

# TERAPIA FOTODINAMICĂ ÎN DERMATOLOGIE

## PHOTODYNAMIC THERAPY IN DERMATOLOGY

C.C. RADU, V. PĂTRAȘCU, L.E. STOICA, M. I. MARIA\*

Craiova

### Rezumat

Terapia fotodinamică este o metodă terapeutică non-invazivă cu aplicabilitate în dermatologie. În acest articol review noi prezentăm mecanismul ei de acțiune așa cum este cunoscut în prezent, indicațiile și contraindicațiile metodei, alături de factorii care o limitează în a deveni panaceul unor afecțiuni dermatologice, după cum reiese din numeroasele studii clinice efectuate până în prezent. În prezent terapia fotodinamică se folosește pentru tratamentul unor afecțiuni dermato-oncologice și non-oncologice: carcinomul bazocelular superficial, boala Bowen, keratozele actinice, acnee, rozacee, lupus discoid, etc. Principala caracteristică, non-invazivitatea, alături de efectele adverse tranzitorii și reduse ca intensitate o califică drept o terapie a viitorului apropiat, solidă în atribute și continuu perfectibilă.

**Cuvinte cheie:** terapie fotodinamică, acid delta-aminolevulinic, metilaminolevulinat, cancer cutanat, dermatoze inflamatorii.

### Summary

Photodynamic therapy is a non-invasive therapeutic method with applicability in dermatology. In this review article we present its mechanism of action as currently known, indications and contraindications of the method, among the factors who limited the method in becoming the panacea of skin diseases, as shown in numerous clinical trials. Photodynamic therapy is currently used for treatment of oncological and non-oncological skin diseases: superficial basal cell carcinoma, Bowen disease, actinic keratoses, acne, rosacea, discoid lupus, etc. The main feature, non-invasivity, among transient and low intensity adverse effects qualifies this therapy as a therapy of the near future, strong in its attributes and continuous perfectible.

**Key words:** photodynamic therapy, aminolevulinic acid, methyl aminolevulinate, skin cancer, inflammatory dermatoses.

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 369-384

### Definiție

Terapia fotodinamică (photodynamic therapy – PDT) este o metodă terapeutică non-invazivă, cu aplicabilitate în dermatologie, ce implică trei elemente cheie (un fotosensibilizant, lumina și oxigenul dintr-un țesut) și se desfășoară în două etape. În prima etapă are loc absorbția preferențială și acumularea porfirinelor fotodinamic active în țesutul țintă iar cea de-a doua etapă

### Definition

Photodynamic therapy (PDT) is a non-invasive therapeutic method, with application in dermatology, which involves three key elements (a photosensitizer, light and oxygen in tissue) and has two stages. In the first stage, takes place a preferential uptake and accumulation of photodynamic porphyrins in the target tissue and the second phase involves the illumination with a

\* Clinical Emergency Hospital of Craiova.

presupune iluminarea cu o sursă de lumină, cu o lungime de undă adecvată, producând efectul terapeutic.

## Istoric

Este dificil de apreciat cine a fost primul cercetător responsabil de elaborarea acestei metode. Fizicianul german Friedrich Meyer-Betz a realizat primul studiu în 1913, cu ceea ce el a numit terapie fotoradiantă cu porfirine. El a studiat efectele metodei și pe propria piele [1]. Hermann von Tappeiner, directorul Institutului de Farmacologie la Universitatea din München, a inventat termenul de "reacție fotodinamică" cu 100 de ani în urmă. În esență era vorba de fotosensibilizarea unui țesut dependent de oxigen și iradierea acestuia cu lumină [2]. Von Tappeiner a tratat cu succes, în cooperare cu dermatologul Jesionek, cu soluție de eosină (1-5%), pacienți cu lupus vulgar și cancer superficial de piele. Eosina roșie sau eritrozina au fost primii coloranți folosiți de Georges Dreyer în Copenhaga și Albert Jesionek în München ca fotosensibilizanti topici pentru tratarea unor afecțiuni cum sunt sifilisul, lupusul vulgar, pitiriazisul versicolor, psoriazisul, moluscum contagiosum sau cancerul de piele. Ca urmare a recurențelor și efectelor adverse, aceste experimente au fost abandonate. Încă din 1908 au fost studiate efectele de localizare a porfirinelor în tumori. În 1911 Hausmann a raportat efecte fotodinamice la șoareci injectați cu hematoporfirină arătând edemul extensiv și eritemul după expunerea la lumină. Cercetatorii germani Auler și Banzer au observat în 1942 captarea specifică și retenția de hematoporfirină în tumori, urmate de fluorescența înaltă în respectivele leziuni, comparativ cu țesuturile înconjurătoare. După iradierea cu o lampă puternică cu quartz au demonstrat histologic necroza întinsă în țesutul țintă. Apoi PDT a fost uitată, până când Thomas Dougherty de la Roswell Park Cancer Center o readuce în atenție la mijlocul anilor 70, tratând pacienți cu tumori cutanate și subcutanate cu dihematoporfirină fotosensibilizantă și iradiind apoi cu lumină. Tumorile tratate au evoluat către remisie parțială sau completă [3]. John Toth a documentat "efectul chimic fotodinamic" al terapiei folosind un laser cu argon și a redenumit metoda „Photodynamic Therapy” [3]. În anii 70,

light source, having a specific wavelength, producing the therapeutic effect.

## Historical informations

It is difficult to determine the first scientist responsible for developing this method. German physicist Friedrich Meyer-Betz in 1913 conducted the first study, which he called photoradiant therapy with porphyrins. He studied the effects of the method even on his own skin [1]. Hermann von Tappeiner, the director of the Institute of Pharmacology at the University of Munich, coined the term "photodynamic reaction" 100 years ago. In essence it was a tissue oxygen dependent photosensitisation and its irradiation with light [2]. Von Tappeiner successfully treated, in cooperation with the dermatologist Jesionek with eosin solution (1-5%), patients with lupus vulgaris and superficial skin cancer. Eosin red or erythrosine dyes were first used by Georges Dreyer in Copenhagen and Albert Jesionek in Munich as topical photosensitisers to treat diseases such as syphilis, lupus vulgaris, pityriasis versicolor, psoriasis, moluscum contagiosum or skin cancer. Because of the recurrences and adverse effects, these experiments were abandoned. Since 1908 has been studied the porphyrins localization in tumors. In 1911 Hausmann reported photodynamic effects in mice injected with hematoporphyrins, showing extensive edema and erythema after exposure to light. The german researchers Auler and Banzer, in 1942, observed specific uptake and retention of hematoporphyrine in tumor, followed by high fluorescence in these lesions compared to surrounding tissues. After irradiation with a quartz lamp, histology showed extensive necrosis in the target tissue. PDT was then forgotten until Thomas Dougherty of Roswell Park Cancer Center, recalls it in the mid-70s, treating patients with cutaneous and subcutaneous tumors using dihematoporphyrine as photosensitiser and then radiating with light. Treated tumors had progressed to partial or complete remission [3]. John Toth documented the "chemical photodynamic effect" using an argon laser and renamed the method "Photodynamic Therapy" [3]. In the '70s, hematoporphyrine derivative (HPD) took off again in photodynamic therapy. The major

derivatul de hematoporfirină (HPD) în terapia fotodinamică a luat avânt din nou. Problema majoră a folosirii HPD a fost fotosensibilizarea pielii pentru o perioadă mare de timp, câteva săptămâni. Aplicarea topică nu este posibilă datorită faptului ca moleculele mari (inelele de tetrapirrol) nu penetrează pielea. Mai târziu introducerea precursorilor de porfirină ca acidul delta-aminolevulinic (ALA) și esterul metil al acestuia (MAL) de către Kennedy și colab. în 1991 a constituit piatra de temelie în dezvoltarea terapiei fotodinamice în dermatologie, având în vedere greutatea moleculară mică și ușurința cu care penetrează în piele. În SUA, 5-ALA hidrocloridul (Levulan) este aprobat pentru PDT în keratozele actinice combinat cu lumina albastră. Terapia fotodinamică a prezentat un interes mai mare după 1986, cand Thomas Dougherty a înființat International Photodynamic Association, ajutând astfel răspândirea metodei și susținerea a numeroase trialuri clinice.

