **Sursele LED** (engl. "light emitting diode") sunt surse de iluminare care au avantajul de a avea un spectru de emisie mai îngust decât al lămpilor filtrate și prin urmare efecte termice mai reduse. Exemple de astfel de surse sunt Aktilite™ (590-670 nm) sau Omnilux PDT™ (630-636 nm).(8)

Mai nou, se pot utiliza și surse de tip *LED-uri organice*, flexibile (*OLED*) atașate pe tegumentul pacientului care va fi tratat ambulator, prin emiterea de radiații dintr-o sursă alimentată de baterii pe parcursul a 3 ore, timp în care pacientul își poate desfășura activitățile obișnuite. O astfel de sursă de lumină este Ambulight PDT™, ce emite lumină roșie cu o rată a fluentei de 5-7 mW/cm² și o densitate energetică de 45-75 J/cm². Procedura utilizează ca fotosensibilizatori MAL sau ALA și are indicațiile medicale uzuale ale PDT; durerea percepută de pacient este mult mai redusă decât alte metode de terapie fotodinamică.(9,10)

- **Surse LASER.** Radiația laser are proprietatea de a fi coerentă, colimată și monocromatică. Puterea radiației laser este mai ridicată decât în cazul altor surse, în schimb sursele sunt mai puțin fiabile și scumpe ca și preț de achiziție și costuri de întreținere. În prezent se utilizează în PDT dye laserele de frecvență variabilă și mai nou, laserele de tip diodă care au o lungime de undă compatibilă cu cea a celor mai frecvent utilizați fotosensibilizatori, acestea din urmă fiind mai ieftine, mai fiabile pentru aplicațiile clinice și se pot constitui în sisteme portabile.(11)

Alegerea parametrilor energetici de iradiere

Fluența este definită ca energia livrată per unitate de suprafață și este exprimată în J/cm². Rata fluentei (iradianța), exprimată în W/cm², este definită ca putere (energie în unitatea de timp) per unitate de suprafață. Valorile fluentei și iradianței variază în limite extrem de largi, în funcție de tipul de leziune tratată și de suprafață și grosimea acesteia. Ca linii generale, o iradianță ridicată determină o încălzire intensă a țesutului-țintă; din acest motiv nu se utilizează rate de fluență ce depășesc 200 mW/cm². Fluentele mai mari de 40 J/cm² conduc la depleția oxigenului tisular, împiedicând desfășurarea reacțiilor fotochimice caracteristice terapiei fotodinamice.(11)

Concentrația fotosensibilizatorului și timpul de contact pre-iradiere

Majoritatea studiilor centrate pe utilizarea MAL în terapia fotodinamică dermato-oncologică utilizează o concentrație de 160 mg/g de fotosensibilizator, aplicat pe tegument sub pansament ocluziv cu 3 ore înainte de iradiere.(12) Cu toate acestea, într-un studiu randomizat cuprinzând 112 pacienți cu 384 de keratoze actinice, Braathen și colaboratorii au demonstrat că MAL-PDT este eficientă chiar și după o singură oră de la aplicarea topică.(13) În ceea ce privește utilizarea ALA, nu există un consens referitor la parametrii utilizați.(12) ALA poate fi aplicat topic, de regulă în concentrație de 20% sub pansament ocluziv sau mai nou, pot fi utilizați plasturi self-adezivi prefabricați cu ALA. Warren și colaboratorii au arătat că producția de protoporfirina IX în tegumentul keratozelor actinice este maximală după 2 ore de la aplicarea topică de ALA; intervalele de timp de incubare mai mari de 2 ore nu aduc

REFERATE

un plus de eficiență.(14) Alexiades-Armenakas a arătat că nu există diferențe semnificative între efectele PDT cu laser pulsant la 595 nm efectuată după contactul cu ALA timp de 3 ore sau 18 ore.(15)

Concluzii:

Terapia fotodinamică este o achiziție recentă în tratamentul tumorilor cutanate non-melanocitare. Valorile optime ale principalilor parametri implicați în terapia fotodinamică dermato-oncologică depind de tipul de leziune tumorală tratată și de diverse caracteristici ale acesteia (suprafață, grosime s.a.); actualmente se încearcă să se reunească toate aceste valori în protocoale de tratament. Cunoașterea de către medicul dermatolog a principiilor de bază și parametrilor optimi utilizați în terapia fotodinamică a tumorilor cutanate are o importanță crucială, ea stând la baza obținerii unor rezultate terapeutice optime, grevate de reacții adverse minime.

keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(5):550-555.

14. Warren CB, Lohser S, Wene LC, Pogue BW, Bailin PL, Maytin EV. Noninvasive fluorescence monitoring of protoporphyrin IX production and clinical outcomes in actinic keratoses following short-contact application of 5-aminolevulinate. *J Biomed Opt.* 2010;15(5):051607.
15. Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 2003;139(10):1313-1320.

REFERINTE

1. Moan J, Peng Q. An outline of the history of PDT" in Thierry Patrice. *Photodynamic Therapy. Comprehensive Series in Photochemistry and Photobiology, The Royal Society of Chemistry.* pp. 1-18. doi:10.1039/9781847551658; 2003.
2. Allison RR, Mang TS, Wilson BD. Photodynamic therapy for the treatment of nonmelanomatous cutaneous malignancies. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17(2):153-163.
3. Ion RM. *Porfirinele si terapia fotodinamica a cancerului*, Editura Stiintifica FMR; 2003.
4. Josefsen LB, Boyle RW. Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers. *Met Based Drugs.* 2008;2008:276109.
5. Korbek M, Krosz G, Olive PL, Chaplin DJ. Distribution of Photofrin between tumour cells and tumour associated macrophages. *Br J Cancer.* 1991;64(3):508-512.
6. Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. *Clin Dermatol.* 2006;24(1):16-25.
7. Brancalion L, Moseley H. Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy. *Lasers Med Sci.* 2002;17(3):173-186.
8. Szeimies RM, Radny P, Sebastian M, Borrosch F, Dirschka T, Krahn-Senftleben G, et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):386-394.
9. Moseley H, Allen JW, Ibbotson S, Lesar A, McNeill A, Camacho-Lopez MA, et al. Ambulatory photodynamic therapy: a new concept in delivering photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2006;154(4):747-750.
10. Attili SK, Lesar A, McNeill A, Camacho-Lopez M, Moseley H, Ibbotson S, et al. An open pilot study of ambulatory photodynamic therapy using a wearable low-irradiance organic light-emitting diode light source in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2009;161(1):170-173.
11. Sibata CH, Colussi VC, Oleinick NL, Kinsella TJ. Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33(8):869-880.
12. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 2: Clinical results. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(4):439-451.
13. Braathen LR, Paredes BE, Saksela O, Fritsch C, Gardlo K, Morken T, et al. Short incubation with methyl aminolevulinate for photodynamic therapy of actinic