În ultimele decenii, PDT și-a câștigat în toată lumea popularitate, în primul rând ca o terapie experimentală pentru o varietate de cancere. În scopuri dermatologice, numai derivatele de hematoporfirine ca sodiu-porfimer (Photofrin) sau protoporfirina IX ce induce precursori ca acidul delta-aminolevulinic (ALA) sau esterul metil al acestuia (MAL), sunt de interes practic. Atâta timp cât fotosensibilizantele sistemice induc toxicitate prelungită, cele cu aplicare locală sunt preferate în dermatologie. În același timp, compuși ca ALA sau MAL au fost aprobați pentru cancere epiteliale sau precursori ai acestora și în toată lumea este un interes crescut pentru PDT, nu numai pentru cancerele de piele non-melanomice dar și pentru alte tumori ale pielii (limfoame) sau afecțiuni non-oncologice.

### **Mecanismul de acțiune**

În prezent este cunoscut că PDT necesită prezența simultană a fotosensibilizantului, luminii și a oxigenului în țesutul bolnav. Fotosensibilizantul se acumulează în celulele ținta și absorb lumina cu o lungime de undă specifică. Energia este transferată oxigenului și se generează compuși reactivi de oxigen. Aplicând o anumită doză de lumină, reactivii de oxigen conduc direct la deteriorarea celulelor și țesutului, inducând necroza și apoptoza și,

problemă was to use HPD photosensitisation for a long time, a few weeks. Topical application is not possible because the large molecules (tetrapyrrole rings) do not penetrate the skin. Later, the introduction of porphyrin precursors like delta-aminolevulinic acid (ALA) and its methyl ester (MAL) by Kennedy et al. in 1991 constituted the cornerstone in the development of photodynamic therapy in dermatology, thank to low molecular weight and the ease with which they penetrate the skin. In the U.S., 5-ALA hydrochloride (Levulan) is approved for PDT in combination with blue light for actinic keratoses. Photodynamic therapy shows a greater interest since 1986, when Thomas Dougherty established The International Photodynamic Association, helping spread the method and supporting numerous clinical trials.

In the last decades, PDT gained worldwide popularity, first as an experimental therapy for a variety of cancers. For dermatological purposes, only hematoporphyrin derivatives - porfimer sodium (Photofrin) or protoporphyrin IX (they induce delta-aminolevulinic acid - ALA or its methyl ester - MAL) presents practical interest. As long as systemic photosensitizers induce extended toxicity, the local application is preferred in dermatology. Meanwhile, ALA or MAL compounds have been approved for treatment of epithelial cancers or pre-malignant lesions and there is a growing interest in PDT not only for non-melanoma skin cancers but for other skin tumors (lymphoma) or non-oncological diseases.

### **The mechanism of action**

It is now known that PDT requires the simultaneous presence of photosensitizer, light and oxygen in the diseased tissue. The photosensitizer accumulates in target cells and absorbs light with a specific wavelength. Energy is transferred to oxygen and generates reactive oxygen compounds. Applying a certain amount of light, oxygen reagent damages directly to cells and tissue, inducing necrosis and apoptosis and indirectly stimulates inflammatory cell mediators. Using lower doses of light are induced immunomodulatory effects in the treatment of inflammatory dermatoses.

indirect, stimulând mediatorii celulari ai inflamației. Folosind doze mai mici de lumină sunt induse efecte imunomodulatoare, în tratamentul dermatozelor inflamatorii.

Fotosensibilizantele bazate pe 5-ALA nu sunt fotoactive în sine, dar prezintă acumulare preferențială în celulele alterate care constituie țesutul bolnav și sunt metabolizate în biosinteza hemului în porfirine fotosensibilizante. Dacă nu se aplică iluminarea suprafeței, porfirinele sunt metabolizate în hem fotodinamic inactiv într-un interval de 24-48 ore. Mezo-tetrahidroxifenilclorin (mTHPC) sau benzoporfirina derivată monoacid A (Verteporfin) sunt alte fotosensibilizante care au fost aplicate sistemic pentru tratamentul CBC și al bolii Bowen. În contrast cu HPD, aceste fotosensibilizante de generația a doua prezintă fototoxicitate cutanată limitată.

Cercetările au arătat că în prezența oxigenului, activarea fotosensibilizantului de către lumină la o anumită lungime de undă duce la generarea unor particule de oxigen reactiv, în particular oxigen atomic (singlet oxygen) [4]. În funcție de cantitatea și localizarea în țesutul țintă a radicalilor oxid, aceștia induc modificări ale funcțiilor celulei, moartea celulei prin necroză sau apoptoză. În afara acestui mecanism direct de fotodistrugere, intervine și un mecanism indirect care interesează componentele vasculare și ale sistemului imun. S-a observat că celulele tumorale de natură epitelială, rapid-proliferative, au nevoie de hem și de molecule derivate. Când are loc captarea intracelulară a precursorilor hemului ca ALA sau MAL, se produce o sensibilizare a acestor celule. La fel vorbim și despre celulele țintă din dermatozele inflamatorii. În timpul terapiei fotodinamice, deteriorarea țesutului este restrânsă numai la celulele sensibilizate. Nu este afectat țesutul înconjurător, în special celulele cu origine mezenchimală ca fibroblastele, rezultând o cosmetică excelentă.

Efectul de modulare a imunității locale pare responsabil de beneficiile terapeutice într-o serie de dermatoze non-oncologice. Privind *rozaceea* s-a emis ipoteza ca PDT ar putea altera flora microbiologică a pielii fie prin stimulare (jucând rol de imunosupresor local), fie prin inhibare (prin activarea porfirinelor endobacteriene) [5]. În *leishmaniozele cutanate* PDT induce eritem acut,

The photosensitizers based on 5-ALA are not photoactive itself, but shows preferential accumulation in diseased cells and are metabolized, in the heme biosynthesis, to photosensitising porphyrins. If no surface illumination is applied, photodynamic porphyrins are metabolized to inactive heme within 24-48 hours. Meso-tetrahydroxifenilclorin (mTHPC) or monoacids, a benzoporphyrin derivative (Verteporfin) are other systemic photosensitizers that have been applied to treat BCC and Bowen's disease. In contrast to HPD, these second generation photosensitising have limited skin phototoxicity.

Research has shown that in the presence of oxygen, the photosensitizer activation by light at a specific wavelength leads to the generation of reactive oxygen particles, particularly atomic oxygen (singlet oxygen) [4]. Depending on the amount and location of oxide radicals in the target tissue, they induce changes in cell functions, cell death by necrosis or apoptosis. In addition to this direct mechanism of photo-destroying, there is an indirect mechanism which takes care of the vascular and immune system components. It was noted that epithelial tumor cells, fast-proliferating, needs heme molecules and derivatives. When capture of intracellular heme precursors, like ALA or MAL, occurs, it leads to the sensitization of these cells. In photodynamic therapy, tissue damage is limited only to the sensitized cells. The surrounding tissue is not affected, especially cells of mesenchymal origin like fibroblasts, resulting in an excellent cosmetic.

Local immune-modulating effect seems responsible for the therapeutic benefits in a number of non-oncological dermatoses. Looking rosacea has been hypothesized that PDT could alter the microbiological flora of the skin or by stimulating (playing the role of local immunosuppressive) or by inhibition (by activating endobacterian porphyrins) [5]. In leishmanias PDT induces skin erythema, acute vascular lesions and skin necrosis in the treated area. The total number of infected macrophages strongly decreases while the number of neutrophils

leziuni vasculare și necroză în aria de piele tratată. Numărul total de macrofage infectate scade puternic în timp ce numărul neutrofilelor crește semnificativ. De asemenea crește producția de interleukină 6 și proteina-1 chemoatractivă pentru monocite [6]. În *vitiligo* PDT descrește numărul limfocitelor T helper (CD 4) și inhibă pe cele activate. Melanocitele probabil că nu sunt afectate de PDT datorită faptului că melanina reflectă această lungime de undă [7]. În *psoriasis* a fost demonstrată capacitatea PDT de a induce apoptoza în celulele T [8].

### Indicații în dermatologie

În prezent, PDT se folosește pentru tratamentul mai multor afecțiuni dermato-oncologice: keratoze actinice, boala Bowen, carcinomul spinocelular in situ și carcinomul bazocelular superficial. Pentru boli non-neoplazice localizate, ca morfeea, acneea și verucile vulgare, beneficiul terapiei fotodinamice este, de asemenea, unul de luat în seamă. Condiloamele acuminat, lichenul scleros și psoriazisul vulgar au făcut obiectul unor studii privind terapia fotodinamică. Această metodă este luată în calcul și ca procedeu de reîntinerire cutanată. În tratamentul cancerelor superficiale de piele, non-melanomice, PDT s-a dovedit a avea eficiență înaltă, cu excelente rezultate estetice.

Standardul de aur în PDT conform ultimelor studii sunt sursele de lumină incoerentă, fie becuri (PDT1200L), fie LED (Aktilite®, Omnilux®) care se potrivesc absorbției maxime a ALA sau MAL și asigură iradierea simultană a unor arii mai mari. Pentru tratamentul tumorilor maligne, este aleasă o doză de lumină din spectrul roșu (580-700 nm) de 100-150 J/cm<sup>2</sup> (100-200mW/cm<sup>2</sup>) [2]. Cercetările în domeniu arată că prin PDT, folosind lumina roșie, poate fi tratat cancerul de piele non-melanomic până la o grosime de 2-3 mm.

### Indicații oncologice

În ceea ce privește indicațiile oncologice, keratozele actinice, carcinomul bazocelular și nodular pot fi tratate, cu rate mari de succes clinic, cu PDT. De asemenea tratamentul bolii Bowen este orientat spre această metodă de către studiile efectuate până în prezent. Pentru terapia

increșată semnificativ. It also increases the production of interleukin-6 and 1-protein chemic-attractive for monocytes [6]. In vitiligo PDT decreases the number of helper T lymphocytes (CD 4) and inhibit those activated. Melanocytes are probably not affected by PDT because melanin reflects this wavelength [7]. In psoriasis was demonstrated the ability of PDT to induce apoptosis in T cells [8].

### Indications in dermatology

Currently, PDT is used to treat many dermato-oncological diseases: actinic keratosis, Bowen disease, in situ squamous cell carcinoma and superficial basal cell carcinoma. For localized non-neoplastic diseases as morphea, warts and acne vulgaris, the benefit of photodynamic therapy is also important. Condyloma acuminata, sclerous lichenus and psoriasis vulgaris have undergone photodynamic therapy studies. This method is considered as a skin rejuvenation process. In the treatment of superficial skin cancers, non-melanoma, PDT has proved highly efficient, with excellent esthetic results.

The gold standard in PDT, as the latest studies show are incoherent light sources (PDT1200L) or LED (Aktilite®, Omnilux®) that match the maximum absorption of ALA or MAL and provide simultaneous irradiation of large areas. For the treatment of malignant tumors, is elected a dose of red light spectrum (580-700 nm) of 100-150 J/cm<sup>2</sup> (100-200mW/cm<sup>2</sup>) [2]. Research in this area shows that the PDT using red light, can be used for treating non-melanoma skin cancer up to a thickness of 2-3 mm.

### Oncological indications

In terms of oncological indications, actinic keratoses, and nodular basal cell carcinoma can be treated, with high rates of clinical success with PDT. The treatment of Bowen disease is also oriented to this method by far. For therapy of single lesion there are some very effective alternatives, cryotherapy or surgery; in case of multiple lesions PDT may be the first choice,

unei singure leziuni există câteva alternative foarte eficiente, crioterapia sau chirurgia; în caz de leziuni multiple PDT poate fi prima alegere, în special pentru keratozele actinice ale scalpului și feței sau în sindromul Gorlin.

### **Keratozele actinice**

La ora actuală există mai multe opțiuni terapeutice chimice/imunologice pentru tratamentul KA (5-fluorouracil, Podofilina, Imiquimod, Diclofenac, PDT). Eficacitatea PDT a fost observată până acum în mai multe studii, ce au inclus pacienți cu keratoze actinice situate pe față și scalp. Rata de vindecare variază între 71 și 100% după un singur tratament. Pentru iluminare s-au folosit fie lumină roșie (635 nm), fie lumină albastră (417 nm).

Într-un studiu european, multicentric prospectiv, MAL-PDT a fost comparată cu criochirurgia în tratamentul KA. Au participat 193 pacienți cu 699 leziuni. Pacienții au primit o sesiune de PDT sau una de criochirurgie cu azot lichid. A fost aplicat MAL la 3 ore după prepararea leziunii și a urmat iradierea cu lumină roșie în doză de 75 J/cm<sup>2</sup>. Controlul a avut loc la 3 luni de la sesiunea de tratament. Eficacitatea MAL-PDT (unică aplicare) a fost de 69% vs. 75% pentru criochirurgie, ceea ce a fost nesemnificativ statistic. Leziunile fine de pe scalp au avut cea mai mare rată de răspuns (80% PDT și 82% criochirurgie). Rezultatul cosmetic, prin prisma clinicianului, a fost mai bun în cazul PDT (96% vs 81%) [9].

Un studiu comparabil s-a desfășurat și în Australia. În acest studiu, MAL-PDT a fost folosită în două sesiuni, la distanță de o săptămână. PDT a fost comparată cu o singură sesiune de criochirurgie sau placebo la 204 pacienți. Răspunsul clinic a fost evaluat la 3 luni. A fost observată o rată de vindecare semnificativ mai mare pentru PDT (91%) comparativ cu criochirurgia (68%) și placebo (30%). Răspunsul cosmetic a fost apreciat ca excelent (81%) pentru MAL-PDT vs. 51% la pacienții tratați cu criochirurgie [10].

Un alt studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat a fost efectuat pe 80 pacienți cu KA în SUA. Parametrii PDT au fost similari cu cei din studiile prezentate anterior. Controlul la 3 luni a pus în evidență o rată de

especialmente pentru keratozele actinice ale scalpului și feței sau Gorlin syndrome.

### **Actinic keratoses**

Currently there are several chemical / immunological treatment options for AK (5-fluorouracil, Podofilin, Imiquimod, Diclofenac, PDT). PDT efficacy was observed before in several studies, involving patients with actinic keratoses located on the face and scalp. Cure rate varies between 71 and 100% after a single treatment. Was used red light (635 nm) or blue light (417 nm).

In a european prospective multi-center study, MAL-PDT was compared with cryosurgery in the treatment of AK. 193 patients were enrolled, with 699 lesions. Patients received one PDT session or one of cryosurgery with liquid nitrogen. MAL was applied 3 hours after preparation of the wound and irradiation with red light followed by a dose of 75 J/cm<sup>2</sup>. The inspection took place at

3 months of treatment session. The efficacy of MAL-PDT (single application) was 69% vs. 75% for cryosurgery, which was not statistically significant. Thin lesions on the scalp had the highest response rate (80% and 82% cryosurgical PDT). Cosmetic result, assessed by clinicians, was best for PDT (96% vs. 81%) [9].

A comparable study was conducted in Australia. In this study, MAL-PDT was used in two sessions, one week away. PDT was compared with one session of cryosurgery or placebo in 204 patients. Clinical response was evaluated at 3 months. There was a significantly higher healing rate for PDT (91%) compared with cryosurgery (68%) and placebo (30%). Cosmetic response was assessed as excellent (81%) for MAL-PDT vs. 51% in patients treated with cryosurgery [10].

Another multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study was performed on 80 patients with AK in the U.S. PDT parameters were similar to those previously submitted in different studies. Control at 3 months revealed a clinical response rate of 89% MAL-PDT vs. 38% placebo. Cosmetic result was

răspuns clinic de 89% MAL-PDT vs 38% placebo. Rezultatul cosmetic a fost apreciat cu bun și excelent la mai mult de 90% din pacienții tratați cu MAL-PDT [11].

De asemenea, a fost publicat recent un studiu randomizat, placebo-controlat pentru tratamentul KA. Răspunsul clinic, la 243 pacienți, bazat pe dispariția leziunilor a fost evaluat la 8 și 12 săptămâni. Pacienții au fost randomizați sa primeasca ALA, urmat de 14-18 ore de iluminare cu lumină albastră. S-a înregistrat răspuns clinic complet la pacienții tratați cu ALA la mai mult de 75%, după 8 săptămâni și 89% după 12 săptămâni. În grupul placebo, răspunsul clinic a fost evaluat la 18 și 13%. Rata de răspuns clinic la 12 săptămâni include 30% din pacienții care au primit o a doua sesiune ALA-PDT. A fost raportat un disconfort moderat spre sever la 90% dintre pacienți; numai 3% au întrerupt terapia [12].

În scopul reducerii efectelor secundare la ALA-PDT s-a apelat la o perioadă de incubare mai scurtă (1-2-3 ore), cu pre-tratament cu uree 40% pentru a îmbunătăți penetrația ALA și s-a folosit topic lidocaină hidroclorid pentru a minimiza disconfortul.

### **Boala Bowen și carcinomul spinocelular superficial**

PDT topică folosind 20% ALA a fost extensiv studiată în boala Bowen în mai mult de 14 studii comparative. Ratele de vindecare raportate până acum sunt cele mai bune dintre toate cancerile epiteliale sau precursorale ale acestora. Într-un studiu realizat de Salim et al. [13] ALA-PDT a fost comparată cu 5-FU aplicat topic. În acest studiu bi-centric, randomizat de faza a III-a, 40 pacienți cu una-trei leziuni anterior netratate, dovedit histologic că aparțineau bolii Bowen, au primit fie PDT fie 5-FU. S-a aplicat ALA 20% cu 4 ore înainte de iluminare cu o sursă incoerentă de lumină ( bec Paterson, 630+/-15 nm, 100 J/cm<sup>2</sup>). Tratamentul cu 5-FU s-a efectuat o dată pe zi timp de o săptămână apoi de două ori pe zi, în săptămânile 2-4. La primul control, la săptămâna 6, ambele metode au fost repetate dacă era nevoie. Douzeci și nouă din 33 leziuni (88%) tratate cu PDT erau vindecate clinic vs. 67% (22 din 33) cu 5-FU. După control la un an, recurențele au redus răspunsul clinic complet la 82, respectiv 42%.

rated good and excellent with more than 90% of patients treated with MAL-PDT [11].

Also, was recently published a randomized, placebo-controlled treatment of AK. Clinical response in 243 patients, based on the disappearance of lesions was assessed at 8 and 12 weeks. Patients were randomized to receive ALA, followed by 14 to 18 hours of illumination with blue light. There was complete clinical response in patients treated with ALA to more than 75% after 8 weeks and 89% after 12 weeks. In the placebo group, clinical response was assessed at 18 and 13%. Clinical response rate at 12 weeks includes 30% of patients who received a second session of ALA-PDT. It was reported a moderate to severe discomfort in 90% of patients, only 3% discontinued therapy [12].

In order to reduce the side effects of ALA-PDT, was used a shorter incubation period (1-2-3 hours), a pre-treatment with 40% urea to improve the penetration of ALA and topical lidocaine hydrochloride to minimize the discomfort.

### **Bowen disease and superficial squamous cell carcinoma**

Topical PDT using 20% ALA has been extensively studied in Bowen's disease in more than 14 comparative studies. Healing rates reported so far are the best among all epithelial cancers or their precursors. In a study by Salim et al. [13] ALA-PDT was compared with topically applied 5-FU. In this bi-center, randomized phase III study, 40 patients with one to three previously untreated pathologically proven Bowen disease lesions, received either PDT or 5-FU. 20% ALA was applied 4 hours prior to illumination with an incoherent light source (Paterson lamp, 630±15 nm, 100 J/cm<sup>2</sup>). Treatment with 5-FU was performed once a day for a week then twice daily in weeks 2-4. At first inspection, at week 6, both methods were repeated if needed. Twenty-nine of 33 lesions (88%) treated with PDT were clinically cured vs. 67% (22 of 33) with 5-FU. After one year follow up, recurrences reduced complete clinical response to 82% and 42% respectively.

## Carcinomul bazocelular

Au fost efectuate mai multe studii privind ALA/MAL-PDT în tratarea CBC. Media răspunsului clinic complet, după perioade de control variind între 3 și 36 luni, a fost de 87 - 53% la CBC superficiale.

Pentru a îmbunătăți rezultatul modest al PDT la CBC groase, Thiessen et al. au tratat 23 de pacienți cu 24 CBC nodulare superficiale o dată cu ALA-PDT (lumină roșie, 120 J/cm<sup>2</sup>) la trei săptămâni după îndepărtarea mării mase tumorale, metodă numită de autori - *debulking*. Suprafața pe care se dezvoltase tumora a fost excizată la 3 luni și s-a evaluat histopatologic pentru existența vreunei tumori reziduale. Douăzeci (92%) din cele 24 CBC nodulare superficiale au fost confirmate ca răspuns clinic complet [14].

Într-un studiu prospectiv de faza a III-a, ce compara ALA-PDT cu criochirurgia, Wang et al. au inclus 88 carcinoame bazocelulare superficiale și nodulare. Pacienții recrutați în studiu aveau o singură leziune. S-a aplicat ALA 20% sub pansament ocluziv pentru 6 ore, apoi a urmat iradiere cu un laser de 635nm (60J/cm<sup>2</sup>). Pe ramura criochirurgiei, leziunile au fost tratate cu azot lichid în tehnica open-spray folosind 2 cicluri de înghețare de 25-30 secunde fiecare. După 3 luni, s-a efectuat biopsie și s-a găsit o rata a recurențelor de 25% la PDT și 13% la criochirurgie. Discrepanța dintre aparența clinică și actualul status histopatologic e problematică, de vreme ce recurența tumorii poate fi mascată. În grupul tratat cu PDT a fost documentat un rezultat cosmetic mai bun și o vindecare mai scurtă [15].

Soler et al. au studiat efectele pe termen lung ale MAL-PDT la 59 pacienți cu 350 CBC superficiale. Tumorile nodulare au fost chiuretate înainte de PDT; a fost aplicat MAL (160 mg/g) tuturor tumorilor pentru 24 ore sau 3 ore înainte de iradiere cu o sursă de lumină halogen cu bandă largă (50-200 J/cm<sup>2</sup>). Pacienții au fost urmăriți pentru 2-4 ani (35 luni). Rata globală de vindecare a fost de 79%, rezultatul cosmetic a fost bun sau excelent la 98% din tumorile cu răspuns clinic complet [16].

Într-un alt studiu european, multicentric, deschis, randomizat, MAL-PDT a fost comparată cu excizia chirurgicală. Un total de 101 pacienți

## Basal cell carcinoma

Several studies were performed on ALA/MAL-PDT in the treatment of BCC. Median complete clinical response after 3 - 36 months follow-up was 87-53% for superficial BCC.

In order to improve the poor outcome of PDT for thick BCC, Thiessen et al. treated 23 patients with 24 nodular superficial BCC by ALA-PDT (red light, 120 J/cm<sup>2</sup>) applied once three weeks after removal of large tumor masses, a method called by the authors - *debulking*. Tumor base was excised after 3 months and pathological evaluation for residual tumor was performed. Twenty (92%) of 24 superficial BCC nodules were confirmed as complete clinical response [14].

In a prospective phase III study, comparing ALA-PDT with cryosurgery, Wang et al. included 88 patients with superficial and nodular basal cell carcinomas. Patients enrolled in the study had single lesion only. 20% ALA was applied under occlusion for 6 hours, followed by 635 nm (60J/cm<sup>2</sup>) laser radiation. On the cryosurgery arm, lesions were treated with liquid nitrogen spray technique using two 25-30 seconds open-freezing cycles. After 3 months, biopsy was performed and found a recurrence rate of 25% for PDT and 13% for cryosurgery. The difference between clinical appearance and pathology current status is challenging, since tumor recurrence may be obscured. In the PDT group a better cosmetic result and a shorter healing was documented [15].

Soler et al. studied long-term effects of MAL-PDT in 59 patients with 350 superficial BCC. Nodular tumors were scooped before PDT and then MAL (160 mg/g) was applied to all tumors for 24 hours or 3 hours before irradiation with a broadband halogen light source (50-200 J/cm<sup>2</sup>). Patients were followed for 2-4 years (median 35 months). The overall cure rate was 79%, the cosmetic result was good or excellent in 98% of tumors with complete clinical response [16].

In another European open label, randomized, multicenter study, MAL-PDT was compared with surgical tumor excision. A total of 101 patients were enrolled and received either PDT, twice 7



au fost incluși și au primit fie PDT, de două ori la 7 zile distanță (75 J/cm<sup>2</sup>, lumină roșie) fie li s-a efectuat excizie chirurgicală. Primul aspect urmărit a fost răspunsul clinic la 3 luni, al doilea, rezultatul estetic. Rata remisiei clinice a fost similară pentru cele două metode 91% PDT vs 98% chirurgie, recurența la 24 luni a fost de 10 % pentru PDT vs 2% chirurgia. Rezultatul estetic a fost bun/excelent la 85% din pacienții tratați cu PDT față de 33% la cei operați [17].

ALA-PDT poate fi folosită și ca terapie adjuvantă în combinație cu chirurgia Mohs, după cum au raportat recent Kuijpers et al. La 4 pacienți, la care s-a efectuat chirurgia Mohs pentru CBC extensiv, în primul rând s-a excizat partea centrala infiltrativă a tumorii. După reepitelizare s-a folosit ALA-PDT pentru zona adiacentă exciziei (2-5 cm). Tehnica a dus la remisie completă cu rezultate clinice și cosmetice excelente (perioada de urmărire 27 luni) [18].

Un studiu recent prezintă o variantă inedită de terapie fotodinamică, folosind lumina solară în loc de surse de lumină (ne)specifice. PDT realizată acasă are potențialul de a facilita tratamentul și de a reduce durerea datorită activării de cantități mici de porfirine. Mai mult, o concentrație mai mică de MAL poate reduce inflamația, făcând pacientul mai compliant la tratament. Studiul compară ratele de răspuns clinic și efectele adverse ale PDT folosind MAL în două concentrații, de 8%, respectiv 16% și expunere la lumina zilei. Au fost tratați 30 pacienți cu keratoze actinice. S-a înregistrat răspuns clinic complet la 76.9% cu MAL 16% și 79.5% cu MAL 8% ( $p=0.37$ ). Pacienții au semnalat durere cu intensitate ușoară până la moderată. Nu s-au notat diferențe în ceea ce privește durerea și eritemul funcție de concentrația MAL [19].

Într-un studiu conceput să compare PDT cu excizia chirurgicală în tratamentul cancerelor de piele superficiale (8-20 mm), răspunsul clinic la 3 luni, la pacienții tratați fotodinamic a fost de 92,2%. La pacienții tratați chirurgical, răspunsul clinic a fost de 99,2%. La 12 luni rata recurențelor a fost de 9,3% în cazul carcinoamelor tratate cu MAL-PDT și zero cu metoda clasică chirurgicală. Aspectul estetic a fost statistic superior în favoarea MAL-PDT la toate momentele evaluărilor. La 12 luni, 94,1% din leziunile tratate

days apart (red light, 75 J/cm<sup>2</sup>) or surgical excision were performed. Clinical response at 3 months was evaluated as well as the aesthetic result. Clinical remission rate was similar for the two methods 91% PDT vs. 98% surgery and 24 months recurrence rate was 10% for PDT vs. 2% for surgery. Aesthetic result was good/excellent in 85% of patients treated with PDT compared with 33% in surgery [17].

ALA-PDT can be used as adjuvant therapy in combination with Mohs surgery, as recently reported by Kuijpers et al. The four patients that underwent Mohs surgery for extensive CBC primarily had the central infiltrative tumor excised. After skin recovery ALA-PDT was used for area adjacent to the excision (2-5 cm). The technique resulted in complete clinical remission and excellent cosmetic results (follow-up period 27 months) [18].

A recent study presents a novel alternative of photodynamic therapy, using sunlight instead of (non-)specific light sources. PDT done at home has the potential to facilitate treatment and reduce pain due to activation of lower amounts of porphyrins. Furthermore, lower concentrations of MAL may reduce inflammation, making the patient more treatment compliant. The study compares clinical response rates and adverse effects of PDT using the two MAL concentrations of 8% and 16% and daylight exposure for 30 patients with actinic keratoses. Complete clinical response was recorded for 76.9% of the patients with 16% MAL and 79.5% with MAL 8% ( $p = 0.37$ ). Patients reported mild to moderate pain. No differences were noted in terms of pain and erythema depending on MAL concentration of [19].

In a study designed to compare PDT with surgical excision in the treatment of superficial skin cancers (8-20 mm), the clinical response at 3 months for patients receiving photodynamic therapy was 92.2%. For surgically treated patients, the clinical response was 99.2%. Recurrence rate at 12 months was 9.3% for carcinomas treated with MAL-PDT and zero for conventional surgery. Aesthetic appearance was statistically superior for MAL-PDT at all

cu MAL-PDT au avut un aspect clinic excelent sau bun, comparat cu un 59,8% al chirurgiei [20].

Într-un alt studiu, o echipă de dermatologi din Rotterdam folosește iluminarea fracționată, în două reprize, la 4 și 6 ore de la aplicarea MAL. Au fost tratate 552 de cancere de piele non-melanomice. Majoritatea erau CBC superficiale. După controlul la 12 luni s-a observat o rată a răspunsului clinic de 95%. Rata de răspuns pentru KA a fost de 98%, pentru CBC nodulare și boala Bowen a fost de 80 respectiv 84%. La 2 ani, rata de răspuns clinic complet pentru leziunile de KA a fost de 100%. Leziunile de boală Bowen mai mari de 2 cm au răspuns în proporție de 78% iar CBC superficiale, în procent de 91%. Răspunsul complet al leziunilor nodulare mari a fost mai mic, de aproximativ 50%. PDT cu iluminare fracționată este bine tolerată; numai câteva leziuni au necesitat anestezie locală în timpul tratamentului. Rezultatul cosmetic variază de la excelent la bun [8].

S-au propus câteva potențiale strategii de a crește rata succesului; dintre acestea, cea mai interesantă pare a fi îmbunătățirea penetrării cutanate folosind chiuretarea și folosirea unui ester lipofilic al ALA. Dimetil-sulfoxidul (DMSO) se dovedește a fi un potențator capabil al absorbției ALA. ALA-PDT ajutată de DMSO a crescut rata vindecării de la 67 la 90% pentru CBC mai mici de 2 mm și de la 34 la 50% pentru tumori mai groase. O rată de răspuns de 92% s-a obținut în tratamentul CBC nodulare de către Thiessen et al. folosind chiuretarea înainte de PDT. Două abordări diferite ale chiuretării sunt deseori descrise: debulking – îndepărtarea masei mari a tumorii, partea vizibilă și a doua tehnică, în care țesutul superficial friabil este blând îndepărtat fără intenția de a eradica celulele maligne. Ambele metode induc distrugerii minime în țesutul inconjurător. Cu toate că, numai chiuretajul nu poate fi un tratament decisiv în leziunile superficiale, combinația chiuretajului a priori PDT este considerată comună astăzi. Folosirea chiuretajului extins dincolo de marginile vizibile ale tumorii s-ar putea să fi contribuit la ratele mari de succes obținute. S-a ales această procedură datorită faptului că tumora se întinde microscopic în piele, și

evaluation times. At 12 months, 94.1% of lesions treated with MAL-PDT had an excellent or good clinical aspect, compared with 59.8% for surgery [20].

In another study, a team of dermatologists in Rotterdam used fractionated illumination on two time-points, 4 and 6 hours after application of MAL for 552 non-melanoma skin cancers that were mostly superficial BCC. After 12 months follow-up, a clinical response rate of 95% has been noted. Response rate was 98% for AK, 80% for nodular BCC and 84% for Bowen's disease. At two years, complete clinical response rate of AK lesions was 100%. Bowen's disease lesions larger than 2 cm had 78% while superficial BCC had 91% response rate. Complete response of large nodular lesions was as low as 50%. PDT with fractionated light was well tolerated, only a few lesions requiring local anesthesia during treatment. Cosmetic result varied from excellent to good [8].

Several potential strategies meant to increase success rate were suggested. The most interesting seems to be improving skin penetration by using curettage and a lipophilic ester of ALA. Dimethyl sulfoxide (DMSO) proved to be a capable absorption enhancer for ALA. ALA-PDT helped by DMSO had an increased healing rate from 67% to 90% for CBC less than 2 mm deep and 34 to 50% for larger tumors. A 92% response rate was achieved in the treatment of nodular BCC by Thiessen et al. using curettage before PDT. Two different approaches of curettage are often described: debulking - removal of large visible tumor mass and the second technique, where brittle superficial soft tissue is gently removed with no intention to eradicate malignant cells. Both methods induce minimal damage to surrounding tissue. Although curettage treatment only cannot be decisive in superficial lesions, the use of curettage prior to PDT is considered common today. Using curettage extended beyond visible tumor margins might have contributed to the high success rates achieved. This procedure was chosen since there is microscopic tumor extension into the skin and surrounding tissue

chiuretarea porțiunii înconjurătoare a dus la absorbție mai bună a ALA în țesutul tumoral. Chiuretajul s-a efectuat pentru a îndepărta partea superficială a epidermului cu distrugere minimă a țesutului profund, fapt reflectat de excelentul rezultat estetic obținut [21].

### **Aplicații terapeutice – indicații non-oncologice**

În contrast cu PDT aplicată la tumori, unde distrugerea celulară este principalul scop al terapiei, în tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale pielii, modularea funcțiilor celulare are probabil rolul principal. Protocoalele terapeutice diferă semnificativ de cele aplicate în cazul tumorilor. Dozele mai mici de fotosensibilizant și lumină alcătuiesc ceea ce numim "low-dose-PDT" pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii. Sunt necesare mai multe sesiuni pentru a obține un răspuns terapeutic iar efectele secundare vor fi mult reduse. Până acum, cele mai bune rezultate au fost obținute cu ALA. Pentru afecțiunile non-oncologice există încă o lipsă a trialurilor clinice controlate, dar sunt publicate numeroase raportari despre beneficiile terapeutice ale PDT, de exemplu acneea vulgară, sclerodermia localizată, psoriazisul sau verucile genitale, fără efecte secundare severe. În concluzie se constată că PDT este valoroasă și în tratarea afecțiunilor non-oncologice.

### **Psoriazis vulgar**

Datele din literatură referitoare la tratamentul psoriazisului vulgar sunt controversate. S-a arătat că ALA este capabil să penetreze stratul cornos parakeratotic în zona plăcii psoriatică și să se acumuleze selectiv în țesutul afectat.

Impactul PDT asupra psoriazisului nu este încă bine stabilit având în vedere că protocoalele terapeutice diferă semnificativ și nu s-au realizat studii clinice cu un număr mare de pacienți. Oricum, există avantaje potențiale pentru PDT în contrast cu iradierea UV, atâta timp cât nu există dovada creșterii riscului de cancer cutanat după aplicarea PDT. Unele investigații au arătat că numărul sesiunilor de tratament necesar pentru obținerea succesului terapeutic este mai mic, comparativ cu PUVA-terapia.

and curettage led to a better ALA absorption in the tumoral tissue. Curettage was performed to remove the superficial layer of the epidermis with minimal deep tissue destruction reflected by excellent aesthetic results obtained [21].

### **Therapeutic applications – non-oncological indications**

In contrast to the PDT applied to tumors, where cell destruction is the main goal of therapy in the treatment of inflammatory skin diseases, modulation of cellular functions probably has the lead role. Therapeutic protocols differ materially from those applied to tumors. Lower doses of photosensitizer and light compose what we call "low-dose-PDT for the treatment of inflammatory diseases. Several sessions are required to obtain a therapeutic response and side effects will be reduced. So far, the best results were obtained with ALA. For non-cancer diseases is still a lack of controlled clinical trials, but there are published numerous reports about the therapeutic benefits of PDT, such as acne vulgaris, localized scleroderma, psoriasis and genital warts without severe side effects. In conclusion it appears that PDT is valuable in treating non-oncological diseases.

### **Psoriasis vulgaris**

Current knowledge on the treatment of psoriasis are controversial. It was shown that ALA is able to penetrate in the parakeratotic horny layer and psoriatic plaque to accumulate selectively in the affected tissue.

The impact of PDT on psoriasis is not yet well established since treatment protocols differ significantly, and no clinical studies have been done with a large number of patients. However, there are potential advantages for PDT in contrast to UV irradiation, as long as there is no evidence of increased risk of skin cancer after application of PDT. Some investigations showed that the number of treatment sessions required to achieve therapeutic success is less, compared with PUVA-therapy.

## Acneea

În ultimul timp apar din ce în ce mai multe rapoarte asupra folosirii terapiei fotodinamice ca tratament al acestei afecțiuni. PDT în tratamentul acneei este bazat pe faptul ca Propionii bacterium acnes conține porfirine endogene, în particular coproporfirina III. Fototerapia este eficientă cu lumina din spectrul vizibil, în special lumina albastră. Problema este că lungimea de undă, scurtă, a luminii albastre nu penetrează suficient straturile cutanate, obținând un răspuns clinic modest (Fig. 1). Descriem în continuare câteva studii ce privesc subiectul în cauză.

Hongcharu et al. au tratat 22 de pacienți cu acnee vulgară, într-un studiu deschis prospectiv folosind ALA-PDT. Unsprezece pacienți au primit un singur tratament, ceilalți 11 au fost tratați de 4 ori. ALA 20% a fost aplicată sub pansament ocluziv timp de 3 ore după care

## Acne

Lately increasingly appear several reports on the use of photodynamic therapy in the treatment of this disease. PDT in the treatment of acne is based on the fact that Propionii bacterium acnes contains endogenous porphyrins, such as coproporphyrin III. Phototherapy is effective in visible light, particularly blue light. The problem is that the short wavelength of blue light does not penetrate skin layers, achieving a modest clinical response (Fig. 1). We describe below several studies concerning the subject matter.

Hongcharu et al. They treated 22 patients with acne vulgaris, in a prospective open study using ALA-PDT. Eleven patients received a single treatment, the other 11 were treated four times. 20% ALA was applied under occlusion for 3 hours after the surface was irradiated with red

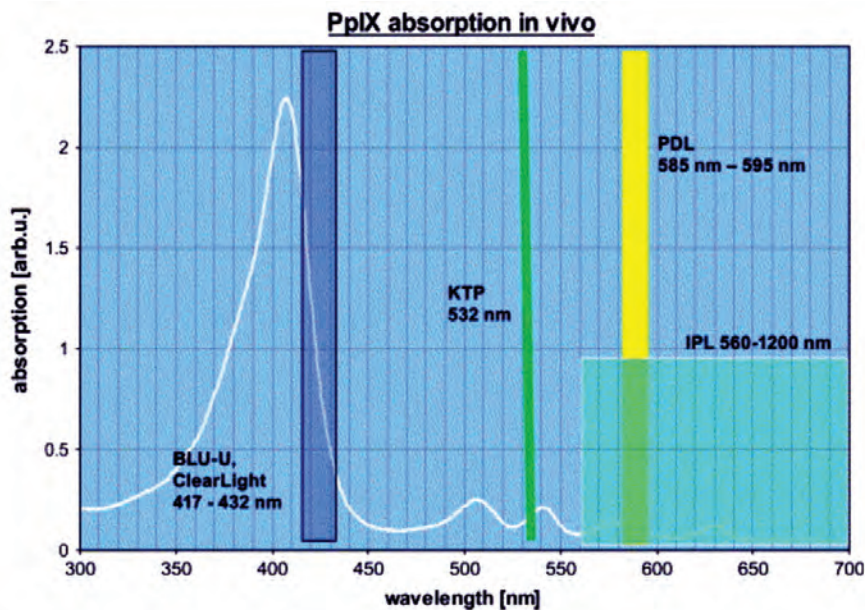


Fig. 1. Absorbția protoporfirinei IX in vivo. Peak-ul maxim al absorbției se înregistrează la 417-432 nm (lumină albastră BLU-U ClearLight). Peak-uri de absorbție mai mici apar la lungimi de undă mai mari, folosind KTP, PDL și IPL, ceea ce face PDT folositoare, având în vedere că lumina cu lungimi de undă mari penetrează mai bine straturile cutanate. (Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN, et al. The use of photodynamic therapy în dermatology: results of a consensus conference. J Drugs Dermatol 2006; 5: 140-54)

Fig. 1. Protoporphyrin IX absorption in vivo. The maximum absorption peak is recorded at 417-432 nm (blue light BLU-U ClearLight). Lower absorption peaks appear at larger wavelengths using KTP, PDL and IPL, making it useful for PDT, since the large wavelength light penetrates better the skin layers. (Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN, et al. The use of photodynamic therapy în dermatology: results of a consensus conference. J Drugs Dermatol 2006;5: 140-54)

suprafața a fost iradiată cu lumină roșie (550-700 nm cu 100J/cm<sup>2</sup>). Reacția fototoxică după ALA-PDT a fost selectiv restricționată la suprafețele conținând glande sebacee. Funcția glandelor sebacee a fost alterată și de asemenea a fost redus numărul de bacterii din folicul. Histopatologia a arătat deteriorarea acută citotoxică a glandei sebacee. S-a observat clinic o îmbunătățire semnificativă a leziunilor inflamatorii acneice după ALA-PDT care a fost susținută după multiple sesiuni de PDT pentru mai mult de 20 de săptămâni. În afara faptului că ALA-PDT a fost eficientă în tratamentul acneei, au fost raportate: durere, eritem, edem, hiperpigmentare, purpură sau rash acut acneiform [22].

Aceste rezultate au fost în concordanță cu cele constatate de Itoh et al. Douazeci și trei de pacienți cu acnee vulgară localizată pe față, rezistentă la terapia standard, au fost tratați cu ALA-PDT. S-a aplicat o emulsie cu ALA 20% pentru 4 ore și s-a iradiat cu lumină policromatică de la un bec halogen (600-700 nm, 17mW/cm<sup>2</sup> și 13J/cm<sup>2</sup>). La toți pacienții simptomatologia a regresat și nu au mai apărut noi comedoane, până la 6 luni după PDT [23]. S-au înregistrat efecte secundare notabile: durere, edem, formare de cruste, eritem și hiperpigmentare.

Într-un raport din 2006 [24] dermatologii au stabilit că "ALA-PDT determină (1) cele mai bune rezultate când este folosită pentru acnea inflamatorie și chistică și (2) un răspuns clinic moderat în cazul acneei comedoniene," de altfel, date recente arată că ALA-PDT a fost semnificativ eficientă în acnea comedoniană [25] dacă s-a folosit un long-pulsed PDL. Ei au stabilit de asemenea că "(1) recăderi acneiforme pot apărea după orice terapie, inclusiv ALA PDT, și (2) activarea folosind PDL produce cele mai bune rezultate în ALA-PDT pentru acnee, nefiind însă susținută de documentare riguroasă."

### Lichenul scleros

Eficiența PDT a fost raportată și pentru lichenul scleros. Douasprezece femei cu lichen scleros și prurit sever au fost tratate cu ALA 20% urmat de iradiere cu lumină de la un argon ion-pumped dye laser (635 nm, 70 mW/cm<sup>2</sup>, 80 J/cm<sup>2</sup>). Dacă pruritul nu s-a rezolvat după primul tratament, pacienții au fost rețrațați încă 1-3 săptămâni după prima sesiune. PDT a fost

light (550-700 nm 100J/cm<sup>2</sup>). Phototoxic reaction after ALA-PDT was selectively restricted to areas containing sebaceous glands. Sebaceous gland function was impaired and was also reduced the number of bacteria in the follicle. Histopathology revealed acute cytotoxic damage the sebaceous gland. Clinical studies have shown a significant improvement in inflammatory acne lesions after ALA-PDT therapy performed after multiple PDT sessions over a period of 20 weeks Besides the fact that ALA-PDT was effective in treating acne have been reported: pain, redness, swelling, hyperpigmentation, purpura or acute acneiform rash [22].

These results were consistent with those found by Itoh et al. Twenty-three patients with acne vulgaris localized on the front, resistant to standard therapy were treated with ALA-PDT. ALA emulsion was applied to 20% for 4 hours and was irradiated with polychromatic light from a halogen lamp (600-700 nm, and 13J/cm<sup>2</sup> 17mW/cm<sup>2</sup>). In all patients symptoms regressed and have not appeared new comedones, up to 6 months after PDT [23]. There were significant side effects: pain, swelling, crusting, erythema and hyperpigmentation.

In a 2006 report [24] dermatologists have stated that "ALA-PDT causes (1) the best results when used for inflammatory and cystic acne, and (2) a mild clinical response in comedone acne". Recent data indicates that ALA-PDT was significantly effective in comedone acne [25] if we use a long-pulsed PDL. It was also established that "(1) acneiform relapses can occur after any therapy, including ALA PDT, and (2) activation using the PDL produces the best results in ALA-PDT for acne, but these findings are not supported by rigorous documentation."

### Lichen sclerosus

PDT effectiveness was also reported for lichen sclerosus too. Twelve women with lichen sclerosus and severe pruritus were treated with 20% ALA followed by irradiation with light from an argon ion-pumped dye laser (635nm, 70mW/cm<sup>2</sup>, 80 J/cm<sup>2</sup>). If itching is not resolved

bine tolerată, chiar la 6-8 săptămâni de la ultima sedință pruritul s-a remis la 10 din 12 pacienți [26].

### **Rozaceea**

A fost efectuat un studiu având ca scop demonstrarea eficacității utilizării terapiei fotodinamice în tratamentul rozaceei. S-a folosit combinația MAL-PDT fără să fie folosite anestezice locale sau sistemice, în afara răcirii intermitente cu apă. Fiecare arie a pielii a fost tratată de 1-4 ori. Prima evaluare a fost făcută la 1-2 luni de la inițierea tratamentului, ulterior, pacienții fiind ținuți sub observație între 3 luni și 2 ani. Dintre cei 17 pacienți cu rozacee incluși în studiu (11 femei și 6 bărbați, cu vârstele cuprinse între 28 și 76 ani) la 10 s-au observat rezultate bune, la 4 mulțumitoare și la 3 slabe. Cincisprezece pacienți au raportat o reacție iritativă a pielii după fiecare sedință, dar în general tratamentul a fost bine tolerat [27].

### **Lupus eritematos discoid**

Un alt caz clinic studiat este cel al unei paciente în vârstă de 45 de ani, diagnosticată cu lupus eritematos discoid în urmă cu 3 ani, diagnostic ce a fost confirmat histopatologic. PDT a fost opțiunea terapeutică aleasă, fiind tratată inițial o zonă mică. Apoi s-a aplicat acid metilaminolevulinic și un pansament ocluziv timp de 3 ore, pielea fiind ulterior expusă luminii roșii. La evaluarea făcută după o săptămână s-a observat o îmbunătățire și s-a decis tratarea tuturor zonelor afectate folosind PDT. Au fost făcute sedințe săptămânale timp de 2 luni (8 în total) obținându-se rezultate remarcabile. Fotoexpunerile au fost bine tolerate, fiind prezent doar un ușor eritem, iar pacienta a dorit continuarea tratamentului. S-a continuat cu câte o sedință lunar, după 6 luni răspunsul clinic menținându-se cvasi-complet [7].

### **Reîntinerirea cutanată**

Subiect de mare amploare, a constituit obiectul studiului efectuat de cercetători coreeni [28]. În studiu au fost incluși 14 pacienți, având una până la trei keratoze actinice prezente pe față; leziunile au fost tratate cu ALA-PDT,

after the first treatment, patients were retreated further 1-3 weeks after the first session. PDT was well tolerated, even at 6-8 weeks after the last meeting itching resolved 10 of 12 patients [26].

### **Rosacea**

A study was conducted aiming to demonstrate the efficacy of photodynamic therapy used to treat rosacea. MAL-PDT combination was used without using any local or systemic anesthetics besides inconstant cooling with water. Each skin area was treated 1-4 times. The first evaluation was done at 1-2 months after starting treatment, then patients were observed from 3 months to 2 years. Of the 17 patients with rosacea included in the study (11 women and 6 men, aged between 28 and 76 years) 10 had good results, 4 had satisfactory results and 3 poor. Fifteen patients reported an irritating skin reaction after each session, but generally the treatment was well tolerated [27].

### **Discoid lupus erythematosus**

Another case studied is one of a female patient, aged 45, diagnosed with discoid lupus erythematosus 3 years ago, diagnosis was confirmed by histopathology. PDT was chosen as a therapeutic option, originally a small area being treated. Then was applied metilaminolevulinic acid and occlusion for 3 hours, skin being exposed to light red after that. On the assessment made after a week it was noticed an improvement and it was decided to treat all affected areas using PDT. Were made weekly meetings for 2 months (8 total) achieving remarkable results. Solar exposure was well tolerated, with only a mild erythema and the patient wished to continue treatment. We continued with one monthly meeting. After 6 months after the clinical response is almost completely maintained [7].

### **Skin rejuvenation**

Major topic, skin rejuvenation formed the subject of a study made by Korean researchers [28]. The study included 14 patients with one to three actinic keratoses on the face; lesions were treated with ALA-PDT, using as light source a

folosind ca sursă de iluminare o lampă cu halogen de 1200 W. S-au recoltat biopsii înainte și la o lună după terapie, prelucrate obișnuit sau cu tehnici de imunohistochimie. Grosimea medie a epidermului și infiltratul inflamator dermic s-au redus în urma terapiei. Volumul total al colagenului a crescut semnificativ în derm, în special procologenul I și III. Nivelul transformării factorului de creștere  $\beta$  dar și receptorii tip II ai acestuia s-au îmbunătățit în timp ce nivelurile matrix-metaloproteinazelor 1, 3 și 12 au scăzut. Aceste date sugerează că ALA-PDT este eficientă și în foto-reîntinerire.

halogen lamp of 1200 W. Biopsies were collected before and one month after therapy, commonly processed or with immunohistochemistry techniques. Average thickness of epidermis and dermal inflammatory infiltrates were reduced after therapy. The total volume of collagen in the dermis increased significantly, especially procologen I and III. The levels of growth factor  $\beta$  and its type II receptors have been improved while the levels of matrix-metalloproteinases 1, 3 and 12 have declined. These data suggest that ALA-PDT is effective in photo-rejuvenation.

Intrat în redacție: 18.10.2010

Received: 18.10.2010

## Bibliografie/Bibliography

1. Meyer-Betz, Friedrich (1913). "Untersuchungen über die Biologische (photodynamische) Wirkung des hamatoporphyrins und anderer Derivative des Blut- und Gallenfarbstoffs." Dtsch. Arch. Klin. Med. 112: 476-503.
2. P Babillas, M Landthaler, RM Szeimies; Photodynamic therapy in dermatology; *EJD* 2006; 16(4); 340-348
3. Moan, J.; Q. Peng (2003). in Thierry Patrice ; pp. 1-18
4. Allison, R. et al (2004). "Photosensitizers in clinical PDT" (PDF). Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (Elsevier) 1: 27-42
5. E.M. van der Snoek, D.J. Robinson, J.J. van Hellemond, H.A.M. Neumann; A review of photodynamic therapy in cutaneous leishmaniasis; *JEADV* 2008; 22(8); 918-921
6. M. Fernandez-Guarino; Photodynamic therapy does not induce repigmentation in three cases of facial vitiligo; *JEADV* 2008; 22(12): 1498-500
7. M Fernandez-Guarino, B. Perez-Garcia, A. Harto; Discoid lupus erythematosus: good response to treatment with photodynamic therapy; *JEADV* 2008; 22(9); 1142-1143
8. E.R.M. de Haas, H.C. de Vijlder, H.J.C.M. Sterenberg, H.A.M. Neumann, D.J. Robinson; Fractionated aminolevulinic acid – photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer; *JEADV* 2008; 22(4); 426-430
9. Babilas P., Landthaler M., Szeimies R.M. Actinic keratoses. *Hautarzt* 2003; 54(6): 551-60
10. Sidoroff A. Actinic keratosis. In: Calzavara-Pinton PG, Szeimies RM, Ortel B, eds. Photodynamic therapy and Fluorescence Diagnosis in Dermatology. Amsterdam: Elsevier, 2001: 199-216
11. Freeman M., Vinciullo C., Francis D., et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with a single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003; 14:99-106
12. Pariser D.M., Lowe N.J., Stewart D.M., et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227-32
13. Salim A., Leman J.A., McColl J.H., et al. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 319-24
14. Thiessen M.R., Schroeter C.A., Neumann HA. Photodynamic therapy with delta-aminolevulinic acid for nodular basal cell carcinoma using a prior debulking technique. *Br J Dermatol* 2000; 142: 338-9
15. Wang I., Bendsoe N., Klinteberg C.A., et al. Photodynamic therapy vs. Cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br. J Dermatol*; 144: 832-40
16. Soler A.M., Angell-Petersen E., Warloe T., et al. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylendiaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. *Photochem Photobiol* 2000; 71:724-9.
17. Rhodes L.E., de Rie M., Enstrom Y., et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140: 17-23.

18. Kuijpers D.I., Smeets N.W., Krekels G.A., et al. Photodynamic therapy as adjuvant treatment of extensive basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2004; 30:794-8.
19. Wiegell S.R., Hædersdal M., Eriksen P., Wulf H.C. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. 2009, Mar. 26; 96-102.
20. Szeimies R.M., Ibbotson S., Murrell D.F., et. al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up, *JEADV* 2008, 22: 1302-1311
21. Christensen E., Skogvol E., Viset T. et al. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid, dimethylsulfoxide and curettage in basal cell carcinoma: a 6-year clinical and histological follow-up. *JEADV*, 2009, 23: 58-66.
22. Hongcharu W., Taylor C.R., Chang Y., et al. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000; 115:183-92.
23. Itoh Y., Ninomiya Y., Tajima S., et al. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical delta-aminolevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. *Br J Dermatol* 2001; 144:575-9.
24. Nestor M., Gold M., Kauvar A., et al: The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol* 5. 140-154.2006.
25. Alexiades-Armenakas M.: Long-pulsed dye lasermediated photodynamic therapy combined with topical therapy for mild to severe comedonal, inflammatory, or cystic acne. *J Drugs Dermatol* 5. 45-55.2006.
26. Hillemanns P., Untch M., Prove F. et al. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 71-4.
27. Bryld L.E., Jemec G.B.E. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. *JEADV* 2007, 21: 1199-1202.
28. Park M.Y., Sohn S., Lee E.S., Kim Y.C. Photorejuvenation induced by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with actinic keratosis: A histologic analysis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 85-95.